

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

日本薬局方 フェニトイン錠

アレビアチン[®]錠25mg

アレビアチン[®]錠100mg

ALEVIATIN[®] Tablets

日本薬局方 フェニトイン散

アレビアチン[®]散10%

ALEVIATIN[®] Powders

剤 形	素錠、散剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 ^注 （アレビアチン錠25mg/錠100mg/散10%） 注）注意-医師等の処方箋により使用すること 劇薬（アレビアチン散10%）
規 格 ・ 含 量	アレビアチン錠 25mg：1 錠中日局フェニトイン 25mg アレビアチン錠 100mg：1 錠中日局フェニトイン 100mg アレビアチン散 10%：1g 中日局フェニトイン 100mg
一 般 名	和名：フェニトイン 洋名：Phenytoin
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日： 1996 年 9 月 19 日（錠 25mg） 2001 年 9 月 20 日（錠 100mg/散 10%、販売名変更による） 薬価基準収載年月日： 1996 年 9 月 19 日保険適用（錠 25mg） 2001 年 9 月 20 日（錠 100mg/散 10%、販売名変更による） 販売開始年月日： 1997 年 1 月 27 日（錠 25mg） 1940 年 10 月（錠 100mg） 1997 年 1 月 27 日（散 10%）
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
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、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9

VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
4. 吸収	13
5. 分布	13
6. 代謝	14
7. 排泄	15
8. トランスポーターに関する情報	15
9. 透析等による除去率	15
10. 特定の背景を有する患者	15
11. その他	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由	16
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
5. 重要な基本的注意とその理由	16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
7. 相互作用	19
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32
IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33
X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36
XI. 文献	37
1. 引用文献	37

2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	44
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	44
2. その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェニトインは 1908 年 Biltz.H.により合成された。

ヒダントイン誘導体系の抗てんかん薬のうち、2,5-diethyl-5-phenylhydantoin (Nirvanol) が 1916 年に初めて用いられた。当初フェニトインは、睡眠薬としての効果が検討され、抗けいれん作用は 1938 年まで発見されなかった。

ブロム塩やフェノバルビタールの抗けいれん作用が、比較的早期に発見されたのに対し、フェニトインは、Merritt 及び Putnam が動物実験で電撃けいれん抑制薬を探索していたときに発見され、同年てんかん患者に対しても有効であることが報告された。以来、世界各国で使用されている。

当社は、アレビアチンの名称で 1940 年より販売している。

なお、1940 年より販売していたアレビアチン錠 (100mg) は、医療事故防止対策の一環として、2001 年にアレビアチン錠 100mg に名称変更している。

同様に 1997 年に発売したアレビアチン 10 倍散も 2001 年にアレビアチン散 10%に名称変更している。

2. 製品の治療学的特性

(1)フェニトインは、てんかんのけいれん発作（強直間代発作、焦点発作）、自律神経発作、精神運動発作の改善効果が認められている。（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

(2)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、赤芽球瘍、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、悪性リンパ腫、リンパ節腫脹、小脳萎縮、横紋筋融解症、急性腎障害、間質性腎炎、悪性症候群が報告されている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アレビアチン錠 25mg

アレビアチン錠 100mg

アレビアチン散 10%

(2) 洋名

ALEVIATIN Tablets, Powders

(3) 名称の由来

Alleviate（英語）心身の苦痛を緩和するより、てんかんの苦痛を和らげる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フェニトイン（JAN）

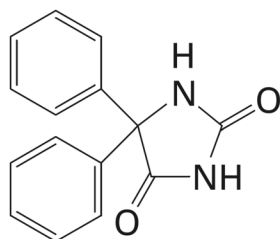
(2) 洋名（命名法）

Phenytoin（JAN、INN）

(3) ステム

antiepileptics, hydantoin derivatives : -toin

3. 構造式又は示性式



分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂

分子量：252.27

5. 化学名（命名法）又は本質

5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：ジフェニルヒダントイン

略号：PHT

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

吸湿性は認められていない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 296℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa¹⁾：8.3

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温 5 年のガラス瓶での長期保存試験で、性状、含量、TLC、乾燥減量、溶状、酸・アルカリに変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「フェニトイン」による。

定量法

日局「フェニトイン」による。

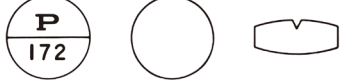
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アレビアチン錠 25mg			アレビアチン錠 100mg		
色・剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 6.5	約 3.0	約 100	約 9	約 3.4	約 200

販売名	アレビアチン散 10%
色・剤形	白色の散剤

(3) 識別コード

アレビアチン錠 25mg : P171 [本体、PTP、ボトルに記載]

アレビアチン錠 100mg : P172 [本体、PTP、ボトルに記載]

アレビアチン散 10% : —

(4) 製剤の物性

アレビアチン散 10%

安息角 : 40° *

逃飛率 : 15.6%*

*3 ロットの実測値の平均

(5) その他

該当しない

製剤の組成

有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アレビアチン錠 25mg	アレビアチン錠 100mg
有効成分	1 錠中日局フェニトイン 25mg	1 錠中日局フェニトイン 100mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

販売名	アレビアチン散 10%
有効成分	1g 中日局フェニトイン 100mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

アレビアチン錠 25mg、錠 100mg

試験項目：性状、確認試験*、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP	36 ヶ月	変化なし
		ポリ瓶		変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP	6 ヶ月	変化なし
		ポリ瓶		変化なし

*：錠 25mg のみ実施

無包装状態の安定性

試験項目：性状、含量*、硬度、溶出性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	40℃、遮光	気密容器瓶	6 ヶ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH、遮光	開放	6 ヶ月	変化なし
光	—	気密容器	60 万 lx・hr	変化なし

*：錠 25mg の温度条件のみ実施せず

アレビアチン散 10%

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリ瓶	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	ポリ瓶	6 ヶ月	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

アレビアチン散 10%：「XⅢ-2. その他の関連資料、アレビアチン散 10%配合変化表」を参照

9. 溶出性

アレビアチン錠 25mg：日局 溶出試験法（パドル法）

アレビアチン錠 100mg：日局 溶出試験法（パドル法）

アレビアチン散 10%：日局 溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アレビアチン錠 25mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈アレビアチン錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

120 錠 [瓶、バラ]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈アレビアチン散 10%〉

500g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アレビアチン錠 25mg :

PTP包装	PTP	PVC (ポリ塩化ビニル)、アルミニウム箔
バラ包装	瓶	PE (ポリエチレン)
	キャップ	PP (ポリプロピレン)
	パッキン	PE (ポリエチレン)、PP (ポリプロピレン)

アレビアチン錠 100mg :

PTP包装	PTP	PVC (ポリ塩化ビニル)、アルミニウム箔
バラ包装 (1,000錠包装)	瓶	PE (ポリエチレン)
	キャップ	PP (ポリプロピレン)
	パッキン	PE (ポリエチレン)、PP (ポリプロピレン)
バラ包装 (120錠包装)	瓶	PE (ポリエチレン)
	キャップ	金属 (ブリキ)、ゴム

アレビアチン散 10% :

瓶包装 (500g包装)	瓶	PE (ポリエチレン)
	キャップ	PP (ポリプロピレン)
	中蓋	PE (ポリエチレン)
袋包装 (1kg包装)	袋	ナイロン・PE (ポリエチレン)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- てんかんのけいれん発作
強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）
焦点発作（ジャクソン型発作を含む）
- 自律神経発作
- 精神運動発作

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

フェニトインとして、通常成人 1 日 200～300mg、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。

症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童	100～300mg
幼児	50～200mg
乳児	20～100mg

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。〔10.2、13.1、16.8.1、16.8.2 参照〕

（解説）

フェニトイン投与中に、運動失調、構音障害といった精神神経系の症状や複視、眼振、眼筋麻痺のような眼症状があらわれることがある。これらの副作用は過量投与の徴候としてあらわれることが多く、通常投与の中止又は減量により消失する。また、フェニトインは有効血中濃度と中毒濃度が近接し、かつ有効血中濃度付近ではわずかな投与量の増加で血中濃度が急激に上昇することが知られている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

フェニトイン（ナトリウム塩を含む）の公表臨床文献のうち、発作型別の効果を記載したものの集計（他剤併用例を含む）

発作型	国内文献			外国文献		
	例数	有効数	有効率 (%)	例数	有効数	有効率 (%)
大発作	49	39	79.6	596	433	72.6
焦点発作、ジャクソン型発作	14	13	92.9	—	—	—
精神運動発作	17	14	82.4	43	31	69.7
小児四肢てんかん	—	—	—	120	75	62.5
小発作	3	0	0	22	10	45.5
混合型発作*	—	—	—	112	85	75.9
その他の発作**	3	1	33.3	28	21	75.0
計	86	67	77.9	921	655	71.1

（1975 年再評価申請資料）

* 強直間代発作＋精神運動発作又は強直間代発作＋小型（運動）発作

** 自律神経発作を含む。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

カルバマゼピン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタールなど

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：大脳皮質運動領域

作用機序：フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する²⁻⁵⁾。また、本剤は神経膜を安定化し⁶⁾、シナプスにおける post-tetanic potentiation (PTP) を抑制する⁷⁾。これらのことから、本剤の抗てんかん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている^{5,8)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 抗最大電撃けいれん作用

フェニトインは、動物の最大電撃けいれんを著明に抑制する。本剤の抗最大電撃けいれん作用はフェノバルビタールよりややすぐれている。

フェニトインは他剤と比較して、防御係数 (PI) が大きいが、この事実はフェニトインの有用性を示唆していると考えられる⁹⁾。

表 抗最大電撃けいれん作用の比較

	動物種	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	TD ₅₀ (mg/kg)	防御係数 (PI)
フェニトイン	ラット	腹腔内	50	100	2.0
	ウサギ	皮下	60	180	3.0
	ネコ	腹腔内	10	40	4.0
フェノバルビタール	ラット	腹腔内	12	30	2.5
	ウサギ	皮下	15	35	2.3
	ネコ	腹腔内	2	5	2.5
トリメタジオン	ラット	腹腔内	350	400	1.1
	ウサギ	皮下	500	875	1.7
	ネコ	腹腔内	200	300	1.5

最大電撃の大きさ：ラット 150mA、ウサギ 300mA、ネコ 400mA

刺激時間：0.2 秒

PI (Protective Index)：TD₅₀ を ED₅₀ で割った比率

この数値が大きいくほど急性中毒症状発現の危険性が小さい。

TD₅₀：50%の動物に神経毒症状を発現させる用量 (50%中毒量)

ED₅₀：50%の動物に抗けいれん作用を発現させる用量 (50%有効量)

② 後発射 (発作性放電) に対する作用

フェニトインには、動物の後発射 (発作性放電) を抑制する傾向が認められる。例えば、ネコに対しフェニトインナトリウム 10mg/kg を静注したところ、大脳皮質刺激による後放電の持続時間を短縮した¹⁰⁾。また、ウサギにフェニトインを投与したところ、間脳 (視床) 刺激による後発射の閾値を著明に上昇させた¹¹⁾。

③ 強縮後増強 (PTP) *の抑制作用

フェニトインは、脊髄ネコの単シナプス性脊髄反射**に影響しないが、強縮後増強に対しては投与量に応じて抑制作用を示す⁷⁾。

*：強縮後増強（post-tetanic potentiation）とは、シナプス前線維（後根）に対し、高頻度の、反復性の刺激を加えた場合、シナプス伝達が増強される現象である。フェニトインは、正常なシナプス伝達にはほとんど影響しないが、強縮後増強を著明に抑制する。

**：シナプス前線維（後根）を1回刺激したとき、シナプス後線維（前根）より得られる潜時の短い反射反応

④ナトリウム輸送に及ぼす影響

ラットの脳神経細胞の内側と外側のナトリウム濃度を測定した後、フェニトイン投与による影響を検討した。その結果、フェニトインは、脳細胞内のナトリウム含量を減らし、かつ細胞からのナトリウム放出率を増大させる事実がみいだされた¹²⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般に成人の強直間代発作に対しては $10\sim 20\mu\text{g/mL}$ が目安として示されている^{13,14)}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人、錠 100mg 1 錠（フェニトインとして 100mg）空腹時 1 回投与¹⁵⁾：

$T_{\text{max}}=4.2\text{h}$ 、 $C_{\text{max}}=1.87\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}=13.9\text{h}$

健康成人、散 10% 1g（フェニトインとして 100mg）空腹時 1 回投与¹⁵⁾：

$T_{\text{max}}=3.9\text{h}$ 、 $C_{\text{max}}=2.00\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}=13.9\text{h}$

健康成人、錠 25mg 4 錠（フェニトインとして 100mg）食後 1 回投与¹⁵⁾：

$T_{\text{max}}=3.1\text{h}$ 、 $C_{\text{max}}=2.23\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}=10.7\text{h}$

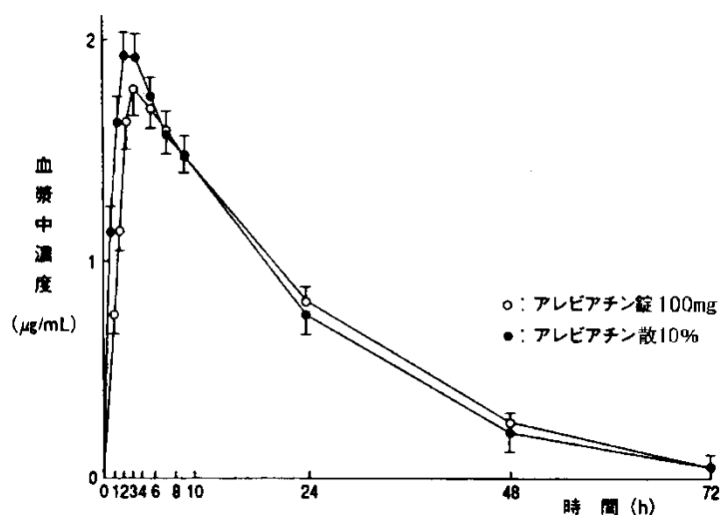


図 健康成人 12 例にアレビアチン錠 100mg 1 錠、散 10% 1g（それぞれフェニトインとして 100mg）投与後の血漿中フェニトイン濃度推移

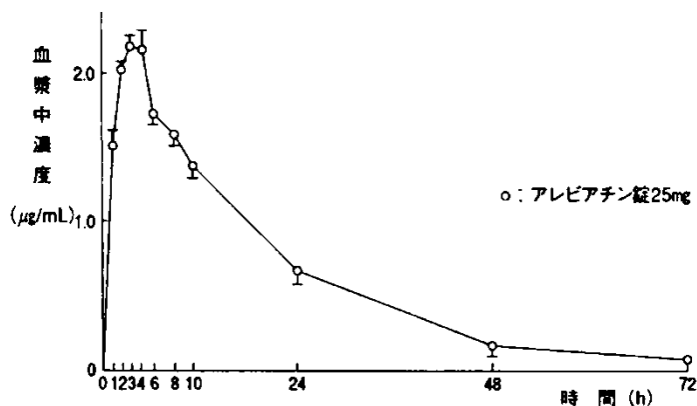
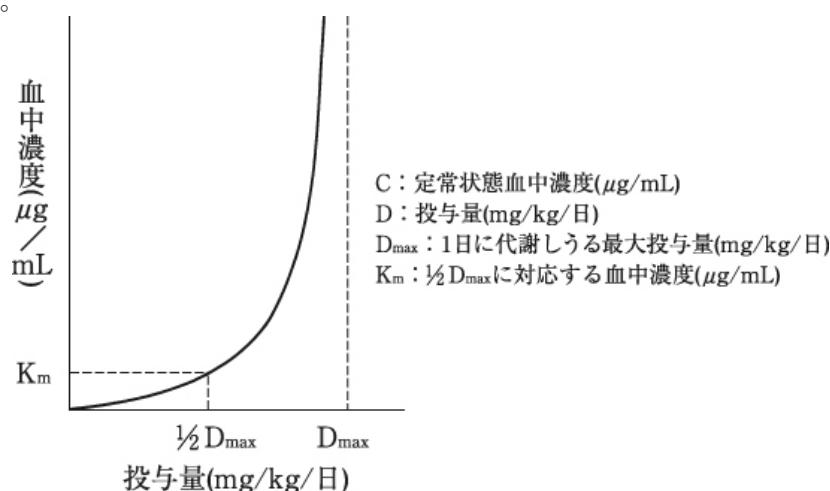


図 健康成人 12 例にアレビアチン錠 25mg 4 錠（フェニトインとして 100mg）投与後の血漿中フェニトイン濃度推移

注）本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、 $200\sim 300\text{mg/日}$ を毎食後 3 回に分割経口投与である。

投与量と血中濃度との関係

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 $[C=K_m \cdot D/(D_{max}-D)]$ を用いた曲線で近似され¹⁶⁾、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。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¹⁷⁾。このため、フェニトインの血中濃度測定が、至適投与量の検討ないしは中毒症状発現防止に役立てられている。



(3) 中毒域

20μg/mL 以上

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

アレビアチン錠 100mg : $k_a=0.496h^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン散 10% : $k_a=0.847h^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン錠 25mg : $k_a=1.809h^{-1}$ (健康成人、食後 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、200～300mg/日を毎食後 3 回に分割経口投与である。

(3) 消失速度定数

アレビアチン錠 100mg : $k_e=0.058h^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン散 10% : $k_e=0.056h^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン錠 25mg : $k_e=0.072h^{-1}$ (健康成人、食後 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、200～300mg/日を毎食後 3 回に分割経口投与である。

(4) クリアランス

アレビアチン錠 100mg : $CL/F=2.28L \cdot h^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン散 10% : $CL/F=2.38L \cdot h^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン錠 25mg : $CL/F=2.76L \cdot h^{-1}$ (健康成人、食後 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、200～300mg/日を毎食後 3 回に分割経口投与である。

(5) 分布容積

アレビアチン錠 100mg : $V_d/F=43.3L$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン散 10% : $V_d/F=43.9L$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

アレビアチン錠 25mg : $V_d/F=40.2L$ (健康成人、食後 100mg 1 回投与)¹⁵⁾

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、200～300mg/日を毎食後 3 回に分割経口投与である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

アレビアチン錠 100mg : $AUC=45.7\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与) ¹⁵⁾

アレビアチン散 10% : $AUC=45.1\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ (健康成人、空腹時 100mg 1 回投与) ¹⁵⁾

アレビアチン錠 25mg : $AUC=41.2\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ (健康成人、食後 100mg 1 回投与) ¹⁵⁾

吸収部位：消化管

吸収率：アレビアチン錠の吸収はほぼ全量である ¹⁸⁾。

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、200～300mg/日を毎食後 3 回に分割経口投与である。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

脳内濃度/血漿中濃度比は 0.75¹⁹⁾あるいは 1.04²⁰⁾であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

フェニトインを 200mg/日服用していた母親（それぞれの血漿中濃度は 6.6、4.3、6.5 $\mu\text{g/mL}$ ）から生まれた新生児の臍帯血濃度は 6.2、3.9、6.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、臍帯血/母体血濃度比は 0.94、0.91、1.05 で平均 0.97 $\pm$ 0.04 であった ²¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

フェニトインを服用していた母親 9 例の母体血清中濃度の範囲が 2.1～5.7（平均 4.5 $\pm$ 1.4） $\mu\text{g/mL}$ の例における母乳中濃度の範囲は 0.5～1.4（平均 0.8 $\pm$ 0.3 $\mu\text{g/mL}$ ）であり、血清中濃度との百分比は 18.1 $\pm$ 5.0%であった ²²⁾。

(4) 髄液への移行性

血液中から髄液への移行率は約 10%であった ²³⁾。

(5) その他の組織への移行性

唾液への移行性：

入院中で長期にわたってフェニトインを服用している患者の唾液内濃度と血漿中濃度を測定したところ、両者の間には高度な有相関関係が認められた（ $r=0.94$ 、 t 検定： $p<0.001$ ）。唾液内濃度は血漿中濃度の約 10%であった ²⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

約 90% (*in vitro*、ヒト血漿、約 20 $\mu\text{g/mL}$ 、限外ろ過法) ²⁵⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓でフェニル基の一つが水酸化され、5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH) が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合される^{26,27)}。

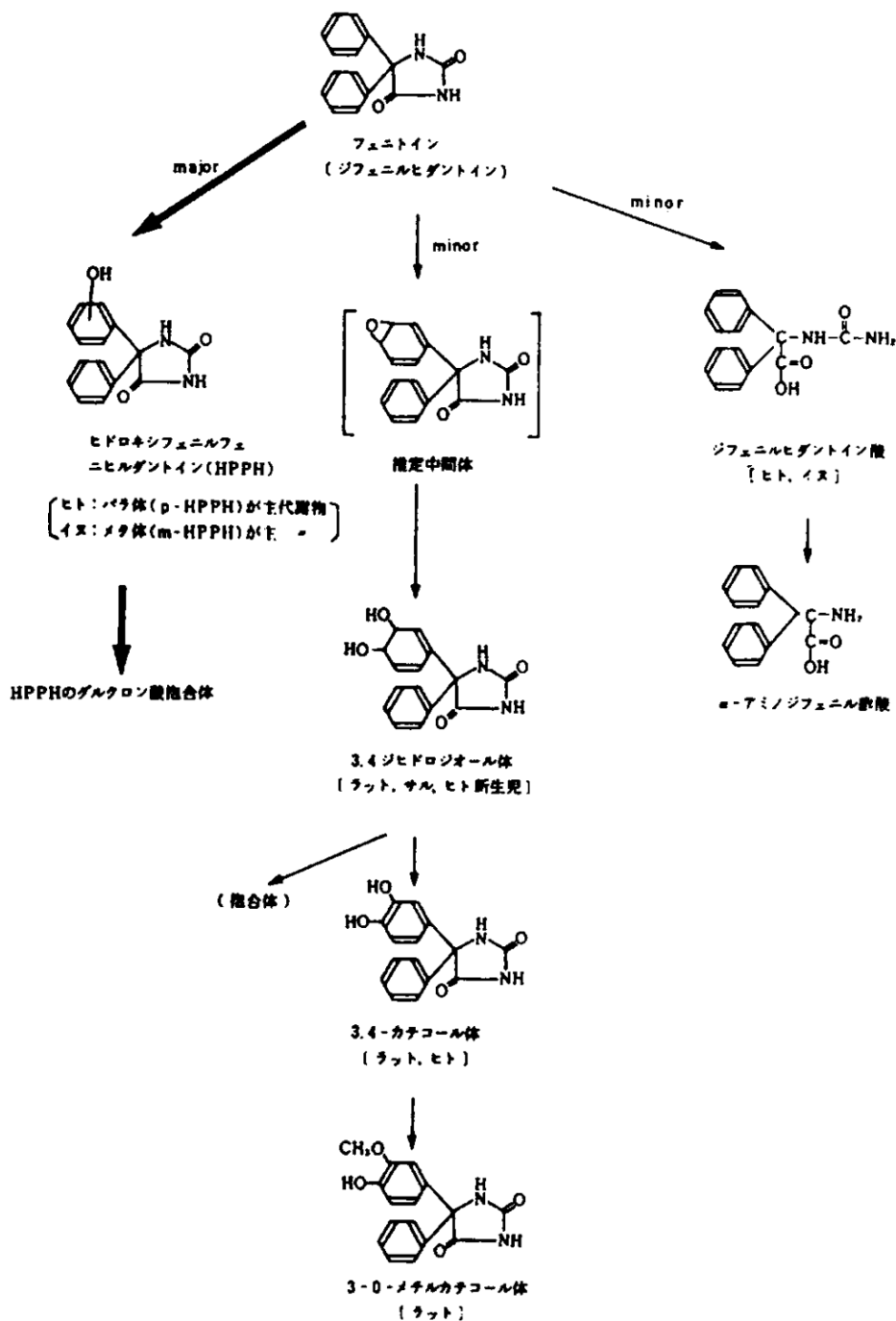


図 フェニトインの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

主として CYP2C9 及び一部 CYP2C19²⁸⁾。
フェニトインは CYP3A、CYP2B6 の誘導作用を有する²⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

フェニトインの主代謝物 HPPH に薬理活性は認められない²⁶⁾。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主として尿中¹⁸⁾

(2)排泄率

投与後 6 日間における排泄率は、尿中に総 HPPH として 96.9～99.0%、フェニトインとして 0.4～0.7%、糞中に総 HPPH として trace～1.2%、フェニトインとして 0.5%であった¹⁸⁾。〔健康成人、フェニトイン 100mg (アレビアチン錠 100mg 1 錠) 1 回経口投与〕

(3)排泄速度

健康成人にフェニトイン 100～250mg を 1 回経口投与したとき、投与後 24 時間までに尿中に、最終的に排泄された総 HPPH の 35.8～66.8%が排泄され、48 時間までには 81.4～90.1%、72 時間までには 94.3～100%、96 時間までには 98.8～100%が排泄された³⁰⁾。

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は、200～300mg/日を毎食後 3 回に分割経口投与である。

8. トランスポーターに関する情報

P 糖蛋白の誘導作用を有する²⁹⁾。

9. 透析等による除去率

腹膜透析：急性中毒患者 1 例に灌流液 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 30.8μg/mL が開始 21 時間後に 7.3μg/mL、23 時間後に 3.5μg/mL となった³¹⁾。

血液透析：慢性腎不全患者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 5 時間で計 10 回透析したときの 1 回のフェニトイン血中濃度の減少率は平均 21±4%であった³²⁾。

直接血液灌流：急性中毒患者に 4 時間の活性炭血液灌流を行ったところ、開始前の血中濃度 39.3μg/mL が、23.2μg/mL となった³³⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者

2.2 タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、アスナプレビル、ダクラタスビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビススタット、ドラビリン、ルラシドン、リルピビリン、リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コビススタット・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 アラフェナミド、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジパスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

2.2 主に薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される薬剤は、フェニトイン、フェノバルビタール等の CYP3A4 誘導剤との併用により、血漿中濃度が低下するおそれがある。フェニトイン、フェノバルビタール含有製剤の添付文書では、相手薬添付文書の使用上の注意の記載に合わせ、タダラフィル（アドシルカ）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、マシテンタンを禁忌、併用禁忌の項に、アドシルカ以外の PDE5 阻害剤を併用注意の項に記載し、注意喚起している。

P 糖蛋白の基質である薬剤は、フェニトイン等の P 糖蛋白誘導剤との併用により、血漿中濃度が低下するおそれがある。フェニトイン含有製剤の添付文書では、相手薬添付文書の使用上の注意の記載に合わせ、ソホスブビルを禁忌、併用禁忌の項に記載し、注意喚起している。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。

8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 [9.1.4、9.8.2 参照]

8.3 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 [9.1.1、9.3、11.1.4、11.1.5、11.1.10 参照]

8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.5 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。 [11.1.8 参照]

8.6 複視、視覚障害、眼振、白内障があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。 [11.2 参照]

（解説）

8.1 抗けいれん剤は本来けいれん発作を抑制するものであるが、逆に他の発作を誘発することがある。フェニトインでは、欠神発作を誘発することが知られており、欠神発作（小発作）を有する混合発作の患者にフェニトインを投与すると欠神発作を誘発又は増悪することがある。

- 8.2 服用中の抗てんかん剤を急激に減量あるいは中止すると、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、「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は短い発作でも反復してその間の意識の回復がない状態」と定義され、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。
- 8.3 肝機能障害、腎障害、血液障害が報告されているので、連用中は患者の全身状態を把握し、定期的に肝機能検査、腎機能検査、血液検査を実施することが望ましい。
- 8.4 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、その投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力の低下等があらわれることがある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.4 参照]

9.1.2 甲状腺機能低下症の患者

甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。

9.1.3 糖尿病の患者

2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。

9.1.4 虚弱者

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

(解説)

- 9.1.2 フェニトイン投与により甲状腺ホルモンであるチロキシシン (T₄) 及び 3,5,3'-トリヨードチロニン (T₃) が影響を受けるとの報告がある。血清 T₄ の濃度は、有意な低下を示すという報告³⁴⁻³⁷⁾が多いが、血清 T₃ の濃度については、有意に低下するとの報告³⁴⁻³⁶⁾、有意な変化はないとする報告³⁷⁾、あるいは有意に上昇するとの報告³⁸⁾もある。甲状腺ホルモンに対する影響については一定した見解は得られていないが、本剤を甲状腺機能の低下している患者に投与する場合は、甲状腺機能の変動に注意する必要がある。
- 9.1.3 2型糖尿病の患者³⁹⁾、インスリンとクロルプロパミドで治療中の糖尿病患者⁴⁰⁾で、フェニトインを併用して高血糖を発現した例が報告されている。糖尿病以外の患者でも、フェニトインにより高血糖を発現した症例が報告されているが、血糖コントロールが重要である糖尿病の患者では、特に注意することが望ましいと考えられる。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
- 9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。妊娠中に他の抗てんかん剤（特にブリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
- 9.5.3 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
- 9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
- 9.5.5 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

（解説）

- 9.5.1 妊娠時服用したフェニトインと心奇形の関連が疑われるとする報告⁴¹⁾がある。この報告は、心奇形のある330例について、妊娠中に投与された薬剤との関連性の程度を、奇形のない3,002例を対照群として調べたものである。個々の抗てんかん剤と奇形を有する新生児の出産との因果関係を本邦において調査したデータ⁴²⁾によると、フェニトインの単独投与例は26例あるが、奇形を有する新生児をみた妊娠例は全くなく、他剤との併用338例中51件すなわち15%に奇形を認めた。また、抗てんかん剤の併用数の増加が、催奇形性を高めることが示唆されている。妊娠3カ月までの総投与量及び1日最大投与量を奇形発現率の関係からみると、フェノバルビタール、ブリミドン、ジアゼパムでは投与量の増加とともに奇形発現率が上昇することが認められたが、フェニトインでは投与量の増加と奇形発現率の間に有意の関係は認められなかった。
- 9.5.2 フェニトインとブリミドンの併用で奇形発現率が高いとの疫学調査結果の報告⁴³⁾がある。また、抗てんかん剤の投与量を必要最小限とし、多剤併用から単独投与への変更を心がけたところ（特にバルプロ酸とカルバマゼピンとの併用を避けた）、奇形発現率が有意に低下したとの報告がある⁴⁴⁾。
- 9.5.3 妊娠中にフェニトイン等の抗てんかん剤を投与された母親から生まれた児に、神経芽細胞腫等の腫瘍がみられたとの報告が、9例報告されている⁴⁵⁾。うち7例は抗てんかん剤による奇形を伴う症例であった。
- 9.5.4 臨床的にフェニトイン⁴⁶⁾やヒダントイン系薬剤⁴⁷⁾の単独投与により、また、フェニトインと他の抗てんかん剤との併用⁴⁸⁾により、新生児に出血傾向がみられたとの文献報告がある。機序に関しては、フェニトイン投与の母親の血中⁴⁹⁾や臍帯血中^{50,51)}でビタミンK依存性の凝固因子が活性低下（II、VII、IX、X）していたとの報告があり、これらの凝固因子の低下により出血傾向が生じるとされている。動物実験でもフェニトインはビタミンKに依存する凝固因子（II、VII、X）を抑制することが確認されており、その機序はワルファリンと類似していると考えられている⁴⁷⁾。
- 予防として分娩前の母親や出産直後の新生児へのビタミンK投与等が行われているが、必ずしも効果は十分ではなく、新生児の凝固能をチェックするなど適切な処置を行う必要があるとされている^{46,50)}。
- 9.5.5 フェニトインについて、妊娠中の血中濃度と葉酸濃度との間に有意な負の相関がみられたとの報告がある⁵²⁾。フェニトインは妊婦以外の患者へ投与した場合にも、血清葉酸値の低下がみられることがある。葉酸低下の機序としては、葉酸の腸管からの吸収阻害、葉酸代謝に関与する肝酵素の誘導による葉酸の消費等があげられている⁵³⁾。奇形を有する児を出産した母親と、正常児を出産した母親との葉酸濃度を比較したところ、奇形を有する新生児を出産した母親で葉酸濃度が低かったとの報告がある⁵⁴⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている²²⁾。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。

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

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合） アドシルカ アスナプレビル スンベプラ ダクラタスビル ダクルインザ マシテンタン オプスミット エルバスビル エレルサ グラゾプレビル グラジナ チカグレロル ブリリンタ アルテメテル・ルメファントリン リアメット配合錠 ダルナビル・コビススタット プレジコビックス配合錠 ドラビリン ピフェルトロ ルラシドン ラツータ [2.2 参照]	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導による。
リルピビリン エジュラント リルピビリン・テノホビル ジソ プロキシル・エムトリシタビン コムプレラ配合錠 [2.2 参照]	リルピビリンの血中濃度が低下することがある。	
リルピビリン・テノホビル アラ フェナミド・エムトリシタビン オデフシイ配合錠 [2.2 参照]	リルピビリン及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）及び P 糖蛋白誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド ビクタルビ配合錠 [2.2 参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド シムツーザ配合錠 [2.2 参照]	ダルナビル、コビススタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド ゲンボイヤ配合錠 [2.2 参照]	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 [2.2 参照]	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 [2.2 参照]	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 [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の P 糖蛋白誘導による。
ドルテグラビル・リルピビルン ジャルカ配合錠 [2.2 参照]	ドルテグラビル及びリルピビルンの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及び UGT1A1 誘導作用による。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペンツール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。
カルバマゼピン	(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) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 エソメプラゾール セリチニブ	フェニトインの血中濃度が上 昇することがある ^{注1)} 。	これらの薬剤又は代謝物が肝 代謝を抑制すると考えられて いる。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン 等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度 が低下することがある ^{注3)} 。 (2) テオフィリンの血中濃度 が低下することがある ^{注2)} 。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘 導による。
リファンピシン アパルタミド レテルモビル	フェニトインの血中濃度が低 下することがある ^{注3)} 。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵 素誘導による。
ジアゾキシド 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		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の 血中濃度が低下し、作用が減 弱することがあるので、併用 を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導に による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に CYP3A の基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合:シアリス、ザルティア） シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
CYP3A 及び P 糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンバチニブ 等		本剤の肝薬物代謝酵素及び P 糖蛋白誘導による。
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		本剤の P 糖蛋白誘導による。
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル		本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ポサコナゾール		本剤の UGT1A4 及び／又は P 糖蛋白誘導による。
シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。

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

注1) フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。[7.、13.1、16.8.1、16.8.2 参照]

注2) これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3) 本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

(解説)

ゾニサミド

フェニトインの血中濃度が上昇した報告があり、中にはフェニトインの中毒症状を示した症例もある^{55,56)}。機序は、ゾニサミドによるフェニトイン肝代謝の抑制を示唆する報告もあるが、明らかではない⁵⁶⁾。また、ゾニサミド投与中の患者にフェニトインを追加すると、ゾニサミドの血中濃度が低下することがあり、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている^{57,58)}。

トピラマート

双方の薬物動態に影響があるとの報告がある^{59,60)}。トピラマートは主として CYP3A4 により代謝されるため、フェニトインの酵素誘導作用により代謝が促進し、血中濃度が低下すると考えられている。また、フェニトインの代謝には CYP2C19 が関与するため、トピラマートが CYP2C19 を阻害した結果、フェニトインの血中濃度を上昇させる可能性がある。

スチリペントール

スチリペントールの CYP2C9、CYP2C19 阻害作用により、フェニトインの血中濃度が上昇すると考えられている。また、フェニトインの CYP3A4 誘導作用によりスチリペントールの血中濃度が低下することが考えられている。

クロバザム

フェニトインの血中濃度が上昇し、フェニトインの中毒症状が発現した報告^{61,62)}がある。機序は、明らかになっていないが、クロバザムの血中濃度はフェニトインに比べて非常に低いことから、クロバザムによるフェニトインの蛋白結合の置換や肝代謝酵素の飽和等は考えられないとされている⁶¹⁾。クロバザムについて、フェニトイン等の抗てんかん剤との併用により、血中濃度が低下したとの報告^{63,64)}がある。併用により N-脱メチルクロバザムの生成が亢進していること^{63,64)}から、これらの抗てんかん剤の CYP3A4 誘導作用により、クロバザムの代謝が促進されて血中濃度が低下したと考えられる。

タクロリムス

フェニトインの血中濃度が上昇した症例⁶⁵⁾が報告されている。機序は明らかでない。また、フェニトイン等のチトクローム P-450 を誘導する薬剤によりタクロリムスの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。

カルバマゼピン

フェニトインは肝薬物代謝酵素を誘導する作用を有しており、併用によりカルバマゼピンの代謝が促進され、カルバマゼピンの血中濃度が低下すると考えられている⁶⁶⁾。一方、カルバマゼピンも肝薬物代謝酵素を誘導する作用を有しており、フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある⁶⁷⁾。フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告もある⁶⁶⁾。フェニトインの血中濃度上昇は、カルバマゼピンがフェニトインの肝代謝を抑制することによると考えられる。

バルプロ酸

バルプロ酸の血中濃度が低下したとの報告がある⁶⁸⁾。また、バルプロ酸の方がフェニトインよりも蛋白結合力が強いので、フェニトインが蛋白から追い出され、遊離フェニトインの血中濃度が上昇し、そのため肝で代謝されるフェニトインの量が増加(肝代謝を受けるのは蛋白に結合していないフェニトイン)し、フェニトインの血中濃度が低下したとの報告もある⁶⁹⁾。この場合、フェニトインの血中濃度が低下しても、実際に効果をあらわす遊離フェニトインの血中濃度が低下するわけではなく、安易にフェニトインの投与量を増加させることはできない。一方、バルプロ酸による代謝阻害でフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告もある⁷⁰⁾。

ネルフィナビル

ネルフィナビルとの併用により、フェニトインの血中濃度が低下して、けいれんが発現した症例が報告⁷¹⁾されている。機序は明らかでないが、併用中はフェニトインの血中濃度低下によるけいれんの発現に注意が必要である。ネルフィナビンを減量・中止する場合には、逆にフェニトインの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。

クマリン系抗凝血剤

相互に作用が増強されるとの報告^{72,73)}がある。併用時には、まず蛋白結合からの置換によりクマリン系抗凝血剤の遊離血中濃度が上昇し、一過性に作用が増強され、その後フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導作用より、作用の減弱が起これと考えられている⁷⁴⁾。併用する場合には、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、必要に応じてワルファリンの用量を調整する必要がある。

アミオダロン

フェニトインを投与している患者にアミオダロンを追加したところ、フェニトインの血中濃度が上昇し、運動失調が発現したとの報告⁷⁵⁻⁷⁷⁾がある。アミオダロンがフェニトインの肝代謝を抑制し、フェニトインの血中濃度を上昇させると考えられている⁷⁶⁾。

アロプリノール

フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告⁷⁸⁾がある。機序は、アロプリノールによるチトクローム P-450 の阻害が推察されている⁷⁸⁾が、この機序を否定する報告⁷⁹⁾もある。

イソニアジド、ジスルフィラム、パラアミノサリチル酸

フェニトインの作用が増強したとの報告⁸⁰⁻⁸²⁾がある。

エトスクシミド

フェニトイン 250mg/日に併用したところ、フェニトインの血中濃度が約 20μg/mL から 50μg/mL 前後に上昇し中毒症状がみられ、エトスクシミドの投与量を減らしてもフェニトインの血中濃度は低下しなかったが、フェニトインの減量により症状は回復した報告⁸³⁾がある。

オメプラゾール

フェニトインの血中濃度が軽度上昇したとの報告があり^{84,85)}、オメプラゾールがフェニトインの肝代謝を抑制すると考えられている⁸⁴⁾。

クロラムフェニコール

フェニトインの血中濃度が上昇し、中毒症状が発現した報告があり、クロラムフェニコールによりフェニトインの肝代謝が抑制されると考えられている⁸⁶⁾。

シメチジン

フェニトインとの併用により、フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告⁸⁷⁾がある。併用時には、フェニトインの中毒症状（眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等）の発現に注意し、これらの症状がみられた場合には、フェニトインを減量する必要がある。シメチジンのチトクローム P-450 の阻害作用により、フェニトインの代謝が抑制されて血中濃度が上昇すると考えられている。

ジルチアゼム

フェニトインとカルシウム拮抗剤との相互作用の報告⁸⁸⁾がある。

スルチアム

フェニトイン 300mg/日にスルチアムを併用したところ、フェニトインの中毒症状である眼振、運動失調等が発現した。このときのフェニトインの血中濃度は 35.5μg/mL であった。スルチアムの投与中止により、これらの症状は消失した報告⁸⁹⁾がある。

スルファメトキサゾール・トリメトプリム

スルファメトキサゾール・トリメトプリムが肝臓でのフェニトインの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるとの報告⁹⁰⁾がある。

チクロピジン

フェニトインとの併用により、フェニトインの血中濃度が上昇して中毒症状が発現することがあり^{91,92)}、チクロピジンによりフェニトインの肝臓での代謝が阻害され、血中濃度が上昇することが推察されている⁹²⁾。

フルボキサミン

フェニトインとの併用により、フェニトインの血中濃度が上昇し中毒症状が発現した報告⁹³⁾がある。フルボキサミンの CYP2C9 又は CYP2C19 阻害作用により、フェニトインの代謝が阻害されて血中濃度が上昇すると考えられている⁹⁴⁾。このうち CYP2C9 阻害作用に関しては、*in vitro* でフルボキサミンによりフェニトインの代謝が阻害されたとの報告⁹⁵⁾がある。

メチルフェニデート

フェニトイン⁹⁶⁾の作用が増強されるとの報告がある。

フルオロウラシル系薬剤

フルオロウラシル⁹⁷⁾との併用について、フェニトインの血中濃度が上昇して中毒症状が発現した報告がある。テガフル、ドキシフルリジンはフルオロウラシルのプロドラッグであり、体内でフルオロウラシルに変換されて相互作用を発現すると考えられているが、その機序は明らかでない。

三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、トラゾドン

機序は明らかでないが、イミプラミン⁹⁸⁾及びトラゾドン⁹⁹⁾との併用により、フェニトインの血中濃度が上昇し中毒症状が発現した報告がある。

テオフィリン、アミノフィリン

フェニトインの血中濃度が低下したとの報告^{100,101)}がある。機序は、代謝促進¹⁰⁰⁾や吸収阻害¹⁰¹⁾が推察されているが、明らかでない。また、アミノフィリンは、テオフィリンとエチレンジアミンから成り、体内ではテオフィリンとして作用するが、フェニトインとの併用によりテオフィリン血中濃度が低下したとの報告¹⁰²⁾がある。機序は、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導作用により、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられている。

リファンピシン

リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用によるフェニトインの血中濃度低下が報告^{103,104)}されており、併用時に本剤の作用が減弱して、けいれんが発現するおそれがある。また、リファンピシンの投与中止により、フェニトイン血中濃度が上昇した例が報告¹⁰⁵⁾されており、リファンピシン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又は中毒症状の発現にも注意が必要である。

ジアゾキシド

フェニトイン服用時にジアゾキシドを併用すると、フェニトインの血中濃度を低下させるとの報告があり、機序は明確でないが、フェニトインの代謝が亢進することが示唆されている¹⁰⁶⁾。

シスプラチン

フェニトイン血中濃度が低下し、けいれんが発現した報告がある^{107,108)}。また、投与中止後にフェニトインの血中濃度が上昇した例も報告されており¹⁰⁹⁾、シスプラチンを減量又は中止する場合にも注意が必要である。機序は、シスプラチンの消化管粘膜障害によるフェニトインの吸収阻害^{108,109)}のほか、フェニトインの代謝亢進、分布容積の増大¹⁰⁸⁾等が推測されている。

ビンカアルカロイド

フェニトインとビンカアルカロイド(ビンブラスチン¹¹⁰⁾、ビンクリスチン¹¹¹⁾)との併用により、フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。

イリノテカン

フェニトインは、イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるとの報告¹¹²⁻¹¹⁴⁾がある。これは両剤のもつ CYP3A4 誘導作用によって、イリノテカンの活性代謝物の生成が減少するためと考えられている。

イトラコナゾール

イトラコナゾールの血中濃度が低下したとの報告¹¹⁵⁾があり、またイトラコナゾールの血中濃度低下により治療効果がなかったり、真菌症が再発したとの報告¹¹⁶⁾がある。イトラコナゾールはチトクローム P-450 の分子種 CYP3A により代謝されるため、フェニトインのチトクローム P-450 誘導作用により、イトラコナゾールの代謝が促進され血中濃度が低下すると考えられている¹¹⁵⁾。

オンダンセトロン

オンダンセトロンのクリアランスが増大し、血中濃度が低下し¹¹⁷⁾、作用が減弱するおそれがある。フェニトインが CYP3A4 を誘導するためと考えられている。

キニジン

キニジンの血中濃度が低下し、心室性期外収縮が増加した症例¹¹⁸⁾が報告されている。またフェニトインの中止後にキニジンの血中濃度が上昇し、毒性があらわれた症例¹¹⁹⁾も報告されている。フェニトインとの併用により、血中のキニジン濃度が低下し、同時に代謝物濃度が上昇したことから¹²⁰⁾、キニジンの代謝が促進すると考えられている。

クエチアピン

クエチアピンは CYP3A4 で代謝されるため、フェニトインの CYP3A4 誘導作用により血中濃度が低下し、クリアランスが 5 倍に増加したとの報告がある¹²¹⁾。

ジソピラミド

ジソピラミドの血中濃度が低下し抗不整脈作用が減弱した例が報告されている¹²²⁾。またフェニトインの中止時にジソピラミドの血中濃度が上昇した例も報告¹²³⁾されている。

ニソルジピン

フェニトインとの併用により、個体差はあるが、ニソルジピンの血中濃度が大幅に低下したとの報告があり、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導作用により、ニソルジピンの代謝が促進されと考えられている¹²⁴⁾。

フェロジピン、プラジカンテル、ベラパミル

フェニトインとの併用により、これらの薬剤の血中濃度が低下したとの報告があり、機序としてフェニトインによる肝代謝酵素誘導が考えられている¹²⁵⁻¹²⁷⁾。

副腎皮質ホルモン剤

フェニトインが副腎皮質ホルモンの代謝を促進し、作用を減弱すると報告¹²⁸⁾がある。

卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤

フェニトイン等の肝薬物代謝酵素誘導作用を有する抗てんかん剤との併用により、卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤及びその混合製剤の作用が減弱し不正出血がみられた例や、外国で経口避妊薬として投与していた場合に妊娠した例等が多く報告されている^{129,130)}。また、フェニトインとの併用により、卵胞ホルモン剤(エストラジオール、エストロン¹³¹⁾、エチニルエストラジオール¹³²⁾等)、黄体ホルモン剤(レボノルゲストレル¹³³⁾等)の血中濃度が低下した例が報告されている。

PDE5 阻害剤(タダラフィル(シアリス、ザルティア)、シルデナフィル、バルデナフィル)

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

メキシレチン

健康成人での単回投与試験¹³⁴⁾及び長期併用患者¹³⁵⁾において、併用によりメキシレチン血中濃度の低下が認められている。また、フェニトインの投与中止により、メキシレチン血中濃度の上昇をきたした例もあり、フェニトインと併用する際には、メキシレチン血中濃度のモニターを行うなど注意が必要とされている¹³⁵⁾。機序は、フェニトインの肝代謝酵素誘導作用が推測されている。

ラモトリギン、デフェラシロクス

これらの薬剤はグルクロン酸抱合により代謝されるため、グルクロン酸抱合酵素を誘導する抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバルビタール等）との併用で、単剤投与時に比べて血中濃度が低下することがある。ラモトリギン服用患者の TDM データ（829 症例、1,733 サンプル）の解析結果において、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等の併用により、ラモトリギンの用量－血中濃度比が有意に低下したと報告されている¹³⁶⁾。また、ラモトリギンと併用していたフェニトインを中止することにより、ラモトリギンの血中濃度が 70～80% 上昇したとの報告もあり¹³⁷⁾、注意が必要である。

シクロスポリン

シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告¹³⁸⁻¹⁴¹⁾があり、このような場合には、拒絶反応が発現しないようにシクロスポリンを増量する必要がある。また、フェニトイン中止時には、シクロスポリンの血中濃度上昇による副作用の発現に注意する必要がある。機序は、①フェニトインによるチトクローム P-450 の誘導によるシクロスポリンの代謝促進^{138,140)}、②フェニトインによるシクロスポリンの吸収阻害¹³⁹⁾が推察されている。

ドキシサイクリン

ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮するとの報告¹⁴²⁾がある。

アルベンダゾール

抗てんかん薬との併用例で、アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下したとの報告がある¹⁴³⁾。

非脱分極性筋弛緩剤

ベクロニウム等でフェニトインとの併用により、作用が減弱した報告¹⁴⁴⁾がある。長期前投与している患者では、非脱分極性筋弛緩剤の作用の減弱に注意し、筋弛緩モニターを用いて弛緩の程度を正確に評価するなどの必要がある¹⁴⁵⁾。フェニトインの長期投与による肝薬物代謝酵素誘導作用のほか、レセプター数の増加やレセプターの感受性の低下により非脱分極性筋弛緩剤の作用が阻害されるなどの機序が考えられているが、明らかでない¹⁴⁵⁾。

アセタゾラミド

アセタゾラミドによる代謝性アシドーシスと骨代謝異常の関係は不明な点が多いが、一般にカルシウム塩は体液に対してアルカリとして作用し、代謝性アシドーシスに際して骨のカルシウム塩が溶解するため、その結果骨が脆弱するものと考えられている¹⁴⁶⁾。

アセトアミノフェン

フェニトイン等の抗てんかん薬の長期連用は肝薬物代謝酵素を誘導し、アセトアミノフェンと併用すると肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝を促進させるため、肝機能障害が生じやすくなるとの報告がある¹⁴⁷⁾。

セイヨウオトギリソウ

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、*Hypericum perforatum*）は、健康食品やサプリメントに含まれるハーブの 1 種である。2000 年 2 月英国などヨーロッパでセイヨウオトギリソウの相互作用に関して注意喚起が行われたが、相互作用を示す可能性のある薬剤としてフェニトイン等の抗てんかん剤も含まれていたため、国内でも併用注意とした。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

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

11.1.2 過敏症症候群 (頻度不明)

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

11.1.3 SLE 様症状 (頻度不明)

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

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

[8.3、9.1.1 参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

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

11.1.6 間質性肺炎 (頻度不明)

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

11.1.7 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 (いずれも頻度不明)

11.1.8 小脳萎縮 (頻度不明)

長期投与例であらわれることがある。 [8.5 参照]

11.1.9 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.10 急性腎障害、間質性腎炎 (いずれも頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.11 悪性症候群 (頻度不明)

発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(解説)

11.1.2 過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome、DIHS) と呼ばれることもある。フェニトインの投与により、発疹が紅皮症様に移行した例¹⁴⁸⁾、発疹、発熱、肝機能障害等の再燃がみられた例^{148,149)}、また、合併症として腎障害を伴った例¹⁴⁹⁾が報告されている。HHV-6 (6 型ヒトヘルペスウイルス) 抗体価が上昇した症例¹⁴⁸⁾やサイトメガロウイルスが検出された症例¹⁴⁹⁾もある。本剤投与 2~6 週間後に、発疹、発熱等がみられた場合には、DIHS の可能性も考慮して、肝機能検査値の異常や異型リンパ球出現など DIHS に特徴的な症状の発現に十分注意する必要がある。

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

Parker ら¹⁵⁰⁾はフェニトイン服用中に肝機能障害を認めた 23 例について総説しており、そのうち 9 例は致死的であった。これらの症例では、発疹が全例にみられ、落屑性皮膚炎が 66%、そう痒感が

60%、発熱が90%、黄疸が55%、リンパ節腫脹が75%、肝腫が65%、脾腫が35%、出血傾向が40%に認められている。また、臨床検査値では、血清ビリルビン、トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼの上昇が70%にみられ、早期では白血球数は正常又は減少傾向を示すが、続いて著明な好酸球増多及び軽度のリンパ球増多を伴う白血球増加がみられたとされている。同様の総説は、Dreifuss ら¹⁵¹⁾も報告しており、フェニトインの投与後1～6週間で発症することが多く、通常は中止後数週間で回復するが、場合により数カ月からまれに数年も遷延する例もあると報告している。好酸球増加、発疹、リンパ腫脹、発熱、落屑性皮膚炎等の症状がみられることから、アレルギー性肝障害と考えられている^{150,151)}。また、フェニトインによる肝機能障害は、肝細胞障害型が多いが、胆汁うっ滞型の症例も報告されている¹⁵⁰⁾。

11.1.8 小脳萎縮

フェニトインの長期投与で小脳萎縮がみられた報告^{152,153)}があり、血中濃度の上昇が持続した例での報告があるため、血中濃度上昇と小脳萎縮との関連性が示唆されている。

また、小脳萎縮を示す症例の多くは、10年以上、時には20年、30年と長期にてんかんに罹病し、その間に比較的頻発する全般強直-間代発作をはじめ、ときには他の発作も併有し、フェニトインとバルビツール酸系化合物など多種類の抗てんかん薬を服用している患者であった¹⁵⁴⁾とされている。

11.1.9 横紋筋融解症

フェニトイン製剤を投与した患者で、因果関係が否定できない横紋筋融解症の症例が報告されている。いずれも投与中止や血液透析等の処置により、回復又は軽快している。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液	巨赤芽球性貧血
肝臓	AST・ALT・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動（ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス（asterixis）等）、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪
眼 ^{注1)}	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	歯肉増殖 ^{注2)} 、悪心・嘔吐、便秘
骨・歯 ^{注3)}	くる病 ^{注4)} 、骨軟化症 ^{注4)} 、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清T ₃ 、T ₄ 値等）の異常、高血糖
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG等）

注1) [8.6参照]

注2) 連用により、歯肉増殖があらわれることがある。

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

注4) [10.2参照]

（解説）

血液－巨赤芽球性貧血

巨赤芽球性貧血は、ビタミンB₁₂又は葉酸の欠乏によって起こる貧血であるが、抗てんかん剤投与による巨赤芽球性貧血は患者の血清葉酸濃度が低下することが原因であると考えられている。抗てんかん剤の投与により葉酸欠乏が生じる正確な機序は不明であるが、以下の説が述べられている⁵³⁾。

- 1) フェニトインは葉酸の腸管からの吸収を阻害する。
- 2) フェニトインが葉酸代謝に関与する肝の酵素を誘導し、葉酸の消費を早める。
- 3) フェノバルビタールとプリミドンと葉酸と同じピリミジン環をもつので、競合作用により葉酸を低下させる。

腎臓

フェニトインの投与により急性腎不全¹⁵⁵⁾、間質性腎炎^{156,157)}、蛋白尿¹⁵⁸⁾等の重篤な腎障害が報告されている。これらの報告は、フェニトイン投与後 48 時間¹⁵⁵⁾、約 3 週間^{156,158)}、1 カ月¹⁵⁷⁾と、比較的短期間に全身症状を伴って発生しており、フェニトインによる過敏反応と考えられている。しかし、一方でフェニトインを長期投与していた患者で間質性腎炎を発症した症例¹⁵⁹⁾も報告されている。

眼－白内障

フェニトイン連用中に白内障を発症した症例の報告^{160,161)}がある。また、動物実験でもフェニトインの投与によって白内障が起こることが報告¹⁶⁰⁾されている。

消化器－歯肉増殖

フェニトインの投与により歯肉（はぐき）増殖があらわれることがあり、特に小児や女性に多く出現する。治療開始後 1～3 カ月頃に前面歯肉、特に歯間部に潮紅を伴う軽い腫脹を生じ、やがて半球状に硬い腫瘍を形成し、さらに口内清潔の欠如、歯牙の脱落に導くことがある。病理組織所見では、歯肉上皮の肥厚と線維性組織の束状の増殖、血管の拡張が認められ、炎症細胞の浸潤が認められる^{162,163)}。歯肉増殖の発現頻度は、50～70%との報告が最も多いが、0～84.5%と報告によりバラツキが多い¹⁶²⁾。フェニトインの発症状況と投与期間、投与量との相関性については、否定的な報告もみられるが、一方で重症例ほど投与期間が長いとの報告やフェニトインの血漿中濃度や唾液中濃度と重症度が相関するとの報告もあり、これらのことから、漫然とした長期投与は避けて、症状を早期に発見することが重要とされている^{162,163)}。

歯肉増殖は投薬を中止すればある程度消退するが、中止困難な場合もある。歯肉増殖の増悪因子として歯周疾患が認められており、歯垢や歯石等のプラークコントロールにより症状が改善する。したがって、本剤投与中はブラッシング指導を行うことが重要である^{162,163)}。高度の場合には外科的処置が講じられることもあるが、歯肉切除後フェニトインの投与を続けると、増殖が切除前より進行が速い場合もあるといわれている¹⁶⁴⁾。

機序として、内分泌機能異常説、アレルギー説、毛細血管拡張説等が言われており、フェニトインのカルシウム代謝への影響が関与している可能性も考えられている^{162,163)}。

骨・歯－くる病、骨軟化症

抗てんかん剤の骨代謝障害の発症機序は、いくつかの説が挙げられているが、確立された機序はない。抗てんかん剤による小腸でのカルシウム吸収障害による血清カルシウムの低下、それに続く甲状腺機能亢進による骨吸収の亢進、食餌中のビタミン D の不足、日光露出不足、骨組織への直接作用、患者の素因等の要因も考えられている¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾。抗てんかん剤の投与によるクル病や骨軟化症は、臨床検査上では血清カルシウム・リン・ビタミン D の低下、ALP の上昇が認められるのが特徴であり、臨床的には他の要因によるくる病や骨軟化症とほぼ同じで、脱灰や骨皮質の非薄化、さらに骨変形や骨折がみられる¹⁶⁸⁾。

歯・骨－歯牙の形成不全

フェニトインの長期投与患者で歯根/歯冠の長さの比が対照群に比較して小さく、歯根の形成に薬物が何らかの影響を与えることを示唆する報告がされている¹⁶⁹⁾。さらに、フェニトインの投与による動物実験でも歯が短い、あるいは切歯が小さいという結果が報告されており、フェニトインが歯牙の形成異常に関与していることが示唆されている¹⁷⁰⁾。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

(解説)

- 13.1 急性の中毒症状は用量依存性で、血中濃度と相関して出現する。20 μ g/mL 以上では水平・回転性の眼振、25～30 μ g/mL 付近では小脳性の運動失調や歩行失調・歩行困難、構音障害、さらに進むと脳波の徐波化、精神機能の低下がみられ、40 μ g/mL に近づくと嗜眠状態や意識障害が出現する。主な中毒症状は、中枢神経、特に小脳前庭障害で、小脳失調、眼振、反射亢進、構音障害、過度屈曲、嗜眠、言語不明瞭、悪心・嘔気・嘔吐等がみられる。昏睡状態になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することもある。また、ジスキネジア、舞蹈病等の不随意運動が四肢・軀幹・顔面に出現することがある。さらにけいれんや一過性の片麻痺、精神機能の低下、抑うつ状態、行動異常、自発性低下や発作の増悪をみる場合もある⁴⁹⁾。
- 13.2 中毒時には症状に応じて人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行う。また、蛋白結合率が 90%と高いことから効果は小さいが、重症の場合には、血液透析等が有効なことがある⁴⁹⁾。

11. 適用上の注意

(アレビアチン錠 25mg/100mg のみ)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 血清免疫グロブリン (IgA、IgG 等) の異常があらわれることがある。
- 15.1.2 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。
- 15.1.3 本剤と他の抗てんかん薬 (フェノバルビタール、カルバマゼピン) との間に交差過敏症 (過敏症候群を含む皮膚過敏症) を起こしたとの報告がある。
- 15.1.4 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く (抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された (95%信頼区間:0.6～3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

(解説)

- 15.1.1 フェニトインの投与中の免疫グロブリン異常の報告は比較的多く、個々の免疫グロブリンについてまとめると以下のようになり、結果は必ずしも一致しているとはいえない。
- IgA: 減少例と増加例の両者を認めた報告¹⁷¹⁾、又は、むしろ増加例を多く認めた報告¹⁷²⁾もみられる。しかし、一般に減少例の報告が多い¹⁷³⁻¹⁷⁵⁾。
- IgM: 減少例が報告¹⁷⁵⁾されているが、正常範囲との報告¹⁷¹⁾がある。逆にフェニトインなどの抗てんかん剤投与で増加を認めた報告¹⁷²⁾もあり、一致した結果は得られていない。
- IgG: 減少例¹⁷⁵⁾、増加例^{172,175)}、特に変化のみられないとの報告¹⁷¹⁾があり、一致した結果となっていない。
- 15.1.2 経腸栄養剤投与中の患者で、フェニトイン血中濃度が低下したとの報告^{176,177)}があるが、影響を否定する報告¹⁷⁶⁾もある。変動要因としていくつか考えられているが、発現機序は明らかになっていない^{176,177)}。
- 15.1.3 抗てんかん薬に関連した発疹が認められた 12 歳以上の患者 1,875 例について交差反応性を検討した調査の結果、交差過敏症が認められたとの報告¹⁷⁸⁾がある。
- 15.1.4 米国食品医薬品局 (FDA) のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

【呼吸・循環器系に対する作用】

イヌに 5～25mg/kg のフェニトインナトリウムを静注して、一過性の血圧降下及び呼吸抑制が認められた¹⁷⁹⁾。

【消化器系及び平滑筋に対する作用】

摘出したウサギの小腸¹⁸⁰⁾、ヒト及びイヌの腸管¹⁸¹⁾、ウサギの子宮¹⁸²⁾を用いた実験において、フェニトインはこれらの摘出臓器の収縮を抑制した。

【血糖に及ぼす影響】

イヌに 5～25mg/kg のフェニトインナトリウムを静注した結果、血糖値は 30 分後に 64%増加したが、100 分後には正常値に回復した。血中遊離脂肪酸も血糖上昇と平行して約 2 倍に増加した¹⁸³⁾。
また、ラット摘出脾臓の灌流実験において、フェニトインはグルコース負荷によるインスリン分泌を抑制した¹⁸⁴⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)¹⁸⁵⁾

動物種 \ 投与経路	腹腔内	経口
マウス	310	367
ラット	350	2,500

(2) 反復投与毒性試験

Wistar 系ラットに対し、フェニトイン 100mg/kg 日相当量を飼料に混ぜ、4、10、20 週間経口投与した¹⁸⁶⁾。

体重：体重増加率は成長期にわずかに抑制されたが、成熟期以降の体重増加にはほとんど影響しなかった。

血液像：赤血球数、血色素量に影響なく、白血球数の軽度の減少が認められたが正常値の範囲内であった。

肝機能：肝グリコーゲン量、肝脂質量、血清 Al-P、G-6-Pase、ALP にほとんど影響しなかった。投与 20 週目に AST 上昇が認められた原因は不明であった。なお、肝重量は対照との間にはほとんど差がなかった。

その他：歯肉コラーゲン量が第 10 週以降に対照の約 2 倍に増加した。

また、イヌ、ネコに対し、フェニトイン 100mg/kg/日を 14～15 カ月間経口投与した¹⁸⁷⁾。

その期間中、一般行動、食餌摂取、成長率について影響はなかった。歯肉組織、口腔粘膜には変化が認められず、血液像はヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、網赤血球数、白血球数がいずれも正常値の範囲内にあった。なお、肝、腎、胃、小腸、肺、心、脾、睾丸、卵巣、子宮などの主要臓器の重量は対照との間に差がなく、これらの組織はいずれも病理学的に正常であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

(マウス)

A/J 系マウスに対し、50mg/kg のフェニトインを皮下投与したところ、口蓋裂及び兔唇を伴う口蓋裂が 42.8%に認められた。ただし A/J 系マウスのこのような奇形の自然発生率は 8～10%であるといわれる。前記の実験結果では、12.5mg/kg のフェニトインを皮下投与した場合の口蓋裂の発生頻度は 2%で少なかった¹⁸⁸⁾。

また、Swiss-Webster 系マウスの妊娠 11 日目から 13 日目までフェニトインを投与した結果、口蓋裂は 15.2%出現したが、A/J 系の場合より少なかった。なお、長骨の長さは異常なく、骨格異常は認められなかった¹⁸⁹⁾。

別の報告では、Swiss-Webster 系マウスの妊娠 9 日目から 15 日目までフェニトインを腹腔内投与した結果、開眼、指欠損症、兔唇、口蓋裂、水腎症、水頭症などの奇形が認められた。さらに、フェニトインの代謝物についても催奇形性を検討したが、認められなかった¹⁹⁰⁾。

(ラット)

Sprague-Dawley 系ラットに対し、150 ないし 200mg/kg のフェニトインを腹腔内又は皮下に投与した結果、水頭症、水腎症、口蓋裂などの奇形が認められた。ただし奇形の発生率はマウスの場合より低かった¹⁹¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アレビアチン錠 25mg 処方箋医薬品^{注)}
アレビアチン錠 100mg 処方箋医薬品^{注)}
アレビアチン散 10% 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
有効成分：フェニトイン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヒダントール錠 25mg/錠 100mg/散 10%（藤永＝第一三共）
同 効 薬：エトトイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、ゾニサミドほか

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：

アレビアチン錠 25mg：1996 年 9 月 19 日
アレビアチン錠 100mg：2001 年 9 月 20 日 （旧販売名）アレビアチン錠：1985 年 12 月 26 日
アレビアチン散 10%：2001 年 9 月 20 日 （旧販売名）アレビアチン 10 倍散：1996 年 8 月 15 日

承認番号：

アレビアチン錠 25mg：20800AMZ10089
アレビアチン錠 100mg：21300AMZ000734 （旧販売名）アレビアチン錠：（60AM）第 6030 号
アレビアチン散 10%：21300AMZ00735 （旧販売名）アレビアチン 10 倍散：（8AM）第 798 号

薬価基準収載年月日：

アレビアチン錠 25mg：1996 年 9 月 19 日保険適用
（日局フェニトイン錠 25mg として 1970 年 7 月 18 日薬価収載）
アレビアチン錠 100mg：2001 年 9 月 20 日保険適用
（日局フェニトイン錠 100mg として 1950 年 9 月 1 日薬価収載）
アレビアチン散 10%：2001 年 9 月 20 日保険適用
（日局フェニトイン散 10%として 1978 年 4 月 1 日薬価収載）

販売開始年月日：

アレビアチン錠 25mg：1997 年 1 月 27 日
アレビアチン錠 100mg：2001 年 10 月 （旧販売名）アレビアチン錠：1940 年 10 月
アレビアチン散 10%：2001 年 11 月 （旧販売名）アレビアチン 10 倍散：1997 年 1 月 27 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

【アレビアチン錠 25mg、錠 100mg】

再評価結果通知年月日：1996 年 6 月 13 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アレビアチン錠 25mg	1132002F1010	1132002F1037	100609402	610421009
アレビアチン錠 100mg	1132002F2017	1132002F2041	100610002	611130096
アレビアチン散 10%	1132002B1019	1132002B1060	100607002	610421006

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI 文献

1. 引用文献

- 1) Agarwal S. P., et al.: J. Pharm. Sci. 1968; 57: 1434-1435 (PMID: 5677356)
- 2) Swinyard E. A.: J. Am. Pharm. Assoc. 1949; 38: 201-204 (PMID: 18119733)
- 3) Swinyard E. A., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952; 106: 319-330 (PMID: 13000628)
- 4) Goodman L. S., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953; 108: 168-176 (PMID: 13062087)
- 5) Rall T. W. & Schleifer L. S.: GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press. 1990; 436-444
- 6) Korey S. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951; 76: 297-299 (PMID: 14827905)
- 7) Esplin D. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957; 120: 301-323 (PMID: 13476353)
- 8) Toman J. E. P.: Neurology. 1951; 1: 444-460 (PMID: 14899586)
- 9) Toman J. E. P., et al.: J. Neurophysiol. 1946; 9: 231-239 (PMID: 21028165)
- 10) Schallek W., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1963; 112: 813-817 (PMID: 13976656)
- 11) Gangloff H., et al.: Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1957; 9: 43-58 (PMID: 13404933)
- 12) Woodbury D. M.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1955; 115: 74-95 (PMID: 13264059)
- 13) Kutt H., et al.: JAMA. 1968; 203: 969-972 (PMID: 5694319)
- 14) 清野昌一: 臨床精神医学. 1978; 7: 269-281
- 15) 社内資料: アレビアチン経口剤の薬物速度論的パラメータ
- 16) 西原カズヨほか: 医学のあゆみ. 1977; 103: 810-812
- 17) 西原カズヨほか: 医学のあゆみ. 1978; 107: 512-514
- 18) Kohda Y., et al.: J. Pharm. Dyn. 1983; 6: 46-55 (PMID: 6854522)
- 19) Vajda F., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1974; 15: 597-603 (PMID: 4841972)
- 20) Houghton G. W., et al.: Europ. J. Clin. Pharmacol. 1975; 9: 73-78 (PMID: 1233256)
- 21) 横地健治ほか: 日本新生児学会雑誌. 1981; 17: 325-332
- 22) 鈴木喜八郎ほか: 周産期医学. 1979; 9: 1259-1264
- 23) 宮本侃治: 小児科臨床. 1976; 29: 514-523
- 24) 風祭元ほか: 脳と発達. 1979; 11: 611-616
- 25) Hooper W. D., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1974; 15: 276-282 (PMID: 4815953)
- 26) Butler T. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957; 119: 1-11 (PMID: 13457357)
- 27) Maynert E. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1960; 130: 275-284 (PMID: 13768600)
- 28) Bajpai M., et al.: Drug Metab. Dispos. 1996; 24: 1401-1403 (PMID: 8971149)
- 29) Faucette S. R., et al.: Drug Metab. Dispos. 2004; 32: 348-358 (PMID: 14977870)
- 30) Suzuki T., et al.: Chem. Pharm. Bull. 1970; 18: 405-411 (PMID: 5438584)
- 31) 太田保之ほか: 臨床精神医学. 1977; 6: 547-554
- 32) 平井美也ほか: 脳と発達. 1983; 15: 153-154 (PMID: 6849706)
- 33) 森川則文ほか: 臨床薬理. 1992; 23: 469-474
- 34) Hansen J. M., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 39: 785-789 (PMID: 4213428)
- 35) Liewendahl K., et al.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1976; 36: 141-144 (PMID: 179126)
- 36) Fichsel H., et al.: Epilepsia. 1978; 19: 323-336 (PMID: 81129)
- 37) Heyma P., et al.: Clin. Endocrinol. 1977; 6: 369-376 (PMID: 872445)
- 38) 山本智英: 大阪大学医学雑誌. 1974; 26: 151-158
- 39) Carter B. L., et al.: Am. J. Hosp. Pharm. 1981; 38: 1508-1512 (PMID: 7294047)
- 40) Britton H. L., et al.: Drug Intell. Clin. Pharm. 1980; 14: 544-547
- 41) Bracken M. B.: New Engl. J. Med. 1986; 314: 1120 (PMID: 3960086)
- 42) 大熊輝雄ほか: 神経研究の進歩. 1979; 23: 1247-1263
- 43) 兼子 直ほか: 精神薬療基金研究年報. 1992; 第23集: 89-96
- 44) 兼子 直ほか: 精神薬療基金研究年報. 1991; 第22集: 88-94
- 45) Lipson A., et al.: Cancer. 1985; 55: 1859-1862 (PMID: 3978571)
- 46) 鈴木朗子ほか: 臨床麻酔. 1997; 21: 1767-1768
- 47) Solomon G. E., et al.: Neurology. 1972; 22: 1165-1171 (PMID: 4673559)
- 48) 山田雅明ほか: 小児科臨床. 1990; 43: 1899-1902
- 49) 吉岡伸一ほか: 医薬ジャーナル. 1997; 33: 839-846
- 50) 伊原由幸ほか: 産婦人科の進歩. 1990; 42: 118-120
- 51) 伊原由幸ほか: 日本新生児学会雑誌. 1989; 25: 675-683
- 52) Hiilesmaa V. K., et al.: BMJ. 1983; 287: 577-579 (PMID: 6411231)

- 53)松本博之: 医学のあゆみ. 1977; 100: 429-430
- 54)Ogawa Y., et al.: Epilepsy Res. 1991; 8: 75-78 (PMID: 2060505)
- 55)兼子 直ほか: てんかん研究. 1993; 11: 31-35
- 56)Mimaki T., et al.: Jap. J. TDM. 1992; 9: 49-55
- 57)井尻好雄ほか: TDM 研究. 1993; 10: 51-56
- 58)篠田正彦ほか: 病院薬学. 1995; 21: 185-190
- 59)Gisclon L. G., et al.: Epilepsia. 1994; 35(suppl.8): 54
- 60)Sachdeo R. C., et al.: Epilepsia. 2002; 43: 691-696 (PMID: 12102670)
- 61)Zifkin B., et al.: Neurology. 1991; 41: 313-314 (PMID: 1992382)
- 62)扇谷 明 ほか: 臨床医薬. 1995; 11: 1423-1437
- 63)Sennoune S., et al.: Ther. Drug. Monit. 1992; 14: 269-274 (PMID: 1519299)
- 64)Bun H., et al.: Pharmacol. Toxicol. 1990; 67: 136-140 (PMID: 2255665)
- 65)Thompson P. A., et al.: Ann. Pharmacother. 1996; 30: 544 (PMID: 8740340)
- 66)Hidano F., et al.: Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica. 1983; 37: 342-344
- 67)Hansen J. M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1971; 12: 539-543 (PMID: 5567804)
- 68)宮越雅子ほか: 脳と発達. 1979; 11: 567-576
- 69)Monks A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1980; 27: 89-95 (PMID: 6985856)
- 70)Bruni J., et al.: Neurology. 1980; 30: 1233-1236 (PMID: 6775245)
- 71)Honda M., et al.: Internal Medicine. 1999; 38: 302-303 (PMID: 10337948)
- 72)本田幸治ほか: 日本内科学会雑誌. 1982; 71: 1114-1119
- 73)Hansen J. M., et al.: Lancet. 1966; 2: 265-266 (PMID: 4161425)
- 74)Levine M., et al.: Clin. Pharm. 1984; 3: 200-203 (PMID: 6723231)
- 75)Gore J. M., et al.: Am. J. Cardiol. 1984; 54: 1145 (PMID: 6496340)
- 76)McGovern B., et al.: Ann. Intern. Med. 1984; 101: 650-651 (PMID: 6486598)
- 77)Ahmad S.: J. Am. Geriatr. Soc. 1995; 43: 1449-1450 (PMID: 7490410)
- 78)横地健治ほか: 日本小児科学会雑誌. 1983; 87: 43-47
- 79)Ogiso T., et al.: J. Pharmacobio-Dyn. 1990; 13: 36-43 (PMID: 2341968)
- 80)Kutt H., et al.: Am. Rev. Respir. Dis. 1970; 101: 377-384 (PMID: 5414058)
- 81)Kiorboe E.: Epilepsia. 1966; 7: 246-249 (PMID: 5332920)
- 82)Kutt H., et al.: Neurology. 1968; 18: 706-710 (PMID: 5691599)
- 83)Dawson G. W., et al.: Ann. Neurol. 1978; 4: 583-584 (PMID: 742866)
- 84)Gugler R., et al.: Gastroenterology. 1985; 89: 1235-1241 (PMID: 3932118)
- 85)Prichard P. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1987; 24: 543-545 (PMID: 3689634)
- 86)Houghton G. W., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. 1975; 12: 210-216 (PMID: 240782)
- 87)Neuvonen P. J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1981; 21: 215-220 (PMID: 7318881)
- 88)Bahls F. H., et al.: Neurology. 1991; 41: 740-742 (PMID: 2027492)
- 89)Houghton G. W., et al.: J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 1974; 37: 275-281 (PMID: 4151416)
- 90)Gillman M. A., et al.: Ann. Int. Med. 1985; 102: 559 (PMID: 3872091)
- 91)Rindone J. P., et al.: Arch. Intern. Med. 1996; 156: 1113 (PMID: 8639000)
- 92)Riva. R., et al.: Neurology. 1996; 46: 1172-1173 (PMID: 8780118)
- 93)Feldman D., et al.: J. Pharm. Clin. 1995; 14: 296-297
- 94)Nemeroff C. B., et al.: Am. J. Psychiatry. 1996; 153: 311-320 (PMID: 8610817)
- 95)Schmider J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 44: 495-498 (PMID: 9384467)
- 96)Ghofrani M.: Dev. Med. Child Neurol. 1988; 30: 267-268 (PMID: 3133263)
- 97)原田英昭ほか: 鳥取医学雑誌. 1990; 18(2): 197-199
- 98)Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1977; 4: 485-486 (PMID: 901742)
- 99)Dorn J. M., et al.: J. Clin. Psychiatry. 1986; 47: 89-90 (PMID: 3944071)
- 100)Taylor J. W., et al.: Drug Intell. Clin. Pharm. 1980; 14: 638
- 101)Hendeles L., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 1979; 63: 156
- 102)Marquis J. F., et al.: New Engl. J. Med. 1982; 307: 1189-1190 (PMID: 7121545)
- 103)Kay L. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1985; 20: 323-326 (PMID: 4074601)
- 104)Wagner J. C., et al.: Drug Intell. Clin. Pharm. 1984; 18: 497
- 105)Abajo F. J., et al.: BMJ. 1988; 297: 1048 (PMID: 3142625)
- 106)Roe T. F., et al.: J. Pediatr. 1975; 87: 480-484 (PMID: 1165531)
- 107)Sylvester R. K., et al.: Therapeutic Drug Monitoring. 1984; 6: 302-305 (PMID: 6209833)
- 108)Neef C. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1988; 43: 372-375 (PMID: 3128415)
- 109)Fincham R. W., et al.: Therapeutic Drug Monitoring. 1979; 1: 277-283 (PMID: 555575)
- 110)Bollini P., et al.: Epilepsia. 1983; 24: 75-78 (PMID: 6822234)
- 111)Jarosinski P. F., et al.: J. Pediatr. 1988; 112: 996-999 (PMID: 3163735)

- 112) Murry D. J., et al.: J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2002; 24: 130-133 (PMID: 11990699)
- 113) Kuhn J. G.: Oncology. 2002; 16: 33-40 (PMID: 12199631)
- 114) Crews K. R., et al.: Clin. Cancer Res. 2002; 8: 2202-2209 (PMID: 12114421)
- 115) Ducharme M. P., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1995; 58: 617-624 (PMID: 8529326)
- 116) Tucker R. M., et al.: Clin. Infect. Dis. 1992; 14: 165-174 (PMID: 1315160)
- 117) Britto M. R., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 61: 228
- 118) Urbano A. M., et al.: New Engl. J. Med. 1983; 308: 225 (PMID: 6184618)
- 119) Data J. L., et al.: New Engl. J. Med. 1976; 294: 699-702 (PMID: 1250281)
- 120) Farringer J. A., et al.: Drug. Intell. Clin Pharm. 1985; 19: 461
- 121) Wong Y. W. J., et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 89-93 (PMID: 11199955)
- 122) Matos J. A., et al.: Clin. Res. 1981; 29: 655A
- 123) Kessler J. M., et al.: Clin. Pharm. 1982; 1: 263-264 (PMID: 7185523)
- 124) Michelucci R., et al.: Epilepsia. 1996; 37: 1107-1110 (PMID: 8917062)
- 125) Capewell S. M., et al.: Brit. J. Clin. Pharmacol. 1987; 24: 243P-244P
- 126) P. R. M. Bittencourt, et al.: Neurology. 1992; 42: 492-496 (PMID: 1549207)
- 127) Woodcock B. G., et al.: New. Engl. J. Med. 1991; 325: 1179 (PMID: 1891033)
- 128) Keiholz U., et al.: Am. J. Med. Sci. 1986; 291: 280-283 (PMID: 3706393)
- 129) Coulam C. B., et al.: Epilepsia. 1979; 20: 519-525 (PMID: 477641)
- 130) Mattson R. H., et al.: JAMA. 1986; 256: 238-240 (PMID: 3723710)
- 131) Notelovitz M., et al.: New Engl. J. Med. 1981; 304: 788-789 (PMID: 6258075)
- 132) Crawford P., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1990; 30: 892-896 (PMID: 2126946)
- 133) Back D. J., et al.: Contraception. 1980; 22: 495-503 (PMID: 7471739)
- 134) Begg E. J., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1982; 14: 219-223 (PMID: 7104173)
- 135) 黒田 勤ほか: 臨床薬理. 1990; 21: 453-455
- 136) Reimers A., et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 2005; 25: 342-348 (PMID: 16012277)
- 137) Werz M. A., et al.: Epilepsia. 2002; 43: 108-109
- 138) 唯野貢司ほか: 市立札幌病院医誌. 1991; 51: 89-93
- 139) Rowland M., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1987; 24: 329-334 (PMID: 3663449)
- 140) Keown P. A., et al.: Transplantation. 1984; 38: 304-306 (PMID: 6474556)
- 141) Keown P. A., et al.: Transplant. Proc. 1982; 14: 659-661 (PMID: 6762722)
- 142) Penttilä O., et al.: BMJ. 1974; 2: 470-472 (PMID: 4600204)
- 143) Lanchote V.L., et al.: Ther. Drug Monit. 2002; 24: 338-345 (PMID: 12021623)
- 144) 長田 理ほか: Pharamacoanesthesiology. 1996; 9: 90-92
- 145) 上田直行ほか: 臨床麻酔. 1998; 22: 1145-1147
- 146) 武越靖郎ほか: 小児科臨床. 1976; 29: 533-538
- 147) Bray G. P., et al.: Human&Experimental Toxicology. 1992; 11: 265-270 (PMID: 1354974)
- 148) 掛水夏恵ほか: 皮膚科の臨床. 2002; 44: 53-57
- 149) Aihara M., et al.: Br. J. Dermatol. 2001; 144: 1231-1234 (PMID: 11422048)
- 150) Parker W. A., et al.: Neurology. 1979; 29: 175-178 (PMID: 571061)
- 151) Dreifuss F. E., et al.: Epilepsia. 1987; 28: S23-S29 (PMID: 3121292)
- 152) 早川正樹ほか: 精神医学. 2000; 42: 1175-1180
- 153) 後藤公文ほか: 神経内科. 1995; 43: 355-357
- 154) 山内俊雄: てんかん学の進歩 No.1. 岩崎学術出版. 1987; 204-217
- 155) Agarwal B. N., et al.: Nephron. 1977; 18: 249-251 (PMID: 857181)
- 156) Hyman L. R., et al.: J. Pediatr. 1978; 92: 915-920 (PMID: 660357)
- 157) Sheth K. J., et al.: J. Pediatr. 1977; 91: 438-441 (PMID: 894414)
- 158) Messiaen T. G., et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 2723-2725 (PMID: 9430880)
- 159) 三田達雄ほか: 精神医学. 1981; 23: 824-826
- 160) Bar S., et al.: Arch. Ophthalmol. 1983; 101: 422-425 (PMID: 6830496)
- 161) Jain I. S.: Ann. Ophthalmol. 1981; 13: 1010 (PMID: 7340651)
- 162) 奥富 直: 医薬ジャーナル. 1999; 35: 884-889
- 163) 大石啓一ほか: 調剤と情報. 1997; 3: 1561-1566
- 164) 小林清史ほか: 薬物療法. 1968; 1: 681-690
- 165) 小野寺憲治ほか: 東北大学歯学雑誌. 1998; 17: 84-91
- 166) 鈴木達也ほか: 精神医学. 1991; 33: 601-608
- 167) 五十嵐良雄ほか: 精神医学. 1983; 25: 1171-1179
- 168) 三牧孝至ほか: 臨床薬理. 1977; 8: 453-463
- 169) Girgis S. S., et al.: J. Dent. Res. 1977; 56: B182
- 170) Staple P. H., et al.: Calcif. Tiss. Res. 1975; 17: 235-248 (PMID: 1170925)

- 171) 福井智恵子ほか: 臨床免疫. 1975; 7: 1249-1252
- 172) 牛島廣治ほか: 小児科臨床. 1977; 30: 1738-1742
- 173) Aarli J. A.: Arch. Neurol. 1976; 33: 296-299 (PMID: 1259644)
- 174) Seager J., et al.: Lancet. 1975; ii: 632-635 (PMID: 52004)
- 175) 矢吹聖三: 臨床免疫. 1973; 5: 203-211
- 176) Sam CS Au Yeung., et al.: Ann. Pharmacother. 2000; 34: 896-905 (PMID: 10928402)
- 177) 鈴木道子ほか: TDM 研究. 1994; 11: 263-264
- 178) Hirsch L. J., et al.: Neurology. 2008 ; 71: 1527-1534 (PMID: 18981374)
- 179) Haury V. G., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1940; 68: 36-40
- 180) Druckman R., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955; 90: 173-176 (PMID: 13273387)
- 181) Vanasin B., et al.: Clin. Res. 1969; 17: 597
- 182) Drake M. E., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. 1939; 43: 288-291
- 183) Sanbar S. S., et al.: Diabetes. 1967; 16: 533
- 184) Levin S., et al.: Clin. Res. 1970; 18: 364
- 185) Nakamura K., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. 1965; 156: 261-270 (PMID: 5868937)
- 186) 田村俊吉ほか: 日本薬理学雑誌. 1965; 61: 114-130
- 187) Nakamura K., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. 1966; 162: 255-264 (PMID: 4226175)
- 188) Massey K M.: J. Oral. Ther. Pharmacol. 1966; 2: 380-385 (PMID: 5949015)
- 189) Gibson J. E., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968; 128: 905-909 (PMID: 5668153)
- 190) Harbison R. D., et al.: Teratology. 1969; 2: 305-311 (PMID: 5362424)
- 191) Harbison R. D., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 1972; 22: 193-200 (PMID: 5048049)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能又は効果、用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。
(2019年6月時点)

出典	米国添付文書 (2017年10月)	英国 SPC (2018年9月)
会社名	Pfizer	Pfizer Limited
販売名	DILANTIN INFATABS	EPANUTIN INFATABS 50 MG CHEWABLE TABLETS
承認年月	1953年 (INFATABS DILANTIN)	2003年9月
剤形・規格	chewable tablet: 50 mg	Chewable tablet: 50 mg
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE DILANTIN INFATABS are indicated for the treatment of generalized tonic-clonic (grand mal) and complex partial (psychomotor, temporal lobe) seizures and prevention and treatment of seizures occurring during or following neurosurgery.	4.1 Therapeutic indications Control of tonic-clonic seizures (grand mal epilepsy), partial seizures (focal including temporal lobe) or a combination of these, and for the prevention and treatment of seizures occurring during or following neurosurgery and/or severe head injury. Epanutin has also been employed in the treatment of trigeminal neuralgia but it should only be used as second line therapy if carbamazepine is ineffective or patients are intolerant to carbamazepine.
用法及び用量 (抜粋)	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.2 Adult Dosage The recommended starting dosage for adult patients who have received no previous treatment is two 50 mg Infatabs by mouth three times daily. Adjust the dosage to suit individual requirements up to a maximum of twelve Infatabs daily. For most adults, the satisfactory maintenance dosage will be six to eight Infatabs daily. 2.3 Pediatric Dosage The recommended starting dosage for pediatric patients is 5 mg/kg/day by mouth in two or three equally divided doses, with subsequent dosage individualized to a maximum of 300 mg daily in divided doses. A recommended daily maintenance dosage is usually 4 to 8 mg/kg/day in equally divided doses. Children over 6 years and adolescents may require the minimum adult dosage (300 mg/day). If the daily dosage cannot be divided equally, the larger dose should be given before retiring.	4.2 Posology and method of administration Posology <i>Adult Dosage for Seizures:</i> Initially 3 to 4mg/kg/day with subsequent dosage adjustment if necessary. For most adults a satisfactory maintenance dose will be 200mg to 500mg daily in single or divided doses. Exceptionally, a daily dose outside this range may be indicated. Dosage should normally be adjusted according to serum levels where assay facilities exist. <i>Paediatric population Dosage for Seizures:</i> Initially, 5 mg/kg/day in two divided doses, with subsequent dosage individualised to a maximum of 300 mg daily. A recommended daily maintenance dosage is usually 4 mg/kg -8 mg/kg. Epanutin Infatabs may be chewed. <i>Neonates:</i> The absorption of phenytoin following oral administration in neonates is unpredictable. Furthermore, the metabolism of phenytoin may be depressed. It is therefore especially important to monitor serum levels in the neonate.

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 用法及び用量

フェニトインとして、通常成人 1 日 200～300mg、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。

症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童 100～300mg

幼児 50～200mg

乳児 20～100mg

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	D (2019 年 2 月)	D : 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.

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.5 妊婦

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

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

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

9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。

9.5.5 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている²²⁾。

(2)小児等に関する海外情報

本邦における添付文書には「9.7 小児等」に関する注意は設定されておらず、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017 年 10 月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Initially, 5 mg/kg/day in two or three equally divided doses, with subsequent dosage individualized to a maximum of 300 mg daily. A recommended daily maintenance dosage is usually 4 to 8 mg/kg. Children over 6 years and adolescents may require the minimum adult dosage (300 mg/day).
英国の SPC (2018 年 9 月)	4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> The adverse event profile of phenytoin is generally similar between children and adults. Gingival hyperplasia occurs more frequently in paediatric patients and in patients with poor oral hygiene.

本邦における小児の「用法及び用量」は以下のとおりであり、上記とは異なる。（抜粋）

6. 用法及び用量

フェニトインとして、小児には下記用量を毎食後 3 回に分割経口投与する。

症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童 100～300mg

幼児 50～200mg

乳児 20～100mg

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし

アレビアチン散 10%配合変化表

『アレビアチン 10 倍散の配合変化試験結果』

(1996.10.25 報告)

※薬剤名は試験実施当時の名称とした。「アレビアチン 10 倍散」は「アレビアチン散 10%」の旧名称である。

試験条件

配合変化 アレビアチン 10 倍散及び各対象相手薬を表に示す配合比(アレビアチン 10 倍散:配合相手薬)に従い、調剤ミキサーで混合した後、ラミネート加工グラシン紙でヒートシール分包して、25℃/75%RH、遮光の条件下で 90 日間保存し、経時的変化を観察した。
なお、単味薬剤についてもヒートシール分包して、対照とした。

測定項目 ①外観変化

湿潤状態、流動性、色及びにおいを検査し、日本薬剤師会調剤技術委員会配合変化試験法に準じて次のように判定した。

－ : 変化の全く認められないもの

± : 変化の有無の疑わしいもの

＋ : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの

++ : 調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

②吸湿増量

分包品の保存前後の重量の差より吸湿増量 (%) を算出した。

③フェニトイン含量

分包品のフェニトイン含量を HPLC 法により定量し、アレビアチン 10 倍散のフェニトイン含量を 100 としたときの残存率 (%) を算出した。

なお、7 日、14 日及び 21 日は測定を省略した。

アレビアチン散 10%の配合変化試験結果

配合薬剤	配合比		測定項目	保存期間 (25℃/75%RH、グラシン紙分包、暗所)							備考
				開始時	7 日	14 日	21 日	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	
アレビアチン 10 倍散		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.70	1.97	1.82	2.04	1.66	2.14	
アクセノン	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		0	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	
			外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.05	1.18	1.08	1.13	0.79	1.24	
			含量 (残存率、%)	100				99.4	98.2	100.5	
アルサルミン 細粒	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		10.9	12.4	12.5	13.0	13.4	13.1	
			外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		6.00	7.15	6.92	7.30	7.20	7.72	
			含量 (残存率、%)	100				99.0	99.8	100.4	
エクセグラン 散	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		0	0	0	0	0	0.1	
			外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.18	1.36	1.19	1.35	1.02	1.37	
			含量 (残存率、%)	100				98.8	100.0	98.9	
S.M 散	1 : 1	配合	外観変化	淡灰色～灰褐色、特異臭	—	—	—	—	—	±	90 日目で色がごくわずかに濃くなった。
			吸湿増量 (%)		0.9	1.0	0.8	1.3	0.9	0.7	
			外観変化	白色及び淡褐色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.62	1.90	1.73	1.77	1.59	1.80	
			含量 (残存率、%)	100				99.2	98.0	99.7	
クランボール	10 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		0	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	
			外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.68	1.84	1.80	1.76	1.43	1.76	
			含量 (残存率、%)	100				99.0	101.3	100.2	
コランチル顆粒	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		5.5	6.2	6.5	7.2	8.1	8.3	
			外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		3.74	4.49	4.54	4.79	5.00	5.59	
			含量 (残存率、%)	100				98.4	98.4	99.3	
シナール	1 : 1	配合	外観変化	淡黄色、無臭	—	—	—	—	—	±	90 日目で色がごくわずかにだいたい味を帯びた。
			吸湿増量 (%)		0.8	1.2	1.3	1.4	1.5	1.7	
			外観変化	白色及び淡黄色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.59	1.70	1.68	1.78	1.31	2.01	
			含量 (残存率、%)	100				101.6	99.7	102.0	
セルベックス 細粒	2 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		0.36	0.37	0.33	0.37	-0.04	0.45	
			外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.47	1.59	1.55	1.60	1.17	1.65	
			含量 (残存率、%)	100				100.7	100.8	100.6	

配合薬剤	配合比		測定項目	保存期間 (25℃/75%RH、グラシン紙分包、暗所)							備考
				開始時	7 日	14 日	21 日	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
セレニカ R 顆粒		単味	外観変化	白色、無臭	—	+	++	++	++	++	14 日目からわずかに、21 日目から強く湿潤し、完全に分包紙に付着した。
			吸湿増量 (%)		9.6	16.5	20.3	22.6	27.0	27.1	
	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	±	+	++	++	++	14 日目からわずかに湿潤し、1 ヶ月目から強く分包紙に付着した。
			吸湿増量 (%)		5.03	8.83	11.40	13.09	15.33	15.33	
			含量 (残存率、%)	100				98.5	97.8	100.2	
セルシン散 100 倍散		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.83	1.84	1.83	1.91	1.52	1.92	
	1 : 2	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.92	2.05	1.98	2.01	1.71	2.11	
			含量 (残存率、%)	100				99.6	99.0	99.9	
ダイアモックス		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		0	0	0.2	0.2	0.3	0.1	
	4 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.51	1.57	1.67	1.56	1.35	1.72	
			含量 (残存率、%)	100				99.0	101.3	99.0	
調剤用パンピタン末		単味	外観変化	だいたい黄色、レモン様臭	+	+	+	+	+	+	7 日目から色がわずかに濃くなった。
			吸湿増量 (%)		0	0	0	0	0.1	0.1	
	2 : 1	配合	外観変化	白色及び淡黄色、特異臭	—	—	—	±	+	+	1 ヶ月目から色がわずかに濃くなった。
			吸湿増量 (%)		1.39	1.48	1.40	1.39	1.04	1.44	
			含量 (残存率、%)	100				101.1	100.8	101.6	
テグレートール細粒		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		6.9	7.5	7.5	8.0	8.0	8.0	
	2 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		3.32	3.61	3.65	3.85	3.44	3.87	
			含量 (残存率、%)	100				99.1	100.1	100.2	
デバケン細粒 200		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		13.4	15.0	15.5	16.5	16.9	16.5	
	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		7.12	8.69	8.82	9.05	9.45	9.33	
			含量 (残存率、%)	100				98.7	100.2	98.5	
デバケン細粒 400		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		16.1	21.3	22.4	24.0	25.2	24.6	
	2 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		6.54	8.42	8.47	9.17	9.08	9.11	
			含量 (残存率、%)	100				99.4	99.4	100.2	
ハイシー顆粒		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	++	3 ヶ月目に湿潤し、分包紙に付着した。
			吸湿増量 (%)		1.62	1.72	1.75	2.07	3.85	9.10	
	2 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	++	3 ヶ月目に湿潤し、分包紙に付着した。
			吸湿増量 (%)		1.91	2.08	2.03	2.16	3.45	6.20	
			含量 (残存率、%)	100				103.0	100.9	101.5	
ハイセレニン細粒 20		単味	外観変化	白色、特異臭	—	—	—	—	+	+	60 日目から特異臭が消失した。
			吸湿増量 (%)		7.5	8.2	8.1	9.1	9.4	8.8	
	1 : 1	配合	外観変化	白色、特異臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		3.58	4.61	4.66	4.84	5.01	5.25	
			含量 (残存率、%)	100				98.3	98.2	98.8	

配合薬剤	配合比		測定項目	保存期間 (25℃/75%RH、グラシン紙分包、暗所)							備考
				開始時	7 日	14 日	21 日	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	
ハイセレニン細粒		単味	外観変化	白色、無臭	+	+	+	+	+	+	7日目からわずかに湿潤し、わずかに分包紙に付着した。
			吸湿増量 (%)		15.7	19.0	19.5	21.4	22.8	21.7	
			含量 (残存率、%)	100				99.2	99.0	100.9	
	2 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	±	±	+	1ヵ月目からわずかに湿潤し、わずかに分包紙に付着した。
			吸湿増量 (%)		5.78	7.77	7.44	8.06	7.96	7.98	
			含量 (残存率、%)	100				99.2	99.0	100.9	
ビオフェルミン		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		8.8	9.9	10.2	10.8	11.4	11.4	
			含量 (残存率、%)	100				98.8	99.4	100.1	
	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		7.04	8.19	7.97	8.51	8.19	8.86	
			含量 (残存率、%)	100				98.8	99.4	100.1	
フェノパール末		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		0	0	0.1	0	0.1	0	
			含量 (残存率、%)	100				102.1	101.5	101.4	
	20 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.81	1.97	1.86	1.85	1.50	1.83	
			含量 (残存率、%)	100				102.1	101.5	101.4	
マイソリン細粒		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		0	0	0.1	0	0.1	0	
			含量 (残存率、%)	100				100.2	99.7	100.3	
	2 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.16	1.30	1.27	1.37	0.99	1.44	
			含量 (残存率、%)	100				100.2	99.7	100.3	
マーズレン S 顆粒		単味	外観変化	帯青色、無臭	±	±	±	±	±	±	7日目から色がわずかにくすんだ。
			吸湿増量 (%)		0	0	0.1	0.1	0.2	0.1	
			含量 (残存率、%)	100				98.9	100.4	100.7	
	2 : 1	配合	外観変化	白色及び帯青色、無臭	—	—	±	+	+	+	21日目から色がわずかにくすんだ。
			吸湿増量 (%)		1.44	1.53	1.44	1.44	1.11	1.56	
			含量 (残存率、%)	100				98.9	100.4	100.7	
ミノ・アレビアチン散		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.2	1.3	1.2	1.1	0.2	0	
			含量 (残存率、%)	100				99.9	99.2	100.8	
	2 : 1	配合	外観変化	白色、特異臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.60	1.70	1.59	1.69	0.99	0.47	
			含量 (残存率、%)	100				99.9	99.2	100.8	
ラックビー		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		9.5	10.0	10.2	10.5	10.9	10.8	
			含量 (残存率、%)	100				99.8	99.2	99.8	
	1 : 1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		5.33	6.06	6.15	6.20	5.91	6.31	
			含量 (残存率、%)	100				99.8	99.2	99.8	
ランドセン細粒 0.5		単味	外観変化	だいたい色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		2.45	2.49	2.49	2.60	2.22	2.65	
			含量 (残存率、%)	100				99.2	100.5	100.6	
	2 : 1	配合	外観変化	白色及びだいたい色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.88	2.04	2.01	2.23	1.72	2.22	
			含量 (残存率、%)	100				99.2	100.5	100.6	
リボトリール細粒 0.5		単味	外観変化	淡いだいたい色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.0	1.2	1.4	1.4	1.6	1.5	
			含量 (残存率、%)	100				100.9	100.9	100.0	
	2 : 1	配合	外観変化	白色及びだいたい色、無臭	—	—	—	—	—	—	
			吸湿増量 (%)		1.39	1.66	1.67	1.75	1.28	1.82	
			含量 (残存率、%)	100				100.9	100.9	100.0	



製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)

<https://sumitomo-pharma.jp/>