

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口抗凝固剤

日本薬局方 ワルファリンカリウム錠

ワルファリンK錠0.5mg「NP」

ワルファリンK錠1mg「NP」

ワルファリンK錠2mg「NP」

Warfarin Potassium Tablets

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 0.5mg「NP」：1 錠中 日本薬局方 ワルファリンカリウム 0.5mg 錠 1mg「NP」：1 錠中 日本薬局方 ワルファリンカリウム 1mg 錠 2mg「NP」：1 錠中 日本薬局方 ワルファリンカリウム 2mg
一般名	和名：ワルファリンカリウム（JAN） 洋名：Warfarin Potassium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013 年 2 月 15 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2014 年 2 月 3 日（販売名変更による） 販売開始年月日：2002 年 7 月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本 IF は 2023 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績	20
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名	2. 薬理作用	22
3. 構造式又は示性式	3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
4. 分子式及び分子量	4. 吸収	27
5. 化学名（命名法）又は本質	5. 分布	27
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	6. 代謝	27
	7. 排泄	28
III. 有効成分に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	28
1. 物理化学的性質	9. 透析等による除去率	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10. 特定の背景を有する患者	28
3. 有効成分の確認試験法，定量法	11. その他	28
IV. 製剤に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目	
1. 剤形	1. 血中濃度の推移	23
2. 製剤の組成	2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
4. 力価	4. 吸収	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	5. 分布	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	6. 代謝	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	7. 排泄	28
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8. トランスポーターに関する情報	28
9. 溶出性	9. 透析等による除去率	28
10. 容器・包装	10. 特定の背景を有する患者	28
11. 別途提供される資材類	11. その他	28
12. その他	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
V. 治療に関する項目	1. 警告内容とその理由	29
1. 効能又は効果	2. 禁忌内容とその理由	29
2. 効能又は効果に関連する注意	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
3. 用法及び用量	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意	5. 重要な基本的注意とその理由	30
	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
	7. 相互作用	32
	8. 副作用	44
	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
	10. 過量投与	45
	11. 適用上の注意	45
	12. その他の注意	46
	IX. 非臨床試験に関する項目	
	1. 薬理試験	47
	2. 毒性試験	47
	X. 管理的事項に関する項目	
	1. 規制区分	48
	2. 有効期間	48

3. 包装状態での貯法	48	14. 保険給付上の注意	50
4. 取扱い上の注意	48		
5. 患者向け資材	48	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	48	1. 引用文献	51
7. 国際誕生年月日	48	2. その他の参考文献	52
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価 基準収載年月日, 販売開始年月日	49	X II . 参考資料	
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	49	1. 主な外国での発売状況	53
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	50	2. 海外における臨床支援情報	53
11. 再審査期間	50	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	50	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	54
13. 各種コード	50	2. その他の関連資料	56

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 吸収曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
FDA	Food and Drug Administration of the United States : 米国食品医薬品局
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全症ウイルス (エイズウイルス)
HPLC	high-performance liquid chromatography : 高性能液体クロマトグラフィ、高速液体クロマトグラフィ
INR	international normalized ratio : 国際標準化比
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
S. D.	standard deviation : 標準偏差
SNRI	serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor : セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ワルファリンカリウムはオキシクマリン系の抗凝血薬で、本邦では1962年に発売されている。ワルファリンは、血液凝固能検査値に基づいて投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤であるが、ワルファリンに対する感受性は個体差が大きく、同一個人でも変化する。そのため、治療域を設定・維持するには、頻回の血液凝固能検査を実施しながらきめ細かい用量調節が必要な症例があるとされている。しかし、開発当初本邦では1mgと5mgの錠剤のみが販売されており、必要に応じて錠剤を分割投与する等の処方が行われていたため、これに伴う分割誤差や衛生上の問題等が指摘されていた。このような状況に鑑み、ニプロファーマ株式会社では、ワルファリン製剤の開発にあたり、きめ細かい用量調節をより簡便・効率的に行うことができるよう、3種の含量の異なる製剤（0.5mg錠、1mg錠及び2mg錠）の開発を計画した。2000年7月より開発検討に着手し、医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験等を実施し、2002年3月に承認を得て、2002年7月に販売を開始した。2011年6月には、「用法及び用量」に「小児における維持投与量」が追加承認され、また、2011年12月には「用法及び用量」の記載が、薬食審査発1107第6号（平成23年11月7日）の安全対策に係る通知に伴い改訂された。2014年2月に、製造販売承認をニプロ株式会社が承継し、それに伴いワルファリンカリウム錠0.5mg「HD」、同錠1mg「HD」及び同錠2mg「HD」の名称を、ワルファリンK錠0.5mg「NP」、同錠1mg「NP」及び同錠2mg「NP」へ変更した。

2. 製品の治療学的特性

- 本剤は、ビタミンK類似の構造を有し、肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子の生成を阻害することによって血液凝固を抑制する。したがって、本薬の抗凝血作用はビタミンK製剤によって拮抗される¹⁾。
- 臨床的には、血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防に有用性が認められている。
- 含量の異なる3種の錠剤（0.5mg、1mg及び2mg錠）により、0.5mg単位でのきめ細かな用量調節が可能となる。
- 重大な副作用としては、出血、皮膚壊死、カルシフィラキシス、肝機能障害、黄疸、急性腎障害が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 3種類の含量の異なる製剤を開発することにより、用量調節のための錠剤分割に伴う下記の問題点が解消される。
 - ・未分割時の剤形含量と服用量が異なるための服用間違いのおそれ
 - ・分割誤差の発生
 - ・分割時における衛生上の問題

- ・分割後の製剤識別性
- ・院内包装の煩雑さ 等

○0.5mg 錠の PTP シートの表面ポケット部に突起を付け高齢者・視力低下・視覚障害を有する患者において製剤の識別を容易にしたユニバーサル PTP シートを使用。

○調剤時の煩雑さを解消し、調剤の効率化に役立つ。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 : ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」

ワルファリン K 錠 1mg 「NP」

ワルファリン K 錠 2mg 「NP」

(2) 洋 名 : Warfarin Potassium Tablets

(3) 名称の由来 : 有効成分であるワルファリンカリウムに剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

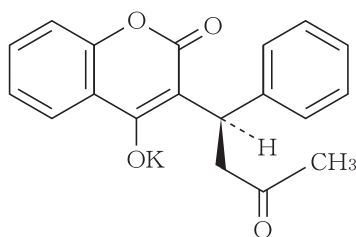
2. 一般名

(1) 和 名(命名法) : ワルファリンカリウム (JAN)

(2) 洋 名(命名法) : Warfarin Potassium (JAN)

(3) ステム (stem) : anticoagulants, dicoumarol derivatives : -arol

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{15}KO_4$

分子量 : 346.42

5. 化学名(命名法)又は本質

Monopotassium(1*RS*)-2-oxo-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)chromen-4-olate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすい。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 7.2～8.3 である。

旋光性：水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

乾燥減量：4.5%以下（1g、105℃、3 時間）¹⁾。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって淡黄色になる。

3. 有効成分の確認試験法，定量法¹⁾

確認試験法

日本薬局方の医薬品各条の「ワルファリンカリウム」確認試験法による。

定量法

日本薬局方の医薬品各条の「ワルファリンカリウム」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	性 状	外形・大きさ		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		識別コード		
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」	桃色の割線入り素錠			
		8.0	3.3	200
		HD-371		
ワルファリン K 錠 1mg 「NP」	白色の割線入り素錠			
		8.0	3.3	200
		HD-372		
ワルファリン K 錠 2mg 「NP」	淡黄色の割線入り素錠			
		8.0	3.3	200
		HD-373		

(3) 識別コード

上記表に記載

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	有 効 成 分	添 加 剤	
ワルファリン K 錠 0.5mg「NP」	1 錠中 日本薬局方 ワルファリンカリウム 0.5mg	乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポビドン、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	赤色 102 号
ワルファリン K 錠 1mg「NP」	1 錠中 日本薬局方 ワルファリンカリウム 1mg		—
ワルファリン K 錠 2mg「NP」	1 錠中 日本薬局方 ワルファリンカリウム 2mg		黄色三二酸化鉄、リボフラビン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」²⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状（桃色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	—	—	適合
含量均一性試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	99.6～ 101.0	100.0～ 100.1	99.5～ 100.0	96.5～ 97.1

(n=3)

バラ包装：包装形態（ガラス製褐色瓶、ポリプロピレンキャップ）

項目及び規格	開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状（桃色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	—	—	適合
含量均一性試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	99.6～ 101.0	100.9～ 101.0	100.5～ 100.7	100.1～ 100.4

(n=3)

②ワルファリン K 錠 1mg 「NP」³⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状（白色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	—	—	適合
含量均一性試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	99.3～ 99.4	99.9～ 100.4	99.3～ 100.0	98.7～ 98.9

(n=3)

バラ包装：包装形態（ガラス製褐色瓶、ポリプロピレンキャップ）

項目及び規格	開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状（白色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	—	—	適合
含量均一性試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	99.3～ 99.4	99.8～ 100.4	99.3～ 99.5	99.8～ 100.1

(n=3)

③ワルファリン K 錠 2mg 「NP」⁴⁾

着色剤変更後 バラ包装：包装形態（ガラス製褐色瓶、ポリプロピレンキャップ）

項目及び規格	開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状（淡黄色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	96.8	96.5	96.5	97.4

(n=1)

〈参考〉着色剤変更前 加速試験⁵⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状（淡黄色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	—	—	適合
含量均一性試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	100.2～ 100.8	100.4～ 100.9	100.7～ 101.3	100.1～ 100.4

(n=3)

バラ包装：包装形態（ガラス製褐色瓶、ポリプロピレンキャップ）

項目及び規格	開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
性状（淡黄色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	—	—	適合
含量均一性試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	100.2～ 100.8	100.5～ 101.4	101.4～ 101.7	100.4～ 100.5

(n=3)

長期保存試験

試験条件：室温（1～30℃）

①ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」⁶⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミ袋）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（桃色の錠剤）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95～105％）	99～100	98～99	99	99～100	100～101

(n=3)

バラ包装：最終包装形態（内包装：ガラス製褐色瓶、ポリプロピレンキャップ（シリカゲル入）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（桃色の錠剤）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95～105％）	97～99	97～100	97～101	98～101	98～99

(n=3)

②ワルファリン K 錠 1mg 「NP」⁷⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミ袋）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（白色の錠剤）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95～105％）	99～100	98～99	99～100	99～100	100～101

(n=3)

バラ包装：最終包装形態（内包装：ガラス製褐色瓶、ポリプロピレンキャップ（シリカゲル入）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（白色の錠剤）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95～105％）	99～100	99～101	98～99	99～100	99～100

(n=3)

③ワルファリン K 錠 2mg 「NP」⁸⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミ袋）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（淡黄色の錠剤）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95～105％）	99～100	98～99	99～100	99～100	98～99

(n=3)

バラ包装：最終包装形態（内包装：ガラス製褐色瓶、ポリプロピレンキャップ（シリカゲル入）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
性状（淡黄色の錠剤）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95～105％）	99～100	99	98～99	98～99	99

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験〔室温（1～30℃）、3 年間〕の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」⁹⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75%RH/25℃	遮光・開放	3 カ月	含量 約 4.7%低下 (規格内) 硬度 約 61.3%低下 (規格内)
光	60 万 lx・hr (2000lx)	透明・気密容器		変化なし

②ワルファリン K 錠 1mg 「NP」¹⁰⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75%RH/25℃	遮光・開放	3 カ月	含量 102%→98% (規格内) 硬度 89.4N→31.2N に低下 (規格内)
光	60 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

③ワルファリン K 錠 2mg 「NP」¹¹⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	遮光・気密容器	3 カ月	溶出性 変化あり (規格外)
湿度	75%RH/25℃	遮光・開放	3 カ月	硬度 79.0N→28.4N に低下 72.6N→25.4N に低下 76.2N→29.2N に低下 (規格内)
光	60 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における同等性

①ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」¹²⁾

②ワルファリン K 錠 2mg 「NP」¹³⁾

(「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号」)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験第1液	500mL	37±0.5℃
		pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験第2液		
		水		
	100rpm	pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		

判定基準：溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1) 平均溶出率

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってワルファリン K 錠 0.5mg「NP」、同錠 2mg「NP」とワーファリン錠 1mg の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

③ワルファリン K 錠 1mg「NP」¹⁴⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験第1液	500mL	37±0.5℃
		pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験第2液		
		水		
	100rpm	pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、ワーファリン錠 1mg の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、同等とする。

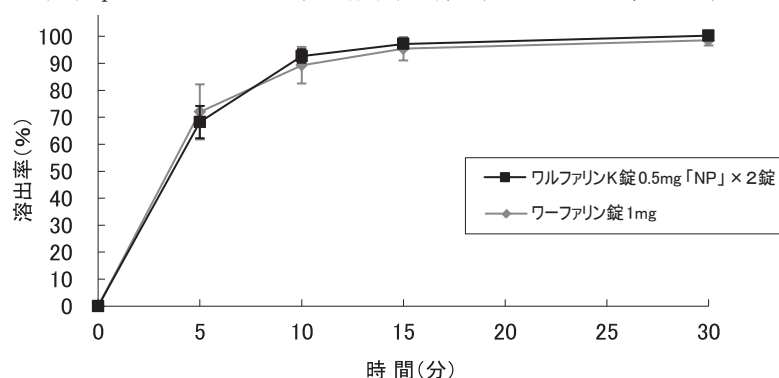
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

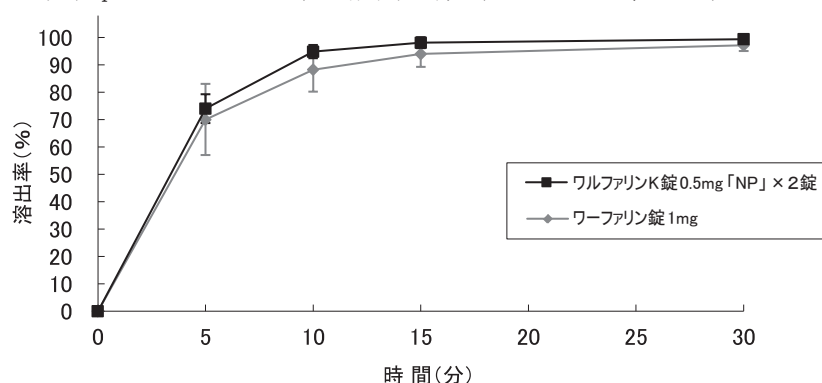
試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってワルファリン K 錠 1mg 「NP」とワーファリン錠 1mg の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

①ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」¹²⁾

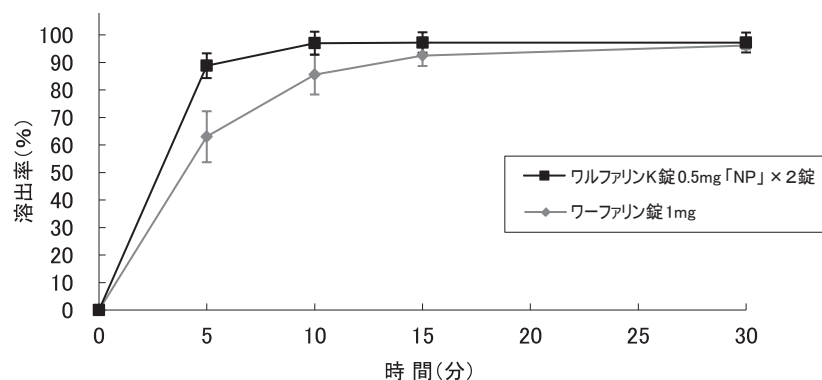
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



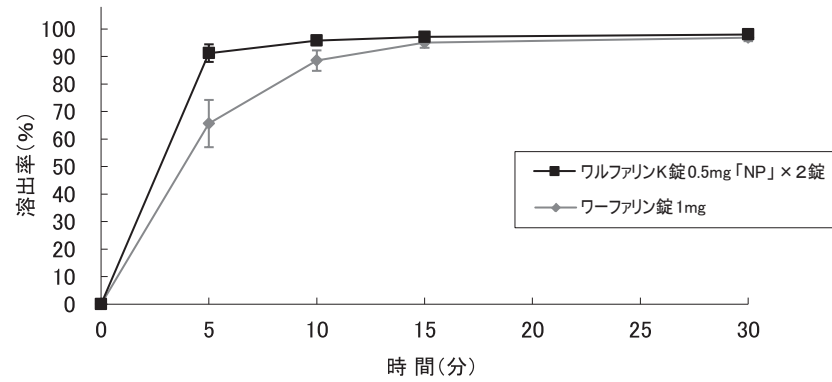
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



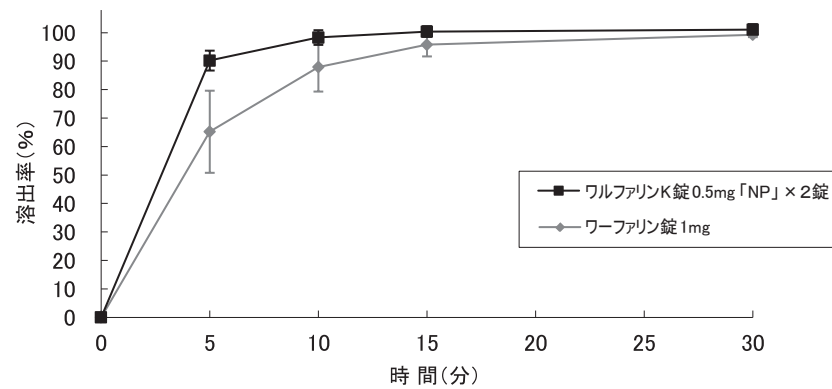
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



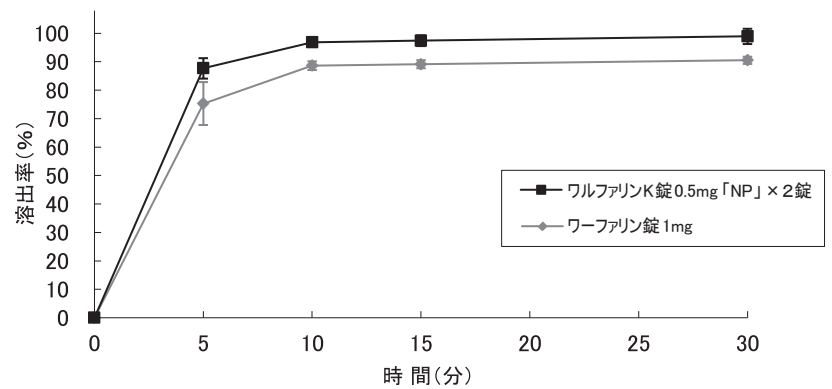
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

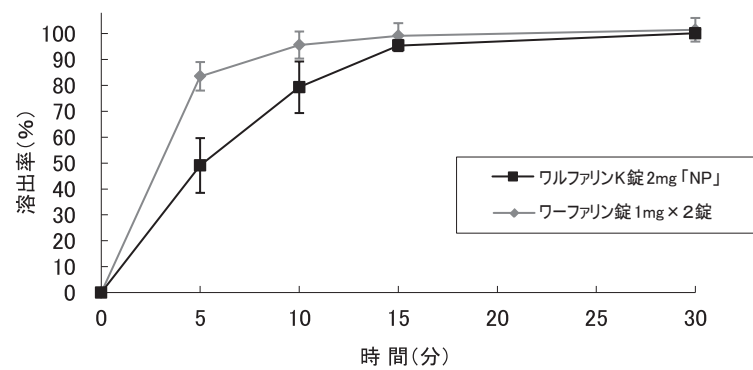


試験液 pH5.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

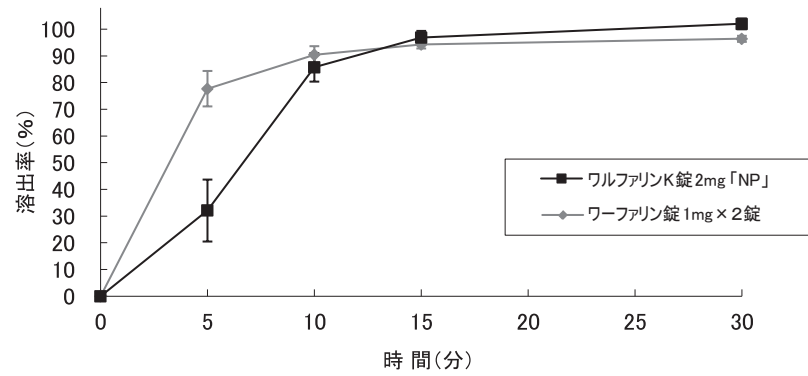


②ワルファリン K 錠 2mg 「NP」¹³⁾

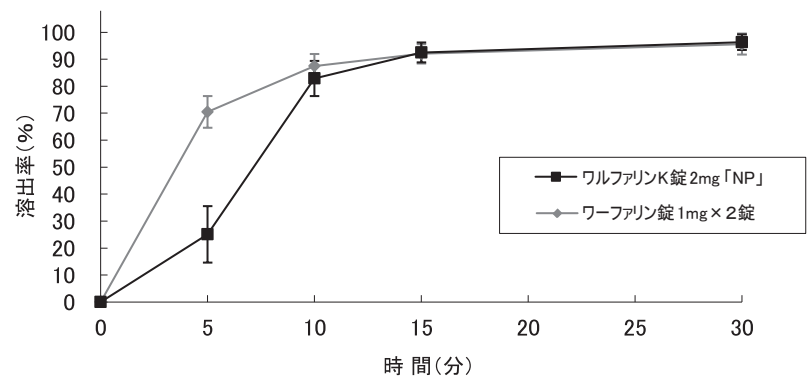
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



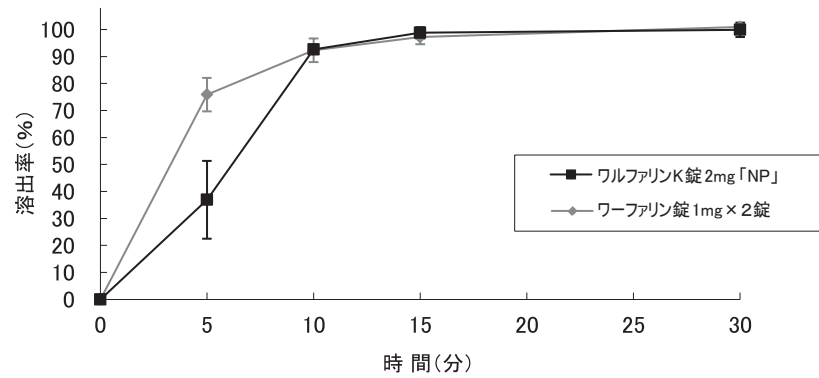
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



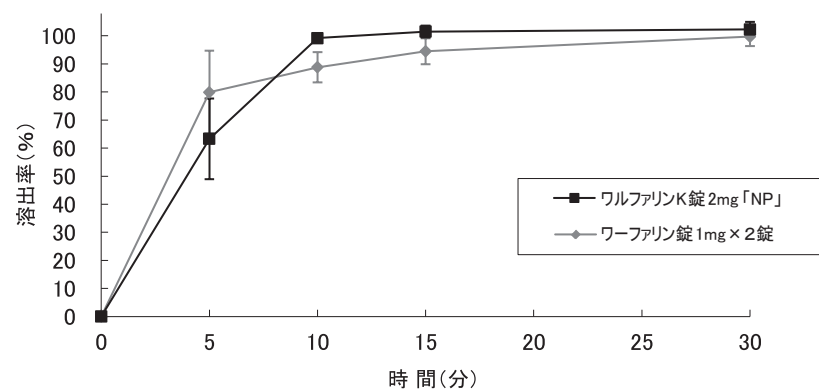
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



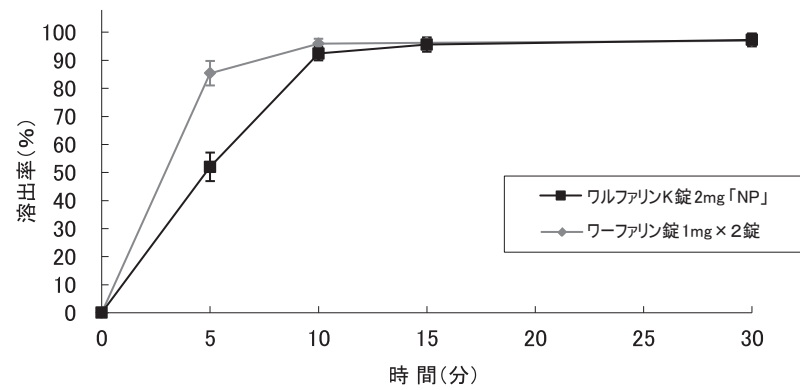
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

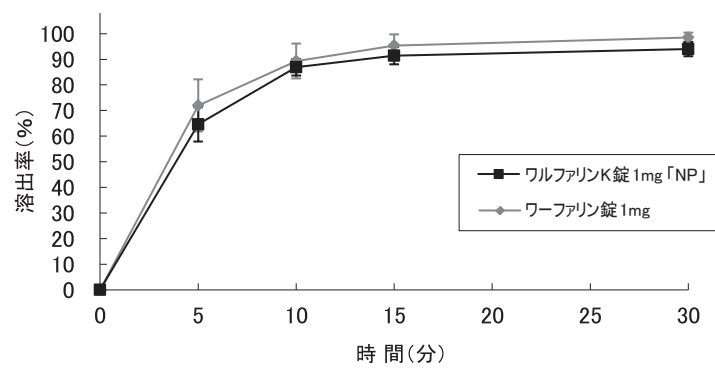


試験液 pH5.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

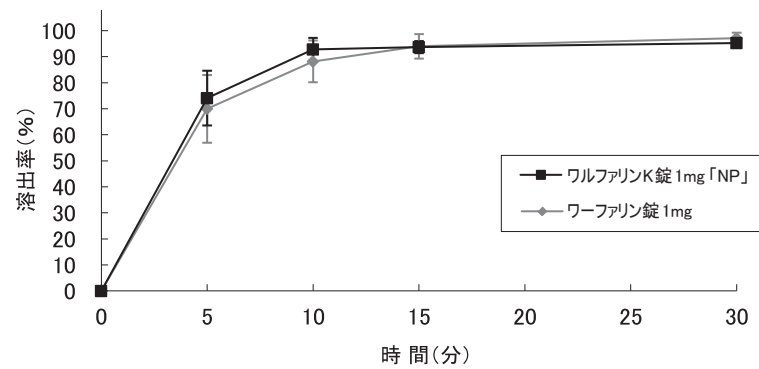


③ワルファリン K 錠 1mg 「NP」¹⁴⁾

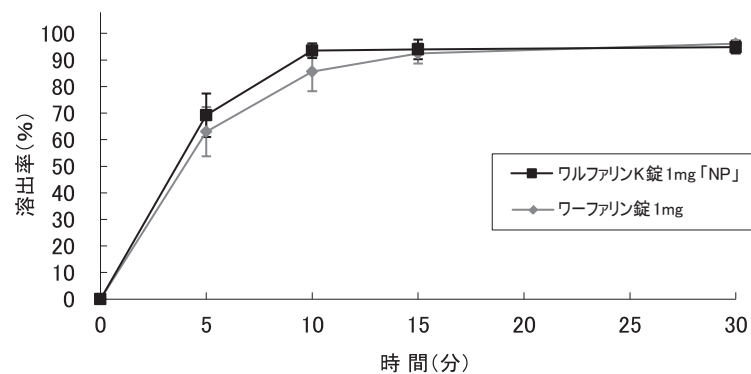
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



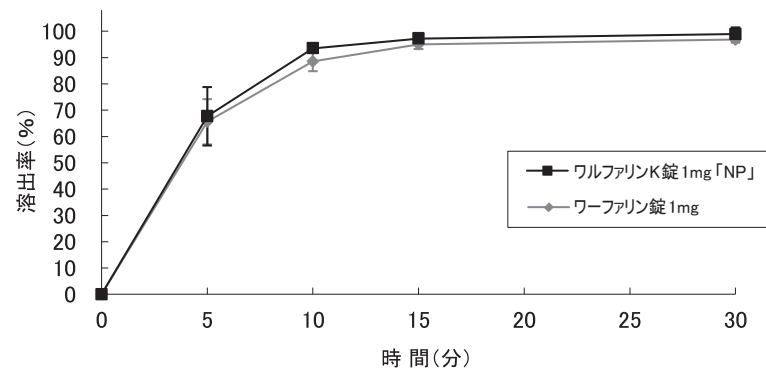
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



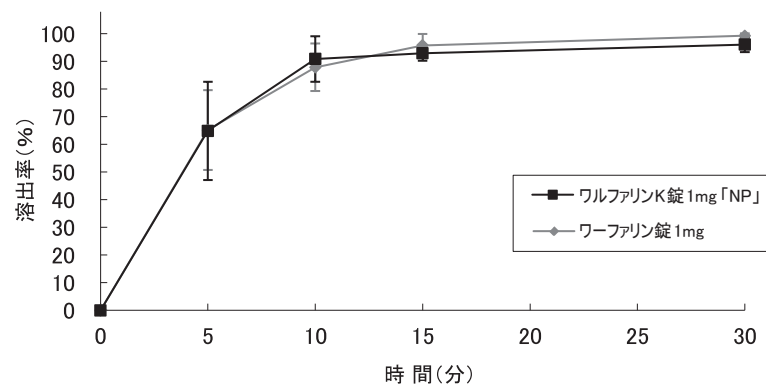
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



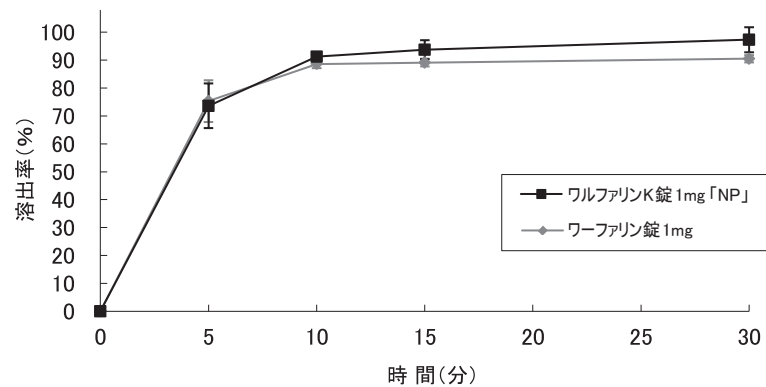
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH5.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



〈公的溶出規格への適合〉

ワルファリン K 錠 0.5mg・1mg・2mg 「NP」

方法 : 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液 : 水 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果 : 15 分以内に 80%以上溶出した。

ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」、同錠 1mg 「NP」 及び同錠 2mg 「NP」 は、日本薬局方医薬品各条に定められたワルファリンカリウム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

22. 包装

〈ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ワルファリン K 錠 1mg 「NP」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ワルファリン K 錠 2mg 「NP」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム、ポリエチレン

バラ包装

容器：褐色ガラス

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法・用量

本剤は、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）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。

初回投与量を1日1回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。

成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常1～5mg1日1回である。

小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。

12カ月未満：0.16mg/kg/日

1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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、治療域を逸脱しないように、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること。

7.2 プロトロンビン時間及びトロンボテストの検査値は、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。

7.3 成人における維持投与量は1日1回1～5mg程度となることが多い。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内臨床成績（静脈血栓に対する効果）

網膜静脈血栓症の視力の改善に有効であった¹⁵⁾。

17.1.2 海外臨床成績（静脈血栓に対する効果）

血栓性静脈炎、心筋梗塞、冠不全及び肺梗塞の患者の症候の消失に有効であった¹⁶⁾。

17.1.3 海外臨床試験（心筋梗塞における冠状動脈閉塞に対する効果）

急性心筋梗塞入院患者 92 例を対象に、心筋梗塞後の腓静脈血栓症の予防効果について検討した。その結果トロンボテスト値 5～15%に維持した投与群は、静脈血栓症検出 3 例（6.5%）で、非投与群の 10 例（22%）に比較して有意（ $p < 0.05$ ）な抗血栓効果を認めた¹⁷⁾。

また、近年の長期抗凝固薬療法の無作為臨床試験成績として、心筋梗塞患者 1,214 例を対象とし、プラセボ投与群に比べ全死亡率、再梗塞、脳血管障害の各々の減少率は、24%（ $p = 0.027$ ）、34%（ $p = 0.0007$ ）、55%（ $p = 0.0015$ ）であったとの報告がある¹⁸⁾。

17.1.4 海外臨床試験（非弁膜症性心房細動における脳塞栓症等の全身性塞栓症の予防に対する効果）

ワルファリン低用量と抗血小板剤の併用群と、ワルファリンの通常用量群との脳梗塞、全身性塞栓の年間発現率を比較した。年間発現率は併用群では 7.9%、通常用量群では 1.9%であった¹⁹⁾。

17.1.5 国内臨床成績（人工弁置換術後の抗凝固薬療法に対する成績）

1,000 例を超える人工弁置換術後の抗凝固薬療法の報告で血栓塞栓症の年間発症率は 1.4%との成績が報告されている²⁰⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

クマリン系（ジクマロール）、インダンジオン系（アニシンジオン）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

18.1 作用機序

ワルファリンは、ビタミン K 作用に拮抗し肝臓におけるビタミン K 依存性血液凝固因子（プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ、及び第Ⅹ因子）の生合成を抑制して抗凝固効果及び抗血栓効果を発揮する。

また、ワルファリンによって血中に遊離する PIVKA（Protein induced by Vitamin K absence or antagonist：プロトロンビン前駆体）が増加することにより抗凝固作用及び血栓形成抑制作用を持つ²¹⁾。

（2）薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗凝固作用

ワルファリンカリウムは、ウサギに 2mg/kg を経口投与した後 6～18 時間にわたってプロトロンビン時間の延長が認められた²²⁾。

18.3 血栓形成抑制作用

家兎の頸動脈を結紮して血栓を形成させ、ワルファリンナトリウムを 13～20mg/kg/週の用量で 10～30 日間投与し、血栓成長におよぼす影響を検討した結果、プロトロンビン活性が 15%未満に抑制された例では血栓重量が有意に減少した²³⁾。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 〈ワルファリンカリウム錠〉

健康成人男子（CYP2C9 *3 遺伝子型を示さない者）にワルファリンカリウム 0.5mg、1mg 又は 5mg を絶食下单回経口投与した際、投与後 0.5 時間で最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）に到達し、55～133 時間の半減期で消失した²⁴⁾。

ワルファリンカリウムの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	AUC_{0-144} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
0.5	24	69±17	0.50 (0.25-2.00)	1734±321	133±42
1	22	135±32	0.50 (0.25-1.00)	3442±570	95±27
5	24	685±173	0.50 (0.25-4.00)	21669±3851	55±12

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値（最小値-最大値）

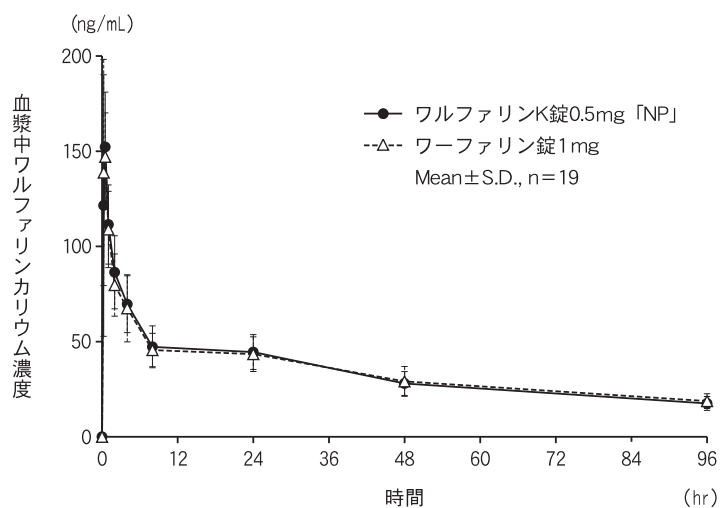
生物学的同等性試験

生物学的同等性試験ガイドライン

（「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号」）

①ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」¹²⁾

ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」2 錠とワルファリン錠 1mg1 錠（ワルファリンカリウムとして 1mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して、HPLC 法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ AUC_{0-96hr} 、 $C_{\max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



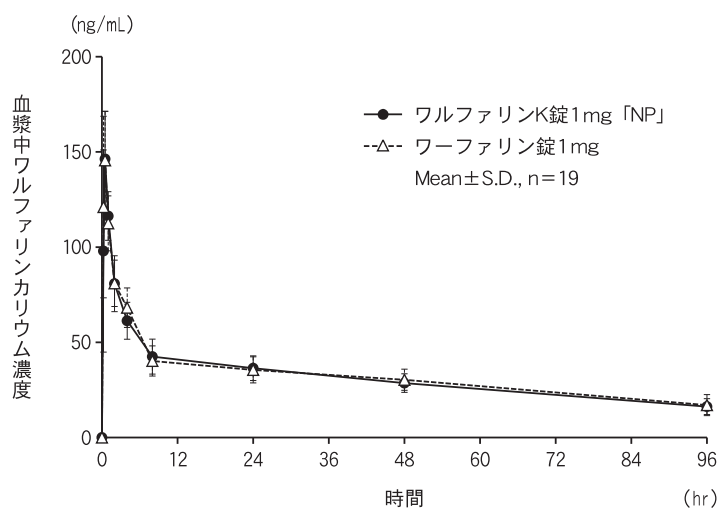
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0 \rightarrow 96hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」	3301.404 ± 651.668	163.825 ± 35.571	0.43 ± 0.18	57.014 ± 8.958
ワーファリン錠 1mg	3316.786 ± 638.387	164.533 ± 35.847	0.41 ± 0.19	62.483 ± 14.354

(Mean ± S. D. , n=19)

血漿中濃度ならびに AUC 、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②ワルファリン K 錠 1mg 「NP」¹⁴⁾

ワルファリン K 錠 1mg 「NP」とワーファリン錠 1mg のそれぞれ 1 錠（ワルファリンカリウムとして 1mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して、HPLC 法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow 96hr}$ 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



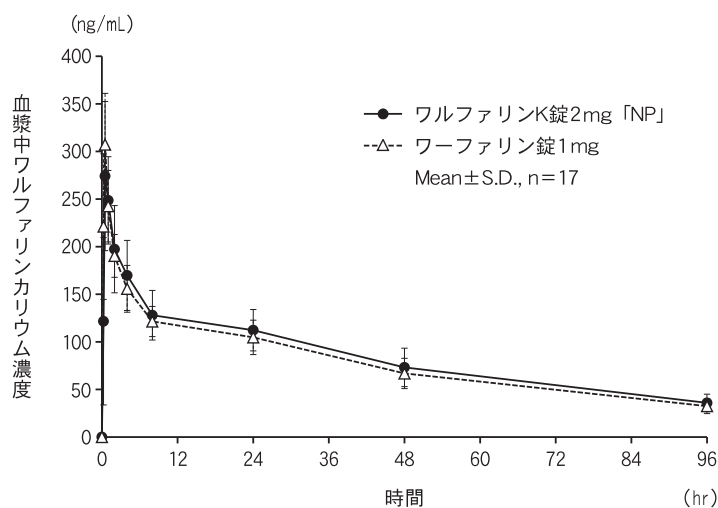
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→96hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ワルファリン K 錠 1mg 「NP」	3041.755±509.977	152.084±24.744	0.53±0.23	62.832±14.890
ワーファリン錠 1mg	3106.997±511.227	155.375±29.140	0.46±0.17	62.811±13.838

(Mean±S. D., n=19)

血漿中濃度ならびに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

③ワルファリン K 錠 2mg 「NP」¹³⁾

ワルファリン K 錠 2mg 「NP」 1 錠とワーファリン錠 1mg2 錠（ワルファリンカリウムとして 2mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して、HPLC 法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→96hr}、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→96hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ワルファリン K 錠 2mg 「NP」	8147.164±1608.276	287.515±65.404	0.74±0.26	44.397±7.332
ワーファリン錠 1mg	7599.852±1222.147	311.441±49.948	0.49±0.16	43.194±5.804

(Mean±S.D., n=17)

血漿中濃度ならびに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

ワルファリンは、経口投与後、上部消化管より極めて良く吸収される²⁵⁾（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6)授乳婦」の項参照。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

血漿中では97%がアルブミンと結合して存在する²⁵⁾（外国人データ）。[9.8 参照]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

ワルファリンの代謝は、アセトニル基の還元によるワルファリンアルコールへの変換と6-あるいは7-ヒドロキシワルファリンが主である^{26)、27)}（外国人データ）。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率

16.4 代謝

ワルファリンの代謝に関与する主な肝薬物代謝酵素 CYP の分子種は CYP2C9（光学異性体の S 体）であり、CYP1A2、CYP3A4（光学異性体の R 体）も関与することが報告されている²⁸⁾（外国人データ）。 [10. 参照]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

尿中への未変化体の排泄率は、ごく微量である²⁵⁾（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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。[10.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。]
- 2.2 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、重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。]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 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。]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.8 骨粗鬆症治療用ビタミンK₂（メナテトレノン）製剤を投与中の患者 [8.5、10.1 参照]
- 2.9 イグラチモドを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.10 ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。抗凝固薬療法施行中に、新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、血液凝固能の変動に注意すること。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 出血等の副作用があらわれることがあるので、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）を実施し、血液凝固能管理を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.5 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。
[2.8、10.1 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

本剤の作用が増強されることがある。

9.1.2 悪性腫瘍の患者

悪性腫瘍の患者では、血液凝固能の亢進により血栓傾向となる一方で、腫瘍関連出血を生じることがある。また、全身状態や摂食状況の変化に伴う血液凝固能の変動を生じることがある。

9.1.3 産褥婦

出血しやすく、出血量が多くなることがある。

9.1.4 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、血液凝固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）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。[2.3 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。
[2.4 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖機能を有する者

妊娠する可能性のある女性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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.7 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

9.7.1 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。

9.7.2 新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ビタミン K 欠乏時の新生児に投与した場合、本剤の作用が増強されるおそれがある。新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に注意し慎重に投与すること。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。[16.3 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤（光学異性体の S 体）は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。
[16.4 参照]

（1）併用禁忌とその理由

10.1 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） [2.8、8.5 参照]	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。
イグラチモド （ケアラム） [2.9 参照]	本剤の作用を増強することがある。 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、イグラチモドを投与しないこと。	機序は不明である。
ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤） （フロリードゲル経口用、フロリード F 注、オラビ錠口腔用） [2.10 参照]	本剤の作用を増強することがある。また、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もある。 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、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤・錠剤）を投与しないこと。	ミコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）			
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。
抗てんかん剤	カルバマゼピン プリミドン	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。
	フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物	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。

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤	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。	機序は不明である。
	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		機序は不明である。
	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。

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
解熱鎮痛消炎剤	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		
	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		
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。	機序は不明である。
	メチルフェニデート塩酸塩		相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等		
	選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） パロキセチン塩酸塩水和物 フルボキサミンマレイン酸塩等		相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。また、フルボキサミンマレイン酸塩は、本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。
	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） デュロキセチン塩酸塩等		相手薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		機序は不明である。

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		機序は不明である。	
高脂血症用剤	コレステラミン	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。	機序は不明である。	
	ファイブ 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。
			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	機序は不明である。
	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 ホスアプレピタントメグルミン	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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を誘導する。	

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序は不明である。
	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。

薬剤名等			臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホルモン剤	男性ホルモン メチルテストステロン等		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。	機序は不明である。
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依存性凝固因子生成阻害作用と拮抗する。
		メナテトレノン（ビタミンK ₂ ）		
		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。
		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。
		Xa阻害剤 フォンダパリヌクスナトリウム エドキサバントシル酸塩水和物 リバーロキサバン アピキサバン		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 ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩		相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。

薬剤名等			臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血栓剤	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 サルボグレラート塩酸塩 シロスタゾール チカグレロル チクロピジン塩酸塩 プラスグレル塩酸塩 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		
	血栓溶解剤	ウロキナーゼ アルテプラゼ モンテプラゼ等		相手薬剤のフィブリン溶解作用による。
	アンチトロンビン製剤			相手薬剤の血液凝固因子の活性阻害作用による。
	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。
	パトロキソビン			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。

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痛風治療剤	ベンズブロマロン	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	動物実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。	機序は不明である。
	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	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。	機序は不明である。

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。	機序は不明である。
	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。また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウムでは、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血や INR 上昇に至ったとの報告もあるので、十分注意すること。	
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カペシタビン [1. 参照]		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 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム等		
	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。	
アレルギー用薬	トラニラスト		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。	機序は不明である。
	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。	
		アジスロマイシン テリスロマイシン等	機序は不明である。	

薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
抗結核薬	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。	機序は不明である。	
	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	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。	ナリジクス酸	相手薬剤が本剤の血漿蛋白からの遊離を促進する。
	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		機序は不明である。	
	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 ホスフルコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール硝酸塩（膾坐剤・クリーム剤）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。	

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗 H I V 薬	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		機序は不明である。
	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		機序は不明である。
	レカネマブ（遺伝子組換え）	相手薬投与中に脳出血を発現した場合、本剤が出血を助長するおそれがある。併用時には脳出血の副作用に注意すること。	相手薬の副作用として脳出血の報告がある。併用により本剤が出血を助長する可能性がある。
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。

薬剤名等			臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物	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。	

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（頻度不明）

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。本剤の抗凝固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 製剤の投与を考慮すること。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、プロトロンビン複合体の静注又は新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。これらの場合には血栓再発に対し十分注意すること。[8.4 参照]

11.1.2 皮膚壊死（頻度不明）

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、微小血栓を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。

11.1.3 カルシフィラキシス（頻度不明）

周囲に有痛性紫斑を伴う有痛性皮膚潰瘍、皮下脂肪組織又は真皮の小～中動脈の石灰化を特徴とするカルシフィラキシスがあらわれ、敗血症に至ることがある。

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、A1-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。

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

経口抗凝固薬の投与後に急性腎障害があらわれることがある。本剤投与後の急性腎障害の中には、血尿や治療域を超える INR を認めるもの、腎生検により尿細管内に赤血球円柱を多数認めるものが報告されている^{29)、30)}。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST、ALT の上昇等
消化器	悪心・嘔吐、下痢
皮膚	脱毛
その他	抗甲状腺作用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 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³¹⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用上の注意に該当する記載内容の他、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（服用を忘れた時の対応の仕方も併せて）。
- (2) 定期的に診察を受け、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）を必ずしてもらうこと。
- (3) 手術や抜歯をする時は、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は本剤の抗凝固作用を減弱させるので避けることが望ましい^{32)~34)}。
- (6) 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。

- 14.1.2 患者用説明書、患者携帯用の抗凝固薬療法手帳を用意してあるので、必要に応じ、適宜これを用いること。
- 14.1.3 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」	処方箋医薬品 ^{注)}
ワルファリン K 錠 1mg 「NP」	処方箋医薬品 ^{注)}
ワルファリン K 錠 2mg 「NP」	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分：日本薬局方 ワルファリンカリウム	劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

包装開封後は、遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材：ワルファリン K 錠を服用される方へ

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

ワルファリン服薬手帳

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

ワルファリン服薬カード

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ワルファリン錠 0.5mg、同錠 1mg、同錠 5mg（エーザイ）他

同 効 薬：ヘパリンナトリウム製剤 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」 ^{〔注1, 4〕}	2013 年 2 月 15 日 (販売名変更による)	22500AMX00790000	2014 年 2 月 3 日 (販売名変更による)	2002 年 7 月
ワルファリン K 錠 1mg 「NP」 ^{〔注2, 4〕}		22500AMX00791000		2002 年 7 月
ワルファリン K 錠 2mg 「NP」 ^{〔注3, 4〕}		22500AMX00792000		2002 年 7 月

〔注1〕旧販売名：ワルファリンカリウム錠0.5mg「HD」：承認年月日：2002 年 3 月 11 日

薬価基準収載年月日：2002 年 7 月 5 日

経過措置期間満了：2014 年 9 月 30 日

〔注2〕旧販売名：ワルファリンカリウム錠1mg「HD」：承認年月日：2002 年 3 月 11 日

薬価基準収載年月日：2002 年 7 月 5 日

経過措置期間満了：2014 年 9 月 30 日

〔注3〕旧販売名：ワルファリンカリウム錠2mg「HD」：承認年月日：2002 年 3 月 11 日

薬価基準収載年月日：2002 年 7 月 5 日

経過措置期間満了：2014 年 9 月 30 日

〔注4〕2014 年 2 月 3 日に製造販売承認を承継

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○小児に対する「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2011 年 6 月 29 日

〈用法・用量〉「小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。

12 カ月未満：0.16mg/kg/日

1 歳以上 15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日」を追記する。

○安全対策に係る通知に伴う「用法及び用量」の改訂

一部変更承認年月日：2011 年 12 月 12 日

〈用法・用量〉「本剤は、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）の検査値に基づいて、本剤の投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用する薬剤である。

初回投与量を 1 日 1 回経口投与した後、数日間かけて血液凝固能検査で目標治療域に入るように用量調節し、維持投与量を決定する。

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液凝固能検査を行い、維持投与量を必要に応じて調節すること。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時ヘパリン等の併用を考慮する。

成人における初回投与量は、ワルファリンカリウムとして、通常 1～5mg 1 日 1 回である。」と改訂する。

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」	3332001F3019	3332001F3078	114805307	621480507
ワルファリン K 錠 1mg 「NP」	3332001F1016	3332001F1113	108115211	620811511
ワルファリン K 錠 2mg 「NP」	3332001F4015	3332001F4031	114806004	621480604

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-6375 (2021)
- 2) ニプロ(株)社内資料 : 加速安定性試験 (0.5mg)
- 3) ニプロ(株)社内資料 : 加速安定性試験 (1mg)
- 4) ニプロ(株)社内資料 : 加速安定性試験 (2mg)
- 5) ニプロ(株)社内資料 : 加速安定性試験 (2mg)
- 6) ニプロ(株)社内資料 : 長期保存試験 (0.5mg)
- 7) ニプロ(株)社内資料 : 長期保存試験 (1mg)
- 8) ニプロ(株)社内資料 : 長期保存試験 (2mg)
- 9) ニプロ(株)社内資料 : 無包装状態での安定性試験 (0.5mg)
- 10) ニプロ(株)社内資料 : 無包装状態での安定性試験 (1mg)
- 11) ニプロ(株)社内資料 : 無包装状態での安定性試験 (2mg)
- 12) ニプロ(株)社内資料 : 生物学的同等性試験 (溶出、血中濃度測定) (0.5mg)
- 13) ニプロ(株)社内資料 : 生物学的同等性試験 (溶出、血中濃度測定) (1mg)
- 14) ニプロ(株)社内資料 : 生物学的同等性試験 (溶出、血中濃度測定) (2mg)
- 15) 大野恭信 : 臨床眼科, 1964 ; 18 (1) : 37-42 (L20200071)
- 16) Nodine J.H. et al. : Penn. Med. J., 1961 ; 64 : 192-197 (L20200072)
- 17) Wray R. et al. : N. Engl. J. Med., 1973 ; 288 (16) : 815-817 (L20200073)
- 18) Smith P. et al. : N. Engl. J. Med., 1990 ; 323 (3) : 147-152 (L20200074)
- 19) McBride R. et al. : Lancet, 1996 ; 348 (9028) : 633-638 (L20200080)
- 20) Nakano K. et al. : Ann. Thorac. Surg., 1994 ; 57 (3) : 697-703 (L20200081)
- 21) 青崎正彦 : 循環器科, 1981 ; 10 (3) : 218-228 (L20200082)
- 22) 田島鉄弥ら : 日本薬理学雑誌, 1971 ; 67 (4) : 412-418 (L20200083)
- 23) Zweifler A.J. : Angiology, 1968 ; 19 (3) : 135-140 (L20200084)
- 24) 土肥口泰生ら : 薬理と治療, 2008 ; 36 (5) : 401-409 (L20200067)
- 25) O'Reilly R.A. et al. : Thromb. Diath. Haemorrh., 1964 ; 1 (1) : 1-22 (L20200068)
- 26) Banfield C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1983 ; 16 (6) : 669-675 (L20200178)
- 27) Lewis R.J. et al. : J. Clin. Invest., 1970 ; 49 (5) : 907-913 (L20200069)
- 28) Kaminsky L. S. et al. : Pharmacol. Ther., 1997 ; 73 (1) : 67-74 (L20200179)
- 29) Brodsky S. et al. : J. Am. Soc. Nephrol., 2018 ; 29 : 2787-2793 (L20230886)
- 30) Zakrocka I. et al. : Adv. Clin. Exp. Med., 2022 ; 31 : 165-173 (L20230887)
- 31) 安永幸二郎 : 内科宝函, 1970 ; 17 (9) : 279-283 (L20200066)
- 32) 工藤龍彦ら : 医学のあゆみ, 1978 ; 104 (1) : 36-38 (L20200175)
- 33) 須田光明 : 日本内科学会雑誌, 1993 ; 82 (2) : 137 (L20200176)
- 34) 坂牧成恵ら : 食品衛生学雑誌, 2006 ; 47 (2) : 85-88 (L20200177)
- 35) ニプロ(株)社内資料 : 粉碎後の安定性試験 (0.5mg)

- 36) ニプロ(株)社内資料：粉碎後の安定性試験（1mg）
- 37) ニプロ(株)社内資料：粉碎後の安定性試験（2mg）
- 38) ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.7 参照]

9.6 授乳婦

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。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D*

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2024年2月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)

①ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」³⁵⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	3 日後	7 日後	10 日後
光	2000lx 透明 気密容器	外観	桃色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.7	103.0	103.7	102.3
温度	40℃ 遮光 気密容器	外観	桃色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.7	103.0	103.3	98.3
湿度	75%RH/ 25℃ 開放	外観	桃色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.7	98.0	97.7	98.3

②ワルファリン K 錠 1mg 「NP」³⁶⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	3 日後	7 日後	10 日後
光	2000lx 透明 気密容器	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	102.0	103.0	100.0	100.0

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	3 日後	7 日後	10 日後
温度	40℃ 遮光 気密容器	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	102.0	104.0	103.0	99.0
湿度	75%RH／ 25℃ 開放	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	102.0	98.0	97.0	96.0

③ワルファリン K 錠 2mg 「NP」³⁷⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	3 日後	7 日後	10 日後
光	2000lx 透明 気密容器	外観	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.3	102.0	103.3	100.7
温度	40℃ 遮光 気密容器	外観	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.3	103.3	103.0	100.0
湿度	75%RH／ 25℃ 開放	外観	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.3	97.3	97.3	96.7

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性³⁸⁾

試験方法と評価記号：

【崩壊性】

55℃の温湯 20mL にいれ、5 分又は 10 分放置後に攪拌したときの崩壊状況

評価記号：

◎：55℃の温湯 20mL にいれ、5 分放置後、シリンジを手で 90 度 15 往復横転したとき崩壊

○：55℃の温湯 20mL にいれ、10 分放置後、シリンジを手で 90 度 15 往復横転したとき崩壊

△：錠剤を粉碎または、カプセル剤の場合は開封してから 5 分放置後に、シリンジを手で 90 度 15 往復横転、崩壊しない場合、さらに 5 分放置後シリンジを手で 90 度 15 往復横転したとき崩壊

×：上記いずれの場合も崩壊しない

【通過性】

評価記号：

○：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. のチューブを通過する

×：通過しない

試験結果

販売名	崩壊性	通過性
	55℃の温湯 20mL	8Fr. のチューブ
ワルファリン K 錠 0.5mg 「NP」	◎	○
ワルファリン K 錠 1mg 「NP」	◎	○
ワルファリン K 錠 2mg 「NP」	◎	○

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第2版（株）じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

患者向け資料

○ワルファリン K 錠を服用される方へ

○ワルファリン服薬手帳

ワルファリンK錠を服用される方へ

＜大切な注意事項が記載してあります＞

ワルファリンK錠
0.5mg「NP」



(実物大)

0.5mgは指先で触れて他の薬剤のシートと区別しやすいように錠剤収納部分に凹凸がついています。

ワルファリンK錠
1mg「NP」



(実物大)

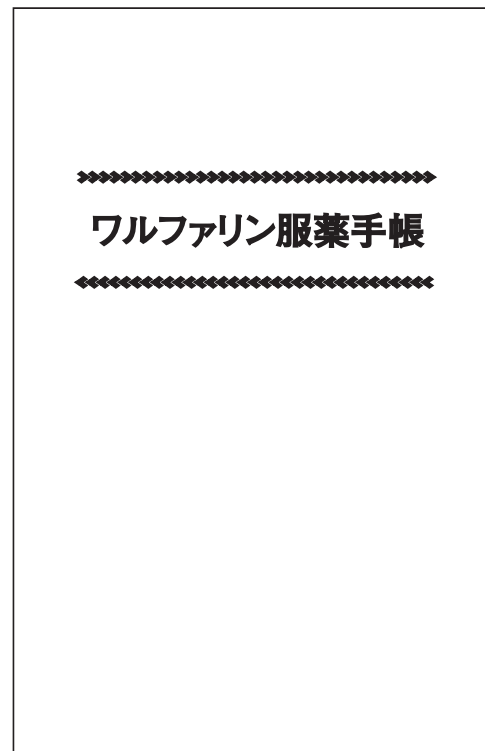
ワルファリンK錠
2mg「NP」



(実物大)

このお薬は血液を固まりにくくする働きをします。そのため、服用を誤ったり日常生活上の注意を怠ると出血をおこすことがありますので、次頁の注意事項を必ずお守りください。

他の医療機関・診療科を受診するときには、このお薬を服用していることを必ずお伝えください。



○ワルファリン服薬カード

医療関係者の方へ

私はワルファリンカリウムによる抗凝血薬療法を受けています。
拮抗薬はビタミンKです。
止血目的以外のビタミンK製剤は投与しないでください。

病医院名

診療科名

氏 名

患者さんへのお願い

あなたは抗凝血薬療法を受けておられます。
他の病医院や他の診療科を受診される際には、ワルファリンカリウムの治療を受けていることを医師、歯科医師、薬剤師の先生にお話してください。
もれなくお伝えいただくために、このカードを作成しました。
いつも持ち歩くようにしてください。
診察を受けられるときには、このカードを医師、歯科医師、薬剤師の先生に必ずご提示ください。



医療関係者向け情報 医薬品情報 <https://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>

ニフ.ロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号