

痙攣性疾患患児における抗てんかん剤血中濃度に関する研究

第Ⅱ編 抗てんかん剤血中濃度の日内変動について

川崎医科大学 小児科学教室（指導：梶谷 喬教授）

大学院生 中 村 誠

（昭和55年8月20日受付）

Study on Serum Concentration of Anticonvulsants given to Children with Convulsive Disorders

Part 2. Diurnal Variation of the Serum Concentration of Anticonvulsant

Makoto Nakamura

Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School

(Accepted on Aug. 20, 1980)

抗てんかん剤服用中のてんかん患者について、EMIT 法により Phenobarbital（以下 PB と略す）、Phenytoin（PHT と略す）、Primidone（PRM と略す）、Ethosuximide（ESM と略す）、Carbamazepine（CBZ と略す）の5種類の抗てんかん剤の血中濃度を測定し、その日内変動を検討し、次の結果を得た。

1. PB の血中濃度の日内変動は 12 例中の 10 例において極めて少なく、血中濃度は安定しており、2 例においては $\pm 15 \sim 30 \%$ の変動を認めた。
2. PHT の血中濃度の日内変動は 12 例中の 9 例において可成り大きかった。
3. PRM の血中濃度の日内変動は 9 例中の 8 例において可成り大きく、ばらつきがみられた。
4. CBZ の血中濃度の日内変動は 6 例全例において大きかったが、朝服薬 2 ～ 3 時間後に、血中濃度が最高に達する傾向を認めた。
5. ESM の血中濃度の日内変動は 4 例ともに僅少で、血中濃度は安定していた。

Diurnal variations in the serum concentration level of phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), primidone (PRM), ethosuximide (ESM) or carbamazepine (CBZ) administered to epileptic children were examined by using enzyme immunoassay.

The results may briefly be summarized as follows.

1. The diurnal variation in the serum concentration of PB was very small in 10 of 12 cases examined, in which the concentration level remained very stable. Two cases however showed, a wide fluctuation in the serum concentration of PB ranging from ± 15 to 30% within a day.
2. The diurnal variation in the serum concentration of PHT was considerably great in 9 of 12 cases examined.

3. The diurnal variation in the serum concentration of PRM was considerably large in 8 to 9 cases examined.

4. A considerably wide diurnal variation was found in the serum concentration of CBZ for all of 6 cases examined, in which the concentration level tended to reach the maximum 2 or 3 hours after the administration in the morning.

5. The diurnal variation in the serum concentration of ESM was minimal in all of the 4 cases examined, where the concentration level remained very stable.

結 言

てんかんの薬物療法には抗てんかん剤の血清濃度を一定濃度に維持する事が要求される。てんかん発作を予防し得るだけの血清濃度が必要であり、低すぎると発作が発現する恐れがあるが、一方高すぎて中毒症状が出現してもいけない。治療濃度の維持は薬物の血清濃度の測定方法が進歩して以来、非常にたやすくなった。そして抗てんかん剤の吸収、分布、代謝、排泄に関して新知見が得られつつある。しかし抗てんかん剤血清濃度の日内変動については、PHT、PBに関する少数例の報告^{1)~7)}がみられるのみである。著者が行なった EMIT 法は第1編で述べたように少量の血清を用いて、短時間で血清濃度を測定することができ、しかも精度が高い点から、日内変動を検討するのに適当な方法

と思われる。抗てんかん剤の血清濃度の日内変動を知ることは極めて大切であり、1日の適切な投薬回数を決める上にも重要な知見を与えてくれるものと思われる。

今回、著者は PB, PHT, PRM, CBZ, ESM の5種類の抗てんかん剤の血清濃度を EMIT 法により測定し、日内変動を検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象及び方法

対 象 川崎医科大学附属川崎病院小児科へ入院中のてんかん患者9例ならびに重症心身障害児施設旭川児童院に入院中のてんかん患者11例の計20例について、PB, PHT, PRM, CBZ, ESM の5種類の抗てんかん剤の血清濃度の測定を行なった。当科へ入院中の患者については3時間毎1日計8回測定し、施設に入院中の患

Table 1. Serum PB concentrations with hourly variation and coefficient of variation.

Case	Age	B. W. (kg)	Dose		Serum PB level ($\mu\text{g/ml}$)								Coefficient of variation		
			mg/day	mg/kg/ day	hourly variation										
					3°	6°	9°	12°	15°	18°	21°	24°			
A	16 y 11m	18.5	120	6.5	59	65	60	62	62	60	58	58	60.5	2.24	3.7%
G	7 y 1m	10.5	50	4.8	19.6	17.8	19.3	22.2	20	20.5	19.6	19.8	19.9	1.15	5.8%
H	18 y 5m	36	50	1.4	21	13	12	20	12	20	19	19	18.3	5.87	32.2%
J	4 y 1m	14	50	3.6	12	11	9	10	15	12	11	12	11.5	1.66	14.4%
L	4 y 11m	21.5	40	1.9	3.5	3.3	3.5	3.2	3.1	3.1	3.1	2.9	3.2	0.20	6.1%
					3°30'	6°30'	10°30'	15°30'	22°30'						
B	22 y 2m	48.5	120	2.5	43.5	47.5	45.3	43.5	41.5				44.3	2.02	4.6%
C	22 y 6m	38.5	80	2.1	44.5	40.0	36.0	40.5	42.5				40.7	2.84	7.0%
D	20 y 7m	34	80	2.4	31.4	28.8	28.2	27.8	29.8				29.2	1.29	4.4%
E	15 y 9m	24.5	70	2.9	20.6	22.4	21.2	21.2	20.0				21.1	0.80	3.8%
F	17 y 1m	25	60	2.4	19.5	19.8	17.5	18.4	18.8				18.8	0.82	4.3%
I	15 y 6m	27	50	1.9	11.9	13.4	13.3	13.4	14.1				13.2	0.72	5.4%
K	16 y 2m	31	40	1.3	7.9	7.6	7.8	7.8	8.0				7.8	0.13	1.7%

mean \pm SD 7.8 \pm 7.9 %

者では計5回の測定を行なった。年齢は4歳1ヵ月から25歳5ヵ月（平均15歳1ヵ月）であった。もちろん同一処方をも1ヵ月以上続けて確実に服用しているてんかん患者である。

方法 第1編と同様に EMIT 法により抗てんかん剤の血中濃度を測定した。

結 果

1. PB PB の血清濃度の日内変動を測定できた12例について、年齢、体重、投与量、血中濃度の変化ならびにその平均 (\bar{x}) と標準偏差 (SD)、変動係数 (CV) を **Table 1** に示した。変動係数 Coefficient of variation (CV %) とは $\frac{SD}{\bar{x}} \times 100$ である。服薬回数は全例3分服で、服薬時間はほぼ午前8時、午前12時、午後5時であった。採血時間は **Table 1** に示すとおりである。症例HとJを除いてその変動係数は10%以内で、12例の平均変動係数は $7.8 \pm 7.9\%$ で

あった。各症例の平均値を100%としてその変動を示したものが **Fig. 1** である。10例では血清 PB 濃度は極めて安定しており、HとJの2例において $\pm 15 \sim 30\%$ の変動がみられた。

2. PHT 血清 PHT 濃度の日内変動を測定できた12例について、年齢、体重、投与量、血中濃度の変化ならびにその平均と標準偏差、変動係数を **Table 2** に示した。服薬回数、採血時間はPBのときと同様であった。症例Aを除いて他の11例では、所謂有効血中濃度に達しておらずすべて $5 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、その変動係数は大部分20%以上であった。12例の

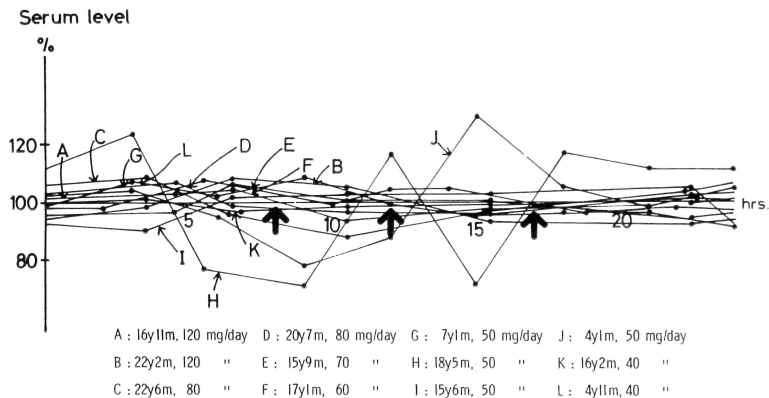


Fig. 1. Diurnal variation of serum PB level.

Table 2. Serum PHT concentrations with hourly variation and coefficient of variation.

Case	Age	B. W. (kg)	Dose		Serum PHT level (μg/ml)										Coefficient of variation
			mg/day	mg/kg/day	hourly variation								\bar{x}	SD	
					3°	6°	9°	12°	15°	18°	21°	24°			
A	16 Y 11m	18.5	100	5.4	6.5	6.6	6.0	6.2	6.0	6.1	6.5	7.1	6.4	0.35	5.5%
B	7 Y 1m	10.5	50	4.8	0.9	0.6	1.7	1.2	1.1	1.2	1.8	0.4	1.1	0.45	40.8%
C	18 Y 5m	36	50	1.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.13	29.4%
D	12 Y 2m	18.5	50	2.7	3.0	1.9	1.4	2.9	2.6	3.4	3.2	3.0	2.7	0.64	24.0%
E	6 Y 3m	20	70	3.5	—	2.3	2.0	2.0	2.1	2.6	4.3	4.9	2.9	1.11	38.6%
F	13 Y 6m	26.5	100	3.8	1.2	1.0	1.0	1.0	0.7	1.7	1.8	1.5	1.2	0.36	29.4%
					3°30'	6°30'	10°30'	15°30'	22°30'						
G	20 Y 7m	34	120	3.5	1.3	1.0	0.9	0.7	0.6				0.9	0.24	27.2%
H	15 Y 9m	24.5	100	4.1	0.9	1.3	0.8	0.7	1.1				1.0	0.22	22.4%
I	22 Y 2m	48.5	150	3.1	2.3	2.1	3.0	3.6	4.5				3.1	0.88	28.3%
J	25 Y 5m	52.5	150	2.9	1.7	2.3	1.9	2.0	1.5				1.9	0.27	14.4%
K	15 Y 0m	37.5	120	3.2	2.1	1.8	1.4	1.7	2.1				1.8	0.26	14.5%
L	22 Y 6m	38.5	150	3.9	1.9	3.2	1.6	2.4	3.0				2.4	0.61	25.4%

mean \pm SD $25.0 \pm 9.6\%$

平均変動係数は $25.0 \pm 10.0\%$ であった。各症例の平均値を 100% としてその変動を示したものが **Fig. 2** である。症例 A では血清 PHT 濃度は極めて安定しており、症例 J, K においてもその変動は $\pm 20\%$ 以内であったが、他の 9 例は $\pm 20\%$ 以上の大きな変動を示した。血清 PHT 濃度の日内変動が大きかった原因としては、症例 A を除いてほとんどが所謂有効血

中濃度以下の低値であったことがあげられる。

3. PRM 血清 PRM 濃度の日内変動を測定できた 9 例について、年齢、体重、投与量、血中濃度の変化ならびにその平均と標準偏差、変動係数を **Table 3** に示した。服薬回数と採血時間は前述した通りである。症例 B, C, D, I は 20% 以上の変動係数を示したが、他の 5 例は 20% 以内の変動を示し、血清 PRM 濃度は比較的安定していた。平均変動係数は $20.7 \pm 8.5\%$ であった。各症例の血清濃度の平均値を 100% としてその変動をみたのが **Fig. 3** である。変動の大きい例では早朝空腹時に低値となり、夕

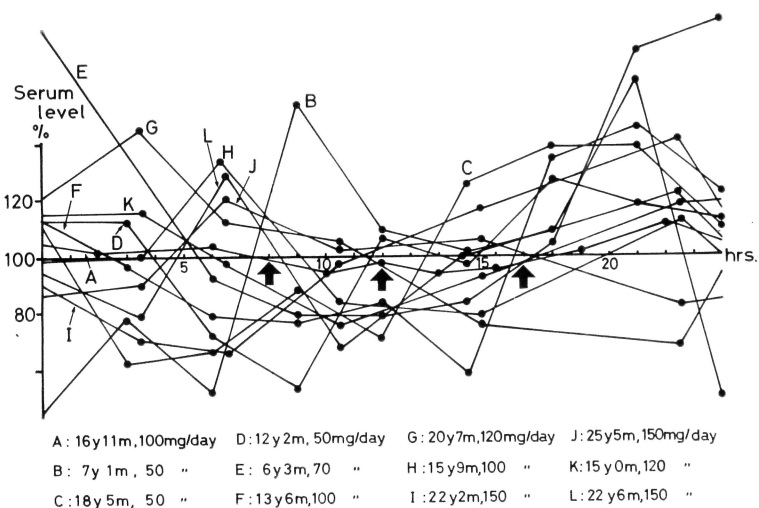


Fig. 2. Diurnal variation of serum PHT level.

食前後に高くなる傾向を認めた。

4. CBZ 血清 CBZ 濃度の日内変動を測定できた 6 例について、血清濃度の日内変動と変動係数を **Table 4** に示した。服薬回数、採血時間は前述した通りである。血中濃度の比較的高い症例 A, B, C では変動係数は 20% 前後であり、症例 D, E, F は 30% 以上の大きな変動を示した。平均変動係数は $26.5 \pm 8.5\%$ であった。各症例の平均値を 100% としてその変動をみたのを **Fig. 4** に示した。いずれの症例においても日内変動は大きかったが、その変動には一定の傾向がみられた。すなわち、早朝空腹時

Table 3. Serum PRM concentrations with hourly variation and coefficient of variation.

Case	Age	B. W. (kg)	Dose		Serum PRM level (μg/ml)									Coefficient of variation	
			mg/day	mg/kg/day	hourly variation								\bar{x}		SD
					3°	6°	9°	12°	15°	18°	21°	24°			
A	16 y 11m	18.5	400	21.6	9.2	15.4	14.5	12.3	11.4	10.6	11.0	10.3	11.8	1.99	16.8%
B	18 y 5m	36	400	11.1	7.0	4.9	4.5	7.5	7.0	9.5	10.0	8.0	7.3	1.82	24.9%
C	14 y 9m	26.5	100	3.8	1.5	—	1.1	1.7	2.5	3.0	1.1	1.6	1.8	0.66	37.0%
D	13 y 6m	26.5	500	18.9	5.6	4.6	7.3	7.3	7.5	9.0	10.8	9.2	7.7	1.87	24.4%
					3°30'	6°30'	10°30'	15°30'	22°30'						
E	22 y 2m	48.5	500	10.3	5.0	6.6	5.6	7.7	6.6	6.3	0.93	14.8%			
F	25 y 5m	52.5	1000	19.0	7.3	10.5	10.3	11.6	11.6	10.3	1.58	15.4%			
G	24 y 8m	63	1500	23.8	17.4	12.6	15.5	16.3	20.0	16.4	2.42	14.8%			
H	15 y 0m	37.5	1000	26.7	17.0	14.3	15.9	14.5	17.6	15.9	1.31	8.3%			
I	22 y 6m	38.5	500	13.0	8.9	4.2	8.2	11.9	10.8	8.8	2.65	30.1%			

mean \pm SD $20.7 \pm 8.5\%$

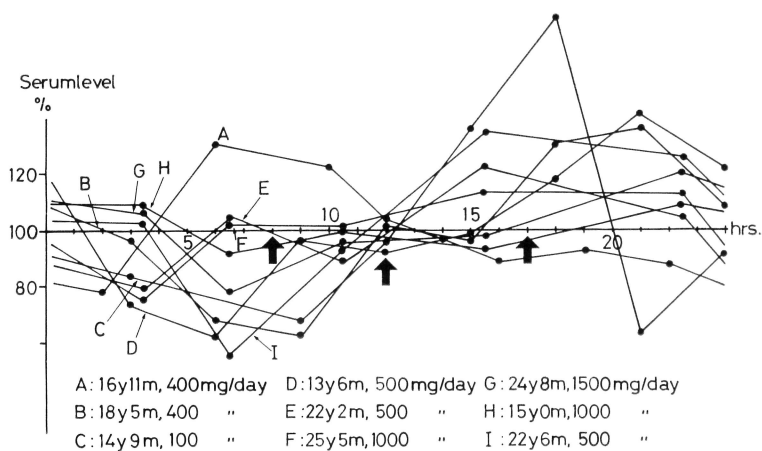


Fig. 3. Diurnal variation of serum PRM level.

Table 4. Serum CBZ concentrations with hourly variation and coefficient of variation.

Case	Age	B. W. (kg)	Dose		Serum CBZ level ($\mu\text{g/ml}$)						Coefficient of variation	
			mg/day	mg/kg/day	hourly variation					\bar{x}	SD	
					3°30'	6°30'	10°30'	15°30'	22°30'			
A	16y2m	31	400	12.9	11.7	10.8	16.0	15.3	16.5	14.1	2.34	16.7%
B	15y9m	24.5	650	26.5	5.7	4.5	8.3	7.5	7.7	6.7	1.42	21.0%
C	20y7m	34	550	16.2	4.4	4.2	6.2	4.4	4.0	4.6	0.79	17.1%
D	15y6m	27	300	11.1	3.7	2.0	5.3	3.4	2.9	3.5	1.09	31.4%
E	22y2m	48.5	300	6.2	1.5	—	2.4	4.2	2.4	2.6	0.98	37.4%
F	17y1m	25	300	12	1.1	1.0	1.9	2.6	2.2	1.8	0.62	35.3%

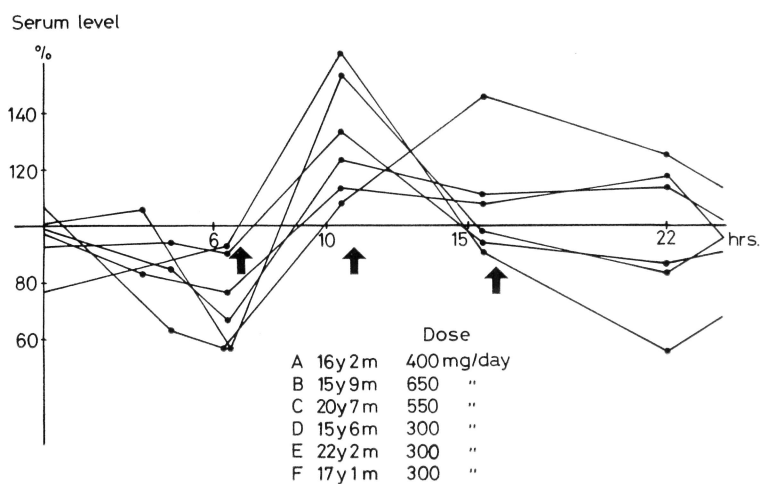
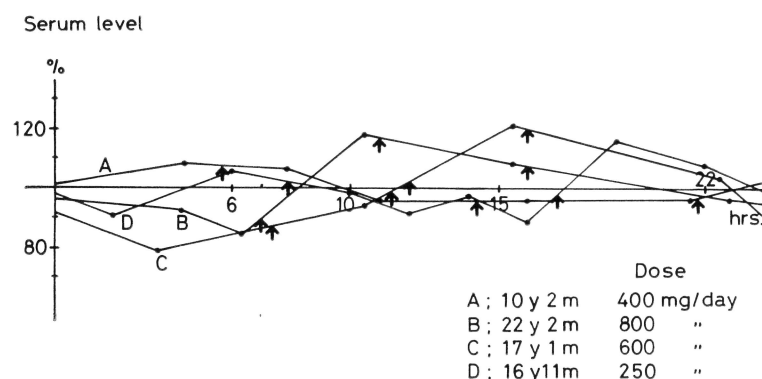
mean \pm SD 26.5 \pm 8.5 %

Fig. 4. Diurnal variation of serum CBZ level.

Table 5. Serum ESM concentrations with hourly variation and coefficient of variation.

Case	Age	B. W. (kg)	Dose		Serum ESM level ($\mu\text{g/ml}$)							Coefficient of variation			
			mg/day	mg/kg/ day	hourly variation					\bar{x}	SD				
					4°30'	8°	11°	16°	21°30'						
A	10 y 2m	21.5	400	18.6	90	88	79	79	79	83	4.94	6.0%			
B	22 y 2m	48.5	800	16.5	63	—	75	96	82	79	11.94	15.1%			
C	17 y 1m	25.0	600	24.0	67	61	86	79	70	72.6	8.87	12.2%			
					2°	6°	10°	12°	14°	16°	19°	22°			
D	16 y 11m	18.5	250	13.5	59	65	60	62	62	60	58	58	60.5	2.24	3.7%

mean \pm SD 9.3 \pm 4.6 %**Fig. 5.** Diurnal variation of serum ESM level.

に最低値を示し、朝服薬2～3時間を経て血中濃度は最高に達し、以後次第に低下する傾向が認められた。

5. ESM 血清 ESM 濃度の日内変動を測定できた4例について、その測定値を **Table 5** に示した。服薬時間は症例により異なり、症例 A では午前6時、午後2時と午後10時の3回、症例 B, C では午前7時と午前11時と午後4時の3回、症例 D では午前8時と正午と午後5時の3回であり、採血時間は **Table 5** に示した通りである。日内変動は小さく平均変動係数は $9.3 \pm 4.6\%$ で、血清 ESM 濃度は安定していた。平均値を100%としてその変動をみたのが **Fig. 5** である。服薬時間のばらつきがあるにもかかわらず、血清濃度は比較的安定していた。

考 察

抗てんかん剤の血中濃度測定が行なわれるようになって、薬動学的な問題としての血漿半

減期と血清濃度の定常状態が次第に明らかになってきた。半減期とは投与された薬物の血中濃度が50%に下るに要する時間をいう。半減期によって、投与された薬物の血中濃度が定常状態に達するまでの日数がきまってくる。三浦⁸⁾も抗てんかん剤の血中濃度が定常状態に達するのに要する日

数は、各薬物の血中半減期によって異なり、また血中半減期の長短は血中濃度の日内変動とも関連して、臨床の實際上、薬物の投与間隔を決定する上で考慮しなくてはならないと述べている。Fingl⁹⁾は半減期が24時間の抗てんかん剤では1日1回3日間投与した場合の血中濃度は定常状態の87.5%，4日間では93.7%，5日間では96.9%に達し、6～7日間の投与で定常状態に達すると報告している。定常状態に達してからも1日の投与回数が少ないと日内変動は大きく、投薬回数を増せば日内変動は小さくなると述べている。

Kutt and Penry¹⁰⁾は血清半減期について、PHTは 24 ± 12 時間、PBは 96 ± 12 時間、PRMは 12 ± 6 時間、ESMは 30 ± 6 時間、CBZは 12 ± 3 時間であり、血中濃度が定常状態に達する日数は、PHTでは5～10日、PBでは14～21日、PRMでは4～7日、ESMでは5～8日、CBZでは2～4日と報告している。

Butler ら⁵⁾ は成人例で1日1回PBを投与すると24時間の排出率は平均16%で、血中濃度は安定しているが、1日2回投与の方が日内変動がより少ないと報告し、Svensmark and Buchthal⁹⁾ は小児では日内変動は測定していないが、成人よりは大きいであろうと報告している。Booker¹¹⁾ はPB1日2～3回投与によるPBの血中濃度の平均変動係数が昼夜を通じて10%であると報告している。PBの生物学的半減期は小児では1.5～3日と報告¹²⁾ されており、血中PB濃度が定常状態に達する日数は1～2週間であり、このことからPBの日内変動は少ないものと思われる。著者の成績でも測定を行なった12例中の10例では日内変動は極めて少なく、2例において変動係数がやや大きかった。この2例についてPBの投与量、血中濃度、併用薬剤等について検討を行なったが、他の10例に比べて特に異なった所見は見出せなかった。

PHTについてもその排出率は緩徐であり、十分高い濃度ではその変動は少なく、10%程度であるという報告^{13)~15)} もある。しかしTriedman ら⁴⁾ は1日1回投与では著明な日内変動があったと報告し、Buchthal ら¹⁾ は成人では1日2回、小児では1日3回投与が望ましいと報告している。またPHTの生物学的半減期に関して、Curless ら¹⁶⁾ は小児では非常に短く、1.2～6.7時間であると報告している。従って、血中PHT濃度が定常状態に達するまでの日数は非常に短く1～2日と思われる。彼等の症例の血中PHT濃度は米国内の他の報告と比較して低値であり、この点が本邦における報告と類似していると思われる。著者の成績では、血清PHT濃度は1例においてのみ6 μ g/ml前後の値でその変動係数は5.5%と可成り小さかったが、他の11例では血清PHT濃度は0.5～3.1 μ g/mlといずれも低値を示し、このために血中濃度の日内変動が大きくなったものと思われる。

PRMについては、現在まだその薬力学的側面が十分に解明されておらず、血中PRM濃度の日内変動に関する文献もほとんど見当たらない。

PRMの生物学的半減期は小児では4.5～11時間、平均8.7時間と報告¹⁷⁾ されていることより、血中PRM濃度が定常状態に達する日数は2～3日と推測される。従って、血中PRM濃度の日内変動は大きいものと思われる。著者の成績では、9例の血清PRM濃度の変動係数の平均は20%であった。PRMは体内で一部PBに転換される。このPB転換率は個人により、また併用薬剤により異なるといわれている¹⁷⁾。PRMからPBへの転換率が症例により異なることが、血中PRM濃度の日内変動を大きくしている他の要因であると思われる。

CBZの日内変動についての報告¹⁸⁾¹⁹⁾ は少ないが、いずれの報告も大きい変動を認めている。Rylance ら¹⁸⁾ は小児の唾液中のCBZの濃度を測定し、投与回数を増加させれば日内変動は少なくなると報告している。またCBZの生物学的半減期は小児では12時間²⁰⁾ と考えられ、従って、血中CBZ濃度が定常状態に達するまでの日数は2～4日である。このようにCBZの代謝は早く、血中濃度の日内変動も大きくなる。著者が測定を行なった6例においてもその変動は大きく、特に早朝空腹時に低値となり、その後上昇する傾向をみた。低値の時には発作が誘発され、高値になれば副作用発現の危険性があるので、CBZの血中濃度の日内変動を少なくするためには1日3分服より多い投薬回数が必要であろう。

ESMの血中濃度の日内変動に関して、Sherwin and Robb²¹⁾ は250mgのESMを5人の患者に朝投与し、1時間毎に6時間後まで血中濃度を測定し、その平均血中濃度に差はなかったと報告している。ESMの生物学的半減期はすでに述べたように30時間であり、血中濃度が定常状態に達するまでの日数は7日前後と報告されている。このことより血中ESM濃度の日内変動は少ないものと思われる。著者の測定した4例はいずれも3分服であり、その血中ESM濃度は極めて安定しており、日内変動は僅少であった。

以上の結果より考えて、PB、ESMの血中濃度は極めて安定しており、1日1回投与でも十

分であるが、服薬を忘れる可能性もあるので、1日2回投与が適当と思われる。PRM, PHTの血中濃度はあるレベル以上に達すれば比較的安定するものと思われるが、通常の使用量では日内変動が大きいので1日3回投与が適当と思われる。CBZは代謝が早く、血中濃度の日内変動も大きいので血中濃度を一定に維持するためには、1日4回以上に分けて投与することが

望ましい。

本論文の要旨は昭和54年7月、第21回日本小児神経学会総会において発表した。

稿を終るにあたり終始御指導を賜わり、御校閲をいただいた川崎医科大学小児科梶谷喬教授に深謝いたします。また御協力いただいた旭川児童院 江草安彦院長、難波克雄副院長に感謝します。

文 献

- 1) Buchthal, F., Svensmark, O. and Schiller, P. J.: Clinical and electroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantoin. *Arch. Neurol.* 2: 624—630, 1960
- 2) Buchanan, R. A., Kinkel, A. W., Goulet, J. R. and Smith, T. C.: The metabolism of diphenylhydantoin (Dilantin®) following once-daily administration. *Neurology* 22: 126—130, 1972
- 3) Svensmark, O. and Buchthal, F.: Diphenylhydantoin and phenobarbital. Serum levels in children. *Am. J. Dis. Child.* 108: 82—87, 1964
- 4) Friedman, H. M., Fishman, R. A. and Yahr, M. D.: Determination of plasma and cerebrospinal fluid levels of Dilantin® in the human. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 85: 166—170, 1960
- 5) Butler, T. C., Mahaffe, C. and Waddell, W. J.: Phenobarbital. Studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 111: 425—435, 1954
- 6) Buchthal, F. and Lennox-Buchthal, M. A.: Diphenylhydantoin. Relation of anticonvulsant effects to concentration in serum. In *Antiepileptic drugs*, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 193—209
- 7) Buchthal, F. and Lennox-Buchthal, M. A.: Phenobarbital. Relation of serum concentration to control of seizures. In *Antiepileptic drugs*, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 335—343
- 8) 三浦寿男: 小児における抗てんかん薬血中濃度測定の実際. *臨床精神医学* 7: 329—353, 1978
- 9) Fingl, E.: General principles. Absorption, distribution, and elimination. Practical pharmacokinetics. In *Antiepileptic drugs*, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 7—21
- 10) Kutt, H. and Penry, J. K.: Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch. Neurol.* 31: 283—288, 1974
- 11) Booker, H. E.: Phenobarbital, mephobarbital, and metharbital. Relation of plasma levels to clinical control. In *Antiepileptic drugs*, ed. by Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 329—334
- 12) Garrettson, L. K.: Pharmacology of anticonvulsant. *Pediat. Clin. N. Amer.* 19: 179—191, 1972
- 13) Svensmark, O., Schiller, P. J. and Buchthal, F.: 5,5-Diphenylhydantoin (Dilantin®) blood levels after oral or intravenous doses in man. *Acta Pharmacol. Toxicol. (kbh.)* 16: 331—346, 1960
- 14) Buchanan, R. A., Turner, J. L., Moyer, C. E. and Heffelfinger, J. C.: Single daily dosage of diphenylhydantoin in children. *J. Pediat.* 38: 479—483, 1973
- 15) Standjord, R. E. and Johannessen, S. I.: One daily dose of diphenylhydantoin for patients with epilepsy. *Epilepsia* 15: 317—327, 1974

- 16) Curless, R. G., Walson, P. D. and Carter, D. E.: Phenytoin kinetics in children. *Neurology* 26: 715—720, 1976
- 17) Kauffman, R. E., Habersang, R. H. and Lansky, L.: Kinetics of primidone metabolism and excretion in children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 200—205, 1977
- 18) Rylance, G. W., Moreland, T. A. and Butcher, G. M.: Carbamazepine dose-frequency requirement in children. *Arch. Dis. Child.* 54: 454—458, 1979
- 19) 鈴木喜八郎, 兼子 直, 佐藤時治郎: Carbamazepine 血清内濃度の服薬期間依存性について. *脳神経* 30: 1293—1302, 1978
- 20) Rane, A., Hojer, B. and Wilson, J. T.: Kinetics of carbamazepine and its 10, 11-epoxide metabolism in children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 276—283, 1976
- 21) Sherwin, A. L. and Robb, J. P.: Ethosuximide. Relation of plasma levels to clinical control (continued). In *Antiepileptic drugs*, ed. by Woodbury, D. M. Penry, J. K. and Schmidt, R. P. New York, Raven Press. 1972, pp. 443—448