

## フェニトインの剤形変更に伴う血清中濃度の上昇：症例と要因の解析

山口智子,<sup>\*,a</sup> 向井志乃,<sup>a</sup> 魚谷茂雄,<sup>b</sup> 大谷壽一,<sup>c</sup> 澤田康文<sup>c</sup>**An Increase in Serum Phenytoin Concentration by Changes of Dosage Form: Case Reports and Its Mechanism**Tomoko YAMAGUCHI,<sup>\*,a</sup> Shino MUKAI,<sup>a</sup> Shigeo UOTANI,<sup>b</sup>  
Hisakazu OHTANI,<sup>c</sup> and Yasufumi SAWADA<sup>c</sup>*Department of Hospital Pharmacy, Isahaya Ryoiku Center,<sup>a</sup> and Internal Medicine, Isahaya Ryoiku Center,<sup>b</sup> 724 Uki-machi, Isahaya 854-0121, Japan and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University,<sup>c</sup> 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan*

(Received November 28, 2001; Accepted February 22, 2002)

Phenytoin (PHT) exhibits nonlinear pharmacokinetics in the therapeutic range. Therefore a slight increase in dose may lead to considerable elevation of the serum PHT level. Although its bioavailability is dependent on the formulation, bioequivalence is considered to be preserved between the three major formulations, of tablet, 97% fine granules, and 10% powder. However, we experienced many cases of increases serum PHT concentration after changes in formulation from 97% fine granules to 97/4% hospital-made fine granules, and from the latter to 10% powder. Retrospective analysis revealed that these alterations were accompanied by 55% and 16% increases in the serum concentration-to-dose ratio of PHT, respectively. We investigated the factors of this increase by analyzing the weight of remaining powder in a package and the PHT content of each formulation. Each package of PHT formulation prepared with 97% fine granules and 10% powder was unsealed, and the contents were weighed to calculate the rate of recovery. The rate of ingestion was estimated by correcting the rate of recovery by PHT strength (i. e., 1.0 for 10% powder and 0.97 for fine granules). The rates of recovery and ingestion for 10% powder were 13% and 16% higher than those for 97% fine granules, respectively ( $p < 0.01$ ). In conclusion, Changing the PHT formulation from 97% fine granules to 10% powder may lead to a considerable increase in the serum PHT concentration and possibly induce PHT toxicity.

**Key words**—phenytoin; serum concentration; dosage form

## 背 景

フェニトイン (PHT) は古くから使用されている抗てんかん薬であり、欠神発作を除くすべての発作に対して有効性を示し、最も広範に使用されている抗てんかん薬の1つである。一方で、PHTはその体内動態が非線型性を示すことが広く知られている。すなわち、PHTの血清中濃度が、低濃度域では濃度と投与量の間比例関係が認められるが、有効血清中濃度 (10—20  $\mu\text{g/ml}$ ) 付近では、投与量のわずかな増加によって血清中濃度は急激に上昇し容易に中毒域に到達する。血清中濃度が 20  $\mu\text{g/ml}$  を

超えると、複視、眼球振盪、30  $\mu\text{g/ml}$  を超えると運動失調、歩行困難、40  $\mu\text{g/ml}$  を超えると傾眠、構音障害、70  $\mu\text{g/ml}$  を超えると意識障害などの重篤な中毒症状が生じる。<sup>1-2)</sup> また、重篤な不可逆性の副作用として、小脳萎縮を来した症例が報告されている。<sup>3-4)</sup> このような体内動態学的、毒性学的な特性のために、PHTの投与にあたっては血清中濃度のモニターを行いつつ、十分な注意のもとで投与量の調節を行うことが必須とされている。

また、PHTの体内動態は剤形による影響を受けることが報告されている。<sup>5)</sup> 中でもPHT末は吸収率が低いことが知られているが、本邦においては、現在ではPHT末は使用されていない。一方、現在本邦で使用されているPHT錠、97%細粒、10倍散は生物学的には同等とされている。<sup>6)</sup> しかし、こ

<sup>a)</sup> 諫早療育センター薬局, <sup>b)</sup> 同内科, <sup>c)</sup> 九州大学大学院薬学研究院臨床薬学講座  
e-mail: gzw05275@nifty.ne.jp

これらの同等性は、PHT錠、10倍散間の比較においては、PHTとして100mgずつ、またPHT錠と97%細粒の比較においては、PHTとして200mg相当の錠と、製剤量として0.2g (PHTとして194mg)の97%細粒をそれぞれ単回経口投与し、血清中濃度の時間推移と $C_{max}$ (最高血清中濃度)、及びAUC(血清中濃度—時間曲線下面積)を比較することにより検討されたものにすぎない。<sup>6)</sup>さらにこれらの試験における $C_{max}$ は2—4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であることから、その生物学的同等性は、線型動態を示す範囲内においてしか検討されていないことを意味する。したがって、これらのデータは、有効血清中濃度付近における各製剤の生物学的同等性を十分に保証するものではないと考えられる。

また、PHT200mgに相当する錠剤と10倍散は、PHTを194mg含む97%細粒と同等のものとして比較されている。このため、97%細粒から錠又は10倍散への剤形変更を行った場合、製剤間で生物学的利用率に差がないと仮定しても、PHTとしては約3%の増量となる。したがって、非線型動態を示す有効血清中濃度を与えるための投与量範囲では、この約3%の増量が血清中濃度に大きな影響を与える可能性も否定できない。さらに、97%細粒と10倍散を比較すると、同用量のPHTを投与する場合の服用製剤量は後者が前者の10倍となる。このため分包紙への残留製剤量が同量であるとする、実際に体内に摂取されるPHT量は10倍散を用いた場合のほうが多くなると考えられる。

諫早療育センター(当施設)などの重症心身障害児(者)施設においては、患者における散剤の使用量が多く、かつ誤嚥防止などの観点から摂取する散剤の全量を最小限にすることが求められている。当施設においてはPHTとして97%細粒のみを使用していたが、微量処方への対応が必要となったため、院内調製PHT4倍細粒(97%細粒を乳糖を用いて4倍に希釈した院内製剤)へ、続いて市販のPHT10倍散へと半年間で二回の剤形変更を行った。この剤形変更に伴い、C/D比(血清中濃度/投与量比) [ $(\mu\text{g}/\text{ml})/(\text{mg}/\text{day}/\text{kg})$ ]の上昇を認めた症例を多数経験した。そこで本報告においては、典型的な症例を紹介するとともに、PHTの剤形変更がC/D比に及ぼす影響について遡及的に調査することを目的とした。さらに、剤形変更でC/D比に

変動を来した要因について、97%細粒と10倍散のPHT含量の違い、すなわち97%細粒のPHT含量を100%とみなして計算したことによる約3%の増量、及び服用製剤量の増加による分包紙へのPHT残留量の変化の観点から、分包試験を行い検討することを目的とした。

## 症 例

**症例 1** (Fig. 1A) 30歳女性。体重25.6kg。脳性麻痺、てんかん、精神遅滞、未熟児網膜症、並びに慢性B型肝炎のため、1984年4月より当施設に入所していた。入所時処方ではフェノバルビタール80mg/dayの経管投与のみであった。同年10月よりPHT97%細粒が0.04g/day(製剤量)追加された。その後投与量は漸増され、2000年4月からは、97%細粒0.19g/day(製剤量)とフェノバルビタール70mg/day(いずれも経管投与)により、発作は良好にコントロールされていた。この時、PHT97%細粒は賦形を行わずに単剤で分包していた。2000年10月16日の血清中PHT濃度は22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。2000年10月における併用薬は、ピコスルファートナトリウム(頓用)のみであった。2000年10月20日にPHTとしての投与量を変更することなく4倍細粒に剤形変更した。12月15日の血清中濃度は30.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と上昇していたため、4倍細粒の投与量は0.68g/day(97%細粒0.17g/day相当)へと減量された。平素は夜間良眠であったが、減量を要したところから夜間不眠が発現し、12月末まで続いた。2001年1月20日に発作を認めたため、この時血清中濃度を測定したところ、7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にまで低下していた。この際、PHTの投薬や消化管の吸収に影響を及ぼすような要因は見出されなかった。原因は不明であるが、この患者は、過去に10mg/day程度の投与量変更時にも血清中濃度の大幅な変動を来した既往があった。このため、10倍散への剤形再変更により血清中濃度が再度上昇する危険性を見越して、投与量を変更しないまま、1月22日にPHT10倍散1.7g/day(PHTとして170mg/day)に剤形を変更した。その後発作は消失したものの、2月28日には血清中濃度が31.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と再び上昇していた。そのため、投与量をPHTとして150mg/dayへと減量した。減量後、啼泣が頻繁にみられるようになり、3月中旬まで続いたため、

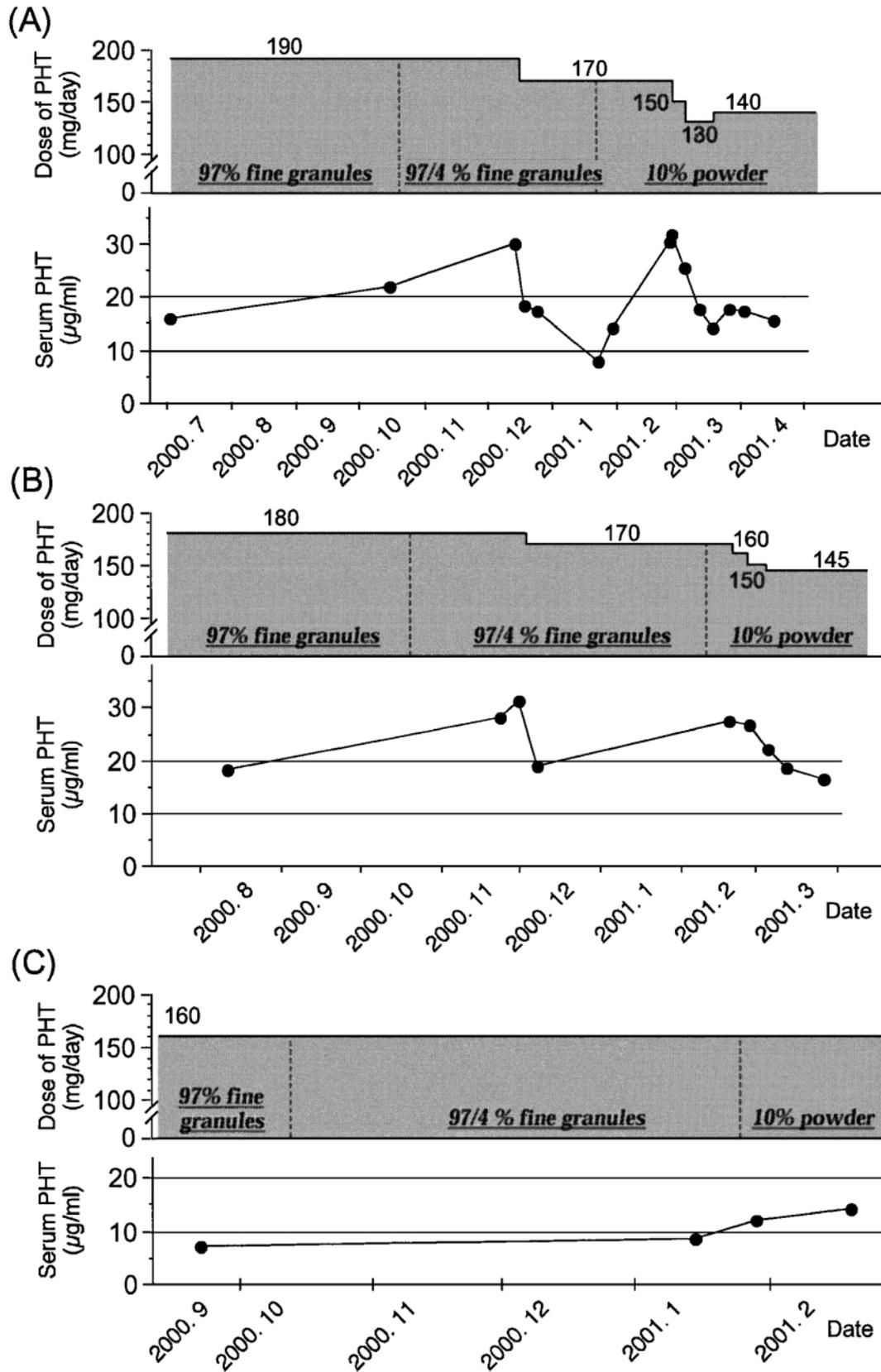


Fig. 1. Three Typical Cases of Increase in Serum PHT Concentration by the Alternation of Dosage Form

(A) a case of 30-years-old woman with cerebral palsy, epilepsy, mental retardation, retinopathy of prematurity and chronic hepatitis B. (B) a case of 42-years-old man with sequela of tuberculous meningitis, epilepsy and mental retardation. (C) a case of 17-years-old woman with nodular sclerosis, right hemiplegia and epilepsy. The 97/4% fine granules was prepared in Isahaya Ryoiku Center Hospital using 97% PHT fine granules and extra fine crystal lactose.

3月19日、再び投与量をPHTとして140 mg/dayまで減量した。その結果、血清中濃度は15—20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で安定した。この間、併用薬の変更はなく、肝機能の悪化などは認められなかった。また、フェノバルビタールの血清中濃度は治療濃度域内で安定していた。

**症例2** (Fig. 1B) 42歳男性。体重30.3 kg。結核性髄膜炎後遺症、てんかん並びに精神遅滞のため、1984年6月より当施設に入所していた。1998年1月より2000年10月まで、PHT97%細粒0.18 g/day (製剤量)の経口投与により、血清中濃度は17—18  $\mu\text{g}/\text{ml}$ にコントロールされており、発作頻度も月1回程度と安定していた。2000年10月における併用薬は、フェノバルビタール80 mg/day、カルバマゼピン600 mg/day、アルファカルシドール0.1  $\mu\text{g}/\text{day}$ 、プラバスタチンナトリウム10 mg/day並びに重質酸化マグネシウム0.3 g/dayであった。この時、PHT97%細粒は、フェノバルビタール10%散およびカルバマゼピン50%細粒と混合して分包を行っていた。2000年10月20日にPHTとしての投与量を変更することなく4倍細粒に剤形変更した。12月1日の血清中濃度が31.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と上昇していたため、4倍細粒の投与量は0.68 g (97%細粒0.17 g/day相当)へと減量された。その結果、血清中濃度は治療濃度域にまで低下した。2001年2月8日に10倍散1.7 g/day (PHTとして170 mg/day)に剤形変更したところ、2月19日に血清中濃度が27.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と再び上昇していた。そのため10倍散の投与量を2月21日に160 mg/day、2月27日に150 mg/day、さらに3月6日に145 mg/day (いずれもPHTとして)へと漸減した。その結果、血清中濃度は15—20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で安定した。この間、PHT中毒を疑わせる他覚症状はなく、発作頻度も変化はなかった。白癩悪化のためイトラコナゾール100 mg/dayが2月21日より追加された他は、併用薬に変更はなかった。カルバマゼピンの血清中濃度は4—4.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、フェノバルビタールの血清中濃度は25.3—28.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で安定していた。

**症例3** (Fig. 1C) 17歳女性。体重25.5 kg。結節性硬化症、右片麻痺、並びにてんかんのため、1988年9月1日より当施設に入所していた。入所時処方は、フェノバルビタール20 mg/day、カルバマゼピン150 mg/day、バルプロ酸600 mg/day並

びにクロナゼパム2 mg/dayの経口投与であった。同年12月よりPHT97%細粒0.03 g/day (製剤量)が追加された。その後投与量は0.16 g/day (製剤量)に増量され、1999年12月より2000年10月まで、血清中濃度は7—10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で推移していた。この間、発作は比較的良好にコントロールされていた。2000年10月における併用薬は、カルバマゼピン500 mg/day、バルプロ酸700 mg/day、クロナゼパム0.5 mg/day、レボチロキシンナトリウム50  $\mu\text{g}/\text{day}$ 並びに重質酸化マグネシウム0.3 g/回、及びピコスルファートナトリウム液 (いずれも頓用)であった。この時、PHT97%細粒は、カルバマゼピン50%細粒及びクロナゼパム0.5%細粒と混合して分包していた。2000年10月12日にPHTとしての投与量を変更することなく4倍細粒に剤形変更したが、血清中濃度及び臨床症状に著名な変化はなかった。2001年1月25日にPHT10倍散1.6 g/day (PHTとして160 mg/day)に剤形変更した。2月11日ごろより、数回の嘔吐がみられ、傾眠傾向が認められた。2月20日の血清中濃度は14.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ とやや上昇していたが、投与量は変更されなかった。この間、2001年1月30日にレボチロキシンナトリウムが67.5  $\mu\text{g}/\text{day}$ に増量された他は、併用薬に変更はなかった。カルバマゼピンの血清中濃度は8.4—14.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、バルプロ酸の血清中濃度は56.8—63.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と安定しており、発作は良好にコントロールされていた。

## 方 法

**1. 血清中濃度推移の解析** 当施設に、2000年4月—2001年4月に入所中で、当該期間に継続的にPHTを経口投与されていた52名の患者を対象とした。なお、採血管は血清分離用スピッツ、クロットチューブA (極東製薬工業、東京)を用い、PHT血清中濃度の測定はすべて蛍光偏光免疫測定法 (TDX, ダイナボット、大阪)にて行った。各患者において、以下の4期における血清中濃度データを遡及的に収集し、その時点での体重及び投与量を調査した。採血時間は各患者において、4期にわたり同時刻であり、対象とした患者のうち10名については午前10時30分、他の患者については早朝空腹時であった。また4倍細粒は、97%細粒25 gとEFC (Extra Fine Crystal) 乳糖75 gを、調剤用

ミル（村中医科機械，大阪）を用いて混和し調製した。

- 1) PHASE I (97% 細粒使用時) : 4倍細粒への剤形変更直近（最大約3ヵ月前）に測定された定常状態にある血清中濃度。
- 2) PHASE II (4倍細粒使用時) : 4倍細粒剤形変更後の定常状態における血清中濃度。ただし，定常状態に至る前に剤形が10倍散へ変更された場合は4倍細粒使用時の血清中濃度の最高値。
- 3) PHASE III (10倍散使用時投与量調節前) : 剤形変更後3週間以上経過した時点で測定した血清中濃度（速やかに投与量変更が行われた2名については12日及び15日目の血清中濃度）。
- 4) PHASE IV (10倍散使用時投与量調節後) : 投与量調節後15日間以上経過した血清中濃度。なお，投与量が変更されなかった患者については，PHASE IIIのデータをそのまま用いた。

これらのデータから各時点におけるC/D比を算出した。同時に併用抗てんかん薬，主病名，痙攣頻度，及び投与経路（経口又は経管）についても調査した。有意差検定は，分散分析（ANOVA）及びこれに引き続くBonferroniの検定により行った。

**2. 分包試験** PHTの1日量が，100 mg，200 mg，300 mg，又は400 mgの場合を想定し，97% 細粒又は10倍散を用いてそれぞれ7日分秤量した。すなわち100 mgの場合，それぞれ97% 細粒0.7 g又は10倍散7 gを秤量した。秤量は調剤用電子天秤（LB-300H，高園産業，大阪）を用いた。これを分包機（PACK MATE α42，高園産業）を用いて21包に分包した。これは，当施設において通常の調剤に用いているものであり，ヘラでならして手動で分割する方式の分包機である。

それを1包ずつ切り離し，はさみで開封して7日分の総量を回収し，調剤用電子天秤で重量を秤量した。分包紙としては，PACK MATE用分包紙のダイヤモンド及びグラシン（高園産業）についてそれぞれ行った。

回収した重量から回収率を求め，これに97% 細粒についてはPHTの含有率0.97を，10倍散については1.0を乗じて，それぞれ実際に投与される量に対応するPHTの摂取率を算出した。回収率，摂取率についてそれぞれ，剤形，用量及び分包紙の3つの因子について三元配置の分散分析により有意差

検定を行った。

## 結 果

**1. 血清中濃度推移の解析** 当該期間にPHT97% 細粒を処方されていた52名の患者は，2000年10月中旬に4倍細粒へ，また2001年1月—2月にかけて10倍散へと剤形変更されていた。これらの患者のうち，経口摂取が困難になり注射へと剤形が変更されたために比較ができなかった患者等，5名を除外した47名について解析を行った。これらの患者の背景をTable 1に示す。

製剤の剤形変更に伴うPHTのC/D比の推移をFig. 2に示す。C/D比は，PHASE I (97% 細粒使用時)，PHASE II (4倍細粒使用時)，PHASE III (10倍散使用時投与量調節前)，PHASE IV (10倍散使用時投与量調節後)において，それぞれ $2.01 \pm 1.14$ ， $3.12 \pm 1.68$ ， $3.62 \pm 1.74$ ，及び $3.20 \pm 1.58\%$ （平均値±標準偏差）であった。97% 細粒から4倍細粒，4倍細粒から10倍散への剤形変更において，いずれもC/D比は有意に上昇した（ $p < 0.001$ ）。うち31名（約66%）の患者で減量を要し，

Table 1. Background of Patients

Sex	Male :	33
	Female :	14
Age (years)		$35.6 \pm 11.0^*$
Body weight (kg)		$39.1 \pm 9.6^*$
Disease (s)	Cerebral palsy :	21
	Epilepsy :	39
	Lennox syndrome :	6
	Mental retardation :	45
	Others :	26
Frequency of seizure	Free :	10
	< once/year :	4
	≥ once/year :	9
	≥ once/month :	11
	≥ once/week :	13
Number of concomitant anticonvulsant (s)	0 :	4
	1 :	18
	2 :	21
	3 :	4
Administration route	Oral :	34
	via Nasogastric tube :	12
	Dependent on the condition :	1

\* mean ± S.D.

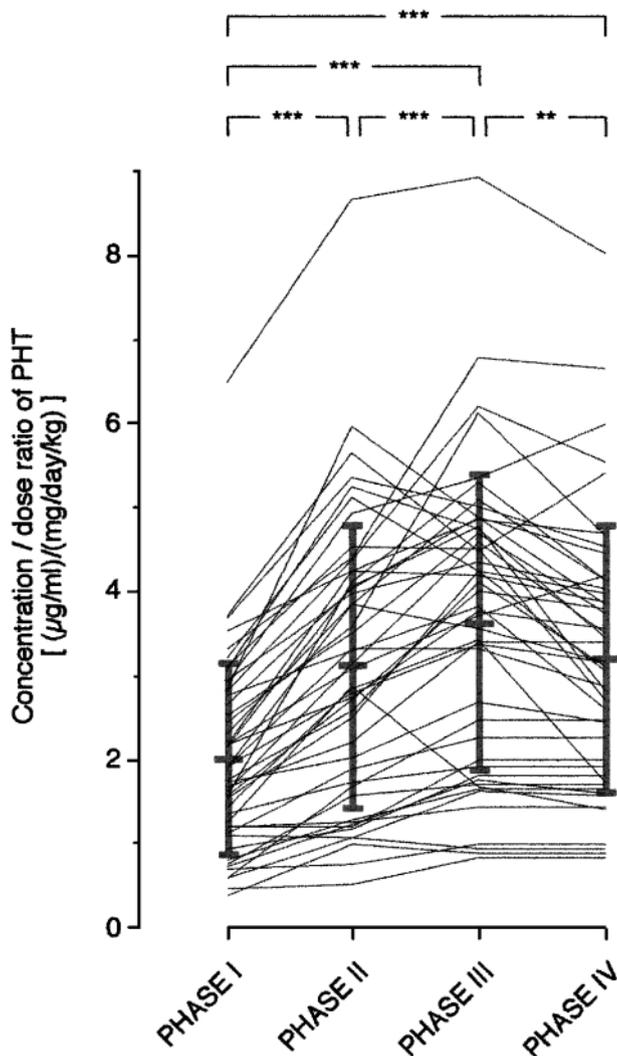


Fig. 2. The Effects of Changes of Dosage Formulation from 97% Fine Granules (PHASE I) to 97/4% Hospital-Made Fine Granules (PHASE II), and the Latter to 10% Powder (PHASE III; before Dose-Adjustment, PHASE IV; after Dose-Adjustment)

Serum PHT concentrations were analyzed in a retrospective manner in 47 inpatients. Statistical significances were determined by repeated measures ANOVA followed by Bonferroni's multiple comparisons test (\*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ ).

減量率は 97% 細粒使用時の投与量の  $17.4 \pm 8.3\%$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であった。

2. 分包試験 各製剤, 処方量, 分包紙ごとの回収率及び摂取率を Table 2 に示す. 製剤間比較の結果, 10 倍散の PHT 摂取率は  $98.1 \pm 1.1\%$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であり, 97% 細粒の摂取率  $84.4 \pm 3.6\%$  (平均値  $\pm$  標準偏差) より有意に高かった ( $p < 0.01$ ). また, 処方量については, 処方量の低下に伴い摂取率が低下する傾向が認められたものの, 各投与水準間で有意差は認められなかった. 一

方, 分包紙間では有意差は見られなかった。

## 考 察

当施設における今回の剤形変更において, 97% 細粒から 4 倍細粒へと剤形変更した際 (Fig. 2, PHASE I  $\rightarrow$  PHASE II) に, C/D 比が平均 55% 上昇した. このとき, 対象患者のうち 10 名については 97% 細粒を賦形せずに調剤し, 他の 37 名については他の薬剤と混合していたが, この 2 群で C/D 比の平均の上昇率には有意差はみられなかった. C/D 比の上昇の要因として, 97% 細粒を賦形することにより製剤の流動性が変化し薬剤の分包紙への残留が減少した可能性や, 分包紙に残留した製剤の重量は剤形間で変化しないとしても, 残留する PHT 量は 4 倍細粒では 1/4 に減少するため, 実際に摂取される PHT が増加した可能性が最も疑わしい. 他に C/D 比に影響を与える可能性のある要因としては, 院内調製した 4 倍細粒の製剤の不均一性が考えられる. 97% 細粒を乳糖で賦形する際の混合性について, 重松らは EFC (Extra Fine Crystal) 乳糖を用いて調剤した場合に, より満足できる倍散が得られたと述べていることから,<sup>7)</sup> 当施設でも 4 倍細粒の調製には EFC 乳糖を用いた. 一方, 清水らは, 乳糖で賦形した 97% 細粒は分包誤差が生じやすく, また CF (Crystal Form) 乳糖を用いた際に, 装置瓶を上げ下げする時の外的振動による, 乳糖と 97% 細粒の分離が見られたと報告している.<sup>8)</sup> しかし, 今回の調査の結果, 47 名中 46 名において C/D 比は上昇していた. また, すべての患者は単回投与ではなく連続投与であるので, PHT の平均含量が一定であれば, 製剤の不均一性が定常状態の血清中濃度に及ぼす影響は小さいと考えられる. したがって, 4 倍細粒への剤形変更によって生じた C/D 比の上昇の主な要因は, 院内製剤の不均一性によるものではないと考えられる. 事実, 製剤的に均一性が保証されている市販 10 倍散への切り替えの際 (Fig. 2, PHASE II  $\rightarrow$  PHASE III) にも, ほとんどの患者において C/D 比が再び上昇した. その要因として 4 倍細粒への剤形変更時と同様, 分包紙に残留する PHT 量が減少した可能性があげられる. また 97% 細粒, 4 倍細粒の PHT 含量はそれぞれ 100%, 25% とみなして調剤されているために, 10 倍散への剤形変更に伴い PHT として約 3% の増量に

Table 2. The Influence of Dose, Dosage Form and Package on the Rates of Recovery and Ingestion of PHT (mean  $\pm$  S.D.) ( $n=5$ )

Dosage form	Dose of PHT (mg/day)	Package			
		Diamat		Glassine	
		Rate of recovery* (%)	Rate of ingestion* (%)	Rate of recovery* (%)	Rate of ingestion* (%)
97% Fine granules <sup>a)</sup>	100	84.9 $\pm$ 2.4	82.3 $\pm$ 2.3	79.4 $\pm$ 1.6	77.1 $\pm$ 1.6
10% Powder	100	97.7 $\pm$ 0.5	97.7 $\pm$ 0.5	95.6 $\pm$ 0.5	95.6 $\pm$ 0.5
97% Fine granules	200	88.3 $\pm$ 0.4	85.6 $\pm$ 0.4	85.0 $\pm$ 1.8	82.5 $\pm$ 1.7
10% Powder	200	98.1 $\pm$ 0.2	98.1 $\pm$ 0.2	97.6 $\pm$ 0.2	97.6 $\pm$ 0.2
97% Fine granules	300	89.5 $\pm$ 1.1	86.8 $\pm$ 1.1	89.1 $\pm$ 0.6	86.4 $\pm$ 0.6
10% Powder	300	98.9 $\pm$ 0.3	98.9 $\pm$ 0.3	98.7 $\pm$ 0.2	98.7 $\pm$ 0.2
97% Fine granules	400	90.6 $\pm$ 0.5	87.9 $\pm$ 0.5	89.6 $\pm$ 1.0	87.0 $\pm$ 1.0
10% Powder	400	99.1 $\pm$ 0.2	99.1 $\pm$ 0.2	98.9 $\pm$ 0.1	98.9 $\pm$ 0.1

a) prepared regarding 97% fine granules as 100% PHT content.

\* Significantly associated with dosage form ( $p < 0.01$  by three-way ANOVA).

なったことの影響も考えられた。

これらの要因を明らかにするために分包試験を行ったところ、10倍散の摂取率は平均98.1%であり、PHT処方量のほぼ全量が摂取されると考えられたのに対し、97%細粒の回収率は平均87.0%、摂取率は平均84.4%であった (Table 2)。したがって、10倍散と97%細粒のPHT摂取率の比は98.1/84.4=1.16となり、97%細粒から10倍散に剤形変更することにより、PHTの摂取量としては約16%の増量になったと考えられた。江守らは、97%細粒から10倍散に剤形変更した12名の全患者において血清中濃度の上昇を来し、投与量を97%細粒投与時の平均85.1%に減量することで剤形変更前のPHT血中濃度を得ることができたと報告しているが、<sup>9)</sup>これは、今回の検討における97%細粒のPHT摂取率の上昇率と極めて良好に対応している。以上のことから、剤形変更に伴う血清中濃度の上昇には、回収率の上昇が大きく寄与しているが、実際のPHT含量の上昇(約3%)も無視できないと思われた。

このような摂取率の変動はPHT以外の薬物についても同様に認められると考えられる。しかし、PHTは治療域において非線型の体内動態を示すことから、摂取率の16%の上昇が、PHTの定常状態下の血清中濃度に及ぼす影響については、薬物動態学的側面から考察を行う必要があると思われた。定常状態下のPHT血清中濃度と体重あたりの投与量

の関係は、以下の(1)式に従う。

$$C_s = K_m * D / (V_{max} - D) \quad (1)$$

ここで、D (mg/day/kg) は投与量、 $C_s$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) は定常状態下の血清中濃度、 $V_{max}$  (mg/day/kg) は最大投与速度、 $K_m$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) はミカエリス定数を表す。Mamiyaらは、遺伝子型毎に日本人におけるPHTの母集団パラメータを報告しており、PHTの主要な代謝酵素であるチトクロームP-450 (CYP) 2C9に変異を有しないCYP2C9\*1/\*1型の患者における母集団パラメータとして、 $K_m = 4.0$  ( $\mu\text{g/ml}$ )、 $V_{max} = 6.07$  (mg/day/kg) という値を報告している。<sup>10)</sup> この遺伝子型を有し97%細粒が投与されている患者において、 $C_s = 18$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) を与えるPHT投与量を求めると、4.97 (mg/day/kg) となる。ここで97%細粒から10倍散へ剤形変更し、摂取量が16%増加したと仮定して $C_s$ を算出すると76.9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) となる。また、97%細粒投与時に $C_s$ が7.0 ( $\mu\text{g/ml}$ ) であったとすると、10倍散に剤形変更後の $C_s$ は11.3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) となる。したがって、血清中濃度が治療濃度下限付近においても、10倍散への剤形変更により $C_s$ が50%程度上昇する可能性があり、ましてや97%細粒投与時の血清中濃度が高い患者においては、剤形変更が血清中濃度の著しい上昇をもたらす危険性が高いと考えられる。また、当施設では97%細粒から4倍細粒に剤形変更を行った際に投与量調節を行っていたので、10倍散への剤形変更に伴う血清中濃度の上昇はあ

る程度緩和されたが、97% 細粒から直接 10 倍散へ剤形変更した場合は、血清中濃度の上昇はより顕著になり、重篤な中毒症状を惹き起こすことも危惧される。これらのことから、特に 97% 細粒投与時に比較的高い血清中濃度でコントロールされている患者では、TDM (Therapeutic Drug Monitoring) を綿密に行いながら剤形変更を行うことが、PHT 中毒を予防する上で重要であると考えられた。また、今回行った分包試験では、PHT が単剤で分包された場合についての検討しか行っていない。他の薬剤が混合されている場合の剤形変更が血清中濃度に及ぼす影響は不確定なため、単剤同様 TDM を行いながら剤形変更を行うことが望ましいと思われる。さらに、PHT の各種製剤については今後、治療域における長期投与下での生物学的同等性を検証することが必要であると考えられた。

当施設は重症心身障害児 (者) [以下重症児 (者)] 施設であり、入所者の約 70% がてんかんを基礎疾患として有している。重症児 (者) の薬物療法においては、抗てんかん薬による痙攣コントロールは大きな比重を占めており、中でも PHT は最も繁用されている薬剤である。重症児 (者) は、体調に変化を生じて自己表現できず、薬の副作用や中毒症状が現れたとしても、本来持っている障害と混同されやすくその識別は困難である。そのため、今回の剤形変更にあたっては、血清中濃度のモニターを強化し、病棟スタッフに中毒症状に関する情報提供を行うなど、中毒を未然に防ぐための対策を実施した。その結果、重篤な中毒症状を呈した患者は見られなかった。また、緻密な投与量調節によって、血清中濃度もすみやかに治療域内に調節することができた。このように、重症児 (者) において PHT の剤形を変更する際には、通常のとんかん患者以上の緻密な TDM を行うべきであると考えられる。また、当施設には外来は併設されていないが、外来において PHT が処方され、中でも来院回数の少ない患者

では、入院患者のように剤形変更後の TDM が十分に実施されない可能性もあり、重篤な PHT 中毒を惹き起こす危険性はさらに増大すると思われる。

以上、本研究により PHT の剤形を 97% 細粒から 10 倍散へと変更するにあたっては、緻密な TDM を行い血清中濃度の上昇とそれに伴う中毒症状の発現に細心の注意を払う必要があることが明らかになった。

## REFERENCES

- 1) Plaa G. L., Hine C. H., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **128**, 375 (1960).
- 2) Beselt R. C., Wright J. A., Cravey R. H., *Clin. Chem.*, **21**, 44-62 (1975).
- 3) Kuruvilla T., Bharucha N. E., *Epilepsia*, **38**, 500-502 (1997).
- 4) Masur H., Elger C. E., Ludolph A. C., Galanski M., *Neurology*, **39**, 432-433 (1989).
- 5) Boreus L. O., Nergarth A., Ehrnebo M., Theorell K., *J. Neurol.*, **223**, 241-249 (1980).
- 6) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd, Bio-availabilities of ALEVIATIN Fine Granules and ALEVIATIN 10% Powder.
- 7) Shigematsu M., Ogawa M., Iwamoto A., Nakagawa H., Ebisawa S., Tanaka T., Miyabe I., Ohnishi N., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **26**, 865-869 (1990).
- 8) Shimizu Y., Yano A., Kobayashi H., Yamamoto M., Ishikawa M., Kobayashi S., Inui K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **30**, 459-462 (1994).
- 9) Emori K., Okabe A., Tanaka K., Tajiri K., Kurachi M., Abstracts of papers, the 32nd Annual Meeting of Japan Epilepsy Society, Yokohama, 1998, p. 127.
- 10) Mamiya K., Ieiri I., Shimamoto J., Yukawa E., Imai J., Ninomiya H., Yamada H., Ohtsubo K., Higuchi S., Tashiro N., *Epilepsia*, **39**, 1317-1323 (1998).