

2015年10月作成（第7版）

日本標準商品分類番号

871132

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

抗けいれん剤

ホストイン[®] 静注750mg

（ホスフェニトインナトリウム注射液）

Fostoin[®] 750mg for Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル10mL中にホスフェニトインナトリウム750mg含有 (ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg)
一般名	和名：ホスフェニトインナトリウム水和物 (JAN) 洋名：Fosphenytoin Sodium Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2011年11月25日
発売年月日	発売年月日：2012年1月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社 販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-4946 http://www.eisai.co.jp

本IFは、2015年10月改訂（第5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/>にてご確認下さい。

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]

- ① IF 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。
- ② IF 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、今後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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II . 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III . 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV . 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 注射剤の調製法 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 5
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
8. 生物学的試験法 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 13
10. 製剤中の有効成分の定量法 13
11. 力価 13
12. 混入する可能性のある夾雑物 13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 13
14. その他 13

V . 治療に関する項目

1. 効能又は効果 14
2. 用法及び用量 15
3. 臨床成績 17

VI . 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群 20
2. 薬理作用 20

VII . 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 22
2. 薬物速度論的パラメータ 27
3. 吸収 28
4. 分布 28
5. 代謝 29
6. 排泄 30
7. トランスポーターに関する情報 30
8. 透析等による除去率 30

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 31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 32
5. 慎重投与内容とその理由 32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 33
7. 相互作用 34
8. 副作用 38
9. 高齢者への投与 43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 44
11. 小児等への投与 45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 45
13. 過量投与 45
14. 適用上の注意 46
15. その他の注意 47
16. その他 47

IX . 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 48
2. 毒性試験 50

X . 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 52
2. 有効期間又は使用期限 52
3. 貯法・保存条件 52
4. 薬剤取扱い上の注意点 52
5. 承認条件等 52
6. 包装 52
7. 容器の材質 52
8. 同一成分・同効薬 53
9. 国際誕生年月日 53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 53
11. 薬価基準収載年月日 53
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 53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 53
14. 再審査期間 53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 53
16. 各種コード 53
17. 保険給付上の注意 53

XI . 文献

1. 引用文献 54
2. その他の参考文献 55

XII . 参考資料

1. 主な外国での発売状況 56
2. 海外における臨床支援情報 60

XIII . 備考 61

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の成分であるホスフェニトインナトリウム水和物は、フェニトインの水溶性プロドラッグであり、生体内で加水分解されてフェニトインとなり薬理作用を発揮する。

フェニトインナトリウム注射液は、原薬が水に難溶性であるため、プロピレングリコール、エタノール及び水酸化ナトリウムを添加物として含有し、強アルカリ性（pH 約 12）で浸透圧比（生理食塩液に対する比）が約 29 の薬剤であることから、注射部位の疼痛、発赤、腫脹等の炎症や血管外漏出による組織壊死等が生じることが知られている。ホスフェニトインナトリウム水和物は水に溶けやすく、注射用水で溶解した場合、pH 8.5～9.1、浸透圧比（生理食塩液に対する比）約 1.9 の溶液になることから、本剤はフェニトインナトリウム注射液の組織傷害性の回避ができると考えられている。

本剤は、1996 年 8 月に米国で承認されて以来、2011 年 1 月現在、米国及び英国等 24 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2006 年 7 月 28 日の第 9 回未承認薬使用問題検討会議において、「本剤は医療上の重要性が高く、適応として、てんかん重積状態のみならず、脳外科手術及び頭部外傷時のてんかん発作の予防及び治療、フェニトインの経口投与が不可能又は不適切な場合も必要であり、国内における本剤の治験が早急に開始されるよう検討すべき」とのワーキンググループの報告に従い、治験の開始を企業に要請すると結論された。ノーベルファーマ株式会社は、本剤の開発を表明するとともに、厚生労働省より開発要請を受け、開発に着手した。2010 年 3 月 9 日、同 8 月 18 日に日本てんかん学会及び日本小児神経学会から共同で本剤の早期承認に関する要望書が厚生労働大臣宛に提出され、2011 年 7 月にホストイン静注 750mg の販売名で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 医療現場のニーズに応えたフェニトインの水溶性プロドラッグである。
- (2) 本剤の pH は 8.5～9.1、浸透圧比（生理食塩液に対する比）は約 1.9 である。
- (3) 本剤は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液等を用いて希釈することが可能である。
- (4) 2 歳以上の小児から成人までのてんかん重積状態、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制、及びフェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に有用性が認められている。
- (5) 国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した 47 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 29 例（61.7%）で、主な副作用は、血圧低下 8 例（17.0%）、眼振 4 例（8.5%）、ふらつき 4 例（8.5%）、そう痒症 3 例（6.4%）、発熱 3 例（6.4%）、肝機能障害 3 例（6.4%）、尿蛋白陽性 3 例（6.4%）であった。（承認時）

また、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、心停止、心室細動、呼吸停止、強直発作、悪性リンパ腫、リンパ節腫脹、小脳萎縮、横紋筋融解症、急性腎不全、間質性腎炎、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、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。

（「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

ホストイン[®] 静注 750mg

(2) 洋名

Fostoin[®] 750mg for Injection

(3) 名称の由来

Fosphenytoin に由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ホスフェニトインナトリウム水和物（JAN）

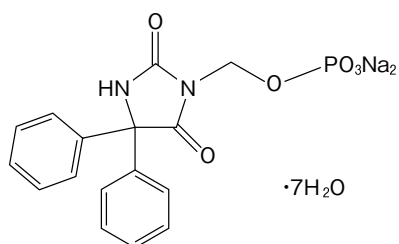
(2) 洋名（命名法）

Fosphenytoin Sodium Hydrate（JAN）

(3) ステム（stem）

hydantoin derivatives : -toin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P \cdot 7H_2O$

分子量 : 532.34（無水物として 406.24）

5. 化学名（命名法）

日本名 : リン酸（2,5-ジオキソ-4,4-ジフェニルイミダゾリジン-1-イル）メチルエステル二ナトリウム塩七水和物

英名 : Disodium (2,5-dioxo-4,4-diphenylimidazolidin-1-yl)methyl phosphate heptahydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NPC-06（治験番号）

7. CAS登録番号

92134-98-0（無水物）

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～微黄色の固体。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性	本薬 1g を溶かすに 要する溶媒量 (mL)
水	溶けやすい	9.0
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい	1333.3

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 237℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.20±0.017

(6) 分配係数

各種 pH 緩衝液の分配係数 (Log P) は、-1.10～-3.06。

(7) その他の主な示性値

pH：8.9 (水 10 mL に本薬 750 mg を溶解時)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存期間	結果
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光		
長期保存試験	25±2	60±5	暗所	24 ヶ月	変化なし
加速試験	40±2	75±5	暗所	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	45±2	—	暗所	6 ヶ月	フェニトイン (類縁物質) が経時的に増加し、6 ヶ月で 0.04～0.13% 検出された。
	25±2	—	D65 ランプ	120 万 lux・hr	変化なし

測定項目：長期保存試験及び苛酷試験では、性状、類縁物質、水分、含量。

加速試験では、性状、類縁物質、水分、含量、pH、透明性、液の色。

苛酷試験 (光照射) では、性状、類縁物質、水分、含量、pH、液の色。

3. 有効成分の確認試験法

IR スペクトル測定法

ナトリウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

HPLC 法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分、規格及び性状

販売名	ホストイン静注 750mg
成分・含量	1 バイアル 10mL 中にホスフェニトインナトリウム 750 mg (ホスフェニトインナトリウム水和物として 982.8 mg)
添加物	トロメタモール 121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5 ～ 9.1
浸透圧比	約 1.9 (生理食塩液を 1 として)

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH 変動試験

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl (A) 0.1mol/L NaOH (B)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
10mL	8.64	(A)10.0mL	6.55	2.09	変化なし
		(B)10.0mL	11.35	2.71	変化なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル 10mL 中にホスフェニトインナトリウム 750 mg 含有
(ホスフェニトインナトリウム水和物として 982.8mg)

(2) 添加物

pH 緩衝剤（トロメタモール 121.1mg 及び塩酸適量）及び注射用水

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

なし

3. 注射剤の調製法

- 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。
- 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
- 3) 希釈後の残液は廃棄すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存期間	結果
	温度 (°C)	光		
長期保存試験 (正立及び倒立)	5±3	暗所	24 ヶ月	ジフェニルヒダントイン酸 (類縁物質) が増加したが、規格限度内であった。
加速試験 (倒立)	25±2	暗所	18 ヶ月	ジフェニルヒダントイン酸 (類縁物質) の増加を認めた。
苛酷試験 (倒立)	30±2	暗所	6 ヶ月	ジフェニルヒダントイン酸 (類縁物質) の増加を認めた。
苛酷試験 (横倒し)	25±2	D65 ランプ	120 万 lux・hr	変化なし
苛酷試験 (正立)	-20±5°Cで凍結後、24±1 時間保存。次に凍結した本剤を 5±3°C下で 24±1 時間保存で融解。		凍結・融解繰り返し 6 回	変化なし

測定項目：

長期保存試験では、性状、pH、類縁物質、不溶性微粒子、無菌及び含量。

加速試験及び苛酷試験(30°C)では、性状、pH、類縁物質、不溶性微粒子及び含量。

苛酷試験の光及び凍結・融解繰り返しの試験では、性状、pH、液の色、類縁物質、不溶性異物及び含量。

6. 溶解後の安定性

適用上の注意（抜粋）

調製方法

- 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。
- 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
- 3) 希釈後の残液は廃棄すること。

ホストイン静注 750mg を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に 30 倍 (2.5mg/mL) 及び 1.9 倍 (40mg/mL) で希釈し、室温で 8 時間、冷所 (5~8℃) で 24 時間保存した場合の性状、pH、類縁物質、含量を検討した。

室内散光下における安定性

配合薬剤名	濃度	試験項目	保存時間 (時間)			
			開始時	0.5	4	8
生理食塩液	2.5 mg/mL	性状	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
		pH	8.4	—	—	—
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.28	0.28	0.28	0.28
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	2.44 (100)	2.43 (100)	2.43 (100)	2.45 (100)
	40 mg/mL	性状	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
		pH	8.8	—	—	—
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.29	0.29	0.28	0.29
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	39.4 (100)	39.3 (100)	39.2 (99)	39.3 (100)
5%ブドウ糖 注射液	2.5 mg/mL	性状	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
		pH	8.4	—	—	—
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.28	0.27	0.28	0.28
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	2.43 (100)	2.42 (100)	2.43 (100)	2.42 (100)
	40 mg/mL	性状	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
		pH	8.8	—	—	—
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.29	0.29	0.29	0.29
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	39.1 (100)	39.3 (101)	39.3 (101)	38.8 (99)

n=2 の平均値で示した。 — : 測定しなかった。

注) ジフェニルヒダントイン酸のみ検出された。

冷所（5～8℃）下における安定性

配合薬剤名	濃度	試験項目	保存時間（時間）	
			開始時	24
生理食塩液	2.5 mg/mL	性状	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	8.4	8.4
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.28	0.28
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	2.44 (100)	2.42 (99)
	40 mg/mL	性状	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	8.8	8.8
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.29	0.29
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	39.4 (100)	39.3 (100)
5%ブドウ糖 注射液	2.5 mg/mL	性状	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	8.4	8.3
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.28	0.27
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	2.43 (100)	2.43 (100)
	40 mg/mL	性状	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	8.8	8.8
		類縁物質 ^{注)} (%)	0.29	0.29
		含量(mg/mL) (残存率 (%))	39.1 (100)	38.9 (99)

n=2 の平均値で示した。 — : 測定しなかった。

注) ジフェニルヒダントイン酸のみ検出された。

ホストイン静注 750 mgを各輸液に 5 倍（15 mg/mL）で希釈し、室内散光下で 24 時間保存した場合の外観、pH、ホスフェニトインナトリウムの残存率を検討した。

室内散光下における安定性

配合薬剤名	試験項目	保存時間（時間）			
		開始時	1	6	24
ポタコール R 輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色 白色の結晶析出
	pH	8.45	8.44	8.42	8.41
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.2	100.0
ラクテック®注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.45	8.45	8.44	8.44
	残存率 (%)	100.0	99.8	99.8	99.9
ヴィーン®F 注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.42	8.43	8.42	8.43
	残存率 (%)	100.0	100.2	99.9	100.0
ビカーボン®輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.15	8.15	8.17	8.23
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.1	100.5
ソリタ®-T3 号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.40	8.40	8.39	8.38
	残存率 (%)	100.0	99.8	99.8	99.7
KN3 号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.42	8.42	8.41	8.39
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.2	100.0
ユニカリック N 輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.41	4.41	4.41	4.40
	残存率 (%)	100.0	100.4	99.7	99.9

配合薬剤名	試験項目	保存時間（時間）			
		開始時	1	6	24
プロテアミン 12 注射液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.34	6.34	6.33	6.31
	残存率 (%)	100.0	100.5	100.2	100.2
アミカリック輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.19	6.19	6.19	6.14
	残存率 (%)	100.0	100.0	99.8	99.8
ビーフリード輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.88	7.79	7.71	7.71
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.6	100.8
ソルデム 3A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.61	8.59	8.58	8.57
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.7	99.9
エルネオパ 1 号輸液	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	6.89	6.85	6.85	6.84
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.9	100.0
フルカリック 1 号輸液	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	6.82	6.78	6.75	6.74
	残存率 (%)	100.0	100.2	100.3	99.9
ソリター T1 号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.59	8.58	8.58	8.60
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.1	100.0
ヴィーン D 輸液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	8.35	8.34	8.32	8.34
	残存率 (%)	100.0	100.8	101.0	100.4

(2014年6月現在)

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本資料は、本剤と他剤を配合したときの本剤の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性は検討していない。

配合試験を行った薬剤の中には本剤と用法等異なる薬剤もあるので、他剤との併用については各薬剤の添付文書を確認すること。

方法

ホストイン静注 750mg 1 バイアルと配合薬剤を 1 アンプル又は 1 バイアルの割合で配合し、室温、室内散光下で経時的に外観、pH 並びに液体クロマトグラフィーによりホスフェニトインナトリウムの残存率を検討した。各配合薬剤について、1 回測定した。

一般名	配合薬剤名	容量	試験項目	保存時間（時間）					
				開始時	1	3	6	24	
グルコン酸 カルシウム	カルチコール 注射液 8.5% 5mL	5mL	外観	白濁・濁り	白色ゲル状	白色ゲル状	白色ゲル状	白色ゲル状	
			pH	8.65	ゲル状に固まったため、測定は行なわ なかった				
			残存率(%)	100.0					
アドレナリン	ボスミン注 1mg	1 mg /1mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄赤色澄明	淡黄赤色澄明	
			pH	8.66	8.66	8.66	8.66	8.65	
			残存率(%)	100.0	100.7	100.8	100.5	100.9	
セフォチアム塩酸塩	パンスポリン 静注用 1g バッグ G	100mL	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
			pH	7.15	7.13	7.11	7.09	7.07	
			残存率(%)	100.0	99.8	100.0	100.0	99.6	
リン酸チアミンジス ルフィド、ピリドキシ ン塩酸塩、シアノコバ ラミン	ビタメジン 静注用	20mL /1V (注 1)	外観	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明	
			pH	7.13	7.12	7.12	7.10	7.14	
			残存率(%)	100.0	100.1	100.3	99.7	100.0	
リン酸チアミンジス ルフィド、ピリドキシ ン塩酸塩、シアノコバ ラミン	ビタメジン 静注用	20mL /1V (注 2)	外観	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明	
			pH	7.23	7.23	7.23	7.22	7.21	
			残存率(%)	100.0	100.0	99.9	99.8	99.9	
フロセミド	ラシックス 注 20mg	20 mg /2mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	8.67	8.66	8.67	8.66	8.66	
			残存率(%)	100.0	99.8	96.9	100.3	100.5	
カンレノ酸カリウム	ソルダクトン 静注用 100 mg	100 mg /1A	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
			pH	8.75	8.75	8.75	8.75	8.73	
			残存率(%)	100.0	99.7	100.0	100.7	100.6	

注 1) 配合薬剤 1 管を生理食塩液 20mL で溶解し、ホストイン静注 750mg 1 バイアルと混合。

注 2) 配合薬剤 1 管を注射用水 20mL で溶解し、ホストイン静注 750mg 1 バイアルと混合。

一般名	配合薬剤名	容量	試験項目	保存時間 (時間)				
				開始時	1	3	6	24
濃グリセリン、果糖、塩化ナトリウム	グリセオール注	200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.28	8.24	8.21	8.20	8.15
			残存率(%)	100.0	99.7	98.3	99.7	99.9
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コーテフ注射用100mg	100 mg /1V	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.72	8.69	8.68	8.66	8.55
			残存率(%)	100.0	100.2	99.1	99.4	100.2
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デカドロン注射液3.3mg	3.3 mg /1mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.67	8.69	8.67	8.68	8.68
			残存率(%)	100.0	99.6	99.8	100.0	100.1
ガベキサートメシル酸塩	注射用エフオーワイ100	100 mg /1V (注3)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.27	8.20	8.14	8.11	8.06
			残存率(%)	100.0	100.1	99.4	99.7	100.1
ナファモスタットメシル酸塩	注射用フサン10	10 mg /1V (注3)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.26	8.27	8.25	8.26	8.22
			残存率(%)	100.0	100.4	100.6	101.4	100.9
ヘパリンナトリウム	ノボ・ヘパリン注1万単位/10mL	1万単位 /10mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.58	8.58	8.58	8.58	8.56
			残存率(%)	100.0	100.1	100.8	100.4	100.8
炭酸水素ナトリウム	メイロン静注8.4%	20mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.06	8.11	8.13	8.18	8.20
			残存率(%)	100.0	99.8	99.8	100.3	99.7
セファゾリンナトリウム水和物	セファメジンα注射用0.25g	0.25g /1V	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.71	8.69	8.66	8.64	8.48
			残存率(%)	100.0	100.3	99.9	100.2	99.8
アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウム水和物	注射用ピクシリンS100	100 mg /1V	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.73	8.70	8.68	8.67	8.55
			残存率(%)	100.0	99.4	99.7	100.0	100.5
ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注10	10 mg /1mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.57	8.57	8.57	8.57	8.57
			残存率(%)	100.0	100.3	99.9	101.1	99.4

注3) 配合薬剤1管を5%ブドウ糖注射液500mLに溶解後、ホストイン静注750mg 1バイアルと混合。

一般名	配合薬剤名	容量	試験項目	保存時間（時間）				
				開始時	1	3	6	24
エリスロマイシンラク トビオン酸塩	エリスロシン 点滴静注用 500mg	500 mg /1V (注4)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.20	8.20	8.21	8.20	8.19
			残存率(%)	100.0	100.1	100.1	100.0	100.2
人血清アルブミン	献血アルブミ ン25%静注 5g/20mL	5g /20mL	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	7.78	7.78	7.77	7.78	7.76
			残存率(%)	100.0	100.3	99.9	100.9	100.3
ファモチジン	ガスター注射 液10mg	10mg /1mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.63	8.63	8.62	8.62	8.62
			残存率(%)	100.0	99.1	98.4	99.3	100.2
アシクロビル	ゾピラックス 点滴静注用 250	250 mg /1V (注5)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.49	9.49	9.49	9.49	9.48
			残存率(%)	100.0	100.6	100.1	100.8	100.0
エダラボン	ラジカット注 30mg	30mg /20mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.38	7.39	7.39	7.40	7.40
			残存率(%)	100.0	99.8	99.7	100.6	99.6
フェノバルビタール ナトリウム	ノーベルバー ル静注用 250mg	250mg /1V	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.83	8.82	8.82	8.82	8.80
			残存率(%)	100.0	99.8	99.5	99.9	100.4
D-マンニトール	マンニゲン注 20%	200mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.36	8.36	8.36	8.36	8.36
			残存率(%)	100.0	100.4	100.2	100.0	100.1
ファスジル塩酸塩水 和物	エリル点滴 静注液30mg	30mg /2mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.72	8.72	8.73	8.72	8.78
			残存率(%)	100.0	100.2	100.4	100.4	100.1
トラネキサム酸	トランサミン注 5%	5mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.75	8.73	8.73	8.73	8.74
			残存率(%)	100.0	100.1	100.4	100.0	100.5
カルバゾクロムスル ホン酸ナトリウム製 剤	アドナ注 (静注用) 25mg	5mL	外観	だいたい黄色澄明	だいたい黄色澄明	だいたい黄色澄明	だいたい黄色澄明	だいたい黄色澄明
			pH	8.71	8.72	8.71	8.71	8.70
			残存率(%)	100.0	100.2	100.3	100.4	100.0

注4) 配合薬剤1管を注射用水10mLで溶解し、生理食塩液500mLで希釈後、ホストイン静注750mg1バイアルと混合。

注5) 配合薬剤1管を5%ブドウ糖注射液200mLに溶解後、ホストイン静注750mg1バイアルと混合。

(2014年6月現在)

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

IR スペクトル測定法

ナトリウム塩の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

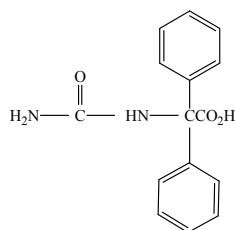
HPLC 法

11. 力価

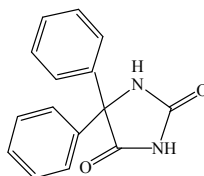
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

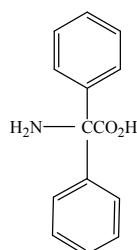
保存中に生成する可能性のある分解生成物



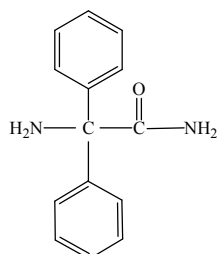
ジフェニルヒダントイン酸



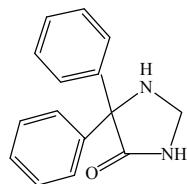
フェニトイン



α, α-ジフェニルグリシン



ジフェニルグリシンアミド



5,5-ジフェニル-4-イミダゾリジノン

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

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. てんかん重積状態
2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

《効能・効果に関連する使用上の注意》

フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

（解説）

1. てんかん重積状態には、けいれん性及び非けいれん性の重積があり、てんかん以外の原因で起こるけいれん重積状態も含まれる。てんかん重積状態の誘因としては、小児では、感染症、中枢神経系の損傷の既往、抗てんかん薬の投与量不足、脳血管障害等があり、成人では、抗てんかん薬の投与量不足、中枢神経系損傷の既往、脳血管障害、代謝性疾患、低酸素症、アルコール関連等がある。
発作と発作の間には意識が回復するが、発作が一日のうちに数回～数十回頻発するてんかん発作頻発状態は「てんかん重積状態」に準じた治療が必要である。
2. 脳外科手術や意識障害（頭部外傷等）時には、しばしばてんかん発作が合併し、患者の予後に重大な影響を及ぼすことがある。脳外科手術や意識障害の原因疾患として脳動静脈奇形、髄膜腫、脳腫瘍、脳梗塞、水頭症、脳挫傷、硬膜下血腫、脳内血腫、硬膜外血腫、脳動脈瘤、側頭葉てんかんなどがある。
3. 一時的な代替療法が必要になる場合とは、嚥下障害、手術前後で経口投与ができない状態や消化器疾患（嘔吐、下痢など）のため経口投与しても消化管からの吸収が期待できない状態などがある。

2. 用法及び用量

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. てんかん重積状態

初回投与

ホスフェニトインナトリウムとして22.5 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3 mg/kg/分又は150 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与

ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制

初回投与

ホスフェニトインナトリウムとして15~18 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与

ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕
- 維持投与は、初回投与から12~24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
- 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
- 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕
- 本薬（ホスフェニトインナトリウムとして）の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。
- 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。

(解説)

1. 投与速度が速すぎる場合、また、高齢者や合併症を有するような患者では、重篤な副作用の発現が懸念されることから、通常の投与速度の遵守、あるいは通常の投与速度よりもより緩徐に投与する必要があることから記載した。
2. 初回投与から 12 時間以内に維持投与を行なうと、血中フェニトイン濃度が初回投与時のピーク値を越えて過量投与となるリスクが高まることから記載した。また、本剤の初回投与後に追加投与した場合、血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがあるため、追加投与はできないことを記載した。
3. 血中フェニトイン濃度の治療域は約 10~20 $\mu\text{g/mL}$ とされている。初回投与中に神経症状等の有害事象が認められた場合、フェニトインの血中濃度が中毒域に達している可能性が考えられることから、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度減速の検討が必要と考へ、記載した。
4. 本剤から経口フェニトイン製剤に切り替える時期を記載した。
5. ホスフェニトインナトリウム (無水物) の分子量は 406.24、フェニトインナトリウムの分子量は 274.25 である ($406.24 \div 274.25 = 1.48$)。
6. 「適用上の注意」の項に、具体的な希釈方法、希釈後の安定性等を記載した。
7. 過量投与による重篤な副作用の発現を回避すること、及び発作を抑制する血中フェニトイン濃度を維持する必要があることから、経口投与時と同じ 1 日投与回数で静脈内投与することを記載した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の臨床試験としてCTDには、日本で実施した第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験の2試験の成績（評価資料）及び外国で実施された22試験の成績（参考資料）が含まれる。

試験番号 実施国	対象/年齢 (試験デザイン)
NPC-06-1 日本	健康成人男性/20～37歳 (クロスオーバー試験：二重盲検、無作為化、漸増投与試験：非盲検、無作為化)
NPC-06-2 日本	てんかん重積状態、てんかん患者、脳外科手術患者、頭部外傷患者/2～86歳 (第Ⅲ相試験：非盲検)
982-01 米国	健康成人男性/19～35歳 (単盲検、無作為化、単回投与)
982-02 米国	健康成人男性/20～31歳 (単盲検、無作為化、クロスオーバー、単回投与)
982-03 米国	健康成人男性/18～44歳 (非盲検、単回投与)
982-06 米国	健康成人男性/22～40歳 (非盲検、無作為化、単回投与)
982-07 米国	健康成人男性、腎及び肝疾患患者/24～68歳 (非盲検、単回投与)
982-11 米国	健康成人男性/20～31歳 (非盲検、無作為化、3群クロスオーバー、単回投与)
982-12 米国	健康成人男性/19～35歳 (二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3群クロスオーバー、単回用量漸増)
982-17 米国	健康成人男性/18～23歳 (二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3群クロスオーバー、単回用量漸増)
982-18 米国	健康成人男性/19～43歳 (無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増単回投与、4群クロスオーバー)
982-20 米国	健康成人男性/18～49歳 (無作為化、二重盲検、3群クロスオーバー、単回投与)
982-24 米国	健康成人男性/20～42歳 (無作為化、非盲検、3群クロスオーバー、単回投与)
982-27 米国	健康成人男性/21～42歳 (非盲検、単回投与)
982-05 米国	てんかん患者/20～73歳 (非盲検)
982-10 米国	てんかん患者/20～61歳 (非盲検)
982-13 米国	てんかん患者、脳外科患者/25～63歳 (二重盲検、プラセボ対照、並行群間)
982-14 米国	脳外科患者/16～98歳 (非盲検)
982-15 米国	脳外科患者/15～89歳 (二重盲検、無作為化、並行群間)
982-16 米国	てんかん重積状態患者/5～75歳 (非盲検、投与速度漸増)
982-21 米国	てんかん患者/16～73歳 (二重盲検、並行群間、単回投与)
982-22 米国	てんかん患者/16～80歳 (非盲検、単回投与)
982-26 米国	てんかん患者、脳外科患者、てんかん重積状態患者/18～80歳 (二重盲検、並行群間、単回投与)
982-28 米国	脳外科患者、てんかん患者、てんかん重積状態患者/新生児～16歳 (非盲検)

(2) 臨床効果

<てんかん重積状態>

<国内における第Ⅲ相試験¹⁾>

てんかん重積状態等の患者 26 例を対象に、非盲検下で、本剤 18 又は 22.5 mg/kg を 3 mg/kg/分 (150 mg/分を超えない) の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には 1 日 1~2 回、5 又は 7.5 mg/kg/日を 1 mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与日における本剤投与前後、初回投与前後 2 日間での発作消失又は 50 %以上の発作回数減少を認めた症例の割合は、それぞれ 64.0 % (16/25 例) 及び 65.4 % (17/26 例) であった。

初回投与日における本剤投与前後でのてんかん発作治療効果

対象疾患	例数	発作消失	発作回数減少		発作回数 不変	発作回数 増加
			減少率 50%以上	減少率 50%未満		
てんかん重積状態	5	3 (60.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
てんかん発作頻発状態	19*	8 (42.1%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	4 (21.1%)
血中総フェニトイン 濃度を急速に上げる 必要のある状態	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
合計	25*	12 (48.0%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)	3 (12.0%)	5 (20.0%)

*: てんかん発作頻発状態の 1 例は初回投与日の投与前後の発作回数が 0 回であったため、集計から除外した。

初回投与前後 2 日間でのてんかん発作治療効果

対象疾患	例数	発作消失	発作回数減少		発作回数 不変	発作回数 増加
			減少率 50%以上	減少率 50%未満		
てんかん重積状態	5	3 (60.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
てんかん発作頻発状態	20	6 (30.0%)	6 (30.0%)	4 (20.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
血中総フェニトイン 濃度を急速に上げる 必要のある状態	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
合計	26	10 (38.5%)	7 (26.9%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)	3 (11.5%)

<脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制>

<国内における第Ⅲ相試験¹⁾>

脳外科手術又は頭部外傷の患者 21 例を対象に、非盲検下で、本剤 15 又は 18 mg/kg を 1 mg/kg/分の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には 1 日 1~2 回、5 又は 7.5 mg/kg/日を 1 mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与前後 7 日間において、14/21 例においては投与前後ともにてんかん発作は認められず、6/21 例ではてんかん発作の消失又は減少が認められた。また、投与前にてんかん発作が認められなかった 1 例において、本剤投与後にてんかん発作の発現が認められた。

(3) 臨床薬理試験

<国内における第 I 相試験²⁾>

日本人健康成人男性を対象に、フェニトインナトリウム注射液 250 mg^{#1} あるいは、その等モル用量に相当する本剤 375 mg^{#2} を 30 分間で静脈内に投与して、注射部位事象をクロスオーバー二重盲検法により比較検討した。また、引き続いて本剤 563 mg^{#3}、750 mg^{#4} を漸増投与し、最大 75 mg/分までの投与速度による検討も併せて行った。フェニトインナトリウム注射液 250 mg を投与した 12 例全例に疼痛等の症状が認められ、うち 2 例に投与開始 10 分以内の投与中止、1 例に投与翌日の表在性血栓性静脈炎を認めた。一方、本剤 375 mg を投与した 10 例では、これらの発現は認められなかった。本剤 563 mg を投与した 12 例では、注射部位の疼痛、そう痒感が各 1 例、本剤 750 mg を投与した 11 例では、1 例に注射部位のそう痒感がそれぞれ認められた。

#1：フェニトインナトリウムとして 250 mg #2：ホスフェニトインナトリウムとして 375 mg

#3：ホスフェニトインナトリウムとして 563 mg #4：ホスフェニトインナトリウムとして 750 mg

(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

(「V. 治療に関する項目 3. (2) 臨床効果」参照)

(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）

該当資料なし

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

フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、プリミドン、クロナゼパムなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 ^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)}

作用部位：大脳皮質運動領域

作用機序：ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性代謝物（フェニトイン）に加水分解されるプロドラッグである。

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。

また、フェニトインは神経膜を安定化し、シナプスにおける post-tetanic potentiation (PTP) を抑制する。

これらのことから、フェニトインの抗けいれん作用は、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。

フェニトインをマウスに静脈内投与すると、最大けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以降徐々に減少する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 最大電撃けいれん法 (MES 法) における抗けいれん作用 ¹¹⁾

MES 法における各種抗てんかん薬の1時間前経口投与でのマウス及びラットの ED₅₀ 値を下記に示す。ホスフェニトインの活性体であるフェニトインの ED₅₀ はマウスで 11.0 mg/kg、ラットで 26.0 mg/kg であった。

MES 法における抗けいれん作用 (マウス及びラット) (経口投与)

	マウス		ラット	
	ED ₅₀ (mg/kg) (最小値-最大値)			
フェニトイン	11.0	(7-20)	26.0	(6-36)
カルバマゼピン	13.0	(11-25)	8.0	(5-10)
バルプロ酸ナトリウム	220	(160-500)	450	(400-600)
フェノバルビタール	16.5	(13-20)	5.5	(4-6)

(n=5~10)

マウス (19 ~ 25 g、雄性、18 mA、50 Hz、0.2 s)

ラット (100 ~ 140 g、雄性、36 mA、50 Hz、0.63 s)

2) ラット・キンドリングモデルにおける抗けいれん作用¹²⁾

体重 200 ~ 280 g の Wistar 系雌性ラットの扁桃核への電気刺激けいれんモデルに対するフェニトインの抗けいれん作用を下記に示す。電気刺激を与える 1 時間前にフェニトイン 75 mg/kg を腹腔内投与したところ、対照群では重篤度スコアは 5 を示したのに対し、フェニトイン投与群ではスコア 0.9 となり有意な抗けいれん作用が認められた。また、けいれん持続時間、後発射持続時間も有意に抑制した。

ラット・キンドリングモデルにおけるけいれん発現状態の重篤度スコア

重篤度	けいれん発現状態
1	不動化、目を閉じる、鼻を震えさせる、間代性の顔面けいれん
2	より強い間代性の顔面けいれんと頭部の揺れ
3	前肢（一肢）の間代性けいれん
4	前肢（二肢）の間代性けいれんを伴った後屈
5	1-4 のすべての症状、さらにバランスを失い倒れ、全般化間代性けいれんを伴う

ラット・キンドリングモデルにおけるフェニトインの抗けいれん作用（腹腔内投与）

	重篤度	けいれん持続時間（秒）	後発射持続時間（秒）
対照	5	52.7±5.3	55.6±7.0
フェニトイン	0.9±0.6*	3.0±2.2*	2.3±1.7*

(250 μA 負荷、n=7、平均±標準偏差)、*：対照群に対して有意 (P<0.01, wilcoxon signed rank test)

3) ホモシステイン チオラクトン誘発けいれんに対する抗けいれん作用¹³⁾

ヒトてんかん重積状態に類似した脳波異常及び症状を発現するラットホモシステイン チオラクトン誘発けいれんに対するフェニトインの抗けいれん作用を下記に示す。フェニトインの腹腔内投与により、けいれん発作が抑制された

ホモシステイン チオラクトン誘発けいれんに対する抗けいれん作用（ラット）（腹腔内投与）

	n	用量 (mg/kg)	血清中濃度 (μg/mL)	処置に対する反応		
				No ¹⁾ Success	Partial ²⁾ success	Complete ³⁾ success
フェニトイン	7	100、120、150	19.4 (8.2-29.5)	2/7	4/7	1/7
フェノバルビ タール	3	60	64.3 (58.2-67.7)	0/3	1/3	2/3
ジアゼパム	3	2.5	0.04 (0.038-0.041)	2/3	1/3	0/3
	3	5.0	0.137 (0.091-0.166)	0/3	2/3	1/3
ロラゼパム	6	2.5	0.539 (0.197-0.795)	0/6	1/6	5/6
溶媒	4	0.2-1.5 mL	—	4/4	0/4	0/4

1) No success：脳波上に見られる強いスパイク波を伴う強直間代性発作を抑制しない

2) Partial success：脳波上に見られる強いスパイク波を伴う強直間代性発作の部分的抑制

3) Complete success：脳波上に見られる強いスパイク波を伴う強直間代性発作の完全抑制

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

てんかん重積状態に対する治療上有効な血中総フェニトイン濃度は、国外の教科書で $10\sim 20\ \mu\text{g/mL}$ と記載されている。

(2) 最高血中濃度到達時間

<国内における第 I 相試験²⁾>

健康成人男性を対象に、本剤 $750\ \text{mg}^\#$ を $25\ \text{mg/分}$ 又は $75\ \text{mg/分}$ の速度で静脈内投与した。血漿中総ホスフェニトイン濃度は投与終了時にピーク値に達し、血漿中総フェニトイン濃度は 10 分間投与では投与終了後 10 分でピーク値を示し、 30 分間投与では投与終了後 $10\sim 20$ 分でピーク値に達した。

$\#$: ホスフェニトインナトリウムとして $750\ \text{mg}$

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性

<国内における第 I 相試験²⁾>

健康成人に本剤 $750\ \text{mg}^\#$ を $25\ \text{mg/分}$ 又は $75\ \text{mg/分}$ の速度で静脈内投与したときの血漿中の未変化体濃度 (図 1)、総フェニトイン濃度 (図 2) 及び非結合型フェニトイン濃度 (図 3) の推移 (平均土標準偏差)、及びそれぞれの薬物動態パラメータを表 1 に示す。

$\#$: ホスフェニトインナトリウムとして $750\ \text{mg}$

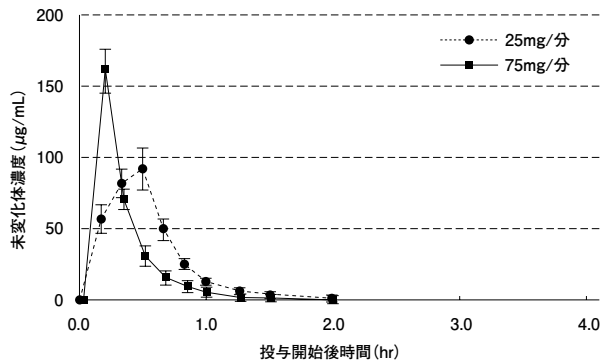


図 1 本剤 $750\ \text{mg}$ を静脈内投与した時の未変化体濃度の推移

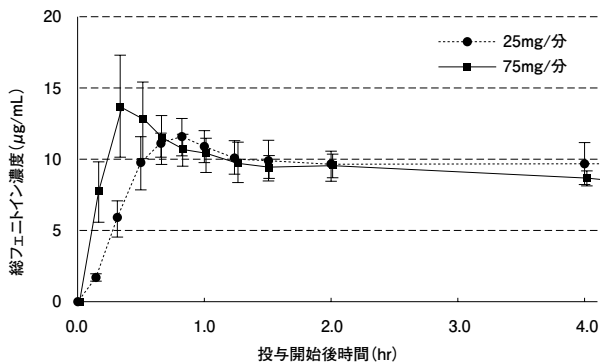


図 2 本剤 $750\ \text{mg}$ を静脈内投与した時の総フェニトイン濃度の推移

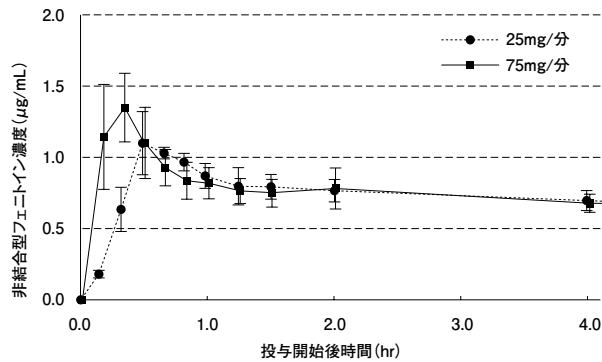


図3 本剤750 mgを静脈内投与した時の非結合型フェニトイン濃度の推移

表1 本剤750 mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与速度	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	75mg/分	161±15	50.4±4.9	0.17±0.00	0.30±0.07
	25mg/分	90±15	56.1±6.3	0.53±0.07	0.28±0.04
総フェニトイン	75mg/分	13.7±3.5	283±33	0.33±0.00	16.5±1.8
	25mg/分	11.8±1.2	290±59	0.75±0.09	15.7±3.9
非結合型 フェニトイン	75mg/分	1.33±0.24	19.8±1.3	0.30±0.08	16.4±2.2
	25mg/分	1.14±0.16	19.9±3.8	0.53±0.07	17.3±3.5

(平均±標準偏差)

健康成人に本剤375 mg^{#1} (10名、平均体重64.5 kg) 及びフェニトインナトリウム注射液250 mg^{#2} (10名、平均体重63.9 kg) を、それぞれ30分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

#1: ホスフェニトインナトリウムとして375 mg #2: フェニトインナトリウムとして250 mg

表2 本剤375 mg及びフェニトインナトリウム注射液250 mgを30分間で静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与薬剤	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
総フェニトイン	本剤	5.97±0.70	104±27	0.82±0.17	12.6±2.9
	PHT	7.60±1.99	118±32	0.45±0.11	16.0±3.8
非結合型 フェニトイン	本剤	0.46±0.08	5.36±1.72	0.77±0.16	15.9±3.8
	PHT	0.55±0.16	6.93±2.45	0.43±0.09	17.7±5.5

PHT: フェニトインナトリウム注射液

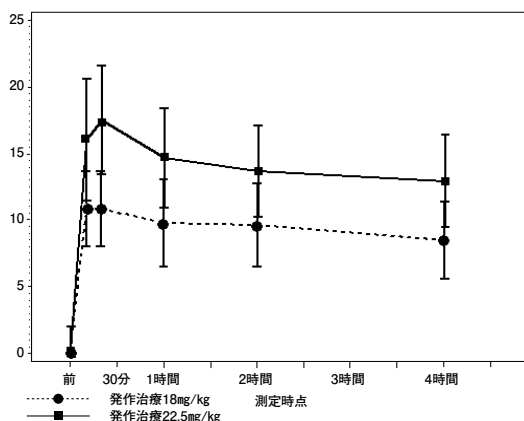
(平均±標準偏差)

2) 患者

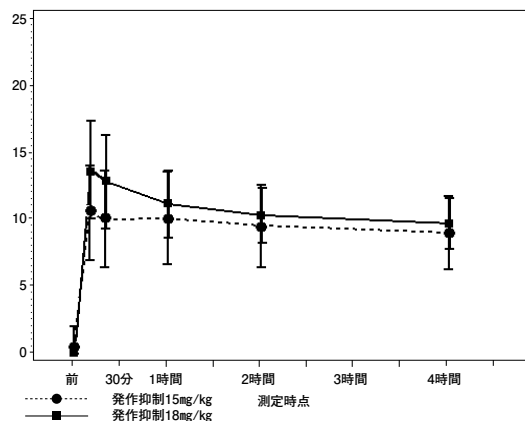
<国内における第Ⅲ相試験¹⁾>

フェニトインの負荷投与が必要な発作治療の患者(てんかん重積状態患者及び頻発状態などのてんかん患者)26例及び発作抑制の患者(脳外科手術後患者及び頭部外傷患者)21例の計47例(2~86歳)に本剤を静脈内投与したときの血漿中総フェニトイン濃度の推移と薬物動態パラメータを以下に示す。発作治療の患者には、本剤18 mg/kg又は22.5 mg/kgを投与速度3 mg/kg/分で初回投与し、発作抑制の患者には、本剤15 mg/kg又は18 mg/kgを投与速度1 mg/kg/分で初回投与した。血漿中総フェニトイン濃度は、発作治療及び発作抑制のいずれの投与量においても、投与開始後速やかにピークに達し、その後同様なパターンの推移を示した。血漿中総ホスフェニトイン濃度は、発作治療及び発作抑制のいずれの投与量においても、投与開始後速やかにピークに達し、その後速やかに減少し、投与後2時間以降は、ほとんどの症例で定量限界値(0.4 $\mu\text{g/mL}$)を下回った。

血漿中総フェニトイン濃度 (μg/mL)



血漿中総フェニトイン濃度 (μg/mL)



本剤を静脈内投与したときの血漿中総フェニトイン濃度の推移

血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータ

対象疾患	発作治療		発作抑制	
	18 mg/kg	22.5 mg/kg	15 mg/kg	18 mg/kg
投与量	18 mg/kg	22.5 mg/kg	15 mg/kg	18 mg/kg
投与速度	3 mg/kg/分	3 mg/kg/分	1 mg/kg/分	1 mg/kg/分
例数	13	13	10	11
C_{max} (μg/mL)	11.5 ± 3.0	17.9 ± 3.9	11.9 ± 3.1	13.9 ± 3.4
AUC_t (μg · h/mL)	125.4 ± 40.6	223.3 ± 74.9	117.0 ± 45.0	124.4 ± 28.5
t_{max} (h)	0.8 ± 0.7	0.6 ± 0.5	1.2 ± 1.2	0.5 ± 0.1
$t_{1/2}$ (h)	22.9 ± 21.4	23.7 ± 19.2	22.0 ± 14.5 ^a	29.4 ± 15.0

^an=9、平均±標準偏差

血漿中総ホスフェニトインの薬物動態パラメータ

対象疾患	発作治療		発作抑制	
	18 mg/kg	22.5 mg/kg	15 mg/kg	18 mg/kg
投与量	18 mg/kg	22.5 mg/kg	15 mg/kg	18 mg/kg
投与速度	3 mg/kg/分	3 mg/kg/分	1 mg/kg/分	1 mg/kg/分
例数	13	13	10	11
C_{max} (μg/mL)	50.8 ± 25.2	75.0 ± 34.4	36.3 ± 15.2	40.3 ± 23.9
AUC_t (μg · h/mL)	16.9 ± 11.5	32.9 ± 20.5	15.7 ± 7.5	18.2 ± 11.7
t_{max} (h)	0.27 ± 0.06	0.31 ± 0.03	0.44 ± 0.07	0.48 ± 0.08
$t_{1/2}$ (h)	0.21 ± 0.09 ^a	0.30 ± 0.19 ^b	0.18 ± 0.05 ^c	0.20 ± 0.06 ^d

^an=9、^bn=12、^cn=8、^dn=9、平均±標準偏差

本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 12. 臨床検査結果に及ぼす影響」参照)

3) 腎不全患者、肝硬変の患者

＜外国における臨床試験^{14,15)}＞

健康成人、肝硬変の患者及び血液透析が必要な腎不全患者各 4 例（全て男性）に、本剤 375 mg[#]を 12.5 mg/分の投与速度で静脈内投与して、血漿中総ホスフェニトイン及び血漿中総フェニトインの薬物動態を検討した。薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中総フェニトイン濃度の推移では、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC はほぼ同程度であったが、これらの疾患では t_{max} の平均値は健康成人の約半分であった。

血漿中総ホスフェニトインの C_{max} 、AUC は、健康成人＞腎疾患患者＞肝疾患患者の順に大きかった。血漿中ホスフェニトインのクリアランスの平均値は、健康成人に比較して、肝疾患患者では約 2.1 倍、腎疾患患者では約 1.6 倍であった。肝疾患患者では $t_{1/2}$ が短かった。これらの疾患においては血漿中ホスフェニトインの蛋白非結合率が増加していた。当該試験に用いた投与量及び投与速度よりも高投与量及び高投与速度で肝疾患患者又は腎疾患患者に本剤を投与すると、ホスフェニトインの非線形的な結合のために血漿中総ホスフェニトインの蛋白非結合率がさらに大きくなると考えられる。これらの患者における血漿中非結合型フェニトイン濃度は、血漿中非結合型ホスフェニトイン濃度に比例して高くなると考えられる。これらの変動が臨床的に意味のある影響を及ぼすかどうかは不明であるため、肝疾患又は腎疾患の患者、あるいは低アルブミン血症を有する患者に対して本剤を静脈内投与する場合は、比較的低い投与量あるいは投与速度で静脈内投与することが必要であると考えられる。

#：ホスフェニトインナトリウムとして 375 mg

血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータ

対象疾患	健康成人	肝硬変患者	腎不全患者
投与量	375 mg	375 mg	375 mg
投与速度	12.5 mg/分	12.5 mg/分	12.5 mg/分
例数	4	4	4
C_{max} (μ g/mL)	4.20 \pm 0.62	4.41 \pm 1.33	4.59 \pm 1.20 ^a
t_{max} (h)	1.38 \pm 0.51	0.71 \pm 0.22	0.79 \pm 0.39 ^a
$t_{1/2}$ (h)	21.3 \pm 4.8	26.5 \pm 11.2	17.6 \pm 5.0
AUC _t (μ g \cdot h/mL)	62.2 \pm 9.4	50.4 \pm 11.1	59.9 \pm 17.4
AUC _{∞} (μ g \cdot h/mL)	112.1 \pm 26.6	104.7 \pm 27.2	97.4 \pm 40.9

^an=3、平均 \pm 標準偏差

血漿中総ホスフェニトインの薬物動態パラメータ

対象疾患	健康成人	肝硬変患者	腎不全患者
投与量	375 mg	375 mg	375 mg
投与速度	12.5 mg/分	12.5 mg/分	12.5 mg/分
例数	4	4	4
C_{max} (μ g/mL)	43.4 \pm 8.9	25.9 \pm 10.5	35.6 \pm 13.2 ^a
t_{max} (h)	0.53 \pm 0.02	0.48 \pm 0.10	0.50 \pm 0.00 ^a
$t_{1/2}$ (h)	0.16 \pm 0.05	0.07 \pm 0.03	0.14 \pm 0.07
AUC_t (μ g \cdot h/mL)	25.5 \pm 6.2	12.9 \pm 5.7	17.8 \pm 8.0
AUC_{∞} (μ g \cdot h/mL)	25.5 \pm 6.2	13.0 \pm 5.7	17.9 \pm 7.9
CL (L/h)	13.7 \pm 3.7	29.3 \pm 11.7	21.3 \pm 8.4
Vd (L)	2.97 \pm 0.43	2.80 \pm 0.57	4.04 \pm 1.50

^an=3、平均 \pm 標準偏差

血漿中総ホスフェニトインの蛋白非結合率

対象疾患	健康成人	肝硬変患者	腎不全患者
投与量	375 mg	375 mg	375 mg
投与速度	12.5 mg/分	12.5 mg/分	12.5 mg/分
例数	3	3	3
蛋白非結合率 (%)	4.97 \pm 0.47	6.84 \pm 0.24	12.06 \pm 3.37*
血中アルブミン (g/dL)	4.6 \pm 0.3	2.9 \pm 0.7*	3.4 \pm 0.7*
血中総タンパク (g/dL)	7.0 \pm 0.5	7.5 \pm 0.6	6.4 \pm 0.7

*: p<0.05 vs 健康成人

(4) 中毒域

眼振は血中総フェニトイン濃度が20 μ g/mL前後でみられ、運動失調は30 μ g/mLで、精神症状は40 μ g/mLでみられるとされているが、中毒症状は個体により大きく違いがあり、より低濃度でも眼振や運動失調、構語障害、傾眠等の神経症状が出現することがある。

(5) 食事・併用薬の影響

<外国における臨床試験¹⁶⁾>

健康成人9名(平均体重77.2kg)を対象にジアゼパム10mgを5分間で静脈内投与した10分後に本剤1,125mg[#]を同一の腕に留置した別々のカテーテルから15分間で静脈内投与した時、血漿中フェニトインの C_{max} 及び AUC_t は、ジアゼパム非併用時と比較してそれぞれ7.8%及び1.8%減少した。一方、血漿中ジアゼパムの C_{max} は、本剤非併用時と比較して10%減少し、 AUC_t は16%増加した。

: ホスフェニトインナトリウムとして1,125mg

(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¹⁷⁾

日本人から得られた第Ⅰ相試験のべ33例（被験者数24例）及び第Ⅲ相試験47例の血漿中総フェニトイン濃度データ（923ポイント）を用いて、ホスフェニトインからフェニトインへの変換を考慮した2-コンパートメントモデルに基づき、母集団薬物動態解析を行い、薬物動態の変動要因を検討した。共変量として年齢、性別、体重を検討した結果、血漿中総フェニトインの分布容積（V2、V3）とクリアランスは、体重と密接に関連のあることが明らかとなった。

【最終モデルのパラメータ】

$$CL(L/hr) = 1.61 \times (\text{体重}(kg)/60)^{0.569} \quad (CV:44.0\%)$$

$$V2(L) = 20.8 \times (\text{体重}(kg)/60) \quad (CV:40.1\%)$$

$$V3(L) = 26.0 \times (\text{体重}(kg)/60)^{0.584} \quad (CV:20.7\%)$$

個体内変動：対数誤差 CV 3.8%、絶対誤差 0.317(μg/mL)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない（本剤は静注製剤である）

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない（本剤は静注製剤である）

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹⁾

年齢区分（患者）	血漿中総フェニトイン CL(L/hr)
2～4歳（n=10）	0.7±0.5
5～11歳（n=15）	1.2±0.6
12～16歳（n=7）	1.3±1.0
17～64歳（n=13）	1.4±0.9
65歳～（n=1）	1.0

15～22.5 mg/kg 初回投与時。 平均±標準偏差

(6) 分布容積¹⁾

年齢区分（患者）	血漿中総フェニトイン Vd/Wt(L/kg)
2～4歳（n=10）	1.2±0.17
5～11歳（n=15）	1.1±0.27
12～16歳（n=7）	1.0±0.19
17～64歳（n=13）	0.9±0.33
65歳～（n=1）	0.8

15～22.5 mg/kg 初回投与時。 平均±標準偏差

(7) 血漿蛋白結合率¹⁾

年齢区分 (患者)	血漿中フェニトイン 蛋白結合率 (%)
2～4歳 (n=10)	86.3±3.0
5～11歳 (n=15)	87.7±2.0
12～16歳 (n=8)	85.7±2.2
17～64歳 (n=12)	88.1±2.3
65歳～ (n=1)	88.4

15～22.5 mg/kg 初回投与終了 10 分後。平均±標準偏差

3. 吸収

該当しない (本剤は静注用製剤である)

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性¹⁸⁾

経口フェニトイン薬を 1 日 150～700 mg 服用しているてんかん外科患者 10 例の側頭葉を摘出し、脳内フェニトイン濃度が測定された。その結果、脳内フェニトイン濃度と血漿中総フェニトイン濃度とは有意な相関 ($P < 0.01$) を示し、脳 ($\mu\text{g/g}$) / 血漿 ($\mu\text{g/mL}$) の比は、平均 0.75 (0.30～1.1) であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性¹⁹⁾

経口フェニトイン薬を 1 日 200 mg 服用しているてんかんの母親より出生した 3 例の新生児の臍帯血と母体血濃度との比は、 0.97 ± 0.04 (平均±標準誤差) であった。

(3) 乳汁への移行性²⁰⁾

経口フェニトイン薬を服用している女性てんかん患者 9 例の血清中フェニトイン濃度が $4.5 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ (平均±標準偏差) に対して母乳中では $0.8 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ (血清中の 18.1%) であった。

(4) 髄液への移行性²¹⁾

経口フェニトイン薬を服用しているてんかん患者の髄液内フェニトイン濃度は血清中総濃度と高い相関が認められ、髄液内濃度は、血清中濃度に対して $10 \pm 2\%$ (平均±標準偏差) であった。

(5) その他の組織への移行性²¹⁾

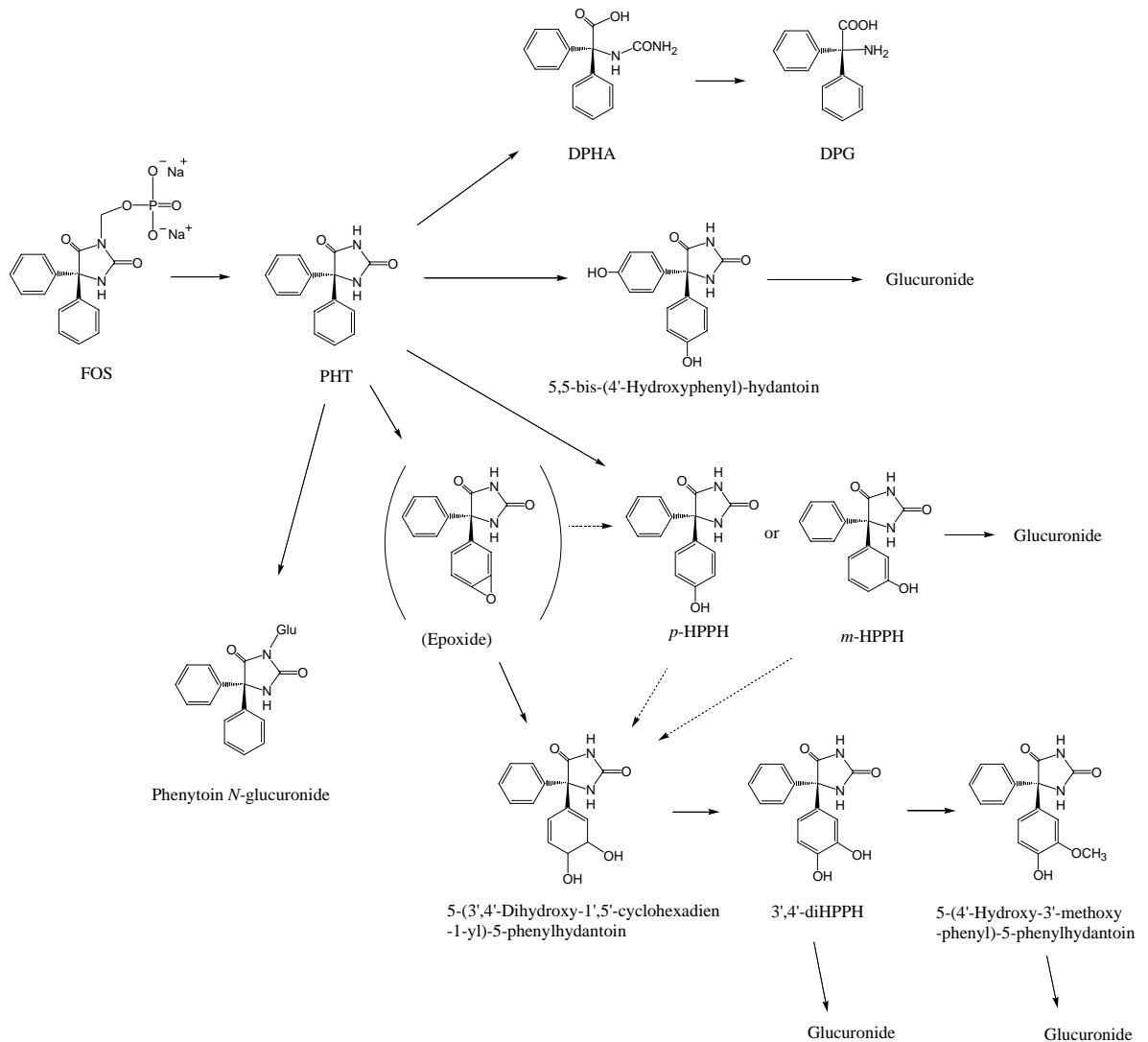
経口フェニトイン薬を服用しているてんかん患者の唾液内フェニトイン濃度は血清中総フェニトイン濃度と高い相関を認め、血清中濃度に対して $11 \pm 3\%$ (平均±標準偏差) であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 ^{22, 23)}

ホスフェニトインは、血液及び組織中のアルカリホスファターゼにより投与後2時間以内にフェニトインにほぼ完全に変換される。その際、ホルムアルデヒド及びリン酸塩が発生し、ホルムアルデヒドはすみやかにギ酸塩に変化する。

ホスフェニトインの血漿中の半減期は約15分である。フェニトインは、肝で主としてフェニル基のパラ位が水酸化された5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-HPPH)とそのグルクロン酸抱合体に代謝される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 ^{24, 25)}

フェニトインは、主として CYP2C9 により代謝を受け、一部 CYP2C19 によっても代謝される。

(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

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

<外国における臨床試験^{26,27)}>

主として 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-HPPH) 及びそのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

<外国における臨床試験²⁶⁾>

健康成人に 600～1800 mgを 18.75～225 mg/分の投与速度の範囲で静脈内投与したとき、フェニトインとして尿中に排泄された量は、投与速度には依存せず、いずれの投与量とも投与量の 2%未満であった。*p*-HPPH の排泄量は、投与量の平均 14%であり、投与量、投与速度に依存しなかった。ホスフェニトインの未変化体は、尿中に検出されなかった。

(3) 排泄速度

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

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）

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. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
3. タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピピリン、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、ソホスブビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

（解説）

本項は、国内フェニトインナトリウム注射液で禁忌とされている患者が包含されるように、フェニトインナトリウム注射液の添付文書*と同一の記載とした。

1. 過敏症の発現は医薬品に対するアレルギー反応により発症すると考えられている。過敏症の既往歴のある患者への原因薬剤の投与は、より強い過敏症をひき起こすこともあるといわれていることから記載した。
2. 副作用の項に記載されているように本剤投与により心停止が報告されていることから、フェニトインの添付文書に合わせて、洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者には投与しないよう「禁忌」に記載した。
3. 国内で販売されているホスホジェステラーゼ・タイプ 5（PDE5）阻害剤の製品は次の通りである。（同一の有効成分でありながら、効能・効果の違いにより異なった販売名で販売されている。）

一般名（塩は省略）	販売名（剤形・含量は省略）		
	肺動脈性 肺高血圧症治療剤	勃起不全治療剤	前立腺肥大症に伴う 排尿障害改善剤
タダラフィル	アドシルカ	シアリス	ザルティア
シルデナフィル	レバチオ	バイアグラ	—
バルデナフィル	—	レビトラ	—

これらの PDE5 阻害剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるが、フェニトイン、フェノバルビタール等は CYP3A4 を誘導することから、併用ではこれら PDE5 阻害剤の、血漿中濃度が低下するおそれがある。

PDE5 阻害剤の各添付文書の使用上の注意記載にあわせ、フェニトイン、フェノバルビタール含有製剤の添付文書共通内容「タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ®）」に関する記載を禁忌に、それ以外の 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」を併用注意の項に、それぞれ記載した。

本剤とリルピピリン（エジュラント®、コムプレラ®配合錠）、アスナプレビル（スンペプラ®）、ダクラタスビル（ダクルインザ®）、バニプレビル（バニヘップ®）又はマシテンタン（オプスミット®）を併用した場合、本剤の活性代謝物であるフェニトインの肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導により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ことから禁忌に記載した。

また、本剤とソホスブビル（ソバルディ®、ハーボニー®配合錠）を併用した場合、本剤の活性代謝物であるフェニトインのP糖蛋白誘導によりソホスブビルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがあることから禁忌に記載した。

*：アレビアチン注 250 mg添付文書 2015年10月改訂（第15版）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

（「V. 治療に関する項目」参照）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「V. 治療に関する項目」参照）

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">(1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起りやすい。〕(2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕(3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕(4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕(5) 薬物過敏症の患者(6) 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。〕(7) 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。〕 |
|--|

（解説）

国内フェニトインナトリウム注射液の添付文書*1を基に、本剤の海外添付文書*2,*3から「低血圧、腎障害、低アルブミン血症の患者」への注意を追加記載した。

- (1) 心停止には投与速度が関与していると考えられており、「用法・用量に関連する使用上の注意の1項」に、投与速度の遵守及び衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなどの配慮が必要であることを記載した。
- (2)、(3) これらの患者では、代謝障害・排泄障害により血中非結合型フェニトイン濃度が上昇する可能性が考えられることから記載した。
- (4) フェニトイン投与で血液障害が報告されているので、血液障害のある患者に投与する場合には、定期的に血液検査（赤血球、白血球、血小板等）を行うなど慎重に投与する必要があることから記載した。
- (5) フェニトイン投与により過敏症があらわれることがあることから記載した。
- (6) フェニトイン投与により甲状腺ホルモンであるサイロキシン（チロキシン、T4）及びトリヨードサイロニン（トリヨードチロニン、T3）の血清中濃度が影響を受けることがあることから記載した。

(7) インスリン非依存型糖尿病治療中の患者にフェニトインを併用すると高血糖を発現したり、糖尿病以外の患者へのフェニトイン投与により高血糖があらわれることがあり、血糖コントロールが必要な糖尿病の患者では、特に注意する必要があることから記載した。

*1：アレビアチン注 250 mg添付文書 2015 年 10 月改訂（第 15 版）

*2：米国の添付文書 2013 年 7 月改訂 (CEREBYX (Fosphenytoin Sodium Injection))

*3：英国の添付文書 2008 年 12 月改訂 (Pro-Epanutin (Fosphenytoin Sodium Injection))

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与に際しては、**心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリング**を実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、**意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害**があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (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) 連用する場合には、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。

(解説)

国内フェニトインナトリウム注射液*と原則同一の記載とした。更に、重篤な副作用を回避するため「投与に際してバイタルサインのモニタリング実施等」の注意喚起を第(1)項に追加した。

(1) 重篤な循環・呼吸障害の副作用の発現を回避するために、投与に際してはバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察することが必要であることから、記載した。意識障害、血圧低下、呼吸障害、心房及び心室伝導抑制、心室細動や心停止があらわれた場合、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤、心肺蘇生など適切な処置を行う必要があることから、記載した。（「副作用」、「高齢者への投与」、「過量投与」の項参照）

(2) 連用中の抗てんかん剤を急激に減量あるいは中止すると、本来の発作よりさらに強い発作が起こり、しばしばてんかん重積状態があらわれることがある。

てんかん重積状態は、てんかん発作又はけいれん状態が数十分以上長く続いたり、又は個々の発作は短くとも比較的短い間隔で何回も反復するなど、いずれの場合でも発熱、呼吸循環障害などの重篤な全身症状を示し、生命の危険にさらされることがある。したがって、薬を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行う必要があることから、記載した。

(3) 連用する場合には、定期的に肝機能検査〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 等〕、腎機能検査 (BUN、血清クレアチニン等)、血液検査 (赤血球、白血球、血小板等) を実施し、十分な観察のもとに本剤を投与することが望ましいことから、記載した。

(4) 一般に、抗てんかん剤は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下があらわれることがあることから、記載した。

*：アレビアチン注 250 mg添付文書 2015 年 10 月改訂（第 15 版）

7. 相互作用 24, 25, 28)

本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A4、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。

(1) 併用禁忌とその理由

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) リルピピリン (エジュラント) (コムプレラ配合錠) アスナプレビル (スンベプラ) ダクラタスビル (ダクルインザ) バニプレビル (バニヘップ) マシテンタン (オプスミット)	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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。
ソホスブビル (ソバルディ) (ハーボニー配合錠)	ソホスブビルの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの P 糖蛋白誘導による。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (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) フェニトイン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 テラプレビル		(1) 機序は不明である。 (2) フェニトイン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による。 (3) フェニトイン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、非結合型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) フェニトイン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、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。

薬剤名等	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)。	フェニトイン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)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)フェニトイン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	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)フェニトイン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		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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>主に CYP3A4 で代謝される薬剤</p> <p>アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等</p> <p>副腎皮質ホルモン剤</p> <p>デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤</p> <p>ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等</p> <p>PDE5 阻害剤</p> <p>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</p>	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
<p>パロキセチン フレカイニド メキシレチン</p>		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
シクロスポリン		機序は不明である。
<p>甲状腺ホルモン剤 レボチロキシシン等</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。
カスポファンギン		機序は不明である。
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。	フェニトイン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。
<p>非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等</p>	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
<p>血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤</p>	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミン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	フェニトインの長期連用者は、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。	フェニトイン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。

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：フェニトイン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。

(解説)

ホスフェニトインからフェニトインへの変換を阻害する薬剤は知られていないことから、国内フェニトインナトリウム注射液*と同一の記載とした。

*：アレビアチン注 250 mg添付文書 2015年10月改訂（第15版）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した 47 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 29 例（61.7%）で、主な副作用は、血圧低下 8 例（17.0%）、眼振 4 例（8.5%）、ふらつき 4 例（8.5%）、そう痒症 3 例（6.4%）、発熱 3 例（6.4%）、肝機能障害 3 例（6.4%）、尿蛋白陽性 3 例（6.4%）であった。（承認時）

（解説）

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験における副作用から、発現率 5%以上の事象を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

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) 心停止、心室細動、呼吸停止

投与速度や患者の状態により、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、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕

8) 強直発作

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

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

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

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。

12) 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。

13) 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。

(解説)

国内フェニトインナトリウム注射液*と同一の記載とした。

*: アレビアチン注 250 mg添付文書 2015年10月改訂(第15版)

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	5%以上 (注1)	0.1~5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
過敏症			アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮疹
感染症				敗血症
血液及びリンパ系			白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系				尿崩症
代謝及び栄養			血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行		頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応	脳症、せん妄
眼			複視、弱視	
耳			耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下		心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
呼吸器			呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
胃腸			悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害
肝胆道系	肝機能異常		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織	そう痒症		水疱、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮疹、紅斑、血管浮腫
筋骨格系			筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK (CPK) 上昇
腎及び尿路	尿蛋白陽性			乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱		疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渇、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血

注1：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。

注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験における副作用発現頻度を下記に示した。

対象例数		47例		
		件数	例数	発現率 (%)
器官分類	副作用名	総発現例数		
			29	61.7
耳および迷路障害	耳鳴	1	1	2.1
		1	1	2.1
胃腸障害	腹痛	6	5	10.6
	便秘	1	1	2.1
	下痢	1	1	2.1
	悪心 (嘔気)	1	1	2.1
	嘔吐	1	1	2.1
	肛門そう痒症	1	1	2.1
全身障害および投与局所様態	異常感 (気分不良: 1例、浮遊感: 1例)	14	9	19.1
	注射部位紅斑	2	2	4.3
	注射部位血腫 (注射部位内出血)	2	2	4.3
	注射部位硬結	1	1	2.1
	注射部位疼痛	1	1	2.1
	発熱	2	1	2.1
	発熱	3	3	6.4
	口渇	2	2	4.3
	注射部位腫脹	1	1	2.1
肝胆道系障害	肝機能異常 (肝機能障害)	3	3	6.4
		3	3	6.4
臨床検査	ALT (GPT) 増加	19	14	29.8
	血中ブドウ糖増加 (血糖値上昇)	2	2	4.3
	血圧低下	1	1	2.1
	血圧上昇	8	8	17.0
	心拍数増加	1	1	2.1
	血小板数減少 (血小板減少)	1	1	2.1
	呼吸数減少	1	1	2.1
	呼吸数増加	1	1	2.1
	尿中蛋白陽性 (尿蛋白陽性)	3	3	6.4
神経系障害	運動失調 (失調性歩行)	19	10	21.3
	運動緩慢 (動作緩慢)	2	2	4.3
	協調運動異常 (共同運動障害)	1	1	2.1
	意識レベルの低下	1	1	2.1
	浮動性めまい (めまい: 1例、ふらつき: 4例)	1	1	2.1
	浮動性めまい (めまい: 1例、ふらつき: 4例)	5	5	10.6
	歩行障害	1	1	2.1
	頭痛	1	1	2.1
	眼振	4	4	8.5
	傾眠	1	1	2.1
	振戦	2	2	4.3
精神障害	落ち着きのなさ (不穏の悪化)	1	1	2.1
		1	1	2.1
皮膚および皮下組織障害	水疱	8	6	12.8
	水疱	1	1	2.1
	口唇炎 (口角炎)	1	1	2.1
	そう痒症	3	3	6.4
	陰部そう痒症	1	1	2.1
	全身性そう痒症	1	1	2.1
	皮膚腫脹 (擦過部位腫脹)	1	1	2.1
血管障害	血管炎	1	1	2.1
	血管炎	1	1	2.1

副作用名は MedDRA/J Version12.0 の器官別大分類、基本語 (PT) を表示。

() 内は、報告医からの副作用名

(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

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験における副作用発現頻度は、てんかん患者 81.0% (17/21 例)、てんかん重積状態患者 20.0% (1/5 例)、脳外科手術患者 50.0% (10/20 例) 及び頭部外傷患者 100.0% (1/1 例) であった。いずれかの疾患において、発現率が5%以上のものについて下記に示した。

	てんかん患者	てんかん重積状態患者	脳外科手術患者	頭部外傷患者
解析対象症例数	21	5	20	1
発現率(発現例/対象例%)	17 (81.0)	1 (20.0)	10 (50.0)	1 (100.0)
神経系障害				
眼振	4 (19.0)	—	—	—
浮動性めまい	4 (19.0)	—	1 (5.0)	—
傾眠	—	—	1 (5.0)	—
運動失調	2 (9.5)	—	—	—
振戦	1 (4.8)	—	1 (5.0)	—
意識レベルの低下	—	—	1 (5.0)	—
運動緩慢	—	—	1 (5.0)	—
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	2 (9.5)	—	1 (5.0)	—
全身障害および投与局所様態				
異常感	2 (9.5)	—	—	—
発熱	1 (4.8)	—	2 (10.0)	—
注射部位紅斑	2 (9.5)	—	—	—
口渇	—	—	2 (10.0)	—
胃腸障害				
悪心	—	—	1 (5.0)	—
嘔吐	—	—	1 (5.0)	—
精神障害				
落ち着きのなさ	—	—	—	1 (100.0)
臨床検査				
血圧低下	4 (19.0)	1 (20.0)	3 (15.0)	—
尿中蛋白陽性	3 (14.3)	—	—	—
アミン・アミトランスフェラーゼ増加	—	—	2 (10.0)	—
呼吸数減少	—	—	1 (5.0)	—
呼吸数増加	—	—	1 (5.0)	—
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (4.8)	—	1 (5.0)	1 (100.0)

(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）】

- ・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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- ・薬物過敏症の患者

重大な副作用

- ・過敏症症候群

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。

その他の副作用

- ・過敏症：アレルギー反応（0.1～5%未満）、蕁麻疹（頻度不明）、中毒性皮疹（頻度不明）

このような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起りやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕の項参照

（解説）

高齢者では、一般に代謝・排泄の生理機能が低下していることが多いため、血中フェニトイン濃度が上昇する可能性が推測される。心停止や呼吸抑制等の副作用発現を避けるために投与量の減量又は投与速度の減速を考慮するなどの注意が必要なことから、記載した。

10. 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。
 - 1) 妊娠中にフェニトイン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) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。
 - 3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
 - 4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
 - 5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
- (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。
 - 1) 妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用してフェニトイン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。
 - 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

妊婦、産婦、授乳婦への作用は、フェニトインと共通であることから、国内フェニトインナトリウム注射液*と原則同一の記載とした。これに加えて、動物試験成績から本剤の毒性が妊娠条件下において増強される可能性及び授乳婦への注意喚起を記載した。

- (1) フェニトインには催奇形性があることから、国内フェニトインナトリウム注射液*と原則同一記載にした上で、ヒトと動物での報告を明確に区別するとともに、ヒト、動物の順で認められている事象を記載した。更に、妊娠動物においてフェニトインの毒性が増強する可能性が示唆されていることから、それらの情報(周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた^{29, 30, 31, 32, 33, 34})を記載した。
- (2) 国内フェニトインナトリウム注射液*では、「他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用したときの奇形児の出産に関する疫学報告、妊娠中の血中葉酸低下」が記載されていることから、本剤でも同様に記載した。
- (3) 動物試験にてフェニトインの乳汁移行が報告されていることから、記載した。

* : アレビアチン注 250 mg添付文書 2015年10月改訂(第15版)

11. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(解説)

本剤の国内臨床試験成績に基づいて記載した。

国内第Ⅲ相試験においては、「年齢2歳以上」のデータが収集され、2歳未満の患児に対する使用経験がない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。〔ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。〕

(解説)

本剤投与直後に免疫分析法で血中フェニトイン濃度を測定すると、本剤の未変化体で、活性のないホスフェニトインも区別なく定量される(交叉反応)。この結果、フェニトイン濃度が見かけ上高値を示すような測定結果が得られるため、血中からホスフェニトインが完全に消失するまでの投与2時間以内は、免疫分析法による測定は行わないことを記載した。

13. 過量投与

(1) 症状：

本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。

(2) 処置：

特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など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、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

(解説)

(1) 症状

本剤の米国添付文書^{*1}を基に、本剤の海外の臨床試験において過量投与時に発現頻度が増加傾向を示した事象(そう痒症、眼振、傾眠、運動失調、嘔吐、耳鳴)を追記した。さらに、国内フェニトインナトリウム注射液の添付文書^{*2}に記載されている症状を分けて記載した。

(2) 処置

国内フェニトインナトリウム注射液の添付文書^{*2}を参考に記載した。

*1：米国の添付文書 2006年5月改訂(CEREBYX(Fosphenytoin Sodium Injection))

*2：アレビアチン注 250mg添付文書 2015年10月改訂(第15版)

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は静脈内注射にのみ使用すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。
- 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
- 3) 希釈後の残液は廃棄すること。

(3) 投与

投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。

(4) 配合変化

本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に 30 倍 (2.5 mg/mL) で希釈したとき、室温で 8 時間、冷所 (5~8℃) で 24 時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に 5 倍 (15 mg/mL) で希釈したとき、室温で 24 時間安定であった。

(解説)

- (1) 本剤は静脈内投与を目的とする製剤であり、静脈内投与以外の使用はしないこと。
- (2) 本剤は、冷所 (2~8℃) 保存が必要であり、不適切な保存条件下に放置されないよう記載した。
本剤の米国添付文書を基に、使用できない製剤の見分け方を具体的に記載した。
希釈後の投与残薬液の取り扱いを、具体的に記載した。
- (3) 投与に際しては、「用法・用量」に表示されている投与速度を確認できる投与用具・投与器材・投与機器等を用いて、適切に調節しながら投与を行う必要があることを記載した。
- (4) 希釈後の安定性を記載した。

15. その他の注意

- (1) フェニトイン製剤では、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) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。
- (3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。
- (4) フェニトイン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。
- (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。

(解説)

1)、2)、4)項は、国内フェニトインナトリウム注射液*と同一の記載とした。

3)項は、国内の臨床試験では3日間を超えた連用はなく、外国での臨床試験では5日間を超える安全性及び有効性の体系的な評価がなされていないことから、記載した。

*: アレビアチン注 250 mg添付文書 2015年10月改訂(第15版)

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験

1) 虚血時脳細胞保護作用³⁵⁾

体重 250 ～ 350 g の Long-Evans 系雄性ラットを用いて、12 分間心臓を圧迫することにより全身虚血を負荷した。全身虚血負荷により、海馬の正常錐体細胞数は $14.33/100 \mu\text{m}^2$ から $2.19/100 \mu\text{m}^2$ に減少したが、虚血から回復後 5 分にホスフェニトイン 30 mg/kg を筋肉内投与したところ、正常錐体細胞数は $13.90/100 \mu\text{m}^2$ となり、脳細胞保護作用が認められた。

2) 抗不整脈作用^{36,37)}

モルモット摘出右心房を 30mL の Krebs-Henseleit 緩衝液槽中に懸垂し、acetylstrophanthidin $5 \mu\text{g}$ を加えることで不整脈を生じさせたとき、ホスフェニトインは最大 $162.8 \mu\text{g/mL}$ ($400 \mu\text{M}$) まで添加しても不整脈に対して影響を与えなかった。一方、フェニトインナトリウムは平均 $6.0 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$ ($20 \mu\text{M}$) の添加によりこの不整脈を抑制した。以上の結果から、ホスフェニトインには直接的な抗不整脈作用はないと考えられた。

体重 240 ～ 320 g の Pirbright white 系モルモットを用いて、ウアバインを $16 \mu\text{g/kg/min}$ の速度で注入したときの不整脈に対して、フェニトインナトリウム 6mg/kg を静脈内投与したところ、ウアバインによる期外収縮や心室細動を発現させる投与量、死亡まで要するウアバインの致死量を有意に増加させた。

3) 低酸素負荷時の血行動態改善と致死抑制作用³⁸⁾

体重 2 ～ 2.5 kg のウサギを用いて、低酸素負荷したとき、フェニトイン 15 mg/kg/3 分間の静脈内投与により、頻脈は観察されたが、動脈圧低下発現の遅延、徐脈発現までの時間の延長及び生存率の改善が認められた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢系に対する作用³⁹⁾

体重 27.3～32.8 g の 4 週令 CD-1 系雄性マウスを用いて、ホスフェニトインナトリウム又はフェニトインナトリウムを腹腔内投与し、中枢系に対する作用を検討した。ホスフェニトインナトリウム 50mg/kg では影響が観察されなかったが、100、200、500、1000 mg/kg と投与量を増加すると、用量依存的な呼吸数減少、虚脱症状、立毛、けいれん、運動失調、沈静、瞳孔反射減少、正行反射、体温低下が認められた。フェニトインナトリウム 33 mg/kg では影響が観察されなかったが、69、134、337、675 mg/kg と投与量を増加すると用量依存的な呼吸数減少、虚脱症状、立毛、けいれん、運動失調、沈静、瞳孔反射減少、正行反射低下、体温低下が認められた。両薬剤ともこれらの症状は投与後 30 から 60 分に観察され、殆どの症状は投与後 24 時間に消失した。モル換算同等量にすると、両薬剤の中枢症状に対する影響は殆ど同様であった。

2) 平滑筋収縮に対する作用³⁷⁾

摘出したマウス小腸、ラット精囊、ラット結腸を用いた各収縮物質による薬物誘発平滑筋収縮に対し、フェニトインナトリウムは、弱い抑制作用を示した。

3) 循環器系に対する作用⁴⁰⁾

体重 9～15kg の雌雄の雑種成犬に、ホスフェニトインナトリウム 60 mg/kg 又はフェニトインナトリウム 40 mg/kg を 2 分間で静脈内に持続注入したところ、フェニトインナトリウムでは直後に収縮期血圧、拡張期血圧、左心室内圧上昇速度の低下が認められたのに対して、ホスフェニトインナトリウムではやや遅く、投与開始 5 分後に最大の変化が認められた。

また、ホスフェニトインナトリウムの持続注入時間を 15 分以上にした場合、又はフェニトインナトリウムを 30 分かけて持続注入したときには収縮期血圧の有意な低下は認められなかったが、いずれの注入速度でも拡張期血圧と左心室内圧上昇速度は有意な減少が認められた。

4) 消化器系に対する作用^{41, 42, 43)}

体重 100±10 g の Wistar 系雄性ラットに、フェニトインナトリウム 8.6±3 mg を 20 日間給水投与したところ、腸管で Ca²⁺の吸収阻害が認められたが、20 日の休薬により、この阻害作用は消失した。

絶食下の体重 150～240g の雄性ラットに、フェニトインナトリウム 20 mg/kg を経口投与したところ、腸管からの葉酸の吸収が有意に抑制された。肝臓、腎臓への葉酸の取り込みに差は認められなかった。

絶食下の体重約 200 g の Wistar 系雄性ラットに、フェニトイン 50 及び 70 mg/kg 経口投与したところ、抗けいれん作用が葉酸 5mg/kg 経口投与により有意に減弱された。

(4) その他の薬理試験³⁷⁾

フェニトインは有意な抗炎症作用、鎮痛作用を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁴⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	持続静脈内投与	50~650	234
ラット		75~500	363
	静脈内投与	75~500	319
イヌ	持続静脈内投与	10~60	60 mg/kgまで死亡例なし
	静脈内投与	10~60	60 mg/kgまで死亡例なし

持続静脈内投与は 30 分かけて投与した。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁵⁾

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量
ラット	静脈内投与 2週間	20、50、150	無毒性量は 50 mg/kg/day。 150 mg/kg/day で死亡、中毒症状、体重増加抑制、 摂餌量減少、糖尿及び尿量増加がみられた。
	静脈内投与 4週間	30、60、150	無毒性量は 30 mg/kg/day 未満。 60 mg/kg/day 以上で中枢神経系の症状が、全ての 投与量群に、グリコーゲン蓄積増加等軽度の肝臓の 変化及び尾部の注射局所の傷害がみられた。
イヌ	静脈内投与 2週間	15、30、50	無毒性量は 15 mg/kg/day。 30 mg/kg/day 以上で運動失調、流涎、活動性低下、 嘔吐、歯肉紅斑、50 mg/kg/day で軟便/下痢、強膜 充血、振戦がみられた。
	静脈内投与 4週間	15、30、50	無毒性量は 15 mg/kg/day 未満。 15 mg/kg/day で嘔吐、粘液便が散見され、 30mg/kg/day 以上で流涎、嘔吐、粘液便、歯肉・鼻 孔の紅斑、運動失調、50 mg/kg/day で ALP の増加 がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験^{29,30)}

12~13 週齢の SD 系雄ラット 40 匹/群に、交配前 75 日から交配期間終了までホスフェニトインナトリウム 25、75、150 mg/kg/day を反復筋肉内投与し、無処置の雌ラットと交配させたところ、75mg/kg/day 以上で体重増加抑制、150 mg/kg/day で運動失調等の毒性症状が認められたが、雄の授胎能及び生殖機能に何ら影響は認められなかった。

15 週齢の SD 系雌ラット 40 匹/群に、交配前 15 日から交配中、妊娠中及び授乳期間終了までホスフェニトインナトリウム 25、75、150 mg/kg/day を反復筋肉内投与し、無処置の雄ラットと交配させたところ、75 mg/kg/day 以上で性周期の変調傾向、着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚の増加がみられた。分娩哺育群では妊娠期間の延長及び分娩児数の減少がみられた。胎児では、75 mg/kg/day 以上で胎児体重の減少、150 mg/kg/day で化骨の遅延が認められた。25 及び 150 mg/kg/day で脳の奇形が各 1 例（終脳又は後頭葉/側頭葉の欠損）、また、150 mg/kg/day では欠指 2 例、動脈弓の異常 2 例（25 mg/kg/day で 1 例）、心室中隔欠損 1 例がみられた。新生児では、150 mg/kg/day で生存率の減少、体重の減少、体重増加の抑制及び眼瞼開裂の遅延等が観察され、75 mg/kg/day で雄に体重増加の抑制が認められた。

2) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験³¹⁾

3月齢のSD系雌ラット25匹/群に、ホスフェニトインナトリウム25、50、100mg/kg/dayを妊娠15日から授乳20日まで反復静脈内投与したところ、100mg/kg/dayでは体重、摂餌量の減少又は減少傾向、50mg/kg/day以上で妊娠期間の延長がみられた。新生児では、100mg/kg/dayで生存率及び体重の減少、50mg/kg/day以上で耳介開展、歯芽萌出の早期化、行動変化として100mg/kg/dayで回避行動の増加傾向がみられた。新生児の出生後の生存率、体重増加、生殖機能及び第2世代胎児の外形異常への影響はなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験⁴⁶⁾

ホスフェニトインナトリウムにおけるネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスターV79細胞株を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の有無に関わらずいずれも陰性であった。チャイニーズハムスターV79細胞株を用いた染色体異常試験の非代謝活性化系では染色体異常の誘発はなかったが、代謝活性化系では1000µg/mL以上で染色体異常の誘発性が認められた。7週齢のCD-1マウスに単回静脈内投与した小核試験では小核の誘発はなかった。

2) 局所刺激性試験⁴⁷⁾

New Zealand White系ウサギ6匹/群に、ホスフェニトインナトリウム10、25、50、75mg/mL、又はフェニトインナトリウム6.7、16.9、33.7、50mg/mLを右耳介静脈より0.05mL/分の速度で30分持続静注、又は左耳介静脈周囲組織に0.1mLを皮下注射したところ、ホスフェニトインナトリウムによる血管刺激性及び血管周囲組織への刺激性は生理食塩液とほぼ同程度に認められた。フェニトインナトリウムでは16.9mg/mL以上で生理食塩液より強い刺激性が認められたが、フェニトインナトリウムの溶媒(40%プロピレングリコール及び10%エタノール、pH12)に起因すると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師の処方箋により使用すること

有効成分：ホスフェニトインナトリウム 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年（外箱及びバイアルに記載）

3. 貯法・保存条件

2～8℃

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

調製方法

- 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈する。〔本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍（2.5 mg/mL）で希釈したとき、室温で8時間、冷所（5～8℃）で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液及び維持液の5倍（15 mg/mL）で希釈したとき、室温で24時間安定であった。〕
- 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
- 3) 希釈後の残液は廃棄すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：あり（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ホストイン静注 750mg 2バイアル

7. 容器の材質

ガラス製バイアル、ゴム栓、アルミニウム製シールを付したフリップ・オフ式プラスチック製キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：フェニトイン、ジアゼパム、フェノバルビタールナトリウムほか

9. 国際誕生年月日

1996年8月5日（米国）

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：2011年7月1日

承認番号：22300AMX00594000

11. 薬価基準収載年月日

2011年11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

該当しない

14. 再審査期間

8年（平成23年7月1日～平成31年6月30日）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

包装	基準番号 (HOT13 桁番号)	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
2 V	1209372 01 0101	1132 401A 1020	622093701

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

	文献請求番号
1) 社内申請資料：第Ⅲ相試験（安全性、有効性及び薬物動態の検討）	FOS-0005
2) 社内申請資料：第Ⅰ相試験（臨床薬物動態試験）	FOS-0004
3) Swinyard EA. J. Am. Pharma. Assoc. Sci. 1949;38:201-204	FOS-0012
4) Swinyard EA, et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952;106:319-330	FOS-0013
5) Goodman LS, et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953;108:168-176	FOS-0014
6) Rall TW & Schleifer LS. GOODMAN & GILMAN' s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990:436-462	FOS-0015
7) Korey SR. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951;76:297-299	FOS-0016
8) Esplin DW. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957;120:301-323	FOS-0017
9) Toman JEP. Neurology. 1951;1:444-460	FOS-0018
10) Ensor CR, et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959;100:133-135	FOS-0019
11) Wamil AW, et al. Eur. J. Pharmacol. 1994;271:301-308	FOS-0020
12) Rundfeldt C, et al. Neuropharmacology. 1990;29:845-851	FOS-0021
13) Walton NY, et al. Epilepsy Res. 1988;2:79-86	FOS-0022
14) 社内申請資料：外国臨床試験	FOS-0023
15) Aweeka F, et al. Am. Soc. Clin. Pharm. Ther. 1989;152(PIIK-2)	FOS-0009
16) 社内申請資料：外国臨床試験	FOS-0024
17) 田中潤, 他. TDM 研究. 2011;28:s195	FOS-0025
18) Vajda F, et al. Clin. Pharmacol. Ther. 1974;15:597-603	FOS-0026
19) 横地健治, 他. 日本新生児学会雑誌, 1981;17:325-332	FOS-0027
20) 鈴木喜八郎, 他. 周産期医学, 1979;9:1259-1264	FOS-0028
21) 木戸日出喜. 精神神経学雑誌, 1982;84:661-679	FOS-0029
22) Chang T, et al. Antiepileptic Drugs Second Edition. 1982;209-226	FOS-0030
23) Chang T, et al. Antiepileptic Drugs. 1972;149-162	FOS-0031
24) Veronese ME, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991;175:1112-1118	FOS-0001
25) Bajpai M, et al. Drug Metab. Dispos. 1996;24:1401-1403	FOS-0002
26) 社内申請資料：外国臨床試験	FOS-0032
27) 社内申請資料：外国臨床試験	FOS-0033
28) Faucette SR, et al. Drug Metab. Dispos. 2004;32:348-358	FOS-0003
29) 社内申請資料：ラット受胎能・胚・胎児試験	FOS-0034
30) 社内申請資料：ラット胚・胎児試験	FOS-0035
31) 社内申請資料：ラット出生前・出生後試験	FOS-0036
32) Wolansky MJ, et al. Neurotoxicol. Teratol. 2005;27:299-310	FOS-0037
33) Minck DR, et al. Teratology. 1991;43:279-293	FOS-0038
34) Vorhees CV. Neurotoxicol. Teratol. 1987;9:235-241	FOS-0039

- | | |
|--|----------|
| 35) Chan S-A, et al. Acta Neurochir. 1998;140:175-180 | FOS-0040 |
| 36) Smith RD, et al. Epilepsia. 1989;30:S15-S21 | FOS-0041 |
| 37) Graziani G, et al. Arzneim. Forsch. 1983;33:1161-1168 | FOS-0042 |
| 38) Aldrete JA, et al. Anesth Analg. 1984;63:1021-1024 | FOS-0043 |
| 39) 社内申請資料：安全性薬理試験（中枢系） | FOS-0044 |
| 40) 社内申請資料：安全性薬理試験（循環器系） | FOS-0045 |
| 41) Caspary WF, et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1972;
274:146-153 | FOS-0046 |
| 42) Taguchi H, et al. Acta Med. Okayama. 1971;25:551-566 | FOS-0047 |
| 43) Van Rees H, et al. Arch int Pharmacodyn. Ther. 1983;261:16-22 | FOS-0048 |
| 44) 社内申請資料：単回投与毒性試験 | FOS-0049 |
| 45) 社内申請資料：反復投与毒性試験 | FOS-0050 |
| 46) 社内申請資料：遺伝毒性試験 | FOS-0051 |
| 47) 社内申請資料：局所刺激性試験 | FOS-0052 |

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における本剤の先発品の許可国数は24カ国であり、承認国、販売名、承認年月日等の承認及び販売状況を表に示す。2011年6月現在、本剤を販売している国は、ヨーロッパ、アジアの9カ国である。米国では、Pfizer社による販売は2010年1月以降中断している。

国名	販売名	承認年月日	販売開始年月日	販売状況	規格※
米国	Cerebyx	1996年8月5日	1996年12月5日	中断*	2 mL, 10 mL
カナダ	Cerebyx	1997年3月20日	2000年3月1日	中止	—
英国	ProEpanutin	1998年2月4日	1998年6月30日	販売中	10 mL
オランダ	ProEpanutin	1998年7月2日	未販売	—	—
フィンランド	ProEpanutin	1998年7月6日	1999年5月7日	販売中	2 mL, 10 mL
デンマーク	ProEpanutin	1998年7月16日	1999年5月3日	販売中	2 mL, 10 mL
アイルランド	ProEpanutin	1998年7月27日	1999年5月1日	販売中	2 mL, 10 mL
オーストリア	ProEpanutin	1998年7月28日	1999年9月1日	中止	—
フランス	Prodilantin	1998年8月6日	1999年5月1日	販売中	10 mL
ベルギー	ProEpanutin	1998年9月1日	未販売	—	—
ギリシャ	ProEpanutin	1998年9月21日	未販売	—	—
ポルトガル	ProEpanutin	1998年9月22日	1998年9月30日	中止	—
スウェーデン	ProEpanutin	1998年9月25日	1999年2月9日	販売中	2 mL, 10 mL
ドイツ	ProEpanutin	1998年9月29日	未販売	—	—
ルクセンブルク	ProEpanutin	1998年10月28日	未販売	—	—
イタリア	Proaurantin	1998年12月14日	未販売	—	—
スペイン	Cereneu	1999年9月22日	未販売	—	—
ノルウェー	ProEpanutin	1999年11月16日	2000年2月1日	販売中	2 mL, 10 mL
オーストラリア	ProEpanutin	2000年4月6日	2000年8月11日	中止	—
アイスランド	ProEpanutin	2000年5月11日	2001年12月1日	販売中	10 mL
ニュージーランド	ProEpanutin	2000年5月18日	未販売	—	—
スイス	ProEpanutin	2000年11月14日	未販売	—	—
香港	ProEpanutin	2007年11月19日	未販売	—	—
タイ	Cereneu	2008年12月26日	2009年6月23日	販売中	2 mL, 10 mL

※1 mL中にホスフェニトインナトリウムとして75 mgを含有。*2010年1月に販売一時中断。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

<p>《効能・効果》</p> <ol style="list-style-type: none"> てんかん重積状態 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 <p>《用法・用量》</p> <p>通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> てんかん重積状態 <ul style="list-style-type: none"> 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして22.5 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3 mg/kg/分又は150 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。
--

投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制

初回投与
 ホスフェニトインナトリウムとして15～18 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与
 ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
 ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

国名	効能・効果	用法・用量	
		成人	小児
米国 タイ	1) 全身けいれん性てんかん重積状態 2) 脳外科手術中に起こる発作の予防及び治療 3) 他の方法ではフェニトイン投与が出来ない、不適切、あるいは優先されないときみなされる場合の、短期間の非経口投与	1) 負荷用量は22.5～30 mg/kgで、150～225 mg/分を超えない速度で投与する。低血圧となる恐れがあるため、225 mg/分を超えない速度で投与するべきである。 2) 負荷用量は15～30mg/kgで静脈内又は筋肉内投与される。静脈内投与の速度は225 mg/分を超えるべきではない。 3) 経口フェニトインナトリウムと同じ日総用量で筋肉内投与及び静脈内投与する。静脈内投与の速度は225 mg/分を超えるべきではない。	小児における安全性は確立されていない。

国名	効能・効果	用法・用量	
		成人	小児
英国 フィンランド デンマーク アイルランド スウェーデン アイスランド	1) 強直間代(大発作)型てんかん重積状態のコントロール 2) 脳外科手術及び/又は頭部外傷に関連して生ずる発作の予防及び治療 3) 経口フェニトイン投与が不可能及び/又は禁忌である場合の代替	1) 負荷用量 22.5 mg/kg を点滴静注により単回投与する。推奨点滴静注速度は 150～225 mg/分であり、緊急投与の場合でも 225 mg/分を超えてはならない。 2) 負荷用量は 15～22.5 mg/kg を点滴静注又は筋肉内注射により単回投与する。推奨点滴静注速度は 75～150 mg/分を超えてはならない。 3) 経口フェニトイン療法の場合と同じ用量及び投与頻度を用いることとし、点滴静注又は筋肉内注射により投与しうる。推奨点滴静注速度は 75～150 mg/分である。	小児 (5 歳以上) には体重あたり成人と同じ用量 (mg/kg) を点滴静注でのみ投与しうる。 1) 負荷用量 22.5 mg/kg を点滴静注により単回投与する。推奨点滴静注速度は 3～4.5 mg/kg/分 (4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えてはならない)。 2) 負荷用量は 15～22.5 mg/kg を点滴静注により単回投与する。推奨点滴静注速度は 1.5～3 mg/kg/分 (4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えてはならない)。 3) 経口フェニトイン療法の場合と同じ用量及び投与頻度を用いることとし、点滴静注により投与しうる。推奨点滴静注速度は 1.5～3 mg/kg/分 (75～150 mg/分を超えてはならない)。
フランス	1) 強直間代(大発作)型てんかん重積状態のコントロール 2) 脳外科手術及び/又は頭部外傷に関連して生ずる発作の予防及び治療 3) 経口フェニトイン投与が不可能及び/又は禁忌である場合の代替	1) 負荷用量 22.5 mg/kg を点滴静注により単回投与する。推奨点滴静注速度は 150～225 mg/分であり、緊急投与の場合でも 225 mg/分を超えてはならない。てんかん重積状態では筋肉内投与は禁忌である。 2) 負荷用量は 15～22.5 mg/kg を点滴静注又は筋肉内注射により単回投与する。推奨点滴静注速度は 75～150 mg/分を超えてはならない。 3) 経口フェニトイン療法の場合と同じ用量及び投与頻度を用いることとし、推奨点滴静注速度は 75～150 mg/分。	小児 (5 歳以上) は成人と同じ用量 (mg/kg) で点滴静脈できる。 1) 負荷用量 22.5 mg/kg を点滴静注により単回投与する。推奨点滴静注速度は 3～4.5 mg/kg/分 (4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えてはならない)。 2) 負荷用量は 15～22.5 mg/kg を点滴静注により単回投与する。推奨点滴静注速度は 1.5～3 mg/kg/分 (4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えてはならない)。 3) 経口フェニトイン療法の場合と同じ用量及び投与頻度を用いることとし、点滴静注により投与しうる。推奨点滴静注速度は 1.5～3 mg/kg/分 (75～225 mg/分を超えてはならない)。

国名	効能・効果	用法・用量	
		成人	小児
ノルウェー	<p>1) 強直間代(大発作)型てんかん重積状態のコントロール</p> <p>2) 脳外科手術及び/又は頭部外傷に関連して生ずる発作の予防及び治療</p>	<p>1) 負荷用量 22.5 mg/kg を 150～225 mg/分で静脈内に単回投与される。緊急投与の場合でも 225 mg/分を超えてはならない。</p> <p>2) 負荷用量は 15～22.5 mg/kg で静脈内又は筋肉内に単回投与される。静脈内投与の推奨速度は 75～150 mg/分であり、225 mg/分を超えるべきではない。</p>	<p>小児 (5 歳以上) には成人と同じ用量 (mg/kg) で静脈内投与でのみ行う。</p> <p>1) 負荷用量 22.5 mg/kg を 3～4.5 mg/kg/分で静脈内に単回投与される。緊急投与の場合でも 4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えるべきではない。</p> <p>2) 負荷用量は 15～22.5mg/kg で静脈内に単回投与される。静脈内投与の推奨速度は 1.5～3 mg/kg/分であり、4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えるべきではない。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

分類	
FDA:Pregnancy Category	オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of drug use in pregnancy)
D	D

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

- (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。
 - 1) 妊娠中にフェニトイン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) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。
 - 3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
 - 4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
 - 5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
- (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。
 - 1) 妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用してフェニトイン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。
 - 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(2) 小児等への投与に関する情報

米国(2006年5月の添付文書)では小児における安全性は確立されていない、英国(2008年12月の添付文書)、フィンランド、デンマーク、アイルランド、スウェーデン、アイスランド、フランス、ノルウェーでは小児(5歳以上)には体重あたり成人と同じ用量を静脈内投与すると添付文書に記載されている。本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

XⅢ. 備考

その他の関連資料

特になし

