

5-フルオロウラシルとワルファリンの薬物間相互作用

○本田 陽子¹, 廣田 麻衣子¹, 高須 るり¹, 藤田 恵¹, 山森 元博¹, 岡村 昇¹
(¹武庫川女子大薬)

【目的】抗がん剤として古くから使用されている 5-fluorouracil (5-FU) は、抗血液凝固剤であるワルファリンと併用すると、ワルファリンの作用を増強し prothrombin time (PT) を延長させることが報告されている。PT の延長は、出血などの重大な副作用を発現する危険性を高めるため、ワルファリン投与設計には厳重な注意が必要となっている。しかし、その相互作用機序は未だ解明されていない。そこで、本研究ではラットを用いて 5-FU とワルファリンの薬物間相互作用について検討した。

【方法】SD 系雄性ラット (7 週齢) を用い、5-FU の腹腔内投与およびワルファリンの経口投与を 24 時間毎に 7 日間行った。最終投与から 24 時間後の血液を採取し、常法に従って PT を測定することで血液凝固能を評価した。さらに、PT 測定時と同条件において、最終投与から尾静脈より経時的に採血し、血漿中ワルファリン濃度を HPLC で測定することにより薬物動態学的影響を評価した。

【結果・考察】Control 群と 5-FU 単独投与群において PT の影響は認められなかった。しかし、ワルファリン単独投与群で認められる PT の延長に比較して、5-FU 併用群ではさらに 1.8 倍増大し、有意な差が確認された。また、同条件におけるワルファリンの AUC を比較すると、ワルファリン単独群では $72.7 \pm 7.4 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、5-FU 併用群 $80.2 \pm 12.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と変化はなく、Cmax、Tmax および半減期においても 2 群間に有意な差は認められなかった。以上のことから、5-FU の併用により起こるワルファリンの薬効増強は薬物動態学的相互作用ではなく薬理学的相互作用によるものであると示唆された。