

「用法・用量」の変更、使用上の注意改訂のお知らせ

2011年12月

製造販売元  **日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号

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)

経口抗凝血剤

日本薬局方 **ワルファリンカリウム錠**

ワルファリンK 細粒0.2%「NS」

ワルファリンK 錠 1mg

ワルファリンカリウム製剤

この度、標記製品につきまして、平成23年12月12日付で「用法・用量」の医薬品製造販売承認事項の一部変更承認を取得しましたのでご案内申し上げます。

また、これに伴い、「使用上の注意」を改訂致しましたので併せてご案内申し上げます。

なお、新添付文書を挿入しました製品をお届け致しますまでには若干の日時を要するものと思われまますので、この点ご了承賜りますようお願い申し上げます。

改訂内容及び改訂理由

1. 「用法・用量」の項

(下線部：追記又は改訂)

改訂後	改訂前
<p>【用法・用量】 本剤は、<u>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。</u> 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、初回投与時へ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、<u>通常1～5mg1日1回である。</u> 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</p>	<p>【用法・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を行い、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</p>

改訂理由 医薬品製造販売承認事項の一部変更承認に伴う改訂

ワルファリンカリウムの「用法・用量」に関して、近年の医療環境、疾病動向、治療方針などの変化に伴い承認当時の用量(特に、成人初回投与量20～40mg)と使用実態が乖離しており、添付文書の記載のとおり使用した場合に過量投与による出血等の発現が懸念されてきました。

先発会社のエーザイ(株)では「用法・用量」の一部変更承認申請を見据えた検討が開始され、まず平成22年2月に発出された厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(薬食安発0216第1号)に基づき、ワルファリンカリウム製剤を製造販売する全社が「用法・用量に関連する使用上の注意」を新設し、投与量の管理と出血リスクに関する注意喚起を行いました。また、先発製剤の「ワルファリン」について、処方実態調査が第三者機関を通じて実施され、その結果、初回投与量及び維持投与量ともに概ね1～5mgの範囲であることが分かりました。

最適な「用法・用量」の設定に関しては、先発会社から日本血栓止血学会へ助言をお願いし、「用法・用量」の変更案の検討が行われ、同学会からは厚生労働省へ変更の要望書が提出されました。

厚生労働省では、これらの情報をもとに【用法・用量】および「用法・用量に関連する使用上の注意」について検討が行われました。その結果、上記の記載のとおり「用法・用量」を改正することが適当である等の結論が得られ、平成23年11月7日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(薬食審査発1107第6号)が発出されました。

この通知に基づき、平成23年11月に本剤の【用法・用量】について医薬品製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、今般承認されたことから上記の記載内容のとおり改訂致しました。

2. 「用法・用量に関連する使用上の注意」の項

(下線部：追記又は改訂)

改訂後	改訂前
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、<u>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。</u> プロトロンビン時間及びトロンボテストの<u>検査値</u>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。 <u>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。</u> 	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。

改訂理由 【用法・用量】の変更に伴う改訂

【用法・用量】の変更に伴い、「用法・用量に関連する使用上の注意」について上記のとおり改訂しました。

「3.」については、【用法・用量】の項に成人に対する初回投与量「通常1～5mg 1日1回」を記載したことから、上記のとおり記載を削除しました。

なお、これまで【用法・用量】に関連し、成人初回投与量「20～40mg」、「5～6mg」の出血リスクについて、初回投与量をできる限り少量にさせていただき注意喚起を記載していました。

また、成人の維持投与量について「1日1回1～5mg程度となることが多い」ことを記載しました。

3. 「【使用上の注意】相互作用（併用注意）」の項

(下線部：追記)

改訂後	改訂前																				
<p>3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬効分類</th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">抗血栓剤</td> <td> 現行のとおり 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 </td> <td>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。</td> <td>現行のとおり 相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。</td> </tr> <tr> <td> 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ズルホン酸塩 </td> <td>相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。</td> </tr> </tbody> </table> <p>他、現行のとおり</p>	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	現行のとおり 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	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。	現行のとおり 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ズルホン酸塩	相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。	<p>3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬効分類</th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">抗血栓剤</td> <td> 省略 Xa阻害剤 フォンダパリヌクス ナトリウム </td> <td>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。</td> <td>省略 相手薬剤の血液凝固因子（第Xa因子）阻害作用による。</td> </tr> <tr> <td> 抗トロンビン剤 アルガトロバン水和物 </td> <td>相手薬剤の血液凝固因子（トロンビン）阻害作用による。</td> </tr> </tbody> </table> <p>他、省略</p>	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	省略 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。	省略 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。
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	現行のとおり 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	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。	現行のとおり 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ズルホン酸塩	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	省略 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。	省略 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。																			

改訂理由 自主改訂

1) 「エドキサバントシル酸塩水和物（製品名：リクシアナ錠 15mg、同錠 30mg）」の追加記載：

「エドキサバントシル酸塩水和物」は、第Xa因子を直接阻害する抗凝固剤です。

本剤との併用により、相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することが考えられるため、「エドキサバントシル酸塩水和物」を「相互作用（併用注意）」の項に追加致しました。

2) 「ダビガトランエテキシラートメタンズルホン酸塩（製品名：プラザキサカプセル 75mg、同カプセル 110mg）」の追加記載：

「ダビガトランエテキシラートメタンズルホン酸塩」は、非ペプチド性の直接トロンビン阻害剤です。

本剤との併用により相互に抗凝固作用、出血傾向を増強することが考えられるため、「ダビガトランエテキシラートメタンズルホン酸塩」を「相互作用（併用注意）」の項に追加致しました。

- この度の改訂内容は、日本製薬団体連合会発行 医薬品安全対策情報（DSU）No. 206 に掲載される予定です。
 - 医薬品添付文書改訂情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。
- また、弊社ホームページ（<http://www.yg-nissin.co.jp/>）に最新添付文書が掲載されていますので、併せてご利用下さい。