

カペシタビン投与によりフェニトイン濃度が上昇した一症例の薬物動態学的モデル解析

○池西 政幸<sup>1</sup>, 宮崎 翔平<sup>2</sup>, 佐藤 宏樹<sup>2</sup>, 林口 剛泰<sup>1</sup>, 佐野 雅俊<sup>1</sup>, 上田 睦明<sup>1</sup>, 樽野 陽亮<sup>3</sup>, 大鳥 徹<sup>4</sup>, 三木 晶子<sup>2</sup>, 堀 里子<sup>5,2</sup>, 松山 賢治<sup>4</sup>, 中塚 英太郎<sup>1</sup>, 澤田 康文<sup>2</sup> (1天理よろづ相談所病院薬, 2東大院薬, 3天理よろづ相談所病院神経内科, 4近畿大薬, 5東大院情報学環)

【目的】我々は、フェニトイン (PHT) 投与中のでんかん患者にカペシタビン (CAP) を投与したところ、PHT 濃度が上昇した症例を経験した。本研究では、PHT と CAP 併用時の PHT 濃度変動を表現する薬物動態学的 (PK) モデルを構築し、自験例を解析することを目的とした。

【症例】54 歳の女性。てんかんの既往があり、PHT (200 mg/日) を服用していた。乳癌に対する癌化学療法として CAP (1,800 mg/日) の投与を開始したところ、眠気等が発現し、PHT 濃度が 41.1  $\mu\text{g/mL}$  と高値を示していたことから、PHT 中毒の疑いにより PHT は中止した。入院後 CAP を休薬し、その後 PHT (100 mg/日) を再開したところ、PHT 濃度は CAP 休薬 8 日後 (PHT 再開 6 日後) の 13.9  $\mu\text{g/mL}$  から CAP 休薬 22 日後 (PHT 再開 20 日後) には 6.2  $\mu\text{g/mL}$  まで低下し、CAP の影響は休薬後も持続することが示唆された。

【方法】CAP の活性代謝物である 5-FU が PHT の主代謝酵素である CYP2C9 の生成を阻害すると仮定し、相互作用 PK モデルを構築した。構築したモデルを自験例の CAP 投与量、PHT 投与量、PHT 濃度のクリニカルコースに当てはめ、CAP による CYP2C9 阻害に関わる PK パラメータを算出した。

【結果・考察】構築したモデルにより、自験例の PHT 濃度推移を良好に表現できた。解析により得られた CYP2C9 代謝回転の半減期は、我々が過去に行った TS-1 と PHT の相互作用症例の解析により得られた値や過去に報告されている *in vitro* 試験の結果とほぼ同等であった。構築したモデルと得られたパラメータをもとに、PHT 投与中の患者に CAP を投与する際に、PHT 濃度を治療域に保つための PHT 投与量を推算することが可能になった。