

# 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 2008 に準拠して作成

日本薬局方

ワルファリンカリウム錠

経口抗凝血剤

ワーリン<sup>®</sup>錠 0.5mg  
ワーリン<sup>®</sup>錠 1mg

WARLIN

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	○ワーリン錠 0.5mg 1錠中：ワルファリンカリウム……………0.5mg ○ワーリン錠 1mg 1錠中：ワルファリンカリウム……………1 mg
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・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2004年12月24日 薬価基準収載年月日：一般名収載品目(日本薬局方) 発売年月日：2005年3月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>大洋薬品工業株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター TEL 0120-080-601 FAX (052)459-2853 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.taiyo-yakuhin.com">http://www.taiyo-yakuhin.com</a>

本 I F は 2011 年 8 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# I F 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

## 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、I F と略す)の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

## 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

### [ I F の様式]

- ①規格は A 4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [ I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「I F 記載要領 2008」により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [ I F の発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

I Fを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。  
(2008年9月)

# 目 次

1. 概要に関する項目	1	8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1-1. 開発の経緯	1	8-1. 警告内容とその理由	23
1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
2. 名称に関する項目	2	8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
2-1. 販売名	2	8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
2-2. 一般名	2	8-5. 慎重投与内容とその理由	23
2-3. 構造式又は示性式	2	8-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
2-4. 分子式及び分子量	2	8-7. 相互作用	24
2-5. 化学名（命名法）	2	8-8. 副作用	33
2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	8-9. 高齢者への投与	33
2-7. CAS登録番号	2	8-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
3. 有効成分に関する項目	3	8-11. 小児等への投与	34
3-1. 物理化学的性質	3	8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
3-2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8-13. 過量投与	34
3-3. 有効成分の確認試験法	3	8-14. 適用上の注意	34
3-4. 有効成分の定量法	3	8-15. その他の注意	34
4. 製剤に関する項目	4	8-16. その他	34
4-1. 剤形	4	9. 非臨床試験に関する項目	35
4-2. 製剤の組成	4	9-1. 薬理試験	35
4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9-2. 毒性試験	35
4-4. 製剤の各種条件下における安定性	5	10. 管理的事項に関する項目	36
4-5. 調製法及び溶解後の安定性	6	10-1. 規制区分	36
4-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	10-2. 有効期間又は使用期限	36
4-7. 溶出性	7	10-3. 貯法・保存条件	36
4-8. 生物学的試験法	15	10-4. 薬剤取扱い上の注意点	36
4-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	10-5. 承認条件等	36
4-10. 製剤中の有効成分の定量法	15	10-6. 包装	36
4-11. 力価	15	10-7. 容器の材質	36
4-12. 混入する可能性のある夾雑物性	15	10-8. 同一成分・同効薬	36
4-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	15	10-9. 国際誕生年月日	36
4-14. その他	15	10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
5. 治療に関する項目	16	10-11. 薬価基準収載年月日	36
5-1. 効能又は効果	16	10-12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
5-2. 用法及び用量	16	10-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
5-3. 臨床成績	16	10-14. 再審査期間	37
6. 薬効薬理に関する項目	18	10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
6-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	10-16. 各種コード	37
6-2. 薬理作用	18	10-17. 保険給付上の注意	37
7. 薬物動態に関する項目	19	11. 文献	38
7-1. 血中濃度の推移・測定法	19	11-1. 引用文献	38
7-2. 薬物速度論的パラメータ	21	11-2. その他の参考文献	38
7-3. 吸収	21	12. 参考資料	39
7-4. 分布	21	12-1. 主な外国での発売状況	39
7-5. 代謝	21	12-2. 海外における臨床支援情報	39
7-6. 排泄	21	13. 備考	40
7-7. 透析等による除去率	22	13-1. その他の関連資料	40

## 1. 概要に関する項目

### 1-1. 開発の経緯

ワルファリンカリウムは、経口抗凝血剤であり、国内では錠剤が1962年に発売された。弊社は、後発医薬品としてワーリン錠0.5mg及びワーリン錠1mgの開発を企画し、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、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、2004年12月に承認を取得、2005年3月に上市した。

### 1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 血液凝固系には第Ⅰから第ⅩⅢまでの血液凝固因子が働いているが、このうち第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子はビタミンK依存性凝固因子である。ワルファリンカリウムはビタミン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。<sup>1)</sup>
2. 重大な副作用として、出血、皮膚壊死、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

## 2. 名称に関する項目

### 2-1. 販売名

①和名

ワーリン®錠 0.5mg

ワーリン®錠 1mg

②洋名

WARLIN

③名称の由来

特になし

### 2-2. 一般名

①和名（命名法）

ワルファリンカリウム(JAN)

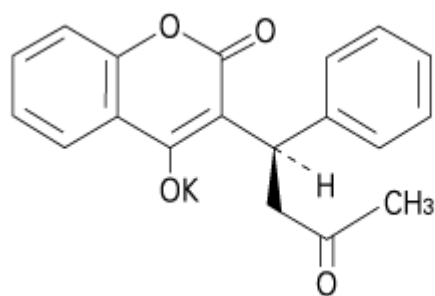
②洋名（命名法）

Warfarin Potassium(JAN)

③ステム

不明

### 2-3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 2-4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>KO<sub>4</sub>

分子量：346.42

### 2-5. 化学名（命名法）

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

### 2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### 2-7. CAS 登録番号

2610-86-8

### 3. 有効成分に関する項目

#### 3-1. 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

溶 媒	溶解性 (1g を溶かすに要する溶媒量)
水	1mL 未満
エタノール (95)	1mL 以上 10mL 未満
水酸化ナトリウム試液	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

旋光度：水溶液 (1→10) は旋光性を示さない。

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

#### 3-2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって淡黄色となる。

#### 3-3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(3) カリウム塩の定性反応 (1)

#### 3-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 4. 製剤に関する項目

### 4-1. 剤形

#### ① 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形	外形			性状
		表	裏	断面	
ワーリン錠 0.5mg	素錠				白色の片面 1/2 割線入り
		直径：7.0mm、厚さ：2.3mm、重量：115mg			
ワーリン錠 1mg				直径：9.0mm、厚さ：2.9mm、重量：230mg	

#### ② 製剤の物性<sup>2)3)</sup>

販売名	ワーリン錠 0.5mg	ワーリン錠 1mg
硬度(kg)	4.6	4.5

(「4-4. 製剤の各種条件下における安定性」<無包装時の安定性>の試験開始時の硬度)

#### ③ 識別コード

販売名	PTP 識別コード	薬剤本体識別コード
ワーリン錠 0.5mg	431	t 431
ワーリン錠 1mg	432	t 432

#### ④ pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当資料なし

### 4-2. 製剤の組成

#### ① 有効成分（活性成分）の含量

- ワーリン錠 0.5mg  
1 錠中：ワルファリンカリウム 0.5mg 含有
- ワーリン錠 1mg  
1 錠中：ワルファリンカリウム 1mg 含有

#### ② 添加物

軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ポビドン

#### ③ その他

特になし

### 4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4-4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)~7)</sup>

● ワーリン錠 0.5mg

< 加速試験 >

保存条件：40±1℃、75±5%RH、アルミ袋包装

測定項目	規格	試験開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	白色の片面1/2割線入りの素錠	白色の片面1/2割線入りの素錠であった	同左	同左	同左
崩壊試験(分)	30以内	3~8	4~5	4~5	4~5
定量(%)	95.0~105.0	99.9±0.5	99.6±0.7	99.5±0.7	99.4±0.4

(平均±標準偏差)

< 無包装時の安定性 >

検体	性状	色差(dE)	崩壊試験(分)	定量 <sup>注3)</sup> (%)	硬度(kg)
試験開始時	白色の1/2割線入りの素錠であった	—	3~8	100	4.6
40℃・75%RH 3ヵ月 <sup>注1)</sup>	白色の1/2割線入りの素錠であった	0.08	4~5	99.2	5.5
25℃・75%RH 3ヵ月 <sup>注2)</sup>	白色の1/2割線入りの素錠であった	1.66	3~5	97.6	4.9
60万lx・hr <sup>注2)</sup>	白色の1/2割線入りの素錠であった	1.16	4	95.6	4.7

注1) アルミ袋包装で保管した。

注2) ガラスシャーレ上で開放し、保管した。

注3) 試験開始時を100とした残存率で示した。

< 粉碎時の安定性 >

検体	性状	定量 <sup>注1)</sup> (%)
試験開始時	白色の粉末であった	—
25℃ 75%RH 遮光開放 2週間	白色の粉末であった	97.5
25℃ 75%RH 遮光開放 4週間	白色の粉末であった	97.7

注1) 試験開始時を100とした残存率で示した。

●ワーリン錠 1mg

< 加速試験 >

保存条件：40±1℃、75±5%RH、アルミ袋包装

測定項目	規格	試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の片面1/2割線入りの素錠	白色の片面1/2割線入りの素錠であった	同左	同左	同左
崩壊試験(分)	30 以内	5~7	4~6	3~5	3~4
定量(%)	95.0~105.0	99.8±0.5	100.0±0.7	100.0±0.8	99.5±1.1

(平均±標準偏差)

< 無包装時の安定性 >

検体	性状	色差(dE)	崩壊試験(分)	定量 <sup>注3)</sup> (%)	硬度(kg)
試験開始時	白色の1/2割線入りの素錠であった	—	6~7	100	4.5
40℃・75%RH 3 ヶ月 <sup>注1)</sup>	白色の1/2割線入りの素錠であった	0.23	2~5	98.9	5.1
25℃・75%RH 3 ヶ月 <sup>注2)</sup>	白色の1/2割線入りの素錠であった	0.89	2~4	97.8	4.5
60 万 lx・hr <sup>注2)</sup>	白色の1/2割線入りの素錠であった	1.47	6~7	96.1	4.5

注1) アルミ袋包装で保管した。

注2) ガラスシャーレ上で開放し、保管した。

注3) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

< 粉碎時の安定性 >

検体	性状	定量 <sup>注1)</sup> (%)
試験開始時	白色の粉末であった	—
25℃ 75%RH 遮光開放 2 週間	白色の粉末であった	98.5
25℃ 75%RH 遮光開放 4 週間	白色の粉末であった	98.2

注1) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

4-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

4-6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

#### 4-7. 溶出性<sup>8)9)</sup>

##### (1) 溶出挙動における同等性

###### ● ワーリン錠 0.5mg

ワーリン錠 0.5mg につき、標準製剤を対照として、後発医薬品の生物学的同等性試験（「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 号別添」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号」）のガイドラインに従い、溶出試験を実施した。

##### 1. 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験液温：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：

<回転数：毎分 50 回転>

- ・日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH1.2)
- ・薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)
- ・日本薬局方崩壊試験第 2 液 (pH6.8)
- ・日本薬局方精製水 (水)

<回転数：毎分 100 回転>

- ・薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)

ベッセル数：各 12 ベッセル

試験時間：通常、pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。但し、標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で試験を終了することができる。

測定方法：液体クロマトグラフィー

## 2. 試験結果

試験製剤：ワーリン錠 0.5mg

標準製剤：素錠、ワルファリンカリウムを 1mg 含有

判定基準：「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 号別添)」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)」に基づく

### 1) pH1.2、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

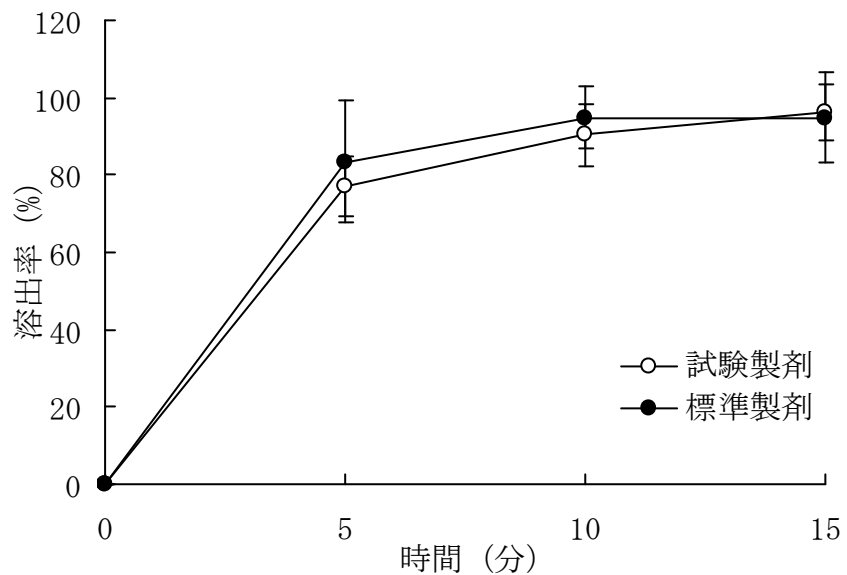


図 1 溶出曲線 (pH1.2、50rpm)

### 2) pH5.0、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

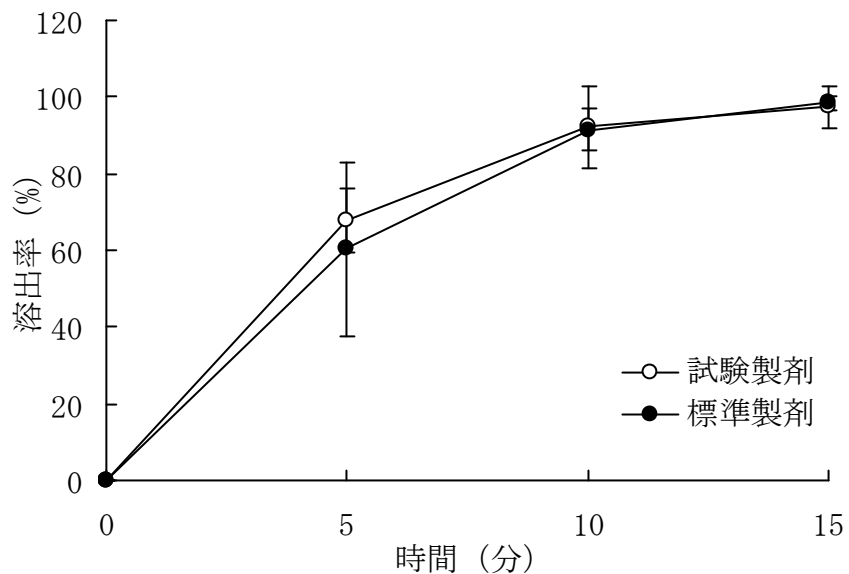


図 2 溶出曲線 (pH5.0、50rpm)

3) pH6.8、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。

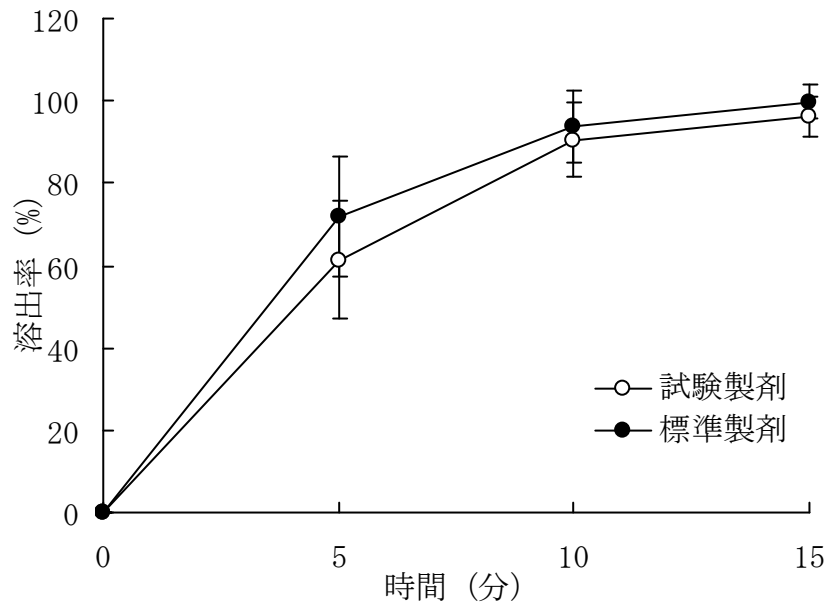


図 3 溶出曲線 (pH6.8、50rpm)

4) 水、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。

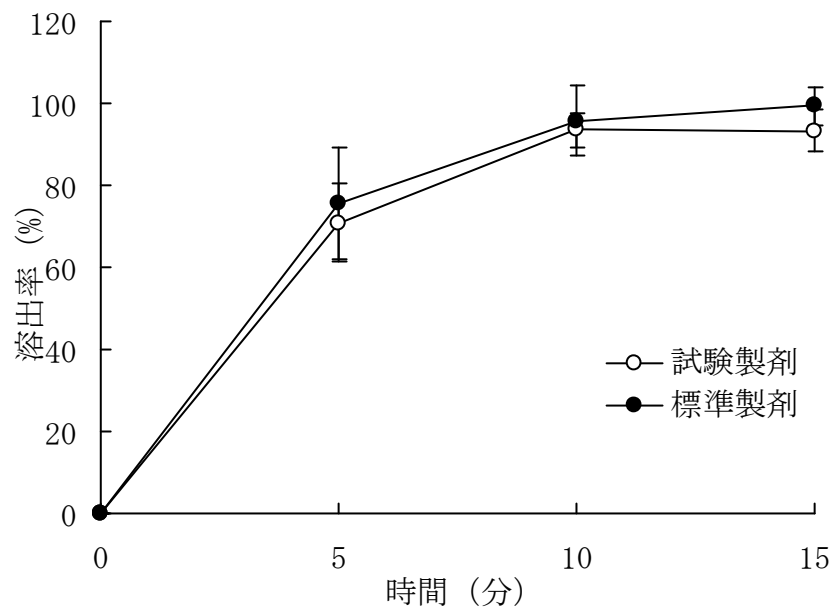


図 4 溶出曲線 (水、50rpm)

5) pH5.0、100rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

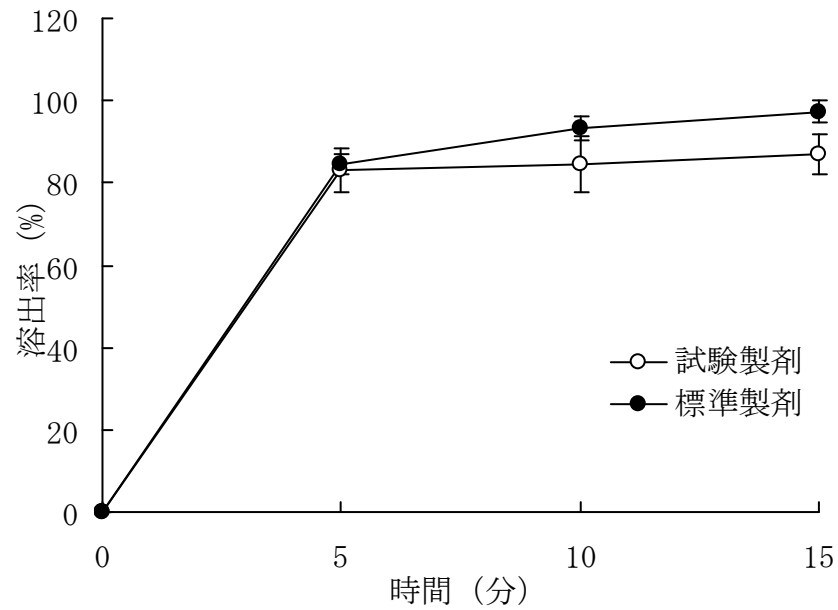


図 5 溶出曲線 (pH5.0、100rpm)

ワーリン錠 0.5mg の溶出挙動の同等性

試験条件				標準製剤	ワーリン錠 0.5mg	判定
方法	回転数	試験液	採取時間 (分)	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
パドル法	50 回転	pH1.2	10	94.7	90.3	範囲内
		pH5.0	10	91.5	92.1	範囲内
		pH6.8	10	93.8	90.5	範囲内
		水	10	95.8	93.5	範囲内
	100 回転	pH5.0	15	97.2	87.1	範囲内

溶出試験の結果より試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、試験製剤は全ての溶出条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

● ワーリン錠 1mg

ワーリン錠 1mg につき、標準製剤を対照として、後発医薬品の生物学的同等性試験（「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 号別添」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号」）のガイドラインに従い、溶出試験を実施した。

1. 試験条件

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験液温：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：

<回転数：毎分 50 回転>

- ・日本薬局方溶出試験第 1 液 (pH1.2)
- ・薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)
- ・日本薬局方崩壊試験第 2 液 (pH6.8)
- ・日本薬局精製水 (水)

<回転数：毎分 100 回転>

- ・薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)

ベッセル数：各 12 ベッセル

試験時間：通常、pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。但し、標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で試験を終了することができる。

測定方法：液体クロマトグラフィー

## 2. 試験結果

試験製剤：ワーリン錠 1mg

標準製剤：素錠、ワルファリンカリウムを 1mg 含有

判定基準：「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 号別添)」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)」に基づく

### 1) pH1.2、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

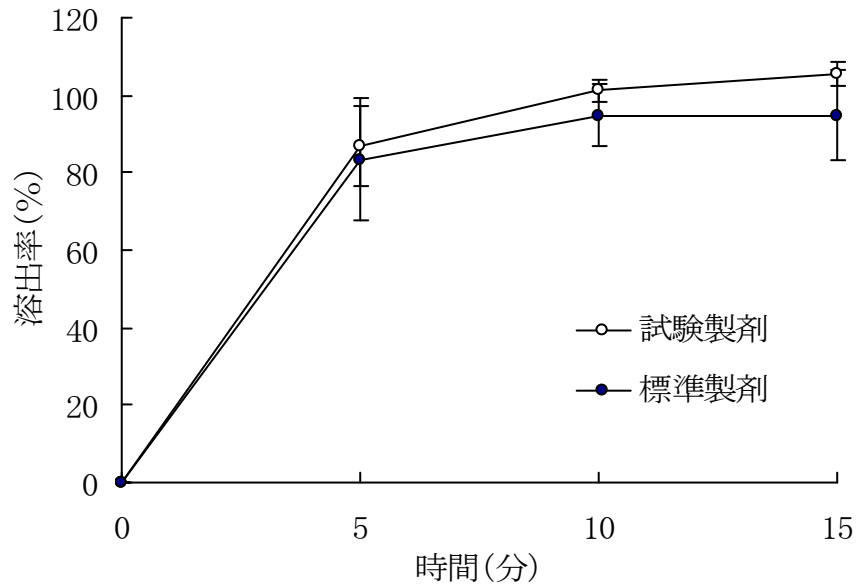


図 1 溶出曲線 (pH1.2、50rpm)

### 2) pH5.0、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

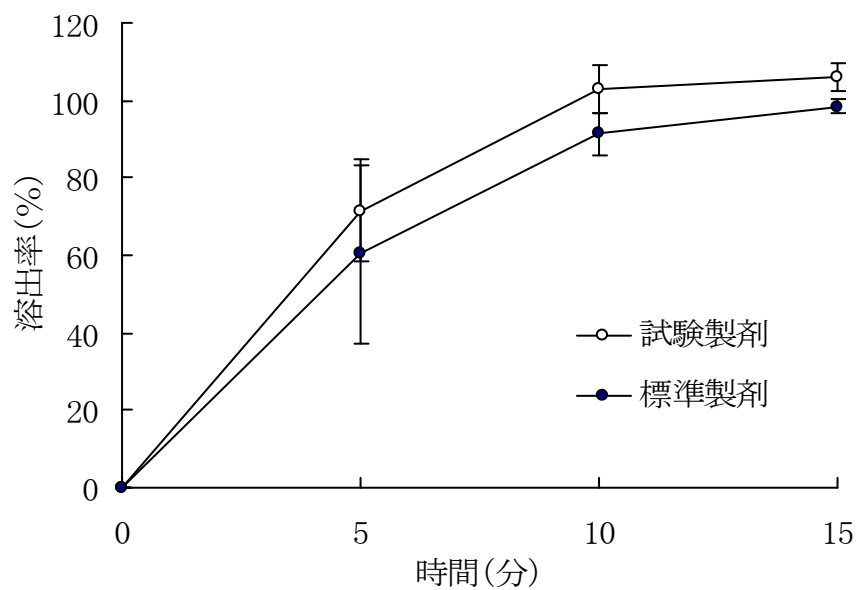


図 2 溶出曲線 (pH5.0、50rpm)

3) pH6.8、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

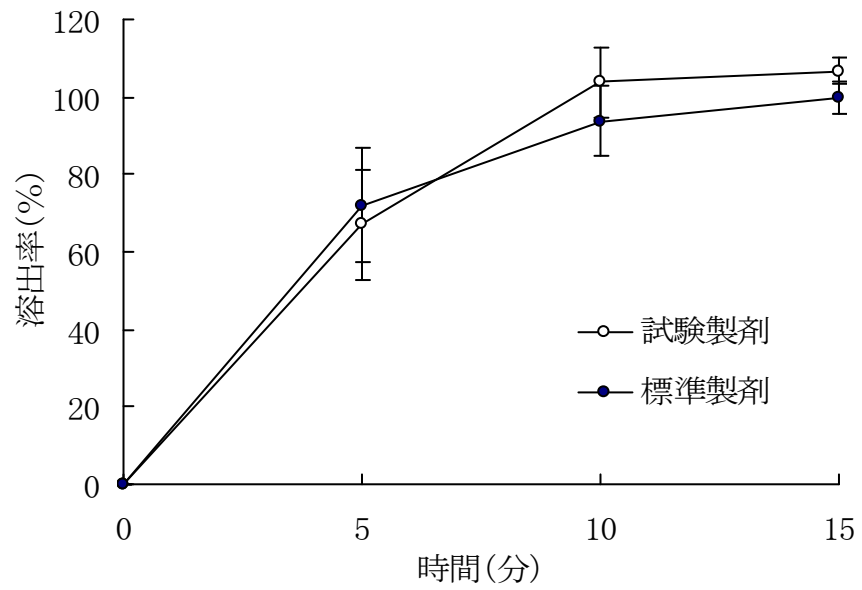


図 3 溶出曲線 (pH6.8、50rpm)

4) 水、50rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

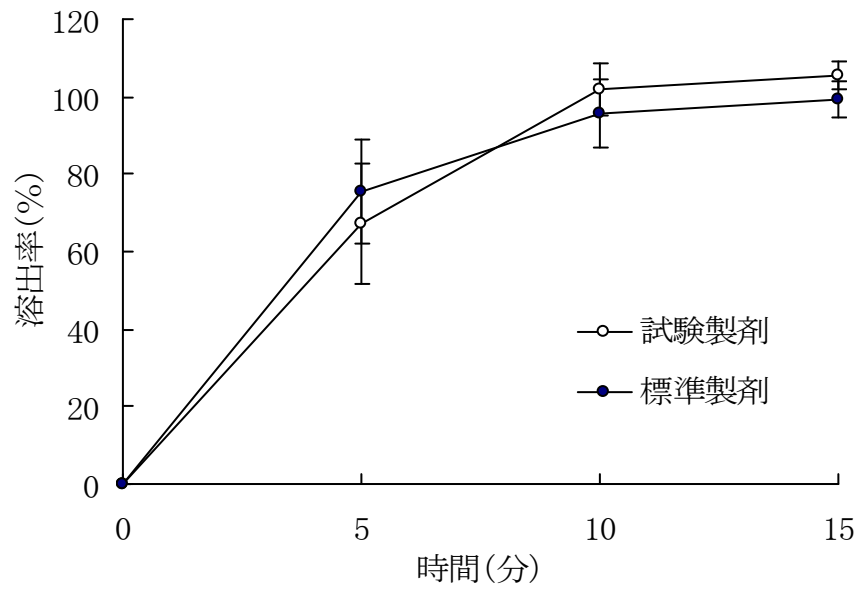


図 4 溶出曲線 (水、50rpm)

5) pH5.0、100rpm

標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

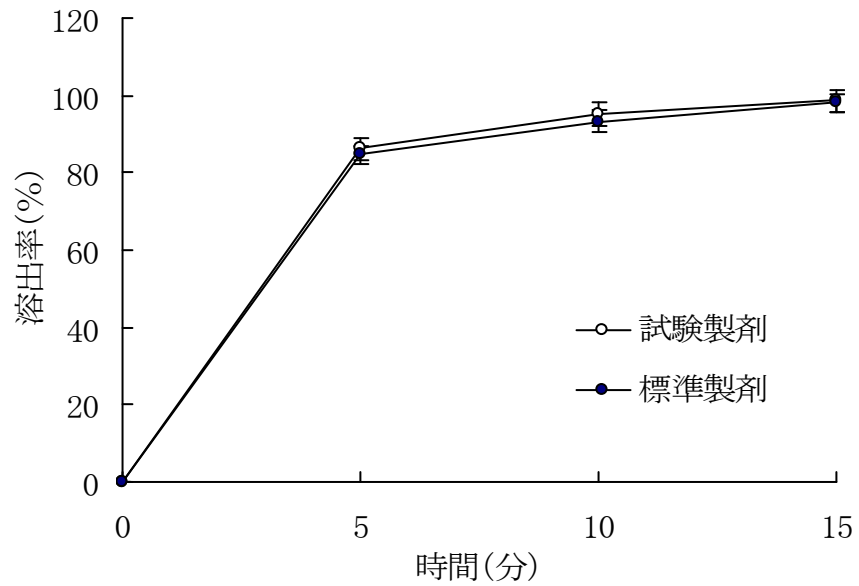


図 5 溶出曲線 (pH5.0、100rpm)

ワーリン錠 1mg の溶出挙動の同等性

試験条件				標準製剤	ワーリン錠 1mg	判定
方法	回転数	試験液	採取時間 (分)	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
パドル法	50 回転	pH1.2	10	94.7	101.2	範囲内
		pH5.0	10	91.5	102.9	範囲内
		pH6.8	10	93.8	103.9	範囲内
		水	10	95.8	101.9	範囲内
	100 回転	pH5.0	10	93.3	95.1	範囲内

溶出試験の結果より試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、試験製剤は全ての溶出条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方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。

4－8. 生物学的試験法

該当しない

4－9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) カリウム塩の定性反応(1)

4－10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

4－11. 力価

該当しない

4－12. 混入する可能性のある夾雑物性

該当資料なし

4－13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

4－14. その他

特になし

## 5. 治療に関する項目

### 5-1. 効能又は効果

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

### 5-2. 用法及び用量

投与量や投与回数コントロールに用いられるのは、Quick1 段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。

治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15～30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。

投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20～40mgを経口投与し、1両日休薬して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5mg程度の維持量を毎日1回経口投与する方法と、初めから5～6mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。

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ので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。

小児における維持投与量（mg/kg/日）の目安を以下に示す。

12ヵ月未満：0.16mg/kg/日

1歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

#### 〈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。

### 5-3. 臨床成績

#### ① 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### ② 臨床効果

該当資料なし

#### ③ 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### ④ 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

⑤ 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## 6. 薬効薬理に関する項目

### 6-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジクマロール、アセノクマロール

### 6-2. 薬理作用

#### ①作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

血液凝固系には第Ⅰから第ⅩⅢまでの血液凝固因子が働いているが、このうち第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子はビタミンK依存性凝固因子である。ワルファリンカリウムはビタミン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。

#### ②薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### ③作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 7. 薬物動態に関する項目

### 7-1. 血中濃度の推移・測定法

#### ① 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### ② 最高血中濃度到達時間<sup>10)11)</sup>

##### ● ワーリン錠 0.5mg

健康成人男子に本剤 2 錠を絶食単回経口投与したときの T<sub>max</sub> は約 0.5 時間であった (n=20)。

##### ● ワーリン錠 1mg

健康成人男子に本剤 1 錠を絶食単回経口投与したときの T<sub>max</sub> は約 0.5 時間であった (n=20)。

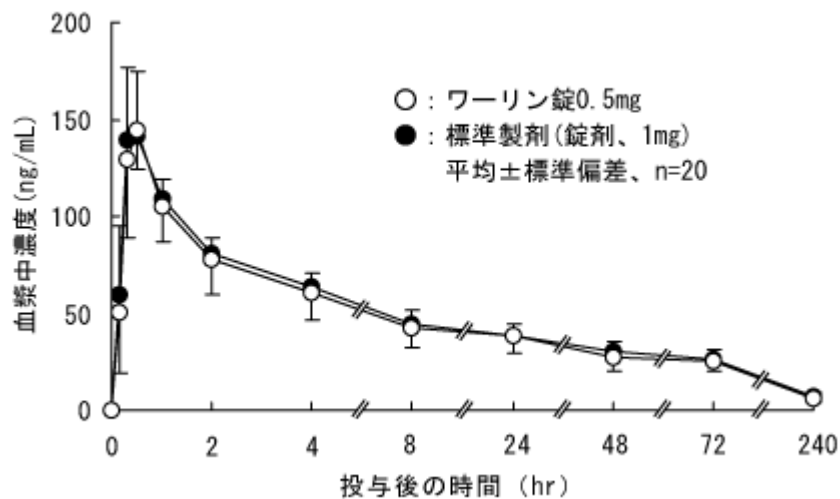
#### ③ 臨床試験で確認された血中濃度<sup>10)11)</sup>

生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：(医薬審第 487 号別添) 平成 9 年 12 月 22 日」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：(医薬審発第 786 号) 平成 13 年 5 月 31 日」

##### ● ワーリン錠 0.5mg

ワーリン錠 0.5mg 2 錠と標準製剤 1 錠(ワルファリンカリウムとしていずれも 1mg) を、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血漿中未変化体濃度を HPLC 法にて測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) 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。



< 薬物動態パラメータ >

( n = 20、平均 ± 標準偏差 )

	投与量(mg)	AUC <sub>0-240</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ワーリン錠 0.5mg	1	5261.6 ± 1070.0	151.8 ± 29.8	0.5 ± 0.2	90.2 ± 21.8
標準製剤 (錠剤、1mg)	1	5491.4 ± 861.2	153.2 ± 26.9	0.4 ± 0.1	91.2 ± 18.9

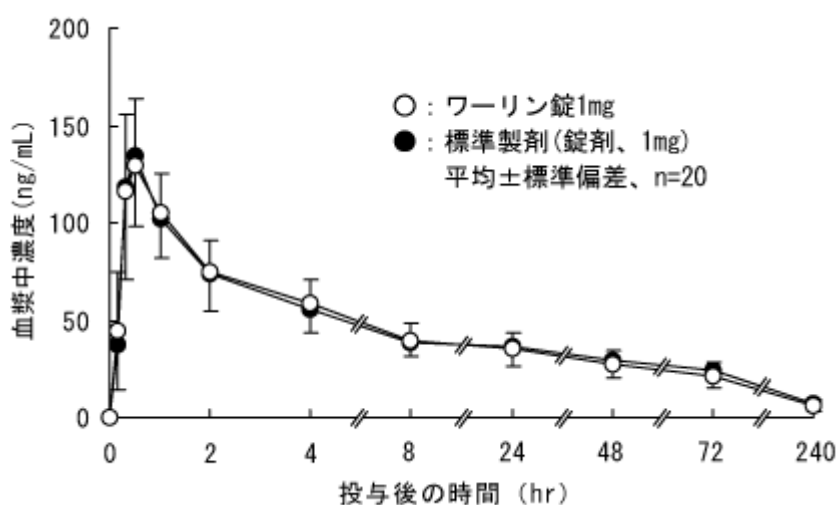
血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<同等性の判定結果>

項目	Cmax	AUC <sub>0-240</sub>
母平均の比	0.99	0.95
90%信頼区間	log(0.94)~log(1.04)	log(0.91)~log(1.00)
判定基準 log(0.80)~log(1.25)	適合	適合

● ワーリン錠 1mg

ワーリン錠 1mg と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ワルファリンカリウムとして 1mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を HPLC 法にて測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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。



<薬物動態パラメータ>

(n = 20、平均 ± 標準偏差)

	投与量(mg)	AUC <sub>0-240</sub> (ng・hr/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ワーリン錠 1mg	1	4777.1 ± 1169.9	139.7 ± 29.5	0.5 ± 0.2	89.3 ± 17.5
標準製剤 (錠剤、1mg)	1	5093.3 ± 932.5	139.4 ± 31.0	0.4 ± 0.1	92.1 ± 12.6

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

<同等性の判定結果>

項目	Cmax	AUC <sub>0-240</sub>
母平均の比	1.00	0.92
90%信頼区間	log(0.89)~log(1.13)	log(0.84)~log(1.01)
判定基準 log(0.80)~log(1.25)	適合	適合

④中毒域

該当資料なし

⑤食事・併用薬の影響

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

⑥母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 7-2. 薬物速度論的パラメータ

- ①コンパートメントモデル  
該当資料なし
- ②吸収速度定数  
該当資料なし
- ③バイオアベイラビリティ  
該当資料なし
- ④消失速度定数  
該当資料なし
- ⑤クリアランス  
該当資料なし
- ⑥分布容積  
該当資料なし
- ⑦血漿蛋白結合率<sup>1)</sup>  
97%

## 7-3. 吸収<sup>1)</sup>

経口投与後、ほぼ完全に吸収される。

## 7-4. 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  
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。
- 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

## 7-5. 代謝

- ①代謝部位及び代謝経路<sup>1)</sup>  
代謝部位：肝臓
- ②代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種  
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。
- 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比率  
該当資料なし
- ⑤活性代謝物の速度論的パラメータ  
該当資料なし

## 7-6. 排泄

- ①排泄部位及び経路<sup>1)</sup>  
排泄部位：尿中
- ②排泄率<sup>1)</sup>  
肝の小胞体酵素で不活性化化合物に代謝され、ほとんど完全に尿中に排泄される。

③排泄速度

該当資料なし

7-7. 透析等による除去率

該当資料なし

## 8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8-1. 警告内容とその理由

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、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「相互作用」の項参照）

### 8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【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、咯血、流産・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（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「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<sub>2</sub>（メナテトレノン）製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

### 8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「5. 治療に関する項目」を参照すること

### 8-5. 慎重投与内容とその理由

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〔本剤の作用が増強されることがある〕
- (2) ビタミンK摂取時等〔本剤の作用が減弱されることがある〕
- (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〕
- (6) 新生児（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「小児等への投与」の項参照）

## 8-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (6) 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。
- (7) 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、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。

## 8-7. 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 によって代謝される。

### ① 併用禁忌とその理由（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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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併用注意とその理由（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。
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	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	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。

薬効分類	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。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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		
	パロキセチン塩酸塩水和物	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。	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		機序不明
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。	機序不明
	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。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
潰瘍 消化性 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。		

薬効分類	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
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 <sub>1</sub> ) メナテトレノン(ビタミンK <sub>2</sub> ) 経腸栄養剤 高カロリー輸液用総合ビタミン剤等	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依存性凝固因子合成阻害作用と拮抗する。	
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		相手薬剤の血液凝固因子(第Xa因子等)阻害作用による。	
		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)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		相手薬剤の血液凝固因子(トロンビン)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 アルテプラナーゼ モンテプラナーゼ 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。
	バトロキサピン			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。	

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 プロメライン	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薬剤及びその配合剤	カペシタビン フルオロウラシル テガフル 等	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。 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 アジスロマイシン テリスロマイシン 等
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		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	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。
	ナリジクス酸 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。

薬効分類	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ジスルフィラム		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。	相手薬剤が本剤の肝代謝を阻害する。
	イプリフラボン			機序不明
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 上記以外のビタミンK含有食品	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。 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。	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。

## 8-8. 副作用

### ①副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### ②重大な副作用と初期症状

- (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。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**（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。
- (3) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明） 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。

### ③その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、痒痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) 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

注) このような場合には投与を中止すること。

### ④項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### ⑤基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### ⑥薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8-2(5)、8-8③「過敏症」の項参照

## 8-9. 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。

## 8-10. 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]

#### 8-11. 小児等への投与

新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

#### 8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

#### 8-13. 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に回復する。

#### 8-14. 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、更には穿孔をお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）

#### 8-15. その他の注意

該当記載事項なし

#### 8-16. その他

##### 1. 患者への注意

使用上の注意記載内容の他、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、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。

3. 患者用説明書、患者携帯用の抗凝血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ができる。

## 9. 非臨床試験に関する項目

### 9-1. 薬理試験

- ①薬効薬理試験（「6. 薬効薬理に関する項目」参照）
- ②副次的薬理試験  
該当資料なし
- ③安全性薬理試験  
該当資料なし
- ④その他の薬理試験  
該当資料なし

### 9-2. 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生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- ④その他の特殊毒性  
該当資料なし

## 10. 管理的事項に関する項目

### 10-1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：劇薬

### 10-2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外装に表示の使用期限内に使用すること。）

<安定性試験結果の概要><sup>4)6)</sup>

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ワーリン錠0.5mg及びワーリン錠1mgは通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

### 10-3. 貯法・保存条件

室温保存（開封後はしゃ光・防湿保存）

### 10-4. 薬剤取扱い上の注意点

#### ①薬局での取り扱いについて

特になし

#### ②薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「8.安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照すること。

### 10-5. 承認条件等

該当しない

### 10-6. 包装

#### ●ワーリン錠0.5mg

PTP包装：100錠（10錠×10）

#### ●ワーリン錠1mg

PTP包装：100錠（10錠×10）、600錠（10錠×60）

### 10-7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

### 10-8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ワーファリン錠0.5/1/5mg（エーザイ）

同 効 薬：ヘパリンナトリウム製剤 等

### 10-9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ワーリン錠0.5mg	2004年12月24日	21600AMZ00658000
ワーリン錠1mg		21600AMZ00659000

### 10-11. 薬価基準収載年月日

一般名収載品目（日本薬局方）

### 10-12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10-13. 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

10-14. 再審査期間

該当しない

10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による薬剤投与期間の制限をうけない。

10-16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算コード
ワーリン錠 0.5mg	114805304	3332001F3019 (個別銘柄コード: 3332001F3043)	620002472
ワーリン錠 1mg	108115207	3332001F1016 (個別銘柄コード: 3332001F1075)	620002473

10-17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品に該当しない。

## 11. 文献

### 11-1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書
- 2) 大洋薬品工業(株)社内資料 (安定性試験)
- 3) 大洋薬品工業(株)社内資料 (安定性試験)
- 4) 大洋薬品工業(株)社内資料 (安定性試験)
- 5) 大洋薬品工業(株)社内資料 (安定性試験)
- 6) 大洋薬品工業(株)社内資料 (安定性試験)
- 7) 大洋薬品工業(株)社内資料 (安定性試験)
- 8) 大洋薬品工業(株)社内資料 (溶出試験)
- 9) 大洋薬品工業(株)社内資料 (溶出試験)
- 10) 大洋薬品工業(株)社内資料 (生物学的同等性試験)
- 11) 大洋薬品工業(株)社内資料 (生物学的同等性試験)

### 11-2. その他の参考文献

特になし

## 12. 参考資料

### 12-1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 12-2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、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。

#### 【使用上の注意】「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]

<米 FDA、オーストラリア分類>

	分類
FDA : Pregnancy Category	X(2011年)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D(2011年)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

X: Studies in animal or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs ant possible benefit. The drugs is contraindicated in women who are or may become pregnant.

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

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.

## 13. 備考

### 13-1. その他の関連資料 特になし

