

原 著

抗てんかん薬, フェノバルビタール, フェニトイン,
カルバマゼピンおよびバルプロ酸ナトリウム
の血中濃度測定

—測定方法とモニタリングについて—

多田 昭博¹⁾ 洞沢 孝二¹⁾ 北沢 光幸¹⁾
関 銀一郎¹⁾ 全田 浩¹⁾ 諸沢 博徳²⁾
大嶽 富夫²⁾ 赤羽 太郎²⁾ 寺内 昭子³⁾

- 1) 信州大学医学部附属病院薬剤部
- 2) 信州大学医学部小児科学教室
- 3) 国立東松本病院小児科

SERUM LEVEL DETERMINATION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS,
PHENOBARBITAL, PHENYTOIN, CARBAMAZEPINE
AND SODIUM VALPROATE

—ANALYTICAL METHOD AND MONITORING—

Akihiro TADA¹⁾, Koji HORASAWA¹⁾, Mitsuyuki KITAZAWA¹⁾,
Gin-ichiro SEKI¹⁾, Hiroshi ZENDA¹⁾, Hironori MOROSAWA²⁾,
Tomio OHTAKE²⁾, Taro AKABANE²⁾ and Akiko TERAUCHI³⁾

- 1) Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital
- 2) Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine
- 3) Department of Pediatrics, Higashi Matsumoto National Hospital

TADA, A., HORASAWA, K., KITAZAWA, M., SEKI, G., ZENDA, H., MOROSAWA, H.,
OHTAKE, T., AKABANE, T. and TERAUCHI, A. *Serum level determination of antiepileptic drugs,
phenobarbital, phenytoin, carbamazepine and sodium valproate — Analytical method and monitoring —*.
Shinshu, Med. J., 29: 411-421, 1981

The determination of serum concentrations of 4 antiepileptics (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine and valproate) was carried out for 125 epilepsy patients in the Shinshu University Hospital, Departments of Pediatrics and Psychiatry. It has been demonstrated that a 80% of patients could become seizure-free with each or combination of 4 kinds of used drugs if an adequate serum concentrations were obtained. The serum concentration of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine was determined by means of gas chromatography and two kinds of enzyme immunoassays, and the determination of valproate was performed only by gas chromatography. A significant correlation between given doses and serum drug levels was observed in the case of phenobarbital but not in cases of phenytoin, carbamazepine and valproate. This may indicate that the maintenance of a proper serum drug concentration is rather difficult in

an oral usage of several drugs. Thus, the monitoring of the serum drug level might be very important.

In the administration of phenytoin, the serum concentration was greatly influenced by the dosage form, i. e., powder or tablet. The serum level ($\mu\text{g/ml}$)/oral dosage (mg/kg/day) (S/D ratio) of phenytoin powder was 0.57 ± 0.53 (mean \pm SD, $n=62$) and that of the tablet was 1.19 ± 0.87 ($n=35$), showing a significant difference. Moreover, when the dosage form was changed from the powder to the tablet for the same patients, the S/D ratio increased to 8.4 times more than the powder's value. These results show that a serum drug concentration is affected by the different dosage form.

(Received for publication, February 28, 1981)

Key words ; 抗てんかん薬 (antiepileptic drugs)

治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring)

血清中濃度 (serum level)

ガスクロマトグラフィー (gas chromatography)

酵素免疫法 (enzyme immunoassay)

I はじめに

処方是个々の患者に特有なものとして組み立てられるもので、その基礎となる薬物投与計画は患者の状態、医薬品の条件、併用薬物などを考慮し、さらには投与薬物の血中濃度モニタリングなどによって薬物動態を充分に把握した上でつくられる必要がある。この観点よりみると抗てんかん薬は薬物治療を行う上で多くの問題をもっている薬物の1つといえる。その理由は、(1)同一投与量での血中濃度の個体差が著しい¹⁾²⁾、(2)有効量と中毒量が接近している²⁾、(3)長期投与を必要とする場合が多い、(4)患者が服薬指示を守らない場合、治療上大きな影響を及ぼす³⁾、さらには(5)抗てんかん薬のうちフェニトインは薬物動態が線型モデルに従わず¹⁾²⁾⁴⁾、適正な最少有効投与量を定めることが難しいことなどがあげられる。以上のことより、抗てんかん薬については血中濃度の測定が不可欠であるといわれ、現在かなりの病院で実施に移されている。

著者らは昭和53年より抗てんかん薬のうちフェニトイン(以下PHTと略、散剤 藤永製薬製、錠剤 大日本製薬製)、フェノバルビタール(PB、藤永製薬製)、カルバマゼピン(CBZ、チバガイギー製)、およびバルプロ酸ナトリウム(SV、協和醗酵製)の4種について血中濃度モニタリングを行ってきた。測定方法は54年まではGas-liquid chromatography (GLC)のみにより、55年からはHomogeneous enzyme immunoassay (EMIT[®])とGLC法を併用して行っている。

今回、現在までの約2年間に行った測定結果を報告するとともに、GLC法の改良点およびGLC法、EMIT法と不溶化抗体を用いたEnzyme immunoassay (MARKIT[®])法の分析値の相関性について述べる。さらにPHTについては製剤の違いによる血中濃度への影響を調べたのでその結果についても報告する。

II 対象および方法

信州大学附属病院小児科および精神神経科で治療を受けた年齢1才~53才のてんかん患者125名を対象とした。採血は入院患者は早朝服薬前に行ったが、外来患者は採血時間を一定にすることは困難であったため服薬後1~15時間に行った。検体は採血後血清を分離し、測定まで0°Cに保存した。

III 測定方法

A ガスクロマトグラフィー (GLC) 法

1 測定方法

Kupferberg⁵⁾、宮本と池田⁶⁾、Woodら⁷⁾の方法に後述するような種々の改良を加えた。ガスクロマトグラフは日立製作所製K-163を使用した。

Column 3mm×100cm glass 製

充てん剤 ①3% silicone OV-17 on Shimalite W (AW-DMCS) 80/100 mesh
②5% diethyleneglycol succinate + 1% H₃PO₄ on Chromosorb W(AW) 60/80 mesh

Table 1. Conditions of GLC analysis for antiepileptic drugs

No.	Compounds	Column (1 m)	Temp. (°C)	N ₂ (ml/min.)	Derivatization	Internal standard
1	PB	3% OV17	222	40	methylation*	<i>p</i> -MPB
2	DPH	3% OV17	265	35	methylation**	<i>p</i> -MPPH
3	CBZ	3% OV17	230	40	non	imipramine
4	SV	5% DEGS 1% H ₃ PO ₄	135	30	non	phenol

5% DEGS : 5% diethyleneglycol succinate
p-MPB : 5-ethyl-5-(*p*-methylphenyl)-barbituric acid
p-MPPH : 5-(*p*-methylphenyl)-5-phenylhydantoin
 * : with 0.05M trimethylphenyl ammonium hydroxide
 ** : with 1.5M trimethylphenyl ammonium hydroxide

Carrier gas : N₂

検出器 水素炎イオン化検出装置

各薬物の測定条件は Table 1 に示した。

2 標準液

PB 20mg, PHT 10mg, CBZ 5mg を同時に 10ml のメタノールに溶解し、さらにこの 0.5ml を 10ml に希釈する。これは PB 100μg/ml, PHT 50μg/ml, CBZ 25μg/ml 濃度になる。

SV 標準液は SV 40mg を 10ml の精製水に溶解し、この溶液 0.5ml に薬物を含まない血清を加え 10ml として製した。これは 1ml 中 SV を 200μg 含む。

3 内部標準液

5-(*p*-Methylphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-MPPH) 20mg, 5-ethyl-5-(*p*-methylphenyl)-barbituric acid (*p*-MPB) 40mg, imipramine hydrochloride 10mg を同時にメタノールに溶解し 10ml とする。さらにこの 0.5ml を 10ml に希釈する。これは *p*-MPPH 100μg/ml, *p*-MPB 200μg/ml, imipramine hydrochloride 50μg/ml の濃度である。

Phenol 500mg を 10ml のクロロホルムに溶解し、さらにクロロホルムで 0.1mg/ml の濃度に相当するまで希釈する。

以上の標準液、内部標準液はすべて密栓し 0°C に保存する。

4 抽出方法

PB, PHT, CBZ の抽出は Fig. 1 に示した方法で行った。すなわち患者血清または標準血清 0.5ml, 混合内部標準液 50μl および 0.1 N-NaOH 1ml を 15ml 共栓試験管に加え混合する。これにエーテル 3ml を加

え 15 秒間激しく振とうする。エーテル層を別の共栓試験管に移しこの操作をもう一度繰り返す。エーテル層を 0.1 N-NaOH 1ml で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去すると CBZ が濃縮される。これを 50μl のメタノールに溶解し、ガスクロマトグラフに注入する。

先のアルカリ性にした血清に 1 N-HCl 2 ml を加えエーテル 5ml で抽出する。さらにエーテル層を 0.2 M-Na₃PO₄ 5ml で抽出し、水層を 5 N-HCl 0.5ml で酸性としエーテルで逆抽出するとエーテル層に PB, PHT が濃縮される。エーテルを留去後 PB の場合は

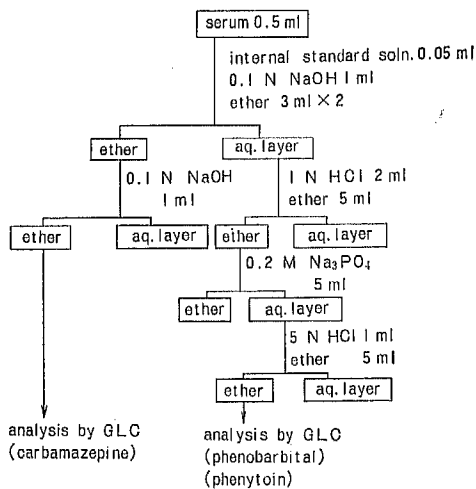


Fig. 1. Procedures for analyses of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine

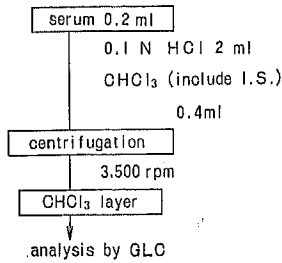


Fig. 2. Procedure for analysis of valproate

0.05M trimethylphenyl ammonium hydroxide (TMPAH) 50 μ l を、また PHT の場合は 1.5M TM-PAH を 50 μ l 加え、ガスクロマトグラフに注入しオンカラムメチル化して分析する。

SVの抽出は Fig. 2 に示す方法で行った。すなわち患者血清または標準血清 0.2ml に 0.1N HCl を加え、さらに内部標準物質である phenol を 0.1mg/ml 含むクロロホルム溶液 0.4ml を加えて激しく振とう後 3,500rpm で10分間遠心分離する。得られたクロロホルム層をそのままガスクロマトグラフに注入する。なおこの方法では SV は valproic acid として定量される。

B Homogeneous enzyme immunoassay (EMIT®) 法

1 使用機器

温度制御付フローセル分光光度計

-Gilford Stasar III

Computer printer-CP-1000 (Syva 社製)

Automatic pipetter dilutor-1500 (Carvo 社製)

2 測定方法⁸⁾

Fig. 3 に示したように患者血清または標準血清の

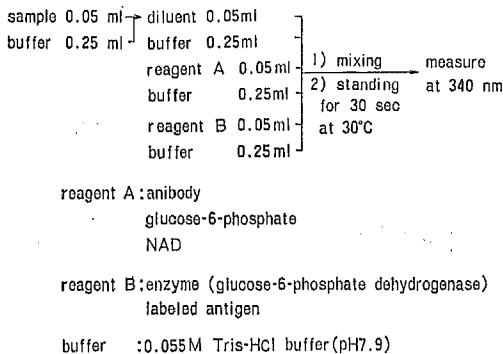


Fig. 3. Procedure for homogeneous enzyme immunoassay

6倍希釈液 50 μ l に測定薬物に対する抗体、glucose-6-phosphate, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) を含む reagent A を 50 μ l 加える。つぎに抗体が結合すると酵素活性を失う性質をもった glucose-6-phosphate dehydrogenase で標識した測定薬物を含む reagent B を加える。この混合物をただちに 30°C にセットしてある分光光度計に吸引し 30秒間反応させた後、NAD から NADH への変化を 340nm における吸光度の上昇を測定することで定量する。

C 不溶化抗体を用いた Competitive binding enzyme immunoassay (MARKIT®) 法

Fig. 4 に示したように血清の 10倍希釈液または標準液 0.1ml と β -D-galactosidase 標識抗原 0.5ml と不溶化抗体懸濁液 0.2ml を加え 37°C, 60分間インキュベーションし、抗原抗体反応を行う。遠心分離で沈澱を除き、上清に基質液 (2-nitrophenyl- β -D-galactopyranoside) 0.1ml を加え 37°C, 30分間酵素反応を行う。2.5ml のアルカリ溶液で酵素反応を停止し、生成した o-nitrophenol を 410nm の吸光度で測定する。

D 溶出試験

Solubility simulator (sartorius 社製) を用い、PHT 錠剤または散剤 100mg の日本薬局方第1液 (pH1.2) および第2液 (pH 7.4) 100ml に対する 37°C における溶解度を 215nm の吸光度で定量した。サンプルは membrane filter を通して採取した。

IV 結 果

GLC 分析法について従来法に対して次の点を改良した。

1) CBZ の内部標準物質として一般的には cyhe-

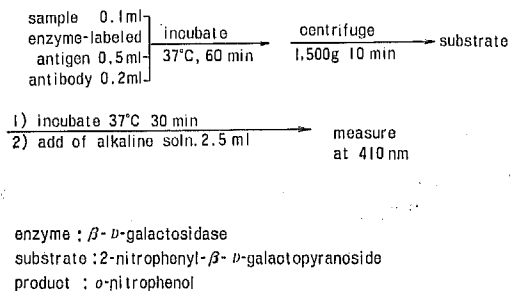


Fig. 4. Procedure for competitive binding enzyme immunoassay

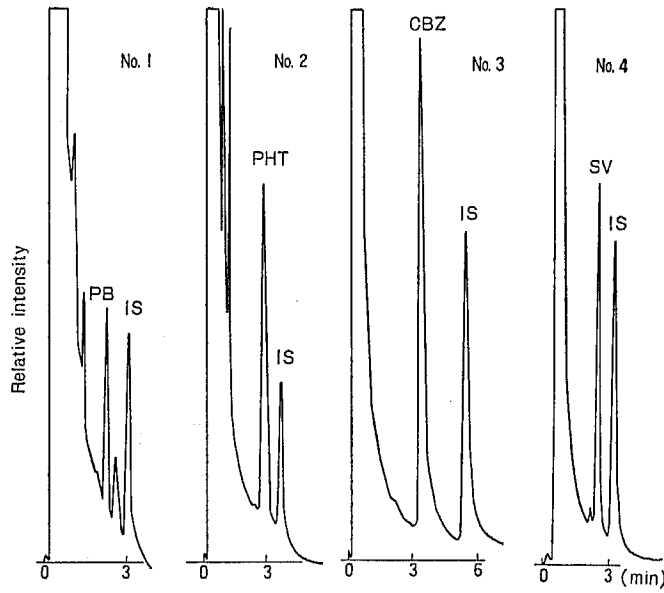


Fig. 5. Gas chromatogram of antiepileptic drugs

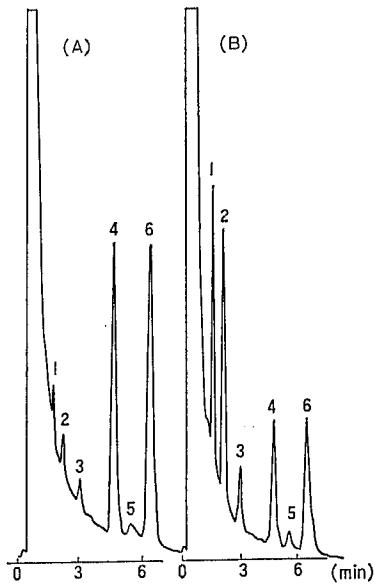


Fig. 6. Influence of trimethylphenyl ammonium hydroxide (TMPAH) concentration for on-column methylation of phenobarbital
 (A) 0.05M TMPAH
 (B) 1.5M TMPAH
 1: PB decomposit
 2: MPB decomposit
 3: unknown
 4: methylated PB
 5: unknown
 6: methylated MPB

ptamide が用いられている⁹⁾が国内では入手できないので化学的に近い三環性抗うつ剤の imipramine を採用した。

2) 測定薬物各々について化学的に類似の構造を有する化合物を内部標準物質として採用し抽出前に加えることにより、その測定誤差を小さくすることができた。それぞれのクロマトグラムを Fig. 5 に示した。

3) オンカラムメチル化剤の TMPAH の濃度を従来の 1.5M から 0.05M と低くすることにより PB の分解を少なくすることができた (Fig. 6)。なお PHT の場合は 0.05M では未反応物が残るので従来通り 1.5M の TMPAH を用いた。

つぎに実際の患者血清を 3 種の測定方法、すなわち GLC, EMIT および MARKIT 法で分析し、その測定値の比較を行った。PB の分析値の 3 者間の相関 (Fig. 7-9) および PHT の 3 者間の相関 (Fig. 10-12) は相関係数 0.92~0.98 でいずれも高い相関を示した。CBZ は MARKIT のキットが発売されていないため EMIT-GLC についてのみ相関を求めたが結果は Fig. 13 に示したようにこの場合も高い相関を示した。

つぎに昭和53年より55年10月までに測定した125名の患者の延べ270回の測定の結果を各々投与剤型別に Fig. 14-17 に示した。その結果 PB の場合は投与量と血中濃度にやや相関はみられたが、他の三種の薬物に

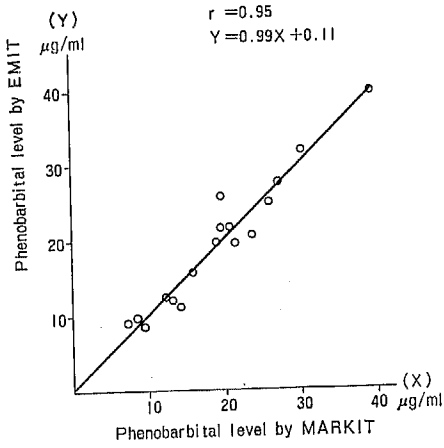


Fig. 7. Correlation between EMIT and MARKIT of phenobarbital analysis

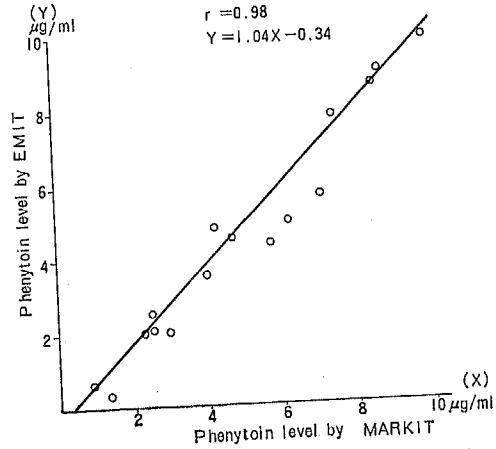


Fig. 10. Correlation between EMIT and MARKIT of phenytoin analysis

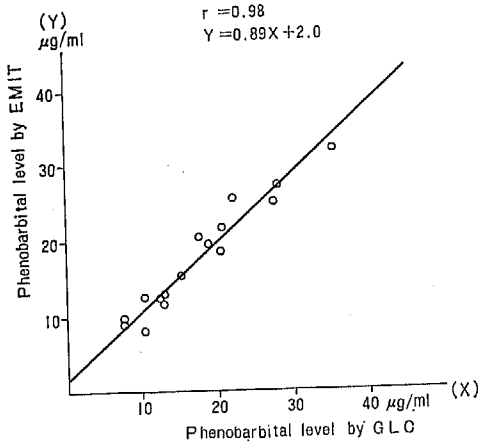


Fig. 8. Correlation between GLC and EMIT of phenobarbital analysis

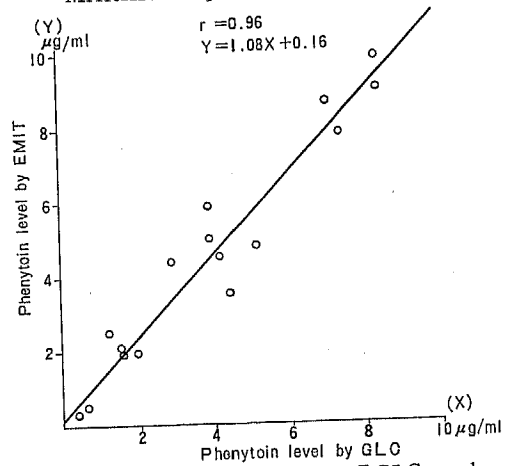


Fig. 11. Correlation between GLC and EMIT of phenytoin analysis

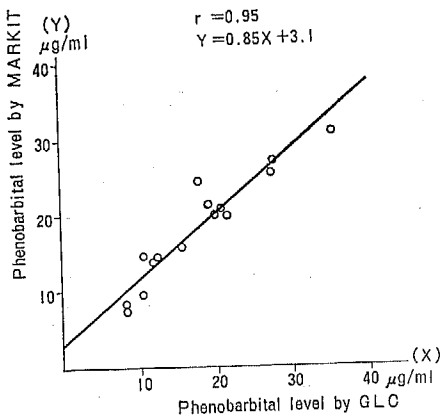


Fig. 9. Correlation between GLC and MARKIT of phenobarbital analysis

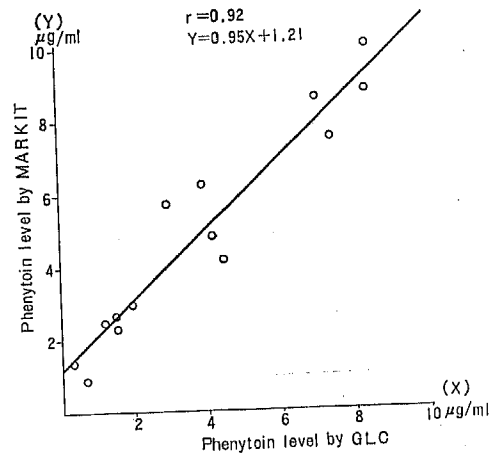


Fig. 12. Correlation between GLC and MARKIT of phenytoin analysis

については個体差が大きく、相関はみられなかった。しかしながら、前述したようにこの結果は外来患者を主

な対象としているために服薬後の採血時間が一定していないことがバラツキの原因とも考えられたので、採血時間を一定にした場合の結果について検討を加えることとした。すなわちSV および PHT についてそれぞれ服薬後5～6時間および4～6時間後に採血した患者の測定結果を Fig.16 と Fig.17 より抽出して図

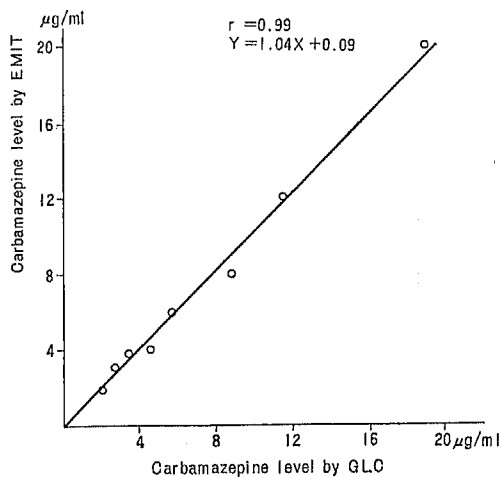


Fig. 13. Correlation between GLC and EMIT of carbamazepine analysis

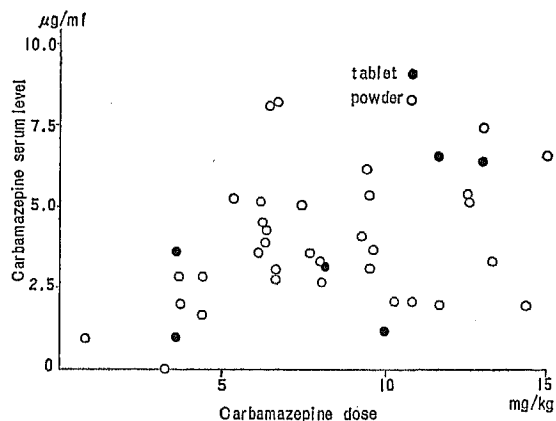


Fig. 15. Relationship between administered doses and serum concentrations of carbamazepine

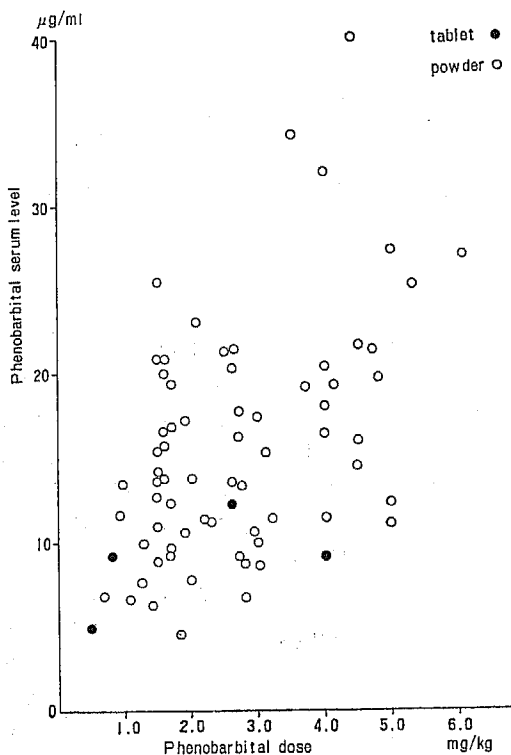


Fig. 14. Relationship between administered doses and serum concentrations of phenobarbital

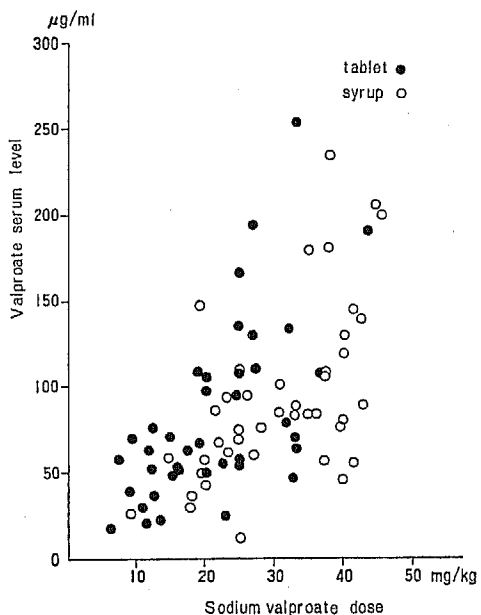


Fig. 16. Relationship between administered doses and serum concentrations of sodium valproate

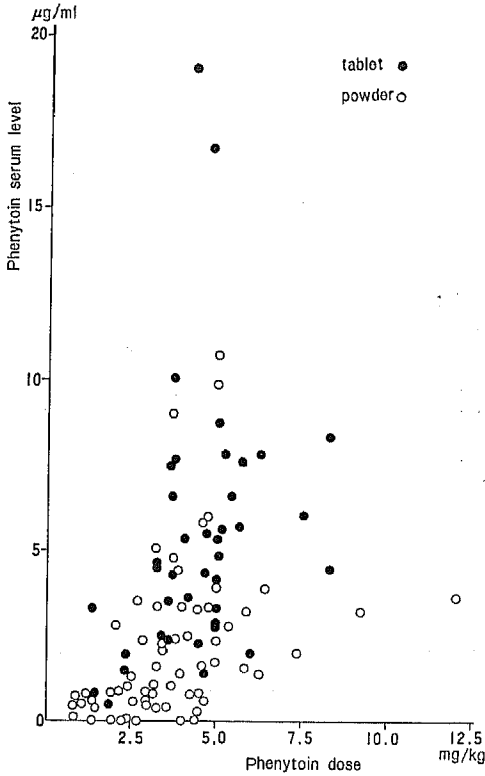


Fig. 17. Relationship between administered doses and serum concentrations of phenytoin

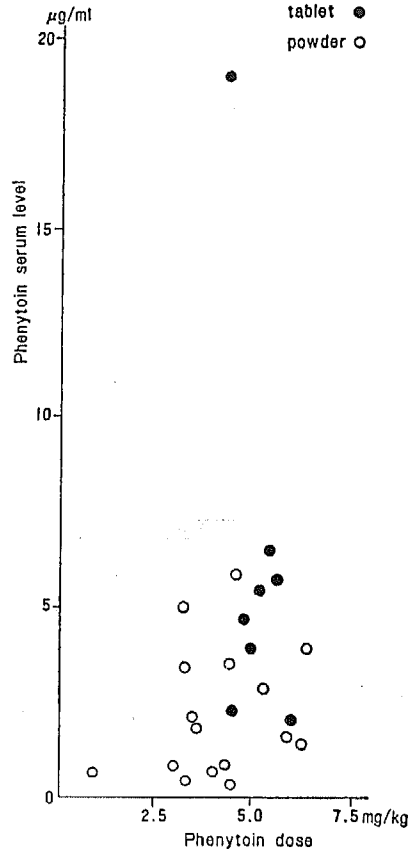


Fig. 19. Relationship between doses and serum concentrations at 4~5 hrs after oral administration of phenytoin

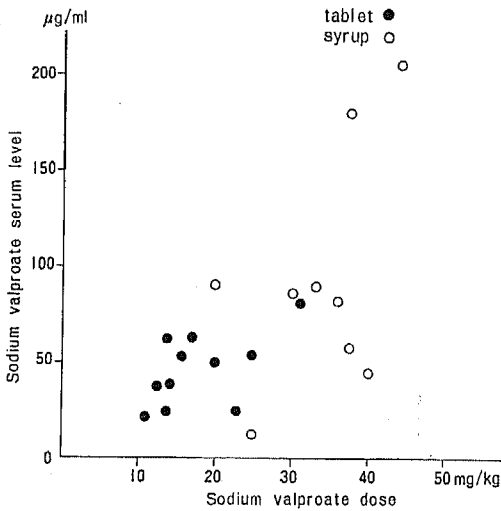


Fig. 18. Relationship between doses and serum concentrations at 5~6 hrs after oral administration of sodium valproate

示するとそれぞれ Fig. 18 と Fig. 19 になる。なお採血時間を SV について 5~6 時間、PHT について 4~5 時間を選んだのはこの時点ではほぼ薬物濃度が定常状態に近づくためである。また PB については半減期が一般に 50-120 時間とかなり長時間であるといわれていることより、一定時間に限ることは意味がないものと判断して Fig. 14 からの抽出は行わなかった。Fig. 18 および Fig. 19 より明らかなように採血を一定時間に限定してもなお個体差は著しかった。これらの事実は薬物モニタリングの必要性を示すものといえる。なおこの結果は対象とした患者のうち、明らかに服薬を怠っている例は除いてあるが服薬が必ずしも正確に行われていない例が含まれている可能性がある。事実、血中濃度測定により異常に低い値を示したことより正確に服薬していないことがわかった症例も多くあった。

抗てんかん薬の血中濃度測定

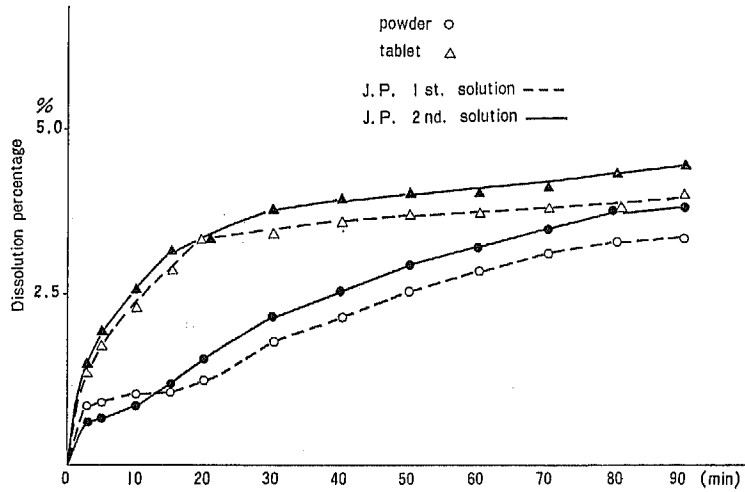


Fig. 20. Dissolution test from phenytoin tablet and powder

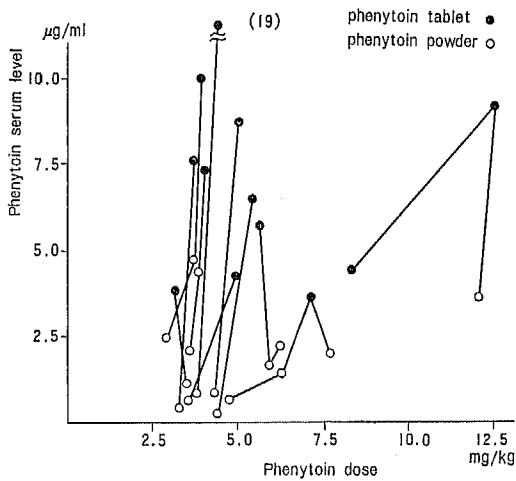


Fig. 21. Effect of phenytoin dosage form on serum concentrations

つぎに剤型の違いによる血中濃度への影響について述べる。まずPHTの散剤と錠剤の溶解性を solubility simulator で調べたところ Fig. 20 に示したように錠剤の方が初期段階において溶出が速いことが明らかにされた。そこで血中濃度と体重当たり投与量の比(S/D 比)について散剤と錠剤の2つの剤型の間の比較を行った。Fig. 17 の例のうち採血時間が服薬後4時間の例に限った場合、錠剤服用例は7例で、その平

均値±標準偏差は 1.39 ± 0.61 であり、散剤は6例で 0.70 ± 0.35 であった。これは5%の危険率で錠剤の方が有意に血中濃度が高くなることを示している。Fig. 17 で示された全例について同様に検定すると錠剤は35例、平均値±標準偏差は 1.19 ± 0.87 、散剤は62例、 0.57 ± 0.53 であり、これは危険率0.1%以下で有意差がある。そこで散剤を服用し血中濃度が上がらない患者を選び投与剤型を錠剤(または錠剤を粉末化したもの)に変更しその影響を調べた。具体的には4週間以上継続して散剤を服用している患者について、まず血中濃度を測定しておき、その後PHTの同量の錠剤に変更した後2~4週目に再度血中濃度を測定して、その両者の値を比較した。その結果 Fig. 21 に示したように11例全例で血中濃度が上昇し、そのS/D比増大の平均値±標準偏差は 8.4 ± 2.5 であった。

V 考 察

GLC, EMIT, および MARKIT 法はおのこの相関係数が0.92~0.98と高く、抗てんかん薬のモニタリングに充分使用することができる。おのこの方法の特徴を比較するとGLC法は機器は高価なものではあるが、ランニングコストが非常に安い点の特徴といえる。しかし前処理が繁雑であり、また安定した一定の分析値を得るためには熟練が必要で、かつ分析時間も長くなるなど日常分析には他の2者に比べ劣る点も多い。なお今後の発展として代謝物の分析など他の方

面への応用ができるなどの利点をもっている。

EMIT は分析機器は高価でキットも高価であるが分析精度がよく、1 アッセイが約1分で測定可能であるなど、測定の容易さということで利点をもち日常分析には他の2者に比べ最も優れていると思われる。MARKIT は試薬が EMIT と同様高価なものであり、測定精度は EMIT に比べやや劣ると思われるが、この方法は測定に必要な機器が分光光度計、遠心器、恒温槽などと通常の検査室ですでに一般化されている機器で充足できるという点で便利であろう。

各薬物の治療域²⁾¹¹⁾⁻¹³⁾は単独投与の場合、PB 10~30 μ g/ml, PHT 5~20 μ g/ml, CBZ 3~10 μ g/ml, SV 40~90 μ g/ml といわれている。著者らの得た結果では PB はバラツキは大きいものの投与量と血中濃度に正の相関がみられた。またほとんどの患者の場合、治療域に入っていることなど PB は他の薬物に比べ使いやすい薬物といえる。

CBZ は血中濃度のバラツキが大きく、投与量と血中濃度に相関がみられなかったことより、投与量の設定が難しい薬物といえる。

SV は比較的新しい薬物であるため、その有効血中濃度についてもまだ確立されているとはいえないが、他の薬物と違い血中濃度が高い場合でも急性中毒症状がほとんどおこらない。しかしながら最近この薬物によると思われる肝障害が相ついで報告されていることより¹⁴⁾⁻¹⁷⁾、他の薬物同様に最少有効投与量による治療が必要であるのはいうまでもない。

PHT の散剤服用患者で 5 μ g/ml 以上といわれる有効血中濃度に達した例は少ない。これは一般的投与量といわれている 2~5mg/kg の散剤の投与では治療域に達しにくいためであると思われる¹⁸⁾。特にその傾向は小児で著しい。そこで同一投与量で剤型を散剤から錠剤に変えて投与し、その患者の血中濃度を測定した。その結果、Fig. 21 に示したように散剤と錠剤では大

きくその血中濃度に違いが表れた。中には 0.8 μ g/ml から 19 μ g/ml と急激に上昇し、一過性の中毒症状の発現をみた例もあった。このような散剤と錠剤の吸収の差は以下のように説明されている。すなわち PHT のような疎水性の物質の場合にはその粉末はそれ自身が疎水性であることに加えて、粉末表面に細かい気泡が付着しているために水に対する濡れがきわめて悪く経口による溶解が著しく劣り吸収が悪くなるためである。その反面、錠剤は打錠の際に高圧が加えられるために粉末表面の気泡が除かれると同時にでんぷんなどの添加物が表面を被覆することによって水に対する濡れと溶解性を増し、結果として吸収率が增大すると説明されている¹⁸⁾¹⁹⁾⁻²¹⁾。したがって散剤の投与で有効血中濃度域に達しコントロールされている患者の投与剤型を錠剤に変更すれば中毒症状が表れる可能性が大きくなり、また反対に錠剤で治療されていた患者が散剤に変更されれば、その治療効果を失うことが考えられる。また同じ散剤、錠剤であっても製剤工程が違えばその吸収率が違うことも考えられるので十分な注意が必要であろう。なおこのような例は digoxin, oxytetracycline, chloramphenicol, phenylbutazone, warfarin などの場合でも知られている²²⁾。

以上、抗てんかん薬の4種の薬物についての血中濃度測定法および剤型の違いが血中濃度に及ぼす影響について具体例をあげて述べてきたが、著者らの得た結果は体液中薬物モニタリングを効果的に行うことにより正しい薬物治療を進めることができる好例を示すことができたものと確信する。今後は他の薬物についても同様な方針で薬物モニタリングを行っていくつもりである。

稿を終るにあたり、貴重な御教示をいただきました本学薬理学教室千葉茂俊教授および精神医学教室田中恒孝助教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Barr, W. H. : In "Antiepileptic drugs, quantitative analysis and interpretation", Pippenger, C. E., Penry, J. K. and Kutt, H. (eds.), pp. 237-251, Raven Press, New York, 1978
- 2) 石崎高志, 千葉 寛, 間々田久美子, 吉岡真澄 : 抗てんかん剤の臨床薬物動態とその治療計画への応用. 臨床精神医学, 7 : 283-299, 1978
- 3) 清野昌一 : 抗てんかん薬血中濃度測定の治療的意義. 臨床精神医学, 7 : 269-281, 1978
- 4) Arnord, K. and Geeber, N. : The rate of decline of diphenylhydantoin in human plasma. Clin Pharmacol Ther, 11 : 121-134, 1970
- 5) Kupferberg, H. J. : Quantitative estimation of diphenylhydantoin, primidone and phenobarbital in plasma by gas-liquid chromatography. Clin Chim Acta, 29 : 283-288, 1970

- 6) 宮本侃治, 池田佳子: 抗てんかん薬の分析. 臨検, 20: 1359-1365, 1976
- 7) Wood, M. H., Sampson, D. C. and Hensley, W. J.: The estimation of plasma valproate by gas-liquid chromatography. Clin Chim Acta, 77: 343-347, 1977
- 8) Schottelius, D. D.: In "Antiepileptic drugs, quantitative analysis and interpretation", Pip-penger, C. E., Penry, J. K. and Kutt, H. (eds.), pp. 95-108, Raven Press, New York, 1978
- 9) Friel, P. and Green, J. R.: Quantitative assay for carbamazepine serum levels by gas-liquid chromatography. Clin Chim Acta, 43: 69-72, 1973
- 10) Kurata, K., Takeuchi, M. and Yoshida, K.: Quantitative flash methylation analysis of phenobarbital. J Pharm Sci, 68: 1187-1189, 1979
- 11) Guelen, P. J. M. and Kleijn, E. V. O.: In "Rational antiepileptic drug therapy", pp. 7-14, Elsevier, North Holland, 1978
- 12) 宮本侃治: 抗てんかん薬の血中濃度—その後—。小臨, 29: 514-523, 1976
- 13) 青山敏信, 中尾泰史: 体液中薬物濃度測定の実際(II) 抗てんかん薬. 薬事, 22: 30-38, 1980
- 14) Suchy, F. J., Balistreri, W. F., Buchino, J. J., Sondheimer, J. M., Bates, S. R., Kearns, G. L., Stull, J. D. and Bove, K. E.: Acute hepatic failure associated with the use of sodium valproate. N Engl J Med, 300: 962-966, 1979
- 15) Browne, J. R.: Valproic acid. N Engl J Med, 312: 661-666, 1980
- 16) Donet, J. F., Bucchini, J. A., Gonzalez, Jr. E. and Schwendimann, R. N.: Valproic acid, fatal hepatitis. Neurology (Minneapolis), 29: 273-274, 1979
- 17) Gerber, N., Dichinson, R. G., Harland, R. C., Lynn, R. K., Houghton, D., Antonias, J. I. and Schimschock, J. C.: Reye-like syndrome associated with valproic acid therapy. J Pediatr, 95: 142-144, 1979
- 18) 西原カズヨ, 幸田幸直, 斉藤侑也, 中川富士雄, 田村善蔵, 保坂暁子, 石川憲彦: 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型の影響. 医学のあゆみ, 107: 512-515, 1978
- 19) 山本恵司, 中野真汎, 有田隆一: 溶解性, 吸収性を改良した新しいジフェニルヒダントイン剤. 小臨, 29: 509-511, 1976
- 20) 矢島八重子, 谷古宇秀, 杉原正泰, 園部 尚: ジフェニルヒダントインの溶出特性に与える製剤手法の影響. 第100回日本薬学会講演要旨集, p. 613, 1980
- 21) 幸田幸直, 西原カズヨ, 斉藤侑也, 中川富士雄, 田村善蔵: フェニトイン散剤の吸収改善の検討. 第100回日本薬学会講演要旨集 p. 613, 1980
- 22) 鈴木徳治: 薬物のバイオアベイラビリティ. pp. 49-67, 薬業時報社, 東京, 1976

(56.2.28 受稿)