

30CG-am04

フッ化ピリミジン系抗がん剤とワルファリンの相互作用の PK/PD 解析

○宮崎 翔平¹, 佐藤 宏樹¹, 田中 真吾¹, 玉木 啓文¹, 中島 勝², 堀 里子^{1,3},
澤田 康文¹(¹東大院薬, ²飯田市立病院薬, ³東大院情報学環)

【目的】フッ化ピリミジン系抗がん剤とワルファリン (WF) を併用すると、WF の抗凝固作用が増強し、血液凝固能の指標である INR が上昇することが知られている。INR の上昇は出血などの重大な副作用につながることから、両剤併用時の WF 投与量を適切にコントロールすることが重要となるが、現在までに両剤を併用した際の INR の変動を予測する手法は報告されていない。そこで本研究ではフッ化ピリミジン系抗がん剤の併用が WF の体内動態・薬効に及ぼす影響を定量的に評価するための薬物動態・薬力学的 (PK/PD) モデルを構築することを目的とした。

【方法】1) フッ化ピリミジン系抗がん剤の活性本体である 5-FU が WF の代謝酵素の生成を阻害すると仮定。2) WF の消失速度定数は代謝酵素の活性割合に比例するものと仮定。3) INR の時間推移と WF の血中濃度推移の関係は Emax モデルを仮定。1)-3) の仮定に基づき構築したモデルを、フッ化ピリミジン系抗がん剤であるカペシタビン併用時に WF を単回投与した際の INR の時間推移の報告値にあてはめ、WF 代謝酵素生成の阻害に関わる定数及び INR の表現に必要な PD パラメーターを算出した。得られたパラメーターを用い、他の併用症例における INR の時間変化をシミュレートし、報告値と比較することによって、モデルの妥当性を検討した。

【結果・考察】本モデルによりフッ化ピリミジン系抗がん剤併用時に WF を継続的に投与した際の INR/Dose 値の漸増状態を良好に再現できた。本研究で構築したモデルはフッ化ピリミジン系抗がん剤を併用する際の WF の投与設計を行う上で有用なツールとなることが示唆された。WF の作用には個人差が知られており、大規模な症例を用いたモデルの最適化が今後の課題であろう。