

Problem in the absorption of phenytoin in epileptic patients -Changes in the absorption rate with different

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/3786 |

原著

てんかん患者における Phenytoin 吸収の問題点

—剤形による吸収率の変化とその薬物速度論—

Problems in the Absorption of Phenytoin in Epileptic Patients
—Changes in the Absorption Rate with Different
Drug Preparations and Pharmacokinetics—木戸日出喜* 倉田孝一*,*** 木原義春* 水野義陽*
山口成良* 横川弘一** 市村藤雄**

要旨: Phenytoin 末 (PHT (P)) 服用中に大幅な血漿中濃度 (C_p) の変動を認め、PHT 錠末 (PHT (T)) または PHT 細粒 (PHT (G)) への剤形変更により変動幅を縮小しえた続発性てんかんの3入院例を経験し、その原因につき薬物速度論的に検討した。3例中2例は重篤な身体疾患を合併し、他の1例は精神発達遅滞を伴った幼児であった。薬物速度論的には、吸収率 F が PHT (T) で 0.80, PHT (G) で 0.95 と安定しているのに対し、PHT (P) では 0.54~0.90 と変化したと考えられ、血漿中濃度 C_p の変動は、これによって理論的に追跡しえた。したがって、3例において PHT (P) 投与中にみられた大幅な C_p 変動は、吸収に望ましくない生体側および製剤的条件によって増幅された F の変化によると推定された。

てんかん研究 1986; 4: 93-101

Key Words: phenytoin, bioavailability, absorption rate, physical condition, drug preparation.

Phenytoin (PHT と略記) は、 pK_a が 9.2 と高く³⁾ 難溶性のため、製剤や商標の違いによる生体の薬物利用性 (bioavailability) の変化が臨床上的の問題となっている^{1,7,21,22,25,30)}。しかし、同一製剤同一用量であっても、予期されなかった副作用や発作の出現を、日常診療場面で経験することもある。われわれは、PHT 散剤服用中の入院例3

例について、その血漿中濃度 (C_p と略記) を長期間にわたって詳細に検討し、上記の問題について考察したので報告する。

I. 対象と方法

対象は金沢大学医学部附属病院内科 (当院内科と略記) および神経科精神科 (当科と略記) の入

* 金沢大学医学部神経精神医学教室

** 同 附属病院薬剤部 *** 現 富山医科薬科大学医学部神経精神医学教室
[〒920 金沢市宝町 13-1]

Hideki Kido*, Kouichi Kurata*,***, Yoshiharu Kihara*, Yoshiharu Mizuno*, Nariyoshi Yamaguchi*, Koichi Yokogawa**, Fujio Ichimura**

* Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University, School of Medicine

** Hospital Pharmacy, Kanazawa University

*** Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
1986年9月8日受理

Table 1 Profiles of three cases

| | Case T.K. | Case M.W. | Case R.T. |
|------------------|----------------------------------|--|---|
| Age (Y) | 80 | 5 | 67 |
| Sex | male | female | male |
| Body Weight (kg) | 45 | 22 | 36 |
| Seizure Types | G.T.C. | B.M.M. G.T.C. | G.T.C. |
| Comlications | cerebral infarction pneumonia | mental retardation thymoma | pulmonary fibrosis hypoalbuminemia porencephaly |
| Combined Drugs | none | PB 60 mg/day CBZ 500 mg/day AZA 125 mg/day VPA 650 mg/day | PB 120 mg/day CZP 1 mg/day |

G.T.C.: generalized tonic clonic seizure, B.M.M.: bilateral massive myoclonus, PB: phenobarbital, CBZ: carbamazepine, AZA: acetazolamide, VPA: sodium valproate, CZP: clonazepam

院患者3例である。3例とも続発性てんかん患者であり、その要約を Table 1 に示したが、各々の詳細については後述する。

Cp 測定は、PHT, phenobarbital (PB と略記), carbamazepine (CBZ と略記), sodium valproate (VPA と略記) について高速液体クロマトグラフィー法または蛍光偏光イムノアッセイ法 (TDX® 法) にて行ない¹¹⁾, 原則として採血は Cp 再現性の高い早朝服薬前に行なった^{9,12)}。また一部の検体では、PHT の free fraction も測定した。free fraction の分離はアミコン社の セントリフリー® を用い、測定は高速液体クロマトグラフィー法によった。

PHT 経口投与による Cp 時間経過の解析には、すでに報告したように one compartment open model を用いて computer simulation を行なった⁸⁾。ただし、その運用にあたっては、われわれの前報^{8,14)} と PHT 各製剤の溶出試験成績^{6,27)} より、分布容積 Vd を 1.0 liter/kg, 吸収定数 Ka を Aleviatin® 末 (大日本製薬製, PHT (P) と略記) で 0.2 hr^{-1} , Aleviatin® 錠を潰した錠末 (PHT (T) と略記) で 0.3 hr^{-1} , Aleviatin® 細粒 (PHT (G) と略記) で 0.5 hr^{-1} とみつもって、Michaelis-Menten 式の定数である V_m , K_m と吸収率 F を算出した。

II. 症例と PHT の Cp 解析結果

Case 1: T.K. 80歳 男性 体重 45 kg

既往歴: 脳梗塞, 誤飲性肺炎

現病歴: 65歳時に左前側頭部の脳梗塞に罹患し、その後臥床状態となった。72歳時に, generalized tonic clonic seizure (GTC と略記) が初発し、徐々に全身状態も悪化してきたため、昭和57年月より当院内科へ入院し、現在に至っている。当初発作は PHT (P) 350 mg/day (Cp: $10.5 \mu\text{g/ml}$) にて抑制されていた。昭和58年1月には、肺炎を併発し、全身状態、意識レベルとも不良となった。

PHT (P) はその間、同量が経管的に投与されていたが、同年9月意識レベルがより低下してきたため、PHT 中毒を疑われ同年11月に当科受診となった。なお、本例には肝腎機能障害は認められなかった。

Cp 解析結果: 本例の PHT の Cp 解析結果を Fig. 1, 2 に示した。当科受診時、Cp は $38.6 \mu\text{g/ml}$ と高値であったため、PHT を Cp が $13.0 \mu\text{g/ml}$ に下降するまで中止し、PHT (P) 300 mg/day にて再投与した。しかし、GTC の再発をみたため、PHT sodium を 125 mg 静脈内に投与し、PHT (P) を 350 mg/day に増量したところ、10日後には Cp が $15.0 \mu\text{g/ml}$ となり、発作は抑制され、意識レベルも改善した (Fig. 1)。

その後も同量の PHT (P) が経管的に投与され、Cp も安定していたが、約6カ月後に GTC の再発

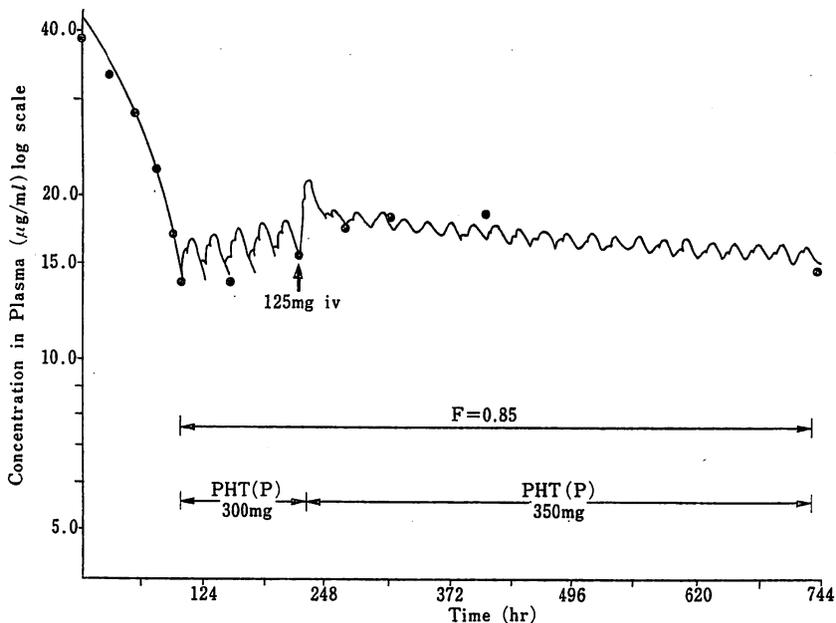


Fig. 1 Time course of plasma phenytoin levels (C_p of PHT) in Case T.K.
 Solid circles: measured values of C_p of PHT, Solid line: simulation curve based on the one-compartment open model, Arrow: intravenous administration of 125 mg PHT sodium, PHT (P): phenytoin powder, F: rate of absorption

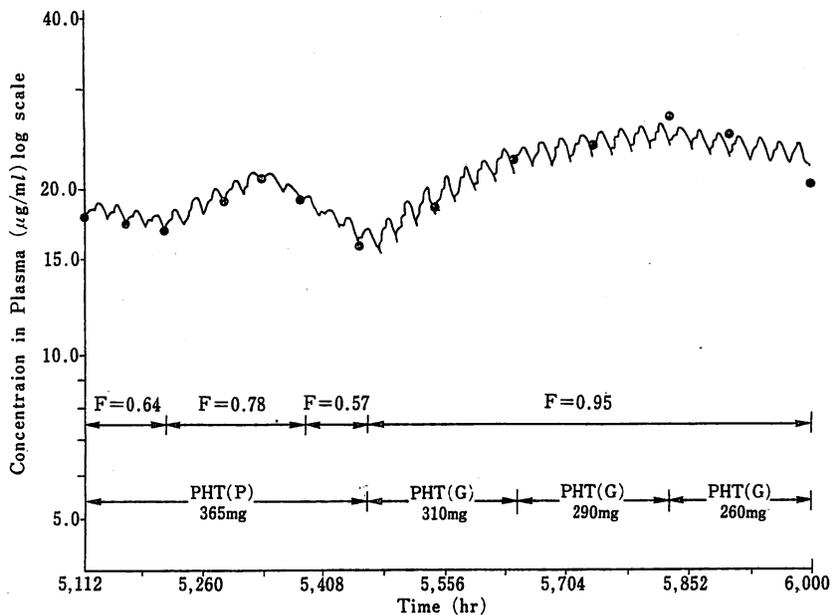


Fig. 2 Time course of C_p of PHT in Case T.K., six months after that of Fig. 1
 Because of recurrence of G.T.C., PHT was administrated intravenously until C_p reached $19.0 \mu\text{g/ml}$.

After the change in drug preparation, C_p was stabilized at about $18.0 \mu\text{g/ml}$.

PHT(G): phenytoin granules

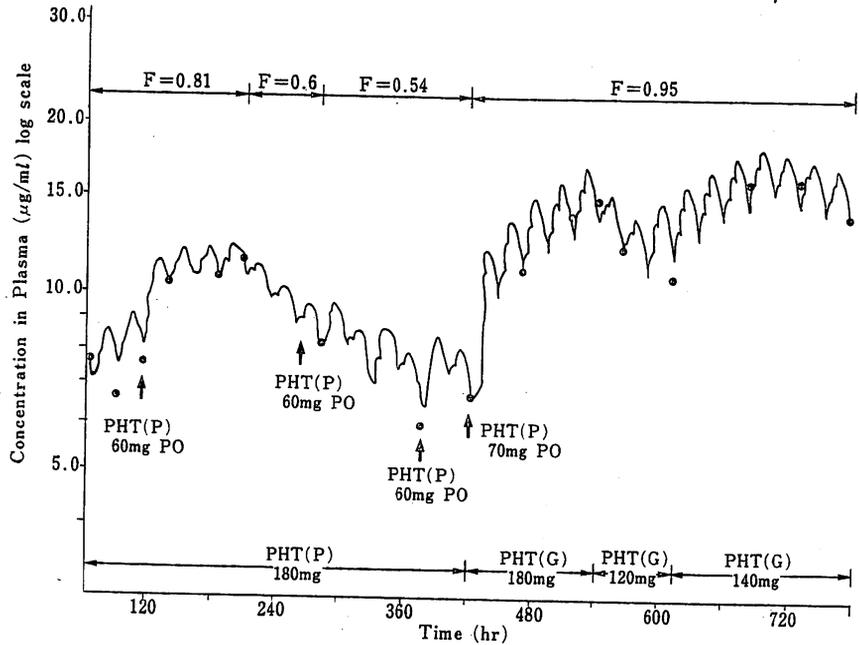


Fig. 3 Time course of Cp of PHT in Case M.W.

Arrow: additional oral administrations PHT (P) 60 or 70 mg.

After the change in drug preparation, Cp was stabilized at 16.0~18.0 µg/ml.

を認めた。発作直後の Cp は 6.5 µg/ml と低値であったため、PHT sodium の静脈内投与を行い、19.0 µg/ml まで Cp を上昇させた後、PHT (P) 365 mg/day に投与量を増したが、Cp は 16.0~22.0 µg/ml と変動した。そのため、PHT (G) に剤形を変更し、260 mg/day の投与としたところ、10日後より Cp は 18.0 µg/ml に安定した (Fig. 2)。その後、Cp に大きな変化はなく、発作抑制も良好である。

Case 2: M.W. 5歳 女性 体重 22 kg

既往歴: 重度精神発達遅滞 (IQ は鈴木ビネー法にても判定不可能)、胸腺腫

現病歴: 生後7カ月で左半身の myoclonic jerk にて初発し、4歳頃より両側上肢に著明な bilateral massive myoclonus (BMM と略記) を頻回に認め、同時に週に1~2回の頻度で GTC もみられるようになった。近医にて抗てんかん剤を投与されていたが、発作抑制不十分のために当科へ紹介入院となった。

Cp 解析結果: 本例における PHT の Cp 解析結果を Fig. 3 に示した。当科入院後、PB, CBZ, VPA を主剤として治療にあたったが、良好な結果が得られなかったため、併用薬剤の投与量は変更せず、PHT

追加投与を開始した。PHT 投与中の他剤の Cp は PB: 28.0~30.0 µg/ml, CBZ: 1.6~2.3 µg/ml, VPA 42.0~44.0 µg/ml と比較的安定していた。しかし、PHT (P) 180 mg/day 投与では、その Cp が 6.0~12.0 µg/ml と変動し、PHT (P) の経口追加投与も必要であった。そのため、剤形を PHT (G) に変更したところ、140 mg/day 投与で、Cp はほぼ1週間で 16.0~18.0 µg/ml と安定し、その後大きな変化は認めなかった。しかしながら、PHT 投与によっても臨床的改善は得られず、2カ月間にて PHT 投与は中止した。本例では、VPA 投与によって軽度の肝機能障害が出現したが、PHT 投与中は肝機能がより悪化することはなかった。

Case 3: R.T. 67歳 男性 体重 36 kg

既往歴: 頭部外傷、肺線維症、低アルブミン血症

現病歴: 昭和35年、頭部外傷にて近医へ入院した。受傷6カ月後に GTC が初発し、PHT, PB の投与をうけたが、発作抑制は不十分であった。昭和56年に status epilepticus となり、1カ月間当科へ入院したが、PHT (P) 280 mg/day, PB 150 mg/day, clonazepam 1.0 mg/day の投与により発作は抑制され退院した。以後、Cp は PHT: 12.5 µg/ml, PB: 27.0 µg/ml で

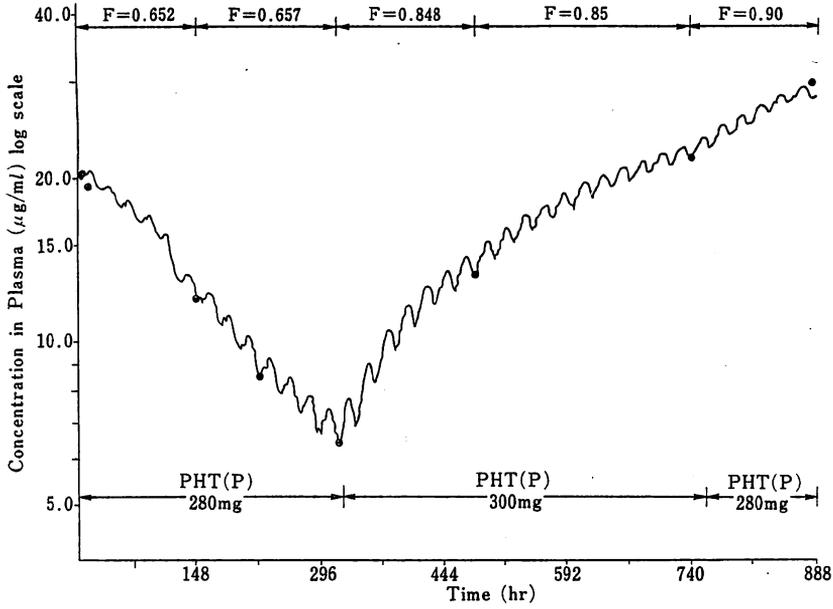


Fig. 4 Time course of Cp of PHT in Case R.T.

Cp fluctuated between 6.5 and 30.0 $\mu\text{g/ml}$ in spite of the use of the same PHT preparation (PHT (P)).

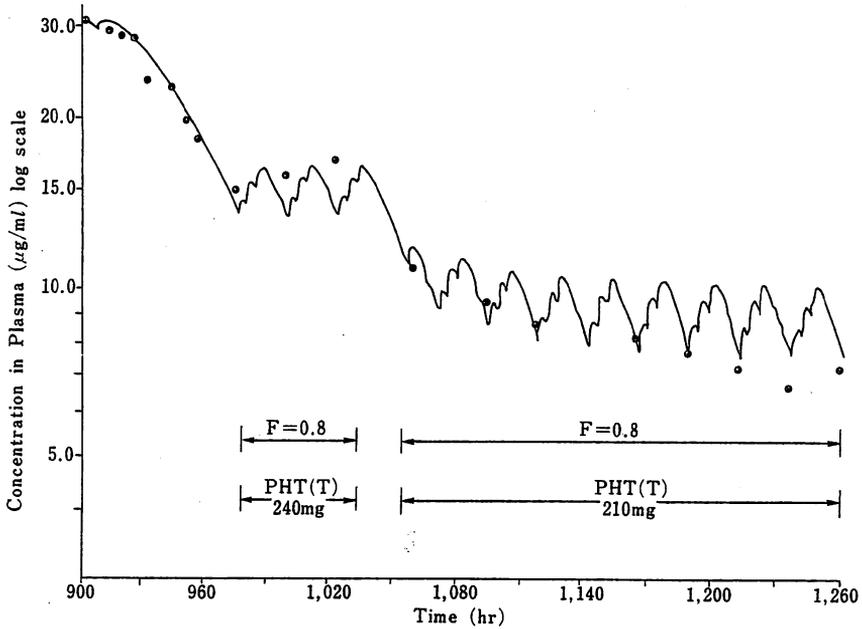


Fig. 5 Time course of Cp of PHT in Case R.T. (continued from Fig. 4)
 After the change in drug preparation, Cp was stabilized at about 8.0 $\mu\text{g/ml}$.
 PHT(T): phenytoin tablets

あり、発作は抑制されていた。しかし昭和58年11月頃より、傾眠状態となり、自力歩行不可能となったため、当科へ再入院となった。本例はCT上、左前頭部に脳孔症を認めた。

Cp 解析結果：本例のCp解析結果をFig. 4, 5に示した。入院時のCpは、PHT: 20.8 $\mu\text{g/ml}$, PB: 44.4 $\mu\text{g/ml}$ であったため、まずPB投与量を120 mg/dayに減じた。その結果、約2週間でPBのCpは25.0 $\mu\text{g/ml}$ に下降し、その後はほとんど変動しなかった。一方、PHTは入院後も外来時と同一投与量を維持したが、著明なCp下降を認め、入院12病日には6.5 $\mu\text{g/ml}$ まで低下した。入院当初のCpの動きから外来時における過量服用が示唆されたが、PHTのCp低下による発作再発を防ぐため、投与量を300 mg/dayに増量したところ、Cpは2週間で21 $\mu\text{g/ml}$ まで上昇した。この時点で再び意識レベルの低下がみられたので、投与量を280 mg/dayに戻したが、かえってCpの上昇をみとめ、用量再変更7日目に30.0 $\mu\text{g/ml}$ を超えるに至った(Fig. 4)。

そこでPHT投与をCpが15.0 $\mu\text{g/ml}$ に下降するまで中止し、剤形をPHT(T)に変更したところ、最終的には210 mg/dayの投与でCpは投与6日目以後8.0 $\mu\text{g/ml}$ に安定し、その後大きな変化は認めず、発作の再発もなかった(Fig. 5)。

Fig. 4, 5に示した期間中、本例の血中アルブミン量は $3.3 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ (mean \pm S.D., $n=4$)と低値であったため、経時的には追跡しえなかったが、PHTのfree fractionも測定した。その結果は31.2 $\mu\text{g/ml}$ で17%, 20.8 $\mu\text{g/ml}$ で12.5%, 8.0 $\mu\text{g/ml}$ で9.8%であった。

以上3例のone compartment open modelに基づく薬物速度論的パラメーターをTable 2に示した。

III. 考 察

PHTは難溶性のため、製剤や銘柄による治療的生物学的同等性の不均一が指摘されており^{18, 20)}、製剤、銘柄、ロット間におけるbioavailabilityの変異についても種々の検討がなされている^{10, 17, 28, 29, 32)}。これらの報告をまとめると、bioavailabilityの高低は吸収の良否に依存しており、より信頼しうる吸収と吸収に望ましくないinteractionの少ない製剤が望まれる所以である²⁴⁾。

Table 2 Pharmacokinetic parameters of three cases

| | Case T.K. | Case M.W. | Case R.T. |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| K_M ($\mu\text{g/ml}$) | 5.37 | 3.60 | 1.25 |
| V_M ($\mu\text{g/ml/hr}$) | 0.30 | 0.342 | 0.281 |
| V_{max} (mg/day) | 324.0 | 180.6 | 242.8 |
| F (powder) | 0.57~0.78 | 0.54~0.81 | 0.65~0.90 |
| F (tablet or granule) | 0.95 | 0.95 | 0.80 |

To calculate the pharmacokinetic parameters, it was assumed that distribution volume (V_d) was 1.0 liter/kg and absorption rate constants (K_a) were 0.2 hr^{-1} (powder), 0.3 hr^{-1} (tablet) and 0.5 hr^{-1} (granule).

K_M : constant of Michaelis-Menten equation
 V_M : constant of Michaelis-Menten equation
 V_{max} : maximal elimination capacity

また、治療有効域内(10~20 $\mu\text{g/ml}$)^{2, 16)}でPHTを使用する場合、その特異な飽和機作^{4, 15)}を考慮すると、生体条件の変化によるわずかなFの変動が大幅なCpの変化を惹起しうることは容易に首肯しうる。事実、わわれれば以前にstatus epilepticusのPHT急速飽和療法後のPHT(P)経口維持療法に際して、患者の全身状態の変化に伴うFの変化により、PHTのCpが著しく変動した例を報告した^{8, 14)}。発熱などの些細な身体的変動が、PHT急性中毒を誘発したとの報告もみられる^{5, 19)}。

今回報告した3症例は、同一商標、同一ロットのPHT(P)を投与されていたが、Cpに大幅な変動を認めた。その原因としては、服薬の規則性、投薬方法、併用薬剤の相互作用や肝腎機能の変化による薬物速度論的パラメーターの変動、そして最後にFの変化などが考えられる。3例はすべて入院例で服薬は確実であり、いずれも毎食後の3分服であって、投薬ミスもなかった。従来、粉末を水に懸濁した状態で投与した場合、PHTのbioavailabilityが上昇することが知られている²⁴⁾が、3症例ともPHTは懸濁した状態で投与されており、PHT症例毎での投与方法も終始一

貫しており、PHT 投与中に肝腎機能が著しく変化した症例はなかった。併用薬剤の相互作用により K_m , V_m などが変化しうることは事実であり、われわれも1例報告している²⁶⁾。しかし、今回の3例では、Case R.T. 以外、併用薬剤の変更はしておらず、Case R.T. においても、変更したPBの C_p が安定した後もPHTの C_p は変動している。このように考えてくると、併用薬剤の影響は少ないと思われる。したがって、このような条件下では、F以外のパラメーターが短期間に増加減少をくり返すとは考え難い^{14,15)}。

これは各症例の実測 C_p 値を通算して simulation すれば、より明らかであり、Fig. 1~5 に示したようにFの変化を想定しなければ、 C_p の時間経過は近似できなかつた。このように、PHTの臨床使用にあたっては、Fの変化が重要な問題と考えられる。そこで吸収の問題を製剤と生体側の条件の面より考えていきたい。

まず製剤の面であるが、今回報告した3例は、すべてPHT (P) からPHT (T) またはPHT (G) への剤形変更によって C_p 変動幅を縮小し、投与量の減少にも成功した。これはPHT (P) ではFが変化しやすく低いことを示している。この理由の1つとしては、PHT (P) の溶出速度がPHT (T) やPHT (G) に比して遅いことがあげられる。溶出試験において、その20分溶出率は、PHT (T) でPHT (P) の約2倍²⁷⁾であり、PHT (G) では約3倍であった⁶⁾。したがって、PHT (P) はPHT (T) やPHT (G) に比し溶出されぬうちに吸収部位を通過する可能性があり、これがFに影響したと推定される。さらに、このような吸収の悪い剤形では、食事内容や食事時間によってもFが変化しやすい³¹⁾とされ、特に小児においては投与量の増加がよりFを低下させるとの報告もある^{13,23)}。このことは、Case M.W. によく該当し、発作頻発による食事摂取の不均一と8.2 mg/kg という比較的多い投与量も本例におけるPHT 吸収の不安定性をより助長したと考えられた。

ついで生体側の条件であるが、3例中 Case T.K. と Case R.T. は高齢であり、重篤な身体疾患を合併し、ほとんど臥床していた。このような

症例では、腸管の運動が不活発になることもあると予測される。また、Case M.W. は多動で活発であったが、便秘と下痢をくり返すなどやはり腸管運動の不安定性が示唆された。これが、 C_p 変動をより増幅した可能性があり、Case T.K. では急激な C_p 下降をひきおこし、GTC を発現させたとも考えられる。特に、低アルブミン血症を示し、高い遊離型濃度を示した Case R.T. では、その K_m 値が他の2例より著しく小さかったために、 C_p 変動が顕著に出現し、20 $\mu\text{g/ml}$ 付近の C_p の時点から開始されたPHT (P) 280 mg/day の投与が、初回は極端な C_p 減少に、2回目には C_p 上昇を惹起したものと考えられた。

このように考察してくると、今回報告した3症例にみられた C_p 変動は、PHT (P) の製剤的弱点が種々な生体側の条件によって増幅され、Fが変化して惹起されたものと推定される。現在、抗てんかん剤の C_p 測定は日常的となったが、VPA やCBZ などの C_p 日内変動^{9,12)}の評価や、今回報告したような bioavailability の変化による C_p 変動など、同一症例におけるきめ細かな薬物速度論的配慮がなされることは少ないようである。今後、PHT を臨床に使用していく場合には、積極的な C_p monitoring を行っていく一方で、なるべくFが安定している剤形を使用していくべきであろう。

謝辞 最後に症例につき御教授いただきました金沢大学医学部第2内科宮崎一博士および福井県立精神病院竹内正士先生に深謝します。

なお、本論文の一部は、第18回日本てんかん学会(1984, 宇都宮)にて発表した。

文 献

- 1) Albert KS, Sakmer E, Margarette R, et al. Bioavailability of diphenylhydantoin. Clin Pharmacol Ther 1974; 16: 727-735.
- 2) Buchthal F, Svensmark O, Schiller PJ. Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of dipshenylyhdantoin. Arch Neurol 1960; 2: 624-630.
- 3) Dill WA, Kazenka A, Wolf LM, Glazko A. Studies on 5-5-diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and men. J Pharmacol Exp Ther 1956; 118: 270-279.

- 4) Dodson WE. Nonlinear kinetics of phenytoin in children. *Neurology* 1982; 32: 42-48.
- 5) 藤井康雄. Phenytoin 中毒の1症例—血中濃度の臨床的応用—. *臨床精神医学* 1983; 12: 97-103.
- 6) 古瀬 裕, 横川弘一, 市村藤雄, ら. 薬物速度論の臨床投与計画への応用(6). フェニトイン細粒の倍散処方への検討及び投与設計への適用. 第105回日本薬学会講演要旨集 1985; 817.
- 7) 古瀬 裕, 旭満里子, 横川弘一, ら. フェニトイン細粒剤の倍散処方への検討およびフェニトインによる発作重積患者コントロールマニュアルの確立. *薬剤学*, 投稿中.
- 8) 市村藤雄, 横川弘一, 山名月中, ら. 急速飽和法によるフェニトインの投与設計. *薬剤学* 1983; 43: 50-60.
- 9) 市村藤雄, 横川弘一, 山名月中, ら. てんかん患者における血漿中バルプロ酸濃度の薬物速度論. *薬剤学* 1984; 44: 16-23.
- 10) Johansen HE, Wiese CF. The influence of particle size and other technological factors on absorption and in vitro dissolution rate of phenytoin tablets. *Arch Pharm Chem* 1970; 77: 243-245.
- 11) 木戸日出喜, 田端 修, 岸谷和之, ら. 蛍光偏光イムノアッセイ法による血中抗てんかん薬濃度の測定. *てんかん研究* 1985; 3: 18-23.
- 12) 木戸日出喜, 倉田孝一, 田端 修, ら. Carbamazepine 血中濃度の日内変動—その薬物速度論と Carbamazepine-10, 11-epoxide 血中濃度との関連—. *てんかん研究* 1985; 3: 151-157.
- 13) 北原久枝. 小児における抗けいれん剤の血中濃度について. 第I編 剤形の相違によるジフェニールヒダントインの血中濃度のちがいについて. *脳と発達* 1979; 11: 406-416.
- 14) 倉田孝一, 木戸日出喜, 伊藤達彦, ら. Status Epileptics の Phenytoin 急速飽和療法—薬物速度論的研究—. *てんかん研究* 1984; 2: 58-66.
- 15) 倉田孝一, 木戸日出喜, 山口成良, ら. 抗てんかん薬の TDM-Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepine について—. *神経精神薬理* 1985; 7: 683-694.
- 16) Lund L. Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. *Arch Neurol* 1974; 31: 289-294.
- 17) Lund L. Clinical significance of generic inequivalence of three different pharmaceutical preparations of phenytoin. *Europ J Clin Pharmacol* 1974; 7: 119-124.
- 18) Martin CM. Comparability of different products of the same drug in man. *Drug Information Bull* 1969; 3: 72-74.
- 19) 松岡洋夫, 妹齒秀平. 抗てんかん薬長期投与中に生じた急性中毒の10例—その原因, 危険因子と対策—. *てんかん研究* 1984; 2: 67-75.
- 20) Melikian AP, Straughn AB, Slywka GWA, Whyatt PL, Meyer MC. Bioavailability of 11 phenytoin products. *J Pharmacokin Biopharm* 1977; 5: 133-146.
- 21) 名倉益男, 河合逸雄. 剤形の相違による Phenytoin 血中濃度の違いについて—細粒と末の比較—. *神経精神薬理* 1982; 4: 187-192.
- 22) 西原カズヨ, 幸田幸直, 斉藤侑也, ら. 投与剤形変更に伴って起きた急性フェニトイン中毒. *神経内科* 1979; 10: 452-456.
- 23) 西原カズヨ, 幸田幸直, 斉藤侑也, ら. 小児患者におけるフェニトインの血漿中濃度に及ぼす剤形の影響. *医学のあゆみ* 1978; 107: 581-583.
- 24) Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Elfving SM. Bioavailability of four brands of phenytoin tablets. *Europ J Clin Pharmacol* 1975; 9: 213-218.
- 25) Stewart MJ, Ballinger BR, Delvin EJ, Miller AY, Ramsay AC. Bioavailability of phenytoin. A comparison of two preparations. *Europ J Clin Pharmacol* 1975; 9: 209-212.
- 26) 田端 修, 木戸日出喜, 倉田孝一, ら. Status Epileptics の薬物治療—6症例の経験から—. 第19回日本てんかん学会抄録集 1985; 102.
- 27) 寺島正義, 粥川裕平, 笠原 嘉, ら. フェニトインの溶出速度と血中濃度—剤形による影響について—. *精神薬療基金年報* 1979; 11: 189-194.
- 28) Tyrer JH, Eadie MJ, Hooper WD. Further observation on an outbreak of diphenylhydantoin intoxication. *Proc Aust Assoc Neurol* 1971; 8: 37-41.
- 29) Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *Brit Med J* 1970; 4: 271-273.
- 30) 植松文江, 高木俊治, 福山幸夫, 谷古宇秀. 小児におけるフェニトイン細粒剤(市販名アレビアチン細粒)の臨床薬理学的検討. *脳と発達* 1982; 14: 324-332.
- 31) Windorfer A, Stünkel S, Weimann HM. Influences of the absorption of diphenylhydantoin preparations. *Neuropädiatrie* 1978; 9: 120-126.
- 32) 矢幅義男, 小畑信彦, 肥田野文夫, 堀 浩, 海野勝男. 市販の Phenytoin 2製剤間における Bioavailability の差異について. *精神神経誌* 1981; 83: 582-596.

Summary

Problems in the Absorption of Phenytoin in Epileptic Patients —Changes in the Absorption Rate with Different Drug Preparations and Pharmacokinetics—

Hideki Kido, Kouichi Kurata, Yoshiharu Kihara, Yoshiharu Mizuno,
Nariyoshi Yamaguchi, Koichi Yokogawa, Fujio Ichimura

The unpredictable fluctuations in plasma levels (C_p) of phenytoin (PHT) were observed in three inpatients who received PHT powders from the same lot (PHT (P)). All three patients had organic brain disorders (cerebral infarction, severe mental retardation, porencephaly). One patient with mental retardation was a 5-year-old girl and the other patients were elderly men in poor physical condition.

The fluctuations mentioned above were reduced in size after a change in drug preparation and C_p was stabilized by the use of PHT granules (PHT (G)) or PHT tablets (PHT (T)).

Through serial intensive monitoring, it was revealed pharmacokinetically that the absorption rate (F) of PHT (P) fluctuated between 0.54 and 0.90; otherwise, F of PHT (G) and PHT (T) stabilized at 0.95 and 0.80, respectively. The pharmacokinetic calculations were based on the assumption that the absorption rate constants (K_a) were 0.2 hr^{-1} for PHT (P), 0.5 hr^{-1} for PHT (G) and 0.3 hr^{-1} for PHT (T) and distribution volume (V_d) of PHT was 1.0 liter/kg. The fluctuations of C_p were explained most reasonably by the changes of F of PHT (P) in all three cases. This was well documented in one patient with a low Michaelis-Menten constant ($K_M=1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$).

Our study emphasizes that intensive monitoring and the use of preparations with stable F are very important for therapeutic use of PHT, because PHT is a drug that shows saturation kinetics under the therapeutic situations.

J. Jpn. Epil. Soc. 1986 ; 4 : 93-101