

◎ワルファリン錠 [内]

【重要度】★ 【一般製剤名】ワルファリンカリウム (U) Warfarin Potassium 【分類】抗凝固剤

【単位】▼0.5mg・◎1mg・▼5mg/錠

【常用量】1～5mg/日 [TTやPTで適正量を確認]

【用法】分1

NVAFの抗凝固療法としてPT-INR 1.6-2.6にコントロール。ただし、脳梗塞既往例、血栓塞栓の高リスク群 (CHADS2 スコア3点以上) での70歳未満ならPT-INR 2.0-3.0とする。

【透析患者への投与方法】減量の必要なし [PT-INRにより決定] (12)

【その他の報告】重篤な腎障害患者には投与禁忌 (1) であるが、肝で代謝され代謝物はほとんど活性を持たないため減量の必要はない (Shetty HG, et al: Clin Pharmacokinet 16: 238-53, 1989) 腎障害により排泄が遅延するため、腎障害患者には通常より慎重に投与 (Thromb Haemorrh 1:1,1964) 減量の必要はないが活性を有する代謝物が腎排泄されるため尿毒症出血が増強する可能性がある (3,4,10)

独立したカルシフィラキシスの危険因子である (Hayashi M, et al: Nephrol Dial Transplant 27: 1580-4, 2012)

PT-INR 1.5～1.9のコントロールでは透析カテーテルの脱血不良を防止できない (Wilkinson TJ, et al: Clin J Am Soc Nephrol 6: 1018-24, 2011)

コンプライアンス不良患者でお週3回投与でもよい (Sood MM, et al: Nephrol Dial Transplant 24: 3162-7, 2009)

【NVAF】

心房細動に対する安易なワルファリン治療は行わないことが望ましいが、ワルファリン治療が有益と判断した場合にはPT-INR<2.0に維持する (日本透析医学会「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン2011」)

心房細動に対する投与は脳卒中のリスク低減に寄与せず出血の有意なリスクとなる (Shah M, et al: Circulation 129: 1196-203, 2014)

透析患者での心房細動に対するワルファリン新規使用は脳出血に関連し、虚血防止には効果を認めず (Winkelmayer WC, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2011 PMID: 21959598)

【PD】減量の必要なし [PT-INRにより決定] (12)

【CRRT】減量の必要なし [PT-INRにより決定] (12)

【保存期CKD患者への投与方法】減量の必要なし [PT-INRにより決定] (3,10,12)

【その他の報告】重篤な腎障害患者には投与禁忌 (1) ではあるが、肝で代謝され代謝物はほとんど活性を持たないため減量の必要はない (Shetty HG, et al: Clin Pharmacokinet 16: 238-53, 1989)

Ccrと投与量は相関している (Ichihara N, et al: J Cardiol 65: 178-84, 2015 PMID: 25442049)

【特徴】ビタミンKに類似した構造でビタミンKに拮抗。第VII、IX、X因子、プロトロンビンの肝における産生の最終段階を阻害する。ヒトにおけるS体ワルファリン代謝と関連するCYP2C9には遺伝子多型 (CYP2C9*1/*1, CYP2C9*3) が存在する。この遺伝的欠損者は血中濃度時間曲線下面積 (AUC) の上昇や、半減期の延長などが報告されており、出血の危険性が少ない治療域に維持する必要がある。R体ワルファリンの代謝にはCYP3A4やCYP1A2が関与しており、CYP2C9遺伝子多型の影響はない。S体はR体に比し3～5倍の作用を持つ (13)

【主な副作用・毒性】出血、皮膚壊死、肝機能障害、過敏症、消化器症状、脱毛など

【安全性に関する情報】

【モニターすべき項目】PT, TT, 便潜血, 尿検査 (血尿)

【吸収】95%以上 (11)

【F】100% (10,15) 初回通過効果をほとんど受けない (11) 90% (14) 93% (13)

【tmax】3～9hr (11) 4hr (13) 【定常状態濃度】6.1mg/日を経口投与1～5ヶ月後の濃度はS体で0.9μg/mL、R体で0.5μg/mL (13)

【代謝】CYP3A4によって代謝 (10が水酸化) され、R体はCYP1A2によって代謝 (6、8が水酸化) され、S体はCYP2C9によって代謝 (6、7が水酸化) される (9) CYP2C9*3変異を有する日本人患者ではS体の代謝活性は1/3に、ホモ型変異患者では約1/10に低下しその影響がワルファリンの投与量の低下を反映する (Takahashi H, et al: Pharmacogenetics 8: 365-73, 1998) CYP2C9よりもミクロソームのepoxide hydrolase変異 (T612C) が必要投与量の増大に関連 (Loebstein R, et al: Clin Pharmacol Ther 77: 365-72, 2005)

【排泄】尿中未変化体排泄率2%以下 (13) 0% (12,14) 腸肝循環後、代謝物として腎から排泄 (U) 【CL】ラセミ体のためS体、R体で異なる S(-): 3.3mL/min; R (+): 2.5mL/min (10) 総ワルファリン2.5～6.4mL/min (11) 0.045mL/min/kg、R体のCLは70% (13,15) 【非腎CL/総CL】100% (10)

【t1/2】42hr (10) 1.5～2.5日 (U) S(-)35hr, R (+) 50hr (10) 平均36hr (10～45hr) S(-): 18～35hr; R (+): 20～60hr (10) (11) 46hr (14) 37hr、R体のt1/2は43hr、S体のt1/2は32hr (13,15) 34～45hr (12) 【透析患者のt1/2】30hr (6,10) 腎機能正常者と同じ (12)

【蛋白結合率】99%Albと結合。腎不全で低下 (U,12,13) 97～99.5%で内因性蛋白結合阻害物、低Alb血症の存在により腎不全では蛋白結合率が低下する (11)

【Vd】0.15L/kg (10,12) 0.08～0.27L/kgでアルブミンと同等 (11) 0.11L/kg (14) 0.1L/kg (15) 0.14L/kg (13)

【MW】346.42

【透析性】消失半減期はHDで短縮する (U) HD前に比べてHD後のPT-INRの低下度と血清アルブミン値は相関する (丸山範見, 他: 透析会誌 44: S526, 2011) 蛋白結合率が高いため透析で除去されない (5)

【TDMのポイント】有効治療域1～10μg/mL (14) 0.6～3μg/mL (15) 0.6～3.1μg/mL (16) 治療効果の確認は血中濃度よりもINR2.0～3.0を治療域とする。た

だし日本人では INR1.6~2.6 を治療域とする方が安全という考えもある) トロンボテスト、プロトロンビン時間を用いるため TDM の対象にはならない。血清 Alb 濃度と INR は負の相関を持つとの報告がある (Kim et al: Am J Kidney Dis 37: 343-7, 2001) CYP2C9 の遺伝的多型が S 体の CL に関連するが、効果の個人差には遺伝的因子以外の影響も大きい (Scordo MG, et al: Clin Pharmacol Ther 72: 702-10, 2002 PMID: 12496751) 加齢により適正量は減少し、年齢と CYP2C9 の遺伝的多型が適正量に関連する (Kamali F, et al: Clin Pharmacol Ther 75: 204-12, 2004) CYP2C9 の多型を考慮した投与設計は有用 (Caraco Y, et al: Clin Pharmacol Ther 83: 460-70, 2008) CYP2C9 と VKORC1 の多型を考慮した投与設計は有用 (Wen MS, et al: Clin Pharmacol Ther 84: 83-9, 2008, Michaud V, et al: Clin Pharmacol Ther 83: 740-8, 2008) 【O/W 係数】 1 (11)

【相互作用】 イグランチモドと併用禁忌 (1) フェニトイン, NSAIDs, 三環系抗うつ剤, クロフィプレート系高脂血症用剤, アロプリノール, 血糖降下剤など多くの薬剤との併用でワーファリンの作用が増強することがあり, 詳しくは添付文書を参照 (1) リファンピシム併用により S 体の AUC が 50%低下 (Heimark LD, et al: Clin Pharmacol Ther 42: 388-94, 1987) 喫煙によりクリアランスが上昇して効果が減弱する可能性 (Nathisuwan S, et al: Chest 139: 1130-9, 2011) ミコナゾール全身投与と併用禁忌 (1) SSRI 併用にて出血傾向の増強 (1) グルコサミン併用で PT-INR 上昇の可能性 (Knudsen JF, et al: Pharmacotherapy 28: 540-548, 2008 PMID: 18363538)

【主な臨床報告】 APTT を 2 (1.5-2.5) 倍にするための投与量 (U/hr) = $130 + [17.5 \times \text{体重 kg}] - [0.09 \times \text{体重 kg} \times \text{年齢}]$ で計算され, さらにヘパリン (U/hr) = $(20 \times \text{年齢} / 10) \times \text{体重}$ となる (Arch Intern Med 157: 2468-72, 1997)

【効果発現時間】 0.5~3 日 (U) 十分な抗凝固効果は 36~48 時間後に得られる (1)

【効果持続時間】 2~5 日 (U) 効果が発現して 48~72 時間持続する (1)

【備考】 手術前の休薬期間は 3~4 日で PT-INR 1.5 以下を確認, 場合によりヘパリン置換, 納豆は本剤の抗凝固作用を減弱するので控える。

【更新日】 20220324

※正確な情報を掲載するように努力していますが, その正確性, 完全性, 適切性についていかなる責任も負わず, いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし, それらを利用した結果, 直接または間接的に生じた一切の問題について, 当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は, 日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。