

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

処方箋医薬品

日本薬局方 フェニトイン錠

ヒダントール[®]錠 25mg**ヒダントール[®]錠 100mg**HYDANTOL[®] TABLETS

剤形	素錠
製剤の規制区分	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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：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 販売開始年月日：1988年 4月 18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 2022 年 4 月改訂（第 1 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)14987081312693

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	2	12. その他	8
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	9
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	9
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	11
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	11
(2) 溶解性	4	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	11
(3) 吸湿性	4	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	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	11
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 作用部位・作用機序	12
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	12
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	13
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	13
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	13
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	14
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	14
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	14
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	14
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	14
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス	14	(1) 臨床使用に基づく情報	26
(5) 分布容積	14	(2) 非臨床試験に基づく情報	26
(6) その他	14		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14	IX. 非臨床試験に関する項目	27
(1) 解析方法	14	1. 薬理試験	27
(2) パラメータ変動要因	14	(1) 薬効薬理試験	27
4. 吸収	14	(2) 安全性薬理試験	27
5. 分布	14	(3) その他の薬理試験	27
(1) 血液－脳関門通過性	14	2. 毒性試験	27
(2) 血液－胎盤関門通過性	14	(1) 単回投与毒性試験	27
(3) 乳汁への移行性	14	(2) 反復投与毒性試験	27
(4) 髄液への移行性	14	(3) 遺伝毒性試験	27
(5) その他の組織への移行性	15	(4) がん原性試験	27
(6) 血漿蛋白結合率	15	(5) 生殖発生毒性試験	27
6. 代謝	15	(6) 局所刺激性試験	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	(7) その他の特殊毒性	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	15	X. 管理的事項に関する項目	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15	1. 規制区分	29
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	15	2. 有効期間	29
7. 排泄	15	3. 包装状態での貯法	29
8. トランスポーターに関する情報	16	4. 取扱い上の注意	29
9. 透析等による除去率	16	5. 患者向け資材	29
10. 特定の背景を有する患者	16	6. 同一成分・同効薬	29
11. その他	16	7. 国際誕生年月日	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	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	29
1. 警告内容とその理由	17	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	29
2. 禁忌内容とその理由	17	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17	11. 再審査期間	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17	12. 投薬期間制限に関する情報	30
5. 重要な基本的注意とその理由	17	13. 各種コード	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18	14. 保険給付上の注意	30
(1) 合併症・既往歴等のある患者	18	XI. 文 献	31
(2) 腎機能障害患者	18	1. 引用文献	31
(3) 肝機能障害患者	18	2. その他の参考文献	32
(4) 生殖能を有する者	18	XII. 参考資料	33
(5) 妊婦	18	1. 主な外国での発売状況	33
(6) 授乳婦	19	2. 海外における臨床支援情報	36
(7) 小児等	19	XIII. 備 考	41
(8) 高齢者	19	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	41
7. 相互作用	19	(1) 粉碎	41
(1) 併用禁忌とその理由	20	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	41
(2) 併用注意とその理由	21	2. その他の関連資料	41
8. 副作用	24		
(1) 重大な副作用と初期症状	24		
(2) その他の副作用	25		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26		
10. 過量投与	26		
11. 適用上の注意	26		
12. その他の注意	26		

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¹⁾。

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。

^{*}2021 年 10 月に販売中止、2022 年 3 月末日で経過措置期間が満了した。

2. 製品の治療学的特性

- (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) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、過敏症症候群、SLE 様症状、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、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）

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®錠 25mg

ヒダントール®錠 100mg

(2)洋名

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)

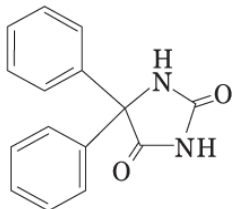
(2)洋名(命名法)

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：C₁₅H₁₂N₂O₂

分子量：252.27

5. 化学名(命名法)又は本質

5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PHT、DPH

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℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数^{*)}

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)^{*)}

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

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

^{*)} 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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「フェニトイン」による

定量法：日局「フェニトイン」による


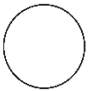
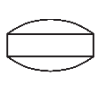

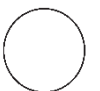

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形


(1) 剤形の区別

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)
ヒダントール錠 25mg	素錠	白色			
			7.0	3.0	120
ヒダントール錠 100mg	素錠	白色			
			9.0	3.4	200

(3) 識別コード

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

(4) 製剤の物性

ヒダントール錠 25mg

硬度 : 4.1kg

ヒダントール錠 100mg

硬度 : 7.5kg

(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	有効成分	添加剤
ヒダントール錠 25mg	1錠中 フェニトイン（日局）25mg	乳糖水和物、バレイショデンブ、タルク、ステアリン酸マグネシウム
ヒダントール錠 100mg	1錠中 フェニトイン（日局）100mg	乳糖水和物、バレイショデンブ、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

(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）

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

日局 溶出試験法（パドル法）による

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

〈ヒダントール錠 25mg〉

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

1,000 錠 (10 錠×100)

(瓶：バラ) 1,000 錠

〈ヒダントール錠 100mg〉

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

1,000 錠 (10 錠×100)

(瓶：バラ) 1,000 錠

(3)予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(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

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

医薬品再評価結果及びそれに基づく措置について-その 5（昭和 50 年 6 月 26 日付 薬発第 547 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。[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

＜外国人データ＞

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 ²⁾	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 μ g/mL、カルバマゼピン 6-10 μ 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 ³⁾ (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 μ g/mL、カルバマゼピン 4-10 μ 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 歳のでんかん患者 (622 例) ⁴⁾ 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 ヶ月間	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 歳のでんかん患者 151 例 ⁵⁾ (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 ヶ月間	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 ⁶⁾ (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 ヶ月間有効血中濃度 10-20 μ 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。
開頭手術を受けた外来患者 100 例 ⁷⁾ (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 ヶ月間	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。

対 象	試験薬剤	試験結果の概要
頭部外傷後 24 時間以内の患者 379 例 ⁸⁾ (フェニトイン 132 例、バルプロ酸ナトリウム 1 ヶ月投与群 120 例、バルプロ酸ナトリウム 6 ヶ月投与群 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 μ 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 μ g/mL を維持させた。 1 ヶ月間投与、以降プラセボ又は 6 ヶ月間投与 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 ヶ月投与群 16%、バルプロ酸ナトリウム 6 ヶ月投与群 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 ⁹⁾ (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 ヶ月間	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) 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

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

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：

フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する^{10~13)}。

また、フェニトインは神経膜を安定化し¹⁴⁾、シナプスにおける **post-tetanic potentiation (PTP)** を抑制する¹⁵⁾。これらのことから、本剤の抗てんかん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりやを阻止することによるものと考えられている^{13,16)}。

(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

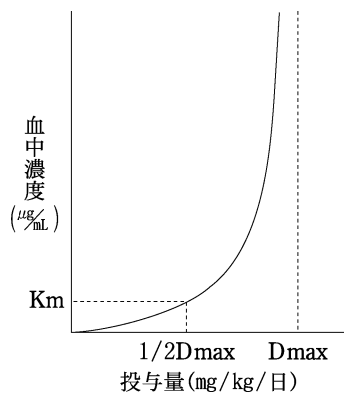
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(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^{1,17,18,19)}。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^{1,17,18)}。有効血中フェニトイン濃度は、てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般に成人の強直間代発作に対して $10\sim 20\mu\text{g/mL}$ が目安として示されている^{1,20,21)}。



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 ($\mu\text{g/mL}$)

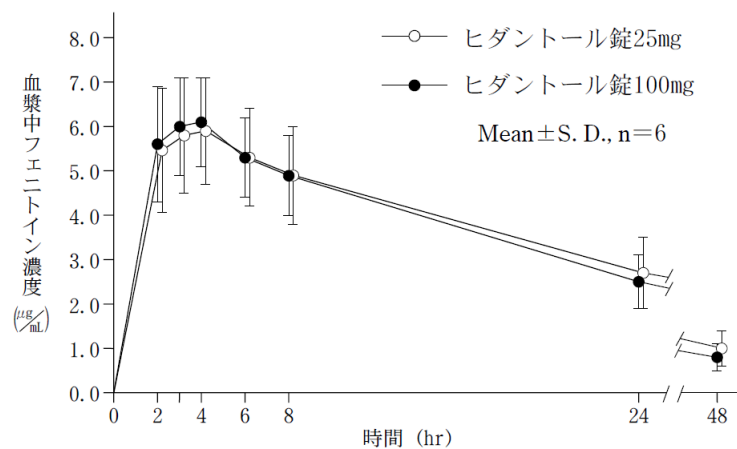
(2)臨床試験で確認された血中濃度

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²²⁾。

	AUC _(0-48hr) ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
錠 25mg	143.0 ± 35.3	6.0 ± 1.3	4.2 ± 1.0	16.8 ± 2.3
錠 100mg	137.8 ± 29.6	6.3 ± 0.9	3.2 ± 1.0	15.2 ± 2.2

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

健康成人でのフェニトイン血中濃度



(3)中毒域

個体差はあるが、眼振は血中濃度が $20\mu\text{g/mL}$ で現れ、運動失調は $30\mu\text{g/mL}$ で、構音障害や嗜眠は $40\mu\text{g/mL}$ 以上で現れる²³⁾。

(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錠 25mg 8 錠、錠 100mg 2 錠食後単回投与、Mean±S.D.、n=6) ²²⁾

ヒダントール錠 25mg : 0.042±0.006 hr⁻¹

ヒダントール錠 100mg : 0.046±0.006 hr⁻¹

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

0.5~0.8L/kg ¹⁸⁾

(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

主に小腸で吸収される ¹⁾。

経口投与によりほぼ全量吸収される ²⁴⁾。

5. 分 布

(1)血液-脳関門通過性

<外国人データ>

脳内濃度は血中濃度の 75%²⁵⁾あるいは 104%²⁶⁾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±4% (Mean±S.E.、n=3) であった ²⁷⁾。

(3)乳汁への移行性

母乳中濃度は母体血清中濃度の 18.1±5.0% (Mean±S.D.、n=9) であった ²⁸⁾。

(4)髄液への移行性

髄液中濃度は血清中濃度の 10±2% (Mean±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 ²⁹⁾。

(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²⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

<外国人データ>

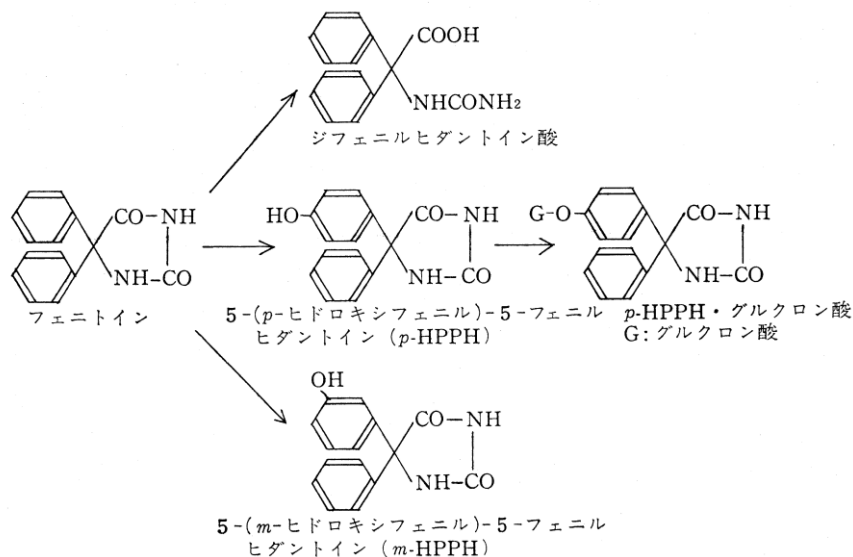
約 90% (*in vitro*、ヒト血漿、約 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、限外ろ過法)³⁰⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

部位：肝³¹⁾

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^{32,33)}。また、*m*-hydroxy 体、diphenylhydantoinic acid が知られている¹⁸⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される^{34,35)}。

(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

主代謝物 5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-HPPH) に薬理活性は認められない³²⁾。

7. 排泄

排泄部位及び経路

主として尿中^{24,36)}

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²⁴⁾。

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³⁶⁾。

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：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³⁷⁾。

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³⁸⁾。

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 μ g/mL が灌流後には 23.2 μ g/mL となった³⁹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者

2.2 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、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・ルメファントリン、ダルナビル・コビシスタット、ドラビリン、ルラシドン、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、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、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、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、ソホスプビル・ベルパタスビル、ソホスプビル、レジパスビル・ソホスプビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者 [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。 [9.1.4、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。 [9.1.1、9.3、11.1.4、11.1.5、11.1.10 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、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。 [11.1.8 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 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。 [8.3、11.1.4 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 虚弱者

連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。 [8.2 参照]

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.3 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。

9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。

9.5.5 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている²⁸⁾。

(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。生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。

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

7. 相互作用

10.相互作用

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

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合) アドシルカ 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 マシテンタン オブスミット 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 ブリリント 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 ルラシドン ラツターダ [2.2 参照]	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導による。
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 [2.2 参照]	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 オデフシィ配合錠 [2.2 参照]	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）及び P 糖蛋白誘導による。
ビクテグラビル・エムトリ シタビン・テノホビル ア ラフェナミド ビクトルビ配合錠 [2.2 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。	

<p>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 シムツェザ配合錠 [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）及び P 糖蛋白誘導による。</p>
<p>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 [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>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 スタリビルド配合錠 [2.2 参照]</p>	<p>エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が低下することがある。</p>	
<p>ソホスブビル・ベルパタスビル エプクルーサ配合錠 [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>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 [2.2 参照]</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。</p>	<p>本剤の P 糖蛋白誘導による。</p>
<p>ドルテグラビル・リルピピリン ジャルカ配合錠 [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

(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
<p>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</p>	<p>(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)}。</p>	<p>(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。</p>
<p>クロバザム タクロリムス テラプレビル</p>		<p>(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</p>
<p>ルフィナミド</p>		<p>(1)、(2)機序は不明である。</p>
<p>カルバマゼピン</p>	<p>(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)}。</p>	<p>(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</p>
<p>バルプロ酸</p>	<p>(3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある^{注2)}。</p>	<p>(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アミオダロン 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 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 スルフアメトキサゾール・ 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 セリチニブ	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。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン アパルタミド レテルモビル	フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアゾキンド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン ピガバトリン		機序は不明である。

イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
主に CYP3A の基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア） シルдена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)} 。	
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		本剤の肝薬物代謝酵素及び P 糖蛋白誘導による。
CYP3A 及び P 糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンバチニブ等		本剤の P 糖蛋白誘導による。
P 糖蛋白の基質となる薬剤 グレカブレビル・ピブレintasビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ等		本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル		本剤の UGT1A4 及び／又は P 糖蛋白誘導による。
ポサコナゾール		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
シクロスボリン		機序は不明である。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起これと考えられている。
カスポファンギン		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）及びUGT1A1 誘導作用による。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	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。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド [11.2 参照]	くる病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミン D 不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝機能障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニン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	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注 1) フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。[7.、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、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

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

11.1.2 過敏症症候群（頻度不明）

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

11.1.3 SLE 様症状（頻度不明）

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

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

[8.3、9.1.1 参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.1.7 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹（いずれも頻度不明）

11.1.8 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]

11.1.9 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。

11.1.10 急性腎障害、間質性腎炎（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.11 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・麻疹様・中毒疹様発疹
血液	巨赤芽球性貧血
肝臓	AST・ALT・ γ -GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動（ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、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 ^{注1)}	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	歯肉増殖 ^{注2)} 、悪心・嘔吐、便秘
骨・歯 ^{注3)}	くる病 ^{注4)} 、骨軟化症 ^{注4)} 、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T ₃ 、T ₄ 値等）の異常、高血糖
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK 上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）

注1) [8.6 参照]

注2) 連用により、歯肉増殖があらわれることがある。

注3) 連用により、これらの症状があらわれることがあるので、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与など適切な処置を行うこと。

注4) [10.2 参照]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下を認め、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。〔7.、10.2、16.8.1、16.8.2 参照〕

13.2 処置

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。

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

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)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⁴⁰⁾、一過性の血圧下降及び呼吸抑制⁴¹⁾

ヒト：抗不整脈作用⁴⁰⁾

2) 摘出臓器への影響^{42,43)}

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⁴⁴⁾。

ラット：摘出脾臓の灌流実験において、フェニトインはグルコース負荷によるインスリン分泌を抑制した⁴⁵⁾。

(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 (フェニトインとして)⁴⁶⁾

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⁴⁷⁾

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 にはほとんど影響しなかった。投与 20 週後に AST 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)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

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⁴⁸⁾。

(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：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

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. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アレビアチン錠 25mg・錠 100mg、アレビアチン散 10%
同 効 薬：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

ヒダントール錠 25mg : 16000AMZ00891

ヒダントール錠 100mg : 16000AMZ00892

薬価基準収載年月日

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

販売開始年月日

ヒダントール錠 25mg : 1977年 10月 1日

ヒダントール錠 100mg : 1988年 4月 18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

X. 管理的事項に関する項目

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：1996年6月13日

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、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。

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
ヒダントール錠 25mg	1006094010302（PTP 100錠） 1006094010301（PTP 1,000錠） 1006094010102（瓶 1,000錠）	1132002F1010	1132002F1029	611130095
ヒダントール錠 100mg	1006100010302（PTP 100錠） 1006100010301（PTP 1,000錠） 1006100010101（瓶 1,000錠）	1132002F2017	1132002F2033	611130097

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) Simonsen N, et al. : *Epilepsia* 1976;17(2):169-176 (PMID : 780103)
- 3) Kosteljanetz M, et al. : *Arch Neurol* 1979;36(1):22-24 (PMID : 105689)
- 4) Mattson RH, et al. : *N Engl J Med* 1985;313(3):145-151 (PMID : 3925335)
- 5) Thilothammal N, et al. : *Indian Pediatr* 1996;33(7):549-555 (PMID : 8979563)
- 6) North JB, et al. : *J Neurosurg* 1983;58(5):672-677 (PMID : 6339686)
- 7) Beenen LFM, et al. : *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(4):474-480 (PMID : 10486394)
- 8) Temkin NR, et al. : *J Neurosurg* 1999;91(4):593-600 (PMID : 10507380)
- 9) Haltiner AM, et al. : *J Neurosurg* 1999;91(4):588-592 (PMID : 10507379)
- 10) Swinyard EA : *J Am Pharm Assoc* 1949;38(4):201-204 (PMID : 18119733)
- 11) Swinyard EA, et al. : *J Pharmacol Exp Ther* 1952;106(3):319-330 (PMID : 13000628)
- 12) Goodman LS, et al. : *J Pharmacol Exp Ther* 1953;108(2):168-176 (PMID : 13062087)
- 13) Rall TW and Schleifer LS : GOODMAN and GILMAN's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8th ed. Pergamon Press. 1990;436-444
- 14) Korey SR : *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;76(2):297-299 (PMID : 14827905)
- 15) Esplin DW : *J Pharmacol Exp Ther* 1957;120(3):301-323 (PMID : 13476353)
- 16) Toman JEP : *Neurology* 1951;1(6):444-460 (PMID : 14899586)
- 17) 西原カズヨほか : 医学のあゆみ 1978;107(8):512-515
- 18) 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
- 19) 西原カズヨほか : 医学のあゆみ 1977;103(11):810-812
- 20) Kutt H, et al. : *JAMA* 1968;203(11):969-972 (PMID : 5694319)
- 21) 清野昌一 : 臨床精神医学 1978;7(3):269-281
- 22) 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
- 23) 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
- 24) Kohda Y, et al. : *J Pharmacobiodyn* 1983;6(1):46-55 (PMID : 6854522)
- 25) Vajda F, et al. : *Clin Pharmacol Ther* 1974;15(6):597-603 (PMID : 4841972)
- 26) Houghton GW, et al. : *Eur J Clin Pharmacol* 1975;9(1):73-78 (PMID : 1233256)
- 27) 横地健治ほか : 日本新生児学会雑誌 1981;17(3):325-332
- 28) 鈴木喜八郎ほか : 周産期医学 1979;9(8):1259-1264
- 29) 木戸日出喜 : 精神神経学雑誌 1982;84(9):661-679 (PMID : 6820506)
- 30) Hooper WD, et al. : *Clin Pharmacol Ther* 1974;15(3):276-282 (PMID : 4815953)
- 31) 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
- 32) Butler TC : *J Pharmacol Exp Ther* 1957;119(1):1-11 (PMID : 13457357)
- 33) Maynert EW : *J Pharmacol Exp Ther* 1960;130:275-284 (PMID : 13768600)
- 34) 岩橋和彦ほか : 臨床精神薬理 1998;1(7):721-727
- 35) Bajpai M, et al. : *Drug Metab Dispos* 1996;24(12):1401-1403 (PMID : 8971149)
- 36) Suzuki T, et al. : *Chem Pharm Bull* 1970;18(2):405-411 (PMID : 5438584)

- 37) 太田保之、中根允文：臨床精神医学 1977;6(4):547-554
- 38) 平井美也ほか：脳と発達 1983;15(2):153-154 (PMID : 6849706)
- 39) 森川則文ほか：臨床薬理 1992;23(2):469-474
- 40) 佐野豊美：日本臨床 1966;24(3):557-564 (PMID : 5337316)
- 41) Haury VG and Drake ME : J Pharmacol Exp Ther 1940;68(36):36-40
- 42) Druckman R and Moore FJ : Proc Soc Exp Biol Med 1955;90(1):173-176 (PMID : 13273387)
- 43) Vanasin B, et al. : Clin Res 1969;17(4):597
- 44) Sanbar SS, et al. : Diabetes 1967;16(7):533
- 45) Levin S, et al. : Clin Res 1970;18:364
- 46) Nakamura K, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther 1965;156(2):261-270 (PMID : 5868937)
- 47) 田村俊吉ほか：日本薬理学雑誌 1965;61:114-130 (PMID : 14319297)
- 48) Harbison RD and Becker BA : Toxicol Appl Pharmacol 1972;22(2):193-200 (PMID : 5048049)

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

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、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、インド、インドネシア、イタリア、メキシコ、オランダ、ロシア、南アフリカ、スペイン、スイス、タイ、トルコ、英国、米国で販売されている。

(Martindale 40th edition, 2020)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (DILANTIN INFATABS-phenytoin tablet, chewable, Parke-Davis Div of Pfizer Inc, 2021年3月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE DILANTIN INFATABS are indicated for the treatment of generalized tonic-clonic (grand mal) and complex partial (psychomotor, temporal lobe) seizures and prevention and treatment of seizures occurring during or following neurosurgery.</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Adult Dosage The recommended starting dosage for adult patients who have received no previous treatment is two 50 mg Infatabs by mouth three times daily. Adjust the dosage to suit individual requirements up to a maximum of twelve Infatabs daily. For most adults, the satisfactory maintenance dosage will be six to eight Infatabs daily.</p> <p>2.3 Pediatric Dosage 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>2.4 Dosage Adjustments Dosage should be individualized to provide maximum benefit. In some cases, serum blood level determinations may be necessary for optimal dosage adjustments. Trough levels provide information about clinically effective serum level range and confirm patient compliance, and are obtained just prior to the patient's next scheduled dose. Peak levels indicate an individual's threshold for emergence of dose-related side effects and are obtained at the time of expected peak concentration. Therapeutic effect without clinical signs of toxicity occurs more often with serum total concentrations between 10 and 20 mcg/mL (unbound phenytoin concentrations of 1 to 2 mcg/mL), although some mild cases of tonic-clonic (grand mal) epilepsy may be controlled with lower serum levels of phenytoin. In patients with renal or hepatic disease, or in those with</p>

	<p>hypoalbuminemia, the monitoring of unbound phenytoin concentrations may be more relevant [<i>see Dosage and Administration (2.6)</i>].</p> <p>With recommended dosage, a period of seven to ten days may be required to achieve steady-state blood levels with phenytoin and changes in dosage (increase or decrease) should not be carried out at intervals shorter than seven to ten days.</p> <p>2.8 Dosing during Pregnancy</p> <p>Decreased serum concentrations of phenytoin may occur during pregnancy because of altered phenytoin pharmacokinetics. Periodic measurement of serum phenytoin concentrations should be performed during pregnancy, and the DILANTIN dosage should be adjusted as necessary. Postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Because of potential changes in protein binding during pregnancy, the monitoring of phenytoin serum levels should be based on the unbound fraction.</p>
<p>英国のSPC (Epanutin Infatabs 50mg chewable tablets. Upjohn UK Limited, 2021年3月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Control of tonic-clonic seizures (grand mal epilepsy), partial seizures (focal including temporal lobe) or a combination of these, and for the prevention and treatment of seizures occurring during or following neurosurgery and/or severe head injury. Epanutin has also been employed in the treatment of trigeminal neuralgia but it should only be used as second line therapy if carbamazepine is ineffective or patients are intolerant to carbamazepine.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Dosage:</i></p> <p>Dosage should be individualised as there may be wide interpatient variability in phenytoin serum levels with equivalent dosage. Epanutin should be introduced in small dosages with gradual increments until control is achieved or until toxic effects appear. In some cases serum level determinations may be necessary for optimal dosage adjustments - the clinically effective level is usually 10 mcg/mL- 20 mcg/mL (40-80 micromoles/l) although some cases of tonic-clonic seizures may be controlled with lower serum levels of phenytoin. With recommended dosage a period of 7 to 10 days may be required to achieve steady state serum levels with Epanutin and changes in dosage should not be carried out at intervals shorter than 7 to 10 days. Maintenance of treatment should be the lowest dose of anticonvulsant consistent with control of seizures.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adult Dosage for Seizures:</i></p> <p>Initially 3 to 4 mg/kg/day with subsequent dosage adjustment if necessary. For most adults a satisfactory maintenance dose will be 200 mg to 500 mg daily in single or divided doses. Exceptionally, a daily dose outside this range may be indicated. Dosage should normally be adjusted according to serum levels where assay facilities exist.</p>

	<p><i>Adult Dosage for Trigeminal Neuralgia:</i> The clinically effective dose has not been established in clinical trials. In adults, 300-500 mg daily given in divided doses has been reported in the literature. Dosing should be adjusted based on clinical response. Determination of serum phenytoin levels is advised. Levels of total phenytoin should not exceed 20 mcg/ml.</p> <p><i>Paediatric population Dosage for Seizures:</i> Initially, 5 mg/kg/day in two divided doses, with subsequent dosage individualised to a maximum of 300 mg daily. A recommended daily maintenance dosage is usually 4 mg/kg -8 mg/kg.</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>○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）</p> <p>○自律神経発作</p> <p>○精神運動発作</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>学童 100～300mg 幼児 50～200mg 乳児 20～100mg</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p>	<p>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。 [10.2、13.1、16.8.1、16.8.2 参照]</p>
---	--

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), Viatris Pty Ltd, 2021年10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、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, 2021年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></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 Dosage and Administration (2.4, 2.8)].</p>

	<p>However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated [<i>see 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 <i>in utero</i>. 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>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Phenytoin is secreted in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DILANTIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from DILANTIN or from the underlying maternal condition.</p>
<p>英国のSPC (Epanutin Infatabs 50mg chewable tablets. Upjohn UK Limited, 2021年3月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p><i>Risk related to antiepileptic medicinal products in general</i></p> <p>When possible, medical advice regarding the potential risks to a foetus caused by both seizures and antiepileptic treatment should be given to all women of childbearing potential taking antiepileptic treatment, and especially to women planning pregnancy and women who are pregnant. Antiepileptic treatment should be reviewed regularly and especially when a woman is planning to become pregnant. In pregnant women being treated for epilepsy, sudden discontinuation of antiepileptic drug (AED) therapy should be avoided as this may lead to breakthrough seizures that could</p>

have serious consequences for the woman and the unborn child. As a general principle, monotherapy is preferred for treating epilepsy in pregnancy whenever possible because therapy with multiple AEDs could be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, depending on the associated AEDs.

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

	<p>women of childbearing potential should be counselled regarding the 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>
--	---

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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（母体のでんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。</p> <p>9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。</p> <p>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。</p> <p>9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。</p>

9.5.5 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている²⁸⁾。

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, 2021年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>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>
英国のSPC (EPANUTIN INFATABS 50MG CHEWABLE TABLETS. Upjohn UK Limited, 2021年3月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Neonates:</i></p> <p>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>4.8 Undesirable effects</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>

本邦における本剤の使用上の注意には「9.7 小児等」の項の記載はない。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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