

# 101-302

## 問題文

23歳女性。体重60kg。てんかん発作に対してフェニトイン1日150mgで治療を開始した。2週間後の受診で、治療開始後もてんかん発作が起こったとの訴えがあった。アドヒアランスは良好であった。

血中濃度測定を行ったところ5.0μg/mLであり、医師より薬剤師に増量の目安について相談があった。肝機能、腎機能に異常はなく、フェニトインの血中濃度に影響を及ぼす併用薬はなかった。

### 問302

本症例でフェニトインの投与設計を行うにあたり、体内からの消失速度はミカエリス・メンテンの式に従い、 $K_m = 5.0 \mu\text{g/mL}$ であると仮定した。

このとき、血中濃度が定常状態において中毒域(20μg/mL以上)にならない範囲での、1日最大投与量(mg)の推定値に最も近いのはどれか。1つ選べ。

1. 200
2. 225
3. 325
4. 450
5. 650

### 問303

前問で計算した投与量で治療を続けていたが、中毒症状が発現したため血中濃度を測定したところ30μg/mLであった。原因として考えられる患者の遺伝的特徴はどれか。1つ選べ。

1. CYP2D6の変異型遺伝子をもつ。
2. CYP2C9の変異型遺伝子をもつ。
3. CYP2C19の野生型遺伝子をもつ。
4. CYP3A5の野生型遺伝子をもつ。
5. UGT1A1の変異型遺伝子をもつ。

---

## 解答

問302：2問303：2

## 解説

### 問302

非線形動態を示す薬物（フェニトイン等）の投与量と血中濃度の関係は、ミカエリス・メンテン式で近似されます。ミカエリス・メンテン式「 $v = V_{\max} \cdot [S] / (K_m + [S])$ 」を覚えていたとします。

薬物動態では、 $v$ ：反応速度→消失速度、 $[S]$ ：基質濃度→血中濃度とします。で、定常状態では「投与速度＝消失速度」と考えられます。

150mg 投与して、血中濃度 5.0 だったので、 $K_m=5$  として、 $150 = V_{\max} \cdot 5/(5+5)$  となるから  $V_{\max} = 300$  とわかります。

次に、中毒域にならない最大投与量（以下、「？」とする。）を考えます。 $? = 300 \cdot 20/(5.0 + 20)$  より？を計算すると、240 です。一番近いのは、選択肢 2 です。

以上より、正解は 2 です。

類題

### 問303

血中濃度が高くなっており代謝酵素の変異が疑われます。フェニトインの代謝酵素は、主に CYP 2C9 です。

以上より、正解は 2 です。