

抗てんかん剤

劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 871139 |

貯法：室温保存
有効期間：5年

フェニトイン/フェノバルビタール配合錠

ヒダントール[®]D配合錠 ヒダントール[®]E配合錠 ヒダントール[®]F配合錠

HYDANTOL[®] COMBINATION TABLETS

| | 承認番号 | 販売開始 |
|------|---------------|---------|
| D配合錠 | 22100AMX01709 | 1959年8月 |
| E配合錠 | 22100AMX01696 | 1959年8月 |
| F配合錠 | 22100AMX01697 | 1959年8月 |

注1) 注意－習慣性あり

注2) 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、ヒダントイン系化合物又はバルピツール酸系化合物に対して過敏症の患者
- 2.2 重篤な心障害のある患者〔血圧降下や心拍数が減少するおそれがある。〕[9.1.4参照]
- 2.3 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.4 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.5 重篤な肺障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- 2.6 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕
- *2.7 ポリコナゾール、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、マシテンタン・タダラフィル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビシスタット、ドラビリン、イサブコナゾニウム、ルラシドン、エンシトレルビル、ミフェプリストン・ミソプロストール、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・エムトリシタピン、ピクテグラビル・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・エムトリシタピン・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・エムトリシタピン・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、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、レナカパビルを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | 1錠中の有効成分 | | | 添加剤 |
|----------------|----------------|--------------------|----------------------------|--|
| | フェニトイン (日局) | フェノバルビ タール (日局) | 安息香酸ナ リウムカフ ェイン (日局) | |
| ヒダントール D配合錠 | 16.667mg | 8.333mg | 16.667mg | 乳糖水和物、 バレイショデ ンプン、タル ク、ステアリ ン酸マグネシ ウム |
| ヒダントール E配合錠 | 20.833mg | 8.333mg | 16.667mg | |
| ヒダントール F配合錠 | 25mg | 8.333mg | 16.667mg | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 | 色 | 外形 | | | 識別コード | |
|----------------|----|----|------------|------------|------------|-------|----|
| | | | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) | | |
| ヒダントール D配合錠 | 素錠 | 白色 | | 9.1 | 3.8 | 250 | ◇D |
| | | | 9.1 | | | | |
| ヒダントール E配合錠 | 素錠 | 白色 | | 9.1 | 3.8 | 250 | ◇E |
| | | | 9.1 | | | | |
| ヒダントール F配合錠 | 素錠 | 白色 | | 9.1 | 3.8 | 250 | ◇F |
| | | | 9.1 | | | | |

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

通常成人1日6～12錠を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。
- 8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.1、9.8.2参照]
- 8.3 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。[9.1.5、9.2.2、9.3.2、11.1.5、11.1.6、11.1.12参照]
- 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.5 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
- 8.6 複視、視覚障害、眼振、白内障があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。[11.2参照]

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
呼吸抑制を起こすことがある。また、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、11.1.8参照]
 - 9.1.2 呼吸機能の低下している患者
呼吸抑制を起こすことがある。[11.1.8参照]
 - 9.1.3 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者
本剤の作用が強くなる可能性がある。
 - 9.1.4 心障害のある患者（重篤な心障害のある患者を除く）
血圧降下や心拍数が減少するおそれがある。[2.2参照]
 - 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、11.1.5参照]

- 9.1.6 消化性潰瘍のある患者
潰瘍が悪化するおそれがある。
- 9.1.7 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。
- 9.1.8 アルコール中毒のある患者
中枢抑制作用が増強される。
- 9.1.9 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者
精神依存及び身体依存を示すおそれがある。[11.1.4参照]
- 9.1.10 重篤な神経症の患者
依存を示すおそれがある。[11.1.4参照]
- 9.1.11 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
- 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
投与しないこと。症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。[2.3参照]
- 9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）
症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。[8.3、11.1.12参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。[2.4参照]
- 9.3.2 肝機能障害のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）
症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。[8.3、11.1.6参照]
- 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。妊娠中にフェニトイン、フェノバルビタールを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
- 9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り他の抗てんかん剤と併用しないことが望ましい。妊娠中にフェニトインを他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が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。
- 9.5.3 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
- 9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。
- 9.5.5 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。
- 9.5.6 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。
- 9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。フェノバルビタールはヒト乳汁中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。
- 9.8 高齢者
- 9.8.1 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、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。呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。[11.1.4、11.1.8参照]
- 9.8.2 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。[8.2参照]

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 |
|---|---|---|
| ポリコナゾール (ブイフェンド) [2.7参照] | (1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある。 (2) ポリコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。 | (1) ポリコナゾールが肝代謝を抑制する。 (2) フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。 |
| 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) * * マシテンタン・タダラフィル (ユバンシ配合錠) チカグレロル (ブリリンタ) アルテメテル・ルメファントリン (リアメット配合錠) ダルナビル・コピシスタット (プレジコビックス配合錠) ドラピリン (ピフェルトロ) * イサブコナゾニウム (クレセンバ) [2.7参照] | 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、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。 |
| ルラシドン (ラツェダ) * エンシトレルビル (ゾコーバ) [2.7参照] | | フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。 |
| * ミフェプリストン・ミソプロストール (メフィーゴ) [2.7参照] | 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、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。 |
| リルピピリン (エジュラント) [2.7参照] | 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) [2.7参照] | ニルマトレルビル及びリトナビルの血中濃度が低下し、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 | |

10. 相互作用

フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9及び一部CYP2C19で代謝され、また、CYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する。フェノバルビタールは、CYP3A等の誘導作用を有する。

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| 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 (オデフシ配合錠) [2.7参照] | 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、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。 |
| ビクテグラビル・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (ビクタルビ配合錠) [2.7参照] | ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。 | |
| ダルナビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (シムツァ配合錠) [2.7参照] | ダルナビル、コピ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・コピシスタット・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) [2.7参照] | エルビテグラビル、コピ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。 | |
| ソホスブビル・バルパタスビル (エプクルーサ配合錠) [2.7参照] | ソホスブビル及びバルパタスビルの血中濃度が低下することがある。 | |
| レジパスビル・ソホスブビル (ハーボニー配合錠) [2.7参照] | これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。 | フェニトインのP糖蛋白誘導作用による。 |
| ドルテグラビル・リルピピリン (ジャルカ配合錠) [2.7参照] | 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、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (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) [2.7参照] | カボテグラビルの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。 | フェニトイン、フェノバルビタールのUGT1A1誘導作用によると考えられる。 |
| * レナカパビル (シュンレンカ) [2.7参照] | レナカパビルの血中濃度が低下するため、効果が減弱し耐性発現のおそれがある。 | フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 誘導作用、P糖蛋白誘導作用及び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 |
|--|--|--|
| * * ゴニサミド トピラマート クロラムフェニコール タクロリムス テラプレビル ブリーパラセタム | (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。 タクロリムス、テラプレビルの機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。 |
| ルフィナミド | | (1)、(2) 機序不明 |
| クロバザム | (1) フェニトイン、フェノバルビタール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) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| スチリペントール | (1) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{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) スチリペントールが肝代謝を抑制する。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| 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作用による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| ネルフィナビル | | (1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序不明 (3) 機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用等が考えられている。 |
| * バルプロ酸 | (1) フェニトイン、フェノバルビタール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、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 (4) 機序不明 |
| 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、トランキライザー等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール MAO阻害剤 | 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | フェノバルビタールとの相加的中枢神経抑制作用による。 |
| | | 機序不明 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| 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 | (1) 相互に作用が 増強されること があるので、減 量するなど注意 すること。 (2) フェニトイン の血中濃度が上 昇することがあ る ^{注1)} 。 (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) フェノバ ルピタール との相加的 中枢神経抑 制作用によ る。 (2) 機序不明 (3) 本剤の肝 薬物代謝酵 素誘導作用 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) 本剤の肝薬 物代謝酵素誘 導作用による。 |
| メチルフェニデー ト | フェニトイン、フェ ノバルピタールの血 中濃度が上昇する ことがある ^{注1)} 。 | メチルフェニ デートが肝代謝 を抑制するため と考えられてい る。 |
| * CYP2C9又は CYP2C19を阻害 する薬剤 アミオダロン シメチジン スルファメトキ サゾール・トリ メトプリム チクロピジン 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 セリチニブ アシミニブ ニチシノン | 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。 |
| * * * 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 ジスルフィラム ジルチアゼム スルチアム パラアミノサリ チル酸 エソメプラゾール | | |
| 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 | | 機序不明 |
| テオフィリン アミノフィリン水 和物 | (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) 機序不明 (2) 本剤の肝薬 物代謝酵素誘 導作用による。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| ** ボラシデニブ | (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) ボラシデニブの 血中濃度が低下 することがある ^{注2)} 。 | (1) ボラシデニ ブのCYP2C9 誘導作用によ ると考えられ ている。 (2) 本剤の CYP1A2誘導 作用によると 考えられてい る。 |
| リファンピシン アパルタミド レテルモビル | フェニトインの血中 濃度が低下する ことがある ^{注3)} 。 | これらの薬剤の 肝薬物代謝酵素 誘導作用による。 機序不明 |
| 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 | | |
| イリノテカン | イリノテカンの活性 代謝物の血中濃度 が低下し、作用が 減弱することがあ るので、併用を避 けることが望まし い。 | 本剤の肝薬物代 謝酵素誘導作用 による。 |
| 主にCYP3Aの基 質となる薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イトラコナゾー ル イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル モンテルカスト 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)} 。 | 本剤の肝薬物代 謝酵素誘導作用 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 ミラベグロン レンバチニブ等 | | 本剤の肝薬物代 謝酵素誘導作用 及びP糖蛋白誘 導作用による。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| P糖蛋白の基質となる薬剤 グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ等 | これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。 | 本剤のP糖蛋白誘導作用による。 |
| 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 ポサコナゾール | | 本剤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誘導作用及び/又はP糖蛋白誘導作用による。 |
| シクロスポリン | | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用、又はフェニトインの吸収阻害作用が考えられている。 |
| 甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等 | | 機序不明 |
| 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。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。 |
| 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。 | 機序不明 |
| ドキシサイクリン | ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| 非脱分極性筋弛緩剤 バクロニウム等 | 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。 | 機序不明 |
| 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。 |
| 利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等 | 起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | 機序は不明であるが、高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させることがある。 |
| アセタゾラミド [11.2参照] | くる病、骨軟化症があらわれやすい。 | 本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| アセトアミノフェン | 本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノリンミンへの代謝が促進されると考えられている。 |
| * * コール酸 | 肝毒性のある胆汁酸異常代謝産物が増加することで、肝トランスアミナーゼの上昇が認められることがある。 | フェノバルビタールは、コレステロールから胆汁酸異常代謝産物の合成を促進する作用を有している。 |
| セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 | フェニトイン、フェノバルビタール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作用によると考えられている。 |

- 注1) フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。[7.、13.1、16.8.1、16.8.2参照]
- 注2) これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。
- 注3) 本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、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)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (いずれも頻度不明)

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

11.1.2 過敏症症候群 (頻度不明)

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

11.1.3 SLE様症状 (頻度不明)

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

11.1.4 依存性 (頻度不明)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、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、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状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。[9.1.9、9.1.10、9.8.1参照]

- 11.1.5 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]
- 11.1.6 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
劇症肝炎、著しいAST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3、9.3.2参照]
- 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 呼吸抑制（頻度不明）
[9.1.1、9.1.2、9.8.1参照]
- 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ることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 11.1.12 急性腎障害、間質性腎炎（いずれも頻度不明）
[8.3、9.2.2参照]
- 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

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

注1) 連用によりあらわれることがある。

注2) [8.6参照]

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

注4) [10.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

初期症状は、呼吸抑制、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候とし

て振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制、肺の合併症、腎障害により死亡することがある。[7.、10.2、16.8.1、16.8.2参照]

13.2 処置

炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

フェノバルビタールをラット及びマウスに長期間大量投与 (ラット: 25mg/kg、マウス: 75mg/kg) したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。

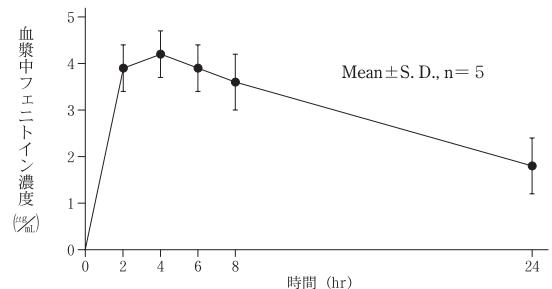
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

ヒダントールF配合錠8錠 (フェニトインとして200mg) を健康成人男子5名に食後単回経口投与して得られた薬物動態は下記のとおりである¹⁾。

| AUC (0-24hr) (hr・ μ g/mL) | Cmax (μ g/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|----------------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|
| 71.0±10.7 | 4.3±0.5 | 3.2±1.1 | 17.0±4.6 |

(Mean±S.D., n=5)



16.3 分布

16.3.1 血漿・血清蛋白結合率

フェニトイン: 約90% (in vitro、ヒト血漿、約20 μ g/mL、限外ろ過法)²⁾
フェノバルビタール: 約45% (in vitro、ヒト血清、約21~83 μ g/mL、限外ろ過法)³⁾

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝産物及び代謝経路

主として肝臓でフェニトイン^{4),5)}はフェニル基の一つが水酸化され、5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH) が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合され、フェノバルビタール⁶⁾はフェニル基が水酸化され、5-ethyl-5-(p-hydroxyphenyl) Barbituric acid (p-HPB) が生成した後、一部はグルクロン酸又は硫酸抱合される。

16.4.2 代謝酵素

フェニトイン：主としてCYP2C9及び一部CYP2C19⁷⁾ [10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

主として尿中

16.5.2 排泄率

フェニトイン投与後6日間における排泄率は、尿中に総HPPHとして96.9~99.0%、フェニトインとして0.4~0.7%、糞中に総HPPHとしてtrace~1.2%、フェニトインとして0.5%であった⁸⁾ (健康成人、フェニトイン100mg 1回経口投与)。フェノバルビタール投与後24時間における尿中排泄率は、フェノバルビタールとして25%、総p-HPBとして17%であった⁹⁾ (てんかん患者、フェノバルビタール30~90mg反復投与) (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

フェニトインはCYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有し、フェノバルビタールはCYP3A等の誘導作用を有する¹⁰⁾。[10.参照]

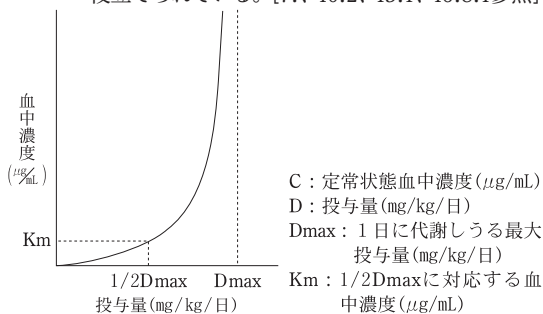
16.8 その他

16.8.1 有効血中濃度

てんかんの重症度の違いや症例によって違いはあるが、一般にフェニトインは10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (成人の強直間代発作)^{11),12)}が、また、フェノバルビタールは10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が目安として示されている¹³⁾。[7.、10.2、13.1、16.8.2参照]

16.8.2 投与量と血中濃度との関係

定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量の関係はMichaelis-Menten式 $[C = \text{Km} \cdot D / (D_{\text{max}} - D)]$ を用いた曲線 (図) で近似され、有効血中濃度付近では、投与量の増減が血中濃度に及ぼす影響は極めて大きい¹⁴⁾。また、定数 D_{max} 、 Km の個人差は大きく、さらに成人に比較して年少児ほど D_{max} の値は大きくなる¹⁵⁾。このため、フェニトインの血中濃度測定が、至適投与量の検討ないしは中毒症状発現防止に役立てられている。[7.、10.2、13.1、16.8.1参照]



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 フェノバルビタールは、最小電撃けいれん閾値上昇作用、ペンテトラゾールけいれん閾値上昇作用のほか、最大電撃けいれん抑制作用も示し、一方、フェニトインには前二者の作用はほとんど認められないが、最大電撃けいれんに対しては強い抑制作用を示す^{16),17)} (マウス、ラット)。

18.1.2 フェニトインとフェノバルビタールの併用効果を最大電撃けいれん法を用い、抗けいれん作用発現の有無と各薬物の血中濃度の関係から検討した結果、両薬物の薬力学的相乗作用が示唆された¹⁸⁾ (マウス、ウサギ)。

18.2 抗けいれん効果

ddY系雄性マウスを用い、最大電撃けいれん法によってヒダントールD配合錠、E配合錠、F配合錠の成分であるフェニトイン、フェノバルビタール及び安息香酸ナトリウムカフェインの経口投与による抗けいれん効果並びにそれらの配合効果を検討した。薬物は0.3% C.M.C.に懸濁して経口投与し、ED50、LD50並びに95%信頼限界はLitchfield-Wilcoxon法により算出した。

フェニトイン単独のED50は10.4mg/kg、フェノバルビタールは19.5mg/kgであったが、安息香酸ナトリウムカフェインは抗けいれん作用を示さなかった。フェニトイン、フェノバルビタールを配合した場合、ヒダントールF配合錠の配合比率を換算するとそのED50は13.87mg/kgであるが、実験によるED50は11.5mg/kgであり、またヒダントールD配合錠の配合比率の換算ED50は15.6mg/kgであるが、実験によるED50は12.8mg/kgで、フェニトイン、フェノバルビタールの配合による効果の増強を認めた¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 フェニトイン

一般名：フェニトイン (Phenytoin)

化学名：5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione

分子式： $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

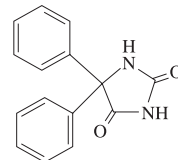
分子量：252.27

性状：白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。

エタノール (95) 又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

構造式：



融点：約296 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

19.2 フェノバルビタール

一般名：フェノバルビタール (Phenobarbital)

化学名：5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H) -trione

分子式： $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

分子量：232.24

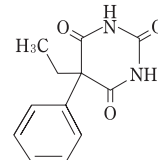
性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

飽和水溶液のpHは5.0~6.0である。

構造式：



融点：175~179 $^{\circ}\text{C}$

22. 包装

〈ヒダントールD配合錠〉

(瓶：バラ) 1,000錠

(PTP) 100錠 (10錠×10)

〈ヒダントールE配合錠〉

(瓶：バラ) 1,000錠

(PTP) 100錠 (10錠×10)

〈ヒダントールF配合錠〉

(瓶：バラ) 1,000錠

(PTP) 100錠 (10錠×10)

1,000錠 (10錠×100)

23. 主要文献

- 1) 藤永製薬社内資料：体内動態に関する資料
- 2) Hooper WD., et al. : Clin Pharmacol Ther. 1974 ; 15 : 276-282
- 3) Lous P. : Acta Pharmacol Toxicol. 1954 ; 10 : 147-165
- 4) Butler TC. : J Pharmacol Exp Ther. 1957 ; 119 : 1-11
- 5) Maynert EW. : J Pharmacol Exp Ther. 1960 ; 130 : 275-284
- 6) Butler TC. : J Pharmacol Exp Ther. 1956 ; 116 : 326-336
- 7) Bajpai M., et al. : Drug Metab Dispos. 1996 ; 24 : 1401-1403
- 8) Kohda Y., et al. : J Pharmacobiodyn. 1983 ; 6 : 46-55
- 9) Whyte MP. & Dekaban AS. : Drug Metab Dispos. 1977 ; 5 : 63-70
- 10) Faucette SR., et al. : Drug Metab Dispos. 2004 ; 32 : 348-358
- 11) Kutt H., et al. : JAMA. 1968 ; 203 : 969-972
- 12) 清野昌一：臨床精神医学. 1978 ; 7 : 269-281
- 13) Buchthal F., et al. : Arch Neurol. 1968 ; 19 : 567-572
- 14) 西原カズヨほか：医学のあゆみ. 1977 ; 103 : 810-812
- 15) 西原カズヨほか：医学のあゆみ. 1978 ; 107 : 512-514
- 16) Swinyard EA. : J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1949 ; 38 : 201-204
- 17) Swinyard EA., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1952 ; 106 : 319-330
- 18) Masuda Y., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1981 ; 217 : 805-811
- 19) 藤永製薬社内資料：配合効果に関する資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

藤永製薬株式会社 くすり相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋2-14-1
フロントプレイス日本橋
TEL : 03-6327-2478 FAX : 03-6327-2479

25. 保険給付上の注意

- 25.1 投薬期間制限に関する情報
本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、1回90日分を限度として投薬する。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



藤永製薬株式会社

東京都中央区日本橋 2-14-1

26.2 販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1