

















































































































































































































































	を測定することにより決定する。
承認年月（または独 国における開発の有 無）	5mg 錠：1961 年 1 月 31 日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
4) 仏国 (COUMADINE (ワルファリンナトリウム) Bristol-Myers Squibb 添付文書 <sup>5, 6)</sup> の記 載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血栓塞栓性心疾患：一部の心房細動、一部の僧帽弁疾患、人工弁 に関連する血栓塞栓性合併症の予防</li> <li>• 心筋梗塞： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 壁在血栓、重度左心室機能不全、塞栓性ジスキネジー等合併心筋 梗塞の血栓塞栓性合併症の予防</li> <li>• アスピリン不耐性の場合、心筋梗塞の再発予防</li> </ul> </li> <li>• 深部静脈血栓症及び肺塞栓の治療及び再発予防</li> <li>• 腰部手術における静脈血栓症及び肺塞栓の予防</li> <li>• カテーテル留置による血栓症の予防</li> </ul>
用法・用量	<p><b>投与間隔：</b> 1 日 1 回投与する。</p> <p><b>用量の選択：</b> 初回投与量 通常、5mg を投与するが、PT-INR の結果に応じて調整する。</p> <p>維持投与量 PT-INR に応じて初回投与量を調整して決定する。 用量の調整は 1mg 単位で行う。</p> <p><b>小児での使用：</b> 小児での経口抗血液凝固剤の使用経験は限られている。治療の開始及 びモニタリング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 拮抗薬の使用を避ける べきである。 本経口抗血液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。 PT-INR を 2~3 にする平均維持投与量は年齢と体重の両方に関係す る。 3 歳以上の小児での用量 (mg/kg) は成人での値に近い。</p>

	<p>3歳未満の小児、特に1歳未満では、年長児に比べて平均投与量が高く、バラツキも大きい。</p> <p>PT-INR2～3の平衡に達するための経口平均維持投与量(mg/kg/日)を参考までに下記の表に示す：</p> <p style="text-align: center;">ワルファリン平均維持投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>平均維持用投与量(mg/kg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12ヵ月未満</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月～10歳</td> <td>0.10～0.20</td> </tr> <tr> <td>11歳～18歳</td> <td>0.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与間隔(1日1～2回)及び1日用量の調整を可能にするPT-INRによる生物学的モニタリングは成人の場合と同じ原理に基づいて決定される。一旦目標PT-INRが達成された後において、PT-INR検査間の間隔は15日を超えてはならない。</p>	年齢	平均維持用投与量(mg/kg/日)	12ヵ月未満	0.32	12ヵ月～10歳	0.10～0.20	11歳～18歳	0.09
年齢	平均維持用投与量(mg/kg/日)								
12ヵ月未満	0.32								
12ヵ月～10歳	0.10～0.20								
11歳～18歳	0.09								
承認年月(または仏国における開発の有無)	<p>2mg錠：1960年5月29日発売</p> <p>5mg錠：2001年8月31日発売</p> <p>小児：2002年より添付文書記載あり。</p>								
備考									

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

MEDLINE(1966年以降の英文記載の文献)に対して、「warfarin」AND「小児OR乳幼児OR新生児」AND「原著OR症例報告」の条件で検索を実施した(検索日：2010年5月13日)。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかったが、プロスペクティブな試験として以下の3報の文献報告が得られた。

また、JMED plus(1981年以降の日本語記載の文献)に対して、「warfarin」AND「小児OR乳幼児OR新生児」AND「原著OR症例報告」の条件で検索を実施した(検索日：2010年5月13日)。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかった。

##### 1) Streifらの報告(1999)<sup>7)</sup>

生後1ヵ月～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<sup>\*\*</sup>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  $0.33 \pm 0.20$ mg/kg、1 歳超 6 歳未満（123 例）では  $0.15 \pm 0.10$ mg/kg、6 歳以上 13 歳未満（74 例）では  $0.13 \pm 0.06$ mg/kg、13 歳以上 18 歳以下（112 例）では  $0.09 \pm 0.05$ mg/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%）。

<sup>\*\*</sup>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。

## 2) Andrew らの報告（1994）<sup>8)</sup>

生後 1 ヶ月～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）で、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。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  $0.32 \pm 0.05$ mg/kg であったが、11～18 歳では  $0.09 \pm 0.01$ mg/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（以下、「DVT」）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。

## 3) Bradley らの報告（1985）<sup>9)</sup>

生後 3 ヶ月～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  $0.16$ mg/kg/日：PT 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  $6.1$ mg/kg/日）及びジピリダモール（平均  $1.9$ mg/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。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

MEDLINE（1966 年以降の英文記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナ

リシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

JMED plus（1981年以降の日本語記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナリシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

#### 海外の教科書

1) Nelson textbook of pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2076-81、p.2955-99<sup>10)</sup>

##### ・血栓症

用法・用量：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。

2) Pediatric Dosage Handbook 12th ed. Lexi-Comp: 2005. p1308-11<sup>11)</sup>

・DVT 及び肺塞栓症の予防及び治療、人工心臓弁又は心房細動による動脈内血栓塞栓症の予防及び治療、急性の心筋梗塞後の死亡・全身塞栓症等の血栓塞栓及び心筋梗塞再発の予防。

用法・用量：PT-INR を 2～3 に維持するように経口投与する。

1 日目の負荷投与量は、PT-INR が 1～1.3 の場合、0.2mg/kg（最大 10mg 投与）を投与する。患児に肝機能不全がある場合、0.1mg/kg を投与する。2～4 日目の負荷投与量及び維持投与量は、患児の PT-INR により調整する。

#### 国内の教科書

1) 臨床発達心臓病学（改訂 3 版）、高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005. p.916-27<sup>12)</sup>

##### ・川崎病治療薬

1～5mg/日、経口、分 1～2。トロンボテストにて増量・減量。

### （4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### 海外のガイドライン

1) 米国：Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. (1998)<sup>13)</sup>

ワルファリンは、北米において小児に使用される唯一の経口抗凝固剤である。ベースラインの PT-INR が正常なら、ワルファリン 0.2mg/kg の負荷投与が初期治療として投与される。

維持投与量は年齢に依存し、乳児では最も高い（0.32mg/kg）、10 代の小児での維持投与量（0.09mg/kg）は、成人と同じになる。

2) 米国：Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians

ワルファリンを含むビタミン K 拮抗薬（以下、「AVK」）に関して、以下の疾患に対する有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 小児における DVT
  - 特発性血栓塞栓症の再発に対する無期限の AVK 投与 [ PT-INR2.0 ~ 3.0 ( 目標 2.5 ) ] : Grade 1A ( 高いエビデンスレベルに基づく強い推奨 )
  - 特発性血栓塞栓症に対する 6 ヶ月以上の AVK 投与 [ PT-INR2.0 ~ 3.0 ( 目標 2.5 ) ] 又は低分子ヘパリン ( 以下、「LMWH」) 投与 : Grade 2C ( 低いエビデンスレベルに基づく弱い推奨、以下同様 )
  - リスクファクターが解消している二次的血栓塞栓症に対する 3 ヶ月以上の AVK 投与 [ PT-INR2.0 ~ 3.0 ( 目標 2.5 ) ] 又は LMWH 投与 : Grade 2C
  - 中心静脈ライン関連の初発 DVT 後、3 ヶ月間の二次的血栓症管理後の予防的 AVK 投与 ( PT-INR1.5 ~ 1.9 ) 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児におけるフォンタン手術後の血栓塞栓症の一次予防
  - アスピリン又は未分画ヘパリン( 以下、「UFH」) 治療に続けての AVK 投与 [ PT-INR2.0 ~ 3.0 ( 目標 2.5 ) ] : Grade 1B ( 中等度のエビデンスレベルに基づく強い推奨、以下同様 )
- 小児における脳静脈洞血栓症
  - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 3 ヶ月以上の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 1B
- 新生児及び小児における中心静脈ライン設置時の血栓塞栓症の一次予防
  - 家庭での長期間完全非経口栄養摂取時の AVK 投与 [ PT-INR2.0 ~ 3.0 ( 目標 2.5 ) ] による血栓症予防 : Grade 2C
- 新生児及び小児における拡張型心筋症に対する血栓塞栓症の一次予防
  - 心臓移植までの AVK 投与 [ PT-INR2.0 ~ 3.0 ( 目標 2.5 ) ] : Grade 2C
- 原発性肺高血圧症
  - 他の治療開始時の AVK 投与開始 : Grade 2C
- 心室補助装置
  - 設置後、臨床的に安定した後での、UFH 治療から心移植又は心室補助装置を外すまでの LMWH 投与又は AVK 投与への切り替え [ PT-INR2.5 ~ 3.5 ( 目標 3.0 ) ] : Grade 2C
- 川崎病
  - 巨大冠動脈瘤に対する血栓塞栓症の一次予防としての低用量アスピリンと併用したワルファリン投与 [ PT-INR2.0 ~ 3.0 ( 目標 2.5 ) ] : Grade 2C
- 新生児における脳静脈洞血栓症
  - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 6 週間以上 3 ヶ月以内の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児における動脈性虚血性脳卒中 ( 以下、「AIS」)



- 解離又は心原性塞栓による二次性 AIS に対する、放射線学的評価に基づく治療と併用した 6 週間以上の AVK 又は LMWH 投与：Grade 2C
- AIS 再発又は一過性脳虚血発作に対してアスピリンを投与されている小児へのクロピドグレル硫酸塩、AVK 又は LMWH 投与への変更：Grade 2C

また、小児のワルファリンの用量に関して、プロスペクティブな試験<sup>5, 6)</sup>の成績に基づき、初期投与量 0.2mg/kg として用量調整を行うこと、及び PT-INR を 2.0~3.0 にする維持用量として、乳児では 0.33mg/kg、13 歳以上の小児では 0.09mg/kg であったことが記載されている。

## 国内のガイドライン

1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告)、【ダイジェスト版】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(2009 年改訂版)<sup>15)</sup>

小児に関して、以下の疾患に対するワルファリンの有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 弁疾患
  - 弁位にかかわらず、人工弁置換術後は成人と同様のワルファリンによる抗凝固療法：クラス (有益/有効であるという根拠があり、適応であることが一般的に同意されている、以下同様)
  - 人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用：クラス a(有益/有効であるという意見が多いもの、以下同様)
  - Ross 手術後約 3 ヶ月~1 年間のワルファリン投与：クラス a
  - 年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与：クラス b (有益/有効であるという意見が少ないもの、以下同様)
- 心房細動、心房粗動
  - 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与：クラス
  - フォンタン手術後の症例に対するワルファリン投与：クラス b
- 川崎病
  - 高度狭窄病変及び閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用：クラス a

2) 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)<sup>16)</sup>

「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。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内で要望内容に係る開発は未実施であった。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

厚生労働科学研究補助金事業において、下記の2報の報告書でワルファリンの使用実態が報告されている。

1)「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」<sup>17)</sup>

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人工弁置換術後、フォンタン手術後等に一般的に広く使用されている。

2)「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 総合研究報告書」<sup>18)</sup>

平成14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32施設（国立病院療養所9施設、都道府県立こども病院14施設、国公立私立大学病院9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）を下表にまとめた。本要望内容に係る小児（15歳未満）における平均維持投与量については、1歳以上の小児では年齢による大きな違いはなく、1歳～15歳未満に対しては0.04～0.10mg/kg/日、12ヵ月未満に対しては0.16mg/kg/日であった。

年齢別平均維持投与量

年齢	例数	投与量 (mg/kg/日)
12 ヲ月未満	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

有効性に関しては、担当医師判断により、「著効、有効、やや有効、無効、その他」の4段階5区分で評価された。201例中「その他」37例を除く164例の内訳は、「著効」18例、「有効」139例、「やや有効」7例、「無効」0例であった。安全性に関して、皮下出血及び鼻出血各2例、出血傾向1例、月経過多1例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓1例、トロンボテスト低下1例が報告された。

また、JMED plus (1981年以降の日本語記載の文献) に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「原著 OR 症例報告」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「学会抄録 OR 会議録」の条件で検索を実施した(検索日:2010年5月13日)。その他に副作用報告に関連して要望先企業で収集された文献と合わせ、本邦におけるワルファリンの臨床使用実態として、患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録、計43報が得られた。下表にその要約を示す。

患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録の要約(計43報)

参考文献番号	対象患者	年齢	例数	投与量	安全性
19	川崎病巨大冠動脈瘤患者	0.2~17歳 平均 4.6±4.1 歳	83 例	目標 PT-INR 値 1.5 : 5 例 1.5-2.0 : 31 例 2.0 : 27 例 2.0-2.5 : 11 例 2.5 以上 : 4 例 不明 : 5 例	急性心筋梗塞 5 例 8 件、うち 1 例が死亡  出血 5 例 8 件、うち 1 件が硬膜下出血

20	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 0.1 ~ 14.4 歳 平均 2.8 ± 3.4 歳	19 例	初期用量 0.1 mg/kg INR 1.5 ~ 2.5 を維持	突然死なし 重大な出血なし
21	IgA 腎症患者	平均 11.5 ± 3.2 歳	40 例	トロンボテスト 30 ~ 50%を維持	大腿骨無腐性壊死 1 例 緑内障 2 例 頭痛 3 例 白血球減少症 4 例 出血 1 例 貧血 1 例 トランスアミナーゼ 上昇 2 例
22	血栓症予防目的 でワルファリン 長期投与中の患 者	1 ~ 76 歳	小児 38 例 (1 ~ 11 歳) 思春期患児 15 例 (12 ~ 18 歳) 成人 81 例 (37 ~ 76 歳)	小児 平均 0.081 mg/kg/日 思春期患児 平均 0.055 mg/kg/日 成人 平均 0.058 mg/kg/日	
23	弁置換後又はフ ォンタン手術後 患者	3 カ月 ~ 23 歳 11 カ月	弁置換後 9 例 フォンタン 手術後 6 例	開始用量 0.05 ~ 0.20 mg/kg 報告時の維持用量 0.05 ~ 0.11 mg/kg	血栓症 3 例
24	川崎病冠動脈後 遺症患者	1 歳 ~ 16 歳 平均 5.1 ± 3.5 歳	6 例	0.05 ~ 0.3 mg/kg	副作用の報告なし
25	弁置換術後患者	1 歳 2 カ月 ~ 15 歳	9 例		6 例に出血あり 血栓塞栓症はなし
26	腎疾患患者	2 ~ 17 歳	49 例	ワルファリンを長期 使用した IgA 腎症患 者 33 例の結果 トロンボテスト 50% を示す用量：ステロ イド併用群で 0.05 ± 0.02 mg/kg、非併用群 で 0.10 ± 0.04 mg/kg トロンボテスト値 10%を示す用量：ス テロイド併用群で 0.08 ± 0.02 mg/kg、非 併用群で 0.14 ± 0.04 mg/kg	数例に出血斑や持続 する鼻出血等がみら れた
27	弁置換術後患者	6 カ月 ~ 14 歳	7 例 (8 件)		頭蓋内出血 2 例 3 件
28	腎疾患患者	2 ~ 15 歳 平均 9.6 歳	17 例	トロンボテスト 10 ~ 30%を目標 維持用量：0.04 ~ 0.15 (平均 0.08 ± 0.04) mg/kg/日	副作用の報告なし
29	急性熱性皮膚粘 膜リンパ節症候 群患者	4 カ月 ~ 6 歳	35 例	トロンボテスト 5 ~ 25%を治療域 初回用量 0.052 ~ 0.91 mg/kg 維持用量 0.02 ~ 0.28 mg/kg	副作用と思われる出 血傾向が 35 例中 14 例 にみられた そのうち 3 例が貧血 のため輸血を必要と し、うち 1 例がショッ ク状態となった

30	左心補助人工心臓装着後患者	7歳、11歳	2例		2例とも脳梗塞の合併がみられた
31	川崎病再発患者	10歳	1例	3.5 mg (0.106 mg/kg)	副作用の報告なし
32	IgA腎症患者	12歳	1例	0.5 mg (0.009 mg/kg)	副作用の報告なし
33	川崎病巨大冠動脈瘤患者	15歳	1例	PT値 20~40%	2回の卵巣出血
34	紫斑病性腎炎患者	10歳	1例	1 mg (0.041 mg/kg)	副作用の報告なし
35	先天性プロテインC欠乏症患者	日齢77日	1例	トロンボテスト10%前後を目標	下血がみられたため投与が中断された
36	フォンタン手術後患者	2歳、11歳	2例	2歳の患者： 0.04 mg/kg/日で投与を開始し、0.09 mg/kg/日まで漸増 (INR 1.35~2.69) 11歳の患者： 0.03 mg/kg/日を投与 (INR 1.24~5.14)	副作用の報告なし
37	全身性エリテマトーデス患者	11歳	1例	トロンボテスト40%前後を目標 1 mg/日(0.019 mg/kg/日)の投与を開始 2 mg/日(0.038 mg/kg/日)に増量	副作用の報告なし
38	先天性プロテインC欠損症患者	日齢2日	1例	0.1 mg/kg/日で投与開始 採血後に止血しにくい症状で0.03 mg/kg/日に減量 その後最終的に0.15~0.16 mg/kg/日まで増量	採血後に止血しにくい症状がみられた その他の副作用の報告はなし
39	先天性プロテインC欠損症患者	2ヵ月	1例	0.35~0.4 mg/kg/日を投与 凝固活性は安定(INR 3~4)	副作用の報告なし
40	抗リン脂質抗体症候群	15歳	1例	1 mg/kg	副作用の報告なし
41	IgA腎症患者	7歳、13歳	4例 (7歳2例、13歳2例)	1.5 mg 隔日~3.0 mgの範囲 (トロンボテスト20%前後となるように維持)	ワルファリンによると思われる鼻出血及び歯肉出血がみられたが、他に重篤な副作用なし
42	大動脈弁置換術を施行した小児	10ヵ月~14歳	10例	トロンボテスト20~40%を指標	血栓塞栓症、溶血、異常出血等の報告なし
43	SLE腎症患者	8歳	1例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし

44	Falot 四徴症兼僧帽弁狭窄症患者	3 歳	1 例	0.1 mg/kg から開始 ヘパラスチンテスト 15~20%となるように漸増	副作用の報告なし
45	ネフローゼ症候群患者	5 ヶ月	1 例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし
46	先天性プロテインC欠損症患者	3 歳	1 例		転倒による脳出血
47	紫斑病性腎炎患者	5 歳 7 ヶ月	1 例		血小板減少症がみられ、原因薬剤として併用薬のシクロスポリンが疑われた
48	小児生体肝移植後患者		11 例	0.1 mg/kg/日で投与開始 INR 1.8~2.5 でコントロール	副作用の報告なし
49	川崎病後両側巨大冠動脈瘤患者	2 歳	1 例		抗凝固療法を実施中、発症後 2 年で突然死
50	先天性プロテインC異常症患者	7 ヶ月	1 例		9 ヶ月時に上部消化管出血により死亡
51	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 2 ヶ月~14 歳 (中央値 1 歳)	24 例	INR 2.0 を目標	出血性合併症 2 例 脱毛 1 例
52	先天性プロテインC欠乏症患者	日齢 47 日	1 例	0.07 mg/kg/日	副作用の報告なし
53	無脾症候群姑息術後患者	3 歳	1 例	0.9 mg (0.115 mg/kg)	副作用の報告なし
54	房室弁置換術(機械弁置換)	3 ヶ月~ 11 歳 1 ヶ月	8 例	INR 2.0~3.0 を目標 維持用量 0.11~0.22 mg/kg/日	早期合併症として、血栓弁 2 例で血栓溶解療法が施行され、1 例は改善したが 1 例は脳内出血で死亡 遠隔期(10 ヶ月~4 年 9 ヶ月:中央値 2 年 1 ヶ月)に合併症及び死亡例の報告なし
55	川崎病後遺症患者	11 ヶ月~28 歳 平均 16.1 歳	16 例	0.1~0.2 mg/kg	血栓性合併症 3 例 右巨大冠動脈瘤閉塞 2 例 突然死 1 例 重篤な出血 1 例 手術時に止血に苦慮した症例 2 例 女性は過多月経、貧血がほぼ全例みられた
56	肺高血圧症患者	4 歳	1 例		下血のためワルファリン投与を中止
57	川崎病巨大冠状動脈瘤患者	3.1 ± 3.5 歳	20 例	トロンボテスト 20~40% 又は INR 1.5~2.5 を目標	心筋梗塞 1 例 重篤な出血による合併症はなし
58	川崎病巨大冠動脈瘤患者		22 枝	PT 値 40%を目標	閉塞 1 枝

59	進行性IgA腎症患者		26例		成長障害5例 高眼圧症2例 高尿酸血症1例
60	先天性プロテインC欠損症患者	日齢5日	1例	ヒト血漿由来複合型凝固9因子製剤との併用でトロンボテスト5%に維持	ワルファリンの過量(INR 5.6)によると思われる頭蓋内出血
61	フォンタン手術後患者	平均手術時年齢5.4歳	56例	トロンボテスト20~30%を目標 0.06 ± 0.03 mg/kg	静脈血栓症は術後早期に2例 5年後に精査した8例に還流欠損なし 1例が外傷性出血のために一時的にワルファリン投与を中止
	対照：川崎病冠動脈瘤小児患者		4例	0.12 ± 0.07 mg/kg	

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

- 仏国において、「血栓塞栓症（血栓塞栓性心疾患、心筋梗塞、静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び予防、並びにカテーテル留置による血栓症予防」に対し、小児の用法・用量が承認されている。
- 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」、「Pediatric Dosage Handbook」に、血栓症・心房細動による血栓塞栓症予防等の治療薬として、初回投与量は0.2mg/kgとし、PT-INRをモニタリングして用量を調節するよう記載されている。
- 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」及び「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」の抗凝固薬として記載されている。
- 海外の「Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients」及び「Antithrombotic therapy in neonates and children」で小児に使用される抗凝固薬として記載され、小児に対するワルファリンの用量に関しては、海外のプロスペクティブな臨床試験に基づき、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について、初期投与量0.2mg/kgとすること、及び目標PT-INRを2.0~3.0として維持用量を調節していたことが示されている。
- 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モデル研究について 総合研究報告書」により、本邦におけるワルファリンの使用実態が調査され、国内25施設から201症例が収集された。その結果、本邦では、川崎病冠動脈後遺症、人口弁置換術後、フォンタン手術後等にワルファリンが一般的に使用されていた。また、平均維持投与量については、生後12ヵ月未満の患児では0.16mg/kg/日、1歳~15歳未満の患児では0.04~0.10mg/kg/日であり、有効性については、「著効」18例、「有効」139例、「やや有効」7例、「無効」0例であった。

以上より、検討会議は、ワルファリンを小児における「血栓塞栓症の治療及び予防」に使用する「用法・用量」に関する情報は十分にあるものと判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

- 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は、ワルファリンの有害事象として「出血」「皮膚壊死」「咯血」等の記載がある。また、「Nelson Textbook of Pediatrics」において「ワルファリンの最も重篤な副作用は「出血」であり、薬物の投与量又は薬物代謝の変化に関係することが多い。患者の治療に特定の薬物を追加又は削除する治療は、経口抗凝固療法に著明に影響を与えることがある。」との記載がある。
- 標準的教科書・ガイドライン・論文報告において、ワルファリンの投与量は、小児の年齢及び体重に依存し、必要量が患者個々に異なるので、PT や PT-INR 等のモニタリング結果を見ながら調整する必要性が記載されている。
- 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モデル研究について 総合研究報告書」において、調査に対する回答のあった 25 施設で報告された 201 症例のうち、安全性に関する報告は皮下出血及び鼻出血各 2 例、出血傾向 1 例、月経過多 1 例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓 1 例、トロンボテスト低下 1 例であり、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 国内外の文献報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 要望先企業にて集積した 15 歳未満における副作用報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなく、成人と比較して発現数が多いということもなかった。
- 新生児については、本邦における使用経験に関する情報は少なく、欧米 4 カ国で唯一小児適応を有する仏国において「1 ヶ月未満の乳児にはできるだけ AVK の使用は避けるべきである。」との記載がある。

以上より、検討会議は、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督して適正使用することで、本剤により受ける有益性が危険性を上回ると考える。一方、新生児については、有効性及び安全性の情報が十分あるとは言えないが、疾患の重篤性も勘案し、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旨注意喚起する必要があると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 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。
- 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」に小児の用法・用量が記載されている。
- 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。

- 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。
- 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。

以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

## 8．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

血栓塞栓症の治療及び予防であり、変更はない。

### (2) 用法・用量について

検討会議は、小児の用法・用量について、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、及び要望のあった用法・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、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した。

#### 用法・用量への追加部分

小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。

12 ヶ月未満：0.16mg/kg/日

1 歳以上～15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

## 9．要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について









2005;21(3):321.

- 52) 遠藤あゆみ、児玉美沙子、白倉幸宏、五十嵐健康、山本晃子、松村昌治ら。眼底検査で偶然発見された先天性プロテイン C 欠乏症の 1 例。日本未熟児新生児学会雑誌 2004;16(3):458.
- 53) 須田憲治、松村正彦、松本雅彦。閉塞した modified BT シヤントに対し、組織プラスミノゲンアクチベータとバルーンによる再開通術が有効であった 1 例。日本小児循環器学会雑誌 2004;20(5):573.
- 54) 小泉敬一、杉山央、星合美奈子、丹哲士、戸田孝子、中沢真平ら。小児における房室弁置換術の適応と経過。日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):325.
- 55) 村尾紀久子、檜垣高史、山本英一、村上至孝、中野威史、松田修ら。川崎病後遺症に対するワーファリン療法における問題点。日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):250.
- 56) 高橋実穂、堀米仁志、吉田尊雅、須磨崎亮、福島敬、松井陽ら。鉄剤不応性貧血と先天性全盲に合併した肺高血圧症の 4 歳男児例。日本小児循環器学会雑誌 2002;18(3):395.
- 57) 石井正浩、菅原洋子、牟田広実、江上公康、赤木禎治、加藤裕久ら。巨大冠状動脈瘤のマネジメント 抗血栓療法の検討。日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):324.
- 58) 津田悦子、小野安生、藤田秀樹、鶏内伸二、黒崎健一、越後茂之ら。川崎病による巨大冠動脈瘤に対するワーファリン併用療法について。日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):189.
- 59) 川崎幸彦、鈴木順造、星野玲子、野沢ルリ子、鈴木重雄、鈴木仁。進行性 IgA 腎症に対するプレドニゾンとミゾリピン併用療法の有効性に関する検討。日本腎臓学会雑誌 2002;44(3):220.
- 60) 沖本由理、落合秀匡、角田治美、衣川直子。先天性プロテイン C 欠損症に対する抗凝固療法の経験。日本小児血液学会雑誌 2002;16(4):200.
- 61) 西村真二、城尾邦隆、肘井孝之、舎川康彦、神田岳、瀬瀬顕ら。Fontan 型手術後の抗血栓療法についての検討。日本小児循環器学会雑誌 2000;16(3):382.
- 62) 国内添付文書 (ワーファリン)