

# 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 2013 に準拠して作成

<b>抗てんかん剤</b> <small>劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること</small> <b>日本薬局方 フェニトイン散</b> <b>ヒダントール®散10%</b> HYDANTOL® POWDER	<b>抗てんかん剤</b> <small>処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること</small> <b>日本薬局方 フェニトイン錠</b> <b>ヒダントール®錠25mg</b> <b>ヒダントール®錠100mg</b> HYDANTOL® TABLETS
---	--

剤形	ヒダントール散 10% : 散剤 ヒダントール錠 25mg : 素錠 ヒダントール錠 100mg : 素錠																		
製剤の規制区分	ヒダントール散 10% : 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） ヒダントール錠 25mg、ヒダントール錠 100mg : 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	ヒダントール散 10% : 1g 中に日本薬局方フェニトイン 100mg を含有 ヒダントール錠 25mg : 1 錠中に日本薬局方フェニトイン 25mg を含有 ヒダントール錠 100mg : 1 錠中に日本薬局方フェニトイン 100mg を含有																		
一般名	和名：フェニトイン（JAN） 洋名：Phenytoin（JAN）																		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<table border="0"> <tr> <td>ヒダントール散 10%</td> <td>製造販売承認年月日：2002年 1月22日（販売名変更による）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>薬価基準収載年月日：2002年 1月22日（販売名変更による）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>発売年月日：1997年 1月27日</td> </tr> <tr> <td>ヒダントール錠 25mg</td> <td>製造販売承認年月日：1985年 7月19日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>薬価基準収載年月日：1978年 4月 1日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>発売年月日：1977年 10月 1日</td> </tr> <tr> <td>ヒダントール錠 100mg</td> <td>製造販売承認年月日：1985年 7月19日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>薬価基準収載年月日：1985年 7月19日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>発売年月日：1988年 4月18日</td> </tr> </table>	ヒダントール散 10%	製造販売承認年月日：2002年 1月22日（販売名変更による）		薬価基準収載年月日：2002年 1月22日（販売名変更による）		発売年月日：1997年 1月27日	ヒダントール錠 25mg	製造販売承認年月日：1985年 7月19日		薬価基準収載年月日：1978年 4月 1日		発売年月日：1977年 10月 1日	ヒダントール錠 100mg	製造販売承認年月日：1985年 7月19日		薬価基準収載年月日：1985年 7月19日		発売年月日：1988年 4月18日
ヒダントール散 10%	製造販売承認年月日：2002年 1月22日（販売名変更による）																		
	薬価基準収載年月日：2002年 1月22日（販売名変更による）																		
	発売年月日：1997年 1月27日																		
ヒダントール錠 25mg	製造販売承認年月日：1985年 7月19日																		
	薬価基準収載年月日：1978年 4月 1日																		
	発売年月日：1977年 10月 1日																		
ヒダントール錠 100mg	製造販売承認年月日：1985年 7月19日																		
	薬価基準収載年月日：1985年 7月19日																		
	発売年月日：1988年 4月18日																		
開発・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 <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>																		

本 IF は 2019 年 4 月改訂（第 18 版）の添付文書（ヒダントール散 10%）及び 2019 年 4 月改訂（第 17 版）の添付文書（ヒダントール錠 25mg・錠 100mg）の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7
1. 販売名	2	14. その他	7
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	8
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	8
2. 一般名	2	3. 臨床成績	8
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	8
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	8
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	9
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	10
8. 患者・病態別試験	10	4) 患者・病態別試験	10
9. 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	10	(6) 治療的使用	10
10. 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	10	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	10
11. 承認条件として実施した試験の概要	10	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	10
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	11
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	11
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	11
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	12
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	12
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	13
5. 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	13	(5) 食事・併用薬の影響	13
6. 解析方法	13	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	13
7. 吸収速度定数	13	2. 薬物速度論的パラメータ	13
8. バイオアベイラビリティ	13	(1) 解析方法	13
9. 消失速度定数	13	(2) 吸収速度定数	13
10. クリアランス	13	(3) バイオアベイラビリティ	13
11. 分布容積	13	(4) 消失速度定数	13
12. 血漿蛋白結合率	14	(5) クリアランス	13
13. 分布容積	13	(6) 分布容積	13
14. 血漿蛋白結合率	14	(7) 血漿蛋白結合率	14
15. 分布容積	13		
16. 血漿蛋白結合率	14		
17. 分布容積	13		
18. 血漿蛋白結合率	14		
19. 分布容積	13		
20. 血漿蛋白結合率	14		
21. 分布容積	13		
22. 血漿蛋白結合率	14		
23. 分布容積	13		
24. 血漿蛋白結合率	14		
25. 分布容積	13		
26. 血漿蛋白結合率	14		
27. 分布容積	13		
28. 血漿蛋白結合率	14		
29. 分布容積	13		
30. 血漿蛋白結合率	14		
31. 分布容積	13		
32. 血漿蛋白結合率	14		
33. 分布容積	13		
34. 血漿蛋白結合率	14		
35. 分布容積	13		
36. 血漿蛋白結合率	14		
37. 分布容積	13		
38. 血漿蛋白結合率	14		
39. 分布容積	13		
40. 血漿蛋白結合率	14		
41. 分布容積	13		
42. 血漿蛋白結合率	14		
43. 分布容積	13		
44. 血漿蛋白結合率	14		
45. 分布容積	13		
46. 血漿蛋白結合率	14		
47. 分布容積	13		
48. 血漿蛋白結合率	14		
49. 分布容積	13		
50. 血漿蛋白結合率	14		
51. 分布容積	13		
52. 血漿蛋白結合率	14		
53. 分布容積	13		
54. 血漿蛋白結合率	14		
55. 分布容積	13		
56. 血漿蛋白結合率	14		
57. 分布容積	13		
58. 血漿蛋白結合率	14		
59. 分布容積	13		
60. 血漿蛋白結合率	14		
61. 分布容積	13		
62. 血漿蛋白結合率	14		
63. 分布容積	13		
64. 血漿蛋白結合率	14		
65. 分布容積	13		
66. 血漿蛋白結合率	14		
67. 分布容積	13		
68. 血漿蛋白結合率	14		
69. 分布容積	13		
70. 血漿蛋白結合率	14		
71. 分布容積	13		
72. 血漿蛋白結合率	14		
73. 分布容積	13		
74. 血漿蛋白結合率	14		
75. 分布容積	13		
76. 血漿蛋白結合率	14		
77. 分布容積	13		
78. 血漿蛋白結合率	14		
79. 分布容積	13		
80. 血漿蛋白結合率	14		
81. 分布容積	13		
82. 血漿蛋白結合率	14		
83. 分布容積	13		
84. 血漿蛋白結合率	14		
85. 分布容積	13		
86. 血漿蛋白結合率	14		
87. 分布容積	13		
88. 血漿蛋白結合率	14		
89. 分布容積	13		
90. 血漿蛋白結合率	14		
91. 分布容積	13		
92. 血漿蛋白結合率	14		
93. 分布容積	13		
94. 血漿蛋白結合率	14		
95. 分布容積	13		
96. 血漿蛋白結合率	14		
97. 分布容積	13		
98. 血漿蛋白結合率	14		
99. 分布容積	13		
100. 血漿蛋白結合率	14		

3. 吸 収 .....	14	13. 過量投与 .....	25
4. 分 布 .....	14	14. 適用上の注意 .....	25
(1) 血液－脳関門通過性 .....	14	15. その他の注意 .....	26
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	14	16. その他 .....	26
(3) 乳汁への移行性 .....	14		
(4) 髄液への移行性 .....	14	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>27</b>
(5) その他の組織への移行性 .....	14	1. 薬理試験 .....	27
5. 代 謝 .....	14	(1) 薬効薬理試験 .....	27
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	14	(2) 副次的薬理試験 .....	27
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	15	(3) 安全性薬理試験 .....	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	15	(4) その他の薬理試験 .....	27
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	15	2. 毒性試験 .....	27
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	15	(1) 単回投与毒性試験 .....	27
6. 排 泄 .....	15	(2) 反復投与毒性試験 .....	27
(1) 排泄部位及び経路 .....	15	(3) 生殖発生毒性試験 .....	27
(2) 排泄率 .....	15	(4) その他の特殊毒性 .....	27
(3) 排泄速度 .....	15	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>28</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	15	1. 規制区分 .....	28
8. 透析等による除去率 .....	15	2. 有効期間又は使用期限 .....	28
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>17</b>	3. 貯法・保存条件 .....	28
1. 警告内容とその理由 .....	17	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	17	5. 承認条件等 .....	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	17	6. 包 装 .....	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	17	7. 容器の材質 .....	28
5. 慎重投与内容とその理由 .....	17	8. 同一成分・同効薬 .....	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	17	9. 国際誕生年月日 .....	29
7. 相互作用 .....	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	29
(1) 併用禁忌とその理由 .....	18	11. 薬価基準収載年月日 .....	29
(2) 併用注意とその理由 .....	19	12. 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 .....	29
8. 副作用 .....	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	29
(1) 副作用の概要 .....	22	14. 再審査期間 .....	29
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	29
(3) その他の副作用 .....	23	16. 各種コード .....	30
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	24	17. 保険給付上の注意 .....	30
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 .....	24	<b>XI. 文 献</b> .....	<b>31</b>
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	24	1. 引用文献 .....	31
9. 高齢者への投与 .....	24	2. その他の参考文献 .....	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	25	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>33</b>
11. 小児等への投与 .....	25	1. 主な外国での発売状況 .....	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	25	2. 海外における臨床支援情報 .....	33
		<b>XIII. 備 考</b> .....	<b>39</b>
		その他の関連資料 .....	39

## 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。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来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<sup>1)</sup>。

以来フェニトインは、けいれん発作を伴うてんかんに対し、強力な治療薬としてアメリカ、イギリス、他多くの国で販売されている。

ヒダントール製剤は、1959 年 8 月にフェニトインとフェノバルビタールの配合剤「ヒダントール D・E・F」を発売し、その後フェニトインの単味製剤として 1977 年 10 月「ヒダントール錠 25mg」、1988 年 4 月「ヒダントール錠 100mg」、1997 年 1 月「ヒダントール 10 倍散」をそれぞれ発売している。

なお、2002 年 1 月医療事故防止対策として「ヒダントール 10 倍散」から「ヒダントール散 10%」に販売名を変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ヒダントイン誘導体に属する抗てんかん薬で中枢神経系の全般的な抑制作用を起こすことなしに抗てんかん作用を現す。
- (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。特に大発作（てんかん国際分類の強直間代発作）と精神運動発作（てんかん国際分類の複雑部分発作）の第一選択薬の一つである。
- (3) 使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度は不明である。  
なお、重大な副作用として頻度不明であるが、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、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.安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ヒダントール®散 10%

ヒダントール®錠 25mg

ヒダントール®錠 100mg

#### (2)洋名

HYDANTOL® POWDER 10%

HYDANTOL® TABLETS 25mg

HYDANTOL® TABLETS 100mg

#### (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)

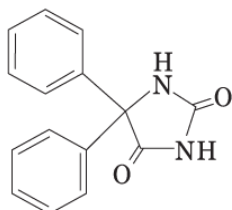
#### (2)洋名(命名法)

Phenytoin (JAN)

#### (3)ステム

抗てんかん薬、ヒダントイン誘導体：-toin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：252.27

### 5. 化学名(命名法)

5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PHT、DPH

### 7. CAS登録番号

57-41-0

## 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

該当資料なし

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 296°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数<sup>\*)</sup>

pKa：8.06、8.31、8.33

## (6) 分配係数

1) 各種溶媒における分配係数 (pH 7.0)<sup>\*)</sup>

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<sup>\*)</sup>

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

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	—

## (7) その他の主な示性値

該当資料なし

<sup>\*)</sup> Analytical Profiles of Drug Substances 1984;13:417-445, 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



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「フェニトイン」による

#### 4. 有効成分の定量法



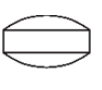



日局「フェニトイン」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色調
ヒダントール散 10%	散剤	白色

販売名	表面	裏面	側面	剤形	色調
ヒダントール錠 25mg				素錠	白色
	重さ 120 (mg) ・ 直径 7.0 (mm) ・ 厚さ 3.0 (mm)				
ヒダントール錠 100mg				素錠	白色
	重さ 200 (mg) ・ 直径 9.0 (mm) ・ 厚さ 3.4 (mm)				

## (2) 製剤の物性

ヒダントール散 10%

粒度分布：18号残留 0%  
 18号通過 30号残留 0.5%  
 200号通過 8.7%

安息角（落下角）：47.7°

ヒダントール錠 25mg



硬度：4.1kg

ヒダントール錠 100mg

硬度：7.5kg

## (3) 識別コード

ヒダントール散 10% : なし

ヒダントール錠 25mg :  H25ヒダントール錠 100mg :  H100

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

ヒダントール散 10% : 1g 中に日本薬局方フェニトイン 100mg を含有

ヒダントール錠 25mg : 1錠中に日本薬局方フェニトイン 25mg を含有

ヒダントール錠 100mg : 1錠中に日本薬局方フェニトイン 100mg を含有

#### IV. 製剤に関する項目

##### (2)添加物

販売名	添加物			
ヒダントール散 10%	乳糖水和物	賦形剤	日局	
	トウモロコシデンプン	賦形剤	日局	
	結晶セルロース	賦形剤	日局	
	ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	日局	
	軽質無水ケイ酸	滑沢剤	日局	
ヒダントール錠 25mg	乳糖水和物	賦形剤	日局	
	バレイショデンプン	賦形剤	日局	
	タルク	滑沢剤	日局	
	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	日局	
ヒダントール錠 100mg	乳糖水和物	賦形剤	日局	
	バレイショデンプン	賦形剤	日局	
	ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	日局	
	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	日局	

##### (3)その他

該当しない

#### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

ヒダントール散 10%

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 ヶ月	PE 袋包装・函	変化なし

試験項目：外観、含量

ヒダントール錠 25mg

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60 ヶ月	PTP/瓶包装	変化なし

試験項目：外観、崩壊試験、含量、硬度（参考）

ヒダントール錠 100mg

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60 ヶ月	PTP/瓶包装	変化なし

試験項目：外観、崩壊試験、含量、硬度（参考）

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ヒダントール散 10%：該当資料なし

ヒダントール錠 25mg、ヒダントール錠 100mg：該当しない

#### 7. 溶出性

ヒダントール散 10%：日局「フェニトイン散」による

ヒダントール錠 25mg、ヒダントール錠 100mg：日局「フェニトイン錠」による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ヒダントール散 10%：日局「フェニトイン散」による

ヒダントール錠 25mg、ヒダントール錠 100mg：日局「フェニトイン錠」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

ヒダントール散 10%：日局「フェニトイン散」による

ヒダントール錠 25mg、ヒダントール錠 100mg：日局「フェニトイン錠」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

## 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. 用法及び用量

#### 〔ヒダントール散 10%〕

フェニトインとして、通常成人 1 日 200～300mg、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。  
症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童	100～300mg
幼児	50～200mg
乳児	20～100mg

#### ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は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、本剤の**血中濃度測定**を行うことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

#### 〔ヒダントール錠 25mg・錠 100mg〕

フェニトインとして、通常成人 1 日 0.2～0.3g、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。  
症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童	0.1 ～0.3g
幼児	0.05 ～0.2g
乳児	0.02 ～0.1g

#### ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は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、本剤の**血中濃度測定**を行うことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

該当資料なし

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

## (4)探索的試験

該当資料なし

## (5)検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## 2) 比較試験

該当資料なし

&lt;参考：外国人データ&gt;

## 二重盲検試験成績

対 象	試験薬剤	試験結果の概要
大発作を伴わない精神運動発作を有する外来てんかん患者 26 例 <sup>2)</sup>	初期投与量 フェニトイン 6mg/kg カルバマゼピン 15mg/kg 1日3回経口投与 フェニトイン、カルバマゼピン各々単独 16週間及びクロスオーバー4週間 有効血中濃度（フェニトイン 8-16 $\mu$ g/mL、カルバマゼピン 6-10 $\mu$ g/mL）を目標に投与量調節	2剤間の発作抑制効果は同等であった。副作用発現率は、カルバマゼピン投与群 24%、フェニトイン投与群 31%で、ともに一過性で軽微であった。
原発性全般発作、二次性全般発作又は運動症状を伴う部分発作を有するてんかん患者 19 例 <sup>3)</sup> (フェニトイン先行投与 12 例、カルバマゼピン先行投与 7 例)	フェニトイン 最大投与量約 6mg/kg カルバマゼピン 最大投与量約 15mg/kg 1日3回経口投与 フェニトイン、カルバマゼピン各々単独 10週間及びクロスオーバー10週間 有効血中濃度（フェニトイン 10-20 $\mu$ g/mL、カルバマゼピン 4-10 $\mu$ g/mL）を目安に投与量調節	発作抑制と副作用発現に有意差はなかった。
18～70 歳のてんかん患者 (622 例) <sup>4)</sup> 単純又は複雑部分発作群 265 例 (フェニトイン 69 例、カルバマゼピン 61 例、フェノバルビタール 69 例、プリミドン 66 例) 二次性全般化強直間代発作群 357 例 (フェニトイン 96 例、カルバマゼピン 94 例、フェノバルビタール 86 例、プリミドン 81 例)	フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン プラセボ 経口投与 初回投与量は予想される初期副作用及び薬効に従い決定 有効血中濃度の中～高濃度を目標に増量 最長 36 カ月間	発作抑制及び副作用未発現による投与の継続に関して、全患者及び強直間代発作群でフェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールが、プリミドンに比べ投与期間が長い患者が有意に多かった。部分発作群でフェニトイン、カルバマゼピンが、フェノバルビタール、プリミドンに比べ投与期間が長い患者が有意に多かった。
全般性強直間代発作を有する 4～12 歳のてんかん患者 151 例 <sup>5)</sup> (フェニトイン 52 例、フェノバルビタール 51 例、バルプロ酸ナトリウム 48 例)	フェニトイン 5-8mg/kg フェノバルビタール 3-5mg/kg バルプロ酸ナトリウム 15-50mg/kg 経口投与 最小投与量で開始、必要に応じて最大投与量まで増量 24 カ月間	けいれんの発現は、フェニトイン 3 例、フェノバルビタール 3 例、バルプロ酸ナトリウム 2 例で観察された。3 剤で、けいれん発現率に有意差はなかった。
開頭手術を受けた外来又は入院患者 281 例 <sup>6)</sup> (フェニトイン 140 例、プラセボ 141 例)	フェニトイン 1日2回 250mg 静注で開始し、初期1日3回 100mg 経口投与、その後 12 カ月間有効血中濃度 10-20 $\mu$ g/mL を維持 プラセボ	発作頻度は、0-30 日間で、フェニトイン投与群 8 回 (5.7%)、プラセボ投与群 20 回 (14.2%) で、フェニトイン投与群で有意に低かった。31-365 日で、フェニトイン投与群 10 回 (7.1%)、プラセボ投与群 6 回 (4.3%) で、有意差はなかった。

V. 治療に関する項目

対 象	試験薬剤	試験結果の概要
開頭手術を受けた外来患者 100 例 <sup>7)</sup> (フェニトイン 50 例、バル プロ酸ナトリウム 50 例)	フェニトイン 初期 1 日 3 回 300mg 静注 バルプロ酸ナトリウム 初期 1 日 3 回 1500mg 静注 経口投与に切り換え、投与量調整 12 カ月間	けいれんの発現は 2 剤とも 7 例であった。 術後けいれん予防に関する有効性及び副 作用において 2 剤間に有意差はなかった。 発現したけいれんの重篤度についても 2 剤間に有意差はなかった。
頭部外傷後 24 時間以内の 患者 379 例 <sup>8)</sup> (フェニトイン 132 例、バル プロ酸ナトリウム 1 カ月 投与群 120 例、バルプロ酸 ナトリウム 6 カ月投与群 127 例)	フェニトイン 初回投与量 20mg/kg 静注 初期くり返し投与量 5mg/kg/日 2 回静 注 その後、有効血中濃度 10-20 $\mu$ g/mL を維 持させた。 1 週間 (以降プラセボ) バルプロ酸ナトリウム 初回投与量 20mg/kg 静注 初期くり返し投与量 15mg/kg/日 4 回 その後、有効血中濃度 40-100 $\mu$ g/mL を 維持させた。 1 カ月間投与、以降プラセボ又は 6 カ月 間投与 静注後、経口投与に切り換えた。	早期けいれんの頻度(フェニトイン 1.5%、 バルプロ酸ナトリウム 4.5%)、遅発性て んかんの発生頻度(フェニトイン 15%、 バルプロ酸ナトリウム 1 カ月投与群 16%、バルプロ酸ナトリウム 6 カ月投与 群 24%) ともに有意差はなかった。 死亡率は、バルプロ酸ナトリウムでやや高 い傾向を示した(フェニトイン 7.2%、バ ルプロ酸ナトリウム 13.4%)。
頭部外傷患者 404 例 <sup>9)</sup> (フェニトイン 208 例、プ ラセボ 196 例)	フェニトイン 初期投与量 20mg/kg 静注 経口投与に切り換えた。 プラセボ 12 カ月間	早期けいれんの発生率は、フェニトイン投 与群で有意に低かった(フェニトイン投与 群 7 日目まで 3.6 $\pm$ 1.3%、プラセボ投与 群 14.2 $\pm$ 2.6%)。 遅発性けいれんの発生率には、有意差はな かった(フェニトイン投与群 2 年目まで 27.5 $\pm$ 4%、プラセボ投与群 21.1 $\pm$ 3.7%)。

- 2) Simonsen N, et al. : Epilepsia 1976;17(2):169-176
- 3) Kosteljanetz M, et al. : Arch Neurol 1979;36(1):22-24
- 4) Mattson RH, et al. : N Engl J Med 1985;313(3):145-151
- 5) Thilothammal N, et al. : Indian Pediatr 1996;33(7):549-555
- 6) North JB, et al. : J Neurosurg 1983;58(5):672-677
- 7) Beenen LFM, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(4):474-480
- 8) Temkin NR, et al. : J Neurosurg 1999;91(4):593-600
- 9) Haltiner AM, et al. : J Neurosurg 1999;91(4):588-592

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒダントイン誘導体：エトトイン

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

作用機序：

Na<sup>+</sup>チャネル抑制による活動電位発生の抑制や GABA 神経機能の亢進が考えられている。※)

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C4376-4381, 廣川書店

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

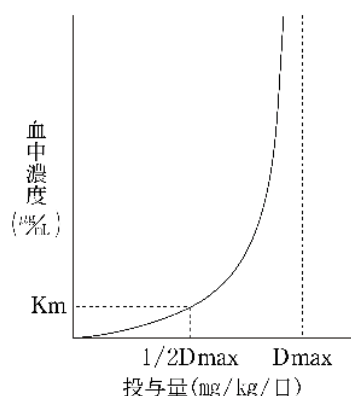


## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

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<sup>1,10,11)</sup>。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<sup>1,10,11)</sup>。有効血中フェニトイン濃度は 10~20 $\mu\text{g/mL}$  とされている<sup>1)</sup>。



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)最高血中濃度到達時間

下記「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

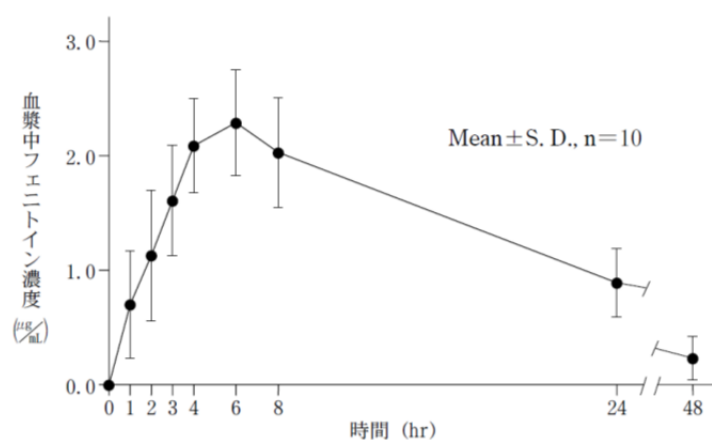
## (3)臨床試験で確認された血中濃度

ヒダントール散 10% 1g (フェニトインとして 100mg) を健康成人男子 10 名に食後単回経口投与して得られた薬物動態は下記のとおりである<sup>12)</sup>。

	AUC <sub>(0-48hr)</sub> (hr $\cdot\mu\text{g/mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
散 10%	50.0 $\pm$ 9.9	2.5 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 1.0	12.3 $\pm$ 3.0

(Mean $\pm$ S.D., n=10)

## 健康成人でのフェニトイン血中濃度

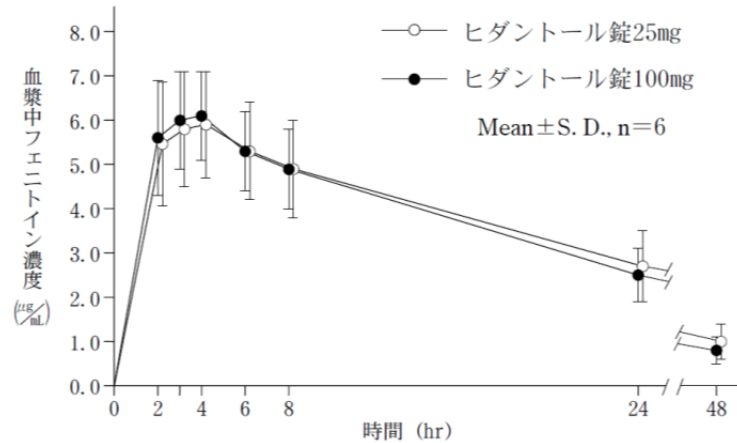


ヒダントール錠 25mg 8錠、錠 100mg 2錠 (フェニトインとして 200mg) をそれぞれ健康成人男子 6 名に食後単回経口投与して得られた薬物動態は下記のとおりである<sup>13)</sup>。

	AUC <sub>(0-48hr)</sub> (hr・ $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
錠 25mg	143.0 $\pm$ 35.3	6.0 $\pm$ 1.3	4.2 $\pm$ 1.0	16.8 $\pm$ 2.3
錠 100mg	137.8 $\pm$ 29.6	6.3 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 1.0	15.2 $\pm$ 2.2

(Mean $\pm$ S.D., n=6)

## 健康成人でのフェニトイン血中濃度



## (4)中毒域

個体差はあるが、眼振は血中濃度が  $20\mu\text{g}/\text{mL}$  で現れ、運動失調は  $30\mu\text{g}/\text{mL}$  で、構音障害や嗜眠は  $40\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で現れる<sup>14)</sup>。

## (5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

## (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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)バイオアベイラビリティ

経口投与によりほぼ全量吸収される<sup>15)</sup>。

## (4)消失速度定数

Kel（健康成人男子にヒダントール散 10% 1g 食後単回投与、Mean $\pm$ S.D.、n=10）<sup>12)</sup>

ヒダントール散 10% :  $0.059\pm 0.012\text{ hr}^{-1}$

Kel（健康成人男子にヒダントール錠 25mg 8錠、錠 100mg 2錠食後単回投与、Mean $\pm$ S.D.、n=6）<sup>13)</sup>

ヒダントール錠 25mg :  $0.042\pm 0.006\text{ hr}^{-1}$

ヒダントール錠 100mg :  $0.046\pm 0.006\text{ hr}^{-1}$

## (5)クリアランス

該当資料なし

## (6)分布容積

$0.5\sim 0.8\text{L}/\text{kg}$ <sup>11)</sup>

(7)血漿蛋白結合率

<参考：外国人データ>

約 90%<sup>16)</sup>

3. 吸 収

主に小腸で吸収される<sup>1)</sup>。

4. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：外国人データ>

脳内濃度は血中濃度の 75%<sup>17)</sup>あるいは 104%<sup>18)</sup>であった。

(2)血液—胎盤関門通過性

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<sup>19)</sup>。

(3)乳汁への移行性

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<sup>20)</sup>。

(4)髄液への移行性

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<sup>21)</sup>。

(5)その他の組織への移行性

唾液への移行性：

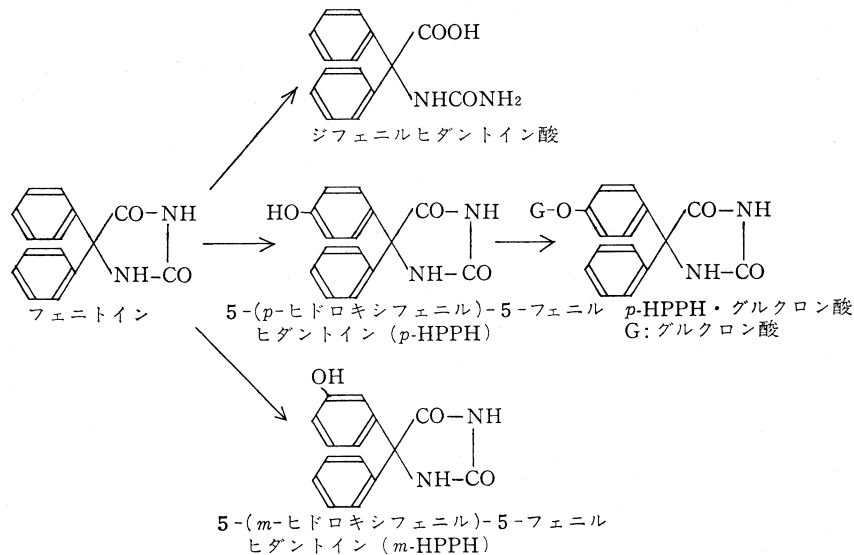
唾液中濃度は血清中濃度の  $11 \pm 3\%$  (Mean  $\pm$  S.D., n=60) であり、唾液中濃度と血中濃度は高い相関 ( $r=0.89$ ) を示した<sup>21)</sup>。

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

部位：肝<sup>22)</sup>

大部分が代謝されて、主に 5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-HPPH)となり、これはさらにグルクロン酸抱合される。また、*m*-hydroxy 体、diphenylhydantoinic acid が知られている<sup>11)</sup>。



## (2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される<sup>23)</sup>。

## (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比率

主代謝物 5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin(*p*-HPPH)に薬理活性は認められない<sup>14)</sup>。

## (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1)排泄部位及び経路

主として尿中<sup>15,24)</sup>

### (2)排泄率

健康成人にヒダントール錠 25mg を 2、4、6 錠 (フェニトインとして 50、100、150mg) 単回投与後 6 日間の排泄率は、尿中では HPPH として 97.0~98.8%、フェニトインとして 0.3~0.6%、糞中では HPPH として微量~2.3%、フェニトインとして 0.6~0.9%であった<sup>15)</sup>。

### (3)排泄速度

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<sup>24)</sup>。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

腹膜透析：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 $\mu$ g/mL が開始 21 時間後に 7.3 $\mu$ g/mL、23 時間後に 3.5 $\mu$ g/mL となった<sup>25)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

**血液透析**：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<sup>26)</sup>。

**直接血液灌流**：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<sup>27)</sup>。

## 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

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対して過敏症の患者
2. タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、アスナプレビル、ダクラタスビル、バニプレビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメフェントリン、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、ダルナビル・コビススタット、リルピビリン、リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、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、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 ジソプロキシル、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・リルピビリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕
- (2) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
- (3) 薬物過敏症の患者
- (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。〕
- (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。〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。  
なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- (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。

(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等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。

7. 相互作用

3. 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。

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用

(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） アスナプレビル （スンベプラ） ダクラタスビル （ダクルインザ） バニプレビル （バニヘップ） マシテンタン （オプスミット） エルバスビル （エレルサ） グラゾプレビル （グラジナ） 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） ダクラタスビル・アスナプレ ビル・ベクラブビル （ジメンシー配合錠） ダルナビル・コビシス タット （プレジコビックス配 合錠）	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）誘導作 用による。
リルピビリン （エジュラント） リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリ シタビン （コムプレラ配合錠）	リルピビリンの血中濃度が低下するこ とがある。	
リルピビリン・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）	リルピビリン及びテノホビル 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）誘導作 用及び P 糖蛋白誘導作用による。

エルビテグラビル・コビシスタット・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)	エルビテグラビル、コビシ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。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル (スタリビルド配合錠)	エルビテグラビル及びコビシスタット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)	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) レジバスビル・ソホスブビル (ハーボニー配合錠)	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糖蛋白誘導作用による。
ドルテグラビル・リルピピリン (ジャルカ配合錠)	ドルテグラビル及びリルピピ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。

## (2)併用注意とその理由

## 3. 相互作用

## (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 スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある <sup>注1)</sup> 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある <sup>注2)</sup> 。	(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作用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) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ルフィナミド		(1)、(2)機序不明
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 <sup>注1)</sup> 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある <sup>注2)</sup> 。	(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。
バルプロ酸		(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。
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。



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	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある <sup>注2)</sup> 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
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 <sup>注1)</sup> 。 (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作用による。
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシמיד オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・ トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 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 メチルフェニデート エソメプラゾール	フェニトインの血中濃度が上昇することがある <sup>注1)</sup> 。	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。
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 <sup>注3)</sup> 。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある <sup>注2)</sup> 。	(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	フェニトインの血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ジアゾキンド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン ピガバトリン		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。

<p>主に CYP3A の基質となる薬剤</p> <p>アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル 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 ペラパミル 等</p> <p>副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下することがある<sup>注2)</sup>。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</p>
<p>パロキセチン フレカイニド メキシレチン</p>		
<p>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 レンパチニブ等</p>		<p>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>
<p>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</p>		<p>本剤の P 糖蛋白誘導作用による。</p>
<p>シクロスポリン</p>		<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用、又は本剤の吸収阻害作用が考えられている。</p>
<p>甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等</p>		<p>機序不明</p>
<p>カスポファンギン</p>		<p>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ると考えられている。</p>
<p>アルベンダゾール</p>	<p>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。</p>	<p>機序不明</p>
<p>ドキシサイクリン</p>	<p>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。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</p>
<p>非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等</p>	<p>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。</p>	<p>機序不明</p>

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	クル病、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（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
- 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

(1)副作用の概要

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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）（頻度不明）：観察を十分に行い、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。
- 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) SLE 様症状（頻度不明）：SLE 様症状（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）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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（頻度不明）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、著しい AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -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。

- 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ので、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。
- 7) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹（頻度不明）：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、減量するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 小脳萎縮（頻度不明）：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い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 10) 急性腎障害、間質性腎炎（頻度不明）：急性腎障害、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 悪性症候群（頻度不明）：悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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（CPK）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。

### (3)その他の副作用

#### 4. 副作用

##### (2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注1)</sup>	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 <sup>注2)</sup>	巨赤芽球性貧血
肝臓 <sup>注3)</sup>	AST (GOT)・ALT (GPT)・ $\gamma$ -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、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪
眼 <sup>注4)</sup>	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	悪心・嘔吐、便秘
歯肉増殖 <sup>注5)</sup>	歯肉増殖
骨・歯 <sup>注6)</sup>	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub> 値等）の異常、高血糖
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK (CPK) 上昇、免疫グロブリン低下 (IgA、IgG 等)

注 1) 投与を中止すること。

注 2) 減量するなど適切な処置を行うこと。

注 3) 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。

注 4) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。

注 5) 連用によりあらわれることがある。

注 6) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対して過敏症の患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(3) 薬物過敏症の患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用

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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注1)</sup>	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

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〔高齢者では、生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。〕（「重要な基本的注意」の項参照）。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。
- (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。〕。
- (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。
- (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。
- (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。

## 11. 小児等への投与

「V.2.用法及び用量」参照

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

## 7. 過量投与

- (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、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。
- (2) 処置：特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと。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。

## 14. 適用上の注意

〔ヒダントール錠 25mg・錠 100mg〕

## 8. 適用上の注意

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報告されている。）。

15. その他の注意

〔ヒダントール散 10%〕

8. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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 1000 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 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

〔ヒダントール錠 25mg・錠 100mg〕

9. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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 1000 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 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

16. その他

## 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)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) 循環器・呼吸器系への影響

イヌ：静注により、心室性期外収縮の頻度の著しい減少、頻脈の消失作用<sup>28)</sup>、一過性の血圧下降及び呼吸抑制<sup>29)</sup>

ヒト：抗不整脈作用<sup>28)</sup>2) 摘出臓器への影響<sup>30,31)</sup>

ウサギの胃、ヒト及びイヌの腸管、ウサギの子宮：収縮抑制

3) 血糖に及ぼす影響

イヌ：フェニトイン 25mg/kg を静注すると、約 30 分後に 64%の血糖値の上昇がみられ、注射 105 分後に正常に回復した。血漿中遊離脂肪酸も血糖上昇と平行して、約 2 倍に増加した<sup>32)</sup>。

ラット：摘出臓器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<sup>33)</sup>。

(4)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

LD<sub>50</sub> 値（フェニトインとして）<sup>34)</sup>

動物	経口	腹腔内
マウス	367	310
ラット	2,500	350

(mg/kg)

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性<sup>35)</sup>

ラット（Wistar 系）にフェニトイン 100mg/kg/日相当量を飼料に添加して、4、10、20 週間経口投与した。その結果、体重増加は成長期にわずかに抑制されたが、成熟期及びそれ以降の体重増加にはほとんど影響がみられなかった。血液像では、赤血球数、血色素係数（%）に影響はなかった。白血球数には軽度の減少が見られたが正常範囲内であった。肝臓では、肝グリコーゲン量、肝脂質量、血清アルカリフォスファターゼ、グルコース-6-フォスファターゼ、ALT（GPT）にはほとんど影響しなかった。投与 20 週後に AST（GOT）の上昇が認められた。肝重量は対照に比較して差が認められなかった。

(3)生殖発生毒性試験

妊娠 7-15 日ラット（Sprague-Dawley 系）において、フェニトイン 150 又は 200mg/kg の腹腔内及び皮下投与で水頭症、水腎症、口唇裂等の奇形が認められた<sup>36)</sup>。

(4)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：ヒダントール散 10% : 劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
ヒダントール錠 25mg : 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
ヒダントール錠 100mg : 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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限

ヒダントール散 10% : 3年（安定性試験結果に基づく）  
ヒダントール錠 25mg : 5年（安定性試験結果に基づく）  
ヒダントール錠 100mg : 5年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」、 「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

ヒダントール散 10%	500g		
ヒダントール錠 25mg	100錠(PTP)	1,000錠(PTP・瓶)	
ヒダントール錠 100mg	100錠(PTP)	1,000錠(PTP・瓶)	

### 7. 容器の材質

ヒダントール散 10%

ポリエチレン、ポリアミド

ヒダントール錠 25mg、ヒダントール錠 100mg

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

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：フェニトインとして日本薬局方フェニトイン散、日本薬局方フェニトイン錠  
フェニトインナトリウムとして日本薬局方注射用フェニトインナトリウム  
同 効 薬：フェノバルビタール

**9. 国際誕生年月日**

不明

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日

ヒダントール散 10% : 2002年1月22日 (販売名変更による)

注：旧販売名 ヒダントール 10倍散 承認年月日：1996年12月5日

ヒダントール錠 25mg : 1985年7月19日

ヒダントール錠 100mg : 1985年7月19日

承認番号

ヒダントール散 10% : 21400AMZ00035

ヒダントール錠 25mg : 16000AMZ00891

ヒダントール錠 100mg : 16000AMZ00892

**11. 薬価基準収載年月日**

ヒダントール散 10% : 2002年1月22日

ヒダントール錠 25mg : 1978年4月1日

ヒダントール錠 100mg : 1985年7月19日

**12. 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

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

ヒダントール散 10%

該当しない

ヒダントール錠 25mg、ヒダントール錠 100mg

再評価結果公表年月日：1996年6月13日

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16.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	レセプト電算コード
ヒダントール散 10%	1006070010103	1132002B1019	610421007
ヒダントール錠 25mg	1006094010302 (PTP 100錠) 1006094010301 (PTP 1,000錠) 1006094010102 (瓶 1,000錠)	1132002F1010	611130095
ヒダントール錠 100mg	1006100010302 (PTP 100錠) 1006100010301 (PTP 1,000錠) 1006100010101 (瓶 1,000錠)	1132002F2017	611130097

17.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) Simonsen N, et al. : Epilepsia 1976;17(2):169-176
- 3) Kosteljanetz M, et al. : Arch Neurol 1979;36(1):22-24
- 4) Mattson RH, et al. : N Engl J Med 1985;313(3):145-151
- 5) Thilothammal N, et al. : Indian Pediatr 1996;33(7):549-555
- 6) North JB, et al. : J Neurosurg 1983;58(5):672-677
- 7) Beenen LFM, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(4):474-480
- 8) Temkin NR, et al. : J Neurosurg 1999;91(4):593-600
- 9) Haltiner AM, et al. : J Neurosurg 1999;91(4):588-592
- 10) 西原カズヨほか : 医学のあゆみ 1978;107(8):512-515
- 11) 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
- 12) 藤永製薬社内資料 : ヒダントール散 10%体内動態に関する資料
- 13) 藤永製薬社内資料 : ヒダントール錠 25mg ヒダントール錠 100mg 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) Kohda Y, et al. : J Pharmacobiodyn 1983;6(1):46-55
- 16) Hooper WD, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(3):276-282
- 17) Vajda F, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(6):597-603
- 18) Houghton GW, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1975;9(1):73-78
- 19) 横地健治ほか : 日本新生児学会雑誌 1981;17(3):325-331
- 20) 鈴木喜八郎ほか : 周産期医学 1979;9(8):1259-1264
- 21) 木戸日出喜 : 精神神経学雑誌 1982;84(9):661-679
- 22) 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
- 23) 岩橋和彦ほか : 臨床精神薬理 1998;1(7):721-727
- 24) Suzuki T, et al. : Chem Pharm Bull 1970;18(2):405-411
- 25) 太田保之、中根允文 : 臨床精神医学 1977;6(4):547-554
- 26) 平井美也ほか : 脳と発達 1983;15(2):153-154
- 27) 森川則文ほか : 臨床薬理 1992;23(2):469-474
- 28) 佐野豊美 : 日本臨床 1966;24(3):557-564
- 29) Haury VG and Drake ME : J Pharmacol Exp Ther 1940;68(36):36-40
- 30) Druckman R and Moore FJ : Proc Soc Exp Biol Med 1955;90(1):173-176
- 31) Vanasin B, et al. : Clin Res 1969;17(4):597
- 32) Sanbar SS, et al. : Diabetes 1967;16(7):533
- 33) Levin S, et al. : Clin Res 1970;18:364
- 34) Nakamura K, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther 1965;156(2):261-270
- 35) 田村俊吉ほか : 日本薬理学雑誌 1965;61:114-130
- 36) Harbison RD and Becker BA : Toxicol Appl Pharmacol 1972;22(2):193-200

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシア、香港、ハンガリー、インド、インドネシア、アイルランド、イスラエル、イタリア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、タイ、トルコ、英国、米国、ベネズエラで販売されている。

(Martindale 39th edition, 2017)

## 2. 海外における臨床支援情報

## 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), Pfizer Australia Pty Ltd, 2019年3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.

## 妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DILANTIN INFATABS-phenytoin tablet, chewable, Parke-Davis Div of Pfizer Inc, 2018年12月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.1 Pregnancy</b> <b>Risk Summary</b></p> <p>In humans, prenatal exposure to phenytoin may increase the risks for congenital malformations and other adverse developmental outcomes. Prenatal phenytoin exposure is associated with an increased incidence of major malformations, including orofacial clefts and cardiac defects. In addition, the fetal hydantoin syndrome, a pattern of abnormalities including dysmorphic skull and facial features, nail and digit hypoplasia, growth abnormalities (including microcephaly), and cognitive deficits has been reported among children born to epileptic women who took phenytoin alone or in combination with other antiepileptic drugs during pregnancy [see Data]. There have been several reported cases of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy.</p> <p>Administration of phenytoin to pregnant animals resulted in an increased incidence of fetal malformations and other manifestations of developmental toxicity (including embryofetal death, growth impairment, and behavioral abnormalities) in multiple species at clinically relevant doses [see Data].</p>

	<p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal risk</i></p> <p>An increase in seizure frequency may occur during pregnancy because of altered phenytoin pharmacokinetics. Periodic measurement of serum phenytoin concentrations may be valuable in the management of pregnant women as a guide to appropriate adjustment of dosage [see <i>Dosage and Administration (2.4, 2.8)</i>]. However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>A potentially life-threatening bleeding disorder related to decreased levels of vitamin K-dependent clotting factors may occur in newborns exposed to phenytoin in utero. This drug-induced condition can be prevented with vitamin K administration to the mother before delivery and to the neonate after birth.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Meta-analyses using data from published observational studies and registries have estimated an approximately 2.4-fold increased risk for any major malformation in children with prenatal phenytoin exposure compared to controls. An increased risk of heart defects, facial clefts, and digital hypoplasia has been reported. The fetal hydantoin syndrome is a pattern of congenital anomalies including craniofacial anomalies, nail and digital hypoplasia, prenatal-onset growth deficiency, and neurodevelopmental deficiencies.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Administration of phenytoin to pregnant rats, rabbits, and mice during organogenesis resulted in embryofetal death, fetal malformations, and decreased fetal growth. Malformations (including craniofacial, cardiovascular, neural, limb, and digit abnormalities) were observed in rats, rabbits, and mice at doses as low as 100, 75, and 12.5 mg/kg, respectively.</p>
<p>英国のSPC (Epanutin Infatabs 50mg chewable tablets. Pfizer Limited, 2019年5月)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p>

*Risk related to phenytoin*

Phenytoin crosses the placenta in humans. Similar concentrations of phenytoin have been reported in the umbilical cord and maternal blood.

Prenatal exposure to phenytoin may increase the risks for congenital malformations and other adverse developmental outcomes. In humans, phenytoin exposure during pregnancy is associated with a frequency of major malformations 2 to 3 times higher than that of the general population, which has a frequency of 2-3%. Malformations such as orofacial clefts, cardiac defects, dysmorphic facial features, nail and digit hypoplasia, and growth abnormalities (including microcephaly) have been reported among children born to women with epilepsy who took phenytoin during pregnancy. Neurodevelopmental disorder has been reported among children born to women with epilepsy who took phenytoin alone or in combination with other AEDs during pregnancy. Studies related to neurodevelopmental risk in children exposed to phenytoin during pregnancy are contradictory and a risk cannot be excluded. There have been several reported cases of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy. However, the respective role of antiepileptic drugs and other factors in the increased risk is not determined.

Epanutin should not be used in women of childbearing potential, women planning pregnancy, and pregnant women, except where there is a clinical need and when possible, the woman is made aware of the risks of taking phenytoin during pregnancy.

An increase in seizure frequency may occur during pregnancy because of altered phenytoin pharmacokinetics. Periodic measurement of plasma phenytoin concentrations may be valuable in the management of pregnant women as a guide to appropriate adjustment of dosage (see section 4.2). However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated.

*In women of childbearing potential*

Epanutin should not be used in women of childbearing potential unless other antiepileptic drugs are ineffective or not tolerated and when possible, the woman is made aware of the risk of potential harm to the foetus and the importance of planning pregnancy. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment. Pregnancy testing in women of childbearing potential should be considered prior to initiating treatment with Epanutin.

Epanutin may result in a failure of hormonal contraceptives, hence women of childbearing potential should be counselled regarding the



	<p>use of other effective contraceptive methods (see section 4.5).</p> <p><i>Women planning to become pregnant and in pregnant women</i></p> <p>In women planning to become pregnant all efforts should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, if possible. Epanutin should not be discontinued prior to reassessment of the treatment. When possible, patients should be informed of the potential harm to the foetus. If based on a careful evaluation of the risks and the benefits, Epanutin treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use the lowest effective dose and to institute specialized prenatal monitoring, oriented on the possible occurrence of the described malformations.</p> <p><i>In neonates</i></p> <p>Haemorrhagic syndrome has been reported in neonates born from epileptic mothers receiving phenytoin. Vitamin K has been shown to prevent or correct this defect and has been recommended to be given to the mother during the last gestational month and to the neonate after birth.</p> <p><i>Post-natal monitoring/children</i></p> <p>In case of exposure during pregnancy, children should be closely monitored in relation to neurodevelopmental disorders in order to provide specialized care as soon as possible, if necessary.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Following administration of oral phenytoin, phenytoin appears to be excreted in low concentrations in human milk. Therefore, breast feeding is not recommended for women receiving Epanutin. Phenytoin is teratogenic in rats, mice and rabbits.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>In animal studies, phenytoin had no direct effect on fertility.</p>
--	--

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。
- (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。〕。
- (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。
- (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。
- (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。

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DILANTIN INFATABS-phenytoin tablet, chewable, Parke-Davis Div of Pfizer Inc, 2018年12月)	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.3 Pediatric Dosage</b>            The recommended starting dosage for pediatric patients is 5 mg/kg/day by mouth in two or three equally divided doses, with subsequent dosage individualized to a maximum of 300 mg daily in divided doses. A recommended daily maintenance dosage is usually 4 to 8 mg/kg/day in equally divided doses. Children over 6 years and adolescents may require the minimum adult dosage (300 mg/day). If the daily dosage cannot be divided equally, the larger dose should be given before retiring.</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b>            Initially, 5 mg/kg/day in two or three equally divided doses, with subsequent dosage individualized to a maximum of 300 mg daily. A recommended daily maintenance dosage is usually 4 to 8 mg/kg. Children over 6 years and adolescents may require the minimum adult dosage (300 mg/day) [see Dosage and Administration (2.3)].</p> <p><b>10 OVERDOSAGE</b></p> <p>The lethal dose in pediatric patients is not known.</p> <p><b>Treatment:</b> Treatment is nonspecific since there is no known antidote.            The adequacy of the respiratory and circulatory systems should be carefully observed and appropriate supportive measures employed. Hemodialysis can be considered since phenytoin is not completely bound to plasma proteins. Total exchange transfusion has been used in the treatment of severe intoxication in pediatric patients.</p>
英国のSPC (EPANUTIN INFATABS 50MG CHEWABLE TABLETS. Pfizer Limited, 2019年5月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population Dosage for Seizures:</i>            Initially, 5mg/kg/day in two divided doses, with subsequent dosage individualised to a maximum of 300mg daily. A recommended daily maintenance dosage is usually 4-8mg/kg.</p> <p><i>Neonates:</i>            The absorption of phenytoin following oral administration in neonates is unpredictable. Furthermore, the metabolism of phenytoin may be depressed. It is therefore especially important to monitor serum levels in the neonate.</p> <p><b>4.8 Undesirable effects</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p>

	<p>The adverse event profile of phenytoin is generally similar between children and adults. Gingival hyperplasia occurs more frequently in paediatric patients and in patients with poor oral hygiene.</p> <p><b>4.9 Overdose</b></p> <p>The lethal dose in children is not known.</p> <p><i>Treatment:</i></p> <p>Treatment is non-specific since there is no known antidote. If ingested within the previous 4 hours the stomach should be emptied. If the gag reflex is absent, the airway should be supported. Oxygen, and assisted ventilation may be necessary for central nervous system, respiratory and cardiovascular depression. Haemodialysis can be considered since phenytoin is not completely bound to plasma proteins. Total exchange transfusion has been utilised in the treatment of severe intoxication in children.</p>
--	---

本邦における小児に関する記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

**【用法及び用量】**

**〔ヒダントール散 10%〕**

フェニトインとして、通常成人 1 日 200～300mg、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童	100～300mg
幼児	50～200mg
乳児	20～100mg

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は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、本剤の**血中濃度測定**を行うことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

**〔ヒダントール錠 25mg・錠 100mg〕**

フェニトインとして、通常成人 1 日 0.2～0.3g、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童	0.1 ～0.3g
幼児	0.05 ～0.2g
乳児	0.02 ～0.1g

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は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、本剤の**血中濃度測定**を行うことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
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