

—医薬品の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

2016年10-11月

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

経口抗凝固剤

日本薬局方ワルファリンカリウム錠

ワ-ファリン錠 0.5 mg

ワ-ファリン錠 1 mg

ワ-ファリン錠 5 mg

経口抗凝固剤

ワ-ファリン顆粒 0.2%

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

このたび、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照頂き、本書を適正使用情報としてご活用くださいますようお願い致します。

改訂内容ダイジェスト(詳細はお知らせ本文をご参照下さい)

改訂項目	改訂内容
禁忌	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者を追記致しました。
相互作用（併用禁忌）	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を追記致しました。
相互作用（併用注意）	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を「相互作用（併用禁忌）」に追記した結果、本項の記載を「ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）」に変更致しました。 ■ ホスフルコナゾールを追記致しました。
重要な基本的注意 相互作用 本剤使用に当って	■ 以下の用語を記載整備致しました。 ・「抗凝血作用」⇒「抗凝固作用」 ・「抗凝血薬療法」⇒「抗凝固薬療法」 ・「凝血能検査」⇒「血液凝固能検査」

本改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No. 254（2016年11月上旬発送予定）にも掲載される予定です。

★製品に関するお問い合わせ先: エーザイ株式会社 hhc ホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)
★弊社製品情報は、弊社ホームページ(<http://www.eisai.co.jp>)でご覧いただけます。

改訂箇所及び改訂理由

1. 本剤とミコナゾールの相互作用に関する記載について

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂、取り消し線部分を削除致しました。

改 訂 後			改 訂 前		
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. ～6. 省略 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 「相互作用」の項参照 8. イグラチモドを投与中の患者 「相互作用」の項参照 9. ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者 「相互作用」の項参照			【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. ～6. 省略 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 「相互作用」の項参照 8. イグラチモドを投与中の患者 「相互作用」の項参照		
3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）			3. 相互作用 (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	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）	省略	省略	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）	省略	省略
イグラチモド（ケアラム、コルベット）	省略	省略	イグラチモド（ケアラム、コルベット）	省略	省略
ミコナゾール（ゲル剤・注射剤） （フロリードゲル経口用、フロリードF注）	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）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。			
3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 (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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グリセオフルビン	省略	省略	グリセオフルビン	省略	省略
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 酸塩（錠剤・クリーム剤）等	本剤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。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、ミコナゾールでは、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。十分注意すること。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。

改訂理由

◆ 禁忌、及び相互作用（併用禁忌）について

これまで「相互作用（併用注意）」の項に記載の「ミコナゾール」製剤の中で、ゲル剤・注射剤につきましては、前記の新旧対比表のとおり、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を「相互作用（併用禁忌）」に移動致しました。また、併せて「禁忌」の項に「ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者」を追記致しました。

本剤の相互作用に伴う重篤な副作用の中では、ミコナゾールとの相互作用による報告が多数集積されております。また、併用中止後にも本剤の作用増強が遷延し、重篤な出血や INR 10 以上の異常高値に至った症例も報告されていることから「禁忌」、「相互作用（併用禁忌）」として注意喚起することとなりました。

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）を投与しないでください。

◆ 本剤とミコナゾールとの相互作用 根拠症例について

今回の改訂に至った根拠症例の概要を一覧として、下記に示します。全症例がミコナゾール（ゲル剤）との相互作用による重篤症例でした。本剤投与中にミコナゾールが短期間ですが併用され、多くの場合が併用終了後、安定していた INR に異常値を認めています（測定不能含む）。症例毎の INR 最高値は、全例で INR 8 以上、約半数で INR 10 以上を示しています。併用終了後 1 週間以上を経過した症例でも INR 最高値を示しており、本剤の作用が遷延している状況が認識されます。また、根拠症例以外にも、併用中止後に本剤のコントロールが安定するまで 1 ヶ月以上を要したとの国内症例が報告されています。

(①②)

No	年齢	治療歴	事象名	発現時期	転帰	本剤 投与状況	ミコナゾール 投与期間	併用前 INR	INR 最高値	INR 最高値 測定時期	事象発現以降 投与状況など
1	80歳代 女性	口腔カンジダ症 リウマチ性障害	筋肉内出血 末梢腫脹	併用開始 12日目 (併用終了 5日目) 併用開始 12日目 (併用終了 5日目)	回復 回復	以前より継続	7日間	1.75	測定不能	併用開始 14日目 (併用終了 7日目)	本剤: 不明 ミコナゾール: 終了済 ビタミンK投与(3回)
2	70歳代 男性	心房細動 食道カンジダ症	血便排泄	併用開始 8日目	軽快	2年以上継続	8日間以上	不明	8.45	併用開始 8日目	本剤: 不明 ミコナゾール: 不明
3	70歳代 男性	心房細動 筋肉内出血 高血圧 不整脈 膀胱新生物 食道癌 歯肉癌 アルコール摂取 タバコ使用者 口腔真菌感染	筋肉内出血	併用開始 17日目 (併用終了 2日目)	軽快	以前より継続	15日間	2.6	測定不能	併用開始 17日目 (併用終了 2日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 中止 ビタミンK投与(注射+経口)
4	80歳代 女性	深部静脈血栓症 肺塞栓症 食道カンジダ症	胃腸出血 メレナ	併用開始 18日目 (併用終了 4日目) 併用開始 18日目 (併用終了 4日目)	軽快 軽快	1年以上継続	14日間	不明 (正常範囲)	9.73	併用開始 18日目 (併用終了 4日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 終了済 ビタミンK投与
5	70歳代 男性	心房細動 食道カンジダ症	鼻出血 皮下出血	併用開始 16日目 併用開始 16日目	回復 回復	以前より継続	16日間以上	不明 (良好にコントロール)	13.32	併用開始 16日目	本剤: 不明 ミコナゾール: 不明 処置不明
6	60歳代 男性	深部静脈血栓症 食道カンジダ症	血尿	併用開始 10日目 (終了3日目)	不明	以前より継続	7日間	2.6	11.28	併用開始 14日目 (併用終了 7日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 終了済 ビタミンK投与(注射+経口)
7	70歳代 男性	冠動脈バイパス 口腔カンジダ症	出血性素因	併用開始 14日目 (併用終了 6日目)	不明	4年以上継続	8日間	1.5-2.0に安定 1.93	13.4	併用開始 14日目 (併用終了 6日目)	本剤: 不明 ミコナゾール: 終了済 処置不明
8	80歳代 女性	心房細動 カンジダ感染症	口腔内出血 内出血 血尿	併用開始 13日目 併用開始 21日目 併用開始 21日目	回復 回復 回復	2月以上継続	21日間	2.1-2.4	9.6	併用開始 29日目 (併用終了 8日目)	本剤: 中止 ミコナゾール: 終了済

「併用終了」はミコナゾールの処方がすでに終了した状況を示しています。

<参考症例>

参考として弊社に報告頂いた症例の中から、報告医の了解を得て掲載致します。 (①)

患者情報	年齢・性別：60代、男性	本剤の使用理由	不安定狭心症
併用薬	アスピリン、メトプロロール、ニコランジル、ジルチアゼム、ファモチジン、テプレノン、酸化マグネシウム、アリルエストレノール		
経過及び処置	ワーファリン 3mg/日を投与中、INR は 2.5 前後であった。味覚異常で耳鼻咽喉科を受診し、舌苔と頬粘膜白苔に対し、アムホテリシン B 含嗽水およびフロリードゲル経口用 200mg/日との併用を開始した。 併用 9 日後（入院日）：INR 値が 9 以上を示したため、緊急入院となった。ビタミン K₂ 20mg を静注し、ワーファリンとフロリードゲル経口用を中止した。 入院 2 日目：INR 値は 1.50 で、ワーファリンを 3mg で再開した。 入院 3 日目：INR 値は 3.83 と高値のため、ワーファリンを 1mg に減量した。 入院 4 日目：INR 値は 5.65 とさらに上昇したため、フロリードゲルの CYP2C9 阻害作用の遷延化を疑いワーファリンを中止。 入院 12 日目：INR 値は 2.44 となったため、ワーファリンを 1mg で再開。 入院 14 日目（再開 3 日目）：ワーファリンを 2mg に増量。 入院 15 日目：INR 値：1.88。 入院 17 日目：退院。 退院 1 週後、INR 値は 3.75 まで再上昇し、ワーファリンを 1.5mg に減量。 その約 2.5 ヶ月後、INR 値は 1.13 であったため、ワーファリンを 2mg に増量した。 その 3 週後、INR 値は 1.53 で、ワーファリンを 2.5mg に増量した。 退院約 5 ヶ月後、INR 値は 1.65 でワーファリンを 3mg に増量した。 以降、INR 値は 2 前後で安定した。 【文献番号 WF-1399】		

- ① 池嶋 孝広ら：臨床薬理, 33, 13(2002) WF-1399
 ② 富岡 謙二ら：香川労災病院雑誌, 18, 87(2012) WF-3805

◆ 相互作用（併用注意）について

ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を「相互作用（併用禁忌）」に移動したことに伴い、「相互作用（併用注意）」の「薬剤名等」に記載していた「ミコナゾール」の記載を「ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）」に変更し、「相互作用（併用注意）」の「臨床症状・措置方法」に記載していた「また、ミコナゾールでは、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。」の記載を削除致しました。

また、フルコナゾールと同様に本剤の肝代謝阻害による作用増強が考えられるホスフルコナゾール（活性本体はフルコナゾール）を追記致しました。

2. 記載用語の整備について（「抗凝固作用」、「抗凝固薬療法」及び「血液凝固能検査」）

（改訂部分抜粋）

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
2. 重要な基本的注意 (1)、(2)省略 (3) 出血等の副作用のため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)～(7)省略	2. 重要な基本的注意 (1)、(2)省略 (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)～(7)省略
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。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。〔「薬物動態」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、血液凝固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。〔「薬物動態」の項参照〕

（改訂部分抜粋）

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
【本剤使用に当って】 1. 患者への注意 (1)省略 (2) 定期的に診察を受け、 <u>血液凝固能検査</u> （トロンボテスト等）を必ずしてもらうこと。 (3)、(4)省略 (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。 2. 省略 3. 患者用説明書（見本添付）、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ができる。	【本剤使用に当って】 1. 患者への注意 (1)省略 (2) 定期的に診察を受け、 <u>凝血能検査</u> （トロンボテスト等）を必ずしてもらうこと。 (3)、(4)省略 (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. 省略 3. 患者用説明書（見本添付）、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。

改訂理由

「抗凝血作用」及び「抗凝血薬療法」という記載を「抗凝固作用」及び「抗凝固薬療法」に記載整備致しました。また、「凝血能検査」という記載を「血液凝固能検査」に記載整備致しました。以前は、「凝血」という用語が一般的に使用されておりましたが、最近では「血液凝固能検査」や「経口抗凝固療法ガイドライン」等の用語のとおり、「凝血」という用語は一般的に見られなくなったことから、記載を改めました。

**【併用禁忌】本剤とミコナゾール（ゲル剤・注射剤）
相互作用：作用増強 出血、INR上昇とその遷延**

今般、本剤とミコナゾールとの相互作用に関する使用上の注意の記載を見直しました。その結果、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を併用禁忌に設定致しました。

本剤とミコナゾールとの併用では、併用中止後にも本剤の作用増強が遷延し、INR 10以上の異常高値や出血傾向に対してビタミン K や新鮮凍結血漿 (FFP) 等で INR 等を是正しても、翌日以降に再度 INR 上昇が認められた報告も多数認められております。

ミコナゾールのゲル剤では、投与期間が 1～2 週間と短期間投与にもかかわらず、強力で持続的な相互作用を発現することがあります。

本剤の治療が必要な患者様には、本剤による治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与しないでください。

また、抗真菌剤は、本剤の処方医と異なる医師による処方が多いという背景もあり、併用が認識されていない場合や確認が遅れる場合もあることから十分な注意が必要です。

本剤の使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

1. 本剤で治療中の患者様には、本剤の治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与しないでください。
2. 本剤で治療中の患者様において、口腔カンジダ症、食道カンジダ症等が併発した場合は、ミコナゾール以外の治療薬の選択をご検討ください。

使用上の注意の「禁忌」「相互作用（併用禁忌）」の項を改訂しましたので、詳細は、「使用上の注意改訂のお知らせ」本文をご参照ください。

本剤の最新添付文書は独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
(<http://www.pmda.go.jp/>) からご覧ください。