(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
24(6) 737 — 744 (1998)

改良型フェニトイン製剤に変更した患者における
投与量と血中濃度に関する検討
—変更時に投与量を減量後、維持可能であった症例と
増量を必要とした症例の比較—

小嶋文良*, 豊口禎子, 仲川義人
山形大学医学部附属病院薬剤部†

The Investigation of Oral Doses and Serum Concentrations in Patients
Switched to an Improved Preparation of Phenytoin
—Comparison between the Patients Kept on Reduced Doses of the New
Preparation and the Patients who Required Additional
Doses after a Reduction during Exchange—

FUMIYOSHI OJIMA*, TEIKO TOYOGUCHI and YOSHITO NAKAGAWA

Department of Pharmacy, Yamagata University Hospital†

(Received January 8, 1998)
(Accepted June 10, 1998)

Phenytoin (PHT), an anticonvulsant drug, has been reported to have different absorbing dispositions caused by differences in its preparation. With PHT there is a risk that toxic effects may appear after changing to improved absorbing preparations because of its narrow therapeutic range in the serum concentration. As a result, it is necessary to determine the appropriate prescription dose based on the serum PHT concentration and symptoms of the individual patients. In order to investigate the prescription dose of PHT during the exchange from PHT 10% powder (PHT 10) prepared in our hospital to ALEVIATIN® 10% Powder (ALV 10, Dainihon Seiyaku) which is reported to have improved absorption characteristics, we investigated the serum PHT concentrations, the doses of PHT 10 and ALV 10, and the symptoms of the patients before and after the change in the PHT preparations.

The mean serum PHT concentration and the mean serum PHT concentrations to the oral doses ratio (S/D ratio) with ALV 10 in the patients prescribed the same dose ($n=11$) during the exchange of preparations were 7.62 ($\mu\text{g/mL}$) and 1.69 ($\mu\text{g/mL}/(\text{mg/kg/day})$), respectively, and were larger (but not significantly so) than those of PHT 10 (4.84 and 1.06, respectively). In the 21 patients receiving the reduced doses of ALV 10, the mean serum PHT concentrations treated by ALV 10 were 7.16 and were the same as those of PHT 10, however, the mean S/D ratio of ALV 10 was 1.91 and increased (not significantly) in comparison with those of PHT 10 (1.58). In the 21 patients receiving the reduced doses of ALV 10, the oral doses and the reduction rates during the change from PHT 10 to ALV 10 were the same between the patients that kept the reduced doses ($n=12$) and the patients required to have additional doses of ALV 10 ($n=9$) after a reduction of ALV 10 treatment during the change in preparations. In the patients requiring addi-

tional doses of ALV 10 after using the lower doses of ALV 10, the mean serum PHT concentration and S/D ratio for PHT 10 were 4.17 and 0.87, respectively, which were significantly lower than those in the patients who could be kept on the reduced doses of ALV 10 (9.39 and 2.11, respectively). The mean serum PHT concentrations and S/D ratio in the ALV 10 were 3.97 and 1.15, respectively, which were significantly lower than those of patients who were able to stay on the reduced dose of ALV 10 (9.56 and 2.48, respectively).

When switching to the improved absorbing PHT preparations, usually the same dose should be prescribed as the PHT 10 because of the risk that a uniform reduction in the doses according to the conversion table might cause seizures especially in the patients with low serum PHT concentrations for the lower absorbing PHT preparations.

Key words — absorption, ALEVIATIN® 10% Powder, oral dose of phenytoin, phenytoin 10% powder, serum phenytoin concentration

緒 言

抗てんかん薬であるフェニトイン (PHT) は有効血中濃度範囲が狭く、投与量と血中濃度の関係が非線形で表され、僅かな投与量の変動が血中濃度に大きく影響し、効果が減弱したり、中毒症状が発現しやすい薬物である¹⁾。また剤形によって吸収が異なることが報告²⁻⁴⁾されており、賦形剤や剤形を変更したことによって中毒が発現した例も認められている^{4,5)}。当院でもフェニトイン末 (アレビアチン, 大日本製薬株) を原料とした10倍散 (PHT10) を院内製剤として調製していたが、厚生省薬務局、医薬品再評価結果³⁾に基づき、吸収性が改良された10倍散 (アレビアチン10倍散, 大日本製薬株, ALV10) への切り替えを行った。その際、急激な血中濃度の変化にともなう薬効および副作用への影響を十分に考慮した投与量の減量を行う必要がある⁶⁻¹⁰⁾。当院では製剤変更時の減量方法の報告⁶⁻¹⁰⁾より、Yukawa⁷⁾、末松⁹⁾らの吸収率の予測を基にした大日本製薬株提供の換算表を一部修正し、全診療科ならびに全処方医にその情報を配布するとともに、口頭と電子メールにて情報提供の徹底に努めた。しかし、PHTは先に述べたように、投与量と血中濃度の関係が非線形で表されるのみならず、個人によ

って変動が大きいため¹⁾、投与量を減じても副作用が発現する可能性や、用量不足により症状が悪化した例も報告されている⁸⁾。当院でも今回の製剤変更に伴い、投与量の減量を行った症例の中で、その後、ALV10の増量が必要となった症例が認められた。そこで、今回の変更に伴って行われたPHTの処方量と血中濃度の変化、加えてその後の処方量の変更の有無と血中濃度について調査を行うとともに、減量後に、そのまま維持できた症例と増量を必要とした症例の比較を行い、PHTの製剤変更時の注意点について考察を行った。

材料および方法

1. PHT 製剤

変更以前の10%フェニトイン末 (PHT10) : アレビアチン原末 (大日本製薬) を42メッシュで篩下後、分散性を向上させるため、結晶乳糖と粉末乳糖 (4 : 1) の混合物¹¹⁾を賦形剤として、混合機 (メリックス混合機, TOSHO) で15分間攪拌混合し、10%の院内製剤として調製した。

変更後のアレビアチン10倍散 (ALV10) : 平成9年1月に発売された大日本製薬株のアレビアチン10倍散を新規採用し、換算表を参考に、処方量は医師の判断にて決定した。

換算表 : 入手した換算表には換算前の量がPHTの重量として「mg」で表記されており、換算後は10倍散全体の重量として「mg」単位で表記

† 山形市飯田西2-2-2; 2-2-2, Iida-Nishi, Yamagata, 990-9585 Japan

されており、まぎらわしいものである。そのため、すべてPHT原末の処方量として、単位を「mg」で統一するとともに、問い合わせ先等の情報を付加して各医師に配布した。

2. 調査対象および方法

院内製剤のPHT10からALV10へ切り替えた1997年6月16日の前後3カ月、すなわち1997年3月より10月までのPHT処方患者を対象に、変更前後の処方内容と血中濃度測定結果、ならびにその後の症状発現の有無について調査を行った。製剤変更前後に継続して処方されていた患者は68名であった (Table 1)。平均年齢は38.6歳、他の抗てんかん薬の併用薬については Table 2 に示す

とおり、PHT単独が44名、1剤併用が14名、2剤併用が8名、3剤以上の併用例が2名であった。疾患はてんかんの患者が31名、脳腫瘍等の術後の患者が37名であった。この中で変更後増量を要した2名はPHTの投与量を設定する過程にあり、血中濃度が測定されていたものの不安定期の状態であったため今回は検討対象から除外した。剤形変更により、投与量に変更のなかった患者は24名であり、減量された患者は42名であった。

3. 血清中フェニトインの測定

PHT10服用開始から2週間以上経過後、またALV10への変更後2週間以上経過し、定常状態に達した患者を対象に、服用から3—9時間後に

Table 1. Patient Information of those Prescribed PHT during the Exchange of Preparations

	Reduced Dose	Same Dose	Increased Dose	Total		n	Mean Age (SD)
Inpatients	9	4	0	13	Male	37	43.5 (20.0)
Outpatients	33	20	2	55	Female	31	34.4 (21.0)
Total	42	24	2	68		68	38.6 (20.9)

Table 2. Combination of other Anticonvulsion Drugs with PHT

Anticonvulsion Drugs	n
PHT alone	44
PHT+VPA	3
PHT+ZNS	8
PHT+PB	2
PHT+CZP	1
PHT+VPA+ZNS	4
PHT+PB+CBZ	1
PHT+PB+VPA	2
PHT+CBZ+VPA	1
PHT+CBZ+VPA+CZP	1
PHT+CBZ+VPA+CZP+PRM	1

CBZ: Carbamazepine, CZP: Clonazepam, PB: Phenobarbital, PHT: Phenytoin, PRM: Primidone, VPA: Valproic Acid, ZNS: Zonisamide

採血した。血液は1,500×g, 10分間遠心し, 得られた血清を検体とし, 採血当日に蛍光偏光免疫法 (TDX-FLX, ダイナボット) にて血清中 PHT 濃度を測定した。

4. 解析

データは平均値±標準偏差で表した。有意差検定は剤形変更前後における同一患者での比較は対応のある t 検定で行い, それ以外の 2 群間の比較は対応のない t 検定を用いて行った。3 群以上の比較は分散分析を行い, 群間の比較は Scheffe の多重比較検定を用い, それぞれ危険率 0.05 以下の場合を有意差ありと判定した。

結 果

1. 製剤変更による投与量の未変更症例と減量症例の比較

製剤変更の前後で, 投与量の変更がなく, 継続して血中濃度を測定していた症例は 11 例であった (未変更群)。未変更群と, 減量した 21 症例 (減量群) の PHT10 と ALV10 の 1 日あたりの投与量, 血中濃度, 血中濃度と投与量の比 (S/D 比) を Table 3 に示した。二群間における投与量は, 変更前ばかりでなく変更後, および減量群の前と後

における比較でも有意な差は認められなかった。未変更群の血中濃度は ALV10 に切り替えることによって, 増加する傾向が見られた ($4.84 \pm 3.63 \rightarrow 7.62 \pm 5.72 \mu\text{g/ml}$) が, 有意差は認められなかった。減量群においても PHT10 と ALV10 投与時の血中濃度には差が認められなかった ($7.16 \pm 4.81 \rightarrow 7.16 \pm 4.90 \mu\text{g/ml}$)。また, PHT10 服用時の血中濃度は, 減量群 ($7.16 \pm 4.84 \mu\text{g/ml}$) に比し, 未変更群が低値 ($4.81 \pm 3.63 \mu\text{g/ml}$) の傾向は示したものの, 有意差は認められなかった。更に S/D 比は未変更群, ならびに減量群のいずれも, PHT10 投与時に対して, ALV10 投与に変更後に増加する傾向は認められたが, 有意なものではなかった。

2. 製剤変更時に減量後, 投与量が維持できた症例と増量を必要とした症例の比較

減量群の中でその投与量で維持可能であった症例 (減量維持群) と増量を必要とした症例 (増量必要群) に分けて, 血中濃度, 投与量等の比較検討を行った。Table 3 の減量群 21 症例の中で, 減量維持群は 12 症例であり, 増量必要群は 9 症例であった。増量必要群 9 例の中で, 症状の憎悪が認められた症例は 5 例, 明確な症状の悪化は認めら

Table 3. PHT Dose (mg/kg/day), Serum PHT Concentration ($\mu\text{g/ml}$) and S/D Ratio of PHT 10 and ALV 10 in the Patients with or without a Dose Reduction during the Change in Preparations

Prescribed Dose of PHT during the Exchange of Formulations	n	PHT10	ALV10
PHT Dose (mg/kg/day)			
No Change	11	4.56 ± 1.62	4.56 ± 1.62
Reduced	21	5.05 ± 1.99	4.06 ± 1.59
Serum PHT Concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
No Change	11	4.84 ± 3.63	7.62 ± 5.72
Reduced	21	7.16 ± 4.81	7.16 ± 4.90
S/D ratio ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/kg/day)			
No Change	11	1.06 ± 0.68	1.69 ± 1.22
Reduced	21	1.58 ± 1.29	1.91 ± 1.30

N.S.: Not Significant.

れないが、血中濃度が低いため医師の判断で増量した症例は2例、残り2例については転院先の病院で増量しており、正確な理由は不明であった。

減量維持群と増量必要群の投与量、血中濃度、S/D比をFig. 1, 2, およびTable 4に示した。投与量が減量されているにもかかわらず、二群いずれもPHT10投与時とALV10変更後の間における平均血中濃度、S/D比には差が認められなかった。しかし、減量維持群と増量必要群との群間比較では、PHT10投与時、およびALV10投与時の血中濃度およびS/D比の値に差が認められ ($p < 0.05$)、増量必要群における値が有意に小さかった。

3. 減量維持群と増量必要群における減量割合の検討

製剤変更時の実際の減量割合と、換算表より求

めた各患者の減量割合をTable 5に示した。減量維持群 ($16.71 \pm 9.77\%$) は増量必要群 ($21.86 \pm 9.63\%$) に比し、減量割合が小さい傾向を示したが、両群間に有意な差は認められなかった。一方、いずれの群も、換算表による減量割合 (Table 5, right) より実際の減量割合 (Table 5, left) が大きい傾向にあったが、有意差を呈するほどではなかった。

考 察

「PHT (末) およびその10倍散の一部に吸収性が低い製剤があり、他剤形と生物学的に同等性が確保されるような製剤に切り替えることが望ましい」との医薬品再評価結果³⁾を受けて、当院でも院内製剤であったPHT10より、新製品のアレビアチン10倍散 (ALV10) への切り替えを行った。

Fig. 1. Serum PHT Concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of PHT 10 and ALV 10 in the Patients Maintained on Reduced Doses of ALV 10 and the Patients Required Increasing Doses of ALV 10 after Reduction of ALV 10 during the Change in Preparations. Closed circles and squares, and Vertical Bars Represent Means and Standard Deviations, respectively.

Fig. 2. Serum PHT Concentration to Dose Ratios (S/D Ratio) of PHT 10 and ALV 10 in the Patients Maintained on Reduced Doses of ALV 10 and the Patients Required Increased Doses of ALV 10 after Reduction of ALV 10 during the Change in Preparations. Closed Circles and Squares, and Vertical Bars Represent Means and Standard Deviation, respectively.

Table 4. PHT Dose (mg/kg/day), Serum PHT Concentration ($\mu\text{g/ml}$) of PHT and S/D Ratio of PHT 10 and ALV 10 in the Patients Maintained on Reduced Doses of ALV 10 and the Patients Required Increased Doses of ALV 10 after Reduction of ALV 10 during the Change in Preparations

Prescribed Dose of PHT after Reduction of ALV10	n	PHT10	ALV10
PHT Dose (mg/kg/day)			
Maintained	12	4.80 ± 2.02	3.93 ± 1.47
Required Increase	9	5.38 ± 2.00	4.25 ± 1.81
Serum PHT Concentration ($\mu\text{g/mL}$)			
Maintained	12	9.39 ± 4.93	9.56 ± 5.25
Required Increase	9	4.17 ± 2.26	3.97 ± 1.44
S/D ratio ($\mu\text{g/mL}$)/(mg/kg/day)			
Maintained	12	2.11 ± 1.44	2.48 ± 1.36
Required Increase	9	0.87 ± 0.55	1.15 ± 0.72

N.S.: Not Significant.

Table 5. Actual Reduction Rate (%) and Reduction Rate (%) Derived from the Conversion Table in the Patients Maintained on Reduced Doses of ALV 10 and the Patients Required Increased doses of ALV 10 after Reduction of ALV 10 during the Change in Preparations

Prescribed Dose of PHT after Reduction of ALV10	n	Actual Reduction Ratio (%)	Reduction Ratio (%) Derived from Conversion Table
Maintained	12	16.71 ± 9.77	12.67 ± 9.63
Required Increase	9	21.86 ± 11.29	15.33 ± 9.73

N.S.: Not Significant.

PHTは代謝に飽和状態が存在し、Michelis-Mentenの式に近似され、投与量と血中濃度の関係は曲線で表される^{1,12)}。そのため、わずかな投与量の変更や吸収性の違いが血中濃度に大きく影響し、吸収性の良いALV10へ切り替える際に、一定割合での減量では症状のコントロールが困難な薬物である。

吸収性のよい製剤へ切り替える際の換算手段はこれまでも報告されている⁶⁻¹⁰⁾が、血中濃度が低下したり、効果が減弱して症状の悪化をきたすなど、必要条件を完全に満たしてはいない場合もある⁸⁾。当院での切り替え時にも減量後、そのままの用量を維持できている症例もあったが、発作発現によって増量を余儀なくされた症例も認められた。これは換算表に従って減量することの危険な症例が存在することを意味しており、その問題を明らかにする必要がある。そのためPHT製剤を変更する前後で血中濃度を測定していた症例について、それぞれの投与量と血中濃度の比較、さらに症状発現の有無について検討を行った。

血中濃度に関しては、投与量の未変更群においてALV10に変更したことによって、PHT血中濃度は増加傾向を示した。また、ALV10への変更時に投与量を減らした減量群でも血中濃度がPHT10投与時に比べて低下しておらず、院内製剤(PHT10)に比し、ALV10の吸収性の良さが示唆された。未変更群ではPHTの血中濃度が増加している症例が多いわけであるが、逆に低下している症例や、減量群においても血中濃度が高くなっている症例が認められ、最終的な投与設計には、や

はり個々の患者における血中濃度測定が必要であるといえよう。血中濃度と投与量の比であるS/D比でも同様のことが認められ、PHT10からALV10へ切り替える際には、未変更群において平均血中濃度ならびにS/D比が約60%増加しており、PHT10に比較し、ALV10は吸収性が向上していることが裏付けられた。

減量群の中で、その後症状悪化等の理由によって増量の必要が生じた増量必要群と減量維持群との間では、PHT10使用時の投与量に差は認められず、症状が安定していたことを考えると増量必要群の投与量が少なかったわけではない。また減量率の比較でも、増量必要群の減量割合が大きい傾向は示した(Table 5)ものの、有意差は認められてはいない。変換表による減量割合と比較すると、増量必要群において、実際の減量割合が大きい傾向があり、増量を必要とした症例で過度の減量を行ったために、症状が悪化した症例も含まれている可能性は否定できないものの、増量が必要であったことの主な要因ではないと考えられる(Table 5)。

今回の検討で減量維持群と増量必要群の間に有意な差が認められたのは、血中濃度ならびにS/D比であり(Table 4, Fig. 1, 2)、いずれの結果もPHT10投与時とALV10投与時の双方において、増量必要群が低値を示した。これらの症例のほとんどがPHT10投与時のそれと同じ投与量に戻されており、本来は切り替え時に減量を必要としなかった症例と考えられる。

PHTの吸収性が改善された製剤への変更に伴

って、薬剤部より医師に提示した換算表に準じた減量法は、減量維持群では変更前とほぼ同じ血中濃度が得られており、製剤変更によって中毒症状を発現した症例は認められず、多くの症例では妥当な手段といえる。しかし、今回検討した症例の中には換算表より求めた減量率より小さい減量率だったにもかかわらず、その後増量を必要とした症例も認められた。今回の結果からも吸収性の良いALV10に切り替える際に、すべての患者に適應できる換算表を作成することは困難であることが判明し、改めて血中濃度測定的重要性と、個々の患者に適した投与量のきめ細かな投与設計が必要であると考えられる。末松らの報告⁹⁾では吸収性の悪い製剤の時点で10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の血中濃度の患者については等量変更を目安としても中毒症状を発現した患者は認められていない。しかし、PHTのように治療域と毒性発現域の血中濃度が近接している薬物では症状をコントロールできる範囲で、可能な限り低い血中濃度に維持すべきであり、吸収性の良い製剤に切り替える際には、PHT10の時点で血中濃度が10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の症例でも減量を考慮すべき症例が存在する可能性が十分考えられる。等量変更を考慮する必要のある症例は吸収性の悪いPHT10の時点での血中濃度が5 $\mu\text{g/ml}$ 以下、もしくはS/D比が1以下であり、吸収が良いPHT製剤に切り替える際には元の投与量をそのまま継続することも考慮する必要がある。しかし、これらの数値に関しては減量維持可

能群と増量必要群との間でオーバーラップしている部分があり、最適策としては個々の患者の血中濃度や症状に応じた投与設計を行うことの重要性が改めて結論づけられた結果となった。

引用文献

- 1) J. K. Aronson, M. Hardman and D.J.M.Reynold, *B.M.J.*, **305**, 1215-1218 (1992).
- 2) 名倉益男, 神経内科, **12**, 287-291 (1980).
- 3) 医療用医薬品再評価結果平成8年度(その1), 薬発第573号厚生省薬務局通知, 2, フェニトイン, (1996).
- 4) J.H. Tyrer, M.J. Eadie, J.M. Sutherland and W.D.Hooper, *B.M.J.* **31**, 271-273 (1970).
- 5) 西原カズヨ, 幸田幸直, 斎藤侑也, 小森貞嘉, 田中茂, 高須俊明, 神経内科, **10**, 452-456 (1979).
- 6) 名倉益男, 河合逸雄, 精神神経薬理, **4**, 187-192 (1982).
- 7) E.Yukawa, S.Higuchi and T.Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1973-1976 (1990).
- 8) 武藤福保, 谷内弘道, 鎌田準輔, 市村明彦, 直江裕之, 松本三樹, 千葉茂, 宮岸勉, 精神医学 **37**, 639-644 (1995).
- 9) 末松文博, 原口国高, 入江刊行, 村上宅司, 宮崎正一, 江藤清二, 佐々木俊行, 九州薬学会会報 **49**, 61-67 (1995).
- 10) 小坂好男, 有馬貴子, 高橋美香, 菊池有道, 藤田武久, 橋本清, TDM研究, **X**, **3**, 292-293 (1993).
- 11) 丹野慶紀, 佐々木吉幸, 薬学雑誌, **94**, 221-224 (1974).
- 12) 高田寛治, “薬物動態学, 一基礎と応用一”, 5章 6非線形薬物動態学, 薬業時報社, 東京, 1987, pp.122-133.