

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗けいれん剤

フェニトインナトリウム注射液

アレビアチン[®]注 250mg

ALEVIATIN[®] Injection

剤 形	アンプル注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	1 アンプル 5mL 中日局フェニトイン 230mg（フェニトインナトリウムとして 250mg）
一 般 名	和名：フェニトイン 洋名：Phenytoin
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：2003 年 2 月 27 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2003 年 7 月 4 日（販売名変更による） 販売開始年月日：1981 年 9 月 1 日
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本 IF は 2024 年 2 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8

VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 血中濃度の推移	10
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 母集団（ポピュレーション）解析	11
4. 吸収	11
5. 分布	11
6. 代謝	11
7. 排泄	13
8. トランスポーターに関する情報	13
9. 透析等による除去率	13
10. 特定の背景を有する患者	13
11. その他	13
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
1. 警告内容とその理由	14
2. 禁忌内容とその理由	14
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
5. 重要な基本的注意とその理由	14
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
7. 相互作用	17
8. 副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	27
12. その他の注意	27
IX. 非臨床試験に関する項目	29
1. 薬理試験	29
2. 毒性試験	29
X. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
11. 再審査期間	31
12. 投薬期間制限に関する情報	31
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	32
XI. 文献	33
1. 引用文献	33

2. その他の参考文献	34
XII. 参考資料	35
1. 主な外国での発売状況	35
XIII. 備考	36
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. その他の関連資料	36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェニトインは 1908 年 Biltz.H.により合成された。

ヒダントイン誘導体系の抗てんかん薬のうち、2,5-diethyl-5-phenylhydantoin (Nirvanol)が 1916 年に初めて用いられた。当初フェニトインは、睡眠薬としての効果が検討され、抗けいれん作用は 1938 年まで発見されなかった。

ブロム塩やフェノバルビタールの抗けいれん作用が、比較的早期に発見されたのに対し、フェニトインは、Merritt 及び Putnam が動物実験で電撃けいれん抑制薬を探索していたときに発見され、同年てんかん患者に対しても有効であることが報告された。以来、世界各国で使用されている。

当社は、1963 年粉末注射剤での販売を開始し、1981 年より注射液（商品名：アレビアチン注射液）に切り替えて販売している。なお、医療事故防止対策の一環として、アレビアチン注射液は、2003 年にアレビアチン注 250mg に名称変更している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) フェニトイン注は、てんかん発作重積症（強直間代発作を含む）、焦点発作、精神運動発作、小型（運動）発作、混合型発作、その他の発作に効果を示す。（「Ⅴ-5-(7) その他」の項参照）
- (2) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、過敏症症候群、SLE 様症状、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、心停止、心室細動、呼吸停止、強直発作、悪性リンパ腫、リンパ節腫脹、小脳萎縮、横紋筋融解症、急性腎障害、間質性腎炎、悪性症候群が報告されている。（「Ⅷ-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

フェニトイン自体は弱酸性の薬物であり水に極めて難溶性である。このため、プロピレングリコール、エタノールを加え、同時に pH を高くして、ナトリウム塩の形で可溶化している。（「Ⅲ-1. 物理化学的性質」及び「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アレビアチン注 250mg

(2) 洋名

ALEVIATIN Injection

(3) 名称の由来

Alleviate（英語）心身の苦痛を緩和するより、てんかんの苦痛を和らげる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フェニトイン（JAN）

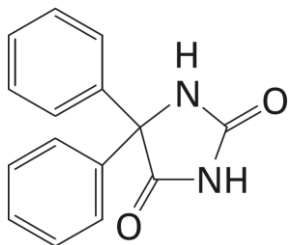
(2) 洋名（命名法）

Phenytoin（JAN、INN）

(3) ステム

antiepileptics, hydantoin derivatives : -toin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂

分子量：252.27

5. 化学名（命名法）又は本質

5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：ジフェニルヒダントイン

略号：PHT

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

エタノール (95) 又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められていない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 296℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa¹⁾：8.3

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温 5 年のガラス瓶での長期保存試験で、性状、含量、TLC、乾燥減量、溶状、酸・アルカリに変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「フェニトイン」による。

定量法

日局「フェニトイン」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「Ⅳ-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アレビアチン注 250mg
色・剤形	アンプル注射剤 アンプル内容物は無色澄明の液
pH	約 12
浸透圧比	約 29 (生理食塩液に対する比)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「Ⅳ-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アレビアチン注 250mg
有効成分	1 アンプル 5mL 中日局フェニトイン 230mg (フェニトインナトリウムとして 250mg)
添加剤	1 アンプル 5mL 中プロピレングリコール 2mL、エタノール 0.525mL

(2) 電解質等の濃度

1 アンプル (5mL) 中 : Na (0.91mEq)

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、pH、不溶性異物、不溶性微粒子*、含量

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		室温	ガラスアンプル	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	アンプル	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	無色ガラスアンプル	6 ヶ月	変化なし
		50℃		3 ヶ月	
	光	キセノンランプ (2.5kW)		20 時間	変化なし

*：長期保存試験と加速試験のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤は強アルカリ性であるので他剤とは配合できない。また、pH が低下するとフェニトインの結晶を析出する。

pH 変動試験：

試料 pH 12.22（規格 pH 域約 12）

1/10N HCl 0.65mL 添加時の変化点 pH 10.71、移動指数 1.51、結晶析出

1/10N NaOH 10.0mL 添加時の最終 pH 12.73、移動指数 0.51、24 時間後の含量 99.7%

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

アレビアチン注 250mg：5mL [10 アンプル]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症）
- 経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後）
- 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性などにより異なるが、通常成人には、本剤 2.5～5mL（フェニトインナトリウムとして 125～250mg）を 1 分間 1mL を越えない速度で徐々に静脈内注射する。

以上の用量で発作が抑制できない時には、30 分後さらに 2～3mL（フェニトインナトリウムとして 100～150mg）を追加投与するか、他の対策を考慮する。

小児には成人量を基準として、体重により決定する。

本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り換える。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等があらわれた場合は過量になっているので、投与を直ちに中止すること。また、意識障害、血圧降下、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。〔10.2、13.1 参照〕
- 7.2 急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがある。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。〔9.1.1、9.1.2、9.8.1、11.1.7 参照〕

（解説）

- 7.1 フェニトイン投与中に、運動失調、構音障害といった精神神経系の症状や複視、眼振、眼筋麻痺のような眼症状があらわれることがある。これらの副作用は過量投与の徴候としてあらわれることが多く、通常投与の中止又は減量により消失する。また、フェニトインは有効血中濃度と中毒濃度が近接していて、かつ有効血中濃度付近ではわずかな投与量の増加で血中濃度が急激に上昇することが知られている。
- 7.2 フェニトインは拡張期脱分極や自動能を抑制するなど心筋に直接作用するため、急速に大量静注した場合には徐脈や刺激伝導障害（房室ブロック）やその他に心筋収縮力を抑制して血圧降下をひき起こすことがある^{2,3)}。また、急速静注により呼吸抑制がみられたとの報告がある⁴⁾。したがって、本剤を投与する際には注射部位及び注射速度に注意して、なるべく太い血管を選び、1分間 1mL（＝50mg/mL）を越えない速度で徐々に注射する⁵⁾。しかし、1分間 1mL を越えない速度でも心停止があらわれた例がある。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

フェニトインナトリウム静注の公表臨床文献のうち、発作型別の効果を記載したものの集計

発作型	国内文献			外国文献		
	例数	有効数	有効率 (%)	例数	有効数	有効率 (%)
てんかん発作重積症 (強直間代発作を含む)	27	23	85.2	106	98	92.4
焦点発作	4	4	100	20	10	50
精神運動発作	3	2	66.7	—	—	—
小型（運動）発作	1	1	100	—	—	—
混合型発作	5	4	80	—	—	—
その他の発作	5	3	60	—	—	—
計	45	37	82.2	126	108	85.7

(1975 年再評価申請資料)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

カルバマゼピン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタールなど

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：大脳皮質運動領域

作用機序：フェニトインナトリウムはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する⁶⁻⁹⁾。

また、本剤は神経膜を安定化し¹⁰⁾、シナプスにおける post-tetanic potentiation (PTP) を抑制する¹¹⁾。

これらのことから、本剤の抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている^{9,12)}。

フェニトインナトリウムをマウスに静注すると、最大電撃けいれん抑制作用は約 30 分後にピークとなり、その値は 1.5 時間持続し、以後徐々に減少する¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 抗最大電撃けいれん作用

フェニトインは、動物の最大電撃けいれんを著明に抑制する。本剤の抗最大電撃けいれん作用はフェノバルビタールよりややすぐれている。

フェニトインは他剤と比較して、防御係数 (PI) が大きいが、この事実はフェニトインの有用性を示唆していると考えられる¹⁴⁾。

表 抗最大電撃けいれん作用の比較

	動物種	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	TD ₅₀ (mg/kg)	防御係数 (PI)
フェニトイン	ラット	腹腔内	50	100	2.0
	ウサギ	皮下	60	180	3.0
	ネコ	腹腔内	10	40	4.0
フェノバルビタール	ラット	腹腔内	12	30	2.5
	ウサギ	皮下	15	35	2.3
	ネコ	腹腔内	2	5	2.5
トリメタジオン	ラット	腹腔内	350	400	1.1
	ウサギ	皮下	500	875	1.7
	ネコ	腹腔内	200	300	1.5

最大電撃の大きさ：ラット 150mA、ウサギ 300mA、ネコ 400mA

刺激時間：0.2 秒

PI (Protective Index)：TD₅₀ を ED₅₀ で割った比率

この数値が大きいほど急性中毒症状発現の危険性が小さい。

TD₅₀：50%の動物に神経毒症状を発現させる用量（50%中毒量）

ED₅₀：50%の動物に抗けいれん作用を発現させる用量（50%有効量）

②後発射（発作性放電）に対する作用

フェニトインには、動物の後発射（発作性放電）を抑制する傾向が認められる。例えば、ネコに対しフェニトインナトリウム 10mg/kg を静注したところ、大脳皮質刺激による後放電の持続時間を短縮した¹⁵⁾。また、ウサギにフェニトインを投与したところ、間脳（視床）刺激による後発射の閾値を著明に上昇させた¹⁶⁾。

③強縮後増強（PTP）*の抑制作用

フェニトインは、脊髄ネコの単シナプス性脊髄反射**に影響しないが、強縮後増強に対しては投与量に応じて抑制作用を示す¹¹⁾。

*：強縮後増強（post-tetanic potentiation）とは、シナプス前線維（後根）に対し、高頻度の、反復性の刺激を加えた場合、シナプス伝達が増強される現象である。フェニトインは、正常なシナプス伝達にはほとんど影響しないが、強縮後増強を著明に抑制する。

**：シナプス前線維（後根）を 1 回刺激したとき、シナプス後線維（前根）より得られる潜時の短い反射反応

④ナトリウム輸送に及ぼす影響

ラットの脳神経細胞の内側と外側のナトリウム濃度を測定した後、フェニトイン投与による影響を検討した。その結果、フェニトインは、脳細胞内のナトリウム含量を減らし、かつ細胞からのナトリウム放出率を増大させる事実がみいだされた¹⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般に成人の強直間代発作に対しては $10\sim 20\mu\text{g/mL}$ が目安として示されている^{18,19)}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中フェニトインの薬物動態パラメータ（健康成人、250mg 又は 125mg 1 回静脈内投与）²⁰⁾

C_{max}	$t_{1/2\beta}$ (h)
データなし	約 10

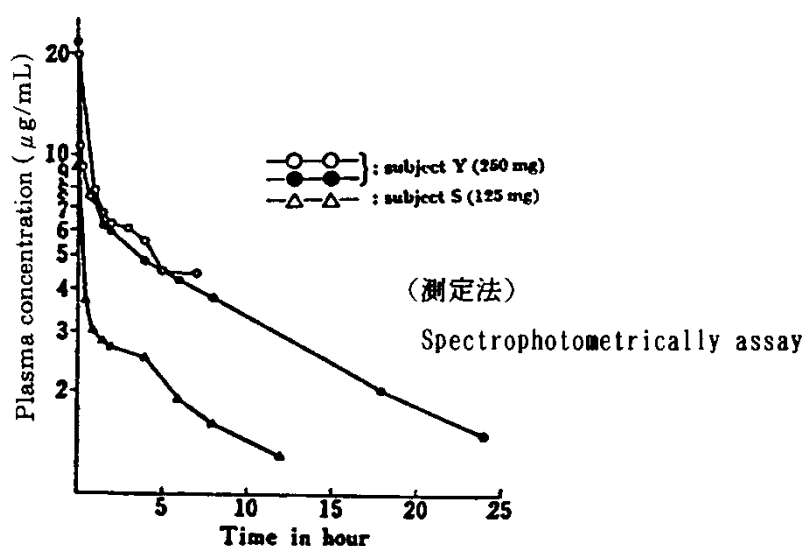


図 フェニトインナトリウム静注後の血漿中フェニトイン濃度推移

(3) 中毒域

$20\mu\text{g/mL}$ 以上

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

消失速度定数は 2-コンパートメントモデルにより算出。

分布容積は β 相の傾きを 0 時点に外挿して得た濃度と投与量より算出。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

$K_e = 0.196\text{h}^{-1}$ （健康成人、250mg 1 回静脈内投与）²⁰⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

$V_d = 33.3L$ 〔健康成人（体重 57kg）、250mg 1 回静脈内投与〕²⁰⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

脳内濃度/血漿中濃度比は $0.75^{21)}$ あるいは $1.04^{22)}$ であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

フェニトインを 200mg/日服用していた母親（それぞれの血漿中濃度は 6.6、4.3、6.5 $\mu\text{g/mL}$ ）から生まれた新生児の臍帯血濃度は 6.2、3.9、6.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、臍帯血/母体血濃度比は 0.94、0.91、1.05 で平均 0.97 ± 0.04 であった²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

フェニトインを服用していた母親 9 例の母体血清中濃度の範囲が 2.1～5.7（平均 4.5 ± 1.4 ） $\mu\text{g/mL}$ の例における母乳中濃度の範囲は 0.5～1.4（平均 0.8 ± 0.3 ） $\mu\text{g/mL}$ ）であり、血清中濃度との百分比は $18.1 \pm 5.0\%$ であった²⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

血液中から髄液への移行率は約 10%であった²⁵⁾。

(5) その他の組織への移行性

唾液への移行性：

入院中で長期にわたってフェニトインを服用している患者の唾液内濃度と血漿中濃度を測定したところ、両者の間には高度な有相関関係が認められた（ $r=0.94$ 、 t 検定： $p<0.001$ ）。唾液内濃度は血漿中濃度の約 10%であった²⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

約 90%（*in vitro*、ヒト血漿、約 20 $\mu\text{g/mL}$ 、限外ろ過法）²⁷⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓でフェニル基の一つが水酸化され、5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH)が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合される^{28,29)}。

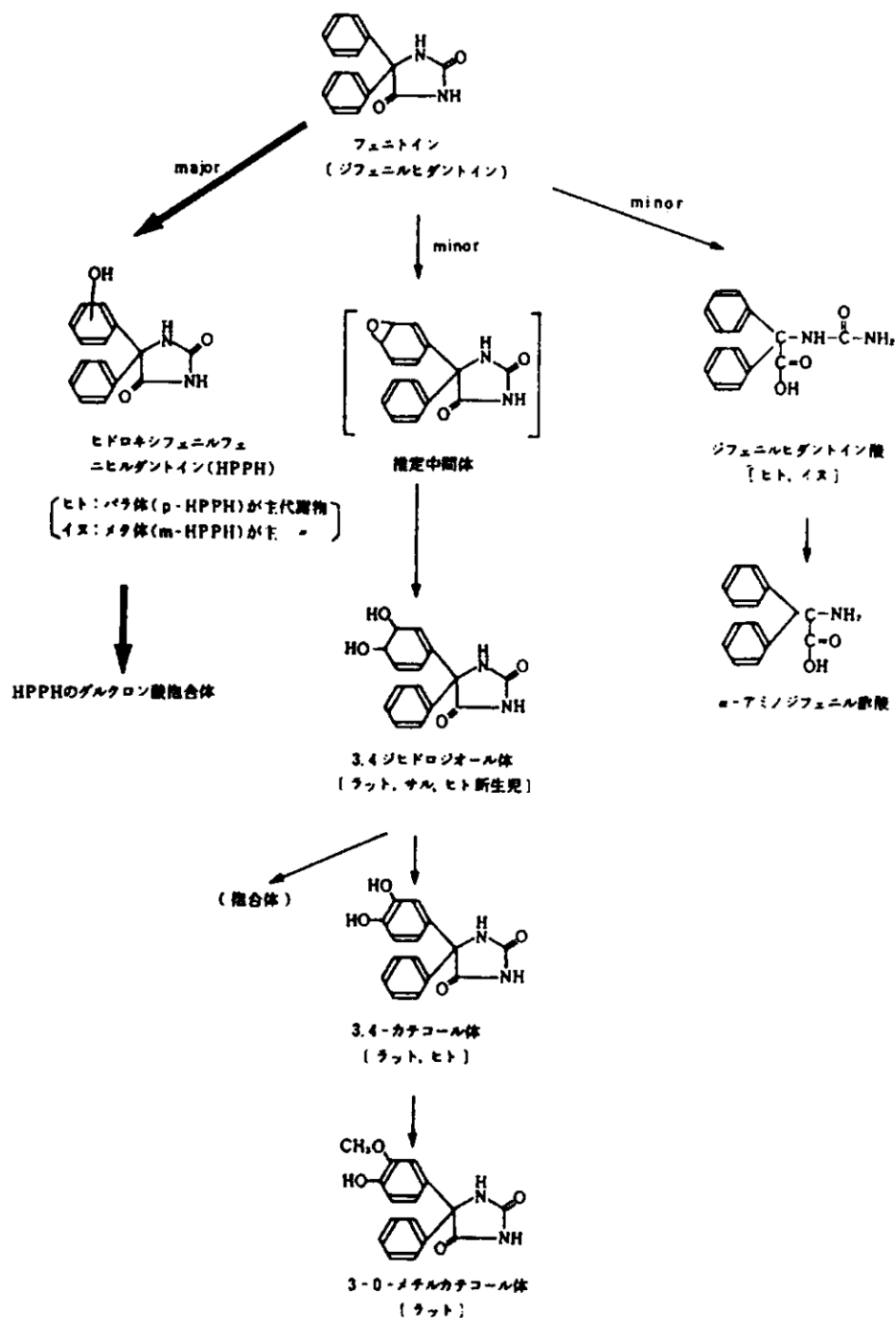


図 フェニトインの代謝経路

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

チトクローム P-450 分子種：主として CYP2C9 及び一部 CYP2C19³⁰⁾
 フェニトインは CYP3A、CYP2B6 の誘導作用を有する³¹⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

フェニトインの主代謝物 HPPH に薬理活性は認められない²⁸⁾。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主として尿中²⁰⁾

(2)排泄率

尿中排泄率は、総 HPPH として 24 時間以内に 54.0～58.0%、最終的に 82.4～93.0%、フェニトインとして 0.4～0.7%であった²⁰⁾（健康成人、250mg 1 回静脈内投与）。

(3)排泄速度

健康成人にフェニトイン 50～250mg を 1 回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに尿中に、最終的に排泄された総 HPPH の 57.8～67.1%が排泄され、48 時間までには 87.5～94.4%、72 時間までには 94.6～100%が排泄された²⁰⁾。

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、「2.5～5mL（フェニトインナトリウムとして 125～250mg）を静脈内注射し、発作が抑制できない場合、2～3mL（フェニトインナトリウムとして 100～150mg）を追加投与するか、他の対策を考慮する」である。

8. トランスポーターに関する情報

P 糖蛋白の誘導作用を有する。

9. 透析等による除去率

腹膜透析：急性中毒患者 1 例に灌流液 1,500mL を腹腔内に約 50 分貯液し、計 10,000mL を 1 クールとし、計 4 回、総計 43 時間にわたって腹膜透析を施行したところ、開始前の血中濃度 30.8μg/mL が開始 21 時間後に 7.3μg/mL、23 時間後に 3.5μg/mL となった³²⁾。

血液透析：慢性腎不全患者にホローファイバー型ダイアライザーを用い平均透析時間約 5 時間で計 10 回透析したときの 1 回のフェニトイン血中濃度の減少率は平均 21±4%であった³³⁾。

直接血液灌流：急性中毒患者に 4 時間の活性炭血液灌流を行ったところ、開始前の血中濃度 39.3μg/mL が、23.2μg/mL となった³⁴⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
- 2.2 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕〔11.1.7 参照〕
- 2.3 タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、マシテンタン、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビススタット、ドラビリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、エンシトレルビル、ニルマトレルビル・リトナビル、ミフェプリストン・ミソプロストール、リルピピリン、リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジパスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルピピリン、カボテグラビル、レナカパビルを投与中の患者〔10.1 参照〕

（解説）

- 2.2 フェニトイン投与による心停止が報告されている^{3,35-37)}。心停止には注射速度が関与（高濃度が心臓に達する）していると考えられており、注射速度の制限についても「V-3. 用法及び用量」の項に記載している。しかし、1mL/分（＝50mg/分）を超えない速度でも心停止がみられた例があることから、心疾患のある患者、高齢者、衰弱した患者ではさらに注射速度を遅くするなどの配慮が必要との指摘⁴⁾もされている。したがって、心疾患のある患者、とりわけ洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者には投与してはならない。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。
- 8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔9.1.1、9.8.2 参照〕
- 8.3 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。〔9.1.3、9.3、11.1.4、11.1.5、11.1.12 参照〕
- 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.5 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔11.1.10 参照〕

（解説）

- 8.1 抗けいれん剤は本来けいれん発作を抑制するものであるが、逆に他の発作を誘発することがある。フェニトインでは、欠神発作を誘発することが知られており、欠神発作（小発作）を有する混合発作の患者にフェニトインを投与すると欠神発作を誘発又は増悪することがある。
- 8.2 服用中の抗てんかん剤を急激に減量あるいは中止すると、てんかん重積状態があらわれることがある。てんかん重積状態は、「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は短い発作でも反復してその間の意識の回復がない状態」と定義され、いずれの場合でも発熱、呼吸循環障害などの重篤な全身症状を示し、生命の危険にさらされることがある。薬を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。

- 8.3 肝機能障害、腎障害、血液障害が報告されているので、連用中は患者の全身状態を把握し、定期的に肝機能検査、腎機能検査、血液検査を実施することが望ましい。
- 8.4 一般に、抗てんかん剤は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、その投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力の低下等があらわれることがある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚弱者

連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。また、心停止、呼吸停止が起こりやすい。[7.2、8.2、11.1.7 参照]

9.1.2 心疾患のある患者

心停止、呼吸停止が起こりやすい。[7.2、11.1.7 参照]

9.1.3 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.4 参照]

9.1.4 甲状腺機能低下症の患者

甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。

(解説)

9.1.1、9.1.2 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.1.4 フェニトイン投与により甲状腺ホルモンであるチロキシン (T_4) 及び 3,5,3'-トリヨードチロニン (T_3) が影響を受けるとの報告がある。血清 T_4 の濃度は、有意な低下を示すという報告³⁸⁻⁴¹⁾が多いが、血清 T_3 の濃度については、有意に低下するとの報告³⁸⁻⁴⁰⁾、有意な変化はないとする報告⁴¹⁾、あるいは有意に上昇するとの報告⁴²⁾もある。以上のようにフェニトインの甲状腺ホルモンに対する影響については一定した見解は得られていないが、本剤を甲状腺機能の低下している患者に投与する場合は、甲状腺機能の変動に注意する必要がある。

9.1.5 2型糖尿病の患者⁴³⁾、インスリンとクロルプロパミドで治療中の糖尿病患者⁴⁴⁾で、フェニトインを併用して高血糖を発現した例が報告されている。糖尿病以外の患者でも、フェニトインにより高血糖を発現した症例が報告されているが、血糖コントロールが重要である糖尿病の患者では、特に注意することが望ましいと考えられる。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。[8.3、11.1.5 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
- 9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
- 9.5.3 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
- 9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
- 9.5.5 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

（解説）

- 9.5.1 妊娠時に服用したフェニインと心奇形の関連が疑われるとする報告⁴⁵⁾がある。この報告は、心奇形のある330例について、妊娠中に投与された薬剤との関連性の程度を、奇形のない3,002例を対照群として調べたものである。個々の抗てんかん剤と奇形を有する新生児の出産との因果関係を本邦において調査したデータ⁴⁶⁾によると、フェニトインの単独投与例は26例あるが、奇形を有する新生児をみた妊娠例は全くなく、他剤との併用338例中51件すなわち15%に奇形を認めた。また、抗てんかん剤の併用数の増加が、催奇形性を高めることが示唆されている。妊娠3ヵ月までの総投与量及び1日最大投与量を奇形発現割合の関係からみると、フェノバルビタール、プリミドン、ジアゼパムでは投与量の増加とともに奇形発現割合が上昇することが認められたが、フェニトインでは投与量の増加と奇形発現割合の間に有意の関係は認められなかった。
- 9.5.2 フェニトインとプリミドンの併用で奇形発現割合が高いとの疫学調査結果の報告⁴⁷⁾がある。また、抗てんかん剤の投与量を必要最小限とし、多剤併用から単独投与への変更を心がけたところ（特にバルプロ酸とカルバマゼピンとの併用を避けた）、奇形発現割合が有意に低下したとの報告がある⁴⁸⁾。
- 9.5.3 妊娠中にフェニトイン等の抗てんかん剤を投与された母親から生まれた児に、神経芽細胞腫等の腫瘍がみられたとの報告が、9例報告されている⁴⁹⁾。うち7例は抗てんかん剤による奇形を伴う症例であった。
- 9.5.4 臨床的にフェニトイン⁵⁰⁾やヒダントイン系薬剤⁵¹⁾の単独投与により、また、フェニトインと他の抗てんかん剤との併用⁵²⁾により、新生児に出血傾向がみられたとの文献報告がある。機序に関しては、フェニトイン投与の母親の血中⁵³⁾や臍帯血中^{53,54)}でビタミンK依存性の凝固因子が活性低下（II、VII、IX、X）していたとの報告があり、これらの凝固因子の低下により出血傾向が生じるとされている。動物実験でもフェニトインはビタミンKに依存する凝固因子（II、VII、X）を抑制することが確認されており、その機序はワルファリンと類似していると考えられている⁵¹⁾。予防として分娩前の母親や出産直後の新生児へのビタミンK投与等が行われているが、必ずしも効果は十分ではなく、新生児の凝固能をチェックするなど適切な処置を行う必要があるとされている^{50,53)}。
- 9.5.5 フェニトインについて、妊娠中の血中濃度と葉酸濃度との間に有意な負の相関がみられたとの報告がある⁵⁵⁾。フェニトインは妊婦以外の患者へ投与した場合にも、血清葉酸値の低下がみられることがある。葉酸低下の機序としては、葉酸の腸管からの吸収阻害、葉酸代謝に関与する肝酵素の誘導による葉酸の消費等があげられている⁵⁶⁾。抗てんかん薬による治療を受けているてんかんの母親において、奇形を有する児を出産した母親と、正常児を出産した母親との葉酸濃度を比較したところ、奇形を有する新生児を出産した母親で葉酸濃度が低かったとの報告がある⁵⁷⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている²⁴⁾。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 心停止、呼吸停止が起こりやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[7.2、11.1.7 参照]

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。[8.2 参照]

(解説)

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。[16.4.2、16.7 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） アドシルカ マシテンタン オプスミット チカグレロル ブリリンタ アルテメテル・ルメファントリン リアメット配合錠 ダルナビル・コビススタット ブレジコビックス配合錠 ドラビリン ピフェルトロ ルラシドン ラツーダ リルピビルン エジュラント イサブコナゾニウム クレセンバ エンシトレルビル ゾコーバ ニルマトレルビル・リトナビル バキロビッド [2.3 参照]	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導による。
ミフェプリストン・ミソプロストール メフィーゴ [2.3 参照]	ミフェプリストンの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。本剤を中止してミフェプリストンを用いる場合は、本剤の影響がなくなるまで投与しないこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピビルン・テノホビル ア ラフェナミド・エムトリシタビ ン オデフシイ配合錠 [2.3 参照]	リルピビルン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が 低下することがある。	本 剤 の 肝 薬 物 代 謝 酵 素 (CYP3A) 及び P 糖蛋白誘導に よる。
ビクテグラビル・エムトリシタ ビン・テノホビル アラフェナ ミド ビクタルビ配合錠 [2.3 参照]	ビクテグラビル及びテノホビ ル アラフェナミドの血中濃 度が低下することがある。	
ダルナビル・コビススタット・ エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド シムツーザ配合錠 [2.3 参照]	ダルナビル、コビススタット及 びテノホビル アラフェナミ ドの血中濃度が低下するこ とがある。	
エルビテグラビル・コビスス タット・エムトリシタビン・テ ノホビル アラフェナミド ゲンボイヤ配合錠 [2.3 参照]	エルビテグラビル、コビスス タット及びテノホビル アラ フェナミドの血中濃度が低下 することがある。	
ソホスブビル・ベルパタスビル エプクルーサ配合錠 [2.3 参照]	ソホスブビル及びベルパタス ビルの血中濃度が低下するこ とがある。	
ソホスブビル ソバルディ レジパスビル・ソホスブビル ハーボニー配合錠 [2.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低 下することがある。	本剤の P 糖蛋白誘導による。
ドルテグラビル・リルピビルン ジャルカ配合錠 [2.3 参照]	ドルテグラビル及びリルピビ リンの血中濃度が低下するこ とがある。	本 剤 の 肝 薬 物 代 謝 酵 素 (CYP3A) 誘 導 作 用 及 び UGT1A1 誘導作用による。
カボテグラビル ボカブリア [2.2 参照]	カボテグラビルの血中濃度が 低下するおそれがある。	本剤の UGT1A1 誘導作用によ ると考えられている。
レナカパビル シュンレンカ [2.2 参照]	レナカパビルの血中濃度が低 下するおそれがある。	本 剤 の 肝 薬 物 代 謝 酵 素 (CYP3A) 誘導作用、P 糖蛋白 誘導作用及び UGT1A1 誘導作 用による。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペンツール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
バルプロ酸	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3) バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。 (4) バルプロ酸による高アンモニア血症のリスクが増加するとの報告がある。	(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 (4) 機序は不明である。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9 又は CYP2C19 を阻害する薬剤 アミオダロン クロラムフェニコール シメチジン スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール セリチニブ アシミニブ ニチシノン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール ジスルフィラム ジルチアゼム スルチアム パラアミノサリチル酸 メチルフェニデート エソメプラゾール		
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン 等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン アパルタミド レテルモビル	フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に CYP3A の基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合:シアリス、ザルティア） シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		本剤の肝薬物代謝酵素及び P 糖蛋白誘導による。
CYP3A 及び P 糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンバチニブ 等		本剤の P 糖蛋白誘導による。
P 糖蛋白の基質となる薬剤 グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ 等		本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル		本剤の UGT1A4 及び／又は P 糖蛋白誘導による。
ポサコナゾール		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
カスポファンギン		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起これらと考えられている。
ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）及び UGT1A1 誘導作用による。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アルペンダゾール	アルペンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド [11.2 参照]	くる病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミン D 不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝機能障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されることが考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注 1) フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。 [7.1、13.1 参照]

注 2) これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注 3) 本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明)

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が、投与中止後も再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.3 SLE 様症状 (頻度不明)

発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等の SLE 様症状があらわれることがある。

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆 (いずれも頻度不明)

[8.3、9.1.3 参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

劇症肝炎、著しい AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。 [8.3、9.3 参照]

11.1.6 間質性肺炎 (頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎 (肺臓炎) があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 心停止、心室細動、呼吸停止 (いずれも頻度不明)

注射速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがある。 [2.2、7.2、9.1.1、9.1.2、9.8.1 参照]

11.1.8 強直発作 (頻度不明)

11.1.9 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 (いずれも頻度不明)

11.1.10 小脳萎縮 (頻度不明)

長期投与例であらわれることがある。 [8.5 参照]

11.1.11 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.12 急性腎障害、間質性腎炎 (いずれも頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.13 悪性症候群 (頻度不明)

発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(解説)

11.1.2 過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome、DIHS) と呼ばれることもある。フェニトインの投与により、発疹が紅皮症様に移行した例¹⁵¹⁾、発疹、発熱、肝機能障害等の再燃がみられた例^{151,152)}、また、合併症として腎障害を伴った例¹⁵²⁾が報告されている。HHV-6 (6型ヒトヘルペスウイルス) 抗体価が上昇した症例¹⁵¹⁾やサイトメガロウイルスが検出された症例¹⁵²⁾もある。本剤投与 2～6 週間後に、発疹、発熱等がみられた場合には、DIHS の可能性も考慮して、肝機能検査値の異常や異型リンパ球出現など DIHS に特徴的な症状の発現に十分注意する必要がある。

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

Parker ら¹⁵³⁾はフェニトイン服用中に肝機能障害を認めた 23 例について総説しており、そのうち 9 例は致死的であった。これらの症例では、発疹が全例にみられ、落屑性皮膚炎が 66%、そう痒感が 60%、発熱が 90%、黄疸が 55%、リンパ節腫脹が 75%、肝腫が 65%、脾腫が 35%、出血傾向が 40%に認められている。また、臨床検査値では、血清ビリルビン、トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼの上昇が 70%にみられ、早期では白血球数は正常又は減少傾向を示すが、続いて著明な好酸球増多及び軽度のリンパ球増多を伴う白血球増加がみられたとされている。同様の総説は、Dreifuss ら¹⁵⁴⁾も報告しており、フェニトインの投与後 1～6 週間で発症することが多く、通常は中止後数週間で回復するが、場合により数ヵ月からまれに数年も遷延する例もあると報告している。好酸球増加、発疹、リンパ腫脹、発熱、落屑性皮膚炎等の症状がみられることから、アレルギー性肝障害と考えられている^{153,154)}。また、フェニトインによる肝機能障害は、肝細胞障害型が多いが、胆汁うっ滞型の症例も報告されている¹⁵³⁾。

11.1.7 心停止、心室細動、呼吸停止

フェニトインは拡張期脱分極や自動能を抑制するなど直接心筋に対して作用するため、急速に大量静注した場合には徐脈や刺激伝導障害 (房室ブロック) やその他に心筋収縮力を抑制して血圧低下をひき起こすことがある。静注が必要な場合は、てんかん重積状態や不整脈に際しての緊急治療時であるが、少なくとも静注速度は 1 分間 50mg 以下を守るべきで、心臓に高い濃度で接触するような急速な静注は避けるべきである⁵⁾。しかし、1 分間 50mg (注射液として 1mL) 以下の注射速度でも心停止がみられた例がある。

11.1.10 小脳萎縮

フェニトインの長期投与で小脳萎縮がみられた報告^{155,156)}があり、血中濃度の上昇が持続した例での報告があるため、血中濃度上昇と小脳萎縮との関連性が示唆されている。

また、小脳萎縮を示す症例の多くは、10 年以上、時には 20 年、30 年と長期にてんかんに罹病し、その間に比較的頻発する全般強直―間代発作をはじめ、ときには他の発作も併有し、フェニトインとバルビツール酸系化合物など多種類の抗てんかん薬を服用している患者であった¹⁵⁷⁾とされている。

11.1.11 横紋筋融解症

フェニトインを投与した患者で、因果関係が否定できない横紋筋融解症の症例が報告されている。いずれも投与中止や血液透析等の処置により、回復又は軽快している。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液	巨赤芽球性貧血
肝臓	AST・ALT・ γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動（ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス（asterixis）等）、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪
消化器	歯肉増殖 ^{注1)}
骨・歯 ^{注2)}	くる病 ^{注3)} 、骨軟化症 ^{注3)} 、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清T ₃ 、T ₄ 値等）の異常、高血糖
その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG等）

注1) 連用により、歯肉増殖があらわれることがある。

注2) 連用により、これらの症状があらわれることがあるので、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。

注3) [10.2 参照]

（解説）

血液－巨赤芽球性貧血

巨赤芽球性貧血は、ビタミンB₁₂又は葉酸の欠乏によって起こる貧血であるが、抗てんかん剤投与による巨赤芽球性貧血は患者の血清葉酸濃度が低下することが原因であると考えられている。抗てんかん剤の投与により葉酸欠乏が生じる正確な機序は不明であるが、以下の説が述べられている⁵⁶⁾。

- 1) フェニトインは葉酸の腸管からの吸収を阻害する。
- 2) フェニトインが葉酸代謝に関与する肝の酵素を誘導し、葉酸の消費を早める。
- 3) フェノバルビタールとプリミドンと葉酸と同じピリミジン環をもつので、競合作用により葉酸を低下させる。

腎臓

フェニトインの投与により急性腎不全¹⁵⁸⁾、間質性腎炎^{159,160)}、蛋白尿¹⁶¹⁾等の重篤な腎障害が報告されている。これらの報告は、フェニトイン投与後48時間¹⁵⁸⁾、約3週間^{159,161)}、1ヵ月¹⁶⁰⁾と、比較的短期間に全身症状を伴って発生しており、フェニトインによる過敏反応と考えられている。しかし、一方でフェニトインを長期投与していた患者で間質性腎炎を発症した症例¹⁶²⁾も報告されている。

消化器－歯肉増殖

フェニトインの投与により歯肉（はぐき）増殖があらわれることがあり、特に小児や女性に多く出現する。治療開始後1～3ヵ月頃に前面歯肉、特に歯間部に潮紅を伴う軽い腫脹を生じ、やがて半球状に硬い腫瘤を形成し、さらに口内清潔の欠如、歯牙の脱落に導くことがある。病理組織所見では、歯肉上皮の肥厚と線維性組織の束状の増殖、血管の拡張が認められ、炎症細胞の浸潤が認められる^{163,164)}。歯肉増殖の発現頻度は、50～70%との報告が最も多いが、0～84.5%と報告によりバラツキが多い¹⁶³⁾。フェニトインの発症状況と投与期間、投与量との相関性については、否定的な報告もみられるが、一方で重症例ほど投与期間が長いとの報告やフェニトインの血漿中濃度や唾液中濃度と重症度が相関するとの報告もあり、これらのことから、漫然とした長期投与は避けて、症状を早期に発見することが重要とされている^{163,164)}。

歯肉増殖は投薬を中止すればある程度消退するが、中止困難な場合もある。歯肉増殖の増悪因子として歯周疾患が認められており、歯垢や歯石等のプラークコントロールにより症状が改善する。したがって、本剤投与中はブラッシング指導を行うことが重要である^{163,164)}。高度の場合には外科的処置が講じられることもあるが、歯肉切除後フェニトインの投与を続けると、増殖が切除前より進行が速い場合もあるといわれている¹⁶⁵⁾。

機序として、内分泌機能異常説、アレルギー説、毛細血管拡張説等が言われており、フェニトインのカルシウム代謝への影響が関与している可能性も考えられている^{163,164)}。

骨・歯－くる病、骨軟化症

抗てんかん剤の骨代謝障害の発症機序は、いくつかの説が挙げられているが、確立された機序はない。抗てんかん剤による小腸でのカルシウム吸収障害による血清カルシウムの低下、それに続く甲状腺機能亢進による骨吸収の亢進、食餌中のビタミン D の不足、日光露出不足、骨組織への直接作用、患者の素因等の要因も考えられている¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁾。抗てんかん剤の投与によるくる病や骨軟化症は、臨床検査上では血清カルシウム・リン・ビタミン D の低下、ALP の上昇が認められるのが特徴であり、臨床的には他の要因によるくる病や骨軟化症とほぼ同じで、脱灰や骨皮質の非薄化、さらに骨変形や骨折がみられる¹⁶⁹⁾。

歯・骨－歯牙の形成不全

フェニトインの長期投与患者で歯根/歯冠の長さの比が対照群に比較して小さく、歯根の形成に薬物が何らかの影響を与えることを示唆する報告がされている¹⁷⁰⁾。さらに、フェニトインの投与による動物実験でも歯が短い、あるいは切歯が小さいという結果が報告されており、フェニトインが歯牙の形成異常に関与していることが示唆されている¹⁷¹⁾。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	国内	外国	総計
観察例数	45 例	96 例	141 例
発現件数	17 件 (37.8%)	0 件	17 件 (12.1%)

(1975年再評価申請資料)

副作用の種類	延発現件数(%)		
	国内	外国	計
血管痛	9(20.0)	—	9(6.4)
運動失調	3(6.7)	—	3(2.1)
口渇	2(4.4)	—	2(1.4)
倦怠感	1(2.2)	—	1(0.7)
舌のもつれ	1(2.2)	—	1(0.7)
不安定感	1(2.2)	—	1(0.7)
計	17(37.8)	—	17(12.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下を認め、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。〔7.1、10.2 参照〕

13.2 処置

特異的解毒剤は知られていない。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

(解説)

13.1 急性の中毒症状は用量依存性で、血中濃度と相関して出現する。20 μ g/mL 以上では水平・回転性の眼振、25～30 μ g/mL 付近では小脳性の運動失調や歩行失調・歩行困難、構音障害、さらに進むと脳波の徐波化、精神機能の低下がみられ、40 μ g/mL に近づくと嗜眠状態や意識障害が出現する。また、静脈内に急速に投与した場合などには、徐脈、低血圧、ショックになり、ときに心室細動、心停止になることがある。主な中毒症状は、中枢神経、特に小脳前庭障害で、小脳失調、眼振、反射亢進、構音障害、過度屈曲、嗜眠、言語不明瞭、悪心・嘔気・嘔吐等がみられる。昏睡状態になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することもある。また、ジスキネジア、舞蹈病等の不随意運動が四

肢・軀幹・顔面に出現することがある。さらにけいれんや一過性の片麻痺、精神機能の低下、抑うつ状態、行動異常、自発性低下や発作の増悪をみる場合もある¹⁷²⁾。

- 13.2 中毒時には症状に応じて人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行う。また、蛋白結合率が90%と高いことから効果は小さいが、重症の場合には、血液透析等が有効なことがある¹⁷²⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は強アルカリ性であるので、他剤とは配合できない。また、pHが低下するとフェニトインの結晶を析出する。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内又は血管周辺には注射しないこと。

- 14.2.2 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。

- 14.2.3 静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

- 14.2.4 静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起こり、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

- 14.2.5 静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。

(解説)

- 14.2.1、14.2.2 フェニトインは非水溶性のため、本剤は強アルカリ性(pH約12)でかつ高浸透圧(浸透圧比約29)である。このため、動物実験において動脈注射では発赤、腫脹、血栓などの組織障害を起こし、さらに尖端部が壊死に至ることが認められている。誤って動注し、末梢のチアノーゼをきたしたが、ヘパリン、ウロキナーゼによる抗凝固線溶療法で回復したとの報告がある¹⁷³⁾。

また、ウサギによる25mg/kg投与の実験で、静注で32.9µg/mL、経口投与で12.6µg/mLの最高血中濃度を示すのに比べて、筋注では最高4.7µg/mLにしか達せず、血中濃度が上昇しにくいことが認められており、前記局所障害性の問題と有効性の両面から筋注してはならない¹⁷⁴⁾。

- 14.2.3- 14.2.5 本剤は強アルカリ性(pH約12)でかつ高浸透圧(浸透圧比約29)であるため、静脈内投与により血管痛があらわれることがある。血管外への漏出が明らかでない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が認められ、次第に遠位部に広がり、重篤な場合は壊死に至ることもある^{175,176)}。

このような静脈内投与時の障害はpurple glove syndromeと呼ばれている¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。

- 15.1.2 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。

- 15.1.3 本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。

- 15.1.4 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

(解説)

15.1.1 フェニトインの投与中の免疫グロブリン異常の報告は比較的多く、個々の免疫グロブリンについてまとめると以下のようになり、結果は必ずしも一致しているとはいえない。

IgA：減少例と増加例の両者を認めた報告¹⁷⁸⁾、又は、むしろ増加例を多く認めた報告¹⁷⁹⁾もみられる。しかし、一般に減少例の報告が多い¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾。

IgM：減少例が報告¹⁸²⁾されているが、正常範囲との報告¹⁷⁸⁾がある。逆にフェニトインなどの抗てんかん剤投与で増加を認めた報告¹⁷⁹⁾もあり、一致した結果は得られていない。

IgG：減少例¹⁸²⁾、増加例^{179,182)}、特に変化のみられないとの報告¹⁷⁸⁾があり、一致した結果となっていない。

15.1.2 経腸栄養剤投与中の患者で、フェニトイン血中濃度が低下したとの報告^{183,184)}があるが、影響を否定する報告¹⁸³⁾もある。変動要因としていくつか考えられているが、発現機序は明らかになっていない^{183,184)}。

15.1.3 抗てんかん薬に関連した発疹が認められた12歳以上の患者1,875例について交差反応性を検討した調査の結果、交差過敏症が認められたとの報告¹⁸⁵⁾がある。

15.1.4 米国食品医薬品局（FDA）のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

【呼吸・循環器系に対する作用】

イヌに 5～25mg/kg のフェニトインナトリウムを静注して、一過性の血圧降下及び呼吸抑制が認められた¹⁸⁶⁾。

【消化器系及び平滑筋に対する作用】

摘出したウサギの小腸¹⁸⁷⁾、ヒト及びイヌの腸管¹⁸⁸⁾、ウサギの子宮¹⁸⁹⁾を用いた実験において、フェニトインはこれらの摘出臓器の収縮を抑制した。

【血糖に及ぼす影響】

イヌに 5～25mg/kg のフェニトインナトリウムを静注した結果、血糖値は 30 分後に 64%増加したが、100 分後には正常値に回復した。血中遊離脂肪酸も血糖上昇と平行して約 2 倍に増加した¹⁹⁰⁾。

また、ラット摘出脾臓の灌流実験において、フェニトインはグルコース負荷によるインスリン分泌を抑制した¹⁹¹⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

①LD₅₀(mg/kg)¹⁹²⁾

動物種 \ 投与経路	静脈内	腹腔内
マウス	—	200
ラット	—	280
ウサギ	125	—

②最小致死量(MLD : mg/kg)¹⁹²⁾

動物種 \ 投与経路	静脈内	経口
ラット	160	>2,200
イヌ	90	—

(2) 反復投与毒性試験

ラットにフェニトインナトリウムを 50mg/kg 週 2 回ずつ、生後 3 日目から 5 週間腹腔内投与した¹⁹³⁾。その結果、対照と比較して肝、腎、肺、心、脾などの各臓器重量には影響がみられなかった。雄ラットでは、副腎、甲状腺、胸腺の重量増加が認められた。雌ラットでは、胸腺は肥大したが副腎、甲状腺には影響がみられなかった。歯肉組織及び皮膚組織に病理学的変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

(マウス)

A/J 系マウスに対し、50mg/kg のフェニトインを皮下投与したところ、口蓋裂及び兔唇を伴う口蓋裂が 42.8% に認められた。ただし A/J 系マウスのこのような奇形の自然発生率は 8～10% であるといわれる。前記の実験結果では、12.5mg/kg のフェニトインを皮下投与した場合の口蓋裂の発生頻度は 2% で少なかった¹⁹⁴⁾。

また、Swiss-Webster 系マウスの妊娠 11 日目から 13 日目までフェニトインを投与した結果、口蓋裂は 15.2% 出現したが、A/J 系の場合より少なかった。なお、長骨の長さは異常なく、骨格異常は認められなかった¹⁹⁵⁾。

別の報告では、Swiss-Webster 系マウスの妊娠 9 日目から 15 日目までフェニトインを腹腔内投与した結果、開眼、指欠損症、兔唇、口蓋裂、水腎症、水頭症などの奇形が認められた。さらに、フェニトインの代謝物についても催奇形性を検討したが、認められなかった¹⁹⁶⁾。

(ラット)

Sprague-Dawley 系ラットに対し、150 ないし 200mg/kg のフェニトインを腹腔内又は皮下に投与した結果、水頭症、水腎症、口蓋裂などの奇形が認められた。ただし奇形の発生率はマウスの場合より低かった¹⁹⁷⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アレビアチン注 250mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：フェニトイン 劇薬

2. 有効期間

3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 アレビアチン注射液	1978 年 5 月 18 日	(54AM) 第 671 号	1970 年 7 月 18 日	1981 年 9 月 1 日
販売名変更 アレビアチン注 250mg	2003 年 2 月 27 日 (代替新規承認)	21500AMZ00091	2003 年 7 月 4 日	2003 年 8 月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アレビアチン注 250mg	1132400A1033	1132400A1033	100612401	620000188

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI 文献

1. 引用文献

- 1) Agarwal S. P., et al.: J. Pharm. Sci. 1968; 57: 1434-1435 (PMID: 5677356)
- 2) Louis S., et al.: Am. Heart. J. 1967; 74: 523-529 (PMID: 6047775)
- 3) Russell M. A. & Bousvaros G.: JAMA. 1968; 206: 2118-2119 (PMID: 5754934)
- 4) Earnest M. P., et al.: JAMA. 1983; 249: 762-765 (PMID: 6823029)
- 5) 首藤 勇: 臨床医のための抗不整脈薬の使い方. 新興医学出版. 1978; 181-189
- 6) Swinyard E. A.: J. Am. Pharm. Assoc. 1949; 38: 201-204 (PMID: 18119733)
- 7) Swinyard E. A., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952; 106: 319-330 (PMID: 13000628)
- 8) Goodman L. S., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953; 108: 168-176 (PMID: 13062087)
- 9) Rall T. W. & Schleifer L. S.: GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press. 1990; 436-444
- 10) Korey S. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951; 76: 297-299 (PMID: 14827905)
- 11) Esplin D. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957; 120: 301-323 (PMID: 13476353)
- 12) Toman J. E. P.: Neurology. 1951; 1: 444-460 (PMID: 14899586)
- 13) Ensor C. R., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959; 100: 133-135 (PMID: 13634061)
- 14) Toman J. E. P., et al.: J. Neurophysiol. 1946; 9: 231-239 (PMID: 21028165)
- 15) Schallek W., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1963; 112: 813-817 (PMID: 13976656)
- 16) Gangloff H., et al.: Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1957; 9: 43-58 (PMID: 13404933)
- 17) Woodbury D. M.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1955; 115: 74-95 (PMID: 13264059)
- 18) Kutt H., et al.: JAMA. 1968; 203: 969-972 (PMID: 5694319)
- 19) 清野昌一: 臨床精神医学. 1978; 7: 269-281
- 20) Suzuki T., et al.: Chem. Pharm. Bull. 1970; 18: 405-411 (PMID: 5438584)
- 21) Vajda F., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1974; 15: 597-603 (PMID: 4841972)
- 22) Houghton G. W., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1975; 9: 73-78 (PMID: 1233256)
- 23) 横地健治ほか: 日本新生児学会雑誌. 1981; 17: 325-332
- 24) 鈴木喜八郎ほか: 周産期医学. 1979; 9: 1259-1264
- 25) 宮本侃治: 小児科臨床. 1976; 29: 514-523
- 26) 風祭 元ほか: 脳と発達. 1979; 11: 611-616
- 27) Hooper W. D., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1974; 15: 276-282 (PMID: 4815953)
- 28) Butler T. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957; 119: 1-11 (PMID: 13457357)
- 29) Maynert E. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1960; 130: 275-284 (PMID: 13768600)
- 30) Bajpai M., et al.: Drug Metab. Dispos. 1996; 24: 1401-1403 (PMID: 8971149)
- 31) Faucette S. R., et al.: Drug Metab. Dispos. 2004; 32: 348-358 (PMID: 14977870)
- 32) 太田保之ほか: 臨床精神医学. 1977; 6: 547-554
- 33) 平井美也ほか: 脳と発達. 1983; 15: 153-154 (PMID: 6849706)
- 34) 森川則文ほか: 臨床薬理. 1992; 23: 469-474
- 35) Unger A. H. & Sklaroff H. J.: JAMA. 1967; 200: 335-336 (PMID: 6071476)
- 36) Gellerman G. L. & Martinez C.: JAMA. 1967; 200: 337-338 (PMID: 6071477)
- 37) Zoneraich S., et al.: Am. Heart J. 1976; 91: 375-377 (PMID: 56883)
- 38) Hansen J. M., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 39: 785-789 (PMID: 4213428)
- 39) Liewendahl K., et al.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1976; 36: 141-144 (PMID: 179126)
- 40) Fichsel H., et al.: Epilepsia. 1978; 19: 323-336 (PMID: 81129)
- 41) Heyma P., et al.: Clin. Endocrinol. 1977; 6: 369-376 (PMID: 872445)
- 42) 山本智英: 大阪大学医学雑誌. 1974; 26: 151-158
- 43) Carter B. L., et al.: Am. J. Hosp. Pharm. 1981; 38: 1508-1512 (PMID: 7294047)
- 44) Britton H. L., et al.: Drug Intell. Clin. Pharm. 1980; 14: 544-547
- 45) Bracken M. B.: New Engl. J. Med. 1986; 314: 1120 (PMID: 3960086)
- 46) 大熊輝雄ほか: 神経研究の進歩. 1979; 23: 1247-1263
- 47) 兼子 直ほか: 精神薬療基金研究年報. 1992; 第 23 集: 89-96
- 48) 兼子 直ほか: 精神薬療基金研究年報. 1991; 第 22 集: 88-94
- 49) Lipson A., et al.: Cancer. 1985; 55: 1859-1862 (PMID: 3978571)
- 50) 鈴木朗子ほか: 臨床麻酔. 1997; 21: 1767-1768
- 51) Solomon G. E., et al.: Neurology. 1972; 22: 1165-1171 (PMID: 4673559)
- 52) 山田雅明ほか: 小児科臨床. 1990; 43: 1899-1902

- 53) 伊原由幸ほか: 産婦人科の進歩. 1990; 42: 118-120
- 54) 伊原由幸ほか: 日本新生児学会雑誌. 1989; 25: 675-683
- 55) Hiilesmaa V. K., et al.: Br. Med. J. 1983; 287: 577-579 (PMID: 6411231)
- 56) 松本博之: 医学のあゆみ. 1977; 100: 429-430
- 57) Ogawa Y., et al.: Epilepsy Res. 1991; 8: 75-78 (PMID: 2060505)
- 151) 掛水夏恵ほか: 皮膚科の臨床. 2002; 44: 53-57
- 152) Aihara M., et al.: Br. J. Dermatol. 2001; 144: 1231-1234 (PMID: 11422048)
- 153) Parker W. A., et al.: Neurology. 1979; 29: 175-178 (PMID: 571061)
- 154) Dreifuss F. E., et al.: Epilepsia. 1987; 28: S23-S29 (PMID: 3121292)
- 155) 早川正樹ほか: 精神医学. 2000; 42: 1175-1180
- 156) 後藤公文ほか: 神経内科. 1995; 43: 355-357
- 157) 山内俊雄: てんかん学の進歩, No.1. 岩崎学術出版. 1987; 204-217
- 158) Agarwal B. N., et al.: Nephron. 1977; 18: 249-251 (PMID: 857181)
- 159) Hyman L. R., et al.: J. Pediatr. 1978; 92: 915-920 (PMID: 660357)
- 160) Sheth K. J., et al.: J. Pediatr. 1977; 91: 438-441 (PMID: 894414)
- 161) Messiaen T. G., et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 2723-2725 (PMID: 9430880)
- 162) 三田達雄ほか: 精神医学. 1981; 23: 824-826
- 163) 奥富 直: 医薬ジャーナル. 1999; 35: 884-889
- 164) 大石啓一ほか: 調剤と情報. 1997; 3: 1561-1566
- 165) 小林清史ほか: 薬物療法. 1968; 1: 681-690
- 166) 小野寺憲治ほか: 東北大学歯学雑誌. 1998; 17: 84-91
- 167) 鈴木達也ほか: 精神医学. 1991; 33: 601-608
- 168) 五十嵐良雄ほか: 精神医学. 1983; 25: 1171-1179
- 169) 三牧孝至ほか: 臨床薬理. 1977; 8: 453-463
- 170) Girgis S. S., et al.: J. Dent. Res. 1977; 56: B182
- 171) Staple P. H., et al.: Calcif. Tiss. Res. 1975; 17: 235-248 (PMID: 1170925)
- 172) 吉岡伸一ほか: 医薬ジャーナル. 1997; 33: 839-846
- 173) 松村 一ほか: 総合臨床. 1992; 41: 3077-3081
- 174) Wilensky A. J., et al.: Neurlogy. 1973; 23: 318-324 (PMID: 4735182)
- 175) 矢澤省吾ほか: 神経内科. 1999; 50: 397-400
- 176) 遠藤千恵ほか: 脳と発達. 2001; 33: 442-444 (PMID: 11565557)
- 177) Snelson C., et al.: Crit. Care Nurse. 2000; 20(3): 54-61 (PMID: 11876214)
- 178) 福井智恵子ほか: 臨床免疫. 1975; 7: 1249-1252
- 179) 牛島廣治ほか: 小児科臨床. 1977; 30: 1738-1742
- 180) Aarli J. A.: Arch. Neurol. 1976; 33: 296-299 (PMID: 1259644)
- 181) Seager J., et al.: Lancet. 1975; ii: 632-635 (PMID: 52004)
- 182) 矢吹聖三: 臨床免疫. 1973; 5: 203-211
- 183) Au Yeung S. C. S., et al.: Ann. Pharmacother. 2000; 34: 896-905 (PMID: 10928402)
- 184) 鈴木道子ほか: TDM 研究. 1994; 11: 263-264
- 185) Hirsch L. J., et al.: Neurology. 2008; 71: 1527-1534 (PMID: 18981374)
- 186) Haury V. G., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1940; 68: 36-40
- 187) Druckman R., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955; 90: 173-176 (PMID: 13273387)
- 188) Vanasin B., et al.: Clin. Res. 1969; 17: 597
- 189) Drake M. E., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. 1939; 43: 288-291
- 190) Sanbar S. S., et al.: Diabetes. 1967; 16: 533
- 191) Levin S., et al.: Clin. Res. 1970; 18: 364
- 192) Spector W. S.: Handbook of Toxicology (Vol.1, Acute Toxicities). 1956; 106
- 193) Nakamura K. & Masuda Y.: Arch. Int. Pharmacodyn. 1966; 162: 255-264 (PMID: 4226175)
- 194) Massey K M.: J. Oral. Ther. Pharm. 1966; 2: 380-385 (PMID: 5949015)
- 195) Gibson J. E., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968; 128: 905-909 (PMID: 5668153)
- 196) Harbison R. D., et al.: Teratology. 1969; 2: 305-311 (PMID: 5362424)
- 197) Harbison R. D., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 1972; 22: 193-200 (PMID: 5048049)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フェニトイン注射剤は、米国で販売、英国で承認されている。（2023 年 12 月時点）

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)

<https://sumitomo-pharma.jp/>