

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

抗てんかん剤

劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品^{注1}、処方箋医薬品^{注2}

フェニトイン/フェノバルビタール配合錠

ヒダントール[®]D 配合錠**ヒダントール[®]E 配合錠****ヒダントール[®]F 配合錠**HYDANTOL[®] COMBINATION TABLETS

剤	形	素錠				
製 剤 の 規 制 区 分		劇薬、向精神薬（第三種向精神薬） 習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）				
規 格 ・ 含 量		(1錠中)				
			成分名	日本薬局方 フェニトイン	日本薬局方 フェノバルビタール	日本薬局方安息香酸 ナトリウムカフェイン
		販売名				
		ヒダントールD配合錠	16.667mg	8.333mg	16.667mg	
		ヒダントールE配合錠	20.833mg	8.333mg	16.667mg	
		ヒダントールF配合錠	25mg	8.333mg	16.667mg	
一 般 名		和名： フェニトイン（JAN） フェノバルビタール（JAN） 安息香酸ナトリウムカフェイン（JAN） 洋名： Phenytoin（JAN） Phenobarbital（JAN） Caffeine and Sodium Benzoate（JAN）				
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：2009 年 7 月 1 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009 年 9 月 25 日（販売名変更による） 販売開始年月日：1959 年 8 月 1 日				
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売元：藤永製薬株式会社 販 売 元：第一三共株式会社				
医薬情報担当者の連絡先						
問 い 合 わ せ 窓 口		第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp				

本 IF は 2024 年 2 月改訂（第 2 版）の電子添文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。

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081100917

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

(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、IF 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 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 IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 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 IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF 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（<http://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 IF 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 IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 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. IF とは

IF 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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 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 IF 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 IF 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。

IF 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. IF の利用にあたって

電子媒体の IF 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 IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF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、IF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、IF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

IF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。IF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IF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、IF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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	15
3. 製品の製剤学的特性	2	(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	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	16
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	16
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	16
6. RMP の概要	2	12. その他	16
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	17
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	17
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	17
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	17
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	17
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	17
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	17
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	17
(3) システム	3	(1) 臨床データパッケージ	17
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	17
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	17
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	17
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	17
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	17
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	18
(2) 溶解性	5	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	18
(3) 吸湿性	5	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	18
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	18
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	19
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
IV. 製剤に関する項目	8	(3) 作用発現時間・持続時間	19
1. 剤 形	8	VII. 薬物動態に関する項目	20
(1) 剤形の区別	8	1. 血中濃度の推移	20
(2) 製剤の外観及び性状	8	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(3) 識別コード	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(4) 製剤の物性	8	(3) 中毒域	21
(5) その他	8	(4) 食事・併用薬の影響	21
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	21
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	21
(2) 電解質等の濃度	9	(2) 吸収速度定数	21
(3) 熱 量	9	(3) 消失速度定数	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力 価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4) クリアランス	21
(5) 分布容積	21
(6) その他	21
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
(1) 解析方法	22
(2) パラメータ変動要因	22
4. 吸 収	22
5. 分 布	22
(1) 血液－脳関門通過性	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	22
(3) 乳汁への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	23
(6) 血漿蛋白結合率	23
6. 代 謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等） の分子種、寄与率	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	23
7. 排 泄	24
8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	25
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
(1) 合併症・既往歴等のある患者	27
(2) 腎機能障害患者	27
(3) 肝機能障害患者	28
(4) 生殖能を有する者	28
(5) 妊婦	28
(6) 授乳婦	28
(7) 小児等	28
(8) 高齢者	28
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	31
8. 副作用	35
(1) 重大な副作用と初期症状	35
(2) その他の副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37

(1) 臨床使用に基づく情報	37
(2) 非臨床試験に基づく情報	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
(1) 薬効薬理試験	38
(2) 安全性薬理試験	38
(3) その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 遺伝毒性試験	39
(4) がん原性試験	39
(5) 生殖発生毒性試験	39
(6) 局所刺激性試験	39
(7) その他の特殊毒性	39
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
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	40
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	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
XI. 文 献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
XIII. 備 考	45
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	45
(1) 粉碎	45
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	45
2. その他の関連資料	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒダントール D 配合錠・E 配合錠・F 配合錠は東京大学医学部附属病院薬剤部において、精神神経科、小児科、脳神経外科におけるてんかん患者の処方箋調査を行い、高頻度の処方を検討した結果得られた約束処方を製品化した製剤として、1959 年 8 月に発売している。

安息香酸ナトリウムカフェインは、フェノバルビタールによる眠気を防止する目的で配合している。

なお、医療事故防止対策として「ヒダントール D」から「ヒダントール D 配合錠」に、「ヒダントール E」から「ヒダントール E 配合錠」に、「ヒダントール F」から「ヒダントール F 配合錠」に、それぞれ販売名の変更を申請し、2009 年 7 月に承認された。

<参考>

フェニトイン

1908 年 Biltz H により合成された。当初は催眠薬としての効果が検討されていたが、1937 年 Putnam 及び Merrit により、当時ようやく進歩してきた電気刺激による抗けいれん効果判定法を用いて、フェニトインが強力な抗けいれん効果を有し、かつ催眠や運動抑制効果は非常に少ないことが猫について見出され、さらにてんかん患者に対しても有効であることがはじめて報告された抗てんかん薬である¹⁾。

フェノバルビタール

1912 年 Hoerlein が創製し、同年 Bayer 社から Luminal の名で発売されたバルビツール酸系催眠薬である。てんかん、不眠症、不安緊張状態の鎮静に用いられる。

安息香酸ナトリウムカフェイン

1881 年 Tanret が、カフェインは有機酸塩すなわち安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウムなどと易溶性塩を形成し、経口投与及び注射剤として用いられることを発表して以来、急速に用いられるようになった。Higuchi らはカフェインが安息香酸ナトリウム液に溶けるのは、1:1 の分子化合物を作っているものと考えたが確証は得ていない。

2. 製品の治療学的特性

- (1) てんかん発作抑制メカニズムの異なるフェニトインとフェノバルビタールを配合することにより、抗てんかん作用の増強や各種てんかん発作に対する効果が期待できる。
- (2) 部分発作、全般発作などのけいれん発作、精神運動発作、自律神経発作に有効である。
- (3) 1 錠中の主薬含有量が少量であるため、個々の患者にあわせた投与量の微量調整が可能である。
- (4) 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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、過敏症症候群、SLE 様症状、依存性、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、呼吸抑制、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、悪性症候群があらわれることがある。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

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

ヒダントール®D 配合錠

ヒダントール®E 配合錠

ヒダントール®F 配合錠

(2)洋 名

HYDANTOL® D COMBINATION TABLETS

HYDANTOL® E COMBINATION TABLETS

HYDANTOL® F COMBINATION TABLETS

(3)名称の由来

ヒダントールという名称はヒダントイン誘導体に由来している。

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

フェニトイン (JAN)

フェノバルビタール (JAN)

安息香酸ナトリウムカフェイン (JAN)

(2)洋 名 (命名法)

Phenytoin (JAN)

Phenobarbital (JAN)

Caffeine and Sodium Benzoate (JAN)

(3)ステム

フェニトイン

抗てんかん薬、ヒダントイン誘導体：-toin

フェノバルビタール

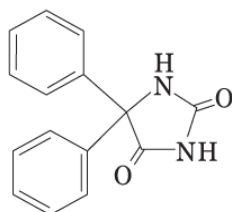
催眠剤、バルビツール酸誘導体：barb

安息香酸ナトリウムカフェイン

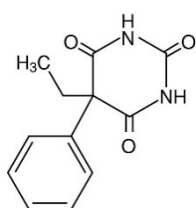
不明

3. 構造式又は示性式

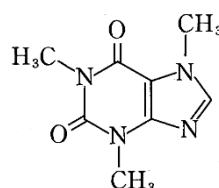
フェニトイン



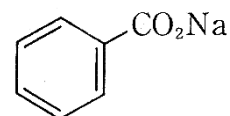
フェノバルビタール



無水カフェイン



安息香酸ナトリウム



4. 分子式及び分子量

フェニトイン

分子式： $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

分子量：252.27

フェノバルビタール

分子式： $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

分子量：232.24

(参考) 無水カフェイン

分子式： $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$

分子量：194.19

(参考) 安息香酸ナトリウム

分子式： $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$

分子量：144.10

5. 化学名（命名法）又は本質

フェニトイン

5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione

フェノバルビタール

5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione

(参考) 無水カフェイン

1,3,7-Trimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione

(参考) 安息香酸ナトリウム

Monosodium Benzoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

フェニトイン

PHT、DPH

フェノバルビタール

PB

安息香酸ナトリウムカフェイン

安ナカ（アンナカ）、CNB

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フェニトイン

白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。

フェノバルビタール

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

フェニトイン

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。

フェノバルビタール

N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

フェニトイン

融点：約 296℃（分解）

フェノバルビタール

融点：175～179℃

(5) 酸塩基解離定数

フェニトイン*)

pKa：8.06、8.31、8.33

フェノバルビタール**)

pKa1：7.3

pKa2：11.8

(6) 分配係数

フェニトイン*)

1) 各種溶媒における分配係数 (pH 7.0)

クロロホルム	25.5
1,2-ジクロロエタン	24.1
トルエン	4.3
ヘキサン	0.02

2) 異なる pH 間における分配係数

pH	4	5	6	7	8	9	10
ジクロロメタン	26.0	26.0	15.7	4.6	3.0	1.0	0.37
クロロホルム	10.1	9.9	3.2	4.3	2.0	1.0	0.56
1,2-ジクロロエタン	13.5	13.5	10.1	9.0	9.0	3.2	0.70

Ⅲ. 有効成分に関する項目

pH	3.4	7.4	12.4
ヘキサン	0.008	0.004	0.0001
トルエン	4.11	2.59	0.001
クロロホルム	28.8	25.4	0.007
1,2-ジクロロエタン	28.7	26.0	0.02
エーテル	40.8	30.3	0.009
酢酸エチル	197	178	—

フェノバルビタール**)

1) 各種溶媒における分配係数

1-クロロブタン	0.40
ベンゼン	1.0
ジクロロメタン	3.0
ジエチルエーテル	50

2) 異なる pH 間における分配係数

pH	4	5	6	7	8	9	10
ジクロロメタン	19.0	11.5	4.9	3.0	1.10	0.35	0.01
クロロホルム	3.6	4.0	3.6	2.7	0.54	0.14	0.08
1,2-ジクロロエタン	10.1	8.1	5.7	4.0	1.13	0.18	0.04

pH	3.4	7.4	12.4
ヘキサン	0.006	0.005	0.0004
トルエン	0.538	0.552	0.0006
クロロホルム	4.16	2.35	0.004
1,2-ジクロロエタン	5.26	2.85	0.0014
エーテル	16.4	17.4	0.003
酢酸エチル	57.3	52.0	—
アセトン	—	762	—

(7)その他の主な示性値

フェノバルビタール

pH：飽和水溶液の pH は 5.0～6.0 である。

*) Analytical Profiles of Drug Substances 1984;13:417-445, Academic Press

**) Analytical Profiles of Drug Substances 1978;7:359-399, Academic Press

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

フェニトイン

日局「フェニトイン」による

フェノバルビタール

日局「フェノバルビタール」による

定 量 法：

フェニトイン

日局「フェニトイン」による

フェノバルビタール

日局「フェノバルビタール」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1)剤形の区別

ヒダントール D 配合錠：素錠

ヒダントール E 配合錠：素錠

ヒダントール F 配合錠：素錠

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ヒダントール D 配合錠	素錠	白色			
			9.1	3.8	250
ヒダントール E 配合錠	素錠	白色			
			9.1	3.8	250
ヒダントール F 配合錠	素錠	白色			
			9.1	3.8	250

(3)識別コード

ヒダントール D 配合錠： Dヒダントール E 配合錠： Eヒダントール F 配合錠： F

(4)製剤の物性

ヒダントール D 配合錠

硬度：7.2kg

ヒダントール E 配合錠

硬度：7.4kg

ヒダントール F 配合錠

硬度：7.2kg

(5)その他

該当しない

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	1 錠中の有効成分			添加剤
	フェニトイン (日局)	フェノバルビ タール (日局)	安息香酸ナトリウム カフェイン (日局)	
ヒダントール D 配合錠	16.667mg	8.333mg	16.667mg	乳糖水和物、バレイショ デンプン、タルク、ステ アリン酸マグネシウム
ヒダントール E 配合錠	20.833mg	8.333mg	16.667mg	
ヒダントール F 配合錠	25mg	8.333mg	16.667mg	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(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. カ 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

ヒダントール D 配合錠

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	60 ヲ月	瓶包装	変化なし
室温	60 ヲ月	PTP 包装	変化なし
40℃/75%RH	6 ヲ月	PTP 包装	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

ヒダントール E 配合錠

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	60 ヲ月	瓶包装	変化なし
室温	60 ヲ月	PTP 包装	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

ヒダントール F 配合錠

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	60 ヲ月	瓶包装	変化なし
室温	60 ヲ月	PTP 包装	変化なし
40℃/75%RH	6 ヲ月	PTP 包装	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

(1) ヒダントール D 配合錠

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

(本品のフェニトインの 15 分間の溶出率は 55%以下で、90 分間の溶出率は 70%以上である。本品のフェノバルビタールの 45 分間の溶出率は 85%以上である。本品の安息香酸ナトリウムカフェインの 45 分間の溶出率は 85%以上である。)

条 件：回転数 75rpm

試験液：水（基準液）、pH1.2、pH4.0、pH6.8

分析法：液体クロマトグラフィー法（検出器：紫外吸光光度計）

1) フェニトイン (16.667mg)

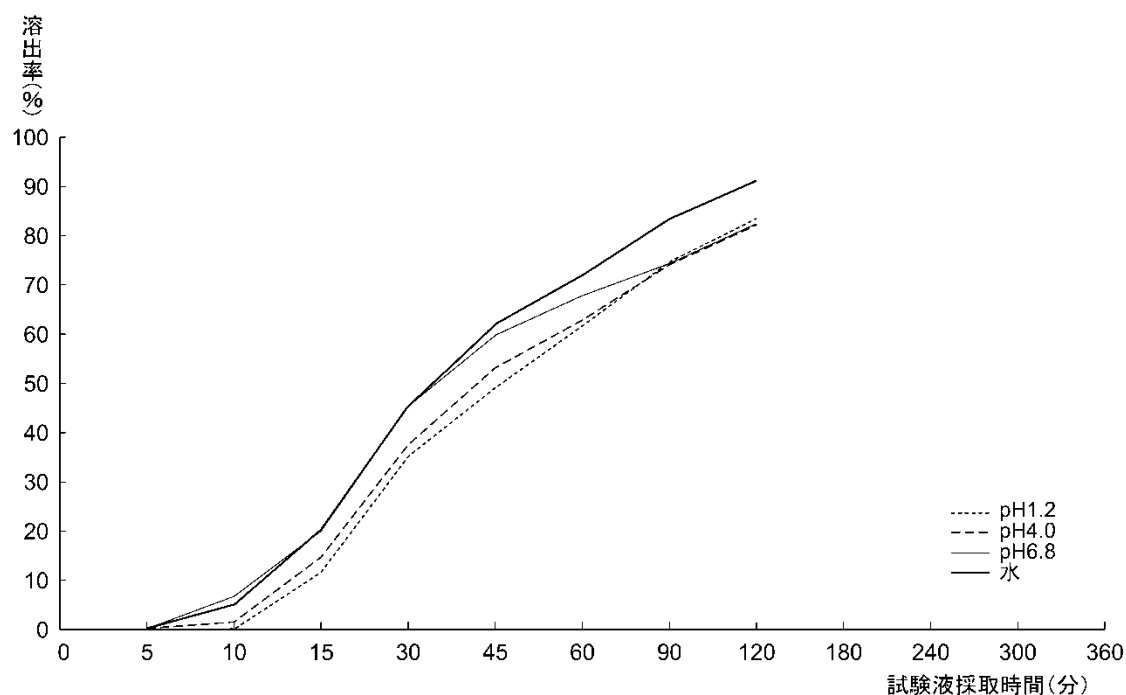


図 1 溶出試験（ヒダントール D 配合錠）

2) フェノバルビタール (8.333mg)

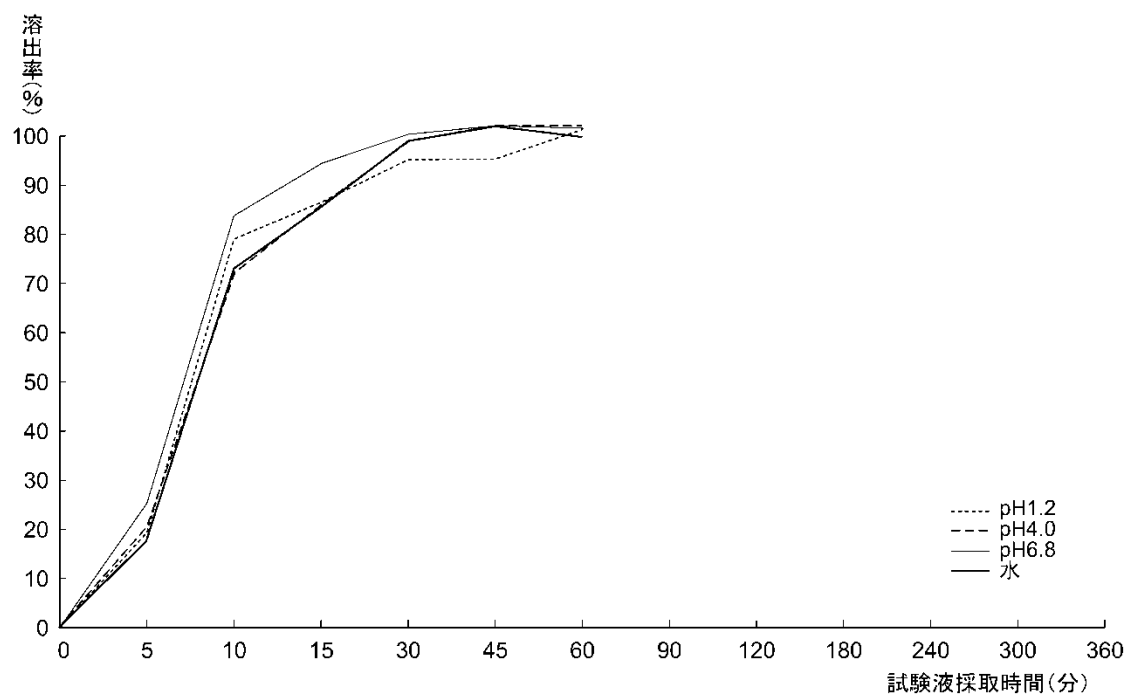


図2 溶出試験 (ヒダントール D 配合錠)

3) 安息香酸ナトリウムカフェイン (16.667mg)

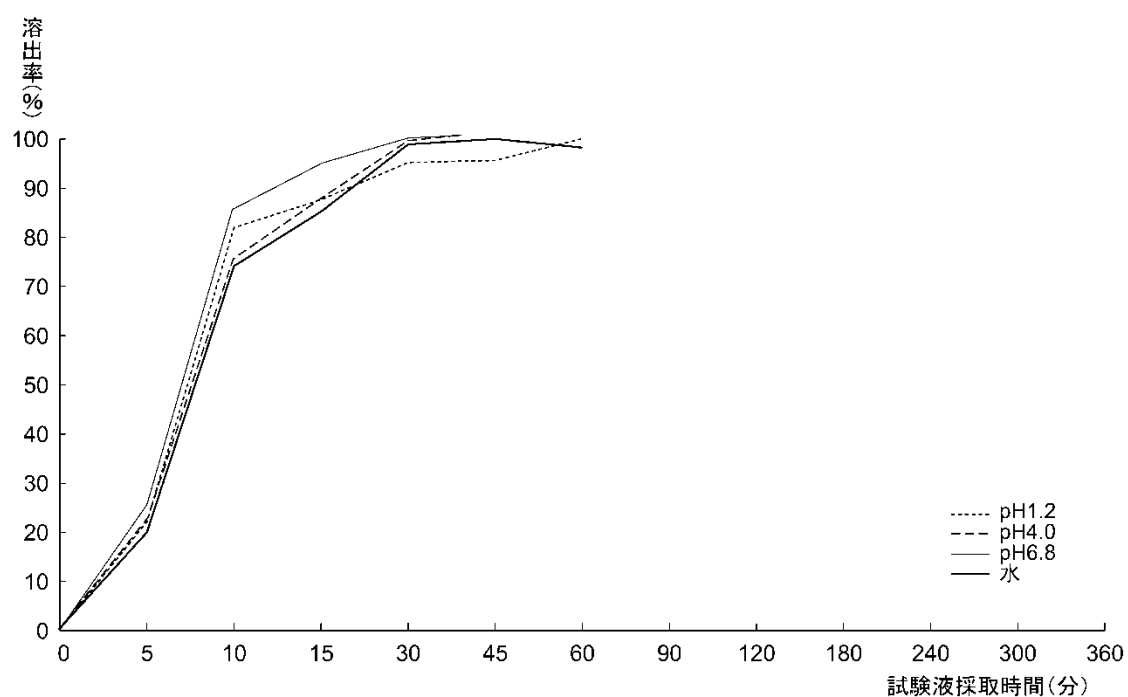


図3 溶出試験 (ヒダントール D 配合錠)

(2) ヒダントール E 配合錠

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

(本品のフェニトインの 15 分間の溶出率は 50%以下で、120 分間の溶出率は 70%以上である。本品のフェノバルビタールの 45 分間の溶出率は 85%以上である。本品の安息香酸ナトリウムカフェインの 45 分間の溶出率は 85%以上である。)

条 件：回転数 75rpm

試験液：水（基準液）、pH1.2、pH4.0、pH6.8

分析法：液体クロマトグラフィー法（検出器：紫外吸光光度計）

1) フェニトイン (20.833mg)

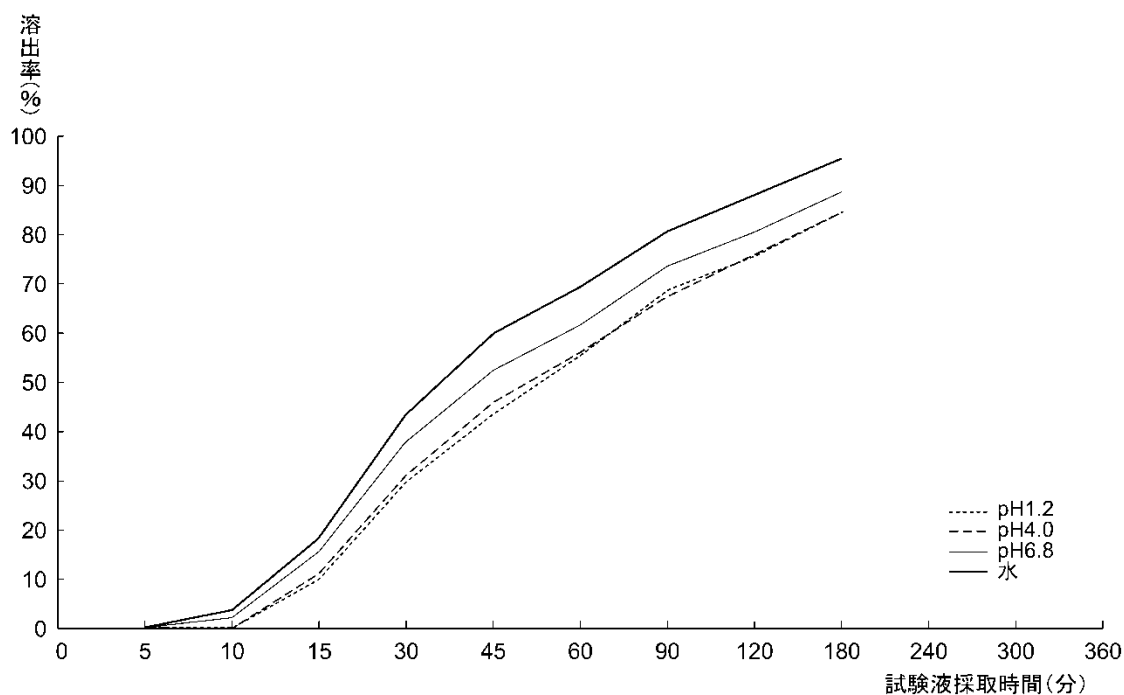


図 4 溶出試験（ヒダントール E 配合錠）

2) フェノバルビタール (8.333mg)

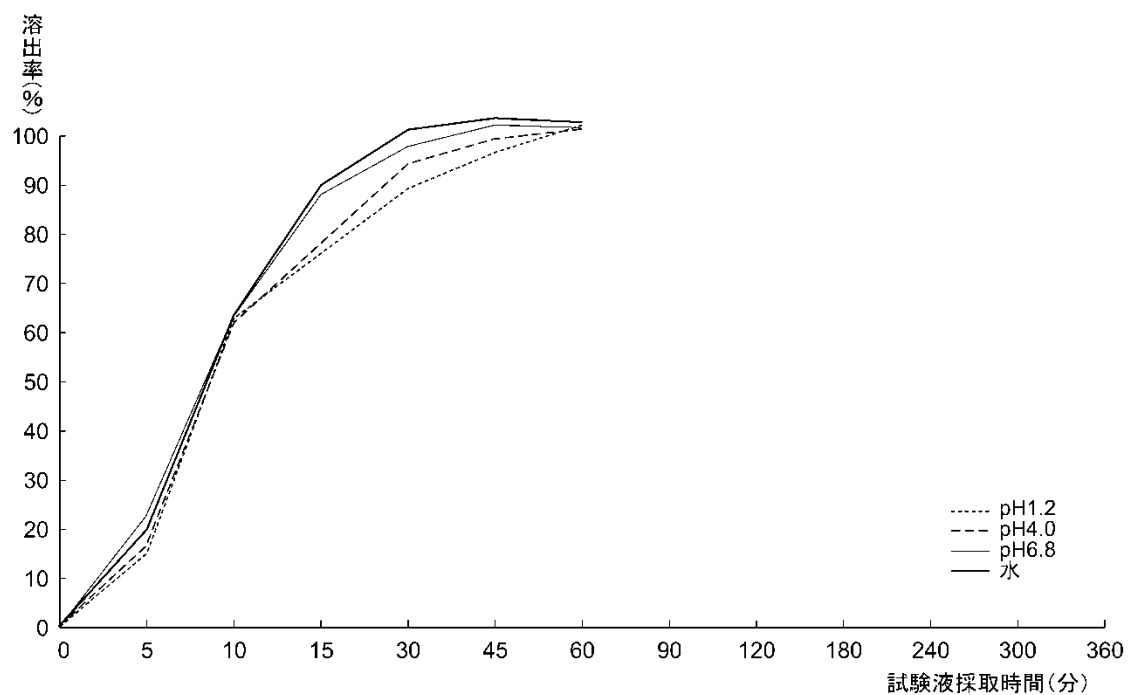


図 5 溶出試験 (ヒダントール E 配合錠)

3) 安息香酸ナトリウムカフェイン (16.667mg)

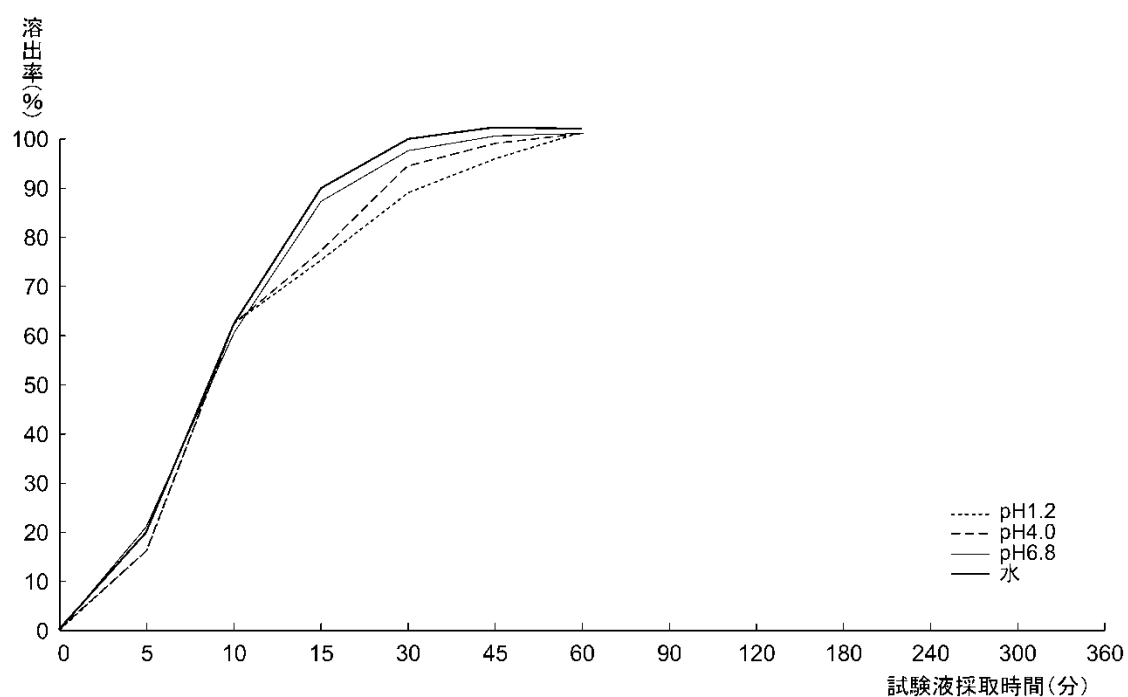


図 6 溶出試験 (ヒダントール E 配合錠)

(3)ヒダントール F 配合錠

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

(本品のフェニトインの 15 分間の溶出率は 45%以下で、180 分間の溶出率は 70%以上である。本品のフェノバルビタールの 45 分間の溶出率は 85%以上である。本品の安息香酸ナトリウムカフェインの 45 分間の溶出率は 85%以上である。)

条 件：回転数 75rpm

試験液：水（基準液）、pH1.2、pH4.0、pH6.8

分析法：液体クロマトグラフィー法（検出器：紫外吸光光度計）

1) フェニトイン (25.0mg)

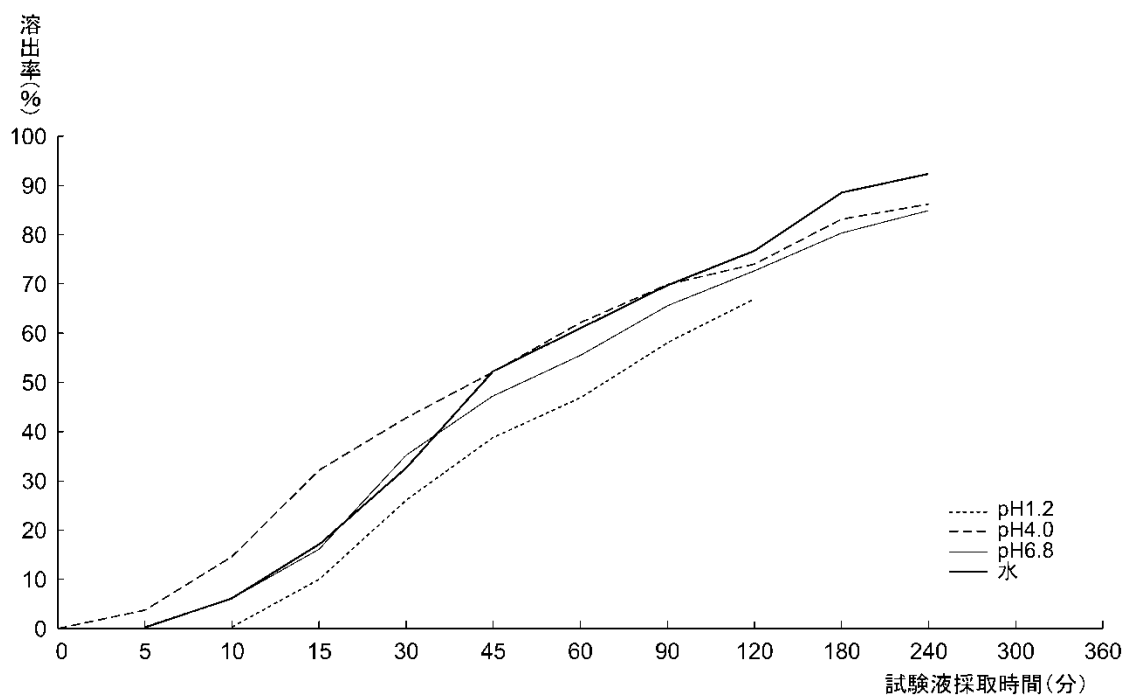


図 7 溶出試験（ヒダントール F 配合錠）

2) フェノバルビタール (8.333mg)

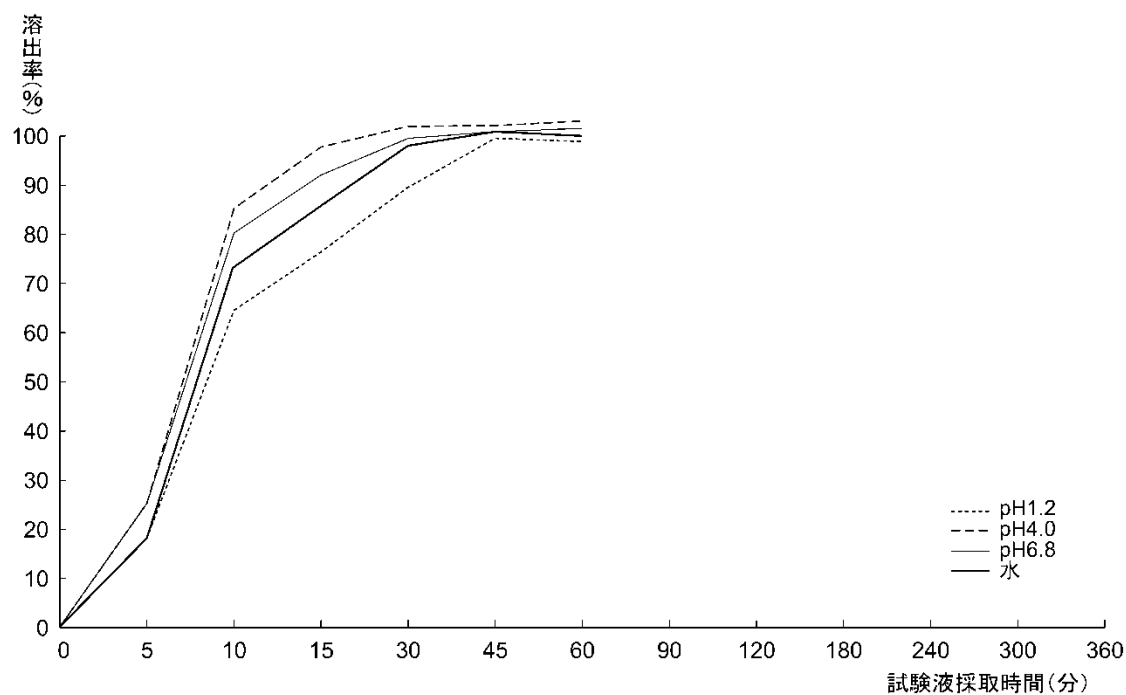


図 8 溶出試験 (ヒダントール F 配合錠)

3) 安息香酸ナトリウムカフェイン (16.667mg)

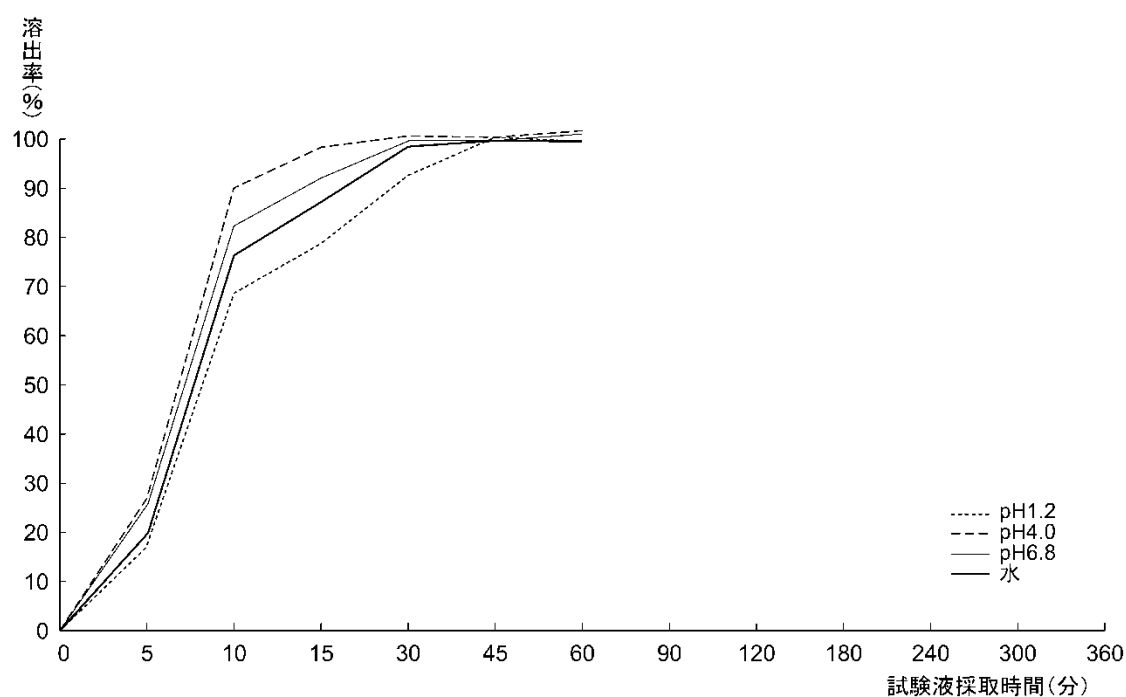


図 9 溶出試験 (ヒダントール F 配合錠)

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

〈ヒダントールD 配合錠〉

(瓶：バラ) 1,000 錠

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

〈ヒダントールE 配合錠〉

(瓶：バラ) 1,000 錠

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

〈ヒダントールF 配合錠〉

(瓶：バラ) 1,000 錠

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

1,000 錠 (10 錠×100)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

瓶：ガラス（褐色）、ポリエチレン、金属キャップ

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○てんかんのけいれん発作

強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、焦点発作（ジャクソン型発作を含む）

○自律神経発作、精神運動発作

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

通常成人 1 日 6～12 錠を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

医薬品再評価結果及びこれに基づく措置について-その 16（昭和 54 年 7 月 16 日付 薬発第 1007 号）の医薬品再評価結果の用法及び用量改訂に基づく。

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

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状はフェニトインの過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。

用量調整をより適切に行うためには、フェニトインの血中濃度測定を行うことが望ましい。〔10.2、13.1、16.8.1、16.8.2 参照〕

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

該当しない

- 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

＜参考＞

大発作 30 例、焦点発作 27 例、精神運動発作 3 例、混合型及び分類不能 6 例、この他脳手術後、頭部外傷後等の予防的投薬例 20 例、計 86 例にヒダントールF 配合錠を主体として投与した結果、発作が完全にコントロールされたのは、てんかん群 86%、予防群 100%であった²⁾。

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

ヒダントイン系化合物

バルビツール酸系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用機序：

- 1) フェノバルビタールは、最小電撃けいれん閾値上昇作用、ペンテトラゾールけいれん閾値上昇作用のほか、最大電撃けいれん抑制作用も示し、一方、フェニトインには前二者の作用はほとんど認められないが、最大電撃けいれんに対しては強い抑制作用を示す（マウス、ラット）^{3,4)}。
- 2) フェニトインとフェノバルビタールの併用効果を最大電撃けいれん法を用い、抗けいれん作用発現の有無と各薬物の血中濃度の関係から検討した結果、両薬物の薬力学的相乗作用が示唆された（マウス、ウサギ）⁵⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

ddY 系雄性マウスを用い、最大電撃けいれん法によってヒダントール D 配合錠、E 配合錠、F 配合錠の成分であるフェニトイン、フェノバルビタール及び安息香酸ナトリウムカフェインの経口投与による抗けいれん効果並びにそれらの配合効果を検討した。薬物は 0.3% C.M.C. (carboxymethylcellulose) に懸濁して経口投与し、ED₅₀、LD₅₀ 並びに 95% 信頼限界は Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

フェニトイン単独の ED₅₀ は 10.4mg/kg、フェノバルビタールは 19.5mg/kg であったが、安息香酸ナトリウムカフェインは抗けいれん作用を示さなかった。フェニトイン、フェノバルビタールを配合した場合、ヒダントール F 配合錠の配合比率を換算するとその ED₅₀ は 13.87mg/kg であるが、実験による ED₅₀ は 11.5mg/kg であり、またヒダントール D 配合錠の配合比率の換算 ED₅₀ は 15.6mg/kg であるが、実験による ED₅₀ は 12.8mg/kg で、フェニトイン、フェノバルビタールの配合による効果の増強を認めた⁶⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

フェニトイン

該当資料なし

フェノバルビタール

<外国人データ>

作用発現時間

6 ヶ月以上 3 歳未満の乳幼児を対象としてフェノバルビタールを単回投与したとき、4 時間以内に大半がピークに近い血中濃度を示した⁷⁾。

作用持続時間

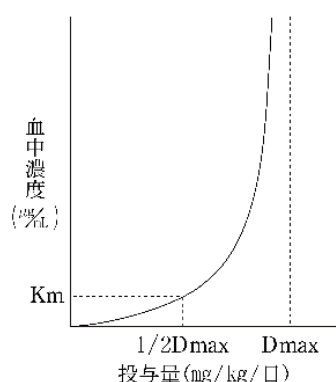
6 ヶ月以上 3 歳未満の乳幼児を対象としてフェノバルビタールを単回投与したとき、血中半減期は 37～133 時間で維持は長時間にわたる⁷⁾。

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

- てんかんの重症度の違いや症例によって違いはあるが、一般にフェニトインは $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ (成人の強直間代発作)^{8,9)}が、また、フェノバルビタールは $10 \sim 30 \mu\text{g/mL}$ が目安として示されている¹⁰⁾。
- 定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量の関係は Michaelis-Menten 式 $[C = K_m \cdot D / (D_{\max} - D)]$ を用いた曲線 (図) で近似され、有効血中濃度付近では、投与量の増減が血中濃度に及ぼす影響は極めて大きい¹¹⁾。また、定数 $D_{\max}$ 、 K_m の個人差は大きく、さらに成人に比較して年少児ほど $D_{\max}$ の値は大きくなる¹²⁾。このため、フェニトインの血中濃度測定が、至適投与量の検討ないしは中毒症状発現防止に役立てられている。



C : 定常状態血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

D : 投与量 (mg/kg/日)

$D_{\max}$: 1 日に代謝しうる最大投与量 (mg/kg/日)

K_m : $1/2D_{\max}$ に対応する血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

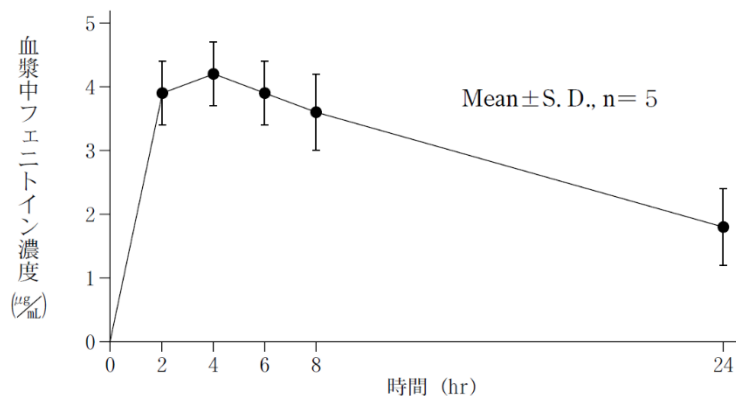
(2)臨床試験で確認された血中濃度

ヒダントール F 配合錠 8 錠 (フェニトインとして 200mg) を健康成人男子 5 例に食後単回経口投与して得られたフェニトインの薬物動態は下記のとおりである¹³⁾。

AUC _(0-24hr) ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
71.0 ± 10.7	4.3 ± 0.5	3.2 ± 1.1	17.0 ± 4.6

(Mean $\pm$ S.D., $n=5$)

健康成人でのフェニトイン血中濃度



(3)中毒域

フェニトイン

個体差があるが、眼振は血中濃度が $20\mu\text{g/mL}$ であらわれ、運動失調は $30\mu\text{g/mL}$ で、構音障害や嗜眠は $40\mu\text{g/mL}$ 以上であられる¹⁴⁾。

フェノバルビタール

血中濃度が $40\sim 45\mu\text{g/mL}$ 以上になると眠気、眼振、運動失調及び構音障害等がしばしば発現する¹⁵⁾。

(4)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

Kel [健康成人男子にヒダントール F 配合錠 8 錠 (フェニトインとして 200mg) を食後単回投与、Mean $\pm$ S.D.、 $n=5$]¹³⁾

$0.044\pm 0.016\text{ hr}^{-1}$ (フェニトイン)

(4)クリアランス

フェニトイン (参考)

該当資料なし

フェノバルビタール (参考)

全身クリアランス

$5.3\pm 1.6\text{ mL/hr/kg}$ (Mean $\pm$ S.D.)¹⁶⁾

<外国人データ>

全身クリアランス

$3.0\pm 0.7\text{ mL/hr/kg}$ (Mean $\pm$ S.D.)¹⁷⁾

腎クリアランス

$0.8\pm 0.5\text{ mL/hr/kg}$ (Mean $\pm$ S.D.)¹⁷⁾

(5)分布容積

フェニトイン (参考)

$0.5\sim 0.8\text{ L/kg}$ ¹⁵⁾

フェノバルビタール (参考)

$0.56\pm 0.10\text{ L/kg}$ (Mean $\pm$ S.D.)¹⁶⁾

<外国人データ>

$0.60\pm 0.04\text{ L/kg}$ (Mean $\pm$ S.D.)¹⁷⁾

(6)その他

該当しない

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

フェニトイン（参考）

経口投与によりほぼ全量吸収される¹⁸⁾。

主に小腸から吸収される¹⁾。

フェノバルビタール（参考）

経口投与で 100%吸収される^{※※)}。

胃及び腸¹⁹⁾

※※) 第十八改正日本薬局方解説書 2021;C4604-4610, 廣川書店

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

フェニトイン（参考）

<外国人データ>

脳内濃度は血中濃度の 75%²⁰⁾あるいは 104%²¹⁾であった。

フェノバルビタール（参考）

<動物データ>

脳内濃度は血中濃度の 60～90%、大脳皮質への移行は白質への移行に比べて速い²²⁾。

(2)血液－胎盤関門通過性

フェニトイン（参考）

新生児の臍帯血中濃度は母体血清中濃度の $97 \pm 4\%$ (Mean $\pm$ S.E., $n=3$) であった²³⁾。

フェノバルビタール（参考）

母体血清中濃度と臍帯血中濃度はほぼ等しい値を示した^{23,24)}。

(3)乳汁への移行性

フェニトイン（参考）

母乳中濃度は母体血清中濃度の $18.1 \pm 5.0\%$ (Mean $\pm$ S.D., $n=9$) であった²⁵⁾。

フェノバルビタール（参考）

母乳中濃度は母体血清中濃度の $45.9 \pm 24.9\%$ (Mean $\pm$ S.D., $n=8$) であった²⁵⁾。

(4)髄液への移行性

フェニトイン（参考）

髄液中濃度は血清中濃度の $10 \pm 2\%$ (Mean $\pm$ S.D., $n=13$) で、髄液中濃度と血清中濃度は高い相関 ($r=0.98$) を示した²²⁾。

フェノバルビタール（参考）

髄液中濃度は血清中濃度の $46 \pm 4\%$ (Mean $\pm$ S.D., $n=10$) で、髄液中濃度と血清中濃度は高い相関 ($r=0.98$) を示した²²⁾。

(5)その他の組織への移行性

フェニトイン（参考）

唾液への移行性：

唾液中濃度は血清中濃度の $11 \pm 3\%$ (Mean $\pm$ S.D., $n=60$) であり、唾液中濃度と血清中濃度は高い相関 ($r=0.89$) を示した²²⁾。

フェノバルビタール（参考）

<動物データ>

体内における分布は脳、腎、肝に多く、骨、筋に少ない²⁶⁾。

唾液への移行性：

唾液中濃度は血清中濃度の $30 \pm 7\%$ (Mean $\pm$ S.D., $n=60$) であり、唾液中濃度と血清中濃度は高い相関 ($r=0.90$) を示した²²⁾。

(6)血漿蛋白結合率

フェニトイン（参考）

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

フェノバルビタール（参考）

約 45% (*in vitro*、ヒト血清、約 $21 \sim 83\mu\text{g/mL}$ 、限外ろ過法)²⁸⁾

6. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

フェニトイン（参考）

部位：肝²⁹⁾

フェニル基の一つが水酸化され、5- (*p*-hydroxyphenyl) -5-phenylhydantoin (*p*-HPPH) が生成した後、グルクロン酸抱合される^{30,31)}。

フェノバルビタール（参考）

部位：肝²⁹⁾

フェニル基が水酸化され、5-ethyl-5- (*p*-hydroxyphenyl) Barbituric acid (*p*-HPB) が生成した後、一部はグルクロン酸又は硫酸抱合される³²⁾。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

フェニトイン（参考）

主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される³³⁾。

CYP3A、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する³⁴⁾。

フェノバルビタール（参考）

CYP3A 等の誘導作用を有する³⁴⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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（参考）

主代謝物 5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin(*p*-HPPH) に薬理活性は認められない³⁵⁾。

フェノバルビタール（参考）

該当資料なし

7. 排 泄

排泄部位及び経路

フェニトイン（参考）

尿中^{18,36)}

フェノバルビタール（参考）

尿中³⁷⁾

排泄率

フェニトイン（参考）

フェニトイン投与後 6 日間における排泄率は、尿中に総 HPPH として 96.9～99.0%、フェニトインとして 0.4～0.7%、糞中に総 HPPH として trace～1.2%、フェニトインとして 0.5%であった¹⁸⁾（健康成人、フェニトイン 100mg 1 回経口投与）。

フェノバルビタール（参考）

<外国人データ>

投与後 24 時間における尿中排泄率は、フェノバルビタールとして 25%、総 *p*-HPB として 17%であった³⁷⁾（てんかん患者、フェノバルビタール 30～90mg 反復投与）。

尿の pH がアルカリ性になると排泄率は高くなる³⁸⁾。

排泄速度

フェニトイン（参考）

健康成人にフェニトインを 100～250mg 単回投与後の HPPH の尿中排泄率は、投与後 24 時間で 35.8～66.8%、48 時間で 81.4～90.1%、72 時間で 94.3～100%、96 時間で 98.8～100%であった³⁹⁾。

フェノバルビタール（参考）

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析

フェニトイン（参考）

急性中毒患者 1 例（36 歳女性）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 30.8 μ g/mL が開始 21 時間後に 7.3 μ g/mL、23 時間後に 3.5 μ g/mL となった⁴⁰⁾。

フェノバルビタール（参考）

該当資料なし

血液透析

フェニトイン（参考）

慢性腎不全患者 1 例（10 歳男児）にホローファイバー型ダイアライザーを用い透析を行った。平均透析時間約 5 時間で計 10 回透析したときの血中濃度の減少率は平均 21 $\pm$ 4%（Mean $\pm$ S.D.）であった⁴¹⁾。

フェノバルビタール（参考）

慢性腎不全患者 2 例（10 歳男児、5 歳女児）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 4～5 時間で透析したときの血中濃度の減少率は約 30～70%であった⁴¹⁾。

直接血液灌流

フェニトイン（参考）

急性中毒患者（29 歳）に 4 時間の活性炭血液灌流を行った。灌流開始前の血中濃度 $39.3\mu\text{g/mL}$ が灌流後には $23.2\mu\text{g/mL}$ となった⁴²⁾。

フェノバルビタール（参考）

該当資料なし

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、ヒダントイン系化合物又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者
- 2.2 重篤な心障害のある患者〔血圧降下や心拍数が減少するおそれがある。〕〔9.1.4 参照〕
- 2.3 重篤な腎機能障害のある患者〔9.2.1 参照〕
- 2.4 重篤な肝機能障害のある患者〔9.3.1 参照〕
- 2.5 重篤な肺障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- 2.6 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.7 ポリコナゾール、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、イサブコナゾニウム、ルラシドン、エンシトレルビル、ミフェプリストン・ミソプロストール、リルピビルン、ニルマトレルビル・リトナビル、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、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・リルピビルン、カボテグラビル、レナカパビルを投与中の患者〔10.1 参照〕

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」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。〔9.1.5、9.2.2、9.3.2、11.1.5、11.1.6、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〕

- 8.6 複視、視覚障害、眼振、白内障があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。
[11.2 参照]

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

呼吸抑制を起こすことがある。また、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、11.1.8 参照]

9.1.2 呼吸機能の低下している患者

呼吸抑制を起こすことがある。 [11.1.8 参照]

9.1.3 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者

本剤の作用が強くあらわれることがある。

9.1.4 心障害のある患者（重篤な心障害のある患者を除く）

血圧降下や心拍数が減少するおそれがある。 [2.2 参照]

9.1.5 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、11.1.5 参照]

9.1.6 消化性潰瘍のある患者

潰瘍が悪化するおそれがある。

9.1.7 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。

9.1.8 アルコール中毒のある患者

中枢抑制作用が増強される。

9.1.9 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者

精神依存及び身体依存を示すおそれがある。 [11.1.4 参照]

9.1.10 重篤な神経症の患者

依存を示すおそれがある。 [11.1.4 参照]

9.1.11 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。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。 [2.3 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。 [8.3、11.1.12 参照]

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。〔2.4 参照〕

9.3.2 肝機能障害のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。〔8.3、11.1.6 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。妊娠中にフェニトイン、フェノバルビタールを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）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、可能な限り他の抗てんかん剤と併用しないことが望ましい。妊娠中にフェニトインを他の抗てんかん剤（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フェニトイン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、呼吸抑制等を起こすことがある。

9.5.5 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。

9.5.6 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。フェノバルビタールはヒト乳汁中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。

(7)小児等

設定されていない

(8)高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、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。呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。〔11.1.4、11.1.8 参照〕

9.8.2 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。〔8.2 参照〕

7. 相互作用

10. 相互作用

フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝され、また、CYP3A、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。フェノバルビタールは、CYP3A 等の誘導作用を有する。

(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
ボリコナゾール (ブイフェンド) [2.7 参照]	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある。 (2) ボリコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	(1) ボリコナゾールが肝代謝を抑制する。 (2) フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。
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 (プレジコビックス配合 錠) ドラビリン (ピフェルトロ) イサブコナゾニウム (クレセンバ) [2.7 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。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導による。
ルラシドン (ラツーダ) エンシトレルビル (ゾコーバ) [2.7 参照]		フェニトインの肝薬物代謝酵素（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) [2.7 参照]	ミフェプリストンの代謝が促進され、血中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあるので、本剤の影響がなくなるまで投与しないこと。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用による。
リルピビリン (エジュラント) [2.7 参照]	リルピビリンの血中濃度が低下することがある。	
ニルマトレルビル・リトナ ビル (パキロビッド) [2.7 参照]	ニルマトレルビル及びリトナビルの血中濃度が低下し、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 (オデフシ配合錠) [2.7 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。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝 薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及び P 糖蛋白誘導作用による。
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) [2.7 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) [2.7 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) [2.7 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) [2.7 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) [2.7 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下すること がある。	フェニトインの P 糖蛋白誘導作用による。
ドルテグラビル・リルピビ リン (ジャルカ配合錠) [2.7 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。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝 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) [2.7 参照]	カボテグラビルの代謝が促進され、血中 濃度が低下するおそれがある。	フェニトイン、フェノバルビタールの UGT1A1 誘導作用によると考えられる。
レナカパビル (シュンレンカ) [2.7 参照]	レナカパビルの血中濃度が低下するた め、効果が減弱し耐性発現のおそれがあ る。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝 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 クロラムフェニコール タクロリムス テラプレビル	(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。タクロリムス、テラプレビルの機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。
ルフィナミド		(1)、(2) 機序不明
クロバザム	(1) フェニトイン、フェノバルビタール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) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
スチリペンツール		(1) スチリペンツールが肝代謝を抑制する。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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作用による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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) 機序不明 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用等が考えられている。
バルプロ酸	(1) フェニトイン、フェノバルビタール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発現リスクが高まるおそれがある。	(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作用による。 (4) 機序不明
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体、 トランキライザー等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	フェノバルビタールとの相加的中枢神経抑制作用による。
MAO 阻害剤		機序不明
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	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (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) フェノバルビタールとの相加的中枢神経抑制作用による。 (2) 機序不明 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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) フェニトイン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作用による。
メチルフェニデート	フェニトイン、フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制するためと考えられている。
CYP2C9又はCYP2C19を 阻害する薬剤 アミオダロン 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 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		機序不明
テオフィリン アミノフィリン水和物	(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) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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作用による。
ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序不明
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作用による。

主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン イグラチモド 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 ブラジカンテル ベラパミル モンテルカスト等 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作用による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
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		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用及び P 糖蛋白誘導作用による。
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		本剤の P 糖蛋白誘導作用による。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	これらの薬剤の血中濃度が低下すること がある ^{注2)} 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合 を促進する。
ポサコナゾール		フェニトインの UGT1A4 誘導作用及び/ 又は P 糖蛋白誘導作用による。
シクロスボリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用、又はフ ェニトインの吸収阻害作用が考えられて いる。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序不明
カスポファンギン	これらの薬剤の血中濃度が低下すること がある ^{注2)} 。	フェニトイン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ると考えら 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 (CYP3A4) 誘導作 用及び UGT1A1 誘導作用による。
アルベンダゾール	アルベ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。	機序不明
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作用による。
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。	機序不明
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。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用 による。
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤 等	起立性低血圧が増強されることがあるの で、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量のフェノバ ルビタールは血圧を低下させることがあ 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 の不活性化促進、 又はアセタゾラミドによる腎尿細管障 害、代謝性アシドーシス等が考えられて 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障害を生じやすくな る。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、 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 が促進されると考えられている。
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、フェノバルビタールの代 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 誘導作用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、13.1、16.8.1、16.8.2 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、フェニトイン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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、痒痒感、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 依存性（頻度不明）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、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、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状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。[9.1.9、9.1.10、9.8.1 参照]

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

[8.3、9.1.5 参照]

11.1.6 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、9.3.2 参照]

11.1.7 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。

11.1.8 呼吸抑制（頻度不明）

[9.1.1、9.1.2、9.8.1 参照]

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、9.2.2 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。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液	血小板減少、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 ^{注1)}	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動 [ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス (asterixis) 等]、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、眠気、不眠、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、精神機能低下、神経過敏、けいれん・てんかん増悪、興奮、多動
眼 ^{注2)}	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	歯肉増殖 ^{注1)} 、食欲不振、悪心・嘔吐、便秘
骨・歯	くる病 ^{注3)4)} 、骨軟化症 ^{注3)4)} 、歯牙の形成不全 ^{注3)} 、低カルシウム血症
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	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注1)} 、CK 上昇、免疫グロブリン低下 (IgA、IgG 等)

注 1) 連用によりあらわれることがある。

注 2) [8.6 参照]

注 3) 連用により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 の投与等適切な処置を行うこと。

注 4) [10.2 参照]

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

初期症状は、呼吸抑制、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、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制、肺の合併症、腎障害により死亡することがある。[7.、10.2、16.8.1、16.8.2 参照]

13.2 処置

炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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、フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。
- 15.1.3 フェニトイン、フェノバルビタールと他の抗てんかん薬（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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

フェノバルビタールをラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。

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」参照

(2)安全性薬理試験

該当資料なし

(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

LD₅₀ 値⁴³⁾

マウス (dd 系) 雌雄 2 群に分け、ヒダントール D 配合錠、E 配合錠、F 配合錠の配合率に合わせた試験薬を 0.5% C.M.C. (carboxymethylcellulose) 懸濁液として 0.1mL/10g の割合で経口投与し、168 時間後の LD₅₀ 並びに 95%信頼限界を Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

	雄	雌
ヒダントール D 配合錠	420 (326.3~478.8)	372 (315.2~438.9)
ヒダントール E 配合錠	410 (356.5~471.5)	391 (331.3~461.3)
ヒダントール F 配合錠	360 (315.0~410.4)	320 (271.0~377.4)

(mg/kg)

一般症状としては、毛づくろい、興奮状態、歩行異常、眼瞼下垂、横転、正向反射の消失、呼吸数の減少、昏睡状態が観察された。

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性⁴⁴⁾

ラット (Sprague-Dawley 系) 雌雄各 5 群にヒダントール F 配合錠の配合率に合わせた試験薬を 0.5% C.M.C. 懸濁液として 1.0mL/100g (Body Weight) の割合で 1 日 1 回 30 日間経口投与した。投与群は臨床用量 (12mg/kg) を基準とし、10 倍 (120mg/kg)、30 倍 (360mg/kg)、50 倍 (600mg/kg) の 4 群及び対照群とした。

体重については、雄では、600mg/kg 投与群に投与初期から顕著な体重増加の抑制が、また 120、360mg/kg 投与群でも抑制傾向が認められた。一方、雌では、600mg/kg 投与群に投与初期に体重増加の抑制傾向がみられた。

また死亡例は、600mg/kg 投与群でみられ、雄では 10 匹中 5 匹、雌では 10 匹中 2 匹でいずれも投与初期であった。

生化学的所見では、雄のみヘマトクリット値、ヘモグロビン量が投与量と相関して増加した。雄 600mg/kg、雌 360、600mg/kg 投与群で、リンパ球の比率の増加と好中球の比率の減少がみられた。雌では単球の比率が減少した。高用量投与群で雌雄とも尿素窒素の減少、コレステロール値の増加、雄の GOT、GPT 活性値の減少がみられた。

また臓器重量は、120mg/kg 以上の投与群で雌雄とも肝臓、甲状腺の相対重量増加がみられた。

病理学的所見では、雌雄とも 600mg/kg 投与群で甲状腺コロイド量のごく軽度の減少、心臓、脾臓、腎臓におけるうっ血が認められ、肝臓において軽度の肝細胞腫脹、さらに骨髄において脂肪浸潤がみられた。また、雌雄とも 360mg/kg 投与群で肝細胞の軽度の腫脹、脾臓のうっ血が認められた。

以上の結果から、ヒダントール F 配合錠の最大安全量は 120mg/kg と推測された。

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

フェニトイン

該当資料なし

フェノバルビタール (参考)

「Ⅷ.12.(2)非臨床試験に基づく情報」参照

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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：劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品：注意－習慣性あり、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品

2. 有効期間

5 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. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フェニトイン、フェノバルビタール

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

製造販売承認年月日

ヒダントール D 配合錠：2009 年 7 月 1 日 （販売名変更による）

注：旧販売名 ヒダントール D 承認年月日：1958 年 8 月 20 日

ヒダントール E 配合錠：2009 年 7 月 1 日 （販売名変更による）

注：旧販売名 ヒダントール E 承認年月日：1958 年 8 月 20 日

ヒダントール F 配合錠：2009 年 7 月 1 日 （販売名変更による）

注：旧販売名 ヒダントール F 承認年月日：1958 年 8 月 20 日

承認番号

ヒダントール D 配合錠：22100AMX01709

ヒダントール E 配合錠：22100AMX01696

ヒダントール F 配合錠：22100AMX01697

薬価基準収載年月日

ヒダントール D 配合錠：2009 年 9 月 25 日

ヒダントール E 配合錠：2009 年 9 月 25 日

ヒダントール F 配合錠：2009 年 9 月 25 日

販売開始年月日

ヒダントール D 配合錠：1959 年 8 月 1 日

ヒダントール E 配合錠：1959 年 8 月 1 日

ヒダントール F 配合錠：1959 年 8 月 1 日

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

再評価結果公表年月日：1979 年 7 月 16 日

内容：効能又は効果、用法及び用量が現行の記載に改められた。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、1 回 90 日分を限度として投薬する。

13. 各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	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)	レセプト電算 処理システム用 コード
ヒダントール D 配合錠	1006704010303（PTP100 錠） 1006704010103（瓶 1,000 錠）	1139103X1036	1139103X1036	620067001
ヒダントール E 配合錠	1006711010303（PTP100 錠） 1006711010401（瓶 1,000 錠）	1139104X1030	1139104X1030	620067101
ヒダントール F 配合錠	1006728010303（PTP100 錠） 1006728010304（PTP1,000 錠） 1006728010401（瓶 1,000 錠）	1139105X1035	1139105X1035	620067201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 本多 裕、西原カズヨ : 神経精神薬理 1981;3(9):627-652
- 2) 間中信也ほか : 脳と神経 1975;27(6):583-590
- 3) Swinyard EA : J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1949;38:201-204 (PMID : 18119733)
- 4) Swinyard EA, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1952;106:319-330 (PMID : 13000628)
- 5) Masuda Y, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1981;217:805-811 (PMID : 7230008)
- 6) 藤永製薬社内資料 : 配合効果に関する資料
- 7) Jalling B : Dev Med Child Neurol 1974;16(6):781-793 (PMID : 4442659)
- 8) Kutt H, et al. : JAMA 1968;203:969-972 (PMID : 5694319)
- 9) 清野昌一 : 臨床精神医学 1978;7:269-281
- 10) Buchthal F, et al. : Arch Neurol 1968;19:567-572 (PMID : 4973214)
- 11) 西原カズヨほか : 医学のあゆみ 1977;103:810-812
- 12) 西原カズヨほか : 医学のあゆみ 1978;107:512-514
- 13) 藤永製薬社内資料 : 体内動態に関する資料
- 14) 日本薬剤師研修センター編 : 日本薬局方医薬品情報 JPDI 2011 2011:1524-1530, じほう
- 15) 田村善蔵、堀岡正義編, 西原カズヨ : 薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際 1981:169-181, 薬業時報社
- 16) Matsukura M, et al. : Pediatr Pharmacol (New York) 1981;1(3):259-265 (PMID : 7346746)
- 17) Nelson E, et al. : J Clin Pharmacol 1982;22(2-3):141-148 (PMID : 7068937)
- 18) Kohda Y, et al. : J Pharmacobiodyn 1983;6(1):46-55 (PMID : 6854522)
- 19) 清野昌一 : 臨床精神医学 1972;1(3):339-350
- 20) Vajda F, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(6):597-603 (PMID : 4841972)
- 21) Houghton GW, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1975;9(1):73-78 (PMID : 1233256)
- 22) 木戸日出喜 : 精神神経学雑誌 1982;84(9):661-679 (PMID : 6820506)
- 23) 横地健治ほか : 日本新生児学会雑誌 1981;17(3):325-331
- 24) Shankaran S, et al. : Dev Pharmacol Ther 1986;9(3):171-177 (PMID : 3709336)
- 25) 鈴木喜八郎ほか : 周産期医学 1979;9(8):1259-1264
- 26) 熊谷 洋 監修, 田中 潔 : 臨床薬理学大系 第4巻 1963:88-104, 中山書店
- 27) Hooper WD, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(3):276-282 (PMID : 4815953)
- 28) Lous P : Acta Pharmacol Toxicol 1954;10:147-165 (PMID : 14349708)
- 29) 伊賀立二、齋藤侑也編, 中島恵美 : 薬物投与設計のための TDM の実際 1993:109-125, 薬業時報社
- 30) Butler TC : J Pharmacol Exp Ther 1957;119:1-11 (PMID : 13457357)
- 31) Maynert EW : J Pharmacol Exp Ther 1960;130:275-284 (PMID : 13768600)
- 32) Butler TC : J Pharmacol Exp Ther 1956;116:326-336 (PMID : 13307394)
- 33) Bajpai M, et al. : Drug Metab Dispos 1996;24:1401-1403 (PMID : 8971149)
- 34) Faucette SR, et al. : Drug Metab Dispos 2004;32:348-358 (PMID : 14977870)
- 35) 岩橋和彦ほか : 臨床精神薬理 1998;1(7):721-727
- 36) 田村善蔵、堀岡正義編, 西原カズヨ : 薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際 1981:154-168, 薬業時報社

- 37) Whyte MP and Dekaban AS : Drug Metab Dispos 1977;5(1):63-70 (PMID : 13977)
- 38) 関 亨、山脇英範 : 小児科診療 1982;45(10):1539-1547
- 39) Suzuki T, et al. : Chem Pharm Bull (Tokyo) 1970;18(2):405-411 (PMID : 5438584)
- 40) 太田保之、中根允文 : 臨床精神医学 1977;6(4):547-554
- 41) 平井美也ほか : 脳と発達 1983;15(2):153-154 (PMID : 6849706)
- 42) 森川則文ほか : 臨床薬理 1992;23(2):469-474
- 43) 藤永製薬社内資料 : 急性毒性に関する資料
- 44) 石川 滋ほか : 医薬品研究 1979;10(4):789-801

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

医療用医薬品 品質情報集 No.30 2010, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

<参考：Phenytoin, Phenobarbital の情報>

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D { [DILANTIN(PHENYTOIN SODIUM/PHENYTOIN), Viatris Pty Ltd, 2022 年 11 月] , [PHENOBARB (PHENOBARBITAL) TABLETS, Arrotex Pharmaceuticals Pty Ltd, 2024 年 9 月] }	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

小児等に関する記載

該当しない

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)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132、FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132