

* 2025年12月改訂(第4版)
* 2024年2月改訂(第3版)

貯法：2～8℃で保存
有効期間：2年

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

抗けいれん剤
ホスフェニトインナトリウム注射液

ホストイン® 静注750mg

Fostoin® 750mg for Injection

日本標準商品分類番号	
871132	
承認番号	22300AMX00594000
販売開始	2012年1月

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)、マシテンタン、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、イサプロコナゾニウム硫酸塩、エンシトレルビル フマル酸、ミフェプリストン・ミソプロストール、ニルマトレルビル・リトナビル、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、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、レナカパビルナトリウムを投与中の患者[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に注意すること。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¹⁾、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CYP2C9²⁾及び一部CYP2C19³⁾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⁴⁾。[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) マシテンタン (オプスミット) チカグレロル (プリリント) 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 (ラツェダ) リルビピリン (エジュラント) * イサブコナゾニウム硫酸塩 (クレセンバ) * * エンシトレルビル フマル酸 (ゾコーバ) [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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* ミフェプリストン・ミソプロストール (メフィーゴ) [2.3 参照]	ミフェプリストンの代謝が促進され、血中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあるので、本剤の影響がなくなるまで投与しないこと。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導による。
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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。
リルピビルン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン (オデフシイ配合錠) [2.3 参照]	リルピビルン及びテノホビル 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・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド (シムツァ配合錠) [2.3 参照]	ダルナビル、コビススタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド (ゲンボイヤ配合錠) [2.3 参照]	エルビテグラビル、コビススタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
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・リルピビルン (ジャルカ配合錠) [2.3 参照]	ドルテグラビル及びリルピビル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。
* レナカバビルナトリウム (シュンレンカ) [2.3 参照]	レナカバビルの血漿中濃度が低下するため、レナカバビルの効果が減弱し、レナカバビルに対する耐性が発現する可能性がある。	フェニトインの強いCYP3A、P-gp及び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 ポリコナゾール スチリベントール	(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) カルバマゼピン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) 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) バルプロ酸の血中濃度が低下することがある(注2)。 (4) バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	(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。 (4) 機序は不明である。
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 ポサコナゾール	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 オメブラゾール 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 エソメブラゾール 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	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 アバルタミド 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 ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	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 レボチロキシシン等		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れと考えられている。
ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下することがある。	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。
アルペンダゾール	アルペンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に本剤750mgを25mg/分又は75mg/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。

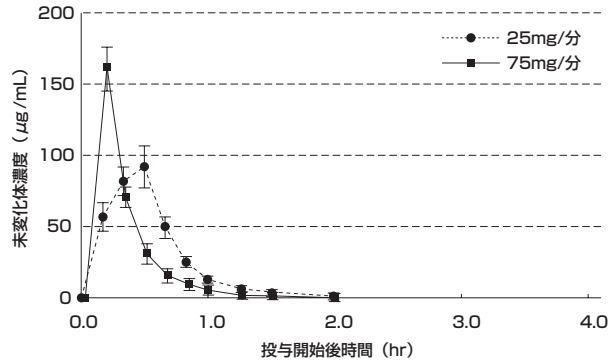


図1 血漿中の未変化体濃度

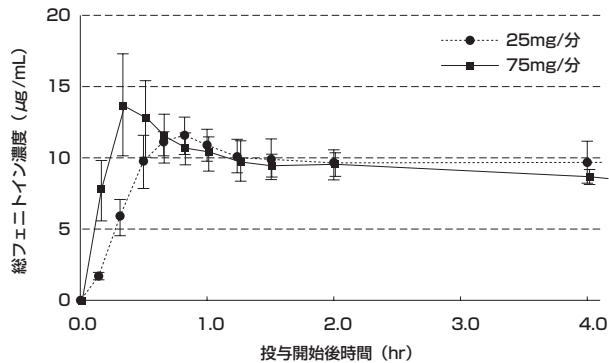


図2 総フェニトイン濃度

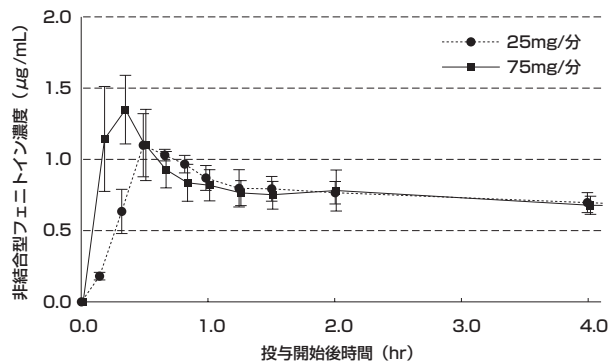


図3 非結合型フェニトイン濃度

表1 本剤750mg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} (μg/mL)	AUC _t (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	75mg/分	161 ± 15	50.4 ± 4.9	0.17 ± 0.00	0.30 ± 0.07
	25mg/分	90 ± 15	56.1 ± 6.3	0.53 ± 0.07	0.28 ± 0.04
総フェニトイン	75mg/分	13.7 ± 3.5	283 ± 33	0.33 ± 0.00	16.5 ± 1.8
	25mg/分	11.8 ± 1.2	290 ± 59	0.75 ± 0.09	15.7 ± 3.9
非結合型フェニトイン	75mg/分	1.33 ± 0.24	19.8 ± 1.3	0.30 ± 0.08	16.4 ± 2.2
	25mg/分	1.14 ± 0.16	19.9 ± 3.8	0.53 ± 0.07	17.3 ± 3.5

(平均±標準偏差)

健康成人に本剤375mg(10名、平均体重64.5kg)及びフェニトインナトリウム注射液250mg(10名、平均体重63.9kg)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⁵⁾。

表2 本剤375mg及びフェニトインナトリウム注射液250mg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} (μg/mL)	AUC _t (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
総フェニトイン	本剤	5.97 ± 0.70	104 ± 27	0.82 ± 0.17	12.6 ± 2.9
	PHT	7.60 ± 1.99	118 ± 32	0.45 ± 0.11	16.0 ± 3.8
非結合型フェニトイン	本剤	0.46 ± 0.08	5.36 ± 1.72	0.77 ± 0.16	15.9 ± 3.8
	PHT	0.55 ± 0.16	6.93 ± 2.45	0.43 ± 0.09	17.7 ± 5.5

PHT：フェニトインナトリウム注射液 (平均±標準偏差)

16.3 分布

日本人患者における血漿中フェニトインの蛋白結合率は85.7~88.1%であり、年齢により大きな差異は認められなかった⁶⁾。

16.4 代謝

本剤投与後に、アルカリホスファターゼによりフェニトインの他、ホルムアルデヒド及びリン酸塩が生成し、ホルムアルデヒドはすみやかにギ酸塩に変化する。フェニトインは、主としてCYP2C9により代謝を受け²⁾、また一部CYP2C19によっても代謝を受ける³⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

本剤投与後、体内でホスフェニトインは2時間以内にフェニトインにほぼ完全に変換され、フェニトインは、肝で主として5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-HPPH) 及びそのグルクロン酸抱合体に代謝され、尿中に排泄される。尿中には未変化体のホスフェニトインは検出されず、フェニトインは投与量の2%未満であった^{7),8)}。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態(外国人)

健康成人、肝硬変患者及び腎不全患者各4例に、本剤375mg(投与速度12.5mg/分)を投与したときの血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁹⁾。[9.2、9.3 参照]

パラメータ	健康成人	肝硬変	腎不全
C _{max} (μg/mL)	4.20 ± 0.62	4.41 ± 1.33	4.59 ± 1.20 ^a
t _{1/2} (h)	21.3 ± 4.8	26.5 ± 11.2	17.6 ± 5.0
AUC _t (μg · h/mL)	62.2 ± 9.4	50.4 ± 11.1	59.9 ± 17.4

a : n=3、(平均±標準偏差)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジアゼパムとの併用(外国人)

健康成人9名(平均体重77.2kg)を対象に本剤(1,125mg)とジアゼパム(10mg)を静脈内に併用投与した時、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^{10)~12)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(非盲検試験)

〈てんかん重積状態〉

てんかん重積状態の患者26例を対象に、非盲検下で、本剤18又は22.5mg/kgを3mg/kg/分(150mg/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7.5mg/kgを1mg/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⁶⁾。

〈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〉

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18mg/kgを1mg/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7.5mg/kgを1mg/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(14.3%)、発熱、口渇、ALT増加、肝機能異常各2件(9.5%)であった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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。

18.1.2 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^{13)~16)}。

18.1.3 フェニトインは神経膜を安定化し¹⁷⁾、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation (PTP)を抑制する¹⁸⁾。

18.2 抗けいれん作用

18.2.1 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を阻止することによるものと考えられている^{16),19)}。

18.2.2 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²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

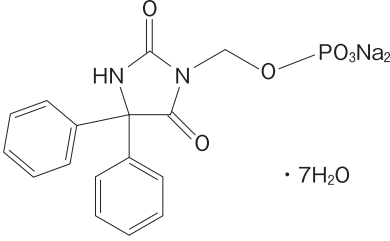
一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物 (Fosphenytoin Sodium Hydrate)

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

分子式：C₁₆H₁₃N₂Na₂O₆P · 7H₂O

分子量：532.34(無水物として406.24)

化学構造式：



性状：白色～微黄色の固体である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

22. 包装

10mL[1バイアル]×2

23. 主要文献

- 1) 鈴木喜八郎, 他：周産期医学. 1979; 9: 1259-64
- 2) Veronese ME, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1991; 175: 1112-8
- 3) Bajpai M. : Drug Metab Dispos. 1996; 24: 1401-3
- 4) Faucette SR, et al. : Drug Metab Dispos. 2004; 32: 348-58
- 5) 社内資料：第Ⅰ相試験(臨床薬物動態試験)(2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.2.2)
- 6) 社内資料：第Ⅲ相試験(安全性、有効性及び薬物動態の検討)(2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.3.5、2.7.6.2.1)
- 7) 社内資料：漸増投与臨床薬物動態試験(RR744-00086)(2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.2.2、2.7.2.3.7)
- 8) 社内資料：フェニトイン対照臨床薬物動態試験(RR744-00152)(2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.2.2、2.7.2.3.7)
- 9) Aweeka F, et al. : Am Soc Clin Pharm Ther. 1989; 152(PIIK-2)
- 10) Hussey EK, et al. : Pharm Res. 1988; S-214(PP1463)
- 11) Hussey EK, et al. : Pharmacotherapy. 1989 ACCP ABSTRACTS: 195-6(151E, 152E)
- 12) Hussey EK, et al. : Pharm Res. 1990; 7: 1172-6
- 13) Swinyard EA. : J Am Pharm Assoc. 1949; 38: 201-4
- 14) Swinyard EA, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1952; 106: 319-30
- 15) Goodman LS, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1953; 108: 168-76
- 16) Rall TW & Schleifer LS. : GOODMAN & GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990: 436-62
- 17) Korey SR. : Proc Soc Exp Biol Med. 1951; 76: 297-9
- 18) Esplin DW. : J Pharmacol Exp Ther. 1957; 120: 301-23
- 19) Toman JEP. : Neurology. 1951; 1: 444-60
- 20) Ensor CR, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1959; 100: 133-5

24. 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
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 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