－適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

「使用上の注意」改訂のお知らせ

経口抗凝血剤

処方せん医薬品注）

日本薬局方 ワルファリンカリウム錠

ワルファリンカリウム錠0.5mg「HD」
ワルファリンカリウム錠１mg「HD」
ワルファリンカリウム錠２mg「HD」

WARFARIN POTASSIUM TABLETS

2011年３月

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

ニプロファーマ株式会社

このたび、当社の経口抗凝血剤【**ワルファリンカリウム錠0.5mg「HD」、ワルファリンカリウム錠１mg「HD」、ワルファリンカリウム錠２mg「HD」**】（一般名：ワルファリンカリウム）の「使用上の注意」を**自主改訂**により下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

本剤のご使用に際しましては、添付文書の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

＜改訂のポイント＞
併　用　注　意　：　アプレピタント、エルロチニブ塩酸塩、納豆菌含有製剤を追記
その他の副作用　：　過敏症の項に「そう痒症」を追記

記

改訂後（＿＿下線：追加記載）

3.相互作用
2)**併用注意（併用に注意すること）**

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
鎮吐剤	アプレピタント	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を誘導する。
抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン	現行のとおり	現行のとおり
	タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩	現行のとおり	現行のとおり
	ゲフィチニブ		機序不明

改訂前

3.相互作用
2)**併用注意（併用に注意すること）**

薬効分類	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン		略	略
	タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩		略	略
	ゲフィチニブ			機序不明
	フルタミド			
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カペシタビン		略
		フルオロウラシル・テガフール等		略
	イマチニブメシル酸塩			略

改訂後（＿＿下線：追加記載）

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤	エルロチニブ塩酸塩	INR増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	フルタミド	現行のとおり	
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤 カペシタビン		現行のとおり
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤 フルオロウラシル テガフール等		現行のとおり
	イマチニブメシル酸塩		現行のとおり
その他の医薬品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	現行のとおり
	納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。
	インターフェロン	現行のとおり	現行のとおり
	ジスルフィラム		
	イプリフラボン		現行のとおり

4.副作用

2)**その他の副作用**

種類＼頻度	頻度不明
過敏症注2)	発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱

注2）このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

改訂前

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
その他の医薬品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	略
	インターフェロン	略	略
	ジスルフィラム		
	イプリフラボン		略

4.副作用

2)**その他の副作用**

種類＼頻度	頻度不明
過敏症注2)	発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱

注2）このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

【改訂の理由】

○「**併用注意**」の項

相手薬との整合を図るために、「鎮吐剤」の項を新設し「アプレピタント」を追記するとともに、「抗腫瘍剤」の項に「エルロチニブ塩酸塩」を、「その他の医薬品」の項に「納豆菌含有製剤」を追記致しました。

○「**その他の副作用**」の項

企業報告に基づき、「過敏症」の項に「そう痒症」を追記致しました。

以上

次頁より改訂した「使用上の注意」の全文を記載しておりますので、併せてご覧くださいますようお願い申し上げます。

「使用上の注意」全文

〔警　　告〕

本剤とカペシタビンとの併用により、本剤の作用が増強し、出血が発現し死亡に至ったとの報告がある。併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。（「3. 相互作用」の項参照）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）［本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。］
2. 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）［出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。］
3. 重篤な肝障害・腎障害のある患者［ビタミンK依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。］
4. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者［出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。］
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「2. 重要な基本的注意」及び「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
7. 骨粗鬆症治療用ビタミンK_2（メナテトレノン）製剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

※ **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

1. 血液凝固能検査（プロトロンビン時間及びトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。
2. プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、活性（%）以外の表示方法として、一般的にINR（International Normalized Ratio：国際標準比）が用いられている。INRを用いる場合、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、年齢、疾患及び併用薬等を勘案して治療域を決定すること。
3. ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、リスクとベネフィットのバランスを考慮して初回投与量を慎重に決定すること。なお、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましい。

※※【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1) 肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミンK欠乏時等［本剤の作用が増強することがある。］
2) ビタミンK摂取時等［本剤の作用が減弱することがある。］
3) 悪性腫瘍の患者［病態から凝血能の亢進状態になることがある。］
4) 産褥婦［出血しやすく、出血量が多くなることがある。］
5) 甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者［甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。］

※2. 重要な基本的注意

1) 併用注意の薬剤との併用により、本剤の作用が増強し、重篤な出血に至ったとの報告がある。本剤の作用増強が進展あるいは持続しないように十分注意し、適切な治療域へ用量調節すること。一方、本剤の作用減弱の場合も同様に作用減弱が進展あるいは持続しないように十分注意すること。
2) 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。
3) 出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミンK製剤の投与を要することがある。なお、脳出血等の重篤な出血を発現した場合には、必要に応じて、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置も考慮すること。これらの場合にも血栓再発に対し十分注意すること。
4) ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤を投与しないこと。
5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、事前に本剤による催奇形性、胎児の出血傾向に伴う死亡、分娩時の母体の異常出血の危険性について十分説明すること。（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組合せについて検討されているわけではない。抗凝血薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。なお、本剤（光学異性体のS体）は、主として肝薬物代謝酵素CYP2C9により代謝される。

1) **併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤 ・メナテトレノン（グラケー）	本剤の効果を減弱する。患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、骨粗鬆症治療用ビタミンK_2製剤の投与を中止すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子の生合成阻害作用と拮抗する。

※※2) **併用注意（併用に注意すること）**

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
催眠鎮静剤	バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系薬剤 ・フェノバルビタール等	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	抱水クロラール トリクロホスナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。

薬効分類	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤	カルバマゼピン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	プリミドン		
	フェニトイン	本剤の作用を減弱又は増強することがある。 また、フェニトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びフェニトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
	エトトイン	本剤の作用を増強することがある。 また、エトトインの作用を増強することがある。 併用する場合には血液凝固能の変動及びエトトインの中毒症状又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害する。
	バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固因子（フィブリノゲン）の肝生合成を減弱させる。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
解熱鎮痛消炎剤	アセトアミノフェン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	セレコキシブ		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	トラマドール塩酸塩		機序不明
	ブコローム		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
	メロキシカム ロルノキシカム		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	アスピリン イブプロフェン インドメタシン インドメタシンファルネシル エトドラク ケトプロフェン サリチル酸類 ジクロフェナクナトリウム スリンダク テノキシカム ナブメトン ナプロキセン ピロキシカム フルルビプロフェン メフェナム酸 モフェゾラク ロキソプロフェンナトリウム水和物等		相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
精神神経用剤	トラゾドン塩酸塩	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	メチルフェニデート塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	三環系抗うつ剤 ・アミトリプチリン塩酸塩等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	パロキセチン塩酸塩水和物		機序不明
	フルボキサミンマレイン酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤）		機序不明

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不整脈用剤	アミオダロン塩酸塩	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。 相手薬剤の甲状腺機能異常の副作用により甲状腺機能が亢進すると本剤の作用が増強される。
	プロパフェノン塩酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	キニジン硫酸塩水和物		機序不明
高脂血症用剤	コレスチラミン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が腸管内で本剤を吸着し本剤の吸収を阻害する。 相手薬剤が本剤の腸肝循環を妨げる。
	シンバスタチン フルバスタチンナトリウム ロスバスタチンカルシウム	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	フィブラート系：ベザフィブラート		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。
	フィブラート系：クリノフィブラート クロフィブラート フェノフィブラート等		機序不明
	デキストラン硫酸エステルナトリウム		相手薬剤の抗凝固（抗トロンビン）作用による。
消化性潰瘍用剤	オメプラゾール	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	シメチジン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4等を阻害する。
※※ 鎮吐剤	アプレピタント	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を誘導する。
ホルモン剤	副腎皮質ホルモン ・プレドニゾロン等	本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が血液凝固能を亢進させ、本剤の作用を減弱する。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。
	甲状腺製剤 ・レボチロキシンナトリウム水和物等	甲状腺機能低下症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が低下し、見かけ上本剤の作用が増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤がビタミンK依存性血液凝固因子の異化を促進する。
	抗甲状腺製剤 ・チアマゾール等	本剤の作用を増強することがある。 甲状腺機能亢進症の患者に相手薬剤を投与し甲状腺機能が正常化すると血液凝固能が亢進し見かけ上の本剤の作用が減弱することがある。 併用する場合には病態の変化に応じて血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の副作用である低プロトロンビン血症が出血傾向を助長することがある。 甲状腺機能が亢進すると血液凝固因子の合成及び代謝亢進により本剤の作用が増強することがある。 相手薬剤投与で甲状腺機能が正常化すると、増強されていた本剤の効果が減弱することがある。
	グルカゴン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	蛋白同化ステロイド ・ナンドロロンデカン酸エステル等		
	ダナゾール		相手薬剤が本剤の作用部位への親和性を増加させる。 相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の異化を促進する。 相手薬剤が抗凝固能を亢進するとの報告がある。
	男性ホルモン ・メチルテストステロン等		相手薬剤がビタミンK依存性凝固因子の合成抑制あるいは分解を促進する。
痔疾用剤	トリベノシド トリベノシド・リドカイン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
ビタミン剤	ビタミンK及びビタミンK含有製剤：フィトナジオン（ビタミンK_1）	本剤の作用を減弱するので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。
	ビタミンK及びビタミンK含有製剤：メナテトレノン（ビタミンK_2）		
	ビタミンK及びビタミンK含有製剤：経腸栄養剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤等		
抗血栓剤	血液凝固阻止剤：ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム	相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子阻害作用による。
	血液凝固阻止剤：低分子量ヘパリン ・ダルテパリンナトリウム等 ヘパリノイド ・ダナパロイドナトリウム		相手薬剤の血液凝固因子（第Ｘa因子等）阻害作用による。

薬効分類	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血栓剤	血液凝固阻止剤	Xa阻害剤 ・フォンダパリヌクスナトリウム	相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。
		抗トロンビン剤 ・アルガトロバン水和物		相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤	アスピリン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。 本剤が相手薬剤の副作用である消化管出血を助長することがある。 相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
		イコサペント酸エチル オザグレルナトリウム クロピドグレル硫酸塩 サルポグレラート塩酸塩 シロスタゾール チクロピジン塩酸塩 ベラプロストナトリウム リマプロスト　アルファデクス等	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には観察を十分に行い、相手薬剤の用量を調節するなど十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
	血栓溶解剤	ウロキナーゼ アルテプラーゼ モンテプラーゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
	乾燥濃縮人活性化プロテインC			相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）生成阻害作用による。
	トロンボモデュリン　アルファ			相手薬剤のプロテインC活性促進を介したトロンビン生成阻害作用による。
	バトロキソビン			相手薬剤の血液凝固因子（フィブリノゲン）分解作用による。
痛風治療剤	アロプリノール		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	プロベネシド			相手薬剤が本剤の腎尿細管分泌を阻害し尿中排泄を低下させる。
	ベンズブロマロン			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
酵素製剤	プロナーゼ ブロメライン		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
糖尿病用剤	スルホニル尿素系糖尿病用剤 ・グリベンクラミド ・グリメピリド ・クロルプロパミド ・トルブタミド等		本剤の作用を増強することがある。 また、相手薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合には相手薬剤の作用増強及び血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害し、本剤の作用を増強する。 本剤が相手薬剤の肝代謝を阻害し、相手薬剤の作用を増強する。
抗リウマチ剤	オーラノフィン		動物試験でオーラノフィンの急性毒性を増強したとの報告があるので、併用に注意すること。	機序不明
	レフルノミド		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の活性代謝物が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
※※ 抗腫瘍剤	アザチオプリン メルカプトプリン		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。 なお、相手薬剤が本剤の作用を増強したとの報告もある。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。 本剤の作用増強については、機序不明である。
	タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	ゲフィチニブ			機序不明
	エルロチニブ塩酸塩		INR増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	フルタミド		本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カペシタビン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
		フルオロウラシル テガフール等		機序不明
	イマチニブメシル酸塩			相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アレルギー用薬	ザフィルルカスト	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害する。
	トラニラスト		機序不明
	オザグレル塩酸塩水和物	相互に出血傾向を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の血小板凝集抑制作用による。
抗生物質製剤	アミノグリコシド系	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤の腸内細菌抑制作用によりビタミンK産生が抑制される。
	クロラムフェニコール系		
	セフェム系		
	テトラサイクリン系		
	ペニシリン系		
	マクロライド系：エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	マクロライド系：アジスロマイシン、テリスロマイシン等		機序不明
抗結核剤	リファンピシン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	アミノサリチル酸類 ・パラアミノサリチル酸カルシウム水和物等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序不明
	イソニアジド		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
化学療法剤	キノロン系抗菌剤：ナリジクス酸	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	キノロン系抗菌剤：オフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、レボフロキサシン水和物等		機序不明
	サルファ剤及びその配合剤 ・スルファメトキサゾール・トリメトプリム ・サラゾスルファピリジン等		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗真菌剤	グリセオフルビン	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する。
	アゾール系抗真菌剤：イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール等	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
抗HIV薬	ネビラピン	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP3Aに影響する。
	サキナビル サキナビルメシル酸塩 デラビルジンメシル酸塩 ホスアンプレナビルカルシウム水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	アタザナビル硫酸塩		機序不明
	リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の作用を変化させることがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
抗原虫剤	キニーネ塩酸塩水和物	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が肝の血液凝固因子合成を阻害する。
	メトロニダゾール		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
※※ その他の医薬品	ボセンタン水和物	本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。
	納豆菌含有製剤		納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。
	インターフェロン	本剤の作用を増強することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
	ジスルフィラム		
	イプリフラボン		機序不明

薬効分類	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物	アルコール		本剤の作用を減弱又は増強することがあるので、本剤服用中の飲酒には注意すること。	アルコールの慢性的摂取により、本剤の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の作用を減弱する。 アルコールによる肝機能の低下が本剤の作用を増強する。
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品		本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9、CYP3A4を誘導する。
	ビタミンK含有食品	納豆 クロレラ食品 青汁	本剤の作用を減弱するので、左記食品を避けるよう、患者に十分説明すること。	左記食品に含まれるビタミンKが本剤のビタミンK依存性凝固因子生合成阻害作用と拮抗する。
		上記以外のビタミンK含有食品	一時的に大量摂取すると本剤の作用を減弱することがあるので、患者に十分説明すること。	

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) **重大な副作用**（頻度不明）

(1) **出血**

脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミンK製剤投与、新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査（トロンボテスト等）を行うことが望ましい。

(2) **皮膚壊死**

本剤投与開始による早期にプロテインC活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓が生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテインC活性を確認することが望ましい。

(3) **肝機能障害、黄疸**

AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は休薬するなど、適切な処置を行うこと。

2) **その他の副作用**

	種類＼頻度	頻度不明
※※	**過敏症**[注2)]	発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
	肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇
	消化器	悪心・嘔吐、下痢
	皮膚	脱毛
	その他	抗甲状腺作用

注2）このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は胎盤を通過し、点状軟骨異栄養症等の軟骨形成不全、神経系の異常、胎児の出血傾向に伴う死亡の報告がある。また、分娩時に母体の異常出血があらわれることがある。]

2) 本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

本剤過量投与による出血には、ビタミンK製剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【本剤使用にあたって】

1. 患者への注意

使用上の注意記載内容のほか、次の事項について患者へ必要と考えられるアドバイスを行うこと。

1) 必ず指示された通りに服用すること（服用を忘れたときの対応の仕方も併せて）。
2) 定期的に診察を受け、凝血能検査（トロンボテスト等）を必ずしてもらうこと。
3) 手術や抜歯をするときは、事前に主治医に相談すること。
4) 創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。
5) 納豆、クロレラ食品及び青汁等は本剤の抗凝血作用を減弱させるので避けることが望ましい。

2. 他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、又は薬剤師に知らせること。

今後とも当社製品のご使用にあたって副作用等の有害事象をご経験の際には、当社MRまで、できるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

◎DSU（医薬品安全対策情報）No. 198掲載（平成23年４月中旬発行予定）
◎流通の関係上、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに日数を要することもございますので、何卒ご了承くださいますようお願い申し上げます。
◎改訂後の添付文書の情報は当社ホームページhttp：//www. np. nipro-pharma. co. jp/並びに医薬品医療機器情報提供ホームページhttp：//www. info. pmda. go. jp/にも掲載されます。