

「ワルファリンとフッ化ピリミジン系抗癌剤との相互作用」

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品情報学講座 教授 澤田康文先生

〔講演要旨〕

近年、薬物相互作用に関する研究の進展は目覚ましく、多くの *in vitro* 実験や動物実験による研究結果が報告され、また、ヒトを対象とした臨床試験も数多くなされている。さらには、本邦の厚労省をはじめ、米国の FDA や EU の EMA などにより薬物相互作用試験に関するガイドラインが作成されており、医薬品開発の段階から積極的な薬物相互作用に関するエビデンスが構築されつつある。

このような情報から、相互作用を起こすか否か、その程度はどれくらいであるかは明らかになるものの、回避するための情報は依然として少ない。すなわち、相互作用の程度が大きければ（もしくは薬理作用に影響が生じうるならば）併用を避ければよいのであるが、必ずしも併用を回避できるとは限らない（併用せざるを得ない）状況もあり、そのような場合の対処法に関する情報は十分でない。また、同時併用の問題だけではなく、影響が長期に持続する、もしくは徐々に現れるといった時間的な相互作用も存在する。

我々はこれまで、薬物動態学的あるいは薬力学的相互作用について様々な相互作用モデルを構築し、相互作用の解析とその予測を行ってきた。その中から、本講演においては、薬物動態学的な相互作用のうち、時間依存的な相互作用についてお示ししたい。

フッ化ピリミジン系抗がん剤と CYP2C9 との相互作用

フッ化ピリミジン系抗がん剤とワルファリンとの併用により、INR の上昇し、出血などを呈した症例がそれぞれ報告されている。ワルファリンは主に CYP2C9 によって代謝されるが、フッ化ピリミジン系抗がん剤は CYP2C9 を直接的には阻害しないとされる。我々は、フッ化ピリミジン系抗がん剤に共通の活性代謝物である 5-FU が CYP2C9 の生成を阻害すると仮定したモデルを構築し、併用症例の INR 推移を良好に表現することができた。また、併用時のワルファリンの投与設計を試みた。更に、フッ化ピリミジン系抗がん剤とフェニトインとの相互作用についても言及する。