

ワーファリン 投与量で何故、半減期が違う

先日、菅野先生の富山研修会に参加してきた薬剤師から「ワーファリンの血中濃度半減期が 0.5 mg 服用と 5 mg 服用では 2 倍以上も違うのは何故でしょうか？」という質問がありました。

この違いは以前から気になってはいましたが、自分の中では**投与量が少なく血中濃度の数値が小さいので測定に誤差がやすいせいだ**と決めつけていましたが、今回はこの周辺のお話になります。

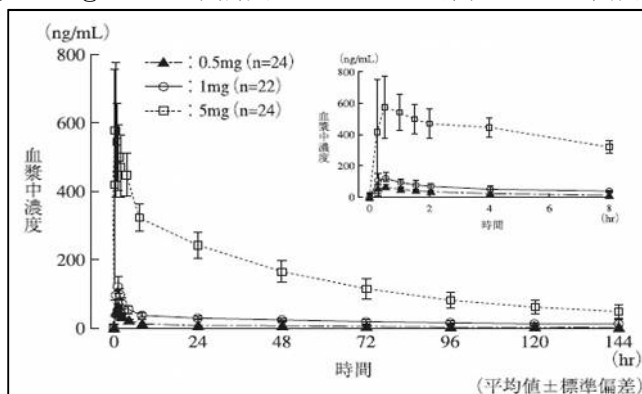
1) 添付文書の血中濃度の推移

下記にエーザイ「ワーファリン錠®」の添付文書に記載されたデータを示します。

投与量が 0.5 mg では半減期が **133 時間**、10 倍量の 5 mg では **55 時間**と無視できないくらいに減少している印象があります。しかし右グラフの中に示した 8 時間までの推移を見ると 0.5 mg や 1.0 mg では血中濃度がかなり低く、どこからどこまでの時間で半減期を測定するかも、かなり誤差が出てきそうな印象があります。一方、5 mg では血中濃度がしっかりと確認できて半減期を算出するのも誤差が少なそうです。

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₄₄ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
0.5	24	69±17	0.50 (0.25-2.00)	1734±321	133±42
1	22	135±32	0.50 (0.25-1.00)	3442±570	95±27
5	24	685±173	0.50 (0.25-4.00)	21669±3851	55±12

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)



2) ワルファリンのジェネリック薬の標準薬からみる半減期

ジェネリック薬の**生物学的同等性試験の対照薬**の標準品は**先発薬**になりますから、その先発薬の半減期を調べてみますと次のようになりました。各社とも **1 mg 錠**を投与した時の結果です。

メーカー	東和	テバ	ニプロ	富士製薬	日新製薬
半減期(時間)	109時間	92.1時間	62.8時間	45.28時間	35.6時間

ご覧のようにバラバラです。ジェネリック薬の同等性試験では AUC と C_{max} を比較対象としますが、**T_{max}** や **t_{1/2}** は**参考値扱い**で正式な比較対象としていません。これらの時間的要素は誤差を生じやすいためと考えられます。ワーファリンは**低用量で半減期を測定するにはバラツキが出やすい薬**と解釈しても良いのではないのでしょうか。被験者が異なるだけでも 20% 数値変動するのが当たり前とされています。グッドマンギルマンなどの薬理学書では半減期は約 40 時間と記載があります。

3) ワーファリン®(ワルファリンカリウム)の薬物体内動態について

何となく感覚的なお話になってしまいましたが、この際ワルファリンの体内動態について、おさらいしてみましょう(ワーファリン®の添付文書、インタビューフォーム記載やその他資料から)。

- ①**バイオアベイラビリティ(BA)**: 100% ◀消化管吸収が極めて良好。
- ②**分布容積**: 約 0.14 L/kg (アルブミン・スペースと呼ばれる)

☛ 体重 60 kg の人で分布容積は 8.4 L。この人の血液量(体重の 8%)は 4.8 L なので組織移行は悪く、6 割近くがアルブミンと結合して血中に存在している傾向がある。

③血清蛋白結合：90～99% (in vitro 試験：97%)。

☛ 血清蛋白質アルブミンと結合性が非常に強いタイプの薬である。

④薬理活性：ワルファリンは光学異性体の混合物で、**S 体**が R 体の約**4 倍の薬理活性**がある。

⑤代謝酵素：S 体は主に **CYP2C9**、R 体は CYP1A2 と CYP3A4 によって代謝される。

☛ CYP2C9 は遺伝子多型の IM が日本人で 20% 程度いる (PM と EM の中間型)。

⑥活性代謝物：ワルファリン本体と比べて無視できる程度の活性

⑦肝抽出率 E： < 0.3 のグループに属し、値が低いため**初回通過効果**を受けにくい薬である。

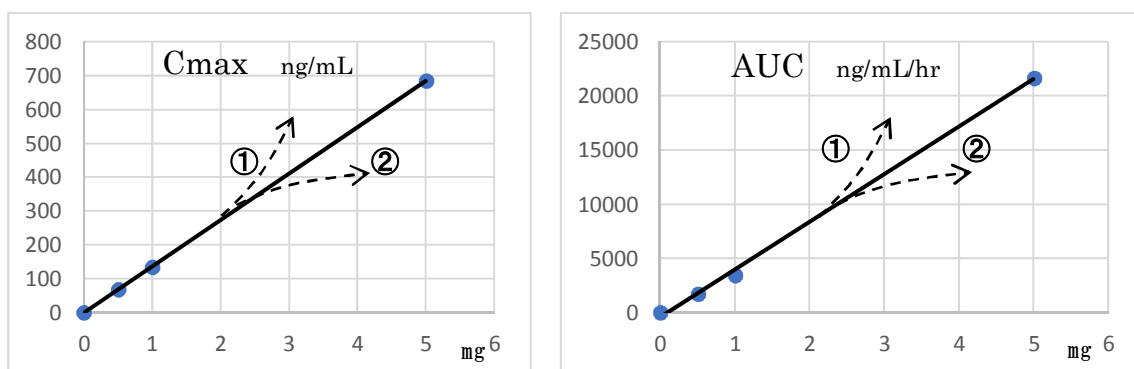
⑧尿中未変化体排泄率 (fu)：ほぼ 0% (⇒ 真の尿中未変化体排泄率も $0\% (fu) \div 1.0 (BA) = 0\%$)

☛ 完璧といえるほどの**肝消失型**薬剤ですが、**肝抽出率が悪い**(肝での代謝が遅い)ため、血中に残る傾向が高い(半減期が長い特徴につながる)。

☛ 肝消失型薬剤ですが $C_{cr} < 30$ では出血傾向が増大する(重度腎障害時に蓄積する**尿毒素**の一部が **CYP2C9 の合成を抑制**⇒活性の大きな**S 体**を増加させる)。

『参考』：「**肝消失型**でかつ**肝抽出率の悪い薬**」は肝障害や高齢者で**薬物代謝能が落ちた時**、未変化体がいつまでも血液に残る形となるため **Cmax の少しの増加**、**AUC の大きな増加**と**半減期の延長**が見られる。ワルファリンも重度の肝障害時にはそのような傾向が見られると思われる。またビタミン K 依存性凝固因子 (II、VII、IX、X) の肝臓での合成も低下するため出血傾向がより増してしまう。

⑨線形性：前ページの血中濃度パラメーター表から Cmax と AUC を横軸の投与量に対してプロットする (**実線**) と、下記のように投与量に比例したグラフを示すので**線形性薬剤**と考えて良い。



『参考』：非線形性とは①**投与量比以上に上昇するタイプ**(主に薬物代謝酵素が過飽和となり未変化体が血中に残存する)と②**頭打ちになるタイプ**(主に血清蛋白質との結合が過飽和となり遊離型薬分が直ぐに組織移行や排泄され投与量以上に血中濃度が上がらない)がある。

4) 考察

最後の⑨**線形性**の話だけの判断ですが、もしワルファリンの**投与量が増加すると半減期が短くなる**のが真実とすれば、増量に応じて血中から早く薬が抜けていくので**AUC が頭打ち型**タイプの非線形性を示すかもしれません。しかし**線形性を保っている**ので投与量によって半減期が変わるというのは考えにくいタイプの薬ではないかというのが現段階での判断になります。

結局、ワルファリンの血中濃度半減期は**40 時間～60 時間付近**といったところでしょうか。

(終わり)

助言：金本郁男城西大学薬学部教授