グルクロン酸抱合能に及ぼす抗てんかん薬多剤投与の影響

西村康孝¹, 吉田久博^{*1}, 片山博和², 廣實清司³, 古川 漸⁴, 神谷 晃³

明治薬科大学薬物体内動態学¹, 福山大学薬学部医療薬剤学²,

山口大学病院薬剤部³, 同小児科⁴

Effect of Co-Administered Antiepileptic Drugs on Each Other's Glucuronidation in Epileptic Patients

Yasutaka Nishimura¹, Hisahiro Yoshida^{*1}, Hirokazu Katayama²,

Seiji Hirozane³, Susumu Furukawa⁴ and Akira Kamiya³

Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Meiji Pharmaceutical University¹

Medical Pharmaceutics, Department of Pharmacy, Fukuyama University²

Pharmaceutical Department³,

Pediatric Department, Yamaguchi University Hospital⁴

[Received October 19, 2005]
[Accepted April 11, 2006]

Valproic acid (VPA) and phenytoin (PHT) are commonly used as antiepileptic drugs. They are metabolized by various pathways, and their metabolites are mainly excreted in the urine and bile. Studies on their metabolism in humans have been mainly performed after administration as a single drug but very few have been done for the case that these antiepileptic drugs are administered with each other. In this paper, we studied the effect of the co-administration of these drugs on their individual metabolism in humans. The concentrations of the antiepileptic drugs and their metabolites in urine and plasma were measured by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). In two patients administered only VPA as an antiepileptic agent, 60.9% of the dose (54.3%, 67.6%) was excreted as VPA-glucuronide (VPA-G). This result was similar to that reported in other papers. However, when VPA and PHT were co-administered in 5 patients, the excretion of VPA as VPA-G was $49.4 \pm 10.5\%$ (mean $\pm$ SD). This result was lower than that reported in other papers. VPA-G was detected in the blood of 2 of the five patients. The urinary excretion amounts of p-hydroxyphenyl-phenylhydantoin (p-HPPH), and p-HPPH-G for the five patients given PHT as well as VPA were 2.0, 0.8, and 40.3%, respectively, of the amount of PHT administered. The urinary excretion percentage of p-HPPH-G was lower than that reported in other papers. These results indicate that the co-administration of VPA and PHT reciprocally inhibited each other's glucuronidation and reduced the urinary excretion percentage.

Key words — valproic acid, phenytoin, glucuronidation, epileptic patient, coadministration

緒 言

バルプロ酸(VPA), フェニトイン(PHT)はともに抗てんかん薬として広く臨床使用されている。日本神経学会によるてんかん治療ガイドライン(<http://www.neurology-jp.org/guideline/epilepsy/index.html#top>)によると、てんかん薬の薬物療法は発作型によって第一選択薬は異なるものの、単剤より治療を開始するとされてい

る。しかし、難治症例に対しては多剤併用療法がしばしば施行される。これらの薬物は治療域が狭く血中濃度に個体間変動が大きい薬物血中濃度モニタリングが必要とされている薬物である。特にPHTはMichaelis-Menten型の非線形消失パターンを示し、治療域付近ではより緻密な投与設計が求められる薬物である¹⁾。

VPA, PHTはともにさまざまな代謝過程を経た後、体内より消失するが、その代謝経路は複雑で、多くの代謝物が存在する²⁾。VPAは血漿中ではβ酸化体の3-keto-

* 東京都清瀬市野塩 2-522-1 ; 2-522-1, Noshio, Kiyose-shi, Tokyo, 204-8588 Japan

VPA が、尿中では 3-keto-VPA およびグルクロン酸抱合体(VPA-G)が主要代謝物であることが知られている。また PHT は、CYP 2C9 および CYP 2C19 により p 位が水酸化され p-hydroxyphenyl-phenylhydantoin (p-HPPH) に変換された後、さらに抱合反応を受け p-HPPH グルクロニド(p-HPPH-G)に変換されたものが主要代謝物として尿中に排泄される³⁾。VPA や PHT 以外にも Carbamazepine, Diazepam 等多くの抗てんかん薬が最終的にグルクロン酸抱合を受けて排泄されることが報告されている⁴⁾。また、抗てんかん薬の中には、cytochrome P-450 や UDP-glucuronosyltransferase (UGT) を誘導もしくは阻害するものもあり⁵⁾、多剤併用時には単剤投与時と異なった体内挙動を示し得るものと推察される。しかし、これらの代謝物の尿中排泄率に関する研究は単剤投与によるものが多く、また多剤併用患者における報告についても単剤服用者と比較されていない。そこで今回、抗てんかん薬多剤併用患者において、尿中の主要代謝物であるグルクロン酸抱合体の排泄率を測定し、文献調査により得られた単剤投与試験時のデータと比較することにより、併用薬物が薬物の体内挙動にあたえる総合的な影響について検討した。

方 法

1. 対象患者

山口大学付属病院にててんかん治療を受けている患者で、VPA または PHT を長期間服用し、同一投与量にて定常状態に達していると推察され、インフォームドコンセントの得られた患者を対象とした。なお、本研究については山口大学倫理委員会です事前承認されている。

2. 測定

各患者から血液および尿を採取し濃度測定する直前まで -80°C にて凍結保存した。測定に先立ち、血漿および尿について前処理を行った後、液体クロマトグラフ質量分析計(Shimadzu, LCMS-2010A)を用いて、未変化体および代謝物を測定した。グルクロン酸抱合体は標準品が入手できなかったことから、検体を酵素処理し、脱抱合体として検量線を作成した。検量線より薬物濃度および代謝物濃度を算出した。酵素処理におけるグルクロン酸抱合体の減少量と脱抱合体の増加量との間の乖離が著しいものについてはデータより削除した。VPA, PHT, HPPH の定量濃度範囲は、おのおの $0.1\sim 50\mu\text{g/mL}$, $0.2\sim 25\mu\text{g/mL}$, $0.2\sim 10\mu\text{g/mL}$ であった。

<前処理>

・血漿

凍結保存していた患者血漿を室温にて解凍し、血漿 $30\mu\text{L}$ に対して HPLC 用 CH_3OH $150\mu\text{L}$ を加え十分混和し

蛋白を変性させた後、卓上型遠心機にて5分間遠心分離を行い、その上清を分取した。この分取液をポアサイズ $0.2\mu\text{m}$ のマイクロフィルターにて遠心ろ過した後、ろ液に4倍量の HPLC 用精製水を加えてよく混和したものを LCMS 測定サンプル(酵素未処理)とした。

・尿

凍結保存していた患者尿検体を室温にて解凍し、ポアサイズ $0.2\mu\text{m}$ のマイクロフィルターにて遠心ろ過した後、HPLC 用精製水にて希釈操作を行い、LCMS 測定サンプル(酵素未処理)とした。

・ β -glucuronidase 処理

血漿中、および尿中のグルクロン酸抱合体量を的確に評価するため、 β -glucuronidase 処理を行った。すなわち、上記の酵素未処理サンプルに β -glucuronidase 5 unit を加え、 37°C 恒温槽にて45分間インキュベートしたものを測定サンプル(酵素処理後)とした。

<測定条件>

移動相には 20mM Ammonium formate($\text{pH}3.5$)と CH_3CN の混液を使用し、分析開始直後 $70:30$, 5分後 $30:70$ になるよう直線的な濃度勾配を与え、分析終了まで終濃度を維持した。カラムには Luna 3 μm C18 $50\times 2.0\text{mm}$ 3 μm micron phenomenex®を用い、サンプル量 $5\mu\text{L}$ 、流速 0.2mL/min 、カラム温度 40°C で分離した後、質量分析装置(MS)にて検出した。MS 検出条件は、イオン化法を使用し、SIM (selected ion monitoring) negative にて、検出 m/z を VPA=143, keto-VPA=157, VPA-OH=159, VPA-G=319, PHT=251, p-HPPH=267, p-HPPH-G=443 に設定して行った。なお、分析用試薬には市販品特級を使用した。

3. 文献調査

VPA および PHT の尿中排泄に関連する文献は、MEDLINE および医学中央雑誌を検索するとともに適宜ハンドサーチを行い抽出した。検索式には以下のものを用いた。なお、一部の文献については記載データに基づき、尿中排泄率を算出した。

・VPA に関する文献

- # 1. Valproic Acid [MeSH]
- # 2. urine OR disposition OR excretion
- # 3. # 1 AND # 2

・PHT に関する文献

- # 1. Phenytoin [MeSH]
- # 2. urine OR disposition OR excretion
- # 3. # 1 AND # 2

以上に human の制限をかけた。なお、[MeSH] は MeSH term を示す。

結 果

1. VPA

1) 患者背景

患者背景を Table 1 に示した。対象患者は男性 8 名，女性 6 名の合計 14 名であった。年齢は 3-66 歳 (Mean $\pm$ S.D. : 32.6 ± 21.8)，体重は 9-61 kg (47.5 ± 21.8)，投与量は 525-2800 mg (1148 ± 758) であった。尿中排泄率は 24 時間尿を得ることのできた 7 人を対象患者とした。VPA 単剤服用者が 2 人，他の抗てんかん薬が併用投与された多剤併用者が 5 人であった。また血中濃度は，血液を採取できた 12 名を対象患者とした。なお，いずれの患者についても，肝機能および腎機能検査値に異常は認

められなかった。

2) 測定成績

VPA の測定結果を Table 2 に示した。血漿については薬物濃度を，尿については代謝物の排泄量を未変化体量に換算し，投与量で除して尿中排泄率として示した。採血時間が一定でないため血中濃度に変動を認めたが，全対象患者の血漿中 VPA 濃度はほぼ治療域内であった。また，12 名中 4 名の血漿から VPA-G が検出された ($6.3-20.0 \mu\text{gVPA/mL}$)。また，全患者の尿から VPA-G が検出されたが，VPA 未変化体は検出されなかった。VPA-G 排泄率は，単剤服用者では 54.3, 67.6%，多剤併用者では 49.4 ± 10.5 ($33.2-59.4$) % であり，単剤投与および多剤投与患者間に顕著な差は認められなかった。

Table 1. VPA 投与者患者背景

平均 $\pm$ S.D. (範囲)	
年齢 (歳)	34.1 ± 22.2 (3-66)
体重 (Kg)	41.4 ± 18.7 (9-61)
VPA-Na 投与量 (mg)	1190 ± 815 (450-2800)
併用薬	
Phenytoin(PHT), Carbamazepine(CBZ), Primidone(PMD), Phenobarbital(PB), Zonisamide(ZNS), Ethosuximide, Diazepam, Clonazepam	

※ 全患者の肝・腎機能は正常範囲

Table 2. VPA・血中濃度の尿中排泄率

患者 (mg)	年齢 (歳)	投与量	血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		尿中排泄率 (%)		併用薬
			VPA	VPA-G	VPA	VPA-G	
A	23	2800	84.3	6.3	N.D.	59.4	PHT, PMD, CBZ
B	3	525	140.9	N.D.	N.D.	40.5	PHT, CBZ, Diazepam
C	16	2800	45.4	N.D.	N.D.	33.2	PHT
D	39	1200	116.1	18.5	N.D.	56.9	PHT, PMD, Diazepam
E	39	1000	38.1	N.D.	N.D.	57	PB
F	39	800	-	-	N.D.	54.3	-
G	66	800	-	-	N.D.	67.6	-
H	65	800	50.3	N.C.	-	-	-
I	30	1800	67.4	20	-	-	CBZ, PB
J	5	450	94.1	N.D.	-	-	ZNS
K	10	700	84.9	N.D.	-	-	Clonazepam
L	45	600	48.4	8.6	-	-	CBZ
M	62	1000	54.4	N.D.	-	-	-
N	14	1000	29.8	N.D.	-	-	CBZ
平均 $\pm$ S.D.	32.6 ± 21.8	1148 ± 758	71.2 ± 33.7	13.3 ± 6.9	-	52.7 ± 11.8	

蓄尿時間 : 24h

N.D. : no detected

N.C. : not calculated

VPA-G : Valproic acid glucuronide

CBZ : Carbamazepine

PRM : Primidone

PB : Phenobarbital

DZP : Diazepam

(Fig. 1). なお, 3-keto-VPA については, 血漿および尿のいずれからも検出されなかった。

3) 文献調査

検索語により抽出した文献より尿中排泄率が記載されている文献を採択し, これにハンドサーチによるものを加え 7 報⁶⁻¹²⁾の論文を採択した. 各文献の詳細を Table 3 に示した. 論文により対象患者, 年齢, 投与量等の背景は異なるものの, 単剤投与群では投与量あたり約 30% が VPA-G として排泄されることが判明した. また, 多剤併用群では投与量あたり約 40% が VPA-G として排泄されており, 併用群において若干排泄率が増加する傾向を示したが, 併用群のばらつきが大きく VPA-G の排泄には個体間差など併用薬以外の要因も大きく関与しているものと推察された.

2. PHT

1) 患者背景

患者背景を Table 4 に示した. 対象患者は男性 3 名, 女性 1 名の合計 4 名であった. 全 4 名より 24 時間尿を採取することができ, そのうち 3 名から血液を採取することが出来た. 併用薬として全員が VPA を併用していた. 年齢は 3-39 歳 (Mean $\pm$ SD: 19.8 $\pm$ 14.9), 体重は 9-58kg (44.1 $\pm$ 23.6), 投与量は 100-370mg (255 $\pm$ 114) であった.

2) 測定成績

PHT の測定結果を Table 5 に示した. 血漿については薬物濃度を, 尿については代謝物量を未変化体量に換算し, 投与量に対する比率 (排泄率) で示した. 全 3 名の血漿中から PHT 未変化体, p-HPPH, p-HPPH-G が検出さ

Fig. 1. VPA 投与量と VPA-G 排泄率の関係

Table 3. VPA 単剤投与試験に関する文献調査結果

研究者 (発表年)	対象	人数	年齢	投与量	VPA-G 排泄率	分析方法	併用薬
D.M.Reith et al. (2000) ⁶⁾	小児 患者	≤10歳 5 ≥11歳 7	6(4-8) 13(11-15)	9.1-57.0 mg/kg/day	22	GC	LTG,CBZ
G.D.Anderson et al.(1996) ⁷⁾	健常者	18	39.5 (20-55)	1000 mg/day	29.5 $\pm$ 15.3	GC/MS	LTG
W.D.Hooper et al. (1996) ⁸⁾	健常者	18	21.9 (19-27)	400 mg/day	18.1 $\pm$ 6.8	GC/MS	Felbamate (NSAIDs)
R.G.Dickinson et al.(1989) ⁹⁾	患者	4	24.5 $\pm$ 14.0	1050 $\pm$ 328 mg/day	30.6 $\pm$ 10.8	GC/MS	なし
T.Sugimoto et al. (1996) ¹⁰⁾	患者	high dose 8	7.6 $\pm$ 4.4	74.9 $\pm$ 12.9 mg/kg/day	48.3 $\pm$ 7.6	GC/MS	なし
"	"	standard 24	8.5 $\pm$ 4.4	17.8 $\pm$ 6.4 mg/kg/day	17.8 $\pm$ 3.8	GC/MS	"
R.G.Dickinson et al. (1989) ⁹⁾	患者	24	32.3 $\pm$ 17.9	1454 $\pm$ 593 mg/day	32.6 $\pm$ 14.4	GC/MS	PHT,PB,DZP, ESM,CBZ,CZP,MPB
H.Yoshida et al. (1999) ¹¹⁾	患者	4	28.5 $\pm$ 10.6	1950 $\pm$ 853 mg/day	46.8 $\pm$ 26.0	GC/MS	PHT,PB,PRM, DZP,ESM
H.Katayama et al. (1998) ¹²⁾	患者	6	39.3 $\pm$ 17.9	1567 $\pm$ 883 mg/day	36.7 $\pm$ 25.6	GC/MS	PHT,PB,PRM, DZP,ESM

Table 4. PHT 投与者患者背景

	平均±S.D. (範囲)
年齢 (歳)	19.7±14.9 (3-39)
体重 (Kg)	44.1±23.6 (9-58)
PHT 投与量 (mg)	255±114 (100-370)
併用薬	Varproic Acid(VPA), Carbamazepine(CBZ), Primidone(PMD)
※ 全患者の肝・腎機能は正常範囲	

れた。PHT 未変化体濃度は全3名において治療域内でコントロールされており、その他代謝物の濃度は未変化体と比較し低い値を示した。また尿においても、全患者でPHT 未変化体、p-HPPH、p-HPPH-Gを検出することが出来た。PHT 投与量に対する排泄量はそれぞれ1.99±0.98%, 0.80±0.52%, 40.3±14.0% (Mean±SD)であった。

また、経時的に採血することのできた1症例について、未変化体、および代謝物の血中濃度推移を Fig. 2 に、PHT 濃度と代謝物濃度との関係を Fig. 3 に示した。PHT 濃度の上昇に伴い、p-HPPH-G 濃度はわずかな上昇傾向を示したが、p-HPPH の濃度はほぼ一定した値を示した。

3) 文献調査

検索語により検索されたものの中から尿中の p-HPPH-G 排泄率をみている文献を採択し、それにハンドサーチ

によるものを加え6報¹³⁻¹⁸⁾の論文を採択した。各文献の詳細を Table 6 に示した。論文により対象患者、年齢、投与量等の背景は異なるものの、単剤投与試験群では投与量あたり約70%が p-HPPH-G として排泄される結果が得られ、高い排泄率が示された。また、多剤併用試験は、1報¹⁹⁾のみではあるが投与量あたり約60%が p-HPPH-G として排泄されており、併用群において若干排泄率が低下する傾向が示唆された。

考 察

1. VPA

尿中 VPA-G 排泄率について測定値と文献検索値を比較した結果、文献値では単剤投与に比し、多剤併用の方が高値をしめした。しかし、今回の測定値は多剤併用群に比し、単剤投与群の方が若干高い排泄率を示すものの、多剤併用による影響は認められず、文献報告とは異なる成績を示した。また、Sugimoto ら¹¹⁾は VPA-G の排泄率は投与量に従って増加することや、幼児ではグルクロン酸抱合能が低く VPA-G 尿中排泄率の低下することを報告している。しかし、今回の測定の結果には投与量と VPA-G 排泄量に相関はみられず、幼児の VPA-G 尿中排泄率も成人の値と顕著な差は認められなかった。VPA の代謝経路は多岐に渡っており、他の代謝経路による変化が影響している可能性もあることから、VPA-G 以外の代謝物に関しても測定を行い詳細に検討する必要があると考えられる。

なお、今回の測定では12名中4名の血液中に VPA-G

Table 5. PHT・血中濃度の尿中排泄率

患者	年齢 (歳)	投与量 (mg)	血中濃度(μg/mL)			尿中排泄率(%)		
			PHT	p-HPPH	p-HPPH-G	PHT	p-HPPH	p-HPPH-G
A	23	370	12.2	0.41	0.85	1.17	0.41	56.1
B	3	100	-	-	-	3.44	1.67	18.1
C	16	250	13.03	0.41	2.3	1.03	0.7	46.8
D	39	200	18.06	0.49	1.18	2.34	0.42	40.2
平均	20.3	230	14.43	0.43	1.44	1.99	0.8	40.3
±S.D.	±15.0	±112	±3.17	±0.05	±0.75	±1.13	±0.60	±16.2

p-HPPH : p-hydroxyphenyl-phenylhydantoin

p-HPPH-G : p-hydroxyphenyl-phenylhydantoin-glucuronide

Fig. 2. PHT および代謝物の血中濃度推移

Fig. 3. PHT 血中濃度と PHT 代謝物濃度の関係

が検出された。腎不全患者において血中に認めたと Dickinson ら¹⁹⁾が報告しているが、健常者において認めたとの報告はなされていない。今回、一部の症例において VPA-G が検出された要因として従来用いられている測定方法では VPA-G を直接測定することなく、一旦酵素処理して VPA に変換し、増加した VPA 量を VPA-G とみなしているのに対し、著者らは LCMS にて VPA-G を直接測定しているため検出できたものと推察される。ま

た、患者間における肝酵素活性や胆管への能動移行能に大きな差が存在するためではないかと推察される。これらの点については今後さらに詳細に検討する余地があると考えられる。

2. PHT

尿中 p-HPPH-G 排泄率について測定値と文献検索値を比較した結果、今回の測定値は文献値よりも低値を示し、抗てんかん薬の併用が p-HPPH-G の排泄に抑制的に作用していることが示唆された。このことから p-HPPH のグルクロン酸抱合反応が抑制されているのではないかと推察される。すなわち、グルクロン酸抱合反応は UGT により触媒されるが、PHT は UGT1A1・1A4・1A6・1A9 により触媒されることが Nakajima ら²⁰⁾により報告されている。また VPA は、UGT1A6・1A9・2B7 により触媒されることが Ethell ら²¹⁾により報告されている。両薬剤とも 1A6・1A9 の基質となっており、併用した場合競合反応を引き起こす可能性がある。今回測定した患者は全員 VPA を併用していたことから、VPA-PHT 間での UGT の競合が起こり p-HPPH-G 排泄率の減少の一因となったのではないかと推察される。あるいは文献値はすべて諸外国からの報告であることから、人種差に起因することも予測される。なお、今回測定した患者のうち p-HPPH-G 排泄率が低値を示した患者は幼児の 1 例のみであった。

また、血中濃度推移において、PHT 濃度の上昇に伴

Table 6. PHT 単剤投与試験に関する文献調査結果

研究者 (発表年)	対象者	人数	年齢	投与量	p-HPPH-G 排泄率	分析方法	併用薬
B.Kerlen et al.(1975) ¹³⁾	健常者	2	adult	4.0 mg/kg/day	81.1±5.0	GC	—
R.G.Dickinson et al.(1985) ¹⁴⁾	健常者	8	23.4 ±0.7	4.98±0.47 mg/kg/day	76.3±6.0	HPLC	—
O.Borga (1979) ¹⁵⁾	健常者& 腎不全患者	健 4 腎 3	28-37 28-67	100 mg/day	76.8±16.2	GC	—
A.J.Glanzko et al.(1969) ¹⁶⁾	健常者	男 6	26-48	250 mg/day	76±2.8(120h) 31.5±14.6(24h)	GC	—
A.J.Glanzko et al.(1982) ¹⁷⁾	健常者	long t _{1/2} 4 short t _{1/2} 5	24-40 30-40	300 mg/day	64.9±8.8 75.5±13.7	GC	—
J.H.Maguire (1988) ¹⁸⁾	患者	30	33.4 ±19.7	—	59.7±19.9	GC	PB,PRM, CBZ,VPA

い、p-HPPH-G 濃度も上昇傾向を示したが、p-HPPH の濃度はほぼ一定の値を示したことから、p-HPPH および p-HPPH-G 生成機構には特殊な機構が関与している可能性が推察された。Glazko ら²²⁾は血中の p-HPPH 濃度の上昇が PHT 代謝の第一段階である水酸化反応を阻害すると報告している。この点についても今後さらに詳細に検討する必要がある。

以上、抗てんかん薬多剤併用患者における薬物挙動について検討した結果、抗てんかん薬多剤併用は VPA のグルクロン酸抱合体排泄率に影響を及ぼさないことが示唆された。また、多剤併用により PHT のグルクロン酸抱合体排泄量の低下が認められた。今後血液についてもより詳細に検討し、多剤併用時における体内挙動の変化を解明することにより、抗てんかん薬多剤併用時における適正かつ円滑な薬物治療の遂行に寄与するものと考えられる。

引用文献

- 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宣明, “臨床薬物動態学—薬物治療の適正化のために—”, 丸善, 東京, 2000, pp. 70-74.
- E. Fisher, W. Wittfoht, H. Nau, Quantitative determination of valproic acid and 14 metabolites in serum and urine by gas chromatography/mass spectrometry, *Bio-med. Chromatogr.*, **6**, 24-29 (1992).
- T. Komatsu, H. Yamazaki, S. Asahi, E.M. Gillam, F.P. Guengerich, M. Nakajima, T. Yokoi, Formation of a dihydroxy metabolite of phenytoin in human liver microsomes/cytosol: roles of cytochromes P450 2C9, 2C19, and 3A4, *Drug. Metab. Dispos.*, **28**, 1361-1368 (2000).
- 山本郁男, “薬物代謝学辞典”, 第二版, 広川書店, 東京, pp.100, 131-132, 174-175.
- S.G. Louis, G.H. Joel, E.L. Lee, G.G. Alfred, “グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—”, 第十版, 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, 広川書店, 東京, 2003, pp.666-678.
- D.M. Reith, J. Andrews, S. Parker-Scott, M.J. Eadie, Urinary excretion of valproate metabolites in children and adolescents, *Biopharm. Drug Dispos.*, **21**, 327-330 (2000).
- G.D. Anderson, M.K. Yau, B.E. Gidal, S.J. Harris, R. H. Levy, A.A. Lai, K.B. Wolf, W.A. Wargin, A.T. Dren, Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 145-156 (1996).
- W.D. Hooper, M.E. Franklin, P. Glue, C.R. Banfield, E. Radwanski, D.B. McLaughlin, M.E. McIntyre, R.G. Dickinson, M.L. Eadie, Effect of felbamate on valproic acid disposition in healthy volunteers: inhibition of beta-oxidation, *Epilepsia*, **37**, 91-97 (1996).
- R.G. Dickinson, W.D. Hooper, P.R. Dunstan, M.J. Eadie, Urinary excretion of valproate and some metabolites in chronically treated patients, *Ther. Drug Monit.*, **11**, 127-133 (1989).
- T. Sugimoto, H. Muro, M. Woo, N. Nishida, K. Murakami, Metabolite profiles in patients on high-dose valproate monotherapy, *Epilepsy Res.*, **25**, 107-112 (1996).
- H. Yoshida, K. Hirozane, H. Kimoto, T. Hayashi, T. Akiyama, H. Katayama, M. Watanabe, H. Yoshitomi, A. Kamiya, Valproic acid elimination rate and urinary excretion of its glucuronide conjugate in patients with epilepsy, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 716-720 (1999).
- H. Katayama, M. Watanabe, H. Yoshitomi, H. Yoshida, H. Kimoto, A. Kamiya, T. Hayashi, T. Akimura, Urinary metabolites of valproic acid in epileptic patients, *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 304-307 (1998).
- B. Karlen, M. Garle, A. Rane, M. Gutova, B. Lindborg, Assay of the major (4-hydroxylated) metabolites of

- diphenylhydantoin in human urine, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **8**, 359–363 (1975).
- 14) R.G. Dickinson, W.D. Hooper, M. Patterson, M.J. Eadie, B. Maguire, Extent of urinary excretion of p-hydroxyphenytoin in healthy subjects given phenytoin, *Ther. Drug Monit.*, **7**, 283–289 (1985).
- 15) O. Borga, C. Hoppel, I. Odar-Cederlof, M. Garle, Plasma levels and renal excretion of phenytoin and its metabolites in patients with renal failure, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 306–314 (1979).
- 16) A.J. Glazko, T. Chang, J. Baukema, W.A. Dill, J.R. Goulet, R.A. Buchanan, Metabolic disposition of diphenylhydantoin in normal human subjects following intravenous administration, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **10**, 498–504 (1969).
- 17) A.J. Glazko, F.E. Peterson, T. Chang, W.A. Dill, T.C. Smith, R.A. Buchanan, Phenytoin metabolism in subjects with long and short plasma half-lives, *Ther. Drug Monit.*, **4**, 281–292 (1982).
- 18) J.H. Maguire, Quantitative estimation of catechol/methylcatechol pathways in human phenytoin metabolism, *Epilepsia*, **29**, 753–759 (1988).
- 19) R.G. Dickinson, R.M. Kluck, W.D. Hooper, M. Patterson, J.B. Chalk, M.J. Eadie, Rearrangement of valproate glucuronide in a patient with drug-associated hepatobiliary and renal dysfunction, *Epilepsia*, **26**, 589–593 (1985).
- 20) M. Nakajima, N. Sakata, N. Ohashi, T. Kume, T. Yokoi, Involvement of multiple UDP-glucuronosyltransferase 1A isoforms in glucuronidation of 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in human liver microsomes, *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 1250–1256 (2002).
- 21) B.T. Ethell, G.D. Anderson, B. Burchell, The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyl-transferases, *Biochem. Pharmacol.*, **65**, 1441–1449 (2003).
- 22) A.J. Glazko, Diphenylhydantoin metabolism. A prospective review, *Drug Metab. Dispos.*, **1**, 711–714 (1973).