原 著

ワーファリンと抗がん剤併用13例における 相互作用についての検討

一相互作用のある抗がん剤以外の薬剤の併用の有無、凝固能として プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)、アルブミンの変化—

佐渡総合病院、薬剤部;薬剤師

引野真由美

目的:ワーファリン(以下 Wf)は、抗がん剤と併用で作用増強により出血傾向とる。そのため相互作用には注意が必要である。今回、Wf と抗がん剤との併用で凝固能の違いがあるか調査をおこなった。

方法:2014年9月から2015年8月まで当院でWfと相 互作用のある抗がん剤を使用している患者を抽 出した。性別は男性10名 女性3名、年齢:64 歳から90歳(中央値は77.7歳) 癌種は前立腺癌 7名(内大腸癌も併発している2名含む)、胃 癌3名、大腸癌2名、肝臓癌1名、進行期はス テージ I;6名 IIA;2名 IV;5名、Performance Status (以下 PS) 1 (肉体的に激しい 活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っ ての作業は行うことができる):3名 2 (歩 行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可 能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッ ド外で過ごす):5名 3 (限られた自分の身 のまわりのことしかできない。日中の50%以上 をベッドか椅子で過ごす):2名 4 (全く動 けない。自分の身のまわりのことは全くできな い。完全にベッドか椅子で過ごす):3名 併 用している抗がん剤はテガフール・ギメラシ ル・オテラシルカリウム(以下 S-1) は5例、 テガフール・ウラシル(以下 UFT)は1例、 ビカルタミド (以下Bt) は6例、Bt とS-1併 用1例であった。Wf 投与量、抗がん剤の投与 量と投与期間、抗がん剤以外で Wf との相互作 用のある薬剤の有無、Wfの抗凝固作用能の変 化マーカーとしてプロトロンビン時間(以下 PT -INR) の変動値、血漿タンパクの競合結合能 による抗がん剤の副作用変化のマーカーとして アルブミンの値を電子カルテより後ろ向き調査 を行った。該当した薬剤として S-1、UFT、Bt であった。

結果:BtとWfを併用患者ではPT-INRの延長が認められたのは6例中5例であった。内訳について1例はレボフロキサシン開始後に上昇、1例はアロプリノール開始後上昇、他の3例は新たに開始になった薬剤はなかった。この3例についてはアルブミンの低下も見られていなかった。

UFT 併用患者の PT-INR は UFT 開始時1.35、1週間後1.89に上昇した。状態悪化に伴い UFT 開始1か月後で内服が全て中止になった。S-1患者では5 例中4 例で PT-INR の延長がみられた。そのうち1 例はアルブミン低下によるもの、他の3 例は S-1開始後アルブミンの低下はなく PT-INR の上昇がみられた。Bt と S-1併用例では S-1開始前は PT-INR3.32であったが開始27日後に4.61に上昇した。

考察:今回の調査では Wf 服用患者ではピリミジン系 抗がん剤開始時には特に注意が必要であること がわかった。薬剤部では抗がん剤(特にピリミ ジン系製剤)が使用開始の患者には併用注意薬 の有無などの確認を含めた服薬指導を行うと同 時に各医師に Wf と他剤との併用で出血リスク が高くなることを注意喚起していく必要がある と考える。

キーワード: ワーファリン、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、相互作用、抗凝固能延長(後ろ向き調査)、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム、テガフール・ウラシル、ビカルタミド、プロトロンビン時間-国際標準化、アルブミン

緒言

Wf は他剤との相互作用に注意しなければいけない。Wf の作用増強させる抗がん剤としてはフッ化ピリミジン製剤(UFT、カペシタビン、S-1、フルツロン、5-FU)、ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、タモキシフェン、Bt、エンザルタミドなどが知られている。特にフッ化ピリミジン製剤、中でもカペシタビンで死亡例が報告され「警告」として記載されている。実際、当院でカペシタビンと同じアッ化ピリミジン製剤のUFTを使用していた患者がWfの作用増強で出血傾向により入院加療をした事例を経験している。カペシタビンの添付文書には本剤とWf との併用により、血液凝固検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は本剤とO併

一相互作用のある抗がん剤以外の薬剤の併用の有無、凝固能としてプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)、アルブミンの変化-

用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に発現しているので、併用するWf場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと警告されている。機序、危険因子としては本剤が肝チトクロームP450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。また、ワーファリンは血漿タンパク結合能が95%とタンパク結合率が高い薬剤である。血漿タンパクは主にアルブミンで構成され、低栄養は増強すると考えられる。今回、Wfと抗がん剤を併用して凝固能にた。してどのような影響がみられているか調査を行った。

対象と方法

2014年9月から2015年8月まで当院でWfと相互作用のある抗がん剤を併用していた患者を抽出した。

調査項目としてはWfの投与量、抗がん剤の種類、 抗がん剤以外でWfとの相互作用の有無、PT-INR、プロトロンビン時間(以下PT%)の変動値を電子カル テより後ろ向き調査を行った。

結 果

当院で Wf と併用されていた抗がん剤は S-1、UFT、Bt、Bt と S-1併用例であった。(図 1)

Wf と Bt 併用例は 6 例であった。Wf 中止例はなかった。 3 例に PT-INR の延長がみられたが Wf 投与量を調整して継続投与されている。その 3 例の詳細については以下の通りである。 1 例はレボフロキサシン投与開始後延長みられたが、中止後は凝固能の延長はなかった。 1 例はアロプリノール投与前 PT-INR 1.72であったがアロプリノール投与後2.49に延長がみられたがその後延長はみられなかった。 Wf は 3 mg から 2.5 mg に減量になり継続投与している。 1 例は服薬コンプライアンス不良により延長が認められた。

その他 PT-INR の延長認められなかったが貧血進行 に伴い出血のおそれがあるため Wf が減量された1例 があった。WfとS-1との併用例は5例であった。5 例中4例にPT-INR延長が認められた。そのうちの2 例がWfから他剤へ変更(エドキサバントシル塩酸 塩、リバーロキサバン)されていた。他2例はWf休 薬、減量して投与継続している。(2例の詳細は図 2. 3参照) 延長は認められなかった1例はWfの投 与量を調整して継続している。Wf と UFT との併用例 は1例であった。UFT 開始時 PT-INR は1.35、1週間 後1.89に上昇した。原病悪化に伴い UFT 開始後1ヶ 月後に中止となった。WfとBt、S-1との併用例は1 例であった。Bt は調査期間前より服用していた。S-1 開始に伴い PT-INR が上昇した。開始前の PT-INR は 3.32であったが開始27日後には4.61に上昇した。凝固 能の延長が認められたためWfは2日間休薬。その 後、Wf は1.8mg から1.3mg に減量して投与再開と なっている。

考 察

フッ化ピリミジン系の S-1開始時には凝固能延長がほとんどの例でみられた。延長が認められない例でもPT-INR の変動があり、Wf の投与量が調整されている。UFT は投与開始 1 週間までのデータしかないため不明である。Bt は調査期間以前より併用されていたため併用開始して凝固能の延長があったのかは不明である。Bt 併用例では他の薬剤が開始になったときに凝固能の延長がみられた。

今回の調査でWfとフッ化ピリミジン系薬剤で凝固能延長がほとんどの例でみられることがわかった。Wf服用患者においてはピリミジン系抗がん剤開始時にもちろんのこと、S-1、カペシタビンは休薬期間もあるため、内服中は常にモニタリングが必要である。今回はS-1、Btのみであったが今後は他の抗悪性腫瘍剤についても調査したいと考えている。当院では内服抗がん剤についての服薬指導をおこなっているがこの結果を踏まえて抗がん剤開始時には薬剤部で併用注意薬の有無などの確認を含めた服薬指導をおこなっていく必要があると考える。

文 献

- 松永 尚、千堂 年昭.薬物相互作用(11-抗がん剤の薬物相互作用。岡山医学会雑誌 2008;
 119:319-22.
- 2. 青崎 正彦、岩出 和徳、越前 宏俊. ワーファ リン適正使用情報 3 版. 出版元; エーザイ株式会 社; 2016年. 428-53頁.
- 厚生省医薬品安全局対策課医薬安指示書第21号 (平成11年2月26日付け); 医薬品等安全性情報 Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No. 155ホームページ

英 文 抄 録

Original article

The retrospective study of interaction between Warfarin (Wf) and pyrimidine fluoride among 13 cases with prothrombin time international normalized ratio (PT-INR) and serum albumin level

Sado General Hospital, Pharmacy; Pharmacist Mayumi Hikino

Objective: Warfarin (Wf) showed bleeding tendency according to the combination with antineoplastic drugs, especially pyrimidine fluoride. We investigated the difference of this interaction among the types of antineoplastic drugs and the level of serum albumin.

Study design: 13 cases, from 64 to 90 years old (mean 77.7 y/o), were extracted from our institute from September, 2014 to August, 2015, consisted of 7 cases; prostatic cancer, 3 cases; gastric cancer, 2

cases; colonic cancer, 1 case; hepatic cancer. Their clinical stages of cancer was stage I; 6 cases, IIIA; 2 cases, IV; 5 cases. Performance state was 1: 3 cases, 2; 5 cases, 3; 2 cases, 4: 3 cases. As for antineoplastic drugs, three drugs of antimetabolites were used: tegafur-gimeraciloteracil (TS-1, S-1), tegafur-uracil (UFT), bicalutamide (Bt).

The interaction of Warfarin with antineoplastic drugs was investigated by a retrospective investigation. Both the international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR) as a prolongation of anticoagulation ability and the serum albumin leve were checked.

Results: Five cases of the combinatin therapy with Wf and Bt showed the prolongation of PT-INR among 6 cases. The causing drugs were levofloxacin and allopurinol. The serum albumine level was within normal limit. PT-INR of the UFT combination patients rose from 1.35 to 1.89 after one week. All the internal use was called off with state

exacerbation UFT start one month later. Prolongation of PT-INR was found in four of five cases in the patients with S-1. There was one case of hypoalbuminemia among these 4 cases of increased PT-INR level. PT-INR level increased from 3.32 to 4.61, at single administration of Bt and at 27 days after the combination of Bt and S-1.

Discussion: In anticoagulation ability, we should rouse the side effect of bleeding if Wf was used in coadministration with pyrimidine fluoride. The patients administered Warfarin should be checked for the combination of pyrimidine fluoride at a compliance instruction.

Key words: interaction of Warfarin with antineoplastic drugs, retrospective investigation, prolongation of anticoagulation ability, international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR), serum albumin, pyrimidine fluoride of antimetabolite, tegafur-gimeracil-oteracil (TS-1, S-1), tegafur-uracil(UFT), bicalutamide (Bt)

| XI WHAX | | |
|-----------|------|--------------|
| 対象患者数 | | 13名 |
| 性別 | 男/女 | 10/3名 |
| 年齡中央値(範囲) | | 77.7(64-90)歳 |
| 癌腫 | 前立腺癌 | 7名 |
| | 胃癌 | 3名 |
| | 大腸癌 | 4名 |
| | 肝臓癌 | 1名 |
| PS | 1 | 3名 |
| | 2 | 5名 |
| | 3 | 2名 |
| | 4 | 3名 |

表 1 患者背景

略語.PS: Performance Status

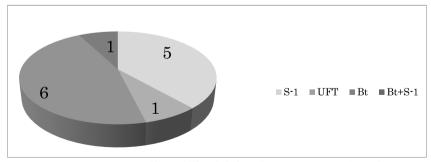


図1 ワーファリンと抗がん剤使用患者内訳(2014年9月~2015年8月) 併用された抗がん剤の内訳について S-1は5例、テガフール・ウラシルは1例、Btは6例、BtとS-1併用1例であった。

略語;S-1:テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム UFT:テガフール・ウラシル Bt:ビカルタミド Bt+S-1:ビカルタミドと S-1との併用

一相互作用のある抗がん剤以外の薬剤の併用の有無、凝固能としてプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)、アルブミンの変化一

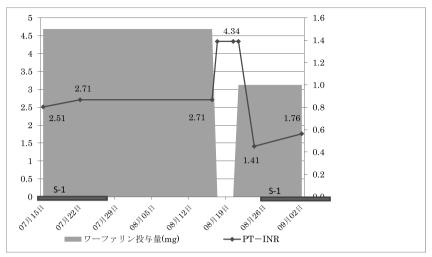


図 2 ワーファリンと S-1併用患者において S-1投与開始後の PT-INR とワーファリン 投与量の推移(事例① 73歳、男性)

ワーファリン1.5mg で投与していた。 7月2日から8月19まで S-1投与していた。8月17日に PT-INR 上昇みられたため8月18から8月20日までワーファリンは休薬となった。8月21日からワーファリン1mg で投与再開となった。

略語;PT-INR:プロトロンビン時間 S-1:テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム

併用薬は以下のようになります。

プレソニゾロン、クエン酸第一鉄 アムロジピン、アテノロール、フロセミド ラベプ ラゾールナトリウム、カナマイシン、ラクツロース、リーバクト

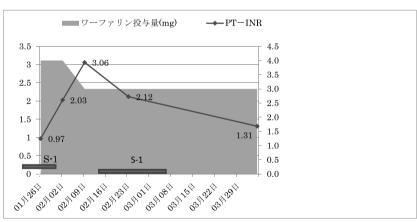


図 3 ワーファリンと S-1併用患者において S-1投与開始後の PT-INR とワーファリン 投与量の推移(事例② 72歳、女性)

ワーファリン4mg で投与していた。1月9日から1月29日まで S-1内服していた。2月 9日に PT-INR 上昇みられたためワーファリン3mg へ減量となった。

略語;PT-INR:プロトロンビン時間 S-1:テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム

併用薬は以下のようになります。

カモスタットメシル酸塩、アルギン酸ナトリウム、酸化マグネシウム錠、酪酸菌製剤ベリチーム、モサプリドクエン酸塩、アプレピタント、デキサメタゾン、シスプラチン

(2016/12/19受付)