

# 高の原中央病院 DIニュース 2016年12月号

ワーファリンの禁忌薬、出血傾向への対処法について

今年10月18日に厚生労働省より、ワルファリンカリウムとミコナゾール(ゲル剤・注射剤)との相互作用による出血や血液凝固能検査値の変動(PT-INR 値上昇)に関し、頻回な抗凝固モニタリングを介しても出血傾向などのリスク回避が困難と考えられ、「併用注意」から「併用禁忌」とするよう使用上注意改訂の指示がなされました。また、その他のアゾール系抗真菌薬は「併用注意」となりました。

ワーファリンの併用禁忌薬

薬剤	作用
骨粗鬆症治療薬ビタミンK <sub>2</sub> 製剤 メナテトレノン(グラケール)	ワーファリンの作用を減弱する ワーファリンのビタミンK依存性抗凝固因子の生合成を阻害する
イグラチモド (ケアラム、コルベット)	ワーファリンの作用を増強することがある 作用機序不明
ミコナゾール(ゲル剤・注射剤)	ワーファリンの作用を増強することがある ミコナゾールがワーファリンの代謝酵素を阻害する

直近3年度の国内副作用症例の集積状況を以下に示します。

薬剤	出血関連症例 (うち因果関係が否定できない例)	死亡例 (うち因果関係が否定できない例)
ミコナゾール (ゲル剤・注射剤)	41例(31例、2例は承認用法用量以外の症例)	1例(0例)
イトラコナゾール	1例(0例)	1例(0例)
フルコナゾール	3例(1例)	0例
ホスフルコナゾール	0例	0例
ボリコナゾール	1例(1例)	0例

ミコナゾールを併用し出血した例として、ワーファリン 3mg/日投与中の80歳女性が口腔カンジダ症のためミコナゾール5gを1日4回7日間継続。投与終了後10日目に黒色便認め受診、この際推定PT-INR>20であり、消化管出血疑い、緊急入院となりました。処置としてメナテトレノン20mg静注によりPT-INR8.68に低下、ワーファリンは中止されています。

PT-INR値が上昇してしまった場合の対処についてまとめました。

状況	推奨
治療域<INR≤5	ワーファリンを低用量に減量、もしくは休薬 頻回にモニタリングし、必要あればビタミンKの投与を検討
5<INR≤9	ワーファリンの休薬、頻回のINRのモニタリング後、治療域に入れば低用量より再開 特に出血リスクの高い場合は1回休薬とビタミンK投与(経口で5mg以下) 緊急手術を要する場合にはビタミンK(経口で2-4mg)を投与
INR>9	ワーファリン中止、ビタミンKを高用量(経口で5-10mg)投与
出血がみられる時 (INRのどんな上昇も依存せず)	ワーファリン中止、ビタミンK(緩徐に静脈内に10mg)を投与

日本循環器ガイドラインにもありますが、

- ① ワーファリン療養中に出血性合併症が発生した場合、その程度が中等度から重度であれば、ワーファリンを減量・中止し、必要に応じてビタミン K を投与する
- ② 早急にワーファリンの効果を是正する必要がある場合は、乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤(保険適応外) 500～1000 単位や新鮮結血漿(FFP)の投与を考慮する
- ③ 乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤によって是正された INR の再上昇を避けて INR を持続的に低下させるためには、乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤 500～1000 単位とともにビタミン K を投与するとなっています。

評価する点は①PT-INR 上昇の因子、②ワーファリンの投与中止、③ビタミン K の投与、④新鮮凍結血漿または濃縮プロトロンビン製剤の投与、になります。

今回の改訂により、アゾール系の薬剤を処方されている患者にワーファリンが処方されていないか再確認し、併用注意のアゾール系薬剤を投与されている患者にも慎重な観察が必要となります。

参考資料)

各添付文書

医薬品医療総合機構

Warfarin 適正使用情報 第3版