

用法・用量、使用上の注意改訂のお知らせ

2011年2月－3月

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

日本薬局方ワルファリンカリウム錠

ワ-ファリン錠 0.5mg

ワ-ファリン錠 1mg

ワ-ファリン錠 5mg Warfarin

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添付文書を以下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頂きますようお願い申し上げます。

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	主な改訂内容	備考
用法・用量	以下の「小児」の用法・用量が追加承認されました。 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	追加承認
慎重投与	慎重投与の対象として「新生児」を追加記載致しました。	承認に伴う改訂
重要な基本的注意	小児に使用する場合、小児の抗凝固療法に精通した医師が監督すべきであること、及び新生児に投与する際の安全性が確立していないことを追加記載致しました。	承認に伴う改訂
相互作用（併用注意）	併用に注意する薬剤として「アプレピタント」「エルロチニブ塩酸塩」及び「納豆菌含有製剤」を追加記載致しました。	自主改訂
副作用（その他の副作用）	「瘙痒症」を追加記載致しました。	自主改訂
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）」に記載を変更致しました。	承認に伴う改訂

本改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No. 198号（2011年4月中旬発送予定）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 お客様ホットライン

☎ 0120(419)497 9～18時（土、日、祝日9～17時）

★弊社製品情報は、弊社HP（<http://www.eisai.co.jp>）でご覧いただけます。

I. [改訂箇所及び改訂理由] (用法・用量追加に伴う改訂)

1. 【用法・用量】

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
<p>【用法・用量】 投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは、Quick 1 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1～5 mg程度の維持量を毎日 1 回経口投与する方法と、初めから 5～6 mg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、初回投与時ヘ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。 <u>12ヵ月未満：0.16mg/kg/日</u> <u>1 歳以上15歳未満：0.04～0.10mg/kg/日</u></p>	<p>【用法・用量】 投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは、Quick 1 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1～5 mg程度の維持量を毎日 1 回経口投与する方法と、初めから 5～6 mg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、初回投与時ヘパリンを併用することがある。</p>

() 追加承認による改訂

改訂理由

1) 小児適応追加の経緯

平成23年（2011年）2月23日付で、本剤に「血栓塞栓症の治療及び予防」に対する小児の「用法・用量」が追加承認されました。本剤の小児適応については、日本小児循環器学会からの要望を受け、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）」で検討されてきました。本会議では、本剤の小児に対する海外における承認状況を参考に国内外における文献等のエビデンスの収集及び評価が行われました。その結果、厚生労働省は、本剤の小児適応に関する承認事項の一部変更申請が可能であると判断し、弊社は平成22年（2010年）9月に本剤の「用法・用量」の追加承認申請を行い、今般承認されました。

2) 「用法・用量」の設定理由

本剤の小児に対する「用法・用量」の設定理由は以下のとおりです。

検討会議で「ワルファリンに対する感受性には個体間差が大きいこと」、「ワルファリンの投与量は、病態、凝固能検査結果等に基づき個別に設定されること」及び「用法・用量の根拠となる仏国の添付文書においても実地経験と文献データに基づき平均維持投与量が小児の用量の参考情報として記載されていること」を踏まえ、次頁の国内使用実態調査における「小児の維持投与量」を用法・用量に追加することが妥当と判断されました。

①日本の小児医療現場では、ワルファリンは川崎病冠動脈後遺症や先天性心疾患に対する人工弁置換術後あるいはFontan型手術後等に通常使用されることが多く、医療現場で投与剤形を変更し投与される医薬品の中で、その対応が最も多い薬剤である。

【参考文献】

【文献請求番号】

小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究(主任研究者：石川洋一)平成16～18年度 総合研究報告書

WF-3446

②平成14年(2002年)11月1日から11月30日の1ヵ月において、調査協力施設31施設(国立病院療養所10施設、都道府県立こども病院14施設、国公立私立大学病院7施設)の全診療科における16歳以下の患者のワルファリン錠の使用実績について調査した結果、回答があった25施設において、201症例のワルファリン使用の報告があった。このうち、年齢、体重、及び投与量が報告された161例について、年齢別の平均維持投与量(mg/kg/日)を下表に示す。1歳以上の小児では年齢による大きな違いはない。

年齢別平均維持投与量

年齢	例数	投与量 (mg/kg/日)
12ヵ月未満	4	0.16
1歳	12	0.09
2歳	12	0.08
3歳	16	0.07
4歳	13	0.10
5歳	13	0.07
6歳	9	0.08
7歳	7	0.08
8歳	7	0.08
9歳	9	0.08
10歳	8	0.06
11歳	7	0.05
12歳	9	0.07
13歳	7	0.05
14歳	6	0.04
15歳以上	22	0.04

【参考文献】

【文献請求番号】

小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について(主任研究者：石川洋一)平成14年度 研究報告書

WF-3445

3) 公知申請の妥当性

以下の理由により、本剤の小児適応が医学薬学上の公知に該当すると検討会議にて判断されました。

- (1) 仏国において、既に小児の「用法・用量」が承認されており、相当の使用実績がある。
- (2) 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed.」に小児の「用法・用量」が記載されている。
- (3) 国内の循環器疾患における「抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」に小児領域での使用の有効性が示されており、「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」に小児の「用法・用量」の記載がある。
- (4) オープン試験ではあるものの、海外の臨床試験において有効性が示されたとの報告がある。
- (5) 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究 総合研究報告書」に記載されているように、日本の小児医療現場においてワルファリンは一般的に広く使用されている。

〈参考情報〉

小児適応の妥当性の根拠となった代表的な情報を次頁以降に示します。なお、投与量については、欧米人と日本人との用量に差が認められることから、海外の情報を参考値として取扱っています。

- (1) 「欧米4ヵ国の承認状況」より(仏国における用法・用量)

小児での使用：

小児での経口抗凝固剤の使用経験は限られている。治療の開始ならびに監視は専門の診療科で行う。1 ヶ月未満の乳児ではできるだけビタミン K 拮抗剤（ワルファリン等）の使用を避けるべきである。本経口抗凝固剤に関して小児での用量は実地経験と文献データの両方に基づく。

INR を2~3にする平均維持用量は年齢と体重の両方に関係する。

3歳以上の小児での体重あたりの用量は成人での値に近い。

3歳未満の小児、特に1歳未満では、年長児に比べて平均使用量が高く、バラツキも大きい。

INR2~3の平衡に達するための経口平均投与量（mg/kg/日）を参考までに下記の表に示す。

ワルファリン平均維持用量（mg/kg/日）

12ヶ月未満	0.32
12ヶ月~10歳	0.10~0.20
11歳~18歳	0.09

投与間隔（1日1~2回）および1日用量の調整を可能にする INR による生物学的監視は成人の場合と同じ原理に基いて決定される。一旦標的 INR が達成された後において、INR 検査の間隔は15日を超えてはならない。

小児では、食生活上の変化、薬剤相互作用、挿間的感染が INR の大きな変動を誘発する。3歳未満の小児では INR のさらに大きな変動ならびに本剤の使用に関する種々の問題（食物の逆流、服用のコントロール、採血の回数）を考慮しなければならないだろう。

(2)「教科書等への標準的治療としての記載状況」より

「Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed.」

初回投与量0.2mg/kgを経口投与する。維持投与量は概ね0.1mg/kg/日。増量はPTと目標PT-INRに基づいて行う。

【参考文献】

Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed., 2076-2081, 2955-2999 (2007)

【文献請求番号】

WF-3444

(3)「学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」より

「適応は中~巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、冠動脈の急激な拡大に伴う血栓様エコーの出現、などに限られる。このような症例には、ワルファリンが投与されることが多い。緊急性を要する場合は経静脈的にヘパリンを併用し、慢性期の長期投与としてワルファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例における血栓性閉塞予防には、アスピリンとワルファリンを併用する」と記載されている。また、用法・用量については、「緊急維持量として0.05mg~0.12mg/kg/日、分1を使用し、PT-INR1.6~2.5、トロンボテスト10~25%を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調整する。小児領域では個人差が大きい」と記載されている。

【参考文献】

日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン2007年度合同研究班報告、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2008年改訂版）

(4)海外の臨床試験の報告

①生後1ヶ月~18歳までの小児319例を対象に、血栓塞栓症の一次予防及び二次予防のためのワルファリン投与（延べ352例）について391患者・年**の調査を実施した。その結果、1歳以下では他の年齢と比べて必要なワルファリンの用量（mg/kg）が高く、用量調整のために、より頻繁にPT-INR 検査を行う必要があった。ワルファリンの維持用量は、1歳以下（43例）では0.33±0.20mg/kg、1歳超6歳未満（123例）では0.15±0.10mg/kg、6歳以上13歳未満（74例）では0.13±0.06mg/kg、13歳以上18歳以下（112例）では0.09±0.05mg/kgであった。重篤な出血が2例に認められた（患者・年あたり発現率：0.5%）。また、血栓塞栓症の二次予防のためにワルファリンが投与された144例中8例で血栓性の事象が報告された。このうち2例はワルファリン投与中の再発であった（患者・年あたりの発現率：1.3%）。

**患者・年（patient-year）：1症例1年を一つの単位として換算したもの。

【参考文献】

Streif, W. et al. : Blood, 94, 3007 (1999)

【文献請求番号】

WF-3204

②生後1ヵ月～18歳までの小児115例（1歳未満：19例、1～5歳：33例、6～10歳：20例、11～18歳：43例）に、静脈内血栓塞栓症の二次予防及び血栓塞栓症の一次予防のためにワルファリンが投与された。115例中94例が目標PT-INR2～3での治療を受けていた。目標PT-INR2～3に対して必要なワルファリンの維持用量は、1歳未満では0.32±0.05mg/kgであったが、11～18歳では0.09±0.01mg/kgであった。合併症の発現は稀であり、重篤な出血が2例（1.7%）に認められた。また、ワルファリン投与中に血栓塞栓症の再発は認められなかったが、投与終了後に4例（7%）で深部静脈血栓症の再発が報告された。ワルファリンの投与量は小児の年齢及び体重に依存し、必要量が変化するのでPT-INRのモニタリングを確実に実施しなければならないとしている。

【参考文献】

Andrew, M. et al. : Thromb. Haemost., 71, 265 (1994)

【文献請求番号】

WF-0823

③生後3ヵ月～19歳（平均7.9歳）の人工心臓弁置換を行った患者28例（重複例を含め、延べ30例）を対象に、血栓塞栓症の予防のためにワルファリン単独（20例、平均0.16mg/kg/日：プロトロンビン時間比1.5～2.5）又は抗血小板薬の2剤併用（10例、アスピリン（平均6.1mg/kg/日）及びジピリダモール（平均1.9mg/kg/日））投与を行った。抗血小板薬2剤併用群では出血性事象が認められなかったのに対し、ワルファリン単独投与群では20例中5例（25%、100患者・年あたり22件）に出血性事象が認められた。5例で認められた出血性事象はいずれも生命の危険を伴う出血ではなかったが、2例は輸血又は治療の変更が必要な出血であり、3例は軽度の出血であった。一方、抗血小板薬2剤併用群では10例中2例（20%、100患者・年あたり12件）に生命の危険を伴う血栓塞栓症が認められたのに対し、ワルファリン単独投与群では血栓塞栓症は認められなかった。これらの結果から、ワルファリン投与は出血リスクの増加を伴うものの、抗血小板薬の併用と比較して血栓塞栓症の予防に有効であると結論している。

【参考文献】

Bradley, L. M. et al. : Am. J. Cardiol., 56, 533 (1985)

【文献請求番号】

WF-0442

(5)日本での臨床使用実態

前述の厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究 総合研究報告書」に記載されている国内使用実態調査の報告をご参照ください。

2.【使用上の注意】の「慎重投与」「重要な基本的注意」「小児等への投与」

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後	改 訂 前
<p>1. 慎重投与 (1)～(5)変更なし (6)新生児 <u>「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照</u></p>	<p>1. 慎重投与 (1)～(5)変更なし</p>
<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(5)変更なし (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、<u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(5)変更なし</p>
<p>7. 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）。</p>	<p>7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>

() 承認に伴う改訂

改訂理由

本剤の小児適応に伴う使用上の注意の記載については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討内容や評価結果に基づき、前頁のとおり、「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べきである旨」及び「本剤を新生児に投与する際の安全性が確立していない旨」を追加記載致しました。

II. [改訂箇所及び改訂理由] (「相互作用 (併用注意)」 「副作用 (その他の副作用)」 の改訂)

1. 相互作用 (併用注意)

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後				改 訂 前								
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)								
薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
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。	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。			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。									
薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
抗腫瘍剤	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。	抗腫瘍剤	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			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。	相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害する。		エルロチニブ塩酸塩	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。					
	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。			フルタミド			機序不明				
	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カベシタピン			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	フルオロウラシル系製剤及びその配合剤	カベシタピン	フルオロウラシル テガフール等	機序不明
		フルオロウラシル								フルオロウラシル テガフール等		
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。	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。					
その他の医薬品	ボセンタン水和物 納豆菌含有製剤	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。	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。					
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。				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		機序不明	ジスルフィラム			機序不明						
イブリフラボン			イブリフラボン									

() 自主改訂

改訂理由

1)「アプレピタント」の追加記載について

「アプレピタント」を本剤の「相互作用（併用注意）」の項に追加記載致しました。「アプレピタント」はCYP2C9の誘導作用を有しており、海外の臨床薬理試験で併用時に本剤の作用減弱を認めたこと、臨床的に重要な変動があること、本剤のS体がCYP2C9を主代謝酵素とすることから追加記載致しました。

〈参考文献の要約〉

健康成人非喫煙者23名にてワルファリンとアプレピタントの相互作用を検討した。INRが1.3～1.8となるようワルファリン維持量を設定した後、10～12日間投与した。次に被験者をアプレピタント群（第1日125mg、第2～3日80mg経口投与）11例、プラセボ群12例に分け、ワルファリン維持量をさらに7日間投与した。アプレピタントまたはプラセボの投与開始前日と投与第3日にワルファリンの体内薬物動態を、投与開始前日～第8日（ワルファリン終了翌日）にワルファリン血漿トラフ（谷）濃度を検討した。INRは期間中毎日測定した。投与開始前日と比し、第3日のR-ワルファリンのAUC₀₋₂₄はアプレピタント群で有意に上昇したが、S-ワルファリンのAUC₀₋₂₄、両エナンチオマーの最高血漿中濃度に有意差はなかった。アプレピタント群とプラセボ群の間には、S-ワルファリン、R-ワルファリンのAUC₀₋₂₄、最高血漿中濃度いずれも有意差はなかった。ワルファリン血漿トラフ濃度の幾何平均値比は、アプレピタント群でプラセボ群に比しR体の第3日で18%の有意な上昇、第7日で9%の有意な低下、S体の第5～8日で最大34%の有意な低下を、INRの幾何平均比は第7～8日にアプレピタント群でプラセボ群に比し7～11%の有意な低下を示した。アプレピタントのCYP2C9誘導が原因と思われた。

【参考文献】

Depre, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 61, 341 (2005)

【文献請求番号】

WF-2325

2)「エルロチニブ塩酸塩」の追加記載について

「エルロチニブ塩酸塩」を本剤の「相互作用（併用注意）」の項に追加記載致しました。「エルロチニブ塩酸塩」には出血性副作用やINR上昇の報告があること、及び本剤と「エルロチニブ塩酸塩」の相互作用が疑われる症例報告があることから追加記載致しました。

〈参考文献の要約〉

47歳男性。進行中分化肺腺癌（縦隔リンパ節転移あり）で、原発腫瘍の楔状切除術を行った。手術約1ヵ月後、中心静脈カテーテルを留置したが、1週以内に左鎖骨下静脈に血栓塞栓症を発症、目標INR2～3のワルファリン療法を導入した。癌化学療法はパクリタキセル、カルボプラチン、グラニセトロンを1週毎に静注で、投与前にデキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、シメチジンを静注した。また、ベバシズマブを3週毎に静注し、ダルベポエチンα皮下注、放射線療法を併用した。癌化学療法開始4ヵ月後、エルロチニブ150mg経口投与を開始した。エルロチニブ開始前8週間はワルファリン2.5mg/日でINR2.13～3.2で安定しており、開始日は2.89であった。エルロチニブ開始後、激しい下痢を来しロペラミド投与を開始した。エルロチニブ開始7日後、INR5.3でワルファリンを2日間休薬した（その後2.5mg/日で再開）。エルロチニブ開始9日後、右肘の腫脹、皮下出血で救急受診した。直近8週間はエルロチニブ、ロペラミド以外に服用中の薬剤の変更はなかった。癌化学療法はエルロチニブ開始日と7日後に行ったが、ベバシズマブはエルロチニブ開始日以降投与していなかった。INRは9.1で、フィトナジオン10mgを皮下注した。同日、エルロチニブは中止とした。INRは翌日2.4、3日後に0.94となった。

【参考文献】

Thomas, K. S. et al. : Am. J. Health-Syst. Pharm., 67, 1426 (2010)

【文献請求番号】

WF-3310

3)「納豆菌含有製剤」の追加記載について

「納豆菌含有製剤」を本剤の「相互作用（併用注意）」の項に追加記載致しました。これまでも「納豆」については、本剤の作用を減弱させることがあるため注意喚起してきましたが、医療用医薬品、一般用医薬品も含め多くの「納豆菌」を含む製剤が販売されている現状を考慮すると、「食品」としての「納豆」の記載だけでは不十分であることから追加記載することと致しました。

2. 副作用（その他の副作用）

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後		改 訂 前	
4. 副作用（頻度不明） (2)その他の副作用		4. 副作用（頻度不明） (2)その他の副作用	
	頻度不明		頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、 <u>痒痒症</u> 、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱	過敏症 ^{注)}	発疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱

() 自主改訂

改訂理由

本剤との因果関係の否定できない「痒痒症」の非重篤症例が集積されたことに伴い、「副作用（その他の副作用）」の項に追加記載致しました。