

抗てんかん剤

劇薬、
処方せん医薬品*

日本薬局方 フェニトイン散

フェニトイン散10%「協和医療」

Phenytoin Powder 10% "Kyowa Iryo"

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21400AMZ00039
薬価収載	2002年 1月
販売開始	2002年 5月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分またはヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
- ※(2) タダラフィル(アドシルカ)、リルピピリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

成分・含量 (1g中)	日本薬局方フェニトイン100mg 含有
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸
性状	白色の細粒状の散剤

【効能・効果】

1. 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)
2. 自律神経発作
3. 精神運動発作

【用法・用量】

フェニトインとして、通常成人1日0.2~0.3g (本剤2~3g)、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 (本剤1~3g)、幼児0.05~0.2g (本剤0.5~2g)、乳児0.02~0.1g (本剤0.2~1g)

〈用法・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]

【使用上の注意】

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。]
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また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。

※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及びCYP2B6の誘導作用を有する¹⁾。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル (アドシルカ) リルピピリン (エジュラント)	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(CYP3A4)誘導による。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	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(注1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス		(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)(2) 機序は不明である。
カルバマセピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) カルバマセピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマセ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。
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による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
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 スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラミノサリチル酸 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	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤また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	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアソキシド シスプラチン ピンカルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン		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ため、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤 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 ブラジカンテル 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(シアリス) シルденаフィル バルденаフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
カスポファンギン		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
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。	機序は不明である。
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インスリンを起すことがあるので、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。[「副作用」(2)の項参照]	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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort. セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトインの代謝が促進され、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。

[[用法・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、本剤を減量また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また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。

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。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

※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):**

観察を十分に行い、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。

2) **過敏症候群:** 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:** 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:** 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量また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:** 劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、 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:** 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:** 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:** 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、直ちに減量また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:** 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不全の発症に注意すること。

10) **急性腎不全、間質性腎炎:** 急性腎不全、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:** 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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒様発疹
血液(注2)	巨赤芽球性貧血
肝臓(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・ 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4)	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	悪心・嘔吐、便秘
歯肉増殖(注5)	歯肉増殖
骨・歯(注6)	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 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(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)

注1: このような場合には、投与を中止すること。

注2: このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

注3: これらの症状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。

注4: これらの症状があらわれる場合があるので、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、歯肉増殖があらわれることがある。

注6: 連用により、これらの症状が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、減量またはビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。

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]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦また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。

7. 過量投与

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。

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。

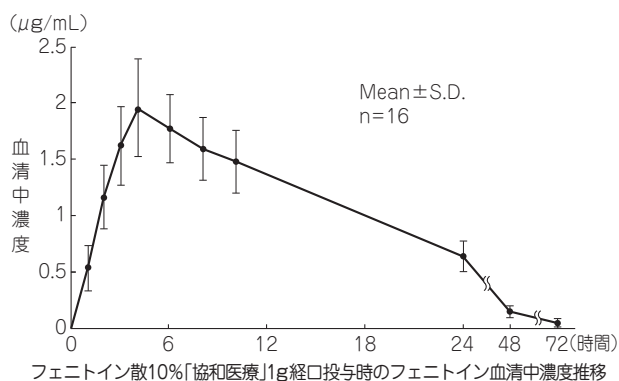
※ 8. その他の注意

- (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。

【薬物動態】

血中濃度

健常成人男子16名にフェニトイン散10%「協和医療」1g(フェニトインとして100mg)を食後1回経口投与した場合の血中濃度の推移は下図のとおりで、平均最高血中濃度は1.98 μ g/mL、平均最高血中濃度到達時間は4.3時間、平均半減期は11.6時間であった²⁾。

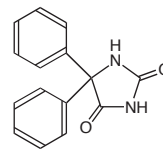


【薬効薬理】

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。バルビツール酸誘導体と同様に大発作(国際分類の強直間代発作)と精神運動発作(国際分類の複雑部分発作)に有効な代表的な抗けいれん薬である。動物実験での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はほとんど作用を及ぼさず、最大電撃けいれんに対し、そのパターンを変化させ強直相を完全に消失させる作用がある。抗けいれん作用は、血漿中非結合型の濃度に依存し、けいれん閾値を上昇させることによりもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発作の広がりを阻止することによるものとされている。シナプスでの高頻度の反復電気刺激により誘発されるpost-tetanic potentiation(PTP)も抑制する作用がある。作用機序は、神経細胞膜のNa⁺チャンネル及びCa²⁺チャンネルの機能を抑制することにより、Na⁺、Ca²⁺の流入を減少させ、活動電位発生を抑制するためと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:〔日局〕フェニトイン(Phenytoin)
〔日局別名〕ジフェニルヒダントイン
化学名: 5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione
分子式: C₁₅H₁₂N₂O₂
分子量: 252.27
化学構造式:



性状: 本品は白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。本品はエタノール(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。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点: 約296℃(分解)

【包装】

フェニトイン散10%「協和医療」: 100g, 500g, 1kg

【主要文献】

- 1) Faucette SR, et al.: Drug Metab Dispos., **32**, (3), 348, (2004)
- 2) 社内資料(血中濃度資料)

※※【製品に関するお問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

DD