［特定項目製品情報概要］

ホスフェニトインの臨床的意義

監修 東北大学大学院 医学系研究科 てんかん学分野
教授 中里 信和

劇薬　処方箋医薬品[注)]

抗けいれん剤

薬価基準収載

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者［11.1.7 参照］
＊2.3 タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、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、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビシスタット、ドラビリン、ルラシドン、リルピビリン・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、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル 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、カボテグラビルを投与中の患者［10.1 参照］

＊ホストイン電子添文 2022年9月改訂（第1版）

Nobelpharma

ホスフェニトインの臨床的意義

ホスフェニトインはフェニトインの水溶性プロドラッグであり、ホストイン® 静注750mgはpH8.5～9.1、浸透圧比（生理食塩液に対する比）約1.9の注射剤*です。2010年に日本てんかん学会、日本小児神経学会からの厚生労働大臣宛の**承認要望**を経て開発・発売された抗けいれん剤です。

＊2022年9月改訂（第1版）

【効能又は効果】

○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

てんかん発作の発現抑制は、重積状態のみならず、脳外科手術周術期や意識障害を有する患者において、治療予後を左右するためにきわめて緊急性が高いと判断されます。このような臨床現場において、ホスフェニトインは用いられます。

ホスフェニトインはてんかん重積状態に対する治療、脳外科手術時や頭部外傷等意識障害時のてんかん発作発現抑制の適応を有しており、発作治療、発作抑制というてんかん薬物療法の2つの柱として、今後も臨床での評価を蓄積していくものと考えております。

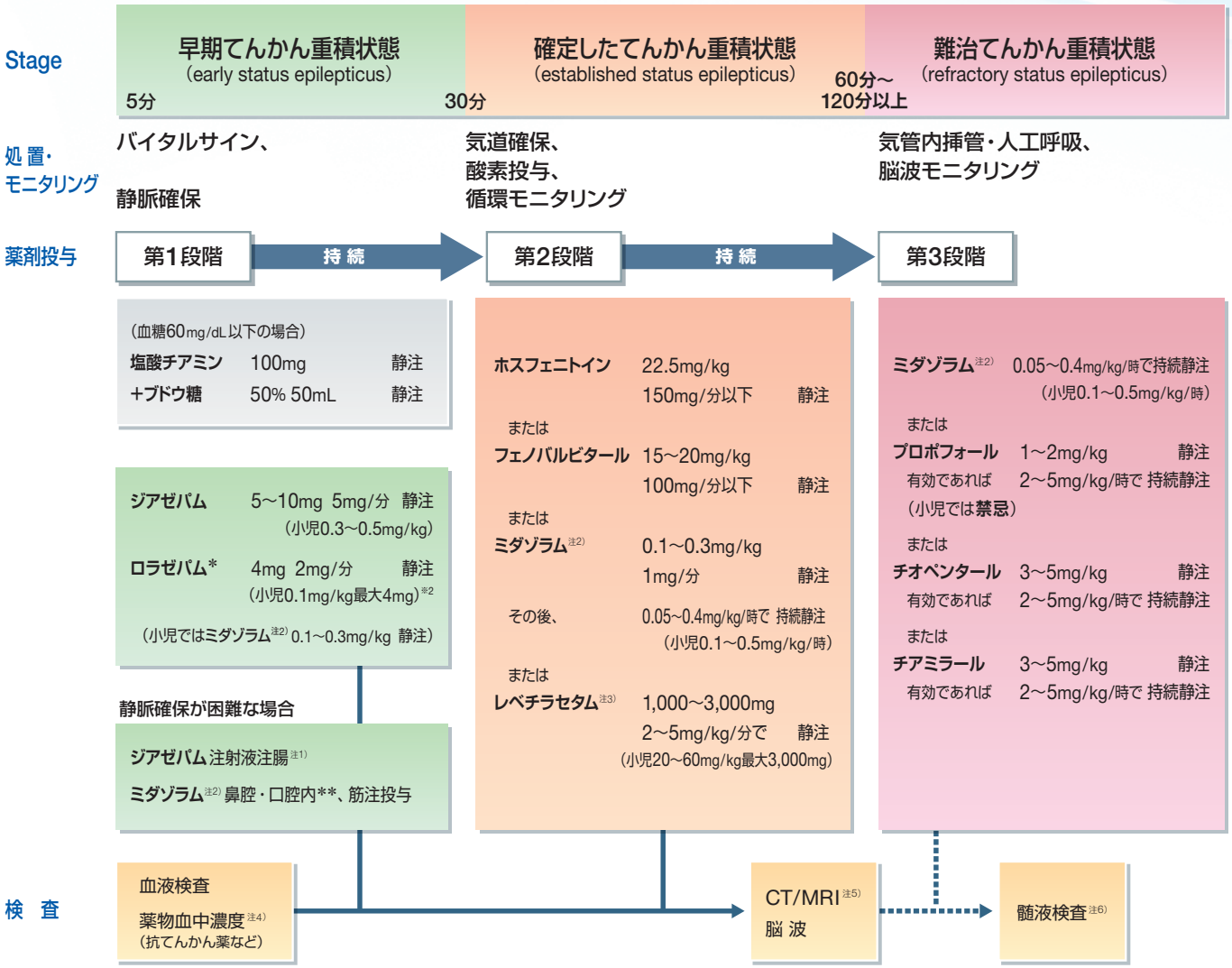
監修：東北大学大学院 医学系研究科 てんかん学分野 教授　**中里 信和**

第8章　てんかん重積状態

CQ8-2　けいれん性てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

要約　図1に、けいれん性てんかん重積状態での治療フローチャートを示す。

図1. てんかん重積状態の治療フローチャート（文献1)～5)より作成）



文献 1) Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus : a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011 ; 134 (Pt 10): 2802-2818.
文献 2) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012 ; 17(1): 3-23.
文献 3) Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Zawadzka M, et al. Current treatment of convulsive status epilepticus-a therapeutic protocol and review. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014 ; 46(4): 293-300.
文献 4) Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. Lancet Neurol. 2015 ; 14 (6): 615- 624.
文献 5) 大澤真木子. けいれん重積の治療. 脳と発達. 2007 ; 39(3): 185-192.

注1）ジアゼパム注射液注腸の用量は10～30mg（小児では0.2～0.5mg/kg）（保険適用外）.
注2）ミダゾラムを鼻腔・口腔内，筋注投与する場合は0.5%注射液を10mg（小児では0.3mg/kg）使用する（保険適用外）. 静注・持続静注する場合は0.1%注射製剤が保険適用である. ミダゾラム0.1%注射製剤の添付文書での投与量は，静脈投与0.15mg/kg. 持続投与0.1～0.4mg/kg/時となっている. 全身麻酔療法では適宜増減する.
注3）てんかん重積状態には保険適用外である.
注4）てんかん治療中であれば服用中の抗てんかん薬血中濃度を確認する. また，けいれん誘発性薬物（テオフィリンなど）の過量が疑われる場合は可能であれば血中濃度を確認する.
注5）必要に応じて頭部MRIまたはCTを行い原因を検索する. 必要があれば急性症候性発作に準じて治療を開始する. 心因性発作の鑑別や治療効果の判定のために持続脳波モニタリングができれば理想的であるが，困難であっても，治療後にてんかん重積状態が終息しているか脳波で確認することが望ましい.
注6）髄膜炎・脳炎などが疑われる症例は髄液検査を行う. 髄液一般，培養，顕鏡などのほかに，後に抗神経抗体などの検索ができるように一部を冷凍保存することが望ましい.
*：ロラゼパム静注製剤は、2017年12月現在、わが国では未発売である。※1

日本神経学会監修：てんかん診療ガイドライン2018, p.77-78, 医学書院, 2018 KD

※1　ロラゼパム静注は2018年9月に「てんかん重積状態」の効能・効果で承認されました。
※2　ロラゼパム静注の小児投与の用法・用量：通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05mg/kg（最大4mg）を静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1mg/kgを超えないこと。
**：ミダゾラム口腔用液は2020年9月に「てんかん重積状態」の効能又は効果で承認されました。

ご使用に際しては、各製品の添付文書にて効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報の詳細をご確認ください。

ホスフェニトイン投与後の血漿中総フェニトイン濃度の推移

安全性、有効性及び薬物動態の検討（国内第Ⅲ相試験/NPC-06第Ⅲ相試験）

対　　象　2歳以上のてんかん重積状態の患者、てんかん発作頻発状態の患者、血中総フェニトイン濃度を急速に上げる必要のある患者、脳外科手術後患者及び頭部外傷患者　47例

投与方法　てんかん重積状態の患者、てんかん発作頻発状態の患者、血漿中総フェニトイン濃度を急速に上げる必要のある患者に対して、初回投与として、18又は22.5mg/kgを3mg/kg/分の速度で静脈内投与（ただし、150mg/分を超えない）した。
維持投与として、5又は7.5mg/kg/日を1mg/kg/分の速度で静脈内投与した。
脳外科手術後患者および頭部外傷患者は、初回投与として、15又は18mg/kgを1mg/kg/分の速度で静脈内投与した。
維持投与として、5又は7.5mg/kg/日を1mg/kg/分の速度で静脈内投与した。

評価項目　**主要評価項目**：（1）有害事象（注射部位事象を含む）発現頻度及び程度
（2）血漿中総フェニトイン濃度（本剤負荷投与直前、投与終了後10分、20分、1時間、2時間、4時間）
副次評価項目：安全性、有効性

解析計画　（1）安全性の解析においては、投与目的別、年齢区分別等に区分し、集計した。
（2）薬物動態の解析においては、投与薬剤の濃度について、年齢区分ごとに、測定時点ごとの要約統計量を算出した。また、患者ごとにC_{max}、AUC_t、t_{max}、$t_{1/2}$、クリアランス、分布容積を求め、年齢区分ごとに要約統計量を算出した。
分散分析の有意水準は両側5%、交互作用については両側10%とした。ただし、プロフィール解析の交互作用の検討では、両側5%とした。信頼区間は両側とし、信頼水準を95%とした。

利益相反　本試験はノーベルファーマ株式会社の支援を受けて行われた。

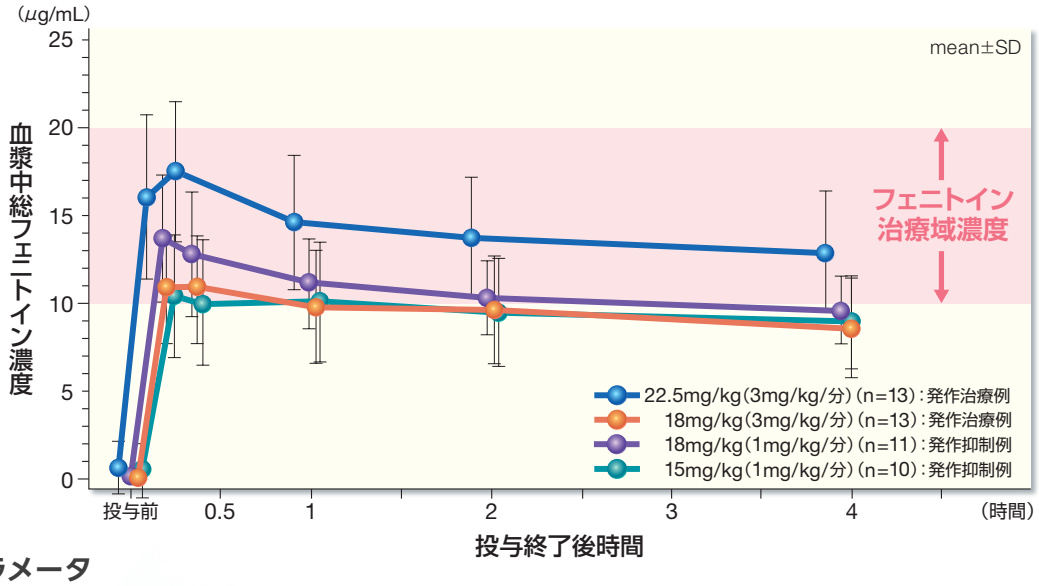
副 作 用［主要評価項目］

副作用は47例中29例（61.7%）に発現し、主なものは血圧低下8例（17.0%）、浮動性めまい5例（10.6%）、眼振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。
注射部位事象の副作用は、5例において紅斑2件、腫脹1件、圧痛2件、内出血2件、および、硬結1件が認められ、程度はいずれも軽度と判定された。重篤な副作用、投与中止例、死亡例は報告されなかった。

血漿中総フェニトイン濃度の推移［主要評価項目］

いずれの投与量においても、投与開始後ピークに達し、その後下記の通り推移した。

発作治療及び発作抑制例



薬物動態パラメータ

対象疾患	発作治療		発作抑制	
投与量	18mg/kg	22.5mg/kg	15mg/kg	18mg/kg
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#	29.4 ± 15.0

#：n=9　　mean ± SD

ホスフェニトインは
フェニトインの水溶性プロドラッグです。

健康成人男性におけるホスフェニトインナトリウムとフェニトインナトリウムの静脈内投与時の薬物動態比較並びに安全性及び忍容性の確認（国内第Ⅰ相試験）

対　　象｜日本人健康成人男性　12例

試験方法｜クロスオーバー二重盲検法にてフェニトイン注射液250mgあるいはその等モル用量に相当するホスフェニトイン注射液375mgを30分かけて静脈内投与し、忍容性を検討した。忍容性は、被験者がVAS（Visual Analogue Scale, 0cm：症状なし～10cm：極度の痛み）で判定した。また、375mg、563mg及び750mg単回静脈内投与における血漿中総フェニトイン、血漿中遊離フェニトイン、血漿中総ホスフェニトイン及び血漿中遊離ホスフェニトインの薬物動態を検討した。

投与方法｜フェニトイン注射液あるいはホスフェニトイン注射液を注射用生理食塩液で4倍に希釈し、シリンジポンプを用いて静脈内投与した。フェニトイン注射液を先行投与した2例は試験継続されなかったため、ホスフェニトイン注射液投与例は10例。

評価項目｜**主要評価項目**：（1）血漿中総フェニトイン・遊離フェニトインの薬物動態　（2）注射部位事象の「疼痛」のVAS最大スコア等
副次評価項目：（1）薬物濃度推移の図示等（2）注射部位の疼痛のプロフィール等

解析計画｜注射部位の「疼痛」、「灼熱感」、「そう痒感」、「腫脹」、「紅斑」及び「圧痛」の6項目の最大スコア、注射部位の症状合計スコア及び所見合計スコアについて、投与群ごとに要約統計量及び95％両側信頼区間を求めた。所見（腫脹、紅斑、圧痛）の程度については治験責任（分担）医師が0：なし～10：重症までの11段階で評価した。

利益相反｜本試験はノーベルファーマ株式会社の支援を受けて行われた。

有害事象

本剤375～750mgを投与した延べ33例中16例（48.5％）に有害事象が認められた。主な有害事象は、浮動性及び回転性めまい6例（18.1％）、異常感5例（15.1％）、頭痛3例（9.1％）、注射部位そう痒感、鼻咽頭炎、眼振の2例（6.1％）であった。
投与中止に至った有害事象は、注射部位疼痛（中等度）2例であった。
重篤な副作用、死亡例は報告されなかった。

主要評価項目の結果

（1）血漿中総フェニトインの薬物動態等：血漿中総フェニトイン、遊離フェニトインの薬物動態は以下の通りであった。

薬物動態	投与薬剤	C_{max}（μg/mL）	AUC_t（μg・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
総フェニトイン	FOS	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
遊離フェニトイン	FOS	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：フェニトイン注射液　FOS：ホスフェニトイン注射液　　mean±SD

（2）注射部位事象の「疼痛」のVAS最大スコア

注射部位の症状（被験者による評価）

項 目	VAS最大スコア（mean±SD）	
	PHT群（n=12）	FOS群（n=10）
疼　痛	6.36 ± 2.98	0.00 ± 0.00
灼熱感注）	1.63 ± 2.61	0.00 ± 0.00
そう痒感注）	0.40 ± 0.72	0.08 ± 0.25

PHT：フェニトイン注射液　FOS：ホスフェニトイン注射液　　注）副次評価項目　VAS最大スコア：投与開始後～投与72時間までのVASスコアの最大値

承認時評価資料／第Ⅰ相試験（臨床薬物動態試験）

4.効能又は効果
○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

6.用法及び用量　通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法及び用量にて投与すること。
〈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22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/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5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
〈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15～18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/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5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
〈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1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

ホストイン電子添文 2022年9月改訂（第1版）より

ホスフェニトインナトリウムの使用にあたっては、電子添文をご確認ください

日本標準商品分類番号　871132　〔薬価基準収載〕

劇薬・処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

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〉

貯 法：2～8℃で保存　有効期間：2年

承 認 番 号	22300AMX00594000	薬価基準収載年月	2011年11月
販売開始年月	2012年1月	再審査結果年月	2020年 9 月

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 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者［11.1.7参照］

＊**2.3** タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、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、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビシスタット、ドラビリン、ルラシドン、リルピビリン・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、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル 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、カボテグラビルを投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 1バイアル（10mL）中	ホスフェニトインナトリウム750mg （ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg）
添加剤	トロメタモール121.1mg　塩酸 適量　注射用水

3.2 製剤の性状

性状	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）

4. 効能又は効果

○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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法及び用量にて投与すること。

〈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22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/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5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

〈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15～18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/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5～7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

〈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1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。［9.1.1-4、9.2、9.3、9.8.1、11.1.7参照］

7.2 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。

7.3 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。［12.参照］

7.4 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。

7.5 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。

7.6 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［11.1.7参照］

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。［9.1.1、9.8.2参照］

8.3 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。［9.1.4、9.1.5、9.2、9.3、11.1.4、11.1.5、11.1.12参照］

8.4 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。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。

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こと。［11.1.10参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。また、心停止、呼吸停止が起こりやすい。［7.1、8.2、11.1.7参照］

9.1.2 低血圧のある患者

心停止、呼吸停止が起こりやすい。［7.1、11.1.7参照］

9.1.3 心疾患のある患者

心停止、呼吸停止が起こりやすい。［7.1、11.1.7参照］

9.1.4 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。［7.1、8.3、11.1.7参照］

9.1.5 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。［8.3、11.1.4参照］

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。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。［7.1、8.3、11.1.7、11.1.12、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。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。［7.1、8.3、11.1.5、11.1.7、16.6.1参照］

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。

（1）妊娠中にフェニトイン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。

（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。

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。

（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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト、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。

9.7 小児等

2歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 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。心抑制、呼吸抑制が起こりやすい。［7.1、11.1.7参照］

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］

＊10. 相互作用

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。［16.4参照］

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・コビシスタット （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 （ラツーダ） ［2.3 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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素（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） ［2.3参照］	リルピビリンの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（CYP3A）誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン（オデフシィ配合錠）[2.3参照]	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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素（CYP3A）及びP糖蛋白誘導による。
ビクテグラビルナトリウム・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）[2.3参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性がある。	
＊ ダルナビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（シムツーザ配合錠）[2.3参照]	ダルナビル、コビシ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・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド（ゲンボイヤ配合錠）[2.3 参照]	エルビテグラビル、コビシ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・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル（スタリビルド配合錠）[2.3参照]	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	
ソホスブビル・ベルパタスビル（エプクルーサ配合錠）[2.3参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの血漿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）[2.3参照]	これらの薬剤の血漿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。
ドルテグラビル・リルピビリン（ジャルカ配合錠）[2.3参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの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（CYP3A）誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。
＊ カボテグラビル（ボカブリア）[2.3参照]	カボテグラビルの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	フェニトインのUGT1A1誘導作用による。

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 ボリコナゾール 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。
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	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。
＊ ポサコナゾール		フェニトインのUGT1A4及び／又はP糖蛋白誘導による。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある（注1）。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)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
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 テガフール製剤 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 ＊ 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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
主にCYP3A4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 ブラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル（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）。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ＊ リバーロキサバン ミラベグロン レンバチニブ等		フェニトイン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 ＊ ダビガトラン等		フェニトインのP糖蛋白誘導による。
シクロスポリン		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。
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	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
＊ドルテグラビル ＊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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(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。	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。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、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。
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-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
＊ロルラチニブ	(1)ALT及びASTが上昇するおそれがあるので、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、肝機能検査を実施する等の十分な観察を行うこと。 (2)ロルラチニブ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(CYP3A)誘導による。
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。
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。

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。

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。

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、抗核抗体陽性等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 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、9.1.5参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)
著しいAST、ALT、γ-GTPの上昇や黄疸が認められた場合には、投与を中止すること。[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 心停止、心室細動、呼吸停止(いずれも頻度不明)
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。[2.2、7.1、8.1、9.1.1-4、9.2、9.3、9.8.1参照]

11.1.8 強直発作(頻度不明)

11.1.9 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹(いずれも頻度不明)

11.1.10 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]

11.1.11 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た場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.12 急性腎障害、間質性腎炎(いずれも頻度不明)[8.3、9.2参照]

11.1.13 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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
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上昇	AST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

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。[7.3参照]

13. 過量投与

13.1 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。

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、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。

14.1.2 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

15.1.5 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。

22. 包装

10mL [1バイアル]×2

●詳細は電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

＊2022年9月改訂(第1版)
FOS-02-AU

【文献請求先及び問い合わせ先】
ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
フリーダイヤル：0120-003-140
受付時間：平日9:00～18:00(土・日、祝日、会社休日を除く)

Nobelpharma

製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1－17－24

FOS-02-AU
2022年10月作成