

経口フルオロウラシル系抗癌剤と ワルファリンの併用がPT-INRへ及ぼす影響

間瀬 広樹^{†1) 2)} 溝神 文博²⁾ 有原 大貴¹⁾ 川端 康次³⁾
清水 敦哉⁴⁾ 新屋 智之⁵⁾ 北 俊之⁵⁾ 秋山 哲平¹⁾

IRYO Vol. 75 No. 2 (162-164) 2021

要 旨

フルオロウラシル系抗癌剤とワルファリン (WF) の併用により, PT-INR (プロトロンビン時間国際標準化) の上昇をきたした2症例を経験し, 1症例で血中濃度が測定できたので報告する. (症例1) 上行結腸癌, カペシタビンとWF, オメプラゾールが併用された. PT-INRは2.58から6.53に上昇し入院. WFは, 服用12時間後が $1.1 \mu\text{g/ml}$, 最終服用36時間後が $1.0 \mu\text{g/ml}$ であった. (症例2) 非小細胞肺癌, テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤とWF, セレコキシブが併用された. PT-INRは1.28から4.37に上昇した. 検体不足により症例2のWF血中濃度の測定はできなかった. 2症例ともフルオロウラシル系抗癌剤とWFの相互作用により血中濃度上昇を認めたと考えられた. 頻回のPT-INR測定に加え, 相互作用の影響を受けにくい直接経口抗凝固薬への変更を行うことも重要であると考えられた.

キーワード ワルファリン, フルオロウラシル系抗癌剤, PT-INR

緒 言

経口フルオロウラシル系抗癌剤のカペシタビン (Cap), テガフル・ギメラシル・オステラシル配合剤 (S-1) は, 各種癌に用いられている. 悪性腫瘍患者の深部静脈血栓塞栓症の合併率は高く¹⁾, ワルファリン (以下, WF) は, 広く使用²⁾ されている. CapもしくはS-1とWFは併用機会が多い薬物で, WFの作用増強の報告³⁾⁴⁾があるが, WFの血中濃度測定した報告はきわめて少ない. 今回, フルオロウラシル系抗癌剤とWFの併用によりPT-INR

(プロトロンビン時間国際標準化) の著明な上昇をきたした2症例を経験し, 1症例でWFの血中濃度が測定できたので報告する.

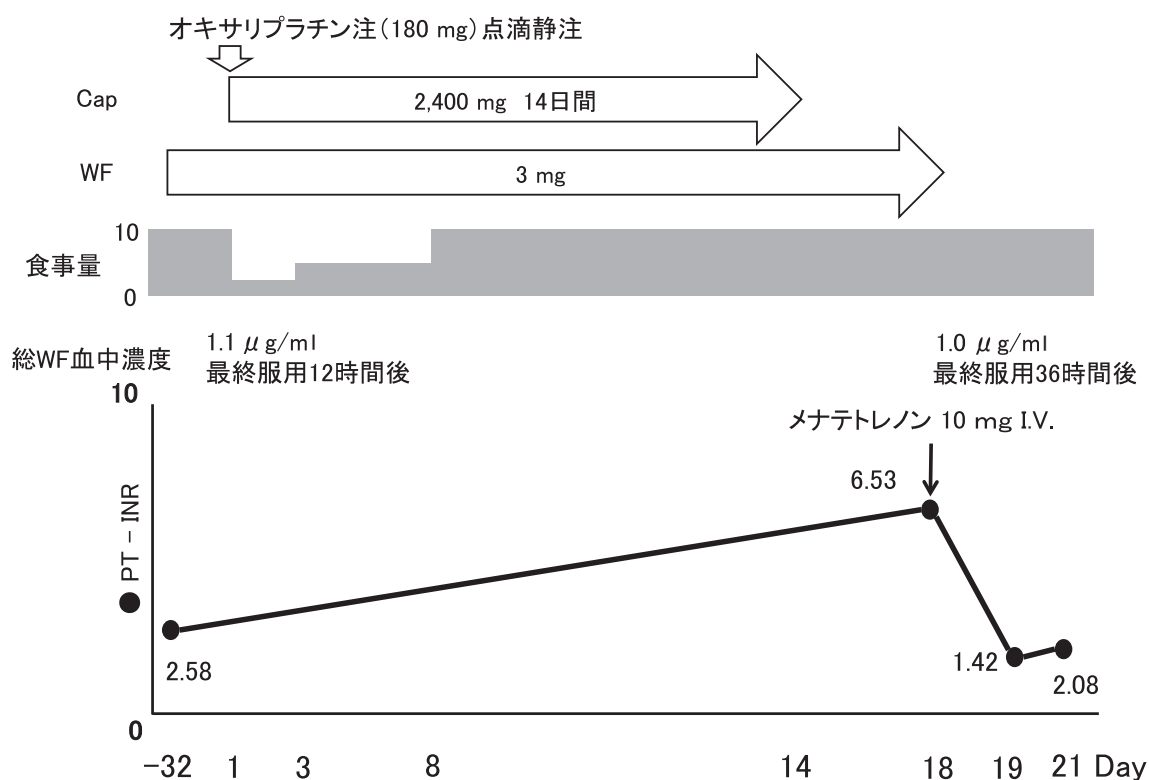
倫理的配慮

症例1は国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会で承認 (受付番号No.706) 後, 患者同意後に残余検体を用いてWF濃度を測定した. 症例2は独立行政法人金沢医療センター倫理審査委員会で承認 (受付番号H30-028) 後, 患者同意後にWF濃

1) 国立病院機構金沢医療センター 薬剤部, 2) 国立長寿医療研究センター 薬剤部, 3) 同 消化器外科, 4) 同 循環器内科, 5) 国立病院機構金沢医療センター 呼吸器内科 †薬剤師
著者連絡先: 間瀬広樹 国立長寿医療研究センター 薬剤部 〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地
e-mail: himase@ncgg.go.jp
(2020年1月27日受付, 2020年11月13日受理)

Effects of Oral Fluorouracil on the PT-INR Controlled by Warfarin in Patients with Advanced Cancer Hiroki Mase¹⁾, Fumihiko Mizokami²⁾, Hiroki Arihara¹⁾, Yasuji Kawabata³⁾, Atsuya Shimizu⁴⁾, Tomoyuki Araya⁵⁾, Toshiyuki Kita⁵⁾, Teppei Akiyama¹⁾, 1) Department of Pharmacy, NHO Kanazawa Medical Center, 2) Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology, 3) Department of Gastroenterological Surgery, 4) Department of Cardiology, 5) Department of Respiratory Medicine, NHO Kanazawa Medical Center
(Received Jan. 27, 2020, Accepted Nov. 13, 2020)

Key Words: Warfarin, Fluorouracil, PT-INR



併用薬: オメプラゾール、カルベジロール、アスピリン、カンデサルタンシレキセチル、アムロジピンベシル酸塩、トリクロルメチアジド、ラクトミン、ゾピクロン、エチゾラム、モサプリドクエン酸塩、にんにく卵黄(健康食品)

図1 症例1の経過(2サイクル目)

度を測定予定であったが、同意取得後に検体量不足が判明し、測定できなかった。

WF濃度測定

株式会社LSIメディエンスに依頼して行った。

症例および臨床経過

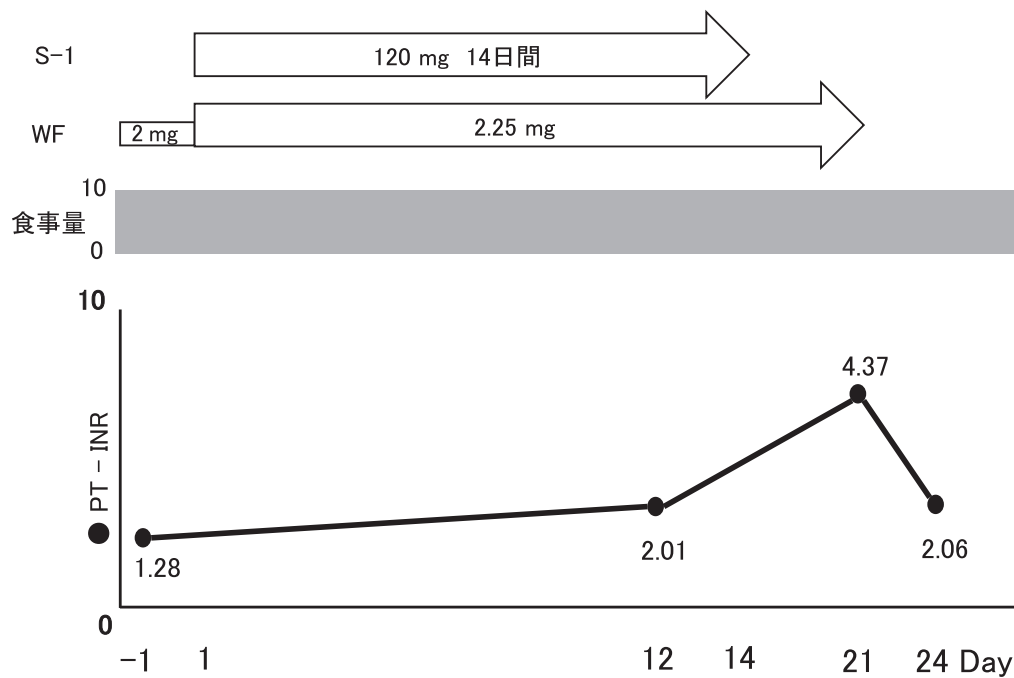
有害事象の発生した投与サイクルの開始日をDay 1とし、有害事象のGradeはCTCAE Version4.0に従い記載した。

症例1: 60歳代、女性、157 cm、51.8 kg、上行結腸癌(T3N1M0 Stage III)

既往歴の左副腎過形成手術時の肺塞栓症再発予防に対して3年前よりWFを内服していた。リンパ節転移をともなう上行結腸癌に対し、XELOX療法(Cap, オキサリプラチン併用療法)が施行された。WFは3 mg/日で継続投与され、投与32日前のPT-INRは2.58であった。1サイクル目にGrade 3以上の血液毒性・非血液毒性を認めなかったため2サイ

クル目が開始となったが、Day1より食事量が1割に減少し、Day8まで2-3割となった(Grade 2)。Day14頃より口腔内出血(Grade 2)が出現し、Day18にしこりをともなう広範囲な皮下出血にて緊急入院となった。PT-INRが6.53でWF投与中止、メナテトレノン10 mgを静脈内投与し、Day19に1.42まで改善した。腎機能や血清アルブミン値に変化はなかった。WFをダビガドランへ変更した。WF血中濃度はDay1が1.1 µg/ml(服用から12時間後)、Day19が1.0 µg/ml(最終服用から36時間後)であった(図1)。

症例2: 70歳代、女性、166 cm、70 kg、非小細胞肺癌(扁平上皮癌, cT2aN0M1a Stage IVA)、EGFR遺伝子変異陰性、PD-L1 TPS 1-49%。3次化学療法でS-1を開始した。前治療のニボルマブ投与中は、心房細動に対してWFを2-2.75 mg/日で継続投与し、PT-INRを1.37-3.31でコントロールされていた。S-1開始時はWFを2.25 mg/日内服し、PT-INRは1.28であった。Day12に2.01に、第2サイクル開始予定前日(Day21)には4.37へ上昇、WF投与を中止し、S-1を延期した。出血事象は認めな



併用薬:エチゾラム、フェブキソスタット、ランソプラゾール、バルサルタン、シルニジピン、メコバラミン、セレコキシブ、フェキソフェナジン塩酸塩

図2 症例2の経過 (1サイクル目)

かった。食事量、腎機能や血清アルブミン値に変化はなかった。中止4日後にPT-INRが2.06まで低下し、エドキサバンへ変更した(図2)。

考 察

WFはラセミ体であり、S体(以後、S-WF)とR体(以後、R-WF)がある。S-WFはR-WFに比べ活性が3-5倍高く、S-WFは主にCYP2C9で代謝され、R-WFは主にCYP2C19によって代謝⁵⁾され、相互作用の多い薬剤である。また、薬効は血中濃度に比例しない⁶⁾ことが知られている。

症例1のWF血中濃度は、2点とも内服後、長時間経過しているが、5mg単回投与の最高血中濃度の約2倍を示して⁷⁾おり、入院時にはさらに高値であった可能性がある。CapとWFの併用時には、S-WFのAUCは57%増加、半減期は51%延長し、R-WFには影響しなかったとの報告⁴⁾がある。さらにR-WFの代謝に関与するオメプラゾールとWFの併用では、R-WFの平均血漿濃度が9.5%増加したが、S-WFには影響を及ぼさなかったとの報告がある⁸⁾。すでにR体の代謝が阻害されている状況にCapで効果の強いS-WFの代謝も阻害されたため、WFの血

中濃度が高値となったと考えられた。また、食事量の減少によりビタミンK不足も生じ、重篤な出血を引き起こしたと考えられた。

症例2では、R-WFに関与するセレコキシブが併用されていたが、WFの薬物動態には影響を及ぼさなかったとの報告⁹⁾があり、その関与は不明であるが、少なくとも作用を増強させていた可能性は否定できない。S-1とWFの併用ではPT-INRは平均2.6倍上昇し、休薬期間中も持続することが報告³⁾されている。WF濃度を測定していないが、症例1と同様な上昇が生じていたと考えられた。

本報告の限界は、①WFのS体、R体の分画を含めた体内動態的検討が不十分であること、②食事内容の詳細な検討も行っていないこと、③WFはビタミンKエポキシド還元酵素複合体サブユニット1やCYP2C9による個人差が認められているが2症例とも遺伝子多型の測定は行っていないことが考えられた。

以上のことから、頻回のPT-INR測定に加え、薬歴管理を一元化し相互作用の評価を行う必要がある。そして、抗凝固薬の適応に応じて相互作用の影響を受けにくい直接経口抗凝固薬への変更を行うことが重要である。また、経口投与にあたっては化学

療法に対する制吐対策を十分に行い食事量減少時への対応を指導することが求められる。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) M Nakamura, T Miyata, Y Ozeki et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J* 2014 ; **78** : 708-17.
- 2) ND Brunetti, E Gesuete, L De Gennaro et al. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol* 2017 ; **230** : 214-21.
- 3) 五十嵐弘幸, 前田康裕, 衣笠依子ほか. S-1 とワルファリンの薬物相互作用についての検討. *日病薬師会誌* 2009 ; **45** : 1321-4.
- 4) R Camidge, B Reigner, J Cassidy et al. Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; **23** : 4719-25.
- 5) LS Kaminsky, ZY Zhang. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997 ; **73** : 67-74.
- 6) 中畑宙巳, 高橋晴美, 越前宏俊ほか. 新しい血清遊離形ワルファリン光学異性体濃度測定法による同薬の血清濃度・抗凝固効果関係の検討. *病院薬学* 1998 ; **24** : 123-9.
- 7) 土肥口泰生, 柴沙里, 増田優子ほか. 新規ワルファリンカリウム0.5, 1.5 mg錠の標準製剤に対する生物学的同等性試験. *薬理と治療* 2008 ; **36** : 401-9.
- 8) P Unge, LE Svedberg, A Nordgren et al. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992 ; **34** : 506-12.
- 9) A Karim, D Tolbert, A Piergies et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2000 ; **40** : 655-63.