

④輸液

⑤V. K₁またはK₂の投与(通常10～30mg)

静注では10mg/分を超えぬ速さで行う

過量投与に注意

⑥新鮮凍結血漿または乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体(プロブックス®ST, クリスマシン®Mなど)

〔症例〕⁴⁵⁾

ワルファリン250mg, カリソプロドール(Soma), フェナセチン, そしてカフェインを含有する錠剤の不明錠数を経口摂取した女性。フィトナジオン(V. K₁)を使用して治療に成功した。ワルファリン過量投与時にフィトナジオンを使用する場合には, ワルファリンの排泄が遅いのと比較して, フィトナジオンの排泄は急速であることを考えに入れておくべきであることが, 強調されている。

副作用等の解説①-6出血の処置参照。

【貯法】

ワルファリン錠では室温保存。

開封後は光を遮り, 湿気を避けて保存すること(光により含量の低下を, 湿気により変色および含量の低下を認めることがある)。

【相互作用】

(ワルファリン錠1mg・5mg添付文書 1998年7月改訂一新様式第1版一)

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, 休業する場合には, 凝血能の変動に注意すること。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

添付文書に記載なし

(2)併用注意(併用に注意すること)

①次の医薬品との併用により, 本剤の作用が増強又は減弱することがあるので, 併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与すること。また, 併用薬剤の治療で患者の病態が変化し, 本剤の作用に影響することもある。

(下記一覧表参照)

薬効分類	本剤の作用が増強することがある。	本剤の作用が減弱することがある。
催眠鎮静剤	抱水クロラルール, トリクロホスナトリウム: 代謝物 trichloroacetic acid が warfarin を血	バルビツール酸誘導体: barbiturates が肝薬物代謝酵素を誘導するため,



くすりの保存はどのようにすればよいのか

- 光や湿気に弱いので, 保管する時は直射日光を避け, 湿気のない机の引き出しなどにしまってください。
- 子供の手の届かない所に保管してください。

⑤他のくすり, 食品, 嗜好品との相互作用



他のくすりとのみ合わせは?

このくすりは他のくすりとは併用すると相手のくすりの作用を強めたり(弱めたり), 副作用が出たり, このくすり自体の作用が強まったり(弱まったり)することがあります。他のくすりを併用するときには, 必ず主治医か薬剤師に申し出てください。また他の病気で他の医療機関にかかるときや, 薬局でくすりを買うときは必ずワルファリン錠をのんでいることを伝えてください。

- とくにアスピリンなどの解熱鎮痛剤，風邪薬，鎮静剤などの市販薬を自分で買ってのむ時は必ず医療従事者に相談してください。
- 骨粗鬆症治療薬グラケールには，ビタミンKが大量に含まれていますので，絶対に同じ時期にのまないでください。
- 納豆およびクロレラ食品は摂取しないでください。
通常摂取量でもビタミンKを多く含んでいます。
- ビタミンKを多く含んでいる緑黄色野菜などを一時的に極端に多量摂取しないでください。
大量のビタミンKを含んだ食品をとるとワルファリンの効き目を弱めるためです。
- 多くの食物にビタミンKが含まれ，そのビタミンKは血液が固まるのを助ける働きがあります。
- アルコールの大量摂取は避けてください。

	<p>漿蛋白から遊離させることによる。</p>	<p>本剤代謝が亢進する。</p>
<p>抗てんかん剤</p>	<p>バルプロ酸ナトリウム：valproic acidがwarfarinを血漿蛋白の結合部位から遊離させる。valproic acidによる血液凝固因子(フィブリノーゲン)の肝生合成を減弱させる。ヒダントイン系製剤(フェニトイン等)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ warfarin の作用増強(投与初期)。phenytoinがwarfarinを血漿蛋白の結合部位から遊離させる。 ・ warfarin の作用減弱(長期投与)。phenytoinは肝の薬物代謝酵素を誘導しwarfarinの代謝を促進する。 ・ ヒダントイン系抗てんかん剤(特にphenytoin)の作用増強。warfarinがhydantion系抗てんかん剤(特にphenytoin)の肝代謝を阻害することにより，抗てんかん剤の血中濃度上昇および半減期の延長などによりphenytoin中毒がおこることがある。 	<p>カルバマゼピン：carbamazepinの肝薬物代謝酵素を誘導する作用による。</p> <p>プリミドン：primidoneは代謝されるとphenobarbitalに変換されるため，本剤の代謝が亢進する。</p>
<p>解熱鎮痛消炎剤</p>	<p>アスピリン，アセトアミノフェン，イブプロフェン，インドメタシン，ケトプロフェン，サリチル酸類，ジフルニサル，スリダク，トルメチン，ピロキシカム，フェニルブタゾン，フェノプロフェン，ブコローム，フルルビプロフェン，メフェナム酸等</p> <p>アスピリンおよびサリチル酸類：warfarinを血漿蛋白から遊離させる。血小板凝集抑制作用(aspirinまたsalicylatesの薬理作用)。胃腸出血(aspirin，salicylatesの副作用)。肝での凝固因子合成阻</p>	

	害(aspirin 大量投与時)。	
精神神経用剤	塩酸メチルフェニデート 三環系抗うつ剤：特に amitriptyline , nortriptyline で warfarin の肝での代謝を阻害する。三環系抗うつ剤が腸運動を抑制することにより、dicoumarol(クマリン系抗凝血薬：日本未発売)の溶解およびその吸収に要する時間を延長し、生物学的利用率を増加するとの報告もある(warfarin の経口吸収は約100%で影響は受けにくいと考えられる)。 モノアミン酸化酵素阻害剤	
不整脈用剤	アミオダロン：amiodarone により warfarin の肝の薬物代謝酵素が阻害される。 キニジン：血液凝固因子の異化を促進する。warfarin の作用部位への親和性を高める。ビタミン K 依存性血液凝固因子の肝での合成を阻害する。 プロパフェノン	
利尿剤	エタクリン酸	
高脂血症用剤	クリノフィブラート, クロフィブラート, シンフィブラート, ベザフィブラート：凝固因子合成異化促進。warfarin を血漿蛋白から遊離させる。warfarin の受容体への親和性を高める。 シンバスタチン, デキストラン硫酸ナトリウム	コレステラミン：cholestyramine は腸管内で warfarin と結合し、その吸収を抑制する。warfarin の腸肝循環を妨げる。
消化性潰瘍用剤	オメプラゾール シメチジン：cimetidine により warfarin の肝での薬物代謝酵素が阻害される。	
ホルモン剤	抗甲状腺製剤：肝臓での血液凝固因子合成を低下させる(低プロトロンビン血症)。	副腎皮質ホルモン：corticosteroids 自体が血液の凝固能亢進状態を生じる

	<p>甲状腺製剤：血液凝固因子の合成または異化作用を変化させる(甲状腺機能の変化による)。warfarin の受容体への親和性の増加による。</p> <p>ダナゾール, 蛋白同化ステロイド</p>	<p>ことにより, warfarin の作用を減弱すると思われる。</p>
痔疾用剤	トリベノシド	
血液凝固阻止剤	<p>ヘパリン：heparin は抗凝血物質アンチトロンビンⅢと結合することにより血液凝固第Ⅱa因子, Ⅴa, Ⅷa, Ⅸa, Ⅺa, Ⅻaなどの各因子を阻害し, 抗凝血作用を示す。heparin の血小板凝集抑制作用。</p>	
その他の血液・体液用薬	<p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤(イコサペント酸エチル, 塩酸サルポグレラート, 塩酸チクロピジン, オザグレレルナトリウム, シロスタゾール, ベラプロストナトリウム, リマプロストアルファデクス等)</p>	
痛風治療剤	<p>アロプリノール：allopurinol により warfarin の肝の薬物代謝酵素が阻害される。</p> <p>スルフィンピラゾン, プロベネシド, ベンズプロマロン</p>	
酵素製剤	<p>血栓溶解剤(ウロキナーゼ, t-PA 製剤等), プロナーゼ, プロメライン</p>	
糖尿病用剤	<p>スルフォニル尿素系糖尿病用剤(クロルプロパミド, トルブタミド等)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ warfarin の作用増強：スルフォニル尿素誘導体が抗凝血薬(warfarin 等)を血漿蛋白から遊離させることによる。 ・ warfarin の作用減弱：スルフォニル尿素誘導体が抗凝血薬(warfarin 等)の肝臓での代謝を促進することによる。 	

腫瘍用薬	アザチオプリン：肝臓での血液凝固因子の合成を阻害する。 クエン酸タモキシフェン，クエン酸トレミフェン，フルタミド メルカプトプリン：肝臓での血液凝固因子の合成を阻害する。	アザチオプリン，メルカプトプリン：プロトロンビンの合成または活性を増加させる。
抗生物質製剤	アミノグリコシド系，クロラムフェニコール系，セフェム系，テトラサイクリン系，ペニシリン系：ビタミンK産生腸内細菌の抑制によるビタミンK産生の抑制(注射剤の場合は，胆汁中に排泄されることによる)。肝細胞におけるビタミンK依存性凝固因子の生成阻害。腸管からのビタミンK吸収阻害。 マクロライド系：肝で warfarin の薬物代謝を阻害する。	グリセオフルビン：griseofulvinが肝薬物代謝酵素を誘導するため，warfarin代謝が促進される。 リファンピシン
化学療法剤	アミノサリチル酸類，イソニアジド，キノロン系(塩酸シプロフロキサシン，オフロキサシン，ナリジクス酸，ノルフロキサシン等)，サルファ剤	
抗真菌剤	イトラコナゾール，フルコナゾール，ミコナゾール	
抗原虫剤	キニーネ メトロニダゾール：metronidazoleにより warfarin(S-体)の肝での代謝が阻害される。	
その他の医薬品	アルガトロパン，イブリフラボン，インターフェロン，グルカゴン，シサプリド，ジスルフィラム，塩酸オザグレレル，トラニラスト，リトナビル	ビタミンK含有製剤
飲食物	アルコール	アルコール，納豆，クロレラ食品

明朝体の解説は文献 42 によった。

②フェニトイン、スルフォニル尿素系糖尿病用剤(トルブタミド、クロルプロパミド等)

[相互に作用が増強されることがあるので、併用する場合には凝血能の変動及び併用薬剤の作用増強に十分注意しながら投与すること。]

③抗甲状腺製剤

[抗甲状腺製剤は低プロトロンビン血症の報告があり、本剤の作用が増強するおそれがある。また、甲状腺機能亢進症の患者に抗甲状腺製剤を投与することにより凝血能が変化し、本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。]

④オーラノフィン

[動物実験でオーラノフィンの急性毒性が増強されたとの報告がある。]

⑥ 起こり得る副作用とその対応



くすりをのみ出してから
なにか異常を感じませんか?

「このくすりを使用した場合、目的の効果以外に望ましくない作用がでてくるかも知れません。私どもはできるだけ早期にそれを発見し、あなたのためにもっともよい対策を立てたいと思っています。くすりを服用中に何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早めに医師、歯科医師、薬剤師に相談してください。」

ワルファリン錠 1 mg・5 mg 添付文書の副作用

(1998年7月改訂一新様式第1版)

副作用の表現例

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) 出血：脳出血等の臓器内出血、粘膜出血、皮下出血等を生じることがある。このような場合には、本剤の減量又は休薬、あるいはビタミンK製剤投与等の適切な処置を行うこと。また、同時に血液凝固能検査(トロンボテスト等)を行うことが望ましい。

鼻血、歯ぐきから血が出る、頭痛、嘔吐、考えがまとまらない、ぼんやりする、どうしたらよいかわからない、情緒不安、麻痺、皮下に出血する

(2) 皮膚壊死：本剤投与開始による早期にプロテインC活性の急速な低下が原因で、一過性の過凝固状態となることがある。その結果、微小血栓を生じ皮膚壊死に至る可能性がある。投与前にプロテインC活性を確認することが望ましい。

2) その他の副作用(頻度不明)

(1) 過敏症：蕁麻疹・皮膚炎、発熱等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

発疹、じんましん、かゆみ、かゆみを伴う発疹、盛り上がった感じの発疹で粟粒大からさらに地図状に増大することもある、熱が出る

(2) 肝臓：黄疸、血清トランスアミナーゼの上昇等があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

皮膚や白目が黄色くなる、かゆみ

(3) 消化器：悪心・嘔吐、下痢等があらわれることがある。

むかむかする、今にも吐きそうな不快感がする、嘔吐、下痢

(4) 皮膚：脱毛等があらわれることがある。

毛が抜ける

(5) その他：抗甲状腺作用があらわれることがある。

甲状腺機能に異常がおこる

【日本の添付文書に記載のない海外での副作用報告】⁴¹⁾

Purple toes 症候群, コレステロール微小塞栓形成, 腹部痙攣, 頭痛, 口内潰瘍, 白血球減少, 無顆粒球症, 腎障害, アナフィラキシー反応, 血管炎, 無力症, 持続勃起, 気管支支石灰化

【副作用の解説】

重大な副作用

①出血

ワルファリンの副作用としてもっとも頻度の高いのは出血である。皮下出血, 血尿, 鼻出血, 歯肉出血, 吐血, 下血など症状はさまざまであるが, 消化管からの出血や頭蓋内, 腹腔内など, 見えない部分での出血は診断の遅れにより生命の危険を伴うことにもなりかねない。

1) 出血の原因

出血は抗凝血作用によるものである。

出血性合併症の症状として, 麻痺, 頭痛, 呼吸短縮, 呼吸困難または嚥下困難, 胸痛, 腹痛, 関節痛等の疼痛。原因不明の腫脹。原因不明のショックなどがあり, 出血の部位および出血の程度または強さにより多彩である。

したがって, 抗凝血薬投与患者に明確な診断を下せない愁訴がある場合には, 患者の状態を評価する際に常に出血の可能性を考慮する必要がある。

また, それまでに疑われなかった腫瘍, 潰瘍等の病巣が顕在化した可能性があるため, 精査診断が必要である。

また, 気がつかないうちに打撲し, 皮下出血を認めたり, 歯みがきの時の出血が止まりにくくなることもあるので, 日常生活において異常を発見する注意が大切である。

ワルファリン療法中の出血はその直接原因はさまざまだが, 血液凝固能を低下させているのであるから, 出血が持続したり大出血に結びつくことに対する注意が必要である。

出血を起こす時の血液凝固能は, プロトロンビン時間やトロンボテスト値が治療域を越えて過度の凝固能低下状態で生じることが多いが, 治療域内でコントロールされていても生じることがある。

2) 出血性合併症の発生頻度

Saour ら²⁰⁾, Horstkotte ら²¹⁾の報告から, 各治療域での出血の頻度の比較を表1.に示す。プロトロンビン時間(PT), INRの値が大きくなる(血液凝固能の低下が強くなる)にしたがい, 出血の頻度は高

くなっている。しかし, 2つの報告の間で頻度が異なるのは, 同じINRでも患者背景などの他の要因で, 出血のリスクが変動することを物語っている。

表1. 人工弁置換術後の患者での抗凝血薬療法の程度と出血の関係

Study	患者数	患者年	大出血(%/年)	INR
Saour ら	122	421	1.0(小出血5.2)	1.9 ~ 3.6
Saour ら	125	436	2.1(小出血10.1)	7.4 ~ 10.8

Study	患者数	患者年	大出血(%/年)	INR
Horstkotte ら	—	1,664	0.5	1.8 ~ 2.8
Horstkotte ら	—	1,569	1.8	2.5 ~ 3.5
Horstkotte ら	—	1,671	2.2	3.0 ~ 4.5
Horstkotte ら	—	676	3.6	4.0 ~ 6.0

患者年(patient-year): 抗凝血薬療法は長期にわたるため, 1症例1年を一つの単位として換算したもの。

例)患者Aの治療年数(5年), 患者B(3年), 患者C(2年)の場合の患者年は $5+3+2=10$ で10患者年となる。この時の副作用が1件であれば通常は3症例に1件で, その頻度は33%となるが, 患者年で換算すると10%/年となる。

%/年: 患者年当たりの頻度

3) 出血と患者背景との関係

血液凝固能以外の原因として, 年齢等の患者背景を考慮する必要がある。Petittiらは女性, 高齢, アルコール依存, 消化性潰瘍, 高血圧, うっ血性心不全, 糖尿病が出血のリスクを高めるとし²²⁾, また, 年齢, 性別による差はないなどいくつかの報告がある^{23)~26)}。Landefeldらは大出血の5大因子として65歳以上, 心臓発作の既往歴, 胃腸出血の既往歴, 重篤な疾病(最近の心筋梗塞, 腎不全, 重度の貧血等)および心房細動を挙げている^{27)~29)}。また, 頭蓋内出血症例を考察した報告では, 高齢者, 脳血管障害, 人工弁置換術後患者でリスクが高いと述べている³⁰⁾。

総括すると, 高血圧, 脳血管障害, 重篤な心疾患, 腎不全, 肝疾患などの合併症, また, 年齢, 胃腸出血の既往歴なども出血のリスクファクターとして考慮しておくべきであろう。

4)抗凝血薬療法の期間と出血との関係

治療期間が長くなれば、直接的かつ累積的に出血のリスクは高くなる。たとえば、Landefeldらの報告を引用すると、出血の累積頻度は、1年で20%、2年で25%、3年で34%、4年で41%となる。この中で大出血においては1年で11%、4年で22%、致命的な大出血は1年で2%、4年で5%となる。同様に小出血においては、1年で9%、4年で19%となり、累積的に頻度は高くなる²⁸⁾。したがって、患者年(patient-year)で表現するとわかりやすい。しかしながら、治療開始からの期間によって出血の頻度が変化する。たとえば、最初の1カ月3.0%/月、最初の1年0.8%/月、さらに長期0.3%/月と出血の頻度が低下し、導入期の方が安定期より出血のリスクが高い^{19), 28)}。

5)疾患別の出血のリスク¹⁹⁾

適応する疾患により目標とする血液凝固能の治療域が異なることや、病態の違いがあり、疾患ごとに出血のリスクは変わってくると考えられる。

虚血性脳血管障害では大出血(脳内出血)のリスクが高く、7%以上の報告が4つある。致命的な出血も2~7%にわたる。

人工弁置換術後での致命的な出血は2.5%以下である。抗血小板薬併用群で出血の頻度が高くなり、注意を要する。

心房細動、虚血性心疾患、静脈血栓症では致命的な出血の頻度が比較的低いようである。

6)出血の処置

出血時の対応は？[医師が行う場合]^{1), 31)}

出血に対する処置は、出血の部位、程度、また血液凝固能の低下の度合いによりさまざまである。症例によって一律には言えないが、一般的に以下の処置をとることが多い。

- ①ワルファリンを中止する。
- ②同時に血液凝固能(トロンボテストなど)をチェックする。
- ③局所的な止血処置が可能か検討する。

上記の①②③でもコントロールできない出血の場合

- ④持続する小出血には、ビタミンKを一日量として5~20mgを経口投与する。場合によっては静注を考慮する。
- ⑤緊急性のある大出血の場合には、ビタミンKを一

日量として2.5~10mgを静注する。

さらに、速やかな血液凝固能の正常化を期待するか、あるいはビタミンK投与から数時間経ても止血効果が得られない時は、新鮮血の輸血、新鮮凍結血漿の輸注、ビタミンK依存性凝固因子濃縮製剤などの投与を検討する。

なお、ビタミンKは10mgを越えて大量をいったん投与すると、数日から2週間ワルファリンを増量しても抗凝血効果が得られなくなることがあるので注意する。

出血時の対応(応急処置の止血方法)は？[患者自身が行うための指導内容]

- ・応急処置として可能な限り自身で止血することを心掛けてください。
- ・歯ぐきからの出血・鼻血が続く場合や、ケガをした場合、あわてず時間をかけてしっかり出血しているところを押さえてください。通常より血液が固まるまで長い時間かかりますが、根気よく押さえてください。
- ・それでも血液が止まらない場合、ぶつけてもいないのに内出血が起こったり、広がってしまう場合は、すぐにあなたの担当の先生の診察、あるいは近くのお医者さんにワルファリンを服用していること伝えて診察を受けてください。

②皮膚壊死

本剤による「皮膚壊死(皮膚および脂肪組織の変化)」の副作用が報告されている³²⁾。

壊死は局所血栓に関係すると思われる、一般に抗凝血薬療法開始から数日以内に生じる。重篤な壊死の症例では、壊死が生じた組織、肢、乳房または陰茎の切除または切断による治療が報告されている。壊死の原因となる基礎疾患がないかを慎重に診断する必要がある。壊死発生の原因として本剤が疑われる場合にはワルファリン療法を中止する必要がある、その際には抗凝血薬療法としてheparinの使用を検討する。壊死に対し各種の治療が試みられているが、有効な治療法はみられていない。

その他の副作用

③肝障害

本剤による肝障害の発生機序は、直接的な肝毒性ではなく、アレルギーに起因すると考えられている。また、

ワルファリンによる肝障害の頻度は少ないと考えられる^{33)~35)}が、劇症肝炎を発症した重篤例の報告もある³⁶⁾。

上塚らの報告では、肝障害についてワルファリンと塩酸クロピジンの関連性を検討するため、どちらかの薬剤を投与している162例の患者を調査している。併用例は132例でその中に薬剤性肝障害を有していたのは4例であった。LST*では、塩酸クロピジン陽性が3例のうち2例はワルファリンも陽性であった³⁷⁾。治療上よく併用される塩酸クロピジンに肝障害の発現頻度が高いため、肝障害の副作用症例に遭遇するこ

とが意外に多い。

*LST(Lymphocyte Stimulation Test)：リンパ球刺激試験

④脱毛

本剤による脱毛症は古くから報告があるが³⁸⁾、その発生機序はいまだ不明である。しかし、本剤投与中止で回復することが知られている³⁹⁾。最近、効能効果にはないが、ユビデカレノン投与によりワルファリン誘導の脱毛症が改善されたとの報告があり興味深い⁴⁰⁾。

(資料作成年月 1999年1月)

参考文献

- 1) 青崎正彦：経口抗凝血薬。循環器科，10(3)，p.218-228，1981
- 2) Davie, E.W. et al. : The coagulation cascade. *Biochemistry*, 30, p.10363, 1991
- 3) 田島鉄弥，他：Warfarinによって引き起こした低プロトロンビン血症に対する Menaquinone-4(K2)の実験的治療効果。日本薬理学雑誌，67，p.412-418，1971
- 4) Zweifler, A.J. : Thrombus growth under the influence of warfarin and after abrupt reversal of its effects. *Angiol.*, 19(3), p.135-140, 1968
- 5) Hall, J.G. : Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am. J. Med.*, 68, p.122-140, 1980
- 6) Zakzouk, M.S. : The congenital warfarin syndrome. *J. Laryngol. Otol.*, 100(2), p.215-219, 1986
- 7) Tamburrini, O. : Chondrodysplasia punctata after warfarin—Case report with 18-month follow-up—. *Pediatr. Radiol.*, 17, p.323-324, 1987
- 8) Lamontagne, J.M. : Warfarin embryopathy—a case report—. *J. Otolaryngol.*, 13(2), p.127-129, 1984
- 9) Ruthnum, P. et al. : Atypical malformations in an infant exposed to warfarin during the first trimester of pregnancy. *Teratology*, 36(3), p.299-301, 1987
- 10) Mason, J.D.T. et al. : Foetal warfarin syndrome—a complex airway problem—case report and review of the literature—. *J. Laryngol. Otol.*, 106, p.1098-1099, 1992
- 11) 竹内正七，他：抗凝剤服用例の妊娠・分娩。周産期医学，13(4)，p.575-579，1984
- 12) Kaplan, L.C. et al. : Congenital hydrocephalus and Dandy-Walker malformation associated with warfarin use during pregnancy. *Birth Defects*, 18(3A), p.79-83, 1982
- 13) O'Reilly, R.A. et al. : Studies on the coumarin anticoagulant drugs—a comparison of the pharmacodynamics of dicumarol and warfarin in man—. *Thromb. Diathesis Haemorrh.*, 1(1), p.1-22, 1964
- 14) Vesell, E.S. et al. : Liquid chromatographic assay of warfarin—similarity of warfarin half-lives in human subjects—. *Science*, 184, p.466-468, 1974
- 15) 前川 正，他：クマリン製剤とビタミンK依存性凝固因子の代謝。Biomed. Sci., 1(2), p.160-169, 1980
- 16) Crooks, J. et al. : Pharmacokinetics in the elderly. *Clin. Pharm.*, 1, p.280-296, 1976
- 17) Lewis, R.J. : Warfarin metabolism in man—identification of metabolites in urine—. *J. Clin. Invest.*, 49, p.907-913, 1970
- 18) Kaminsky, L.S. et al. : Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol. Ther.*, 73, p.67-74, 1997
- 19) Levine, M.N. et al. : Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*, 108(S), p.276-290, 1995
- 20) Saour, J.N. : Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *New Engl. J. Med.*, 332(7), p.428-432, 1990
- 21) Horstkotte, D. et al. : Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude medical prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 107(4), p.1136-1145, 1994
- 22) Petitti, D.B. et al. : Prothrombin time ratio and other factors associated with bleeding in patients treated with warfarin. *J. Clin. Epidemiol.*, 42(8), p.759-764, 1989
- 23) Wickramasinghe, L.S.P et al. : Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients. *Age Ageing*, 17(6), p.388-396, 1988
- 24) Bussey, H.I. et al. : The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an anticoagulation. *Clinical Pharmacotherapy*, 9(4), p.214-219, 1989
- 25) Petty, G.W. et al. : Complications of long-term anticoagulation. *Ann. Neurol.*, 23(6), p.570-574, 1988
- 26) Frost, T. : The australasian reference thromboplastin—1. a study in bleeding patients—. *Pathology*, 13(3), p.525-535, 1981
- 27) Landefeld, C.S. et al. : Bleeding in outpatients treated with warfarin—relation to the prothrombin time and important remediable lesions—. *Am. J. Med.*, 87, p.153-159, 1989
- 28) Landefeld, C.S. et al. : Major bleeding in outpatients treated with warfarin—incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy—. *Am. J. Med.*, 87, p.144-152, 1989
- 29) Landefeld, C.S. : Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am. J. Med.*, 82(4), p.703-713, 1987
- 30) Hylek, E.M. et al. : Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann. Intern. Med.*, 120(11), p.897-902, 1994
- 31) 青崎正彦：抗凝血薬—抗血小板薬を服用中の患者に外科的

- 処置をするには一. JIM, 35, p.419-421, 1993
- 32) Comp, P.C. et al. : Warfarin-induced skin necrosis, *Semin. Thromb. Hemosta.*, 16(4) p.293-298, 1990
- 33) Adler, E. et al. : Cholestatic hepatic injury related to warfarin exposure, *Arch. Intern. Med.*, 146, p.1837-1839, 1986
- 34) 高瀬幸次郎 : Warfarin potassium による薬剤性肝障害の1例. *肝臓*, 27(12), p.1728-1732, 1986
- 35) Rehnqvist, N. : Intrahepatic jaundice due to warfarin therapy. *Acta Med. Scand.*, 204, p.335-336, 1978
- 36) 上塚芳郎, 他 : 開心術後に Warfarin によると思われる劇症肝炎を併発し血漿交換療法により救命し得た1例. *ICU とCCU*, 11(10), p.971-976, 1987
- 37) Takase, K. et al. : Drug-induced hepatitis during combination therapy of warfarin potassium and ticlopidine hydrochloride. *三重医学*, 40(1), p.27-32, 1990
- 38) Cornbleet, T. : Alopecia from coumarin. *Arch. Dermatol.*, 75, p.440-441, 1957
- 39) Umlas, J. et al. : Warfarin-induced alopecia. *Cutis*, 42, p.63-64, 1988
- 40) Nagao, T. et al. : Treatment of warfarin-induced hair loss with ubidecarenone. *Lancet*, 346, p.1104-1105, 1995
- 41) AHFS Drug Information (American Hospital Formulary Service), p.1076-1083, 1997
- 42) 青崎正彦, 他・監修 : Warfarin の適正使用情報第2版 (エーザイ株式会社), 1996
- 43) O'Reilly, R. A. et al. : Studies on the optical enantiomers of warfarin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16, p.348-354, 1974
- 44) 大垣市民病院薬剤部 : 急性中毒情報ファイル第3版 (廣川書店), p.67, 1996
- 45) 清藤英一・編 : 過量投与時の症状と治療第2版 (東洋書店), p.170, 1990

研究者名簿

主任研究者

高橋 隆一 国立病院東京医療センター

分担研究者

久保 鈴子 (財)日本薬剤師研修センター
永田 泰造 練馬区薬剤師会
加賀谷 肇 北里大学病院

研究協力者 (五十音順)

植木 明廣 大阪医薬品協会
金田 滋 アスカ薬局
桑原 健 国立大阪病院
渋谷 昌彦 国立病院東京医療センター
中田 栄子 関東逡信病院
増原 慶壮 聖マリアンナ医科大学病院