

◎アレビアチン錠・△散, ◎ヒダントール錠 [内] ◎アレビアチン注射液 [注]

【重要度】★【TDM】 【一般製剤名】フェニトイン (U) Phenytoin 【分類】抗てんかん剤

【単位】◎25mg/錠 [ヒダントール], ◎100mg/錠 [アレビアチン], △散 10%, ◎250mg/A [5mL]

【常用量】■内服: 200~300mg/日 [血中濃度が低い場合には少量 (25mg 錠) ずつ増量]

■注射: 125~250mg. 初期負荷投与量は 13~15mg/kg/day. 維持投与量は 5~7mg/kg/day (内服と同じ)

【経口負荷投与】15~20mg/kg を 3 分割して 4 時間以上かけて投与する。体重 60kg であれば 900mg を 300mg に 3 分割して 2 時間おきに服用させる (奥村勝彦: 月刊薬局増刊号, 2004) 発作が頻回で、急を要する場合には経口負荷投与を行う。初回に目的とする用量の 2 日分 (10mg/kg) を経口投与し、次いで 12 時間毎に 1 日維持量の半量を継続投与する。この方法で短時間に有効濃度の範囲内に血中濃度を上げることができる。ただし薬疹などの特異的な副作用は初期投与量が多いほど起こりやすい (Anticonvulsant Therapy 3rd ed, 1989) ほとんどの患者で 18mg/kg の負荷投与により約 8 時間後に有効治療域に達するが、安全のため 4 時間以上かけて分割投与する。負荷投与によって消化器症状が起こりやすい (Applied Therapeutics 日本語編集版 2: 26-17, 2000)

【注射による負荷投与】15~20mg/kg を 50mg/min 以下の速度で静注開始すると 5~30 分 (平均 15 分) で効果が発現し、投与開始から 30 分で痙攣が抑制される (奥村勝彦: 月刊薬局増刊号, 2004) 最初 10mg/kg 投与、2.5hr 後に 5mg/kg、6 および 12hr 後に 3mg/kg を各 30 分で注入 (薬剤学 47: 7-16, 1987) ただし眼振などの副作用に注意しながら、TDM を実施しつつ行うことが望ましい。注射薬は pH12 と塩基性が強いいため、静脈炎・血管痛を防ぐためにゆっくり注入し、最後に生食をフラッシュするとよい。フラッシュ生食はおおよそ 20mL でよい (湯本哲朗, 他: 医療薬学 34: 711-7, 2008)

【用法】■内服: 分 3 [食後]

■注射: 緩徐に静注 (1mL/min 以下にしないと灼熱性の痛み、低血圧、不整脈などの心毒性が現れることがある)

注射薬は pH12 であり、希釈により pH が低下し結晶が析出するため生食もしくは注射用蒸留水での希釈は 4 倍までとする。 [筋注不可]

【透析患者への投与方法】減量の必要なし (3,4,6,10,12,17)

【その他の報告】透析患者 (および低 Alb 血症の患者) では蛋白結合率が低下するため TDM 結果の解釈に注意 (5) 透析により血中の遊離型フェニトイン濃度が低下する可能性があり、臨床症状に注意して必要があれば増量または追加投与 (1)

【PD】減量の必要なし (12) PD 液への移行率は血中濃度の 40% で、PD により 1 日量の 5% が除去される (Hess B, et al: Schweiz Med Wochenschr 114: 16-9, 1984 PMID: 6695161 [abstract])

【CRRT】減量の必要なし (12)

【保存期 CKD 患者への投与方法】減量の必要なし (3,10,12,17)

【その他の報告】腎不全 (および低 Alb 血症) の患者では蛋白結合率が低下するため TDM 結果の解釈に注意 (5) 腎障害により蛋白結合率が減少し、血中の総フェニトイン濃度が低値を示すことがあるが、一般に遊離型フェニトイン濃度は影響を受けないとされており、用量変更の必要はない (1)

【特徴】てんかん性活動の発作自体は抑制しないが、発作発射の拡張を減弱するとされ、強直間代発作、部分発作への作用が強いことが示唆される。心筋にも作用し、抗不整脈薬としても用いられる。急性の発作では経口剤の負荷投与量 13~15mg/kg/day を 3 分割し、2 時間おきに 3 回投与する。現在は安全性の面から第二、第三選択剤となっている。

【主な副作用・毒性】SJS, TEN, 過敏症症候群, SLE 様症状, 再生不良性貧血, 血球減少, 肝機能障害, 間質性肺炎, リンパ節腫脹, 横紋筋融解症, 急性腎不全, 間質性腎炎, 蛋白尿, 不随意運動, 運動失調, 頭痛, 視覚障害, 眼振, 消化器症状, 肉肉増殖, クル病, 骨軟化症など。

■過量投与の初期症状は眼振 (中毒の時最初に見られる症状), 眠気, 運動失調などで、運動機能などに注意。

【安全性に関する情報】CYP2C9*3 アレルは神経毒性のリスクに関連する (Kesavan R, et al: Eur J Clin Pharmacol 66: 689-96, 2010) くる病や骨軟化症は肝臓でのビタミン D の不活性化の促進が原因と推測 (1) 20 μg/mL 以上で眼球振盪, 30 μg/mL 以上で複視, 歩行失調, 40 μg/mL 以上で傾眠がみられる (J Am Med Assoc 203: 969-72, 1968) はじめに眼球振盪, 複視, 振戦, 眠気が見られ, 25 μg/mL 以上では運動失調, 歩行困難および複視等が出現, 40 μg/mL 以上ではさらに構音障害, 傾眠, 精神変化, 失禁等の症状が見られる。70 μg/mL 以上では意識障害, せん妄状態, 100 μg/mL 以上では反弓緊張が観察される。成人の致死量は 2~5g と推定される (1) DM 患者で高血糖発現の報告 (1) 葉酸欠乏の原因となることがある (12)

【モニターすべき項目】血清アルブミン、血清 Ca、CBC、肝機能、歯科検診、EEG、血清フェニトイン濃度

【吸収】経口剤はゆっくりとほぼ完全に吸収される。用量増加により吸収速度は延長する。筋注するとほぼ完全に吸収されるが注射部位に結晶を生じ、そこでゆっくりと再溶解して循環血中に入る (11) 強アルカリ性のため筋注しない。ただし筋注では吸収速度は遅いが完全に吸収される (U)

【F】初回通過効果はほとんど受けず 90% (11,14) 98% (15)

【tmax】1.5~3hr (U) 4.2hr (1) 2~4hr (11) 10~12hr に 2 つめのピークあり (11)

【代謝】肝代謝され、75% は活性のない p-HPPH に変換される。白人の 0.8% が poor metabolizer で維持用量が 1/3 に低下する (U) CYP2C9, 2C19 によって代謝 (4) が水酸化) される (9) ほとんど肝で代謝され消失する。糞便中には 15% 以下しか排泄されず、主に代謝物として尿中に排泄される (11) CYP2C9 *3 allele を有する場合、代謝が遅れて副作用が出現しやすい (Brandolese R, et al: Clin Pharmacol Ther 70:391-4, 2001) 代謝能・蛋白結合依存性の薬物である。

【排泄】尿中未変化体排泄率 5% 以下 (10,11) 5% (14) 2% (12) 尿 pH は排泄に影響しない (11)

【CL】16~42mL/kg/hr (11) 0.5~1.1mL/min/kg (15) 【非腎 CL/総 CL】100% (10)

【t1/2】20~30hr だが用量依存性 (10) 非線形の体内動態を示すため t1/2 は用いない (t1/2 は 10hr 以上であるが、濃度が高くなるに従って延長) 50% 排泄されるの

に必要な時間 T50%は7~42hr (平均 22hr) 7~60hr だが用量依存性があり平均 22hr (11,14) 7~15hr (15) 7~24hr (12)

【透析患者の t1/2】 8hr に短縮 (10) 変化なし (12)

【蛋白結合率】 90%, 血漿 Alb 濃度 3.7g/dL 以下で低下 (U,12)

【腎不全患者の蛋白結合率】 腎不全で低下するが消失速度が増加するすることが代償となるため投与量変更の必要はない (11)

【分布】 脳脊髄液、唾液は血漿濃度の 10% (11)

【Vd】 0.64L/kg (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinetics 32: 30-57, 1997) 0.5~0.7L/kg (6) 0.65L/kg (14) 0.7L/kg (12)

【腎不全患者の Vd】 腎不全では 1.4L/kg に上昇 (Lam YW, et al: Clin Pharmacokinetics 32: 30-57, 1997) 0.8L/kg に上昇 (10)

【MW】 252.27

【透析性】 蛋白結合率が高いため透析によって除去されない。しかし透析による蛋白結合競合因子の除去および血清アルブミン濃度の上昇により、透析時間の経過とともに総濃度は変化しないものの、遊離型フェニトイン濃度は一時的に低下する (5) 4% (TDX NEWS, ダイナボット社, No.9) 透析で除去されない (4) HD 後の総濃度は変わらないが遊離型のみが 30%低下する (J Pediatr 101: 465,1982) CVVHF で体内量の 30%除去されるため TDM が必要 (Oltrogge KM, et al: Ann Pharmacother 47: 1218-22, 2013)

【透析 CL】 11mL/min (8)

【中毒時】 活性炭による直接血液循環が有効という報告あり (Am J Kidney Dis 35: 323-6, 2000) HD によりいくらか除去されるが体外循環の悪影響もあるので、中毒時の HD は、昏睡が続く、運動失調が強いなど臨床上に問題があるケースに限って適用可能 (Anseeuw K, et al: Am J Kidney Dis 67: 187-97, 2016 PMID: 26578149)

【TDM のポイント】 治療血中濃度 7~20 μ g/mL (てんかん治療ガイドライン 2010)

有効血中濃度は 10~20 μ g/mL (患者により 6~9 μ g/mL で痙攣を抑制できることもある) であるが、個体差があり 5 μ g/mL でも有効な場合や 40 μ g/mL でも副作用が起こらない患者もいる (Kozer E, et al: Ther Drug Monit 24: 386-9, 2002) 基準値 10~20 μ g/mL (SRL 検査案内) 腎不全患者では低 Alb 血症、蛋白競合物質の蓄積により蛋白結合率が低下するため血中濃度が低いにもかかわらず中毒症状を発現することがある。腎不全患者では有効血中濃度は 5~10 μ g/mL という報告がある

(6) free 濃度の治療域は 0.8~2 μ g/mL。唾液中濃度は遊離型フェニトイン濃度と相関し、その有効血中濃度は 1~2.5 μ g/mL といわれている (Lancet 21: 384-6, 1976) 服用量と定常状態レベルの関係は直線的でないためフェニトイン濃度が 10 μ g/mL 程度から増量する場合は、慎重に行う。不整脈には 10~18 μ g/mL で効果があるという。採血は投与開始または投与量変更後 1 週間以降に行う (静注による負荷投与の際はこの限りではない) 正常腎機能者では血中濃度が 10~20 μ g/mL の範囲にあればてんかん発作を抑制する可能性が最も高く、副作用発現も最少に抑えることが経験的に知られている。

【薬物動態】 $V_{max}=6\sim 8\text{mg/kg}$, $K_m=4\sim 6\text{mg/L}$ (11) 定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量との関係は Michaelis-Menten 式 $C_{ss}=K_m \cdot MD / (V_{max} \cdot t - MD)$ を用いた曲線で近似され (C_{ss} : 定常状態平均血漿濃度、 K_m : ミカエリス定数=代謝速度が最大代謝速度の半分になった時点の血漿濃度、 MD : 維持投与量、 V_{max} : 最大代謝速度、 t : 投与間隔)、有効治療濃度付近では投与量の増減が血中濃度に及ぼす影響は極めて大きい。また定数 V_{max} , K_m の個人差は大きく、さらに年少児ほど V_{max} の値は大きくなる。このため本剤の TDM は至適投与量の検討、中毒症状発生防止に役立つ。 K_m は平均 4 μ g/mL (1~15 μ g/mL), V_{max} は平均 7mg/kg/day (1.4~14mg/kg/day) (TDX NEWS, ダイナボット社, No.9)

【pKa】 8.3 (1)

【相互作用】 CYP3A, 2B6, P-gp, UGT1A1・1A4 を誘導 [併用禁忌・注意多数] (1) ゾニサミドとの相互作用は認められない (Levy RH, et al: J Clin Pharmacol 44:1230, 2004) 経腸栄養剤との同時投与で血中濃度が低下することがあるので TDM を行う (1,5) 抗結核薬 4 剤療法 [RFP++INH+EB+PZA] 開始後にフェニトインの血中濃度が低下した透析症例 (Van Berkel MA, et al: Pharmacotherapy 33: e96-100, 2013)

【備考】 長期投与で歯肉増殖が起こるので柔らかい歯ブラシを用い口腔内の衛生保持を指導する。

【更新日】 20221215

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。