

DIニュース

保存

NO.126

発行日 2011.8.30

第二中央病院薬剤課



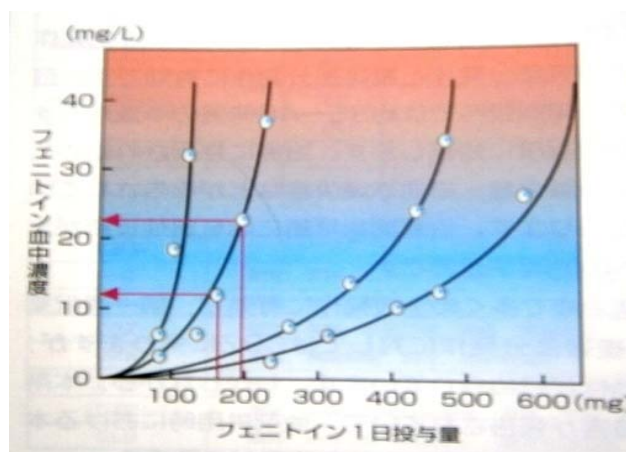
今月のトピック

フェニトインの血中濃度上昇に注意

フェニトイン（商品名アレピアチン）はてんかんのけいれん発作に対して古くから使われている薬剤ですが、投与にあたっては様々な注意点があります。今回のDIニュースではフェニトイン投与時のポイントについて取り上げます。

ポイント1 血中濃度の非線形性

通常の薬物では投与量と血中濃度が直線的に比例しますが（線形性）しますが、フェニトインは薬物代謝に飽和があり、ある投与量を越えると急激に血中濃度が上昇します。この代謝能力の飽和の違いは個々の患者様によって異なるため、図のように様々な投与量で非線形性が観察されます。中毒域に入らないためにも、**増量は徐々に行うようにして下さい。**



ポイント2 アルブミン値による血中濃度補正

<前置き>体の中には数多くの蛋白がありますが、薬には血液や組織の中で蛋白に結合しているもの（結合形）と結合していないもの（遊離形）が存在します。薬が作用を発揮するのは、蛋白に結合していない遊離形の状態です。ただし、遊離形の血中濃度を測定することは難しく、日常的には結合形と遊離形を合わせた総薬物血中濃度が測られています。

フェニトインの蛋白結合率は約90%で、その結合蛋白はほとんどがアルブミンです。フェニトインの場合アルブミン値が低下すると総血中濃度の低下が見られますが、遊離型の血中濃度は一定に保たれるという性質を持ち、効果が減弱するわけではありません。見かけの血中濃度低下が観察されても、投与量を増やす必要はない可能性もあるため、アルブミン補正を行い適切な投与量であるかを評価する必要があります。

ポイント3 代謝酵素の遺伝多形

フェニトインは薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝されることが知られています。CYP2C9 には遺伝多形があり、日本人では約0.04%に遺伝子レベルの変化が見られ、代謝不良の患者様（poor metabolizer）では血中濃度の上昇が認められます。

薬剤課の業務のひとつにTDM（薬物治療モニタリング）があります。簡単に言うと、測定された血中濃度を元に、適切な投与量を予測し投与計画を立てることを意味します。フェニトインもTDMの対象薬剤ですが、正確にTDMが行われる為にも病棟で以下の点に注意して下さい。

回覧後、DIニュースのファイルに保管して下さい。

① 体重は正確に記載して下さい！

患者様の体重の値が正確でないと、投与量を正しく予測することが出来ません。

例) 88歳女性 フェニトイン 200mg/日服用中で血中濃度 $9\mu\text{g/ml}$ 。

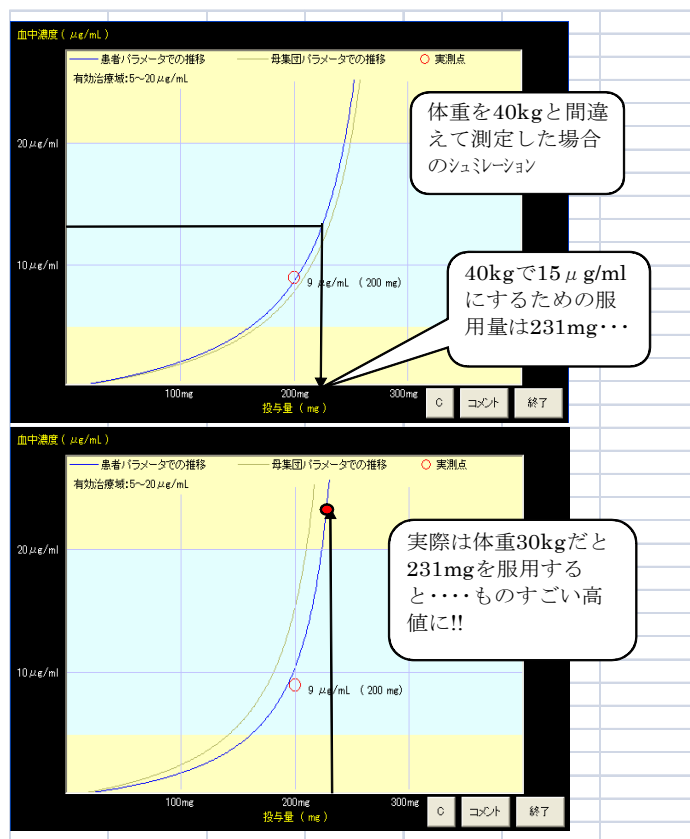
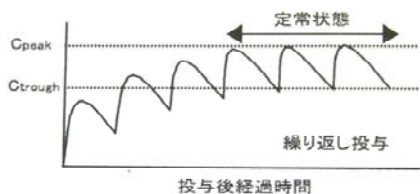
→ 血中濃度やや低値のため $15\mu\text{g/ml}$ となるように TDM を実施するとします。実際は 30kg のところ 40kg と間違えて測定すると、どんな危険性があるのでしょうか？

実際 30kg の方が 231mg 服用すると、右図のように血中濃度は有効域上限の $20\mu\text{g}$ をはるかに超えてしまいます！

② トラフ値を採血して下さい！

フェニトインの半減期は約 22 時間で定常状態に達するのに約 1 週間かかります。定常状態に達した時点での次回投与直前（トラフ値）での採血をお願いします。

下のグラフのように定常状態の最低濃度がトラフ値となります。採血時間が異なると、実測値がトラフ値と異なることで誤った投与計画を立てることに成りかねません。



フェニトイン投与時、運動失調、ふらつき、悪心嘔吐、複視、高温障害などの症状が出れば薬剤による副作用の可能性もあります。そんな場合はフェニトイン中毒を疑って下さい。

プラザキサカプセルにブルーレターが出ました

2011年3月に発売が開始された直接トロンビン阻害剤であるプラザキサカプセルに関して、厚生労働省からブルーレター（安全性速報）が出ました。

本剤の発売の2011年3月14日から2011年8月11日までの間に、重篤な出血性の副作用が81例報告されています。そのうち、本剤との因果関係が否定できないとされる死亡例が5例報告されています。（発売以降の推定使用患者数約6万4千人、5例の死亡例の年齢の内訳は、70歳代1名、80歳以上4名。性別は男性1名、女性4名。）

本剤の使用にあたっては以下の点に注意して下さい。

- ① 投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察してください。患者様にも、出血があった場合は医師に直ちに連絡するよう説明して下さい。
- ② 本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はありません。本剤の投与の適否を慎重に判断して下さい。
- ③ 必ず腎機能を確認して下さい。本剤は腎排泄型の薬剤のため、透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者には禁忌となっています。

回覧後、DIニュースのファイルに保管してください。