

2023年1月作成（第10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 2018(2019年更新版)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) 注意一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
販売開始年月日	販売開始年月日:2012年1月17日
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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24 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) 医療関係者向けWEBサイト: https://nobelpark.jp/

本IFは、2023年1月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<http://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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

略語表	1	7. 排泄	35
I . 概要に関する項目		8. トランスポーターに関する情報	35
1. 開発の経緯	2	9. 透析等による除去率	35
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	35
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	35
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	Ⅷ . 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	36
6. RMPの概要	3	2. 禁忌内容とその理由	36
Ⅱ . 名称に関する項目		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	37
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	42
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
Ⅲ . 有効成分に関する項目		10. 過量投与	52
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	53
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	53
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	Ⅸ . 非臨床試験に関する項目	
Ⅳ . 製剤に関する項目		1. 薬理試験	54
1. 剤形	6	2. 毒性試験	55
2. 製剤の組成	6	X . 管理的事項に関する項目	
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	57
4. 力価	6	2. 有効期間	57
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	57
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	57
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	57
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	6. 同一成分・同効薬	57
9. 溶出性	15	7. 国際誕生年月日	57
10. 容器・包装	15	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	57
11. 別途提供される資材類	15	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	57
12. その他	15	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	58
V . 治療に関する項目		11. 再審査期間	58
1. 効能又は効果	16	12. 投薬期間制限に関する情報	58
2. 効能又は効果に関連する注意	16	13. 各種コード	58
3. 用法及び用量	17	14. 保険給付上の注意	58
4. 用法及び用量に関連する注意	18	ⅩI . 文献	
5. 臨床成績	19	1. 引用文献	59
Ⅵ . 薬効薬理に関する項目		2. その他の参考文献	60
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	24	ⅩII . 参考資料	
2. 薬理作用	24	1. 主な外国での発売状況	61
Ⅶ . 薬物動態に関する項目		2. 海外における臨床支援情報	65
1. 血中濃度の推移	26	ⅩIII . 備考	
2. 薬物速度論的パラメータ	32	1. 調剤・服薬支援に際して臨床診断を行うに あたっての参考情報	67
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32	2. その他の関連資料	67
4. 吸収	33		
5. 分布	33		
6. 代謝	34		

略語表

AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC _t	最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC _∞	無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
C _{max}	最高血漿（血清）中濃度 (Maximum plasma (serum) concentration)
CK	クレアチンキナーゼ
CL	クリアランス (Clearance)
CYP	シトクロムP450 (cytochrome P450)
CV	変動係数
ED ₅₀	50%有効量 (Effective Dose 50)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
h	時間
Ig	免疫グロブリン
IV	静脈注射 (intravenous injection)
LD ₅₀	50%致死量 (Lethal Dose 50)
n	例数
p-HPPH	5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin
PHT	フェニトイン又はフェニトイン注射液
pKa	酸解離定数
PT	基本語 (Preferred Term)
SD	標準偏差
t _{1/2}	消失半減期
TEN	中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis)
t _{max}	最高血漿(血液)中濃度到達時間(C _{max} 到達時間)
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
Vd	分布容積
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

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、原薬であるフェニトイン自体が弱酸性かつ水に難溶性であるため、プロピレングリコール及びエタノールを加え、同時に水酸化ナトリウムでpHを高め、ナトリウム塩の形で可溶化している。その結果、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である。ホスフェニトインナトリウム注射液はフェニトインをリン酸化してナトリウム塩とすることによりpH 8.5～9.1、浸透圧比（生理食塩液に対する比）が約1.9となっている。

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。2020年9月には、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第14条第2項第3号イからハマでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、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に有用性が認められている。（「V.5. 臨床成績」の項参照）
- (2) 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。

【重大な副作用】

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

てんかん重積状態の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で安全性を評価した26例における主な副作用（発現率10%以上）は、血圧低下5件（19.2%）、眼振、浮動性めまい各4件（15.4%）、尿中蛋白陽性3件（11.5%）であった。

脳外科手術又は頭部外傷の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で安全性を評価した 21 例における主な副作用（発現率 5%以上）は、血圧低下 3 件（14.3%）、発熱、口喝、ALT 増加、肝機能異常各 2 件（9.5%）であった。

3. 製品の製剤学的特性

- (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。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (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。（「Ⅳ. 1. (4) 製剤の物性」の項参照）
- (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。（「Ⅳ. 7 調整法及び溶解後の安定性」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適性使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材 ノーベルファーマ株式会社 医療関係者向け WEB サイト https://nobelpark.jp/ （「ⅩⅢ. 備考」の項参照） 患者向け資材 くすりのしおり （「Ⅹ. 5 患者向け資材」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

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

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）

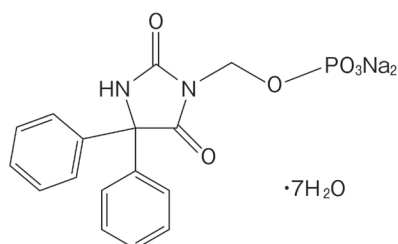
(2) 洋名（命名法）

Fosphenytoin Sodium Hydrate（JAN）

(3) ステム

hydantoin derivatives : -toin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₁₃N₂Na₂O₆P·7H₂O

分子量 : 532.34（無水物として 406.24）

5. 化学名（命名法）又は本質

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

略号 : FOS

記号番号 : NPC-06（開発記号）

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 を溶かすのに 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	規格内であった
加速試験	40±2	75±5	暗所	6 ヶ月	規格内であった
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、規格外 となった。
	25±2	—	D65 ランプ	120 万 lux・hr	規格内であった

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、澄明性、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、定量法

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

定量法：HPLC 法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

溶液

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色ガラスバイアル

性状：無色～微黄色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：8.5 ～ 9.1

浸透圧比：約 1.9（生理食塩液を 1 として）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：確認中

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ホストイン静注 750mg
有効成分	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)
添加剤	トロメタモール 121.1mg 塩酸 適量 注射用水

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

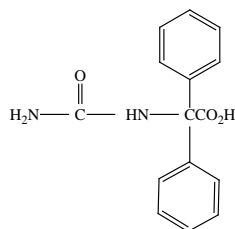
該当しない

4. 力価

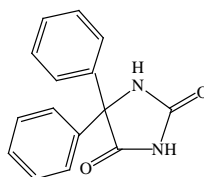
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

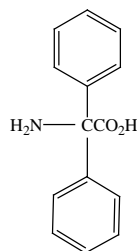
保存中に生成する可能性のある分解生成物



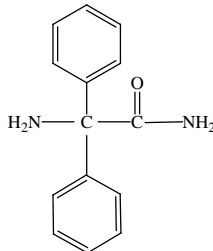
ジフェニルヒダントイン酸



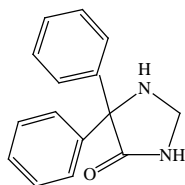
フェニトイン



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

6. 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	光		
長期保存試験	5±3℃	暗所	24 ヶ月	規格内であった
加速試験	25±2℃	暗所	6 ヶ月	規格内であった
苛酷試験 (温度)	30±2℃	暗所	6 ヶ月	類縁物質の一部が増加して規格外となった。
苛酷試験 (光)	25±2℃	D65 ランプ	120 万 lux・hr	規格内であった
苛酷試験 (凍結・融解)	-20±5℃で凍結後、 24±1 時間保存。次に凍結した本剤を 5±3℃下で 24±1 時間保存で融解。	暗所	凍結・融解 繰り返し 6 回	規格内であった

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℃)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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。

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 輸液	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
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

配合薬剤名	試験項目	保存時間（時間）			
		開始時	1	6	24
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 輸液	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®-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	100.1

2022 年 9 月現在の販売名。試験施行時以降 2022 年 9 月までに販売中止となった薬剤は一覧表から削除した。

8. 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	微赤色澄明	微赤色澄明	微赤色澄明	微赤色澄明	微赤色澄明	
			pH	7.13	7.12	7.12	7.10	7.14	
			残存率(%)	100.0	99.5	99.9	100.0	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	微赤色澄明	微赤色澄明	微赤色澄明	微赤色澄明	微赤色澄明	
			pH	7.23	7.23	7.23	7.22	7.21	
			残存率(%)	100.0	100.1	100.3	99.7	100.0	
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	98.8	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	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	100.37	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750mg1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
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			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。

2022年9月現在の販売名。試験施行時以降2022年9月までに販売中止となった薬剤は一覧表から削除した。

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

9. 溶出性

該当しない

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

10mL [1 バイアル]×2

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

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

○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

（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. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

フェニトインの経口投与で発作がコントロールされているてんかん患者が、経口投与できなくなった場合には、再び経口投与が可能になるまでの一時的な期間のみ、血中フェニトイン濃度が低下しないように本剤を代替することが明確になるように設定した。なお、国内では、3日間を超えて連用した経験はない。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の国内臨床試験成績（第Ⅲ相臨床試験¹⁾の対象患者選択基準「年齢2歳以上」に基づいて記載した。

① てんかん重積状態

国内第Ⅲ相試験¹⁾において22.5mg/kgの初回投与で安全性及び有効性が確認できた。

てんかん重積状態及びてんかん発作頻発状態の発作治療症例に対しては、速やかに発作を抑制する必要があることから、確実な治療域血中濃度を確保する必要があるが、投与速度が速すぎる場合、急激な血中濃度の上昇により過量投与となった海外の例と同様の副作用（「過量投与」の項参照）が懸念されることから、投与速度を設定した。

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

国内第Ⅲ相試験成績¹⁾より、血漿中総フェニトイン濃度は用量に依存して上昇し、15mg/kg及び18mg/kgの両投与量で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が示唆され、安全性が確認されたことから設定した。

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

フェニトイン経口投与で発作がコントロールされているてんかん患者が、経口投与できなくなった場合には、血中フェニトイン濃度が低下しないように、非経口的にフェニトイン投与する必要がある。海外の臨床試験成績²⁾では、経口フェニトイン薬の1.5倍量の本剤を投与したとき同レベルの血漿中総フェニトイン値が示されたことから設定した。

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

- 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。

(解説)

- 7.1 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。
- 7.2 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。
- 7.3 血中フェニトイン濃度の治療域は約 10～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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え、記載した。
- 7.4 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。
- 7.5 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 ($406.24 \div 274.25 = 1.48$)。
- 7.6 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。

5. 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。

評価資料/ 参考資料	試験番号 実施国	対象/年齢/例数 (試験デザイン)
評価資料	NPC-06-01 日本	健康成人男性 35 例/20~37 歳 (国内第Ⅰ相試験 (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)
評価資料	NPC-06-02 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 47 例/2~86 歳 (国内第Ⅲ相試験: 非盲検)
参考資料	982-01 米国	健康成人男性 25 例/19~35 歳 (単盲検、無作為化、単回投与)
参考資料	982-02 米国	健康成人男性 12 例/20~31 歳 (単盲検、無作為化、クロスオーバー、単回投与)
参考資料	982-03 米国	健康成人男性 28 例/18~44 歳 (非盲検、単回投与)
参考資料	982-06 米国	健康成人男性/22~40 歳 (非盲検、無作為化、単回投与)
参考資料	982-07 米国	健康成人男性、腎及び肝疾患患者 各 4 例/24~68 歳 (非盲検、単回投与)
参考資料	982-11 米国	健康成人男性 9 例/20~31 歳 (非盲検、無作為化、3 群クロスオーバー、単回投与)
参考資料	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)
参考資料	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)
参考資料	982-18 米国	健康成人男性 20 例/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)
参考資料	982-20 米国	健康成人男性 12 例/18~49 歳 (無作為化、二重盲検、3 群クロスオーバー、単回投与)
参考資料	982-24 米国	健康成人男性 12 例/20~42 歳 (無作為化、非盲検、3 群クロスオーバー、単回投与)
参考資料	982-27 米国	健康成人男性/21~42 歳 (非盲検、単回投与)
参考資料	982-05 米国	てんかん患者 43 例/20~73 歳 (非盲検)
参考資料	982-10 米国	てんかん患者 6 例/20~61 歳 (非盲検)
参考資料	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)
参考資料	982-14 米国	脳外科患者/16~98 歳 (非盲検)
参考資料	982-15 米国	脳外科患者 116 例/15~89 歳 (二重盲検、無作為化、並行群間)
参考資料	982-16 米国	てんかん重積状態患者 54 例/5~75 歳 (非盲検、投与速度漸増)
参考資料	982-21 米国	てんかん患者 52 例/16~73 歳 (二重盲検、並行群間、単回投与)
参考資料	982-22 米国	てんかん患者/16~80 歳 (非盲検、単回投与)
参考資料	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 112 例/18~80 歳 (二重盲検、並行群間、単回投与)
参考資料	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 115 例/新生児~16 歳 (非盲検)

(2) 臨床薬理試験

＜国内第 I 相試験 (NPC-06-01) ³⁾＞

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

注意：本剤の承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

有効性及び安全性に関する試験

＜てんかん重積状態（国内第Ⅲ相試験（NPC-06-02）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。主な副作用（10%以上）は、血圧低下 5 件（19.2%）、眼振、浮動性めまい各 4 件（15.4%）、尿中蛋白陽性 3 件（11.5%）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。主な副作用（5%以上）は、血圧低下 3 件（15.0%）、発熱、口渇、ALT 増加各 2 件（9.5%）であった。

(5) 患者・病態別試験

（「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」の項参照）

(6) 治療的使用

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

① てんかん重積状態を対象とした使用成績調査（終了）

試験の目的	てんかん重積状態に本剤を使用した患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録連続調査方式
症例数	447 例（目標症例数 400 例以上）
調査期間	2012 年 4 月～2015 年 3 月
主な評価項目	安全性 副作用、臨床検査値異常ほか 有効性 判定基準（てんかん重積状態が消失した、又は、発作回数が 50%以上減少したものを）を基に、「有効、無効、判定不能」の 3 区分で評価し、「有効」の症例比率を有効率とした。
主な試験結果 （再審査終了時）	安全性 収集された 447 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例は 30 例（6.7%）で、主な副作用は、血圧低下 6 例（1.3%）、落ち着きのなさ 3 例（0.7%）であった。 有効性 安全性解析対象症例（447 例）から、有効性解析対象除外症例 16 例を除外した 431 例が解析対象とされた。判定不能例 14 例を除外した結果、本調査における有効率は 94.5%（394/417 例）であった。

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に関する使用成績調査（終了）

試験の目的	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に、本剤を使用した患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録連続調査方式
症例数	1,171 例（目標症例数 1,000 例以上）
調査期間	2012 年 4 月～2015 年 3 月
主な評価項目	安全性 副作用、臨床検査値異常ほか 有効性 判定基準（本剤投与前に発作なしの場合は、本剤投与開始から 5 日後までの間に 1 回も発作がなかったもの、本剤投与前に発作ありの場合は、本剤投与前後のてんかん発作の頻度、けいれん性又は非けいれん性の別、種類を考慮したとき、本剤による予防効果が認められたもの）を基に、「有効、無効、判定不能」の 3 区分で評価し、「有効」の症例比率を有効率とした。
主な試験結果 （再審査終了時）	安全性 収集された 1,171 例から安全性解析対象除外症例 1 例を除外した 1,170 例が解析対象とされた。副作用発現症例は 34 例（2.9%）で、主な副作用は、肝機能異常 12 例（1.0%）、ALT 増加 5 例（0.4%）であった。 有効性 安全性解析対象症例（1,170 例）から、有効性解析対象除外症例 43 例を除外した 1,127 例が解析対象とされた。判定不能例 29 例を除外した結果、本調査における有効率は 98.2%（1,078/1,098 例）であった。

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に関する使用成績調査（終了）

試験の目的	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を行った患者を対象に本剤を使用した患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録連続調査方式
症例数	45 例（目標症例数 50 例以上）
調査期間	2012 年 4 月～2015 年 3 月
主な評価項目	安全性 副作用、臨床検査値異常ほか 有効性 判定基準（本剤投与前後のてんかん発作の頻度、けいれん性又は非けいれん性の別、種類を考慮したとき、本剤によりてんかん発作が減少したか、又は、変わらなかったもの）を基に、「有効、無効、判定不能」の 3 区分で評価し、「有効」の症例比率を有効率とした。
主な試験結果 （再審査終了時）	安全性 収集された 45 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例は 3 例（6.7%）で、副作用は、傾眠、血圧異常及び血小板数減少が各 1 例であった。 有効性 安全性解析対象症例（45 例）から、有効性解析対象除外症例 11 例を除外した 34 例が解析対象とされた。判定不能例 4 例を除外した結果、本調査における有効率は 100%（30/30 例）であった。

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

該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の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^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)}

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¹²⁾

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¹³⁾

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 75mg/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¹⁴⁾

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

(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) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性

<国内第 I 相試験³⁾>

健康成人に本剤 750 mg[#]を 25 mg/分又は 75 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±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 mg

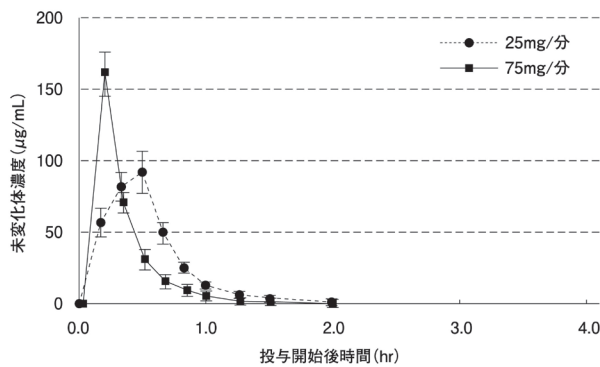


図 1 本剤 750 mg を静脈内投与した時の未変化体濃度の推移

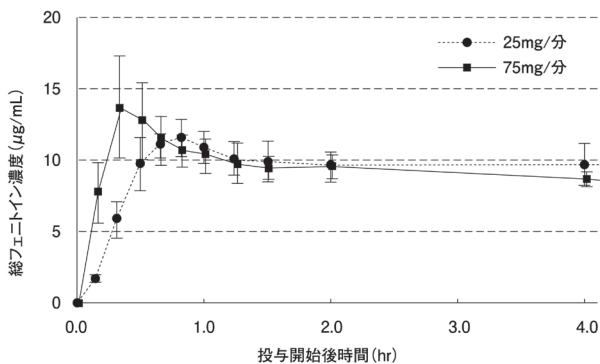


図 2 本剤 750 mg を静脈内投与した時の総フェニトイン濃度の推移

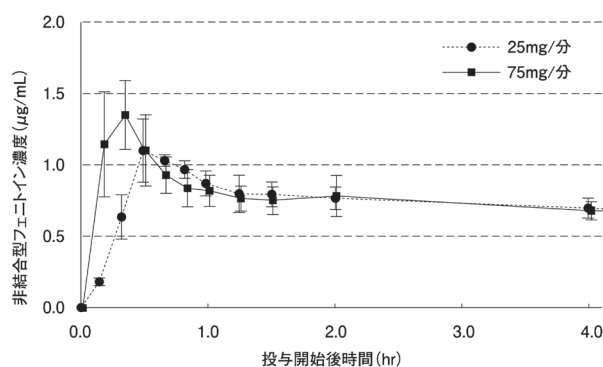


図3 本剤750 mgを静脈内投与した時の非結合同型フェニトイン濃度の推移

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
非結合同型 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
非結合同型 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

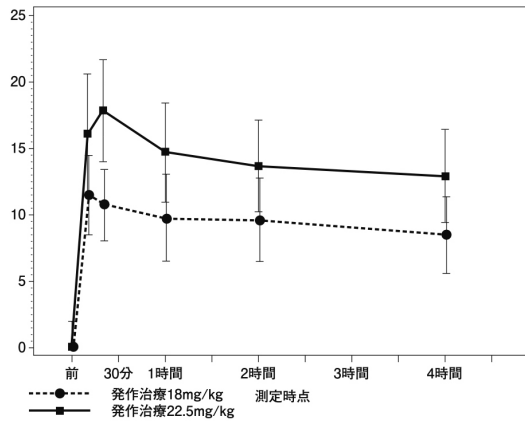
(平均±標準偏差)

2) 患者

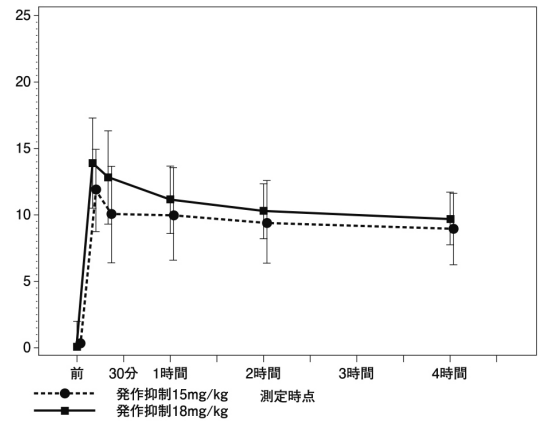
<国内第Ⅲ相試験¹⁾>

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. 9. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照)

3) 腎不全患者、肝硬変の患者

<外国における臨床試験^{15,16)}>

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

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]

(3) 中毒域

眼振は血中総フェニトイン濃度が $20 \mu\text{g/mL}$ 前後でみられ、運動失調は $30 \mu\text{g/mL}$ で、精神症状は $40 \mu\text{g/mL}$ 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。

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。

(4) 食事・併用薬の影響

<外国における臨床試験¹⁷⁾>

健康成人9名（平均体重77.2kg）を対象にジアゼパム 10 mg を5分間で静脈内投与した10分後に本剤 1,125 mg[#]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1,125 mg

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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

(5) 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

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析¹⁸⁾

(1) 解析方法

「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因

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)

4. 吸収

該当しない（本剤は静注用製剤である）

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性¹⁹⁾

経口フェニトイン薬を1日150～700mg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²⁰⁾

経口フェニトイン薬を1日200mg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²¹⁾

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²²⁾

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²²⁾

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。

(6) 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

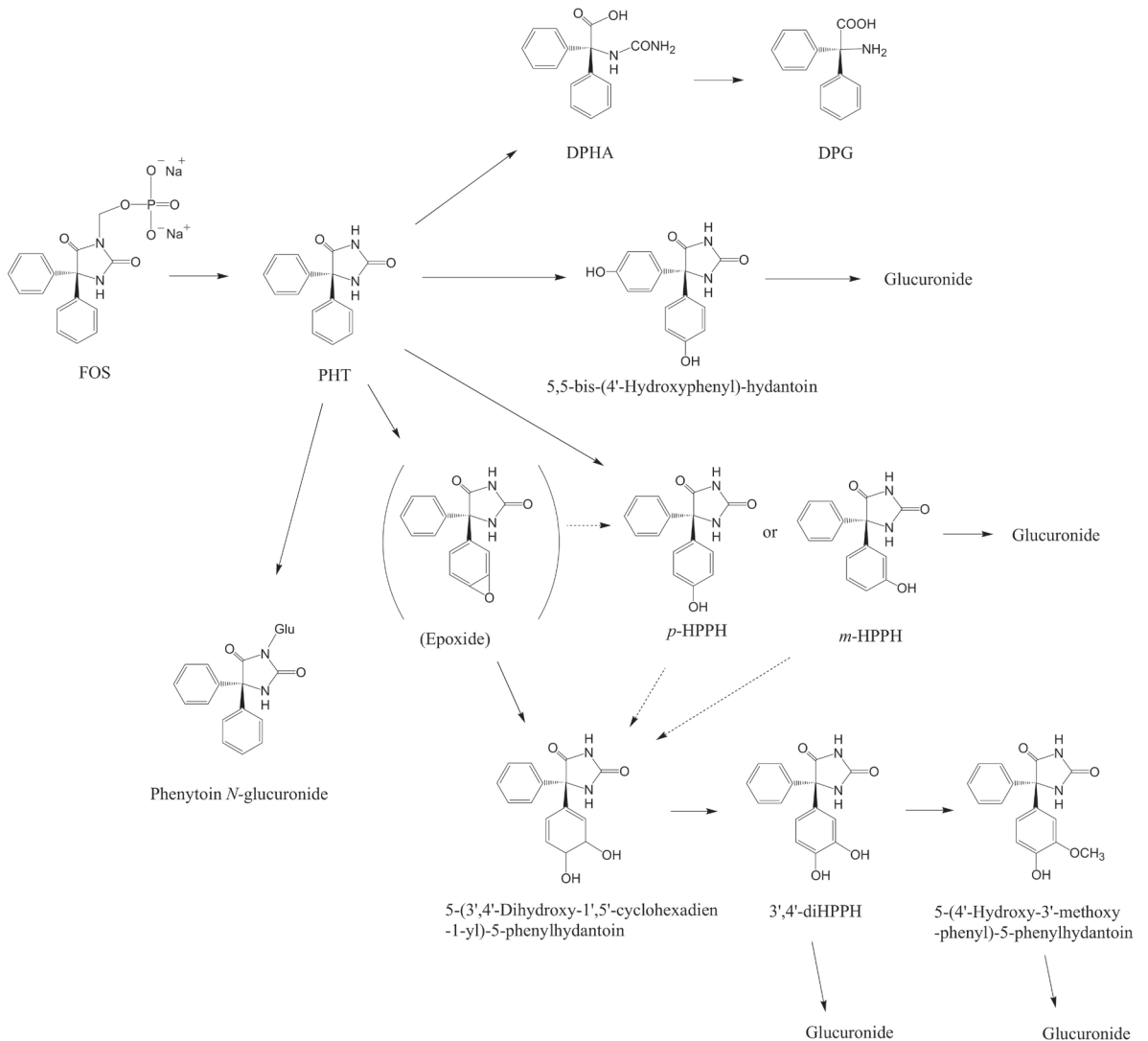
15～22.5 mg/kg 初回投与終了10分後。平均±標準偏差

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 ^{23, 24)}

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 (CYP 等) の分子種、寄与率 ^{25, 26)}

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国における臨床試験^{27,28)}>

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²⁷⁾>

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

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。またホスフェニトインの血漿中の半減期は約 15 分である。よって、フェニトインの透析患者での除去率を下記に示す。

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。その結果、開始前の血中濃度 30.8 μ g/mL が開始 21 時間後に 7.3 μ g/mL、23 時間後に 3.5 μ g/mL となった²⁹⁾。

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 時間で行った。透析前後での減少率は 21 \pm 4 (S.D.) %であった³⁰⁾。

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 39.3 μ g/mL が、23.2 μ g/mL となった³¹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

「VII. 1. (2) .3) 腎不全患者、肝硬変の患者」を参照すること。

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 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）、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、リルピピリン、ニルマトレルビル・リトナビル、リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ピクテグラビル・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、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 ジソプロキシル、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジパスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルピピリン、カボテグラビルを投与中の患者 [10. 1 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原則同一の記載とした。

2.1 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。

2.2 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。

2.3 国内で販売されているホスホジエステラーゼ・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、効能又は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дена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денаフィル、バルдена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）、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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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」を参照すること。

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 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]

（解説）

8.1 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、心抑制、呼吸障害があらわれた場合、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。

- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 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、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。
- 8.5 長期投与例で小脳萎縮があらわれることがあることから記載した。

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 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。

(解説)

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

9.1.1、9.1.2、9.1.3 心停止には投与速度が関与していると考えられており、「7.用法及び用量に関連する注意 7.1」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。

- 9.1.4 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。
- 9.1.5 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。
- 9.1.6 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シン（チロキシシン、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。
- 9.1.7 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。

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

腎機能障害患者では、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。

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

肝機能障害患者では、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) 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。

- (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。

(解説)

妊婦への作用は、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。

9.5.1 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^{32, 33, 34, 35, 36, 37)}）を記載した。

9.5.2 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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト²¹⁾、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)

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。

(7) 小児等

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。

(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。

(8) 高齢者

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]

(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。また、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。

7. 相互作用

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 CYP2C9²⁵⁾ 及び一部 CYP2C19²⁶⁾ 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³⁸⁾。[16.4 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) 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。
リルピピリン (エジュラント) [2.3 参照]	リルピピリンの血中濃度が低下することがある。	
ニルマトレルビル・リ トナビル (パキロビッド) [2.3 参照]	ニルマトレルビル及びリトナビルの血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。	
リルピピリン・テノホ ビル アラフェナミ ド・エムトリシタピ ン (オデフシィ配合錠) [2.3 参照]	リルピピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 及び P 糖蛋白誘導による。
ビクテグラビルナトリ ウム・エムトリシタピ ン・テノホビル アラ フェナミド (ビクトル 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 ピン・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。	

(シムツォザ配合錠) [2.3 参照]		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。
エルビテグラビル・コ ビシスタット・エムト リシタピン・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 リシタピン・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 ピピリン (ジャルカ配 合錠) [2.3 参照]	ドルテグラビル及びリルピピリン 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。

(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		(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、非結合同型

		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。
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 ボサコナゾール	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。 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。
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) 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 ジアゾキシド	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。 機序は不明である。

シスプラチン ビンカルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン ピガバトリン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	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)。	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	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある（注2）。	機序は不明である。
カスポファンギン		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-ベンゾキノニ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。

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。

（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。

(2) その他の副作用

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

(解説)

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。頻度不明は海外の市販後の自発報告に基づく。

◆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	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	
肝胆道系障害	注射部位腫脹	1	1	2.1	
	肝機能異常 (肝機能障害)	3	3	6.4	
臨床検査	肝機能異常 (肝機能障害)	3	3	6.4	
	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	
	歩行障害	5	5	10.6	
	頭痛	1	1	2.1	
	頭痛	1	1	2.1	
	眼振	4	4	8.5	
	傾眠	1	1	2.1	
精神障害	振戦	2	2	4.3	
	落ち着きのなさ (不穏の悪化)	1	1	2.1	
皮膚および皮下組織障害	落ち着きのなさ (不穏の悪化)	1	1	2.1	
	水疱	8	6	12.8	
	口唇炎 (口角炎)	1	1	2.1	
	そう痒症	1	1	2.1	
	陰部そう痒症	3	3	6.4	
	全身性そう痒症	1	1	2.1	
血管障害	皮膚腫脹 (擦過部位腫脹)	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

◆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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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]

(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なわないことを記載した。

10. 過量投与

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。

(解説)

13.1 症状

本剤の米国添付文書を基に、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に記載されている症状を分けて記載した。

13.2 処置

国内フェニトインナトリウム注射液の添付文書を参考に記載した。

11. 適用上の注意

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。

(解説)

14.1 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。

また、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。

14.2 投与に際しては、「用法及び用量」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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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 : 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、15.1.2、15.1.4、15.1.5 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。

15.1.3 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。

(2) 非臨床試験の基づく情報

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

1) 中枢系に対する作用³⁹⁾

体重 27.3~32.8g の CD-1 系雄性マウスに生理食塩液、溶媒、ホスフェニトインナトリウム、フェニトインナトリウム (モル換算同等量の用量) を腹腔内投与後 30、60、及び 0 分、2、3、4 時間に、呼吸数、全身症状、握力、針金上移動能力、痛覚刺激反応、体温を観察した。

ホスフェニトインナトリウム投与群では、50mg/kg では影響が観察されなかったが、100、200、500、1000mg/kg と投与量を増量すると、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。

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 時間には消失した。

フェニトインナトリウム投与群では、33mg/kg では影響が観察されなかったが、69、134、337、675mg/kg と投与量を増量すると、ホスフェニトインナトリウム投与群と同様に、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。

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。

2) 平滑筋収縮に対する作用⁴⁰⁾

摘出臓器 (①ヒスタミンによるモルモット小腸収縮、②アセチルコリンによるマウス小腸収縮、③ エピネフリンによるラット精囊収縮、④セロトニンによるラット結腸収縮) を用いて薬物誘発平滑筋収縮に対するフェニトインナトリウムの作用を検討したところ、各収縮物質による平滑筋収縮に対して弱い抑制作用を示した。

3) 循環器系に対する作用⁴¹⁾

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 60mg/kg 又はフェニトインナトリウム 40mg/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。

4) 消化器系に対する作用^{42, 43)}

体重 100±10g 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。

5) その他の作用⁴⁰⁾

抗炎症作用

ラット (平均体重 130g) にホスフェニトインナトリウム 50mg/kg 又は 100mg/kg を経口投与し、1

時間後に右側足蹠にカラゲニンを注入し、その3時間後及び5時間後に肢の体積を測定して抗炎症作用を検討したところ、抗炎症作用は認められなかった。

鎮痛作用

マウス（体重20～25g）に、16時間絶食後にホスフェニトインナトリウム2.5mg/kgを腹腔内投与1時間後にフェニルキノロンを経口投与し、ライジングテストにより鎮痛作用を検討した。また、雌性ラット（体重100～150g）に20%醸造用酵母を肢に注入し、その1時間後にホスフェニトインナトリウム50mg/kgを経口投与し、圧刺激鎮痛閾値測定により鎮痛効果を検討した。いずれの試験においても、鎮痛作用は認められなかった。

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 (30分)	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 (30分)	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

(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) 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1000 µg/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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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^{32,33)}

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³⁴⁾

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、100 mg/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、50 mg/kg/day 以上で妊娠期間の延長がみられた。新生児では、100 mg/kg/day で生存率及び体重の減少、50 mg/kg/day 以上で耳介開展、歯芽萌出の早期化、行動変化として 100 mg/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。

(6) 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、75 mg/mL、又はフェニトインナトリウム 6.7、16.9、33.7、50 mg/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 0.1 mL 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 16.9 mg/mL 以上で生理食塩液より強い刺激性が認められた。

(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：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

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」を参照すること

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 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

7. 国際誕生年月日

1996年8月5日（米国）

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：2011年7月1日

承認番号：22300AMX00594000

薬価基準収載年月日：2011年11月25日

販売開始年月日：2012年1月17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

再審査結果通知年月日：2020年9月9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号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2011年7月1日～2019年6月30日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	包装	HOT（13桁） 番号	薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システムコード
ホストイン 静注 750mg	2V	1209372010101	1132401A1020	1132401A1020	622093701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：第Ⅲ相試験（安全性、有効性及び薬物動態の検討）
（2014年3月24日承認、申請資料概要5.3.5.2-1）
- 2) Leppik, IE, et al. Neurology. 1990;40:456-460 (PMID : 2314588)
- 3) 社内資料：第Ⅰ相試験（臨床薬物動態試験）（2014年3月24日承認、申請資料概要5.3.1.2-1）
- 4) Swinyard EA. J. Am. Pharma. Assoc. Sci. 1949;38:201-204 (PMID : 18119733)
- 5) Swinyard EA, et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952;106:319-330 (PMID : 13000628)
- 6) Goodman LS, et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953;108:168-176 (PMID : 13062087)
- 7) Rall TW & Schleifer LS. GOODMAN & GILMAN' s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990;436-462
- 8) Korey SR. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951;76:297-299 (PMID : 14827905)
- 9) Esplin DW. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957;120:301-323 (PMID : 13476353)
- 10) Toman JEP. Neurology. 1951;1:444-460 (PMID : 14899586)
- 11) Ensor CR, et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959;100:133-135 (PMID : 13634061)
- 12) Wamil AW, et al. Eur. J. Pharmacol. 1994;271:301-308 (PMID : 7705430)
- 13) Rundfeldt C, et al. Neuropharmacology. 1990;29:845-851 (PMID : 2293063)
- 14) Walton NY, et al. Epilepsy Res. 1988;2:79-86 (PMID : 3197690)
- 15) 社内資料：外国臨床試験（2011年7月1日承認、CTD 2.5.3.5.1）
- 16) Aweeka F, et al. Am. Soc. Clin. Pharm. Ther. 1989;152(PIIK-2)
- 17) 社内資料：外国臨床試験（2011年7月1日承認、CTD 2.5.3.6.1）
- 18) 田中潤, 他. TDM 研究. 2011;28:s195
- 19) Vajda F, et al. Clin. Pharmacol. Ther. 1974;15:597-603 (PMID : 4841972)
- 20) 横地健治, 他. 日本新生児学会雑誌, 1981;17:325-332
- 21) 鈴木喜八郎, 他. 周産期医学, 1979;9:1259-1264
- 22) 木戸日出喜. 精神神経学雑誌, 1982;84:661-679
- 23) Chang T, et al. Antiepileptic Drugs Second Edition. 1982;209-226
- 24) Chang T, et al. Antiepileptic Drugs. 1972;149-162
- 25) Veronese ME, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991;175:1112-1118 (PMID : 2025243)
- 26) Bajpai M, et al. Drug Metab. Dispos. 1996;24:1401-1403 (PMID : 8971149)
- 27) 社内資料：外国臨床試験（2011年7月1日承認、CTD 2.5.3.4）
- 28) 社内資料：外国臨床試験（2011年7月1日承認、CTD 2.5.3.3.2）
- 29) 太田保之ほか：臨床精神医学. 1977;6:547-554
- 30) 平井美也ほか：脳と発達. 1983;15:153-154 (PMID : 6849706)
- 31) 森川則文ほか：臨床薬理. 1992;23:469-474
- 32) 社内資料：ラット受胎能・胚・胎児試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.6.1）
- 33) 社内資料：ラット胚・胎児試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.6.2）
- 34) 社内資料：ラット出生前・出生後試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.6.4）

- 35) Wolansky MJ, et al. Neurotoxicol. Teratol. 2005;27:299-310 (PMID : 15734280)
- 36) Minck DR, et al. Teratology. 1991;43:279-293 (PMID : 1675495)
- 37) Vorhees CV. Neurotoxicol. Teratol. 1987;9:235-241 (PMID : 3627087)
- 38) Faucette SR, et al. Drug Metab. Dispos. 2004;32:348-358 (PMID : 14977870)
- 39) 社内資料：安全性薬理試験（2011年7月1日承認、CTD 2.4.2.3）
- 40) Graziani G, et al. Arzneim. Forsch. 1983;33:1161-1168 (PMID : 6685494)
- 41) 社内資料：安全性薬理試験（2011年7月1日承認、CTD 2.4.2.3）
- 42) Caspary WF, et al. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1972; 274:146-153 (PMID : 4262276)
- 43) Taguchi H, et al. Acta Med. Okayama. 1971;25:551-566 (PMID : 4264433)
- 44) 社内資料：単回投与毒性試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.2）
- 45) 社内資料：反復投与毒性試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.3）
- 46) 社内資料：遺伝毒性試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.4）
- 47) 社内資料：局所刺激性試験（2011年7月1日承認、CTD 2.6.6.7.1）

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

外国における本剤の先発品の許可国数は2011年現在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。

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	販売中	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。

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る。

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22.5 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。

〈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。

〈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	効能又は効果	用法及び用量	
		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	効能又は効果	用法及び用量	
		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	効能又は効果	用法及び用量	
		成人	小児
ノルウェー	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	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。 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。	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。 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。 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報(オーストラリア分類)

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D	Drug 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.

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は、以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

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。

- (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) 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²¹⁾、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

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (CEREBYX- fosphenytoin sodium injection, solution Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc 2022年5月)	<p>WARNING</p> <p>CARDIOVASCULAR RISK ASSOCIATED WITH RAPID INFUSION RATES</p> <p>The rate of intravenous CEREBYX administration should not exceed 150 mg phenytoin sodium equivalents (PE) per minute in adults and 2 mg PE/kg/min (or 150 mg PE/min, whichever is slower) in pediatric patients because of the risk of severe hypotension and cardiac arrhythmias.</p> <p>Careful cardiac monitoring is needed during and after administering intravenous CEREBYX. Although the risk of cardiovascular toxicity increases with infusion rates above the recommended infusion rate, these events have also been reported at or below the recommended infusion rate. Reduction in rate of administration or discontinuation of dosing may be needed.</p> <p>Cardiovascular Risk Associated with Rapid Infusion</p> <p>Rapid intravenous administration of CEREBYX increases the risk of adverse cardiovascular reactions, including severe hypotension and cardiac arrhythmias. Cardiac arrhythmias have included bradycardia, heart block, QT interval prolongation, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation which have resulted in systole, cardiac arrest, and death. Severe complications are most commonly encountered in critically ill patients, elderly patients, and patients with hypotension and severe myocardial insufficiency. However, cardiac events have also been reported in adults and children without underlying cardiac disease or comorbidities and at recommended doses and infusion rates.</p> <p>The rate of intravenous CEREBYX administration should not exceed 150 mg phenytoin sodium equivalents (PE) per minute in adults and 2 mg PE/kg/min (or 150 mg PE/min, whichever is slower) in pediatric patients.</p> <p>Although the risk of cardiovascular toxicity increases with infusion rates above the recommended infusion rate, these events have also been reported at or below the recommended infusion rate.</p> <p>As non-emergency therapy, intravenous CEREBYX should be administered more slowly.</p> <p>Because of the risks of cardiac and local toxicity associated with IV CEREBYX, oral phenytoin should be used whenever possible.</p> <p>Because adverse cardiovascular reactions have occurred during and after infusions, careful cardiac and respiratory monitoring is needed during and after the administration of intravenous CEREBYX. Reduction in rate of administration or discontinuation of dosing may be needed.</p> <p>Pediatric Use</p> <p>CEREBYX is indicated for the treatment of generalized tonic-clonic status epilepticus and prevention and treatment of seizures occurring during neurosurgery in all pediatric age groups.</p> <p>Because rapid intravenous administration of CEREBYX increases the risk of adverse cardiovascular reactions, the rate of administration should not exceed 2 mg PE/kg/min (or 150 mg PE/min, whichever is slower) in pediatric patients.</p>

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

参照先

ノーベルファーマ株式会社 医療関係者向け WEB サイト

<https://nobelpark.jp/>

