

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

抗てんかん剤	
<small>劇薬、向精神薬 習慣性医薬品：注意－習慣性あり 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること</small>	
ヒダントール[®]D 配合錠 ヒダントール[®]E 配合錠 ヒダントール[®]F 配合錠 HYDANTOL [®] COMBINATION TABLETS	

剤 形	素錠																				
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬 習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）																				
規格・含量	(1錠中)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>成分名</th> <th>日本薬局方</th> <th>日本薬局方</th> <th>日本薬局方安息香酸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>販売名</td> <td>フェニトイン</td> <td>フェノバルビタール</td> <td>ナトリウムカフェイン</td> </tr> <tr> <td>ヒダントールD 配合錠</td> <td>16.667mg</td> <td>8.333mg</td> <td>16.667mg</td> </tr> <tr> <td>ヒダントールE 配合錠</td> <td>20.833mg</td> <td>8.333mg</td> <td>16.667mg</td> </tr> <tr> <td>ヒダントールF 配合錠</td> <td>25mg</td> <td>8.333mg</td> <td>16.667mg</td> </tr> </tbody> </table>	成分名	日本薬局方	日本薬局方	日本薬局方安息香酸	販売名	フェニトイン	フェノバルビタール	ナトリウムカフェイン	ヒダントールD 配合錠	16.667mg	8.333mg	16.667mg	ヒダントールE 配合錠	20.833mg	8.333mg	16.667mg	ヒダントールF 配合錠	25mg	8.333mg	16.667mg
	成分名	日本薬局方	日本薬局方	日本薬局方安息香酸																	
	販売名	フェニトイン	フェノバルビタール	ナトリウムカフェイン																	
ヒダントールD 配合錠	16.667mg	8.333mg	16.667mg																		
ヒダントールE 配合錠	20.833mg	8.333mg	16.667mg																		
ヒダントールF 配合錠	25mg	8.333mg	16.667mg																		
一般名	和名：フェニトイン（JAN） フェノバルビタール（JAN） 安息香酸ナトリウムカフェイン（JAN） 洋名：Phenytoin（JAN） Phenobarbital（JAN） Caffeine and Sodium Benzoate（JAN）																				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1959年8月1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 https://www.medicallibrary-dsc.info																				

本 IF は 2019 年 4 月改訂（第 19 版）の添付文書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	15
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	15
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	15
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	15
1. 販売名	2	14. その他	15
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	16
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	16
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	16
2. 一般名	2	3. 臨床成績	16
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	16
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	16
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	16
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	16
4. 分子式及び分子量	3	(5) 検証的試験	16
5. 化学名 (命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	16
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	16
8. 患者・病態別試験	16	4) 治療の使用	16
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)	16	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)	16
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	17	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	17
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	18
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	18
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	19
(6) 分配係数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	19
(7) その他の主な示性値	6	(1) 治療上有効な血中濃度	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(2) 最高血中濃度到達時間	19
3. 有効成分の確認試験法	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
4. 有効成分の定量法	6	(4) 中毒域	20
5. 食事・併用薬の影響	20	(5) 食事・併用薬の影響	20
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	20	(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	20
7. 薬物速度論的パラメータ	20	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 解析方法	20	(1) 解析方法	20
(2) 吸収速度定数	20	(2) 吸収速度定数	20
(3) バイオアベイラビリティ	20	(3) バイオアベイラビリティ	20
(4) 消失速度定数	20	(4) 消失速度定数	20
(5) クリアランス	20	(5) クリアランス	20
(6) 分布容積	20	(6) 分布容積	20
(7) 血漿蛋白結合率	21	(7) 血漿蛋白結合率	21
8. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8		
9. 製剤の各種条件下における安定性	8		
10. 調製法及び溶解後の安定性	8		
11. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
12. 溶出性	9		
13. 生物学的試験法	14		
14. 製剤中の有効成分の確認試験法	15		

3. 吸 収	21	13. 過量投与	35
4. 分 布	21	14. 適用上の注意	35
(1) 血液－脳関門通過性	21	15. その他の注意	35
(2) 血液－胎盤関門通過性	21	16. その他	35
(3) 乳汁への移行性	21		
(4) 髄液への移行性	21	IX. 非臨床試験に関する項目	36
(5) その他の組織への移行性	22	1. 薬理試験	36
5. 代 謝	22	(1) 薬効薬理試験	36
(1) 代謝部位及び代謝経路	22	(2) 副次的薬理試験	36
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	23	(3) 安全性薬理試験	36
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23	(4) その他の薬理試験	36
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23	2. 毒性試験	36
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23	(1) 単回投与毒性試験	36
6. 排 泄	23	(2) 反復投与毒性試験	36
(1) 排泄部位及び経路	23	(3) 生殖発生毒性試験	37
(2) 排泄率	23	(4) その他の特殊毒性	37
(3) 排泄速度	24	X. 管理的事項に関する項目	38
7. トランスポーターに関する情報	24	1. 規制区分	38
8. 透析等による除去率	24	2. 有効期間又は使用期限	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25	3. 貯法・保存条件	38
1. 警告内容とその理由	25	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25	5. 承認条件等	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	25	6. 包 装	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	25	7. 容器の材質	38
5. 慎重投与内容とその理由	25	8. 同一成分・同効薬	38
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26	9. 国際誕生年月日	38
7. 相互作用	26	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
(1) 併用禁忌とその理由	26	11. 薬価基準収載年月日	39
(2) 併用注意とその理由	28	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	39
8. 副作用	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39
(1) 副作用の概要	31	14. 再審査期間	39
(2) 重大な副作用と初期症状	31	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
(3) その他の副作用	33	16. 各種コード	39
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	33	17. 保険給付上の注意	40
(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	33	XI. 文 献	41
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	33	1. 引用文献	41
9. 高齢者への投与	34	2. その他の参考文献	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34	XII. 参考資料	43
11. 小児等への投与	34	1. 主な外国での発売状況	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34	2. 海外における臨床支援情報	43
		XIII. 備 考	44
		その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

<参考>

フェニトイン

1908年 Biltz H により合成された。当初は催眠薬としての効果が検討されていたが、1937年 Putnam 及び Merrit により、当時ようやく進歩して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抗てんかん薬である。

フェノバルビタール

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

安息香酸ナトリウムカフェイン

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) てんかん発作抑制メカニズムの異なるフェニトインとフェノバルビタールを配合することにより、抗てんかん作用の増強や各種てんかん発作に対する効果が期待できる。
- (2) 部分発作、全般発作などのけいれん発作、精神運動発作、自律神経発作に有効である。
- (3) 1錠中の主薬含有量が少量であるため、個々の患者にあわせた投与量の微量調整が可能である。
- (4) 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)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)、過敏症症候群、SLE 様症状、依存性、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、呼吸抑制、悪性リンパ腫、リンパ節腫脹、小脳萎縮、横紋筋融解症、急性腎障害、間質性腎炎、悪性症候群が報告されている。

(「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®D 配合錠

ヒダントール®E 配合錠

ヒダントール®F 配合錠

(2)洋名

HYDANTOL® D COMBINATION TABLETS

HYDANTOL® E COMBINATION TABLETS

HYDANTOL® F COMBINATION TABLETS

(3)名称の由来

ヒダントールという名称はヒダントイン誘導体に由来している。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

フェニトイン (JAN)

フェノバルビタール (JAN)

安息香酸ナトリウムカフェイン (JAN)

(2)洋名(命名法)

Phenytoin (JAN)

Phenobarbital (JAN)

Caffeine and Sodium Benzoate (JAN)

(3)ステム

フェニトイン

抗てんかん薬, ヒダントイン誘導体: -toin

フェノバルビタール

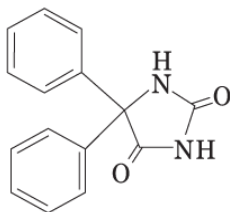
催眠剤、バルビツール酸誘導体: barb

安息香酸ナトリウムカフェイン

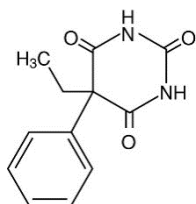
不明

3. 構造式又は示性式

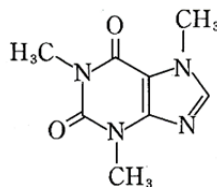
フェニトイン



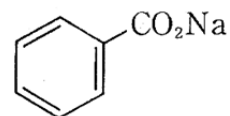
フェノバルビタール



無水カフェイン



安息香酸ナトリウム



4. 分子式及び分子量

フェニトイン

分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂

分子量：252.27

フェノバルビタール

分子式：C₁₂H₁₂N₂O₃

分子量：232.24

(参考) 無水カフェイン

分子式：C₈H₁₀N₄O₂

分子量：194.19

(参考) 安息香酸ナトリウム

分子式：C₇H₅NaO₂

分子量：144.10

5. 化学名 (命名法)

フェニトイン

5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione

フェノバルビタール

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

(参考) 無水カフェイン

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

(参考) 安息香酸ナトリウム

Monosodium Benzoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

フェニトイン

略号：PHT、DPH

フェノバルビタール

略号：PB

安息香酸ナトリウムカフェイン

慣用名：安ナカ (アンナカ)、略号：CNB

7. CAS 登録番号

フェニトイン

57-41-0

フェノバルビタール

50-06-6

(参考) 無水カフェイン

58-08-2

(参考) 安息香酸ナトリウム

532-32-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フェニトイン

白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。

フェノバルビタール

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

フェニトイン

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

溶解度 (37°C ; 6 時間攪拌後の飽和溶液濃度)

pH1.2	27.3µg/mL
pH4.0	27.7µg/mL
pH6.8	28.5µg/mL
pH8.0	65.7µg/mL
水	29.3µg/mL

フェノバルビタール

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

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

溶解度 (37°C ; 6 時間攪拌後の飽和溶液濃度)

pH1.2	1.7mg/mL
pH4.0	1.8mg/mL
pH6.8	2.3mg/mL
pH8.0	3.9mg/mL
水	1.8mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

フェニトイン

融点 : 約 296°C (分解)

フェノバルビタール

融点 : 175~179°C

(5) 酸塩基解離定数

フェニトイン*)

pKa : 8.06、8.31、8.33

フェノバルビタール**)

pKa1 : 7.3

pKa2 : 11.8

(6)分配係数

フェニトイン*)

1) 各種溶媒における分配係数 (pH 7.0)

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

2) 異なる pH 間における分配係数

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

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

フェノバルビタール**)

1) 各種溶媒における分配係数

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

2) 異なる pH 間における分配係数

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

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

(7)その他の主な示性値

フェノバルビタール

pH：飽和水溶液の pH は 5.0～6.0 である。

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

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

フェニトイン

日局「フェニトイン」による

フェノバルビタール

日局「フェノバルビタール」による

4. 有効成分の定量法

フェニトイン

日局「フェニトイン」による










フェノバルビタール

日局「フェノバルビタール」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	剤形	色調
ヒダントール D 配合錠				素錠	白色
	重さ 250 (mg) ・ 直径 9.1 (mm) ・ 厚さ 3.8 (mm)				
ヒダントール E 配合錠				素錠	白色
	重さ 250 (mg) ・ 直径 9.1 (mm) ・ 厚さ 3.8 (mm)				
ヒダントールF 配合錠				素錠	白色
	重さ 250 (mg) ・ 直径 9.1 (mm) ・ 厚さ 3.8 (mm)				

(2) 製剤の物性

ヒダントール D 配合錠

硬度：7.2kg

ヒダントール E 配合錠

硬度：7.4kg

ヒダントール F 配合錠

硬度：7.2kg

(3) 識別コード

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

(4) 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

(1 錠中)

販売名	日本薬局方 フェニトイン	日本薬局方 フェノバルビタール	日本薬局方 安息香酸ナトリウムカフェイン
ヒダントール D 配合錠	16.667mg	8.333mg	16.667mg
ヒダントール E 配合錠	20.833mg	8.333mg	16.667mg
ヒダントール F 配合錠	25mg	8.333mg	16.667mg

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 D 配合錠	乳糖水和物	賦形剤	日局
ヒダントール E 配合錠	バレイシヨデンブン	賦形剤	日局
	タルク	滑沢剤	日局
ヒダントール F 配合錠	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 D 配合錠

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60 ヶ月	瓶包装	変化なし
室温	60 ヶ月	PTP 包装	変化なし
40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

ヒダントール E 配合錠

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

試験項目：外観、含量、溶出試験

ヒダントール F 配合錠

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60 ヶ月	瓶包装	変化なし
室温	60 ヶ月	PTP 包装	変化なし
40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

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）

該当しない

7. 溶出性

(1)ヒダントール D 配合錠

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

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

条 件：回転数 75rpm

試験液：水（基準液）、pH1.2、pH4.0、pH6.8

分析法：液体クロマトグラフィー法（検出器：紫外吸光光度計）

1) フェニトイン (16.667mg)

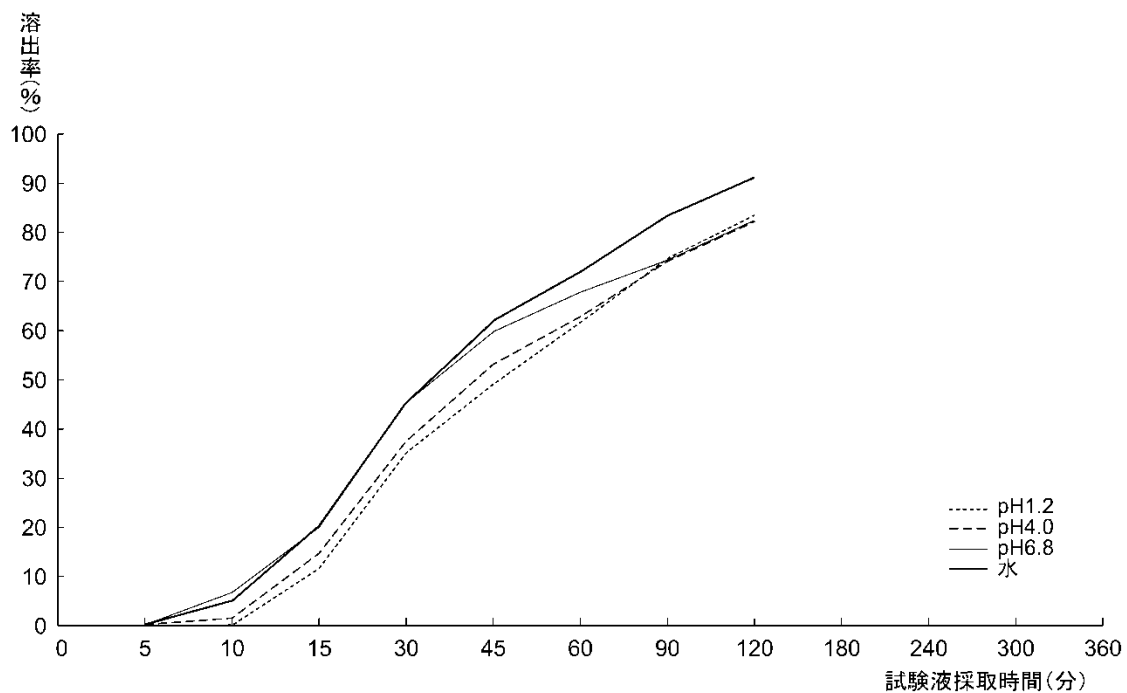


図 1 溶出試験（ヒダントール D 配合錠）

2) フェノバルビタール (8.333mg)

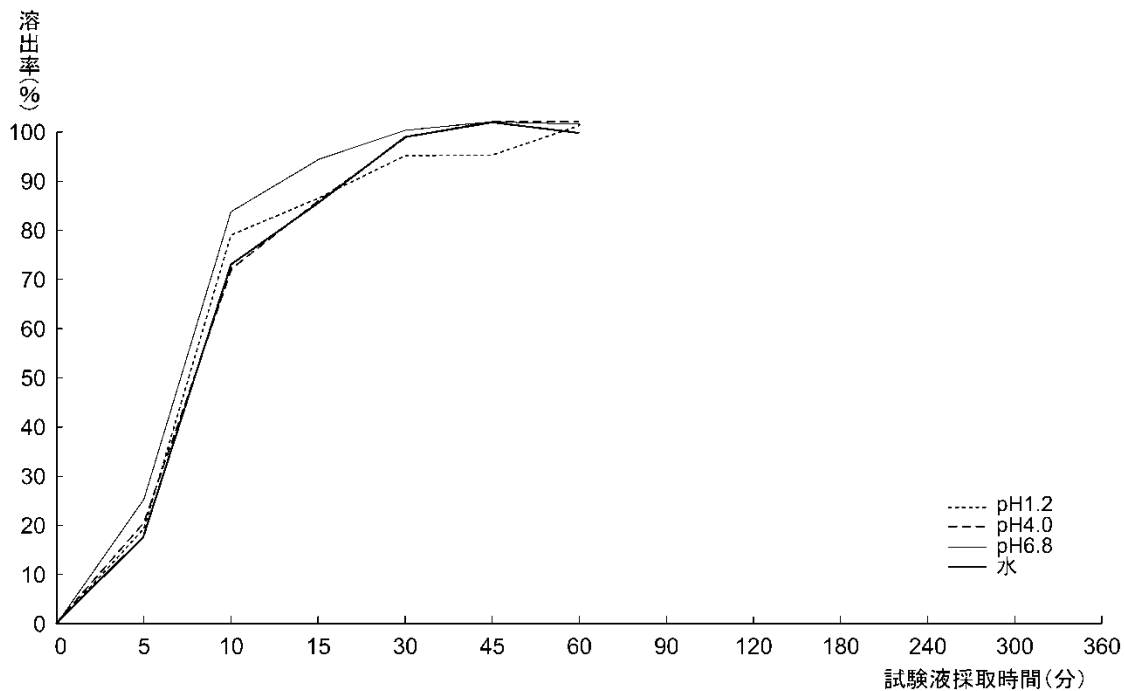


図2 溶出試験 (ヒダントールD 配合錠)

3) 安息香酸ナトリウムカフェイン (16.667mg)

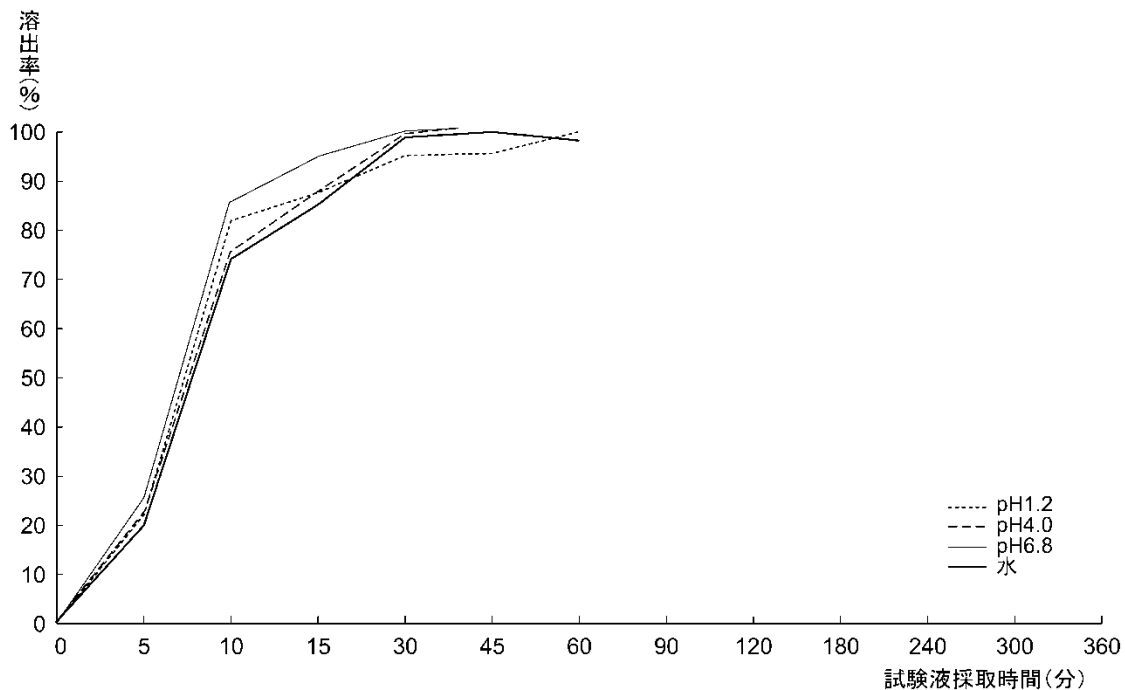


図3 溶出試験 (ヒダントールD 配合錠)

(2)ヒダントール E 配合錠

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

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

条件：回転数 75rpm

試験液：水（基準液）、pH1.2、pH4.0、pH6.8

分析法：液体クロマトグラフィー法（検出器：紫外吸光光度計）

1) フェニトイン (20.833mg)

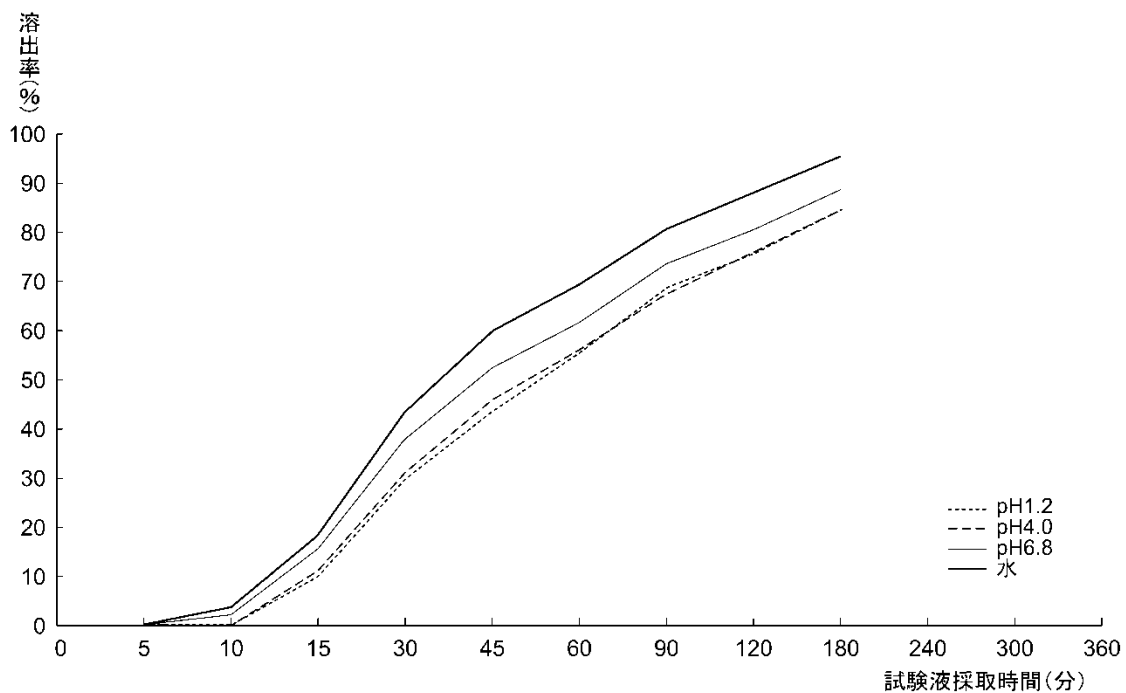


図 4 溶出試験（ヒダントール E 配合錠）

2) フェノバルビタール (8.333mg)

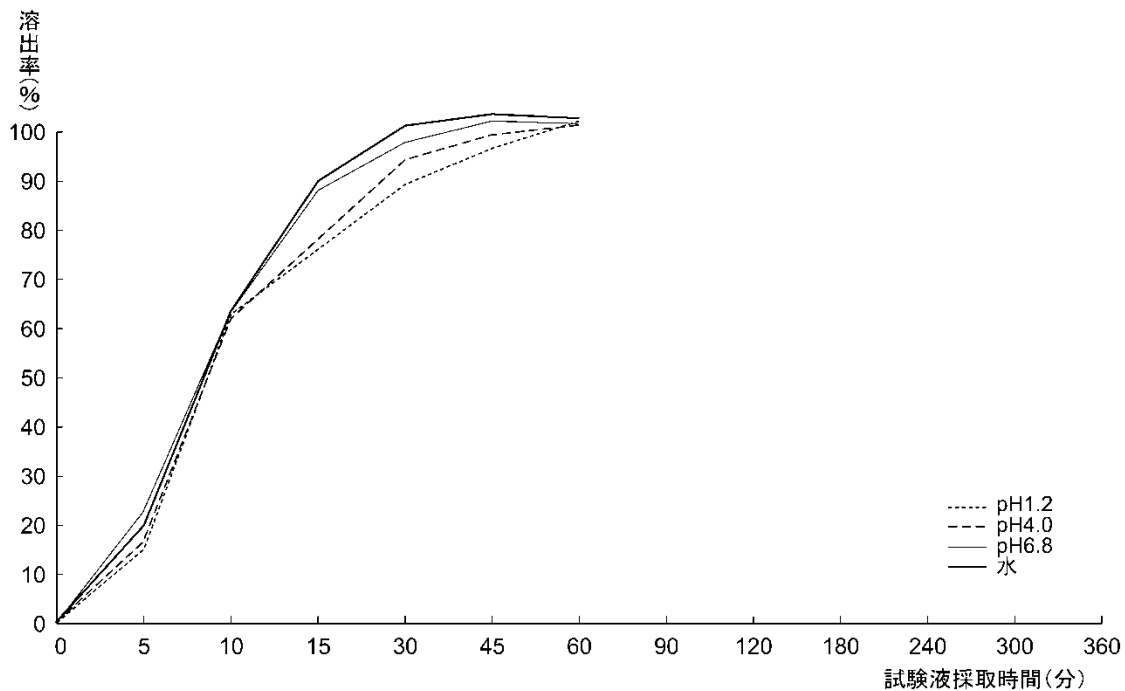


図5 溶出試験 (ヒダントールE配合錠)

3) 安息香酸ナトリウムカフェイン (16.667mg)

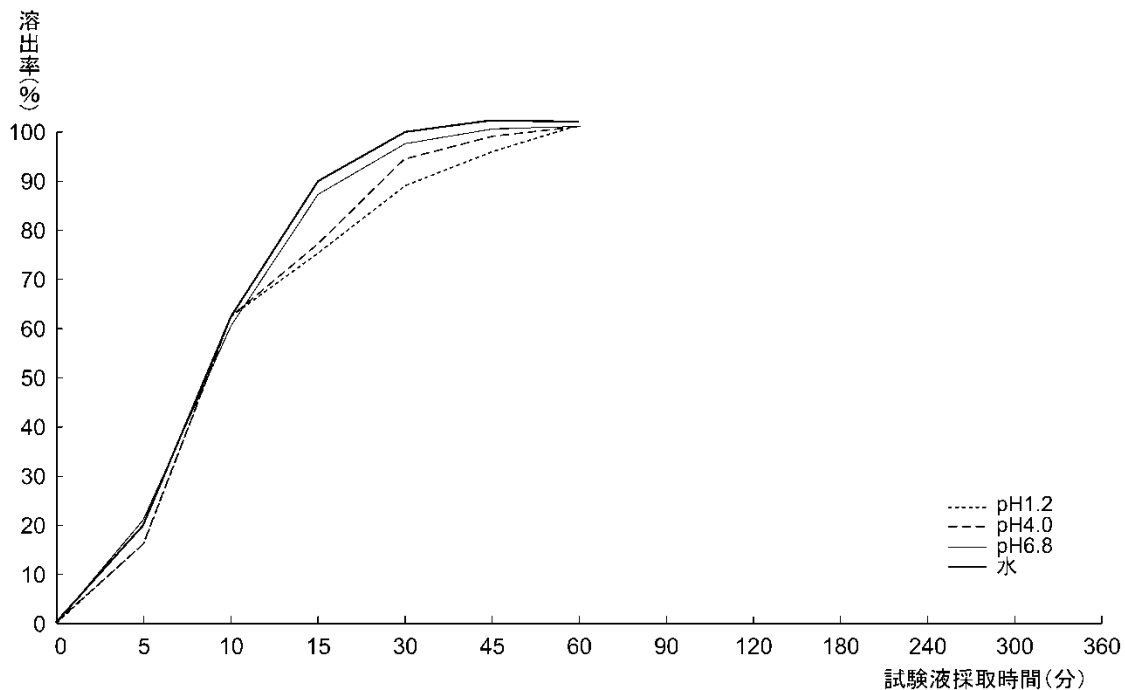


図6 溶出試験 (ヒダントールE配合錠)

(3)ヒダントール F 配合錠

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

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

条 件：回転数 75rpm

試験液：水（基準液）、pH1.2、pH4.0、pH6.8

分析法：液体クロマトグラフィー法（検出器：紫外吸光光度計）

1) フェニトイン (25.0mg)

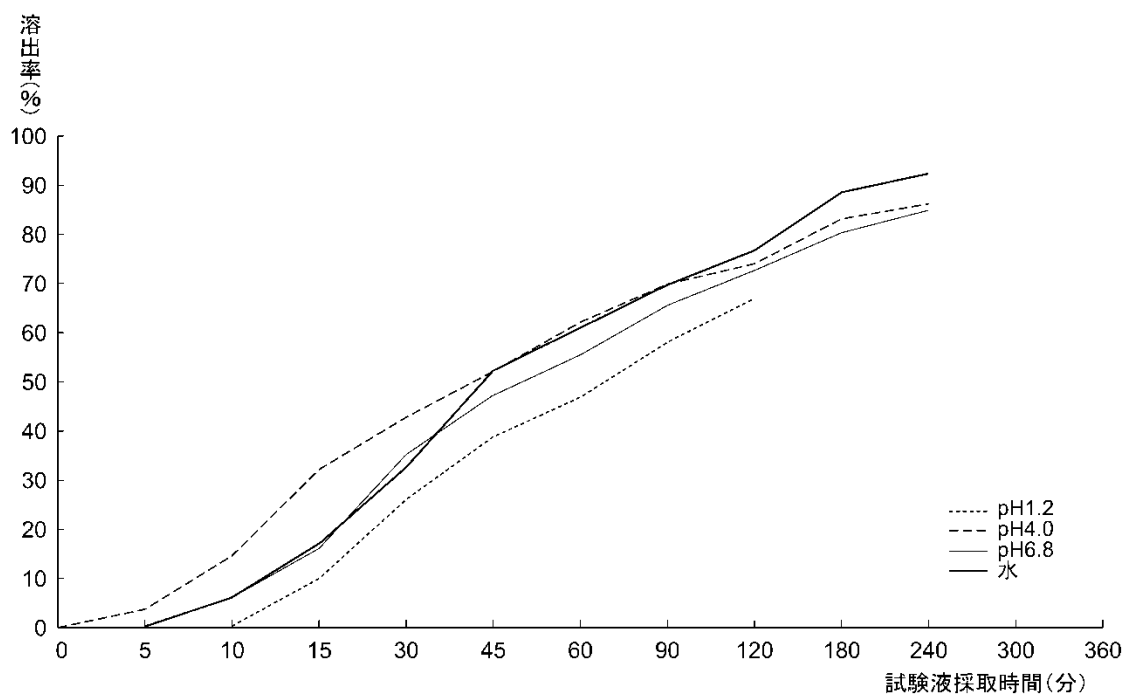


図 7 溶出試験（ヒダントール F 配合錠）

2) フェノバルビタール (8.333mg)

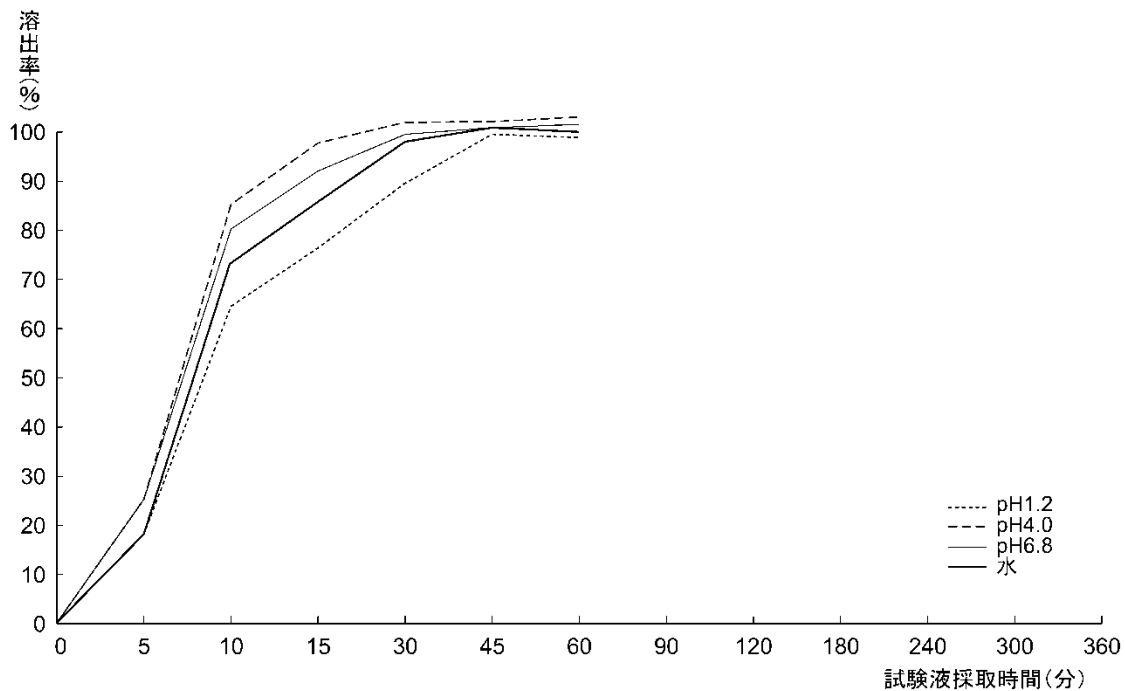


図8 溶出試験 (ヒダントール F 配合錠)

3) 安息香酸ナトリウムカフェイン (16.667mg)

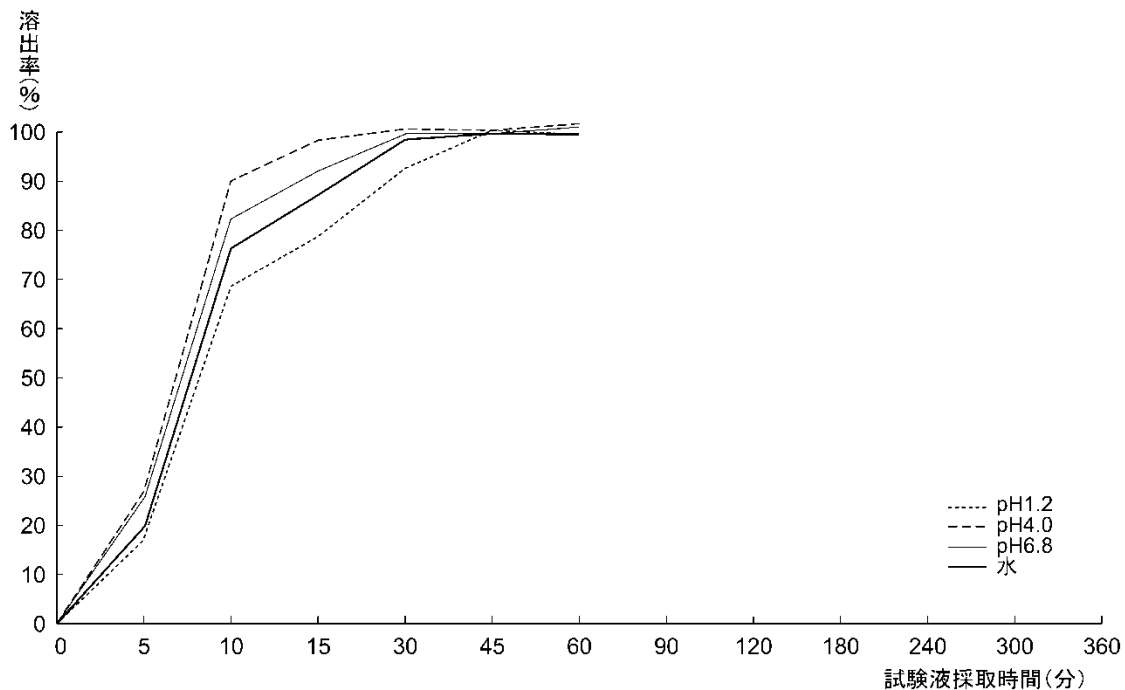


図9 溶出試験 (ヒダントール F 配合錠)

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

フェニトイン

(1)日局一般試験法「融点測定法」

(2)日局「フェニトイン」に準ずる

フェノバルビタール

(1)日局一般試験法「融点測定法」

(2)日局「フェノバルビタール」に準ずる

10. 製剤中の有効成分の定量法

フェニトイン

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」に準ずる

フェノバルビタール

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」に準ずる

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

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

<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フェニトインの過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。用量調整をより適切に行うためには、フェニトインの血中濃度測定を行うことが望ましい（「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

臨床試験成績

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

(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

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

ヒダントイン系化合物
バルビツール酸系化合物

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用機序：

フェニトイン

Na⁺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[※]。

フェノバルビタール

GABA_A受容体のサブユニットに存在するバルビツール酸誘導体結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質 GABA の受容体親和性を高め、Cl⁻チャネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する^{※※}。

(2)薬効を裏付ける試験成績

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

フェニトイン単独の ED₅₀ は 10.4mg/kg、フェノバルビタールは 19.5mg/kg であったが、安息香酸ナトリウムカフェインは抗けいれん作用を示さなかった。フェニトイン、フェノバルビタールを配合した場合、ヒダントール F 配合錠の配合比率を換算するとその ED₅₀ は 13.87mg/kg であるが、実験による ED₅₀ は 11.5mg/kg であり、またヒダントール D 配合錠の配合比率の換算 ED₅₀ は 15.6mg/kg であるが、実験による ED₅₀ は 12.8mg/kg で、フェニトイン、フェノバルビタールの配合による効果の増強を認めた³⁾。

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

※※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C4403-4408, 廣川書店

(3)作用発現時間・持続時間

フェニトイン

該当資料なし

フェノバルビタール

<参考：外国人データ>

作用発現時間

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

作用持続時間

6 ヶ月以上 3 歳未満の乳幼児を対象としてフェノバルビタールを単回投与したとき、血中半減期は 37~133 時間で維持は長時間にわたる⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

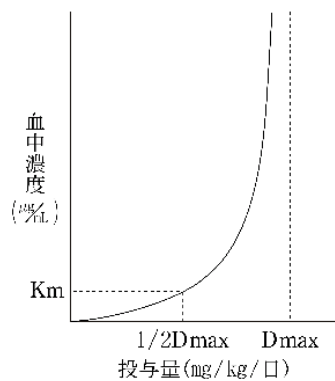
1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

フェニトイン

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^{1,5,6)}。

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^{1,5,6)}。有効血中フェニトイン濃度は $10\sim 20\mu\text{g/mL}$ とされている¹⁾。

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

フェノバルビタール

有効血中フェノバルビタール濃度は $10\sim 25\mu\text{g/mL}$ (抗けいれん作用として) とされている⁷⁾。

(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

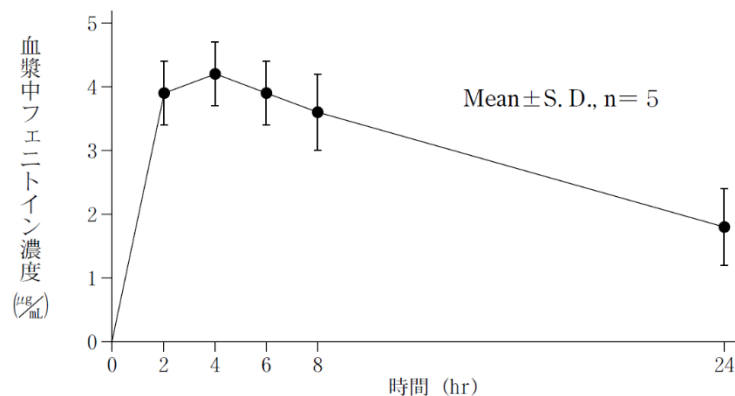
(3)臨床試験で確認された血中濃度

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

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

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

健康成人でのフェニトイン血中濃度



(4)中毒域

フェニトイン

個体差があるが、眼振は血中濃度が $20\mu\text{g/mL}$ で現れ、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⁹⁾。

フェノバルビタール

血中濃度が $40\sim 45\mu\text{g/mL}$ 以上になると眠気、眼振、運動失調及び構音障害等がしばしば発現する⁶⁾。

(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

フェニトイン

経口投与によりほぼ全量吸収される¹⁰⁾。

フェノバルビタール

経口投与で 100%吸収される^{※※)}。

※※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C4403-4408, 廣川書店

(4)消失速度定数

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

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

(5)クリアランス

フェニトイン

該当資料なし

フェノバルビタール

全身クリアランス

$5.3\pm 1.6\text{ mL/hr/kg}$ (Mean ± S.D.)¹¹⁾

<参考：外国人データ>

全身クリアランス

$3.0\pm 0.7\text{ mL/hr/kg}$ (Mean ± S.D.)¹²⁾

腎クリアランス

$0.8\pm 0.5\text{ mL/hr/kg}$ (Mean ± S.D.)¹²⁾

(6)分布容積

フェニトイン

$0.5\sim 0.8\text{ L/kg}$ ⁶⁾

フェノバルビタール

$0.56\pm 0.10\text{ L/kg}$ (Mean ± S.D.)¹¹⁾

<参考：外国人データ>

0.60±0.04L/kg (Mean±S.D.)¹²⁾

(7)血漿蛋白結合率

フェニトイン

<参考：外国人データ>

約 90%¹³⁾

フェノバルビタール

約 50%¹⁴⁾

3. 吸 収

フェニトイン

主に小腸から吸収される¹⁾。

フェノバルビタール

胃及び腸¹⁵⁾

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

通過する。

フェニトイン

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%¹⁶⁾あるいは 104%¹⁷⁾であった。

フェノバルビタール

該当資料なし

<参考：動物データ>

脳内濃度は血中濃度の 60～90%、大脳皮質への移行は白質への移行に比べて速い¹⁸⁾。

(2)血液－胎盤関門通過性

フェニトイン

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¹⁹⁾。

フェノバルビタール

母体血清中濃度と臍帯血中濃度はほぼ等しい値を示した^{19,20)}。

(3)乳汁への移行性

フェニトイン

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²¹⁾。

フェノバルビタール

母乳中濃度は母体血清中濃度の 45.9±24.9% (Mean±S.D., n=8) であった²¹⁾。

(4)髄液への移行性

フェニトイン

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¹⁸⁾。

フェノバルビタール

髄液中濃度は血清中濃度の 46±4% (Mean±S.D., n=10) で、髄液中濃度と血清中濃度は高い相関

($r=0.98$) を示した¹⁸⁾。

(5) その他の組織への移行性

フェニトイン

唾液への移行性：

唾液中濃度は血清中濃度の $11 \pm 3\%$ (Mean \pm S.D., $n=60$) であり、唾液中濃度と血清中濃度は高い相関 ($r=0.89$) を示した¹⁸⁾。

フェノバルビタール

該当資料なし

<参考：動物データ>

体内における分布は脳、腎、肝に多く、骨、筋に少ない²²⁾。

唾液への移行性：

唾液中濃度は血清中濃度の $30 \pm 7\%$ (Mean \pm S.D., $n=60$) であり、唾液中濃度と血清中濃度は高い相関 ($r=0.90$) を示した¹⁸⁾。

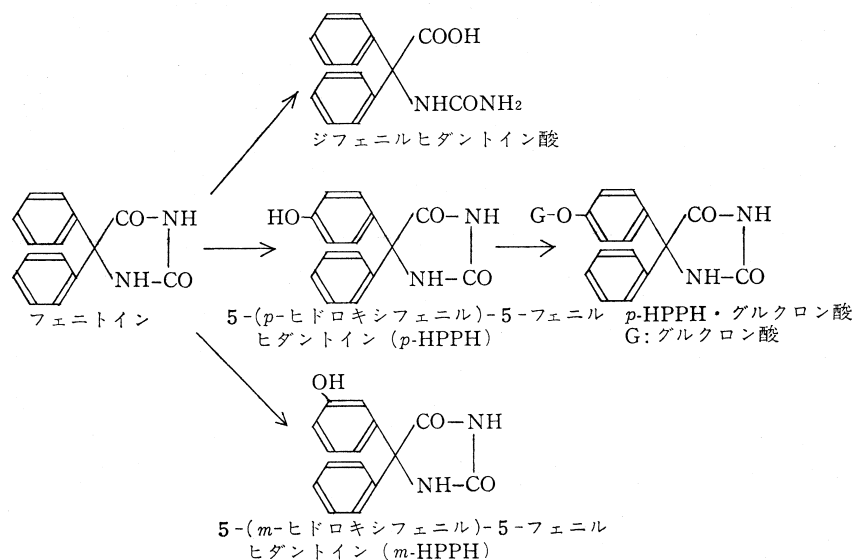
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フェニトイン

部位：肝²³⁾

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⁶⁾。



フェノバルビタール

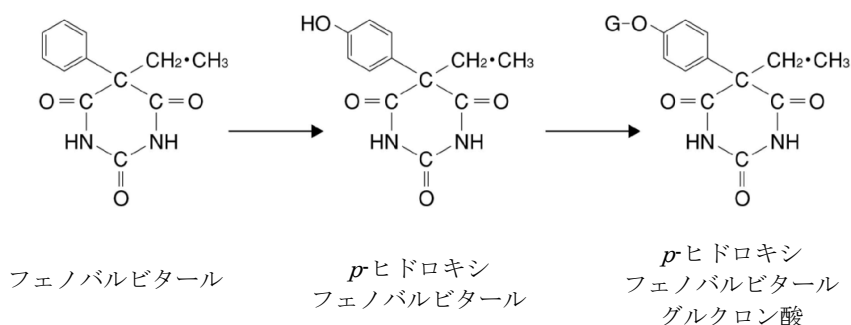
該当資料なし

<参考：外国人データ>

部位：肝²⁴⁾

投与量の 45~65% が肝臓で代謝され、主に芳香環が水酸化された *p*-ヒドロキシフェノバルビタールとなり、これはさらにグルクロン酸抱合される²⁴⁾。

G：グルクロン酸



(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

フェニトイン

主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される²⁵⁾。

フェノバルビタール

該当資料なし

(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

フェニトイン

主代謝物 5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin(*p*-HPPH) に薬理活性は認められない²⁵⁾。

フェノバルビタール

該当資料なし

(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

フェニトイン

主として尿中^{10,24)}

フェノバルビタール

該当資料なし

<参考：外国人データ>

腎臓²⁶⁾

(2)排泄率

フェニトイン

健康成人にフェニトインを 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¹⁰⁾。

フェノバルビタール

該当資料なし

<参考：外国人データ>

経口投与後 24 時間までの尿中排泄率は未変化体が 12～55%（平均 25%）、*p*-ヒドロキシフェノバルビタールが 6～24%（平均 17%）である²⁶⁾。尿の pH がアルカリ性になると排泄率は高くなる²⁷⁾。

(3)排泄速度

フェニトイン

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²⁸⁾。

フェノバルビタール

該当資料なし

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

フェニトイン

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²⁹⁾。

フェノバルビタール

該当資料なし

血液透析

フェニトイン

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³⁰⁾。

フェノバルビタール

慢性腎不全患者 2 例 (10 歳男児、5 歳女児) にホローファイバー型ダイアライザーを用い平均透析時間約 4～5 時間で透析したときの血中濃度の減少率は約 30～70%であった³⁰⁾。

直接血液灌流

フェニトイン

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³¹⁾。

フェノバルビタール

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

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、ヒダントイン系化合物又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者
2. 重篤な心障害のある患者 [血圧降下や心拍数が減少するおそれがある。]
3. 重篤な肝障害、腎障害のある患者 [これらの症状の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。]
4. 重篤な肺障害のある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。]
5. 急性間欠性ポルフィリン症の患者 [ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。]
6. ボリコナゾール、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、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・ルメファントリン、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、リルピピリン、リルピピリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピピリン・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・リルピピ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) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (2) 虚弱者、呼吸機能の低下している患者 [呼吸抑制を起こすことがある。]
- (3) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者 [本剤の作用が強くあらわれることがある。]
- (4) 心障害、肝障害、腎障害のある患者 [「禁忌」の項参照]
- (5) 血液障害のある患者 [血液障害が悪化するおそれがある。]
- (6) 消化性潰瘍のある患者 [潰瘍が悪化するおそれがある。]
- (7) 甲状腺機能低下症の患者 [甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。]
- (8) 薬物過敏症の患者
- (9) アルコール中毒のある患者 [中枢抑制作用が増強される。]
- (10) 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者 [精神依存及び身体依存を示すおそれがある。]
- (11) 重篤な神経症の患者 [依存を示すおそれがある。]

(12)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に注意すること。

7. 相互作用

3. 相互作用

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

(1)併用禁忌とその理由

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
ポリコナゾール (ブイフェンド)	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある。 (2) ポリコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	(1) ポリコナゾールが肝代謝を抑制する。 (2) フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用による。
タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) 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)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 誘導作用による。

ダルナビル・コビスタット (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。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用による。
リルピピリン (エジュラント) リルピピリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン (コムブレラ配合錠)	リルピピリンの血中濃度が低下することがある。	
リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン (オデフシィ配合錠)	リルピピ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。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
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)	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。	
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)	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。	
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) レジパスビル・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。	フェニトインのP糖蛋白誘導作用による。
ドルテグラビル・リルピピリン (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。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

(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 クロラムフェニコール タクロリムス テラプレビル	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。タクロリムス、テラプレビルの機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。
ルフィナミド		(1)、(2)機序不明
クロバザム	(1) フェニトイン、フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
スチリペントール		(1)スチリペントールが肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序不明 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用等が考えられている。
バルプロ酸	(1) フェニトイン、フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3) バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(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。
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 ^{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。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体、 トランキライザー等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	フェノバルビタールとの相加的中枢神経抑制作用による。
MAO 阻害剤		機序不明
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) フェノバルビタールとの相加的中枢神経抑制作用による。 (2) 機序不明 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	フェニトイン、フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制するためと考えられている。
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 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 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 ^{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		機序不明
テオフィリン アミノフィリン水和物	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
リファンピシン	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作用による。
ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序不明
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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>主にCYP3Aの基質となる薬剤</p> <p>アゼルニジピン イグラチモド イトラコナゾール イマチニブ 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 ベラパミル モンテルカスト等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア）、シルデナフィル、バルデナフィル</p>	<p>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>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 レンバチニブ等</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、又はフェニトイン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>フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。</p>

アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序不明
血糖降下剤 インスリン、経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させることがある。
アセタゾラミド	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> -ベンゾキノニンへへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトイン、フェノバルビタールの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。

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

8. 副作用

(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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（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) **依存性**（頻度不明）：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 5) **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。
- 6) **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）、 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。
- 7) **間質性肺炎**（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、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。
- 8) **呼吸抑制**（頻度不明）：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。
- 9) **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。
- 10) **小脳萎縮**（頻度不明）：フェニトインの長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトイン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。
- 11) **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。
- 12) **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。
- 13) **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 ^{注1)}	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 ^{注2)}	血小板減少、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 ^{注4)}	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス (asterixis) 等〕、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、眠気、不眠、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、精神機能低下、神経過敏、けいれん・てんかん増悪、興奮、多動
眼 ^{注5)}	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、便秘
歯肉増殖 ^{注4)}	歯肉増殖
骨・歯	クル病 ^{注6)} 、骨軟化症 ^{注6)} 、歯牙の形成不全 ^{注6)} 、低カルシウム血症
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T ₃ 、T ₄ 値等）の異常、高血糖
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注4)} 、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) 投与を中止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) 連用によりあらわれることがある。

注5) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。

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、ヒダントイン系化合物又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(8) 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 ^{注1)}	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、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。〕（「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〔妊娠中にフェニトイン、フェノバルビタールを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。
- (2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り他の抗てんかん剤と併用しないことが望ましい〔妊娠中にフェニトインを他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕。
- (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、呼吸抑制等を起こすことがある。
- (5) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。
- (6) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること〔フェノバルビタールはヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。〕。
- (7) 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

該当資料なし

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：初期症状は、呼吸抑制、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制、肺の合併症、腎障害により死亡することがある。
- (2) 処置：人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与等の適切な処置を行うこと。消化管に薬物が残留している場合は、胃洗浄、活性炭投与を行う。また、炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

14. 適用上の注意

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

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) フェノバルビタールをラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。
- (3) 経腸栄養剤を投与中の患者で、フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。
- (4) フェニトイン、フェノバルビタールと他の抗てんかん薬（カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
- (5) 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

該当資料なし

(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

LD₅₀ 値³²⁾

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

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

(mg/kg)

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

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性³³⁾

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

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

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

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

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

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

雌雄とも 360mg/kg 投与群で肝細胞の軽度の腫脹、脾臓のうっ血が認められた。

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

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

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

有効成分：劇薬、向精神薬、習慣性医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：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）

患者向医薬品ガイド：有り、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 D 配合錠 100錠（PTP） 1,000錠（瓶）

ヒダントール E 配合錠 100錠（PTP） 1,000錠（瓶）

ヒダントール F 配合錠 100錠（PTP） 1,000錠（PTP・瓶）

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フェニトイン、フェノバルビタール

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 D 配合錠：2009年7月1日（販売名変更による）

注：旧販売名 ヒダントール D 承認年月日：1958年8月20日

ヒダントール E 配合錠：2009年7月1日（販売名変更による）

注：旧販売名 ヒダントール E 承認年月日：1958年8月20日

ヒダントール F 配合錠：2009年7月1日（販売名変更による）

注：旧販売名 ヒダントール F 承認年月日：1958年8月20日

承認番号

ヒダントール D 配合錠：22100AMX01709

ヒダントール E 配合錠：22100AMX01696

ヒダントール F 配合錠：22100AMX01697

11. 薬価基準収載年月日

ヒダントール D 配合錠：2009年9月25日

ヒダントール E 配合錠：2009年9月25日

ヒダントール F 配合錠：2009年9月25日

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

再評価結果公表年月日：1979年7月16日

内容：効能・効果、用法・用量が現行の記載に改められた。

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

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

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 D 配合錠	1006704010303（PTP100錠） 1006704010103（瓶1,000錠）	1139103X1036	620067001
ヒダントール E 配合錠	1006711010303（PTP100錠） 1006711010401（瓶1,000錠）	1139104X1030	620067101
ヒダントール F 配合錠	1006728010303（PTP100錠） 1006728010304（PTP1,000錠） 1006728010401（瓶1,000錠）	1139105X1035	620067201

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) 間中信也ほか：脳と神経 1975;27(6):583-590
- 3) 藤永製薬社内資料：配合効果に関する資料
- 4) Jalling B : Dev Med Child Neurol 1974;16(6):781-793
- 5) 西原カズヨほか：医学のあゆみ 1978;107(8):512-515
- 6) 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
- 7) 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 1993:168-183, 薬業時報社
- 8) 藤永製薬社内資料：体内動態に関する資料
- 9) 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
- 10) Kohda Y, et al. : J Pharmacobiodyn 1983;6(1):46-55
- 11) Matsukura M, et al. : Pediatr Pharmacol 1981;1(3):259-265
- 12) Nelson E, et al. : J Clin Pharmacol 1982;22(2/3):141-148
- 13) Hooper WD, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(3):276-282
- 14) Nishihara K, et al. : Epilepsia 1979;20(1):37-45
- 15) 清野昌一：臨床精神医学 1972;1(3):339-350
- 16) Vajda F, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(6):597-603
- 17) Houghton GW, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1975;9(1):73-78
- 18) 木戸日出喜：精神神経学雑誌 1982;84(9):661-679
- 19) 横地健治ほか：日本新生児学会雑誌 1981;17(3):325-331
- 20) Shankaran S, et al. : Dev Pharmacol Ther 1986;9(3):171-177
- 21) 鈴木喜八郎ほか：周産期医学 1979;9(8):1259-1264
- 22) 熊谷 洋 監修, 田中 潔：臨床薬理学大系 第4巻 1963:88-104, 中山書店
- 23) 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
- 24) 田村善蔵、堀岡正義編，西原カズヨ：薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際 1981:154-168, 薬業時報社
- 25) 岩橋和彦ほか：臨床精神薬理 1998;1(7):721-727
- 26) Whyte MP and Dekaban AS : Drug Metab Dispos 1977;5(1):63-70
- 27) 関 亨、山脇英範：小児科診療 1982;45(10):1539-1547
- 28) Suzuki T, et al. : Chem Pharm Bull 1970;18(2):405-411
- 29) 太田保之、中根允文：臨床精神医学 1977;6(4):547-554
- 30) 平井美也ほか：脳と発達 1983;15(2):153-154
- 31) 森川則文ほか：臨床薬理 1992;23(2):469-474
- 32) 藤永製薬社内資料：急性毒性に関する資料
- 33) 石川 滋ほか：医薬品研究 1979;10(4):789-801

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

医療用医薬品 品質情報集 No.30 2010, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

<参考：Phenytoin, Phenobarbital の情報>

妊婦に関する海外情報（FDA 分類、オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
FDA : Pregnancy Category	D [PHENOBARBITAL-phenobarbital tablet, Majar Pharmaceuticals, 2019 年 1 月]	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.
オーストラリア分類基準	D { [DILANTIN (PHENYTOIN), Pfizer Australia Pty Ltd, 2019 年 3 月] , [PHENOBARB tablets, Arrow Pharma Pty Ltd, 2015 年 12 月] }	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

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