

ホストイン静注 750 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノーベルファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

ホストイン静注 750 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

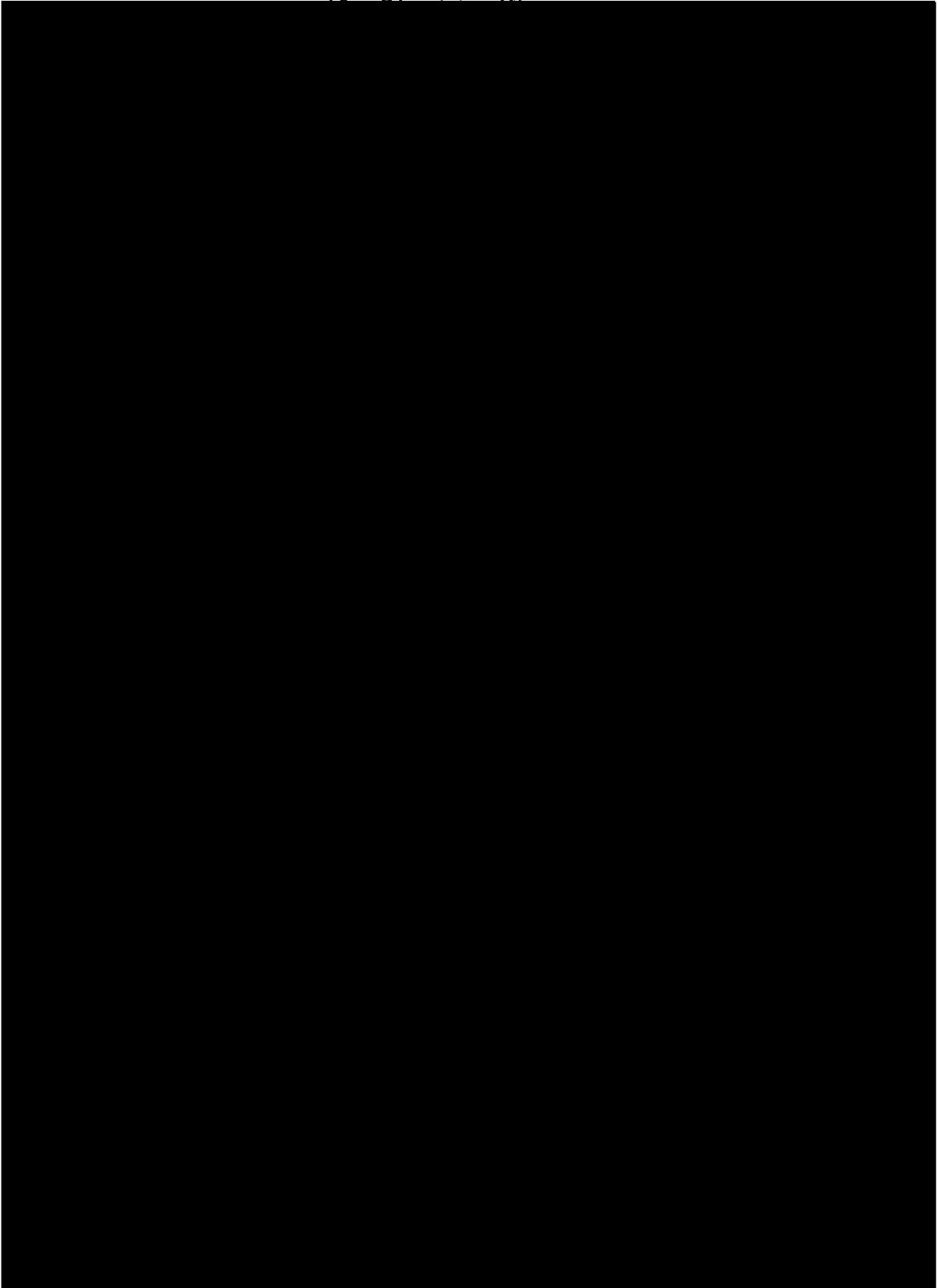
1.4 特許状況

ノーベルファーマ株式会社

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号



以下、24ページ省略

ホストイン静注 750 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノーベルファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 外国での開発の経緯.....	3
1.5.2.2 国内での開発の経緯.....	4
1.5.3 引用文献一覧.....	8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

フェニトインは、1908年にBiltzによって合成され、当初は睡眠薬としての効果が検討されていた¹⁾。1938年にMerrittとPutnamにより、最大電撃けいれんモデル（MES法）を用いた動物試験で抗けいれん作用を有することが確認され、その後、MerrittとPutnamによりてんかん患者に対しても有効であることが報告された¹⁾。当時、抗けいれん剤として用いられていたフェノバルビタールやブロマイドが鎮静・催眠作用を併せ持っていたのに対して、フェニトインはてんかん発作に対する有効量では鎮静・催眠作用が発現しないため、選択的な抗てんかん薬として、その翌年に上市され、以後70年にわたって世界中で広く用いられている。

フェニトインのてんかん発作に対する作用機序は、ナトリウムチャンネルに作用し、不活化することによりナトリウムの流入を抑制し、神経細胞の脱分極と軸索内の神経伝達を起こしにくくし、ニューロンの異常発射頻度、すなわち“firing（発火）”を特異的に抑制すると考えられており²⁻⁸⁾、臨床において、欠神発作を除く全てのてんかん発作に有効な薬剤である。フェニトインは、経口剤として使用されてきたが、有効血中濃度に達するまでに時間がかかり、即効性がないため、注射剤が待ち望まれ、1956年（本邦では1963年）、フェニトイン注射液が上市された。フェニトイン注射液は、てんかん重積状態の治療、脳外科手術や頭部外傷後のてんかん発作の発現抑制あるいは一時的にフェニトインを経口投与できない場合の代替療法として、今日まで世界中で使用されている。てんかん重積状態の国内外の治療ガイドラインにおいて、フェニトインは第2選択薬として⁹⁻¹¹⁾、また、脳外科手術や頭部外傷後のてんかん発作の発現抑制でも、重要な治療薬として位置付けられている¹²⁻¹⁴⁾。

しかしながら、フェニトインは水に難溶性であるため、フェニトイン注射液は40%プロピレングリコール及び10%エタノールを溶媒とし、水酸化ナトリウムを添加してpH12に調整した、浸透圧比29の強アルカリ性の薬剤である。そのため、注射部位に疼痛、発赤、腫脹等の炎症が起こることが知られており、また、組織内への血管外漏出により重度の壊死が起こることも報告され、血管外漏出が明らかでない場合でも、purple glove syndromeと言われる注射部位から遠位部の皮膚の変色、浮腫、疼痛が生じることがあり、重症の場合には、治療のために手術が必要になることもある。その他、フェニトイン注射液は、他薬剤や輸液との混合で沈殿が生じるため、配合禁忌となっており、希釈せずにそのまま投与するか、希釈する場合でも、生理食塩液による4倍希釈までで、すぐに投与する必要があるため、使用にあたっては注意が必要となる。

これらフェニトインの欠点を改善するために、1984年にカンザス大のVariaによってフェニトインのプロドラッグとして、N-ヒドロキシメチルフェニトインリン酸エステル¹⁵⁾の2ナトリウム塩であるホスフェニトインナトリウム（以下、本剤）が合成された（図1.5-1）。本剤は、フェニトインと比較して水溶性が高く（約4,400倍）¹⁵⁾、静脈内投与製剤は生理食塩液などを用いてpH8程度に調整できるため、組織障害性が回避できた。本剤を静脈内投与すると、フォスファターゼにより脱リン酸化されて速やかにフェニトインとなり薬理作用を発揮し、ラットに静脈内持続注入（2分、200 μ L/分）した場合、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ はフェニトイン注射液と同様な値

を示した。

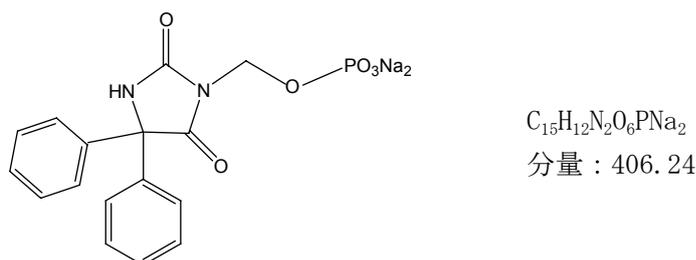


図 1.5-1 ホスフェニトインナトリウムの構造式

1.5.2 開発の経緯

外国及び国内の開発の経緯を図 1.5-2 に示した。

1.5.2.1 外国での開発の経緯

外国での開発は、米国で最初に行われ、1986年3月にIND登録申請が米国FDAに提出され、最初の健康成人男性を対象とした臨床試験（982-01）が、同年5月から開始された。初期の臨床試験（Study 982-01、982-02、982-03、982-05、982-06、982-07、982-10、及び982-11）はDuPont Critical Care（DuPont）社が実施し、基本的な忍容性及び予備的な薬物動態が確立された。しかしながら、これら初期の試験は、一般的に本剤の投与量が少なく（典型的には375 mg/body）、投与速度が遅い（典型的には75 mg/分未満）ものであり、また、反復投与試験は実施されておらず、遊離（非結合）フェニトイン濃度が測定されなかったもので、限られたものであった。

Warner Lambert 社 Parke-Davis 部門は1986年11月にDuPont社から本剤の開発権を委譲され、本剤の初回負荷投与（30 mg/kg まで）、より速い投与速度（225 mg/分まで）、反復投与、筋肉内投与（im）、ならびに血中遊離フェニトイン濃度の測定に臨床開発を拡大した。その開発方針は、本剤がフェニトインのプロドラッグであり、血中で速やかにフェニトインとなり、フェニトインとして効果を発揮するため、有効性を主目的に検証する臨床試験を実施せず、フェニトイン注射液との生物学的同等性及び安全性を示すことに重点を置き、健康成人を含めた薬物動態の検討及びてんかん患者、てんかん重積状態の患者、脳外科患者を対象に安全性を主目的とした臨床試験を実施することであり、この開発方針は、FDAとの間で合意された。

健康成人における試験では、1800 mg（19.5～25.5 mg/kg）までの用量ならびに225 mg/分までの投与速度で、本剤の薬物動態及び忍容性を確定した（Study 982-12、982-17、982-18、982-20、982-24、及び982-27）。これらの試験の結果から、血中遊離フェニトイン濃度に基づいて、本剤とフェニトイン注射液との間の生物学的同等性が示された。生物学的同等性の解析は、生物学的作用と最もよく関連する中枢神経系に分布すべき活性薬物体として遊離フェニトインに焦点を合わせたものとした。患者（てんかん重積状態、てんかん、及び脳神経外科の患者）における試験では、サブグループに分けて忍容性、安全性及び薬物動態を検討した（Study 982-13、982-14、982-15、982-16、982-21、982-22、及び982-26）。反復投与試験（Study 982-13、982-14、982-15）で、血中総フェニトインの連日のトラフ濃度を評価した。有効性を検証する試験は実

施しなかったが、患者における試験では発作回数等を記録し、安全性の評価項目のひとつとして要約した。

FDA との協議は、1986 年の IND 以降計 4 回開催され、その後 1994 年 7 月 15 日に NDA されたが、FDA は高速度投与（225 mg/分以上）されたてんかん重積状態の患者数が少ないこと及び血中ホルムアルデヒド（ギ酸）濃度データがないことより、同年 9 月 12 日に NDA を拒否した。Warner Lambert 社 Parke-Davis 部門は、高速度投与の患者に関する追加解析結果を説明し、また、血中ホルムアルデヒド（ギ酸）濃度データを得るための追加臨床試験を実施することを説明し、1995 年 2 月に再度 NDA を行い、受理された。その後 1996 年 8 月 5 日に承認されたが、FDA は Phase IV Commitment として小児臨床試験を課し、小児については用法用量を支持するデータがないとして成人のみの適応となった。当該小児臨床試験は、0～16 歳までの 113 例の小児てんかん患者を対象に 1996 年 9 月～1997 年 11 月にかけて実施され、1998 年 12 月 8 日に小児適応追加申請がなされたが、提出されたデータは、安全かつ有効に小児に使用するための推奨用量を提供する十分な情報ではないと結論され、1999 年 10 月 21 日に、FDA から承認できない旨の通知が出された。その後、FDA は小児に関する追加データの提出及び小児適応の追加申請を求めているが、提出されていない。一方、英国においては、1998 年 2 月 4 日に承認を取得し、5 歳以上の小児を含む承認を取得した。現在世界 10 カ国で販売されているが、米国以外の国では 5 歳以上の小児適応が認められている。

1.5.2.2 国内での開発の経緯

国内では、2006 年 7 月 28 日に開催された第 9 回未承認薬使用問題検討会議において、本剤が取り上げられ、「ホスフェニトインは、フェニトインのプロドラッグであり、フェニトインと比較して安全性プロファイルに優るとされており、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したワーキンググループの要請に従い、治験の開始を企業に要請する」との結論が出された。2007 年 12 月、当該承認申請者であるノーベルファーマ株式会社は、Warner Lambert 社を吸収合併した Pfizer 社より本邦における開発・販売のライセンスを取得し、国内での開発に着手した。なお、外国で承認を得ている筋肉内投与については、てんかん専門医に意見を求めたところ、通常筋肉内投与と製剤と比較し注入量が多くなる本剤の筋肉内投与は、国内での必要性は非常に小さいとされ、現時点で開発計画はない。

(1) 品質及び安定性

原薬及び製剤の規格及び試験方法は Pfizer 社に準じることとし、原薬については、「実測値の測定」を、製剤については、「実測値の測定」及び「浸透圧比の測定」を 2006 年 12 月より 2007 年 12 月にかけて実施した。原薬及び製剤のほとんどの安定性試験については、国内では実施せず、Pfizer 社のデータを使用することとしたが、原薬及び製剤の光安定性試験は国内で 2007 年 12 月より 2008 年 12 月にかけて実施した。また、配合変化試験（輸液溶解後の安定性）及び凍結・融解繰り返し試験は、2006 年 12 月より 2007 年 12 月にかけて国内で実施した。

(2) 非臨床試験

本剤の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験については、Pfizer 社のデータを使用することとし、国内では実施しなかった。なお、がん原性試験については、本剤は短期投与を目的として

おり、また、遺伝毒性の懸念も少ないことから、「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン」（医薬審第 1607 号、平成 11 年 11 月）に従って実施しなかった。

(3) 臨床試験

2008 年 8 月より健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験が開始された。第 I 相試験では、本剤とフェニトイン注射液との二重盲検クロスオーバー法による薬物動態及び安全性の比較、並びに非盲検漸増法により薬物動態の用量反応性を検討した。その結果、本剤 375 mg（フェニトインナトリウムとして 250 mg 量）とフェニトインナトリウム 250 mg 投与時の血漿中総フェニトインの AUC_t は生物学的に同等と判定され、 C_{max} については、当初の予想通り本剤が低かった。また、本剤 375～750 mg で血漿中フェニトイン濃度は線形性に上昇した。安全性については、フェニトイン注射液と異なり、本剤投与では注射部位事象はほとんどみられず、本剤投与量 750 mg、投与速度 75 mg/分までの安全性及び忍容性は良好であった。

第 I 相臨床試験の結果を基に作成した本剤の開発方針及び第 III 相試験の治験実施計画書について、2009 年 1 月 30 日医薬品医療機器総合機構（PMDA）と対面助言を行い、開発方針及び試験デザインについて合意を得て、当該助言に基づいた治験実施計画書を確定した。

第 III 相試験は、フェニトインの負荷投与が必要な発作治療症例（てんかん患者、てんかん重積状態患者）及び発作発現抑制症例（脳外科手術後患者、頭部外傷患者）を対象として、本剤の安全性、有効性（発作治療症例）及び薬物動態を検討することを目的に、全国 13 施設（14 診療科）で 2009 年 5 月～2010 年 2 月にかけて実施された。その結果、発作治療症例に本剤 18 mg/kg 又は 22.5 mg/kg を 3 mg/kg/分、発作発現抑制症例に本剤 15 mg/kg 又は 18 mg/kg を 1 mg/kg/分の速度で負荷投与した際の血漿中総フェニトインの C_{max} は、投与量に依存して大きくなり、ほぼ線形性の上昇を示し、血漿中遊離フェニトインも同様な傾向を示した。また、年齢による薬物動態の相違は見られず、本剤を負荷投与した際の血漿中総フェニトインのトラフ濃度は、負荷投与後 12～24 時間以内の維持投与により、若干の低下は見られたもののほぼ維持された。有害事象は高頻度で認められたが、多くが軽度であり、重篤な有害事象及び治験を中止した症例はなく、特に問題となる事象は認められず、安全性及び忍容性は比較的良好であった。注射部位での有害事象が散見されたが、全て軽度であり臨床上問題となるものはなかった。有効性については、本剤の負荷投与及び維持投与によりてんかん重積状態患者、てんかん患者に対する発作消失又は発作回数減少効果が認められた。なお、被験者及び治験責任医師等からの強い要望から、第 III 相試験（NPC-06-2）に参加したてんかん発作治療の患者の一部は、再投与試験（NPC-06-3）に組み入れられ、現在進行中（2011 年 4 月 25 日現在 2 例）であるが、この結果は CTD に含まれていない。

以上より、本剤はフェニトインの持つ欠点を改善し、小児に対しても使用しやすい薬剤となることが期待されるため、効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

1. てんかん重積状態
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
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

【用法・用量】

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. 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。

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

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。

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

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。

試験項目				
外国	規格及び試験方法	[Redacted]		
	配合変化試験			
	安定性試験			
国内	予備検討			
	規格及び試験方法			
	配合変化試験			
	光安定性試験			
	凍結・融解繰り返し試験			
薬理試験				
薬物動態学的試験				
外国	毒性試験		単回投与毒性試験	
			反復投与毒性試験	
			遺伝毒性試験	
			生殖発生毒性試験	
			局所刺激性試験	
外国	健康成人		982-01	
			982-02	
			982-03	
			982-06	
			982-07	
			982-11	
			982-12	
			982-17	
			982-18	
			982-20	
			982-24	
		982-27		
		外国	患者	982-05(PK試験)
				982-10(PK試験)
				982-13 (筋肉内投与)
982-14 (筋肉内投与)				
982-15(発作予防)				
982-16 (てんかん重積状態)				
982-21 (発作予防及び治療)				
982-22 (筋肉内投与)				
982-26 (発作予防及び治療)				
982-28 (発作予防及び治療、小児)				
国内	第I相試験(健康成人)	第III相試験(発作予防及び治療)		
		第III相試験(再投与)		
外国	開発会社	米国FDAとの協議		
		米国FDAへの申請		
		小児適応に関するFDAとの協議		
		小児適応追加申請		
国内	国内治験相談			

- : 米国FDAに申請(1995年2月、1998年12月)
- : 米国での承認(1996年8月)
- : 米国で不承認(1999年10月)
- : 優先対面助言指定(2008年9月28日)
- : 医薬品第I相試験終了後治験相談(2009年1月30日)

図 1.5-2 開発の経緯

1.5.3 引用文献一覧

- 1) 大日本住友製薬 アレビアチン注 250mg 医薬品インタビューフォーム (2010年2月改訂第14版)
- 2) Swinyard EA. Laboratory assay of clinically effective antiepileptic drugs. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.* 1949;38(4):201-4.
- 3) Swinyard EA, Brown WC, Goodman LS. Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1952; 106(3):319-30.
- 4) Goodman LS, Grewal MS, Brown WC. Comparison of maximal seizures evoked by pentylenetetrazol (metrazol) and electroshock in mice, and their modification by anticonvulsants. *J Pharmacol Exp Ther.* 1953; 108(2):168-76.
- 5) Rall TW, Schleifer LS. GOODMAN and GILMAN's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., Pergamon Press 1990:436
- 6) Korey SR. Effect of dilantin and mesantoin on the giant axon of the squid. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951; 76(2):297-9.
- 7) Esplin DW. Effects of diphenylhydantoin on synaptic transmission in cat spinal cord and stellate ganglion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1957; 120(3):301-23.
- 8) Toman JE. Neuropharmacologic considerations in psychic seizures. *Neurology.* 1951; 1(6):444-60.
- 9) The Status Epilepticus Working Party. The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child* 2003; 83:415-9.
- 10) Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-9.
- 11) 日本神経学会神経疾患治療ガイドライン てんかん治療ガイドライン2010. 第8章 てんかん重積状態. 医学書院 2010:72-85
- 12) 橋詰清隆 脳神経外科学体系 4巻 2章 周術期管理の実際 痙攣の管理. 中山書店 2005:171-176
- 13) The brain trauma foundation. The American Association of Neurological Surgeon. The Joint section on neurotrauma and critical care. Role of antiseizure prophylaxis following head injury. *J Neurotrauma* 2000;17:549-53.
- 14) 日本神経外傷学会 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン第2版 3. ICU管理 3.13 抗てんかん薬. 神経外傷 2006;23(suppl):1-51.
- 15) Varia SA. Phenytoin prodrugs III: Water-soluble prodrugs for oral and/or parenteral use. *J Pharm Sci* 1984; 73: 1068-73.

ホストイン静注 750 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノーベルファーマ株式会社

ホストイン静注 750 mg

1.6.1 外国での許可及び使用状況

ノーベルファーマ株式会社

1.6.1 外国での許可及び使用状況

外国における本剤の許可国数は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1.6.1-1に示す。平成23年1月7日現在、本剤を販売している国は、ヨーロッパ、アジアの9カ国である。米国では、Pfizer社による販売は2010年1月以降中断している状況である。

本剤は、ホスフェニトインナトリウムとして750 mg（フェニトインナトリウム500 mg相当量）を含有する10 mLバイアル、又はホスフェニトインナトリウムとして150 mg（フェニトインナトリウム100 mg相当量）を含有する2 mLバイアルとして販売されている。

また、各販売国における本剤の効能・効果及び用法・用量は表1.6.1-2に示す。

表1.6.1-1 ホスフェニトインの外国の承認及び販売状況（平成23年1月7日時点）

国名	製品名	販売名	承認年月日	販売開始年月日	販売状況	規格*
米国	fosphenytoin sodium	Cerebyx	1996年8月5日	1996年12月5日	中断*	2 mL, 10 mL
カナダ	fosphenytoin sodium	Cerebyx	1997年3月20日	2000年3月1日	中止	—
英国	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年2月4日	1998年6月30日	販売中	10 mL
オランダ	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年7月2日	未販売	—	—
フィンランド	fosphenytoin sodium	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	fosphenytoin sodium	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	fosphenytoin sodium	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	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年7月28日	1999年9月1日	中止	—
フランス	fosphenytoin sodium	Prodilantin	1998年8月6日	1999年5月1日	販売中	10 mL
ベルギー	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年9月1日	未販売	—	—
ギリシャ	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年9月21日	未販売	—	—
ポルトガル	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年9月22日	1998年9月30日	中止	—
スウェーデン	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年9月25日	1999年2月9日	販売中	2 mL, 10 mL
ドイツ	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年9月29日	未販売	—	—
ルクセンブルク	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	1998年10月28日	未販売	—	—
イタリア	fosphenytoin sodium	Proaurantin	1998年12月14日	未販売	—	—
スペイン	fosphenytoin sodium	Cereneu	1999年9月22日	未販売	—	—
ノルウェー	fosphenytoin sodium	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	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	2000年4月6日	2000年8月11日	中止	—
アイスランド	fosphenytoin sodium	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	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	2000年5月18日	未販売	—	—
スイス	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	2000年11月14日	未販売	—	—
香港	fosphenytoin sodium	ProEpanutin	2007年11月19日	未販売	—	—
タイ	fosphenytoin sodium	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。*2010年1月に販売一時中断。

表 1.6.1-2 販売国ごとの本剤の効能・効果及び用法・用量

国名	効能・効果	用法・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一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。
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/分であり、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およ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およ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)。

表 1.6.1-2 販売国ごとの本剤の効能・効果及び用法・用量（続き）

国名	効能・効果	用法・用量	
		成人	小児
フランス	<p>1) 強直間代(大発作)型てんかん重積状態のコントロール</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>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/分であり、225 mg/分を超えてはならない。</p> <p>3) 経口フェニトイン療法の場合と同じ用量およ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。</p>	<p>小児（5歳以上）は成人と同じ用量（mg/kg）で点滴静脈できる。</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>3) 経口フェニトイン療法の場合と同じ用量およ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）。</p>
ノルウェー	<p>1) 強直間代(大発作)型てんかん重積状態のコントロール</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

ホストイン静注 750 mg

1.6.2 外国の添付文書

米国「CEREBYX[®]」の添付文書（和文・原文）

英国「Pro-Epanutin[®]」の添付文書（和文・原文）

ノーベルファーマ株式会社

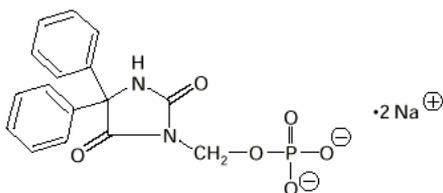
米国「CEREBYX[®]」の添付文書（和文・原文）

米国の添付文書

CEREBYX® (Fosphenytoin Sodium Injection)

製品概要

セレビックス® (ホスフェニトインナトリウム注射剤) は、非経口投与用のプロドラッグであり、その活性代謝物はフェニトインである。本剤1バイアルには、投与後フェニトインナトリウム 50 mg/mL 相当量のホスフェニトインナトリウム (以降、ホスフェニトインと表記) 75 mg/mL が含まれる。本剤はホスフェニトインを注射用水 (USP) 及びトロメタミン (USP [TRIS]) に溶解し、塩酸 (NF) または水酸化ナトリウム (NF) により pH 8.6~9.0 に調整したバイアル入りの混合溶液である。本剤は無色から淡黄色で澄明の無菌溶液である。



ホスフェニトインの化学名は、5,5-diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidinedione disodium salt である。ホスフェニトインの分子構造は、左記の通りである。

ホスフェニトインの分子量は、406.24 である。

重要事項：セレビックス®の全ての製品ラベルにおいて、ホスフェニトインの含有量及び濃度はフェニトインナトリウム (PE) 相当量として表記してある。ホスフェニトインとフェニトインナトリウムの用量を換算する際に分子量の調整を行う必要がないようホスフェニトインの重量はフェニトインナトリウムの重量相当量として示してある。セレビックスは、常にフェニトインナトリウム相当量 (PE) として処方・調剤されるべきである (用量及び投与を参照)。

臨床薬理

セレビックスの非経口投与後、ホスフェニトインは抗けいれん薬フェニトインに変換される。投与されたホスフェニトイン 1 mmol につきフェニトイン 1 mmol が生ずる。ホスフェニトインの薬理作用及び毒性には、フェニトインの薬理作用及び毒性が含まれる。

しかしながら、ホスフェニトインが加水分解されフェニトインとなる際に 2 つの代謝物、リン酸塩及びホルムアルデヒドが産生される。ホルムアルデヒドはその後ギ酸塩に変換され、ギ酸塩は葉酸依存の機構により代謝される。リン酸塩とホルムアルデヒド (ギ酸塩) は重要となる可能性のある生物学的作用を有するが、この作用は概して、本製品ラベルで推奨される使用条件下でセレビックスが投与される場合に得られる濃度を大幅に超える濃度で生じる。

作用機序

ホスフェニトインはフェニトインのプロドラッグであり、その抗けいれん作用はフェニトインに起因する。マウスに静脈内投与後、ホスフェニトインはフェニトインの有効量に相当する用量で最大電撃けいれん強直相を抑制した。フェニトインは、マウス及びラットにおいて最大電撃けいれん抑制能に加え、ラットのキンドリング発作、マウスの聴原性発作、ラット脳幹の電気刺激により惹起した発作に対し、抗けいれん作用を示す。フェニトインの抗けいれん作用の細胞機序には、ニューロンの電位依存性ナトリウムチャンネルの調節、ニューロン膜を介したカルシウム流動の抑制、ニューロンの電位依存性カルシウムチャンネルの調節、ニューロン及びグリア細胞のナトリウム-カリウム ATP アーゼ活性の増強が考えられる。ナトリウムチャンネルの調節は、フェニトイン以外にも他のいくつかの抗けいれん薬に共通に認められており、抗けいれん作用の主たる機序である可能性がある。

薬動力学及び薬物代謝

ホスフェニトイン

吸収/生物学的利用率：静脈内：セレビックスが静脈内投与される場合、ホスフェニトインの血漿中濃度は投与終了時に最高になる。ホスフェニトインの半減期は約 15 分である。

筋肉内：セレビックスの筋肉内投与後、ホスフェニトインはすべて生物学的に利用可能となる。投与後約 30 分で濃度は最高になる。注射部位からの吸収には時間がかかるため、筋肉内投与後のホスフェニトインの血漿中濃度は静脈内投与に比べ低い、より長く持続する。

分布：ホスフェニトインはヒト血漿蛋白、主にアルブミンに高率で (95~99%) 結合する。総ホスフェニトイン濃度の上昇に伴い結合率が低下するので血漿蛋白への結合には飽和性がある。ホスフェニトインは蛋白結合部位においてフェニトインと置き換わる。ホスフェニトインの分布容積は 4.3~10.8 リットルの範囲であり、セレビックスの用量及び投与速度にしたがい増加する。

代謝及び排泄：ホスフェニトインのフェニトインへの変換の半減期は約 15 分である。ホスフェニトインの変換の機序は確定されていないが、恐らくフォスファターゼが重要な役割を果たすと考えられる。ホスフェニトインは尿中には排泄されない。

ホスフェニトイン 1 mmol は代謝されて 1 mmol のフェニトイン、リン酸塩、ギ酸塩となる (臨床薬理の序文、及び注意事項の「リン酸の生成」を参照)。

フェニトイン（セレビックス投与後）

一般にセレビックスの筋肉内投与は、経口フェニトインナトリウムと実質的に相互に置き換えて使用可能なほど全身フェニトイン濃度が類似している。

しかしながら、セレビックス静脈内投与後のホスフェニトインの薬物動態は複雑であり、緊急の状況（例えば、てんかん重積状態）で使用される場合に、フェニトインの利用できる速度の違いが決定的に重要な意味を持つ可能性が考えられる。そのため、フェニトインナトリウム 50 mg/分投与の場合と類似したフェニトインの全身で利用できる速度と程度となるセレビックスの投与速度が、試験により実験的に決定された。

100～150 mg PE/分で投与された用量 15～20 mgPE/kg のセレビックスは、当量のフェニトインナトリウム（例えば、非経ロジランチン®）を 50 mg/分で投与した場合に近い血漿中遊離フェニトイン濃度で推移する（用量及び投与、注意を参照）。

用量 400～1200 mg PE のセレビックスの単回静脈内投与後、平均最高総フェニトイン濃度は用量に比例して増加するが、投与速度が変化しても、はっきりとは変わらない。一方、平均最高遊離フェニトイン濃度は、用量及び投与速度の両方に伴い上昇する。

吸収/生物学的利用率：ホスフェニトインは静脈内投与後に全てフェニトインに変換され、半減期は約 15 分である。また、筋肉内投与後にも全てフェニトインに変換され、血漿中総フェニトイン濃度は約 3 時間で最高値となる。

分布：フェニトインは、ホスフェニトインほどではないが、血漿蛋白、主にアルブミンに高率で結合する。ホスフェニトイン非存在下では、臨床用量での濃度範囲で血漿中総フェニトインの約 12% が結合していない。しかしながら、ホスフェニトインは血漿蛋白の結合部位においてフェニトインと置き換わる。したがって、ホスフェニトインからフェニトインへの変換に要する間（投与後約 0.5～1 時間）は、遊離フェニトインの割合が増加する（遊離型 30% まで）。

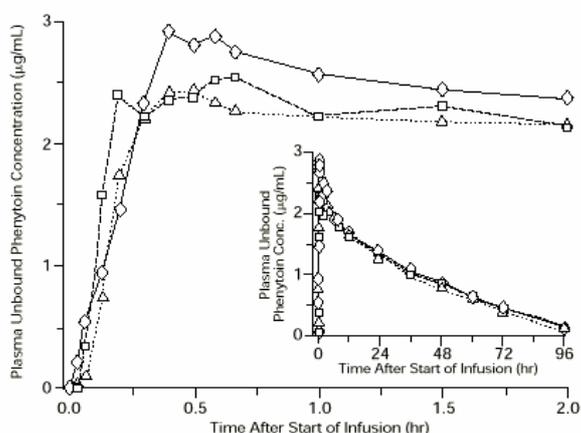


図1 平均遊離フェニトイン濃度の推移（健康成人 n=12）
△ : 100mgPE/分でセレビックス 1200mgPE を静脈内投与
□ : 150mgPE/分でセレビックス 1200mgPE を静脈内投与
◇ : 50mg/分でフェニトイン 1200mg を静脈内投与
挿入図では採血した 96 時間全体の推移を示した

代謝及び排泄：セレビックス投与により産生されたフェニトインは、肝で広範に代謝される。尿中には主に 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin 及びそのグルクロン酸抱合体として排泄され、未変化体はほとんど検出されない（セレビックス用量の 1～5%）。フェニトインの肝での代謝は飽和性を有し、用量 400～1200 mg

PE のセレビックスの単回静脈内投与後、総フェニトイン及び遊離フェニトインの AUC 値は用量に比例した値以上に上昇する。この用量でのセレビックス投与後の総フェニトイン濃度の半減期の平均値（12.0～28.9 時間）は、相当量のジランチン非経口投与後の値と同程度であり、血漿フェニトイン濃度が高くなると半減期は長くなる傾向がある。

特殊対象集団

腎疾患または肝疾患のある患者：腎疾患または肝疾患のある患者、または低アルブミン血症の患者においては遊離フェニトインの割合が高いため、血漿中総フェニトイン濃度を慎重に解釈しなければならない（用量及び投与を参照）。これらの患者集団では、遊離フェニトイン濃度の方が有用である可能性がある。腎疾患及び/または肝疾患を有する患者、または低アルブミン血症の患者へのセレビックスの静脈内投与後には、フェニトインクリアランスが同じ様に上昇せずにホスフェニトインからフェニトインへのクリアランスが上昇する可能性がある。これにより、有害事象の頻度と重症度が増す可能性がある（注意を参照）。

年齢：年齢の影響は、5～98 歳の患者において評価された。患者の年齢はホスフェニトインの薬物動態に顕著な影響を与えなかった。年齢の増加に伴いフェニトインのクリアランスは低下する傾向がある（20～30 歳の患者と比べ、70 歳を超える患者で 20% 低下）。フェニトインの投与条件は大きく変わるので、個々に決めなくてはならない（用量及び投与を参照）。

性別及び人種：性別及び人種は、ホスフェニトインまたはフェニトインの薬物動態に顕著な影響を与えない。

小児への投与：小児での薬物動態については限られたデータしか得られていない（n=8；5～10 歳）。セレビックスの投与を受けた小児のてんかん重積患者における血漿中ホスフェニトイン濃度、総フェニトイン濃度、遊離フェニトイン濃度と時間の関係は、成人のてんかん重積患者が同程度の量の投与を受けた場合と大きな違いはなかった。

臨床試験

本剤投与の忍容性が臨床試験で評価された。二重盲検試験で、当量（15～20 mg PE/kg）のセレビックスまたはフェニトインについて、セレビックスは 150 mg PE/分、フェニトインは 50mg/分で投与し、投与部位における忍容性を検討した。この試験では、セレビックスによる治療を受けた患者において、より良好な局所的忍容性（投与部位の疼痛及び灼熱感）が認められ、投与の中断回数がより少なく、投与時間がより短かった（表 1）。

表1 セレビックス静脈内及びフェニトイン静脈内の当量負荷の注射忍容性

	セレビックス静脈内 N=90	フェニトイン静脈内 N=22
注射部位の忍容性	9% ^a	90%
投与中断	21%	67%
平均投与時間	13分	44分

患者の割合 (%)

しかしながら、セレビックスによる治療を受けた患者では、全身性感覚障害がより多く認められた（注意事項、感覚障害の項を参照）。

セレビックスによる治療を受けた患者における投与の中断は、主に全身性灼熱感、そう痒症及び/又は錯感覚によるものであり、一方、フェニトインによる治療を受けた患者では、主に投与部位の疼痛及び灼熱感によるものだった（表1を参照）。

経口フェニトインの代わりに一時的にセレビックスを使用する検討をした二重盲検試験では、セレビックスの筋肉内投与は、プラセボの筋肉内投与と同等の忍容性を示した。セレビックスの筋肉内投与の方が、一過性の軽度から中等度の局所のかゆみが増加した（試験を通じ、プラセボ筋肉内投与患者の11%に対し23%に発現）。この試験から筋肉内投与開始時または経口投与再開時に用量を調節することなく、当モルのセレビックスの筋肉内投与を、経口フェニトインナトリウムの代わりに使用できることが示された。一方、筋肉からのフェニトイン吸収が緩慢で不安定であるため、フェニトインの筋肉内投与と経口投与の切り替えには用量の調節が必要である。

適応及び用法

セレビックスは、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みなされる場合の、短期間の非経口投与を適応とする。この用法におけるセレビックスの安全性と有効性は5日を超える期間においては、体系的に評価されていない。

セレビックスはけいれん性全般てんかん重積状態のコントロール及び脳神経外科手術中に起こるてんかん発作の予防及び治療に使用できる。短期間、経口フェニトインの代わりとして使用することもできる。

禁忌

セレビックスは、セレビックスまたはその成分、あるいはフェニトインまたは他のヒダントイン系薬剤に過敏症を示す患者には使用しないこと。

非経口フェニトインは心室自動能に影響するため、セレビックスは洞性徐脈、洞房ブロック、第2及び第3度房室ブロック、アダムス-ストークス症候群の患者には使用しないこと。

警告

セレビックスの用量は本製品ラベルにおいて、当量のフェニトインナトリウム量（PE＝フェニトインナトリウム相当量）として表示してある。

そのため、セレビックスをフェニトインナトリウムの代わりに使用する、または反対にフェニトインナトリウムをセレビックスの代わりに使用する場合、推奨用量を調整しないこと。

下記の警告は、セレビックスまたはフェニトインの使用経験に基づいている。

てんかん重積状態での投与方法

－ 150 mg PE/分を超える速度でセレビックスを投与しないこと。

てんかん重積状態の治療に使用するセレビックスの静脈内投与（15～20 mg PE/kg）は、最速150 mg PE/分で投与する。50kgの患者への標準的なセレビックス投与は5～7分かかる。50 mg/分を超える速度でフェニトインを直接静脈内投与すると心血管系への有害作用を伴うことがあるため、非経口ジランチンまたは後発医薬品のフェニトインナトリウム注射剤を使用して等モル用量のフェニトインを投与するには15～20分未満では行えないことに注意。

フェニトインの急速負荷投与が第一目標の場合は、血漿フェニトインの治療濃度に到達する時間は静脈投与よりも筋肉内投与の方が長くかかるため、セレビックスの静脈内投与が望ましい（用量及び投与を参照）。

使用中による発作、てんかん重積状態

てんかん重積状態を含む発作頻度上昇の可能性があるため、抗てんかん薬は急に中止すべきではない。臨床家の判断により、用量の減少、投与の中止、他の抗てんかん薬による代替の必要が生じた場合は、これを徐々に行うべきである。しかしながら、アレルギーまたは過敏反応が起きた場合は、迅速に他の治療法に代える必要があるかもしれない。この場合、構造がヒダントイン系に属さない抗てんかん薬に代えるべきである。

心血管系の抑制

特に高用量及び高速での静脈内投与後に、低血圧になることがある。フェニトイン投与後には、心房及び心室伝導抑制、心室細動を伴う、重篤な心血管系の反応及び死亡例が報告されている。重度の合併症は、最も一般的に高齢者または重篤患者において認められる。従って、セレビックスの負荷用量を静脈内投与する際には、慎重な心臓のモニタリングが必要である。投与速度を低下させるか投与を中止することが必要となる場合がある。

セレビックスは、低血圧及び重度の心筋不全患者においては、慎重に使用するべきである。

発疹

発疹が現れたら、セレピックスの使用を中止すべきである。発疹が剥脱性、紫斑または水疱性のものであれば、あるいはエリテマトーデス、スティーブンス・ジョンソン症候群、または中毒性表皮壊死融解症が疑われるならば、本剤の使用は再開すべきではなく、代替療法を考慮すべきである。発疹がより軽度（麻疹様または猩紅熱様の発疹）であれば、発疹が完全に消失してから治療を再開できる。治療の再開で発疹が再発するならば、セレピックスまたはフェニトインのさらなる投与は禁忌となる。

肝障害

フェニトインでは、まれな急性肝不全例を含む急性肝毒性例が報告されている。これらの発生は発熱、皮疹、リンパ節症を特徴とする過敏症候群と関連しており、通常、治療開始から2ヶ月以内に起こる。他の一般的な徴候には、黄疸、肝腫大、血清トランスアミナーゼ値の上昇、白血球増加症、好酸球増加症が含まれる。フェニトインの急性肝毒性の臨床経過は、迅速に回復するものから死に至るものまで様々である。これら急性肝毒性の現れた患者では、セレピックスを直ちに中止すべきであり、再投与は行うべきではない。

造血系

造血系の合併症は、一部は致死性であるが、フェニトインの投与と関連して時に報告されている。これらには、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症、無顆粒球症、骨髄抑制を伴う、または伴わない汎血球減少症が含まれる。良性的リンパ節過形成、偽リンパ腫、リンパ腫、ホジキン病を含むリンパ節症（局所また全身）の発症とフェニトインの関連性を示唆する報告が多数ある。原因及び因果関係は検証されていないが、リンパ節症は他のリンパ節の病態と区別する必要がある。リンパ節の障害は、例えば、発熱、発疹、肝障害といった血清病に類似する徴候と症状を伴っても、あるいは伴わなくても起こる可能性がある。リンパ節症の全ての症例において、引き続き長期間の観察が必要となり、他の抗てんかん薬により発作をコントロールするようあらゆる努力をすべきである。

アルコール使用

急なアルコール摂取は血漿中フェニトイン濃度を上昇させるが、慢性的なアルコール摂取は血漿中濃度を低下させる可能性がある。

妊娠時の使用

臨床：

- A. 母体への危険性 妊娠中にはフェニトインの薬物動態の変化によりてんかん発作の頻度が上昇する可能性がある。妊婦の疾患の管理には、用量の適切な調整指標として血漿中フェニトイン濃度を定期的に測定することが価値があるろう（注意事項、臨床検査の項を参照）。しかしながら、分娩後は、恐らく元の用量に戻すことが必要となるであろう。
- B. 胎児への危険性 本剤が妊娠中に使用された場合、または本剤を使用中に患者が妊娠した場合、胎児への悪影響がありうることを患者に伝えるべきである。

胎児期のフェニトインへの暴露は、先天的奇形及び他の発生上の有害事象の危険性を増加させる可能性がある。妊娠中にフェニトインを単独または他の抗てんかん薬との併用で服用した女性でてんかん患者から生まれた子に、大奇形（口腔顔面裂、心臓の欠陥など）、小奇形（異形顔貌、爪・指の形成不全）、発育異常（小頭症を含む）、精神遅滞の頻度の上昇が報告されている。母親が妊娠中にフェニトインの投与を受けた子に、神経芽腫を含む悪性腫瘍の症例も数例報告されている。妊娠中に抗てんかん薬（フェニトイン及び/または他の抗てんかん薬）による治療を受けた女性でてんかん患者の子における奇形の総発生率は約10%であり、これは一般集団における発生率の2~3倍である。しかしながら、抗てんかん薬及びてんかんに関連する他の要因の、この危険性増加への相対的寄与は明らかでなく、ほとんどの場合特定の発育異常が特定の抗てんかん薬によるとすることはできなかった。

妊娠中のフェニトイン使用の危険性と利点を比較考察するため、患者は医師に相談すべきである。

- C. 分娩後の期間 子宮内でフェニトインに暴露されていた新生児において、ビタミンK依存性凝固因子低下に関連して致命的となりうる出血性障害が起こる可能性がある。この薬剤性の障害は母親に対して分娩前に、そして新生児に対して出生後に、ビタミンKを投与することにより予防できる。

前臨床：妊娠中にホスフェニトインの投与を受けたラットの仔において、奇形（脳、心血管、指、骨格の異常）、死亡、発育遅延、機能障害（色素涙、多動、旋回）の頻度の上昇が認められた。胚・胎児発生への有害な作用の大部分は、33 mg PE/kg 以上の用量（mg/m²を基準としてヒトへの最高負荷用量の約30%以上）で起こり、この用量では母体の最高血漿中フェニトイン濃度が約20 µg/mL以上となった。

これらの用量及び血漿中濃度において多くの母体毒性が発現していたが、母体への影響が二次的に発生へ影響していることを示唆する証拠はない。母体毒性のない用量17 mg PE/kg（mg/m²を基準としてヒトへの最高負荷用量の約10%）で生じた1例のまれな脳の奇形も、薬剤性と考えられた。ホスフェニトインのラットにおける発生への影響は、妊娠ラットへのフェニトイン投与で報告されている影響と類似していた。

ウサギの妊娠中にホスフェニトイン33 mg PE/kg（mg/m²を基準としてヒトへの最高負荷用量の約50%）までを投与した場合、胚・胎児発生への影響は認められなかった。妊娠ウサギへの用量75 mg/kg以上（mg/m²を基準としてヒトへの最高負荷用量の約120%以上）のフェニトイン投与後に吸収胚及び奇形率の上昇が報告されている。

注意事項

一般：（セレピックス特異的）

感覚障害

用量1200 mg PEのセレピックスを最高投与速度（150 mg PE/分）で静脈内投与された健康志願者16名中7名に重度の

灼熱感、かゆみ、錯感覚が報告された。重度の感覚障害はこれらの被験者の6名で3～50分間、残り1名では14時間持続した。一部の被験者では、より軽度の感覚障害が24時間も続いた。不快な部位は被験者により異なったが、単径部が最も頻繁に指摘された。用量1200 mg PEのセレビックスを最高投与速度（150 mg PE/分）で静脈内投与された別の健康志願者16名の集団（他の2試験から採用）では、重度の感覚障害を受けた被験者はなかったが、多くが軽度から中等度のかゆみまたは刺痛を経験した。

用量20 mg PE/kgのセレビックスを150 mg PE/分で投与された患者は、ある程度の不快感を感じることが予想される。この不快感の発生とその強度は、投与を遅くする、または一時的に中止することで和らげられる。

この不快感があるのにそのまま投与を継続した場合の影響は不明である。これまでに、永続的な後遺症は報告されていない。これら感覚現象の薬理的根拠は不明だが、より少ないがリン酸が生成する他のリン酸エステル薬において、主に単径部に生ずる灼熱感、かゆみ、刺痛が生じている。

リン酸の生成

重度の腎障害患者などリン酸の制限を必要とする患者を治療する場合は、セレビックスによるリン酸の生成（0.0037 mmol リン酸/セレビックス mg PE）を考慮しなければならない。

腎疾患及び/または肝疾患を有する患者、または低アルブミン血症の患者へのセレビックスの静脈内投与

腎疾患及び/または肝疾患を有する患者、または低アルブミン血症の患者へのセレビックスの静脈内投与後には、ホスフェニトインからフェニトインへのクリアランスが増加するがフェニトインのクリアランスは同様に増加するとは限らない。これにより、有害事象の頻度と重症度が増す可能性がある（臨床薬理：特殊対象集団の項、用量及び投与：特殊対象集団における投与の項を参照）。

一般：（フェニトイン関連）

セレビックスは、欠神発作の治療を適応としていない。

フェニトインによる治療を受けた患者の少数例で薬剤の代謝の遅延が明らかになっている。代謝の遅延は、おそらく利用可能な酵素が限られていることと、誘導が起こらないことによるものであり、これらは遺伝的に決定されていると考えられている。

フェニトイン及び他のヒダントイン系薬剤は、フェニトインに対する過敏症を起したことがある患者には禁忌である。加えて、構造の類似した薬剤（例えば、バルビツール酸塩、スクシニミド、オキサゾリジン-ジオン類、他関連化合物）をこれら患者に使用する場合、注意を要する。

フェニトインは、まれにボルフィリン症の悪化を併発する。セレビックスをこの疾患の患者に使用する場合は、注意が必要である。

フェニトインのインスリン分泌抑制作用により高血糖症が発現することが報告されている。フェニトインはまた、糖尿病患者において血清グルコース濃度を上昇させる可能性がある。血漿中フェニトイン濃度が持続的に最適治療域を超えていると「せん妄」、「精神病」または「脳症」と呼ばれる錯乱状態、あるいはまれに、不可逆的な小脳機能障害を引き起こす可能性がある。従って、急性毒性の最初の徴候を認めた場合、血漿フェニトイン濃度の測定が推奨される（注意事項、臨床検査の項を参照）。フェニトイン濃度が高すぎる場合、セレビックスの減量が適応となり、さらに症状が持続するならば、セレビックス投与は中止されるべきである。

肝臓は、フェニトインの生体内代謝の起こる主な部位である。肝機能に障害のある患者、高齢患者または重篤患者は毒性徴候を早期に示す可能性がある。

フェニトイン及び他のヒダントイン系薬剤は、低血糖または他の代謝的原因による発作を適応としない。適応に従った適切な診断処置を行うべきである。フェニトインにより血清葉酸レベルが低下する可能性がある。

臨床検査

フェニトインの用量は通常治療域の血漿中総フェニトイン濃度である10～20 µg/mL（遊離フェニトイン濃度1～2 µg/mL）となるよう選択される。セレビックス投与後フェニトインへの変換が実質的に完了するまではフェニトイン濃度をモニターしないことが推奨される。この変換は静脈内への投与終了後約2時間以内に、また筋肉内への注射後約4時間以内に完了する。

TDx®/TDxFLx™（蛍光偏光）及びEmit®2000（酵素増幅）のような一般に使用される免疫分析法ではホスフェニトインとの交差反応のため、変換が完了する前に測ると血漿中フェニトイン濃度を著しく過大評価する可能性がある。誤差は、血漿中フェニトイン及びホスフェニトイン濃度（セレビックスの用量、投与経路、投与速度、投与から検体採取までの時間に影響される）、分析法により生ずる。クロマトグラフィーによる分析法は、ホスフェニトインが存在しても体液中のフェニトイン濃度を正確に定量できる。変換完了前にフェニトイン濃度をモニタリングするには、ホスフェニトインからフェニトインへの生体外での変換を最小限にするため、抗凝剤としてEDTAを含む試験管に血液検体を採取すべきである。しかしながら、特異的な分析方法を用いても、ホスフェニトインの変換が完了する前に測定されたフェニトイン濃度は、最終的に到達するフェニトイン濃度とは異なるものである。

薬物相互作用

ホスフェニトインの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。変換はフォスファターゼの活性レベルの変化の影響を受ける可能性があるが、フォスファターゼが体内に豊富で広範囲に分布することを考慮すると、ホスフェニトインからフェニトインへの変換に他の薬剤が影響を与えるとは考えにくい。アルブミンへの結合能の強い薬剤は、遊離ホスフェニトインの割合を増加させる可能性がある。このことが臨床的に意義のある影響をもたらすか否かは不明だが、血清アルブミンへの結合能が顕著な他の薬剤と共にセレビックスを投与する場合は注意することが勧められる。ジアゼパムとセレビックスが最高用量未満の用量で併用単回投与された場合、ホスフェニトイン、フェニトイン、ジアゼパムの薬物動態と蛋白結合に変化はなかった。

セレビックス投与後に生ずる最も顕著な薬物相互作用は、フェニトインと相互作用のある薬物で生ずると考えられる。フェニトインは血清血漿蛋白類に広く結合し、競合置換を受けやすい。フェニトインは肝チトクローム P450 酵素により代謝されるが、フェニトインの代謝に飽和性があるため薬物相互作用は特に抑制を受けやすい。代謝の抑制は循環血液中のフェニトイン濃度を顕著に上昇させ、薬物毒性の危険性を高める可能性がある。フェニトインは、肝薬物代謝酵素の強力な誘導物質である。

最も一般的に起こる薬物相互作用を下記に挙げる。

- ー 血漿フェニトイン濃度を上昇させる可能性のある薬物には、次のものがある。急激なアルコール摂取、アミオダロン、クロラムフェニコール、クロルジアゼポキシド、シメチジン、ジアゼパム、ジクマロール、ジスルフィラム、エストロゲン、エトスクシミド、フルオキセチン、H₂-拮抗薬、ハロタン、イソニアジド、メチルフェニデート、フェノチアジン、フェニルブタゾン、サリチル酸塩、スクシンイミド、スルホンアミド、トルブタミド、トラゾドン。
- ー 血漿フェニトイン濃度を低下させる可能性のある薬物には、次のものがある。カルバマゼピン、慢性的アルコール乱用、レセルピン。
- ー 血漿フェニトイン濃度を上昇または低下させる可能性のある薬剤には、次のものがある。フェノバルビタール、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム。同様に、フェノバルビタール、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウムの血漿中濃度へのフェニトインの影響は予測できない。
- ー 真の薬物相互作用ではないが、三環系抗うつ薬は感受性の高い患者のてんかん発作を引き起こす可能性があるため、必要に応じセレビックスの用量を調節する。
- ー フェニトインにより効果が阻害される薬剤には、次のものがある。抗凝血剤、コルチコステロイド、クマリン、ジギトキシン、ドキシサイクリン、エストロゲン、フロセミド、経口避妊薬、リファンピシン、キニジン、テオフィリン、ビタミン D。

薬物相互作用の可能性が疑われる場合、血漿中フェニトイン濃度をモニタリングすることは有益かもしれない（臨床検査の項を参照）。

薬物/臨床検査との相互作用

フェニトインは T₄ の血清濃度を低下させる可能性がある。また、フェニトインは、デキサメタゾンまたはメチラポンの検査で、人為的に低い結果をもたらす可能性がある。さらにフェニトインは、グルコース、アルカリフォスファターゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGP）の血漿濃度を上昇させる可能性がある。セレビックス投与後の血漿中フェニトイン濃度測定に免疫分析法を使う場合は注意が必要である（臨床検査の項を参照）。

がん原性、変異原性、生殖毒性

ホスフェニトインのがん原性については検討されていない。マウス及びラットにおけるフェニトインのがん原性評価は実施中である。

代謝活性下にホスフェニトインに暴露するとチャイニーズハムスター V79 培養肺細胞の染色体構造異常頻度は増加した。細菌（Ames 試験）または *in vitro* でのチャイニーズハムスター肺細胞において、変異原性は観察されなかった。また、*in vivo* でのマウス骨髄小核試験において、染色体異常誘発活性は観察されなかった。

ホスフェニトインの投与を受けたラットにおいて、雌雄いずれにも生殖能への影響は認められなかった。用量 50 mg PE/kg 以上（mg/m² を基準としてヒトへの最高負荷用量の約 40% 以上）のホスフェニトインを交尾、妊娠、授乳中に投与すると、母体への毒性及び発情周期の変化、交尾の遅延、妊娠期間の延長、発生毒性が認められた。

妊娠 - 分類 D: (警告の項を参照)

授乳中の母親への使用

ホスフェニトインがヒトの乳汁中に分泌されるか否かは不明である。

フェニトイン投与後には、フェニトインがヒトの乳汁中に低濃度で分泌されるようである。従って、セレビックスの投与を受けている女性に対し、授乳は勧められない。

小児の使用

小児患者におけるセレビックスの安全性は確立されていない。

高齢者の使用

高齢患者についての体系的な試験は行われていない。フェニトインクリアランスは、加齢とともに低下する傾向がある（臨床薬理、特殊対象集団の項を参照）。

有害事象

セレビックスまたはフェニトインの静脈内投与により発生する、より重要な有害事象は、循環虚脱及び/または中枢神経系抑制である。低血圧は、どちらの薬剤でも静脈内に急速に投与される場合に起こりうる。投与速度は非常に重要であり、セレビックスの場合 150 mg PE/kg を超えるべきではない。

臨床試験におけるセレビックスの使用で最も一般的に認められた有害事象は、眼振、浮動性めまい、そう痒症、錯感覚、頭痛、傾眠、運動失調である。これらの事象は 2 つを除いてフェニトインの静脈内投与にも共通して認められる。錯感覚及びそう痒症についてはセレビックス投与後の方がより頻繁に認められるが、セレビックスの筋肉内投与より静脈内投与でより頻繁に発生した。これらの事象は用量及び投与速度に依存して発生した。用量 15 mg PE/kg 以上を 150 mg PE/分で投与された意識のはっきりした患者のほとんどが（64 名中 41 名、64%）、ある程度の不快感を経験した。これらの感覚は、一般的にかゆみ、灼熱感、ビリビリ感と表現されるが、通常、投与部位では起こらなかった。不快感の部

位は様々であったが、単径部の関与が最も多かった。錯感覚及びそう痒症は、投与開始から数分以内に起こり、一般にセレビックス投与完了後 10 分以内に消失した、一過性の事象であったが、一部の患者では数時間にわたり症状が続いた。これらの事象は、投与の反復により重症化することはなかった。アレルギーの経過を示唆するような有害事象または臨床検査値の変動は併発しなかった（注意事項、感覚障害の項を参照）。

市販前の全臨床試験においては、セレビックスの投与を受けた 859 名の約 2%が、有害事象のために投与を中止した。投与中止にはそう痒症（0.5%）、低血圧（0.3%）及び除脈（0.2%）の有害事象が一般に最も関連していた。

セレビックス静脈内投与後の有害事象の用量及び投与速度依存性：用量及び投与速度のいずれが増加しても有害事象の発生率は増加する傾向があった。特に、用量 15 mg PE/kg 以上で、投与速度 150 mg PE/分以上の場合は、より低用量またはより遅い投与速度の場合と比べて一過性のそう痒症、耳鳴、眼振、傾眠、運動失調が 2～3 倍の頻度で発生した。

比較試験における有害事象発現率

臨床試験中、全ての有害事象は臨床研究者が自ら選択した用語により記録された。類似した種類の事象は、一部変更版 COSTART 辞書の用語を用い標準化した事象名ごとにまとめられた。以下の表、及び有害事象の列挙には、これらの事象名が用いられ、各事象名にはセレビックス投与群または対照群における発現頻度が記載されている。

処方医師は、患者の特徴及び他の要因が臨床試験とは異なる可能性がある通常の診療において、これらの数字から有害事象頻度を予測することはできないということに留意すべきである。同様に、記載された頻度は、異なる治療法、使用法又は臨床研究者による他の臨床研究から得られた数字と直接比較することはできない。しかしながら、これらの頻度調査は、処方医師に調査対象集団における有害事象発現率への薬剤及び薬剤以外の要因の相対的寄与について推定する根拠を提供するものである。

比較臨床試験における発現率－てんかん患者または脳神経外科手術の患者への静脈内投与：表 2 はフェニトインの全身暴露がフェニトイン投与とセレビックスで同等となると考えられた最高用量及び最高投与速度で静脈内投与された無作為化二重盲検比較臨床試験において、セレビックスが投与された患者の 2%以上で認められた治験中の有害事象の一覧である。

表 2 てんかん又は脳神経外科手術の患者に最高用量及び速度で静脈内投与した後に発現した有害事象（セレビックス投与患者で 2%以上発現した事象）

発生部位 有害事象	セレビックス静脈内投与 N=90	フェニトイン静脈内投与 N=22
全身		
骨盤痛	4.4	0.0
無力症	2.2	0.0
背部痛	2.2	0.0
頭痛	2.2	4.5
心血管系		
低血圧	7.7	9.1
血管拡張	5.6	4.5
頻脈	2.2	0.0
消化器系		
悪心	8.9	13.6
舌障害	4.4	0.0
口内乾燥	4.4	4.5
嘔吐	2.2	9.1
神経系		
眼振	44.4	59.1
浮動性めまい	31.1	27.3
傾眠	20.0	27.3
運動失調	11.1	18.2
昏迷	7.7	4.5
協調運動異常	4.4	4.5
錯感覚	4.4	0.0
錐体外路異常	4.4	0.0
振戦	3.3	9.1
激越	3.3	0.0
感覚鈍麻	2.2	9.1
構語障害	2.2	0.0
回転性めまい	2.2	0.0
脳浮腫	2.2	4.5
皮膚及び手足		
そう痒症	48.9	4.5
特殊感覚		
耳鳴	8.9	9.1

複視	3.3	0.0
味覚異常	3.3	0.0
弱視	2.2	9.1
難聴	2.2	0.0

比較試験における発現率—てんかん患者への筋肉内投与：表3は、経口フェニトインをセレピックスの筋肉内投与に切換え服薬した、あるいは経口フェニトインを継続して服薬した成人てんかん患者からなる無作為化二重盲検比較臨床試験において、セレピックス投与患者の2%以上で認められた、治験中に発現した有害事象の一覧である。いずれの薬剤も5日間投与された。

表3 てんかん患者に経口フェニトインをセレピックスの筋肉内投与に切換えた後に発現した有害事象（セレピックス治療患者で2%以上発現した事象）

発生部位 有害事象	セレピックス筋肉内 N=179	経口フェニトイン N=61
全身		
頭痛	8.9	4.9
無力症	3.9	3.3
損傷	3.4	6.6
消化器系		
悪心	4.5	0.0
嘔吐	2.8	0.0
血液及びリンパ液		
斑状出血	7.3	4.9
神経系		
眼振	15.1	8.2
振戦	9.5	13.1
運動失調	8.4	8.2
協調運動異常	7.8	4.9
傾眠	6.7	9.8
浮動性めまい	5.0	3.3
錯感覚	3.9	3.3
反射減弱	2.8	4.9
皮膚及び手足		
そう痒症	2.8	0.0

全ての臨床試験における有害事象

セレピックスは、全臨床試験期間中に859名に投与されている。前出の表及び一覧にすでに含まれているものを除き、少なくとも2回認められた有害事象全てを下記に挙げる。有害事象はさらに身体器官系の分類区分に分け、次の定義を使って頻度順に列挙してある。すなわち、高頻度有害事象を100人に1人の頻度を超えて発生する事象、低頻度有害事象を100人に1人から1000人に1人の頻度で発生する事象と定義した。

全身：高頻度：発熱、注射部位反応、感染、悪寒、顔面浮腫、注射部位の疼痛；低頻度：敗血症、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位出血、インフルエンザ、倦怠感、全身浮腫、ショック、光線過敏性反応、悪液質、クリプトコッカス症

心血管系：高頻度：高血圧症；低頻度：心停止、片頭痛、失神、脳出血、動悸、洞性徐脈、心房粗動、脚ブロック、心拡大、脳梗塞、起立性低血圧、肺塞栓症、心電図QT延長、血栓性静脈炎、心室性期外収縮、うっ血性心不全

消化器系：高頻度：便秘；低頻度：消化不良、下痢、食欲不振、胃腸出血、流涎過多、肝機能検査異常、直腸しぶり、舌浮腫、嚥下障害、鼓腸、胃炎、イレウス

内分泌系：低頻度：尿崩症

血液及びリンパ系：低頻度：血小板減少症、貧血、白血球増加症、チアノーゼ、低色素性貧血、白血球減少症、リンパ節症、点状出血

代謝及び栄養：高頻度：低カリウム血症；低頻度：高血糖、低リン酸血症、アルカローシス、アシドーシス、脱水、高カリウム血症、ケトーシス

筋骨格系：高頻度：筋力低下；低頻度：ミオパチー、筋痙攣(下肢痙攣)、関節痛、筋痛

神経系：高頻度：反射亢進、会話障害、構語障害、頭蓋内圧上昇、思考異常、神経過敏、感覚鈍麻；低頻度：錯乱状態、筋攣縮、伸展性足底反応、口の錯感覚、片麻痺、筋緊張低下、痙攣、錐体外路障害、不眠症、髄膜炎、離人症、意識レベルの低下、うつ病、運動低下、運動過多症、脳浮腫、麻痺、精神病性障害、失語症、感情不安定、昏睡、知覚過敏、ミオクロヌス、人格障害、譫妄、脳炎、硬膜下血腫、脳症、敵意、アカシジア、健忘、神経症

呼吸器系：高頻度：肺炎；低頻度：咽頭炎、副鼻腔炎、過換気、鼻炎、無呼吸、嚥下性肺炎、喘息、呼吸困難、無気肺、咳嗽、湿性咳嗽、鼻出血、低酸素症、気胸、咯血、気管支炎

皮膚及び付属器：高頻度：発疹；低頻度：斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、多汗症、皮膚変色、接触性皮膚炎、膿疱性皮疹、皮膚小結節

特殊感覚：高頻度：味覚異常；低頻度：難聴、視野欠損、眼痛、結膜炎、羞明、聴覚過敏、散瞳、嗅覚錯誤、耳痛、味覚消失

泌尿生殖器：低頻度：尿閉、乏尿、排尿困難、膻感染、アルブミン尿、性器浮腫、腎不全、多尿、尿道痛、尿失禁、膻カンジダ症

過量投与

ホスフェニトインを過量投与した例で悪心、嘔吐、嗜眠、頻脈、徐脈、無収縮、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。

マウス及びラットに静脈内投与した場合のホスフェニトインのLD50値は、それぞれ156 mg PE/kg及び約250 mg PE/kgであり、mg/m²を基準に算出してヒトへの最高負荷用量の約0.6及び2倍であった。動物における急性毒性の徴候には、運動失調、呼吸困難、眼瞼下垂、活動性低下が含まれていた。

セレビックスはフェニトインのプロドラッグであるため、以下の情報が役に立つ可能性がある。フェニトインの急性毒性の初期症状は、眼振、運動失調、構語障害である。他の徴候に振戦、反射亢進、嗜眠、不明瞭発語、悪心、嘔吐、昏睡、低血圧がある。呼吸器系及び循環系の抑制は死につながる。毒性の発現する血漿中フェニトイン濃度は、個体間で顕著な違いがある。通常、側方注視眼振は20 µg/mLで、運動失調は30 µg/mLで、構語障害及び嗜眠は血漿濃度が40 µg/mL以上で見られる。しかしながら、50 µg/mLという高いフェニトイン濃度では毒性のエビデンスが報告されていない。また、フェニトイン治療用量の25倍もの用量が服用され血漿中フェニトイン濃度は100 µg/mLを超えたものの、完全な回復が認められている。

セレビックスまたはフェニトインの過量投与に対する特異的解毒剤は知られていないため、非特異的治療法となる。呼吸器系及び循環器系が適切に機能しているか注意深く観察し、適切な対応措置を取るべきである。フェニトインは血漿蛋白に完全には結合していないため、血液透析を考慮するのもよいであろう。小児における重度の中毒の治療には、総交換輸血が用いられてきた。急性の過量投与では、アルコールを含む他の中枢神経系抑制物質の可能性についても念頭に置くべきである。

ギ酸塩及びリン酸塩はホスフェニトインの代謝物であるため、過量投与後の毒性徴候に寄与する可能性がある。ギ酸塩による毒性徴候は、メタノール毒性の徴候と類似しており、重度のアニオンギャップを伴う代謝性アシドーシスと関連している。大量のリン酸塩は、急速に送達されると錯覚を伴う低カルシウム血症、筋けいれん、てんかん発作を引き起こす可能性がある。遊離カルシウムイオンレベルは測定が可能で、低ければ治療の目安となる。

用量及び投与

セレビックス静脈内投与の用量、投与する溶液の濃度、投与速度は、ホスフェニトインとフェニトインナトリウムの用量間の換算の際に分子量に基づく調整を行う必要がないよう、フェニトインナトリウム相当量(PE)として表示してある。セレビックスは、常にフェニトインナトリウム相当量(PE)として処方・調剤されるべきである。セレビックスの投与には、フェニトインナトリウムの非経口投与と重要な違いがある(下記参照)。

粒子状物質または変色のある製品は使うべきではない。静脈内投与前に、セレビックスを5%ブドウ糖溶液または0.9%注射用生理食塩水で希釈し、1.5~25 mg PE/mLの濃度範囲とすること。

てんかん重積状態

- セレビックスの負荷用量は15~20 mg PE/kgで、100~150 mg PE/分で投与する。
- 低血圧となる恐れがあるため、ホスフェニトインは150 mg PE/分を超えない速度で投与するべきである。心電図、血圧、呼吸機能の持続的なモニタリングが不可欠であり、血漿フェニトイン濃度が最高となるセレビックス投与終了時から約10~20分の間、患者を観察するべきである。
- セレビックスまたは非経口フェニトインいずれを投与した場合も、フェニトインの完全な抗てんかん効果は直ちに現れるわけではないので、てんかん重積状態のコントロールには、通常ベンゾジアゼピンの静脈内投与の併用を含む他の処置が必要となるだろう。
- 負荷用量の投与に続き、セレビックスあるいは経口または非経口フェニトインの維持用量を投与するべきである。セレビックスの投与で発作が止まらなければ、他の抗けいれん薬の使用及び他の適切な処置が考慮されるべきである。セレビックスの筋肉内投与は、静脈内投与の場合ほど急速にフェニトインが治療濃度に到達しないため、てんかん重積状態の治療に使うべきではない。他の適応症に対しては、静脈内投与が不可能な場合、筋肉内にセレビックスの負荷用量を投与する。

緊急でない場合の負荷用量と維持用量

セレビックスの負荷用量は10~20 mg PE/kgで、静脈内または筋肉内投与される。セレビックス静脈内投与の速度は、150 mg PE/分を超えるべきでない。心電図、血圧、呼吸機能の持続的なモニタリングが不可欠であり、血漿フェニトイン濃度が最高となるセレビックス投与終了時から約10~20分の間、患者を観察するべきである。

セレビックスの初期の一日維持用量は4~6 mg PE/kg/日である。

経口フェニトイン治療の筋肉内または静脈内投与での代替

セレビックスは同じ一日総用量で経口フェニトインナトリウム療法の代わりに使用できる。

フェニトインカプセルは、経口投与により約90%が生物学的に利用可能である。フェニトインはセレビックスとして投与されると、筋肉内投与及び静脈内投与のいずれでも、生物学的に100%利用可能である。このため、セレビックスの筋肉内または静脈内投与を経口フェニトインナトリウム療法の代わりに使用する場合、血漿フェニトイン濃度はやや上昇する可能性がある。

セレビックス静脈内投与の投与速度は、150 mg PE/分を超えるべきでない。

比較試験で、セレビックスは、1 箇所または 2 箇所の注射部位にて 1 日 1 回筋肉内投与された。一部の患者は、これより頻繁な投与を必要とする可能性がある。

特殊対象集団における投与

腎疾患または肝疾患のある患者：腎疾患または肝疾患のある患者、または低アルブミン血症の患者においては遊離フェニトインの割合が高いため、血漿中総フェニトイン濃度を慎重に解釈しなければならない（臨床薬理、特殊対象集団の項を参照）。これらの患者集団では、遊離フェニトイン濃度の方が有用である可能性がある。腎疾患及び/または肝疾患を有する患者または低アルブミン血症の患者へのセレビックスの静脈内投与後には、ホスフェニトインからフェニトインへのクリアランスが増加するが、フェニトインのクリアランスは同様に増加するとは限らない。これにより、有害事象の頻度と重症度が増す可能性がある（注意事項を参照）。

高齢患者：患者の年齢は、セレビックス投与後のホスフェニトインの薬物動態に顕著な影響を与えない。フェニトインのクリアランスは高齢患者では少し低下しており、より低用量または低頻度の投与が必要である可能性がある。

小児への投与：小児患者におけるセレビックスの安全性は、確立していない。

供給方法

セレビックス注射剤は下記の形態で供給される。

10 mL バイアル — 各バイアルには、フェニトインナトリウム 500 mg の相当量に当たるホスフェニトインナトリウム 750 mg が含まれる。

N 0071-4008-10 1 包装 10 バイアル

2 mL バイアル — 各バイアルには、フェニトインナトリウム 100 mg の相当量に当たるホスフェニトインナトリウム 150 mg が含まれる。

N 0071-4007-05 1 包装 25 バイアル

いずれの用量のバイアルもトロメタミン (USP [TRIS])、塩酸 (NF) または水酸化ナトリウム (NF)、注射用水 (USP) を含む。

セレビックスは、常にフェニトインナトリウム相当量 (PE) として処方されるべきである（用量及び投与を参照）。

保存

2~8° C (36~46°F) で冷蔵すること。本製品は、48 時間を超えて室温で保存するべきではない。粒子状物質を生じたバイアルは使用すべきではない。

処方箋薬のみ

パークデーヴィス

ファイザー社 (NY, NY 10017) の部門

アイルランドにて製造

エーザイ (Teaneck, NJ 07666) にて販売

2006 年 5 月改定

69-5986-00-1

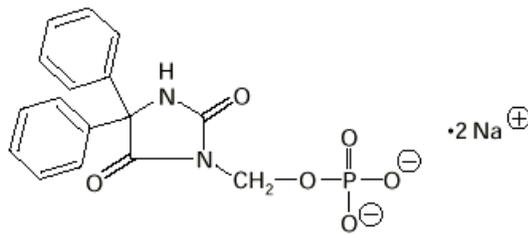
CEREBYX®

(Fosphenytoin Sodium Injection)

DESCRIPTION

Cerebyx® (fosphenytoin sodium injection) is a prodrug intended for parenteral administration; its active metabolite is phenytoin. Each Cerebyx vial contains 75 mg/mL fosphenytoin sodium (hereafter referred to as fosphenytoin) **equivalent to 50 mg/mL phenytoin sodium** after administration. Cerebyx is supplied in vials as a ready-mixed solution in Water for Injection, USP, and Tromethamine, USP (TRIS), buffer adjusted to pH 8.6 to 9.0 with either Hydrochloric Acid, NF, or Sodium Hydroxide, NF. Cerebyx is a clear, colorless to pale yellow, sterile solution.

The chemical name of fosphenytoin is 5,5-diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidinedione disodium salt. The molecular structure of fosphenytoin is:



The molecular weight of fosphenytoin is 406.24.

IMPORTANT NOTE: Throughout all Cerebyx® product labeling, the amount and concentration of fosphenytoin is expressed in terms of phenytoin sodium equivalents (PE). Fosphenytoin's weight is expressed as phenytoin sodium equivalents to avoid the need to perform molecular weight-based adjustments when converting between fosphenytoin and phenytoin sodium doses. Cerebyx should always be prescribed and dispensed in phenytoin sodium equivalent units (PE) (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

CLINICAL PHARMACOLOGY

Introduction

Following parenteral administration of Cerebyx, fosphenytoin is converted to the anticonvulsant phenytoin. For every mmol of fosphenytoin administered, one mmol of phenytoin is produced. The pharmacological and toxicological effects of fosphenytoin include those of phenytoin. However, the hydrolysis of fosphenytoin to phenytoin yields

two metabolites, phosphate and formaldehyde. Formaldehyde is subsequently converted to formate, which is in turn metabolized via a folate dependent mechanism. Although phosphate and formaldehyde (formate) have potentially important biological effects, these effects typically occur at concentrations considerably in excess of those obtained when Cerebyx is administered under conditions of use recommended in this labeling.

Mechanism of Action

Fosphenytoin is a prodrug of phenytoin and accordingly, its anticonvulsant effects are attributable to phenytoin.

After IV administration to mice, fosphenytoin blocked the tonic phase of maximal electroshock seizures at doses equivalent to those effective for phenytoin. In addition to its ability to suppress maximal electroshock seizures in mice and rats, phenytoin exhibits anticonvulsant activity against kindled seizures in rats, audiogenic seizures in mice, and seizures produced by electrical stimulation of the brainstem in rats. The cellular mechanisms of phenytoin thought to be responsible for its anticonvulsant actions include modulation of voltage-dependent sodium channels of neurons, inhibition of calcium flux across neuronal membranes, modulation of voltage-dependent calcium channels of neurons, and enhancement of the sodium-potassium ATPase activity of neurons and glial cells. The modulation of sodium channels may be a primary anticonvulsant mechanism because this property is shared with several other anticonvulsants in addition to phenytoin.

Pharmacokinetics and Drug Metabolism

Fosphenytoin

Absorption/Bioavailability: *Intravenous:* When Cerebyx is administered by IV infusion, maximum plasma fosphenytoin concentrations are achieved at the end of the infusion. Fosphenytoin has a half-life of approximately 15 minutes.

Intramuscular: Fosphenytoin is completely bioavailable following IM administration of Cerebyx. Peak concentrations occur at approximately 30 minutes postdose. Plasma fosphenytoin concentrations following IM administration are lower but more sustained than those following IV administration due to the time required for absorption of fosphenytoin from the injection site.

Distribution: Fosphenytoin is extensively bound (95% to 99%) to human plasma proteins, primarily albumin. Binding to plasma proteins is saturable with the result that the percent bound decreases as total fosphenytoin concentrations increase. Fosphenytoin displaces phenytoin from protein binding sites. The volume of distribution of fosphenytoin increases with Cerebyx dose and rate, and ranges from 4.3 to 10.8 liters.

Metabolism and Elimination: The conversion half-life of fosphenytoin to phenytoin is approximately 15 minutes. The mechanism of fosphenytoin conversion has not been determined, but phosphatases probably play a major role. Fosphenytoin is not excreted in urine. Each mmol of fosphenytoin is metabolized to 1 mmol of phenytoin, phosphate, and formate (see CLINICAL PHARMACOLOGY, Introduction and PRECAUTIONS, Phosphate Load for Renally Impaired Patients).

Phenytoin (after Cerebyx administration)

In general, IM administration of Cerebyx generates systemic phenytoin concentrations that are similar enough to oral phenytoin sodium to allow essentially interchangeable use.

The pharmacokinetics of fosphenytoin following IV administration of Cerebyx, however, are complex, and when used in an emergency setting (eg, status epilepticus), differences in rate of availability of phenytoin could be critical. Studies have therefore empirically determined an infusion rate for Cerebyx that gives a rate and extent of phenytoin systemic availability similar to that of a 50 mg/min phenytoin sodium infusion.

A dose of 15 to 20 mg PE/kg of Cerebyx infused at 100 to 150 mg PE/min yields plasma free phenytoin concentrations over time that approximate those achieved when an equivalent dose of phenytoin sodium (eg, parenteral Dilantin®) is administered at 50 mg/min (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, WARNINGS).

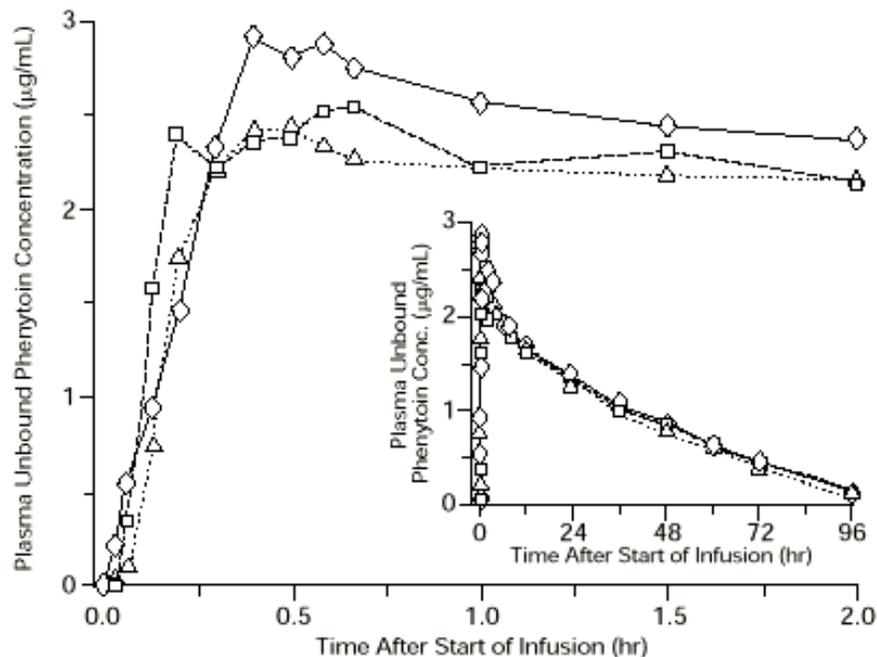


FIGURE 1. Mean plasma unbound phenytoin concentrations following IV administration of 1200 mg PE Cerebyx infused at 100 mg PE/min (triangles) or 150 mg PE/min (squares) and 1200 mg Dilantin infused at 50 mg/min (diamonds) to healthy subjects (N = 12). Inset shows time course for the entire 96-hour sampling period.

Following administration of single IV Cerebyx doses of 400 to 1200 mg PE, mean maximum total phenytoin concentrations increase in proportion to dose, but do not change appreciably with changes in infusion rate. In contrast, mean maximum unbound phenytoin concentrations increase with both dose and rate.

Absorption/Bioavailability: Fosphenytoin is completely converted to phenytoin following IV administration, with a half-life of approximately 15 minutes. Fosphenytoin is also completely converted to phenytoin following IM administration and plasma total phenytoin concentrations peak in approximately 3 hours.

Distribution: Phenytoin is highly bound to plasma proteins, primarily albumin, although to a lesser extent than fosphenytoin. In the absence of fosphenytoin, approximately 12% of total plasma phenytoin is unbound over the clinically relevant concentration range. However, fosphenytoin displaces phenytoin from plasma protein binding sites. This increases the fraction of phenytoin unbound (up to 30% unbound) during the period required for conversion of fosphenytoin to phenytoin (approximately 0.5 to 1 hour postinfusion).

Metabolism and Elimination: Phenytoin derived from administration of Cerebyx is extensively metabolized in the liver and excreted in urine primarily as 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin and its glucuronide; little unchanged phenytoin (1%–5% of the Cerebyx dose) is recovered in urine. Phenytoin hepatic metabolism is saturable, and following administration of single IV Cerebyx doses of 400 to 1200 mg PE, total and unbound phenytoin AUC values increase disproportionately with dose. Mean total phenytoin half-life values (12.0 to 28.9 hr) following Cerebyx administration at these doses are similar to those after equal doses of parenteral Dilantin and tend to be greater at higher plasma phenytoin concentrations.

Special Populations

Patients with Renal or Hepatic Disease: Due to an increased fraction of unbound phenytoin in patients with renal or hepatic disease, or in those with hypoalbuminemia, the interpretation of total phenytoin plasma concentrations should be made with caution (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Unbound phenytoin concentrations may be more useful in these patient populations. After IV administration of Cerebyx to patients with renal and/or hepatic disease, or in those with hypoalbuminemia, fosphenytoin clearance to phenytoin may be increased without a similar increase in phenytoin clearance. This has the potential to increase the frequency and severity of adverse events (see PRECAUTIONS).

Age: The effect of age was evaluated in patients 5 to 98 years of age. Patient age had no significant impact on fosphenytoin pharmacokinetics. Phenytoin clearance tends to decrease with increasing age (20% less in patients over 70 years of age relative to that in patients 20–30 years of age). Phenytoin dosing requirements are highly variable and must be individualized (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Gender and Race: Gender and race have no significant impact on fosphenytoin or phenytoin pharmacokinetics.

Pediatrics: Only limited pharmacokinetic data are available in children (N=8; age 5 to 10 years). In these patients with status epilepticus who received loading doses of Cerebyx, the plasma fosphenytoin, total phenytoin, and unbound phenytoin concentration-time

profiles did not signal any major differences from those in adult patients with status epilepticus receiving comparable doses.

Clinical Studies

Infusion tolerance was evaluated in clinical studies. One double-blind study assessed infusion-site tolerance of equivalent loading doses (15–20 mg PE/kg) of Cerebyx infused at 150 mg PE/min or phenytoin infused at 50 mg/min. The study demonstrated better local tolerance (pain and burning at the infusion site), fewer disruptions of the infusion, and a shorter infusion period for Cerebyx-treated patients (Table 1).

TABLE 1. Infusion Tolerance of Equivalent Loading Doses of IV Cerebyx and IV Phenytoin

	IV Cerebyx N=90	IV Phenytoin N=22
Local Intolerance	9% ^a	90%
Infusion Disrupted	21%	67%
Average Infusion Time	13 min	44 min

^aPercent of patients

Cerebyx-treated patients, however, experienced more systemic sensory disturbances (see PRECAUTIONS, Sensory Disturbances).

Infusion disruptions in Cerebyx-treated patients were primarily due to systemic burning, pruritus, and/or paresthesia while those in phenytoin-treated patients were primarily due to pain and burning at the infusion site (see Table 1).

In a double-blind study investigating temporary substitution of Cerebyx for oral phenytoin, IM Cerebyx was as well-tolerated as IM placebo. IM Cerebyx resulted in a slight increase in transient, mild to moderate local itching (23% of patients vs 11% of IM placebo-treated patients at any time during the study). This study also demonstrated that equimolar doses of IM Cerebyx may be substituted for oral phenytoin sodium with no dosage adjustments needed when initiating IM or returning to oral therapy. In contrast, switching between IM and oral phenytoin requires dosage adjustments because of slow and erratic phenytoin absorption from muscle.

INDICATIONS AND USAGE

Cerebyx is indicated for short-term parenteral administration when other means of phenytoin administration are unavailable, inappropriate or deemed less advantageous. The safety and effectiveness of Cerebyx in this use has not been systematically evaluated for more than 5 days.

Cerebyx can be used for the control of generalized convulsive status epilepticus and prevention and treatment of seizures occurring during neurosurgery. It can also be substituted, short-term, for oral phenytoin.

CONTRAINDICATIONS

Cerebyx is contraindicated in patients who have demonstrated hypersensitivity to Cerebyx or its ingredients, or to phenytoin or other hydantoins.

Because of the effect of parenteral phenytoin on ventricular automaticity, Cerebyx is contraindicated in patients with sinus bradycardia, sino-atrial block, second and third degree A-V block, and Adams-Stokes syndrome.

WARNINGS

DOSES OF CEREBYX ARE EXPRESSED AS THEIR PHENYTOIN SODIUM EQUIVALENTS IN THIS LABELING (PE=phenytoin sodium equivalent).

DO NOT, THEREFORE, MAKE ANY ADJUSTMENT IN THE RECOMMENDED DOSES WHEN SUBSTITUTING CEREBYX FOR PHENYTOIN SODIUM OR VICE VERSA.

The following warnings are based on experience with Cerebyx or phenytoin.

Status Epilepticus Dosing Regimen

- **Do not administer Cerebyx at a rate greater than 150 mg PE/min.**

The dose of IV Cerebyx (15 to 20 mg PE/kg) that is used to treat status epilepticus is administered at a maximum rate of 150 mg PE/min. The typical Cerebyx infusion administered to a 50 kg patient would take between 5 and 7 minutes. Note that the delivery of an identical molar dose of phenytoin using parenteral Dilantin or generic phenytoin sodium injection cannot be accomplished in less than 15 to 20 minutes because of the untoward cardiovascular effects that accompany the direct intravenous administration of phenytoin at rates greater than 50 mg/min.

If rapid phenytoin loading is a primary goal, IV administration of Cerebyx is preferred because the time to achieve therapeutic plasma phenytoin concentrations is greater following IM than that following IV administration (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Withdrawal Precipitated Seizure, Status Epilepticus

Antiepileptic drugs should not be abruptly discontinued because of the possibility of increased seizure frequency, including status epilepticus. When, in the judgement of the clinician, the need for dosage reduction, discontinuation, or substitution of alternative antiepileptic medication arises, this should be done gradually. However, in the event of an allergic or hypersensitivity reaction, rapid substitution of alternative therapy may be necessary. In this case, alternative therapy should be an antiepileptic drug not belonging to the hydantoin chemical class.

Cardiovascular Depression

Hypotension may occur, especially after IV administration at high doses and high rates of administration. Following administration of phenytoin, severe cardiovascular reactions and fatalities have been reported with atrial and ventricular conduction depression and ventricular fibrillation. Severe complications are most commonly encountered in elderly or gravely ill patients. Therefore, careful cardiac monitoring is needed when administering IV loading doses of Cerebyx. Reduction in rate of administration or discontinuation of dosing may be needed.

Cerebyx should be used with caution in patients with hypotension and severe myocardial insufficiency.

Rash

Cerebyx should be discontinued if a skin rash appears. If the rash is exfoliative, purpuric, or bullous, or if lupus erythematosus, Stevens-Johnson syndrome, or toxic epidermal necrolysis is suspected, use of this drug should not be resumed and alternative therapy should be considered. If the rash is of a milder type (measles-like or scarlatiniform), therapy may be resumed after the rash has completely disappeared. If the rash recurs upon reinstitution of therapy, further Cerebyx or phenytoin administration is contraindicated.

Hepatic Injury

Cases of acute hepatotoxicity, including infrequent cases of acute hepatic failure, have been reported with phenytoin. These incidents have been associated with a hypersensitivity syndrome characterized by fever, skin eruptions, and lymphadenopathy, and usually occur within the first 2 months of treatment. Other common manifestations include jaundice, hepatomegaly, elevated serum transaminase levels, leukocytosis, and eosinophilia. The clinical course of acute phenytoin hepatotoxicity ranges from prompt recovery to fatal outcomes. In these patients with acute hepatotoxicity, Cerebyx should be immediately discontinued and not readministered.

Hemopoietic System

Hemopoietic complications, some fatal, have occasionally been reported in association with administration of phenytoin. These have included thrombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, and pancytopenia with or without bone marrow suppression.

There have been a number of reports that have suggested a relationship between phenytoin and the development of lymphadenopathy (local or generalized), including benign lymph node hyperplasia, pseudolymphoma, lymphoma, and Hodgkin's disease. Although a cause and effect relationship has not been established, the occurrence of lymphadenopathy indicates the need to differentiate such a condition from other types of lymph node pathology. Lymph node involvement may occur with or without symptoms and signs resembling serum sickness, eg, fever, rash, and liver involvement. In all cases of lymphadenopathy, follow-up observation for an extended period is indicated and every effort should be made to achieve seizure control using alternative antiepileptic drugs.

Alcohol Use

Acute alcohol intake may increase plasma phenytoin concentrations while chronic alcohol use may decrease plasma concentrations.

Usage in Pregnancy

Clinical:

- A. *Risks to Mother.* An increase in seizure frequency may occur during pregnancy because of altered phenytoin pharmacokinetics. Periodic measurement of plasma phenytoin concentrations may be valuable in the management of pregnant women as a

guide to appropriate adjustment of dosage (see PRECAUTIONS, Laboratory Tests). However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated.

- B. *Risks to the Fetus.*** If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be apprised of the potential harm to the fetus.

Prenatal exposure to phenytoin may increase the risks for congenital malformations and other adverse developmental outcomes. Increased frequencies of major malformations (such as orofacial clefts and cardiac defects), minor anomalies (dysmorphic facial features, nail and digit hypoplasia), growth abnormalities (including microcephaly), and mental deficiency have been reported among children born to epileptic women who took phenytoin alone or in combination with other antiepileptic drugs during pregnancy. There have also been several reported cases of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy. The overall incidence of malformations for children of epileptic women treated with antiepileptic drugs (phenytoin and/or others) during pregnancy is about 10%, or two-to three-fold that in the general population. However, the relative contributions of antiepileptic drugs and other factors associated with epilepsy to this increased risk are uncertain and in most cases it has not been possible to attribute specific developmental abnormalities to particular antiepileptic drugs.

Patients should consult with their physicians to weigh the risks and benefits of phenytoin during pregnancy.

- C. *Postpartum Period.*** A potentially life-threatening bleeding disorder related to decreased levels of vitamin K-dependent clotting factors may occur in newborns exposed to phenytoin *in utero*. This drug-induced condition can be prevented with vitamin K administration to the mother before delivery and to the neonate after birth.

Preclinical: Increased frequencies of malformations (brain, cardiovascular, digit, and skeletal anomalies), death, growth retardation, and functional impairment (chromodacryorrhea, hyperactivity, circling) were observed among the offspring of rats receiving fosphenytoin during pregnancy. Most of the adverse effects on embryo-fetal development occurred at doses of 33 mg PE/kg or higher (approximately 30% of the maximum human loading dose or higher on a mg/m² basis), which produced peak maternal plasma phenytoin concentrations of approximately 20 µg/mL or greater. Maternal toxicity was often associated with these doses and plasma concentrations, however, there is no evidence to suggest that the developmental effects were secondary to the maternal effects. The single occurrence of a rare brain malformation at a non-maternotoxic dose of 17 mg PE/kg (approximately 10% of the maximum human loading dose on a mg/m² basis) was also considered drug-induced. The developmental effects of fosphenytoin in rats were similar to those which have been reported following administration of phenytoin to pregnant rats.

No effects on embryo-fetal development were observed when rabbits were given up to 33 mg PE/kg of fosphenytoin (approximately 50% of the maximum human loading dose on a mg/m² basis) during pregnancy. Increased resorption and malformation rates have been

reported following administration of phenytoin doses of 75 mg/kg or higher (approximately 120% of the maximum human loading dose or higher on a mg/m² basis) to pregnant rabbits.

PRECAUTIONS

General: (Cerebyx specific)

Sensory Disturbances

Severe burning, itching, and/or paresthesia were reported by 7 of 16 normal volunteers administered IV Cerebyx at a dose of 1200 mg PE at the maximum rate of administration (150 mg PE/min). The severe sensory disturbance lasted from 3 to 50 minutes in 6 of these subjects and for 14 hours in the seventh subject. In some cases, milder sensory disturbances persisted for as long as 24 hours. The location of the discomfort varied among subjects with the groin mentioned most frequently as an area of discomfort. In a separate cohort of 16 normal volunteers (taken from 2 other studies) who were administered IV Cerebyx at a dose of 1200 mg PE at the maximum rate of administration (150 mg PE/min), none experienced severe disturbances, but most experienced mild to moderate itching or tingling.

Patients administered Cerebyx at doses of 20 mg PE/kg at 150 mg PE/min are expected to experience discomfort of some degree. The occurrence and intensity of the discomfort can be lessened by slowing or temporarily stopping the infusion.

The effect of continuing infusion unaltered in the presence of these sensations is unknown. No permanent sequelae have been reported thus far. The pharmacologic basis for these positive sensory phenomena is unknown, but other phosphate ester drugs, which deliver smaller phosphate loads, have been associated with burning, itching, and/or tingling predominantly in the groin area.

Phosphate Load

The phosphate load provided by Cerebyx (0.0037 mmol phosphate/mg PE Cerebyx) should be considered when treating patients who require phosphate restriction, such as those with severe renal impairment.

IV Loading in Renal and/or Hepatic Disease or in Those With Hypoalbuminemia

After IV administration to patients with renal and/or hepatic disease, or in those with hypoalbuminemia, fosphenytoin clearance to phenytoin may be increased without a similar increase in phenytoin clearance. This has the potential to increase the frequency and severity of adverse events (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations, and DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dosing in Special Populations).

General: (phenytoin associated)

Cerebyx is *not* indicated for the treatment of *absence seizures*.

A small percentage of individuals who have been treated with phenytoin have been shown to metabolize the drug slowly. *Slow metabolism* may be due to limited enzyme availability and lack of induction; it appears to be genetically determined.

Phenytoin and other hydantoins are contraindicated in patients who have experienced phenytoin hypersensitivity. Additionally, caution should be exercised if using structurally similar (eg, barbiturates, succinimides, oxazolidinediones, and other related compounds) in these same patients.

Phenytoin has been infrequently associated with the exacerbation of *porphyria*. Caution should be exercised when Cerebyx is used in patients with this disease.

Hyperglycemia, resulting from phenytoin's inhibitory effect on insulin release, has been reported. Phenytoin may also raise the serum glucose concentrations in diabetic patients. Plasma concentrations of phenytoin sustained above the optimal range may produce confusional states referred to as "delirium," "psychosis," or "encephalopathy," or rarely, irreversible cerebellar dysfunction. Accordingly, at the first sign of *acute toxicity*, determination of plasma phenytoin concentrations is recommended (see PRECAUTIONS: Laboratory Tests). Cerebyx dose reduction is indicated if phenytoin concentrations are excessive; if symptoms persist, administration of Cerebyx should be discontinued.

The liver is the primary site of biotransformation of phenytoin; patients with impaired liver function, elderly patients, or those who are gravely ill may show early signs of toxicity.

Phenytoin and other hydantoins are not indicated for seizures due to hypoglycemic or other metabolic causes. Appropriate diagnostic procedures should be performed as indicated.

Phenytoin has the potential to lower serum folate levels.

Laboratory Tests

Phenytoin doses are usually selected to attain therapeutic plasma total phenytoin concentrations of 10 to 20 µg/mL, (unbound phenytoin concentrations of 1 to 2 µg/mL). Following Cerebyx administration, it is recommended that phenytoin concentrations not be monitored until conversion to phenytoin is essentially complete. This occurs within approximately 2 hours after the end of IV infusion and 4 hours after IM injection.

Prior to complete conversion, commonly used immunoanalytical techniques, such as TDx®/TDxFLx™ (fluorescence polarization) and Emit® 2000 (enzyme multiplied), may significantly overestimate plasma phenytoin concentrations because of cross-reactivity with fosphenytoin. The error is dependent on plasma phenytoin and fosphenytoin concentration (influenced by Cerebyx dose, route and rate of administration, and time of sampling relative to dosing), and analytical method. Chromatographic assay methods accurately quantitate phenytoin concentrations in biological fluids in the presence of fosphenytoin. Prior to complete conversion, blood samples for phenytoin monitoring should be collected in tubes containing EDTA as an anticoagulant to minimize *ex vivo* conversion of fosphenytoin to phenytoin. However, even with specific assay methods, phenytoin concentrations measured before conversion of fosphenytoin is complete will not reflect phenytoin concentrations ultimately achieved.

Drug Interactions

No drugs are known to interfere with the conversion of fosphenytoin to phenytoin. Conversion could be affected by alterations in the level of phosphatase activity, but given the abundance and wide distribution of phosphatases in the body it is unlikely that drugs would affect this activity enough to affect conversion of fosphenytoin to phenytoin. Drugs highly bound to albumin could increase the unbound fraction of fosphenytoin. Although, it is unknown whether this could result in clinically significant effects, caution is advised when administering Cerebyx with other drugs that significantly bind to serum albumin.

The pharmacokinetics and protein binding of fosphenytoin, phenytoin, and diazepam were not altered when diazepam and Cerebyx were concurrently administered in single submaximal doses.

The most significant drug interactions following administration of Cerebyx are expected to occur with drugs that interact with phenytoin. Phenytoin is extensively bound to serum plasma proteins and is prone to competitive displacement. Phenytoin is metabolized by hepatic cytochrome P450 enzymes and is particularly susceptible to inhibitory drug interactions because it is subject to saturable metabolism. Inhibition of metabolism may produce significant increases in circulating phenytoin concentrations and enhance the risk of drug toxicity. Phenytoin is a potent inducer of hepatic drug-metabolizing enzymes.

The most commonly occurring drug interactions are listed below:

- Drugs that may increase plasma phenytoin concentrations include: acute alcohol intake, amiodarone, chloramphenicol, chlordiazepoxide, cimetidine, diazepam, dicumarol, disulfiram, estrogens, ethosuximide, fluoxetine, H₂-antagonists, halothane, isoniazid, methylphenidate, phenothiazines, phenylbutazone, salicylates, succinimides, sulfonamides, tolbutamide, trazodone.
- Drugs that may decrease plasma phenytoin concentrations include: carbamazepine, chronic alcohol abuse, reserpine.
- Drugs that may either increase or decrease plasma phenytoin concentrations include: phenobarbital, valproic acid, and sodium valproate. Similarly, the effects of phenytoin on phenobarbital, valproic acid and sodium plasma valproate concentrations are unpredictable.
- Although not a true drug interaction, tricyclic antidepressants may precipitate seizures in susceptible patients and Cerebyx dosage may need to be adjusted.
- Drugs whose efficacy is impaired by phenytoin include: anticoagulants, corticosteroids, coumarin, digitoxin, doxycycline, estrogens, furosemide, oral contraceptives, rifampin, quinidine, theophylline, vitamin D.

Monitoring of plasma phenytoin concentrations may be helpful when possible drug interactions are suspected (see Laboratory Tests).

Drug/Laboratory Test Interactions

Phenytoin may decrease serum concentrations of T₄. It may also produce artifactually low results in dexamethasone or metyrapone tests. Phenytoin may also cause increased

serum concentrations of glucose, alkaline phosphatase, and gamma glutamyl transpeptidase (GGT).

Care should be taken when using immunoanalytical methods to measure plasma phenytoin concentrations following Cerebyx administration (see Laboratory Tests).

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of fosphenytoin has not been studied. Assessment of the carcinogenic potential of phenytoin in mice and rats is ongoing.

Structural chromosome aberration frequency in cultured V79 Chinese hamster lung cells was increased by exposure to fosphenytoin in the presence of metabolic activation. No evidence of mutagenicity was observed in bacteria (Ames test) or Chinese hamster lung cells *in vitro*, and no evidence for clastogenic activity was observed in an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus test.

No effects on fertility were noted in rats of either sex given fosphenytoin. Maternal toxicity and altered estrous cycles, delayed mating, prolonged gestation length, and developmental toxicity were observed following administration of fosphenytoin during mating, gestation, and lactation at doses of 50 mg PE/kg or higher (approximately 40% of the maximum human loading dose or higher on a mg/m² basis).

Pregnancy - Category D: (see WARNINGS)

Use in Nursing Mothers

It is not known whether fosphenytoin is excreted in human milk.

Following administration of Dilantin, phenytoin appears to be excreted in low concentrations in human milk. Therefore, breast-feeding is not recommended for women receiving Cerebyx.

Pediatric Use

The safety of Cerebyx in pediatric patients has not been established.

Geriatric Use

No systematic studies in geriatric patients have been conducted. Phenytoin clearance tends to decrease with increasing age (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations).

ADVERSE REACTIONS

The more important adverse clinical events caused by the IV use of Cerebyx or phenytoin are cardiovascular collapse and/or central nervous system depression. Hypotension can occur when either drug is administered rapidly by the IV route. The rate of administration is very important; for Cerebyx, it should not exceed 150 mg PE/min.

The adverse clinical events most commonly observed with the use of Cerebyx in clinical trials were nystagmus, dizziness, pruritus, paresthesia, headache, somnolence, and ataxia. With two exceptions, these events are commonly associated with the administration of IV phenytoin. Paresthesia and pruritus, however, were seen much more often following

Cerebyx administration and occurred more often with IV Cerebyx administration than with IM Cerebyx administration. These events were dose and rate related; most alert patients (41 of 64; 64%) administered doses of ≥ 15 mg PE/kg at 150 mg PE/min experienced discomfort of some degree. These sensations, generally described as itching, burning, or tingling, were usually not at the infusion site. The location of the discomfort varied with the groin mentioned most frequently as a site of involvement. The paresthesia and pruritus were transient events that occurred within several minutes of the start of infusion and generally resolved within 10 minutes after completion of Cerebyx infusion. Some patients experienced symptoms for hours. These events did not increase in severity with repeated administration. Concurrent adverse events or clinical laboratory change suggesting an allergic process were not seen (see PRECAUTIONS, Sensory Disturbances).

Approximately 2% of the 859 individuals who received Cerebyx in premarketing clinical trials discontinued treatment because of an adverse event. The adverse events most commonly associated with withdrawal were pruritus (0.5%), hypotension (0.3%), and bradycardia (0.2%).

Dose and Rate Dependency of Adverse Events Following IV Cerebyx: The incidence of adverse events tended to increase as both dose and infusion rate increased. In particular, at doses of ≥ 15 mg PE/kg and rates ≥ 150 mg PE/min, transient pruritus, tinnitus, nystagmus, somnolence, and ataxia occurred 2 to 3 times more often than at lower doses or rates.

Incidence in Controlled Clinical Trials

All adverse events were recorded during the trials by the clinical investigators using terminology of their own choosing. Similar types of events were grouped into standardized categories using modified COSTART dictionary terminology. These categories are used in the tables and listings below with the frequencies representing the proportion of individuals exposed to Cerebyx or comparative therapy.

The prescriber should be aware that these figures cannot be used to predict the frequency of adverse events in the course of usual medical practice where patient characteristics and other factors may differ from those prevailing during clinical studies. Similarly, the cited frequencies cannot be directly compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatments, uses or investigators. An inspection of these frequencies, however, does provide the prescribing physician with one basis to estimate the relative contribution of drug and nondrug factors to the adverse event incidences in the population studied.

Incidence in Controlled Clinical Trials - IV Administration To Patients With Epilepsy or Neurosurgical Patients: Table 2 lists treatment-emergent adverse events that occurred in at least 2% of patients treated with IV Cerebyx at the maximum dose and rate in a randomized, double-blind, controlled clinical trial where the rates for phenytoin and Cerebyx administration would have resulted in equivalent systemic exposure to phenytoin.

TABLE 2. Treatment-Emergent Adverse Event Incidence Following IV Administration at the Maximum Dose and Rate to Patients With Epilepsy or Neurosurgical Patients (Events in at Least 2% of Cerebyx-Treated Patients)

BODY SYSTEM Adverse Event	IV Cerebyx N=90	IV Phenytoin N=22
BODY AS A WHOLE		
Pelvic Pain	4.4	0.0
Asthenia	2.2	0.0
Back Pain	2.2	0.0
Headache	2.2	4.5
CARDIOVASCULAR		
Hypotension	7.7	9.1
Vasodilatation	5.6	4.5
Tachycardia	2.2	0.0
DIGESTIVE		
Nausea	8.9	13.6
Tongue Disorder	4.4	0.0
Dry Mouth	4.4	4.5
Vomiting	2.2	9.1
NERVOUS		
Nystagmus	44.4	59.1
Dizziness	31.1	27.3
Somnolence	20.0	27.3
Ataxia	11.1	18.2
Stupor	7.7	4.5
Incoordination	4.4	4.5
Paresthesia	4.4	0.0
Extrapyramidal Syndrome	4.4	0.0
Tremor	3.3	9.1
Agitation	3.3	0.0
Hypesthesia	2.2	9.1
Dysarthria	2.2	0.0
Vertigo	2.2	0.0
Brain Edema	2.2	4.5
SKIN AND APPENDAGES		
Pruritus	48.9	4.5
SPECIAL SENSES		
Tinnitus	8.9	9.1
Diplopia	3.3	0.0
Taste Perversion	3.3	0.0
Amblyopia	2.2	9.1
Deafness	2.2	0.0

Incidence in Controlled Trials - IM Administration to Patients With Epilepsy: Table 3 lists treatment-emergent adverse events that occurred in at least 2% of Cerebyx-treated patients in a double-blind, randomized, controlled clinical trial of adult epilepsy patients receiving either IM Cerebyx substituted for oral Dilantin or continuing oral Dilantin. Both treatments were administered for 5 days.

TABLE 3. Treatment-Emergent Adverse Event Incidence Following Substitution of IM Cerebyx for Oral Dilantin in Patients With Epilepsy (Events in at Least 2% of Cerebyx-Treated Patients)

BODY SYSTEM Adverse Event	IM Cerebyx N=179	Oral Dilantin N=61
BODY AS A WHOLE		
Headache	8.9	4.9
Asthenia	3.9	3.3
Accidental Injury	3.4	6.6
DIGESTIVE		
Nausea	4.5	0.0
Vomiting	2.8	0.0
HEMATOLOGIC AND LYMPHATIC		
Ecchymosis	7.3	4.9
NERVOUS		
Nystagmus	15.1	8.2
Tremor	9.5	13.1
Ataxia	8.4	8.2
Incoordination	7.8	4.9
Somnolence	6.7	9.8
Dizziness	5.0	3.3
Paresthesia	3.9	3.3
Reflexes Decreased	2.8	4.9
SKIN AND APPENDAGES		
Pruritus	2.8	0.0

Adverse Events During All Clinical Trials

Cerebyx has been administered to 859 individuals during all clinical trials. All adverse events seen at least twice are listed in the following, except those already included in previous tables and listings. Events are further classified within body system categories and enumerated in order of decreasing frequency using the following definitions: frequent adverse events are defined as those occurring in greater than 1/100 individuals; infrequent adverse events are those occurring in 1/100 to 1/1000 individuals.

Body As a Whole: *Frequent:* fever, injection-site reaction, infection, chills, face edema, injection-site pain; *Infrequent:* sepsis, injection-site inflammation, injection-site edema, injection-site hemorrhage, flu syndrome, malaise, generalized edema, shock, photosensitivity reaction, cachexia, cryptococcosis.

Cardiovascular: *Frequent:* hypertension; *Infrequent:* cardiac arrest, migraine, syncope, cerebral hemorrhage, palpitation, sinus bradycardia, atrial flutter, bundle branch block, cardiomegaly, cerebral infarct, postural hypotension, pulmonary embolus, QT interval prolongation, thrombophlebitis, ventricular extrasystoles, congestive heart failure.

Digestive: *Frequent:* constipation; *Infrequent:* dyspepsia, diarrhea, anorexia, gastrointestinal hemorrhage, increased salivation, liver function tests abnormal, tenesmus, tongue edema, dysphagia, flatulence, gastritis, ileus.

Endocrine: *Infrequent:* diabetes insipidus.

Hematologic and Lymphatic: *Infrequent:* thrombocytopenia, anemia, leukocytosis, cyanosis, hypochromic anemia, leukopenia, lymphadenopathy, petechia.

Metabolic and Nutritional: *Frequent:* hypokalemia; *Infrequent:* hyperglycemia, hypophosphatemia, alkalosis, acidosis, dehydration, hyperkalemia, ketosis.

Musculoskeletal: *Frequent:* myasthenia; *Infrequent:* myopathy, leg cramps, arthralgia, myalgia.

Nervous: *Frequent:* reflexes increased, speech disorder, dysarthria, intracranial hypertension, thinking abnormal, nervousness, hypesthesia; *Infrequent:* confusion, twitching, Babinski sign positive, circumoral paresthesia, hemiplegia, hypotonia, convulsion, extrapyramidal syndrome, insomnia, meningitis, depersonalization, CNS depression, depression, hypokinesia, hyperkinesia, brain edema, paralysis, psychosis, aphasia, emotional lability, coma, hyperesthesia, myoclonus, personality disorder, acute brain syndrome, encephalitis, subdural hematoma, encephalopathy, hostility, akathisia, amnesia, neurosis.

Respiratory: *Frequent:* pneumonia; *Infrequent:* pharyngitis, sinusitis, hyperventilation, rhinitis, apnea, aspiration pneumonia, asthma, dyspnea, atelectasis, cough increased, sputum increased, epistaxis, hypoxia, pneumothorax, hemoptysis, bronchitis.

Skin and Appendages: *Frequent:* rash; *Infrequent:* maculopapular rash, urticaria, sweating, skin discoloration, contact dermatitis, pustular rash, skin nodule.

Special Senses: *Frequent:* taste perversion; *Infrequent:* deafness, visual field defect, eye pain, conjunctivitis, photophobia, hyperacusis, mydriasis, parosmia, ear pain, taste loss.

Urogenital: *Infrequent:* urinary retention, oliguria, dysuria, vaginitis, albuminuria, genital edema, kidney failure, polyuria, urethral pain, urinary incontinence, vaginal moniliasis.

OVERDOSAGE

Nausea, vomiting, lethargy, tachycardia, bradycardia, asystole, cardiac arrest, hypotension, syncope, hypocalcemia, metabolic acidosis, and death have been reported in cases of overdosage with fosphenytoin.

The median lethal dose of fosphenytoin given intravenously in mice and rats was 156 mg PE/kg and approximately 250 mg PE/kg, or about 0.6 and 2 times, respectively, the maximum human loading dose on a mg/m² basis. Signs of acute toxicity in animals included ataxia, labored breathing, ptosis, and hypoactivity.

Because Cerebyx is a prodrug of phenytoin, the following information may be helpful. Initial symptoms of acute phenytoin toxicity are nystagmus, ataxia, and dysarthria. Other signs include tremor, hyperreflexia, lethargy, slurred speech, nausea, vomiting, coma, and hypotension. Depression of respiratory and circulatory systems leads to death. There are marked variations among individuals with respect to plasma phenytoin concentrations

where toxicity occurs. Lateral gaze nystagmus usually appears at 20 µg/mL, ataxia at 30 µg/mL, and dysarthria and lethargy appear when the plasma concentration is over 40 µg/mL. However, phenytoin concentrations as high as 50 µg/mL have been reported without evidence of toxicity. As much as 25 times the therapeutic phenytoin dose has been taken, resulting in plasma phenytoin concentrations over 100 µg/mL, with complete recovery.

Treatment is nonspecific since there is no known antidote to Cerebyx or phenytoin overdose. The adequacy of the respiratory and circulatory systems should be carefully observed, and appropriate supportive measures employed. Hemodialysis can be considered since phenytoin is not completely bound to plasma proteins. Total exchange transfusion has been used in the treatment of severe intoxication in children. In acute overdose the possibility of other CNS depressants, including alcohol, should be borne in mind.

Formate and phosphate are metabolites of fosphenytoin and therefore may contribute to signs of toxicity following overdose. Signs of formate toxicity are similar to those of methanol toxicity and are associated with severe anion-gap metabolic acidosis. Large amounts of phosphate, delivered rapidly, could potentially cause hypocalcemia with paresthesia, muscle spasms, and seizures. Ionized free calcium levels can be measured and, if low, used to guide treatment.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dose, concentration in dosing solutions, and infusion rate of IV Cerebyx is expressed as phenytoin sodium equivalents (PE) to avoid the need to perform molecular weight-based adjustments when converting between fosphenytoin and phenytoin sodium doses. Cerebyx should always be prescribed and dispensed in phenytoin sodium equivalent units (PE). Cerebyx has important differences in administration from those for parenteral phenytoin sodium (see below).

Products with particulate matter or discoloration should not be used. Prior to IV infusion, dilute Cerebyx in 5% dextrose or 0.9% saline solution for injection to a concentration ranging from 1.5 to 25 mg PE/mL.

Status Epilepticus

- The loading dose of Cerebyx is 15 to 20 mg PE/kg administered at 100 to 150 mg PE/min.
- Because of the risk of hypotension, fosphenytoin should be administered no faster than 150 mg PE/min. Continuous monitoring of the electrocardiogram, blood pressure, and respiratory function is essential and the patient should be observed throughout the period where maximal serum phenytoin concentrations occur, approximately 10 to 20 minutes after the end of Cerebyx infusions.
- Because the full antiepileptic effect of phenytoin, whether given as Cerebyx or parenteral phenytoin, is not immediate, other measures, including concomitant administration of an IV benzodiazepine, will usually be necessary for the control of status epilepticus.

- The loading dose should be followed by maintenance doses of Cerebyx, or phenytoin either orally or parenterally.

If administration of Cerebyx does not terminate seizures, the use of other anticonvulsants and other appropriate measures should be considered.

IM Cerebyx should not be used in the treatment of status epilepticus because therapeutic phenytoin concentrations may not be reached as quickly as with IV administration. If IV access is impossible, loading doses of Cerebyx have been given by the IM route for other indications.

Nonemergent Loading and Maintenance Dosing

The loading dose of Cerebyx is 10 – 20 mg PE/kg given IV or IM. The rate of administration for IV Cerebyx should be no greater than 150 mg PE/min. Continuous monitoring of the electrocardiogram, blood pressure, and respiratory function is essential and the patient should be observed throughout the period where maximal serum phenytoin concentrations occur, approximately 10 to 20 minutes after the end of Cerebyx infusions.

The initial daily maintenance dose of Cerebyx is 4 – 6 mg PE/kg/day.

IM or IV Substitution For Oral Phenytoin Therapy

Cerebyx can be substituted for oral phenytoin sodium therapy at the same total daily dose.

Dilantin capsules are approximately 90% bioavailable by the oral route. Phenytoin, supplied as Cerebyx, is 100% bioavailable by both the IM and IV routes. For this reason, plasma phenytoin concentrations may increase modestly when IM or IV Cerebyx is substituted for oral phenytoin sodium therapy.

The rate of administration for IV Cerebyx should be no greater than 150 mg PE/min.

In controlled trials, IM Cerebyx was administered as a single daily dose utilizing either 1 or 2 injection sites. Some patients may require more frequent dosing.

Dosing in Special Populations

Patients with Renal or Hepatic Disease: Due to an increased fraction of unbound phenytoin in patients with renal or hepatic disease, or in those with hypoalbuminemia, the interpretation of total phenytoin plasma concentrations should be made with caution (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations). Unbound phenytoin concentrations may be more useful in these patient populations. After IV Cerebyx administration to patients with renal and/or hepatic disease, or in those with hypoalbuminemia, fosphenytoin clearance to phenytoin may be increased without a similar increase in phenytoin clearance. This has the potential to increase the frequency and severity of adverse events (see PRECAUTIONS).

Elderly Patients: Age does not have a significant impact on the pharmacokinetics of fosphenytoin following Cerebyx administration. Phenytoin clearance is decreased slightly in elderly patients and lower or less frequent dosing may be required.

Pediatric: The safety of Cerebyx in pediatric patients has not been established.

HOW SUPPLIED

Cerebyx Injection is supplied as follows:

10 mL per vial — Each vial contains fosphenytoin sodium 750 mg equivalent to 500 mg of phenytoin sodium:

N 0071-4008-10. Packages of 10.

2 mL per vial — Each vial contains fosphenytoin sodium 150 mg equivalent to 100 mg of phenytoin sodium:

N 0071-4007-05. Packages of 25.

Both sizes of vials contain Tromethamine, USP (TRIS), Hydrochloric Acid, NF, or Sodium Hydroxide, NF, and Water for Injection, USP.

Cerebyx should always be prescribed in phenytoin sodium equivalent units (PE) (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Storage

Store under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). The product should not be stored at room temperature for more than 48 hours. Vials that develop particulate matter should not be used.

Rx only.

 *Distributed by*

Parke-Davis
Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

MADE IN IRELAND

Marketed by Eisai Inc., Teaneck, NJ 07666

LAB-0105-3.0

Revised May 2006

英国「Pro-Epanutin[®]」の添付文書（和文・原文）

Pfizer Limited

Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ

TEL : +44 (0)1304 616 161

Fax : +44 (0)1304 656 221

eMC での「製品特性の概要」最終改訂：2009年9月21日

Pro-Epanutin 点滴用濃縮液／注射用溶液

目次

1. 医薬品名
2. 定性的および定量的組成
3. 剤形
4. 臨床事項
 - 4.1 治療適応症
 - 4.2 用法・用量
 - 4.3 禁忌
 - 4.4 特別な警告および使用上の注意
 - 4.5 薬物相互作用およびその他の相互作用
 - 4.6 妊婦および授乳婦への投与
 - 4.7 自動車運転および機械操作に対する影響
 - 4.8 副作用
 - 4.9 過量投与
5. 薬理作用
 - 5.1 薬力学的性質
 - 5.2 薬物動態的性質
 - 5.3 前臨床安全性データ
6. 薬剤学的特性
 - 6.1 添加物のリスト
 - 6.2 配合禁忌
 - 6.3 有効期間
 - 6.4 保管上の特別な注意
 - 6.5 容器の性質および内容物
 - 6.6 廃棄上およびその他の取扱いの特別な注意
7. 医薬品市販承認取得者
8. 医薬品市販承認番号
9. 初回承認日／承認更新
10. 本文改訂日

1. 医薬品名

Pro-Epanutin 点滴用濃縮液／注射用溶液

2. 定性的および定量的組成

Pro-Epanutin 1 mL にホスフェニトインナトリウムを 75 mg (フェニトインナトリウム 50 mg 相当) 含有し、50 mg PE と表記される (4.2 項参照)。

1 パイアル 10 mL 中にホスフェニトインナトリウムを 750 mg (フェニトインナトリウム 500 mg 相当) 含有し、500 mg PE と表記される。

添加物については、6.1 項を参照。

3. 剤形

点滴用濃縮液／注射用溶液。

Pro-Epanutin は無色～淡黄色の澄明な無菌溶液である。

4. 臨床事項

4.1 治療適応症

Pro-Epanutin は以下の適応を有する：

- 強直間代発作（大発作）型てんかん重積状態のコントロール（4.2 項「用法・用量」参照）。
- 脳神経外科手術および／または頭部外傷に関連して生ずるてんかん発作の予防および治療。
- 経口フェニトイン投与が不可能および／または禁忌である場合の代替。

4.2 用法・用量

重要事項：Pro-Epanutin のすべての製品表示を通じて、ホスフェニトインの含量および濃度は常にフェニトインナトリウム相当量 (PE) で表示する。ホスフェニトインとフェニトインナトリウムの用量を換算する際に分子量に基づく調整を行う必要を回避するためである。Pro-Epanutin は常にフェニトインナトリウム相当量 (PE) として処方・調剤する。しかし、ホスフェニトインは非経口フェニトインナトリウムとは投与に関して重大な違いがあることに注意すること (4.4 項「特別な警告および使用上の注意」参照)。

フェニトインナトリウム相当量 (PE)：

ホスフェニトイン 1.5 mg は 1mg PE (フェニトインナトリウム相当量) に相当する。

投与：

Pro-Epanutin は点滴静注または筋肉内注射により投与する。筋肉内経路は、緊急に発作をコントロールする必要がない場合に考慮する。Pro-Epanutin は、てんかん重積状態などの緊急事態では筋肉内経路で投与してはならない。

粒子状物質または変色がある製品は使用してはならない。

点滴静注：

点滴静注の場合、Pro-Epanutin は 5%ブドウ糖溶液または 0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈し、濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。

低血圧を発現するリスクがあるため、日常臨床の現場において点滴静注による推奨投与速度は 50～100 mg PE/分である。緊急の場合でも、**150 mg PE/分を超えてはならない**。注入速度を調節する装置を使用することが望ましい。投与、希釈および注入時間の計算例については表 1～10 を参照していただきたい。注入時間中は心電図、血圧、呼吸機能の持続的モニタリングが不可欠であり、最高血漿中フェニトイン濃度に到達するまでの期間を通じて患者を観察する必要がある。この最高血漿中濃度到達時間は、Pro-Epanutin 注入終了から約 30 分後である。

心臓蘇生装置を用意しておく必要もある (4.4 項「特別な警告および使用上の注意」参照)。

成人での投与

てんかん重積状態

負荷投与：

てんかん発作活動が持続する患者において迅速な発作コントロールを得るために、Pro-Epanutin 投与前にジアゼパムまたはロラゼパムを静脈内投与する必要がある。

Pro-Epanutin の負荷用量 15 mg PE/kg を点滴静注により単回投与する。

推奨点滴静注速度：100～150 mg PE/分（緊急投与の場合でも 150 mg PE/分を超えてはならない）。

表 1 に注入時間例を示す。

Pro-Epanutin の筋肉内投与は、てんかん重積状態の治療には禁忌である。Pro-Epanutin を投与しても発作が止まらなければ、代替の抗けいれん剤の投与を考慮する必要がある。

表 1：

てんかん重積状態：負荷用量 15 mg PE/kg 静注の実例と、希釈（25 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（最高速度 150 mg PE/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		最終濃度 25 mg PE/mL にするための希釈液量 (mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)	推奨注入速度の最高値 150 mg PE/分に到達するための最短注入時間 (分)
		開封する 10 mL パイアルの本数	調製容量 (mL)		
100	1500	3	30	30	10
95	1425	3	28.5	28.5	9.5
90	1350	3	27	27	9
85	1275	3	25.5	25.5	8.5
80	1200	3	24	24	8
75	1125	3	22.5	22.5	7.5
70	1050	3	21	21	7
65	975	2	19.5	19.5	6.5
60	900	2	18	18	6
55	825	2	16.5	16.5	5.5
50	750	2	15	15	5
45	675	2	13.5	13.5	4.5

維持投与：

Pro-Epanutin の推奨維持用量 4～5 mg PE/kg/日を点滴静注または筋肉内注射により投与する。1日総投与量を単回投与する場合もあれば 2回の分割投与にする場合もある。

維持用量の推奨点滴静注速度：50～100 mg PE/分。

表 2 に注入時間例を示す。

維持用量は、患者の反応および血漿中フェニトイン濃度のトラフ値に応じて調整する（「薬物治療モニタリング」参照）。

経口フェニトインによる維持療法への移行は適宜行う。

表 2：

てんかん重積状態：最高静注維持量 5 mg PE/kg の実例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（最高速度 100 mg PE/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)		推奨注入速度の最高値 100 mg PE/分に到達するための最短注入時間(分)
		開封する 10 mL パイアルの本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の場合	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4.5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3.5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2.5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。

発作の治療または予防

負荷投与：

Pro-Epanutin の負荷用量 10～15 mg PE/kg を点滴静注または筋肉内注射により単回投与する。

発作の治療または予防のための推奨点滴静注速度：50～100 mg PE/分（150 mg PE/分を超えてはならない）。

表 3 に注入時間例を示す。

表 3：

発作の治療または予防：負荷用量 10 mg PE/kg^a 静注の実例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（最高速度 100 mg PE/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)		推奨注入速度の最高値 100 mg PE/分に到達するための最短注入時間(分)
		開封する 10 mL パイアルの本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の場合	
100	1000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。
^a 負荷用量 15 mg PE/kg の計算例については表 1 を参照すること。

維持投与：

Pro-Epanutin の推奨維持用量 4～5 mg PE/kg/日を点滴静注または筋肉内注射により投与 する。1 日総投与量を単回投与する場合もあれば 2 回の分割投与にする場合もある。

維持用量の推奨点滴静注速度：50～100 mg PE/分。

表 4 に注入時間例を示す。

維持用量は、患者の反応および血漿中フェニトイン濃度のトラフ値に応じて調整する（「薬物治療モニタリング」参照）。

経ロフェニトインによる維持療法への移行は適宜行う。

表 4：

発作の治療または予防：最高維持用量 5 mg PE/kg 静注の実例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（最高速度 100 mg PE/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)		推奨注入速度の最高値 100 mg PE/分に到達するための最短注入時間(分)
		開封する 10 mL パイアルの本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の場合	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4.5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3.5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2.5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。

Pro-Epanutin による経口フェニトイン療法の一時的代替

経口フェニトイン療法の場合と同じ用量および投与頻度を用いることとし、点滴静注または筋肉内注射により投与しうる。

一時的代替投与における推奨点滴静注速度：50～100 mg PE/分。

表 5 に注入時間例を示す。

製品および/または投与経路を切り替える場合は常に、薬物治療モニタリングが役に立つ。用量は患者の反応および血漿中フェニトイン濃度のトラフ値に応じて調整する（「薬物治療モニタリング」参照）。

ホスフェニトインについて 5 日間を超えた系統的評価は行われていない。

表 5：

経口フェニトイン療法の一時的代替：同等用量の例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および点滴静注時間（最高速度 100 mg PE/分）に関する推奨事項

用量 (mg フェニトイン ナトリウム)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化 ナトリウム)		推奨注入速度の最 高値 100 mg PE/分 に到達するための 最短注入時間(分)
		開封する 10 mL バイアルの 本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の 場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の 場合	
500	500	1	10	10	323	5
450	450	1	9	9	291	4.5
400	400	1	8	8	259	4
350	350	1	7	7	226	3.5
300	300	1	6	6	194	3
250	250	1	5	5	162	2.5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。

小児での投与

Pro-Epanutin は、小児（5歳以上）には体重あたり成人と同じ用量（mg PE/kg）を点滴静注でのみ投与しうる。小児における Pro-Epanutin の用量は、成人および5～10歳の小児における Pro-Epanutin と成人および小児における非経口フェニトインの既知の薬物動態から予測しうる。

てんかん重積状態

負荷投与

てんかん発作活動が連続する患者において迅速な発作コントロールを得るために、Pro-Epanutin 投与前にジアゼパムまたはロラゼパムを静脈内投与する必要がある。

Pro-Epanutin の負荷用量 15 mg PE/kg を点滴静注により単回投与する。

推奨点滴静注速度：2～3 mg PE/kg/分（3 mg PE/kg/分または 150 mg PE/分を超えてはならない）。

表 6 に推奨注入速度を示す。

Pro-Epanutin を投与しても発作が止まらなければ、代替の抗けいれん剤の投与を考慮する必要がある。

表 6：

てんかん重積状態：負荷用量 15 mg PE/kg 静注の実例と、希釈（25 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（3 mg PE/kg/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		最終濃度 25 mg PE/mL にするための希釈液量 (mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)	推奨注入速度の最高値 3 mg PE/kg/分に到達するための最短注入時間(分)
		開封する 10 mL パイアルの本数	調製容量 (mL)		
35	525	2	10.5	10.5	5
32.5	487.5	1	9.75	9.75	5
30	450	1	9	9	5
27.5	412.5	1	8.25	8.25	5
25	375	1	7.5	7.5	5
22.5	337.5	1	6.75	6.75	5
20	300	1	6	6	5
17.5	262.5	1	5.25	5.25	5

維持投与：

Pro-Epanutin の推奨維持用量 4～5 mg PE/kg/日を点滴静注により投与する。1日総投与量を単回～4回分割投与する。

維持用量投与の推奨点滴静注速度：1～2 mg PE/kg/分（100 mg PE/分を超えてはならない）。

表 7 に推奨注入時間を示す。

維持量は、患者の反応および血漿中フェニトイン濃度のトラフ値に応じて調整する（「薬物治療モニタリング」参照）。

経口フェニトインによる維持療法への移行は適宜行う。

表 7：

てんかん重積状態：最高維持用量 5 mg PE/kg 静注の実例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（最高速度 2 mg PE/kg/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)		推奨注入速度の最高値 2 mg PE/kg/分に到達するための最短注入時間(分)
		開封する 10 mL パイアルの本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の場合	
35	175	1	3.5	3.5	113	2.5
32.5	162.5	1	3.25	3.25	105	2.5
30	150	1	3	3	97	2.5
27.5	137.5	1	2.75	2.75	89	2.5
25	125	1	2.5	2.5	81	2.5
22.5	112.5	1	2.25	2.25	73	2.5
20	100	1	2	2	65	2.5
17.5	87.5	1	1.75	1.75	57	2.5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。

発作の治療または予防

負荷投与：

Pro-Epanutin の負荷用量 10～15 mg PE/kg を点滴静注により単回投与する。

発作の治療または予防のための推奨点滴静注速度：1～2 mg PE/kg/分（3 mg PE/kg/分または 150 mg PE/分を超えてはならない）。

表 8 に推奨注入時間を示す。

表 8：

発作の治療または予防：負荷用量 10 mg PE/kg^a 静注の実例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（最高速度 2 mg PE/kg/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)		推奨注入速度の最高値 2 mg PE/kg/分に到達するための最短注入時間(分)
		開封する 10 mL バイアルの本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の場合	
35	350	1	7	7	226	5
32.5	325	1	6.5	6.5	210	5
30	300	1	6	6	194	5
27.5	275	1	5.5	5.5	178	5
25	250	1	5	5	161	5
22.5	225	1	4.5	4.5	145	5
20	200	1	4	4	129	5
17.5	175	1	3.5	3.5	113	5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。
^a 負荷用量 15 mg PE/kg の計算例については表 1 を参照すること

維持投与：

Pro-Epanutin の推奨維持用量 4～5 mg PE/kg/日を点滴静注により投与する。1 日総投与量を単回～4 回分割投与する。

維持用量投与の推奨点滴静注速度：1～2 mg PE/kg/分（100 mg PE/分を超えてはならない）。

表 9 に推奨注入時間を示す。

維持用量は、患者の反応および血漿中フェニトイン濃度のトラフ値に応じて調整する（「薬物治療モニタリング」参照）。

経ロフェニトインによる維持療法への移行は適宜行う。

表 9：

発作の治療または予防：最高維持用量 5 mg PE/kg 静注の実例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および体重別の点滴静注時間（最高速度 2 mg PE/kg/分）に関する推奨事項

体重 (kg)	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化ナトリウム)		推奨注入速度の最高値 2 mg PE/kg/分に到達するための最短注入時間(分)
		開封する 10 mL バイアルの本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の場合	
35	175	1	3.5	3.5	113	2.5
32.5	162.5	1	3.25	3.25	105	2.5
30	150	1	3	3	97	2.5
27.5	137.5	1	2.75	2.75	89	2.5
25	125	1	2.5	2.5	81	2.5
22.5	112.5	1	2.25	2.25	73	2.5
20	100	1	2	2	65	2.5
17.5	87.5	1	1.75	1.75	57	2.5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。

Pro-Epanutin による経口フェニトイン療法の一時的代替

経口フェニトイン療法の場合と同じ用量およ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。一時的代替投与における推奨点滴静注速度：1～2 mg PE/kg/分（50～100 mg PE/分を超えてはならない）。表 10 に推奨注入時間を示す。

製品および／または投与経路を切り替える場合は常に、薬物治療モニタリングが役に立つ。用量は患者の反応および血漿中フェニトイン濃度のトラフ値に応じて調整する（「薬物治療モニタリング」参照）。

ホスフェニトインは 5 日間を超えた系統的評価は行われていない。

表 10：

経口フェニトイン療法の一時的代替：同等用量の例と、希釈*（25 mg PE/mL または 1.5 mg PE/mL まで）および点滴静注時間（最高速度 2 mg PE/kg/分）に関する推奨事項

用量 (mg フェニトインナ リウム) 5 mg/kg	用量 (mg PE)	Pro-Epanutin の容量 (50 mg PE/mL)		希釈液*の容量(mL) (5%ブドウ糖または 0.9%塩化 ナトリウム)		推奨注入速度の最 高値 2 mg PE/kg/分 に到達するための 最短注入時間(分)
		開封する 10 mL バイアルの 本数	調製容量 (mL)	最終濃度 25 mg PE/mL の 場合	最終濃度 1.5 mg PE/mL の 場合	
175	175	1	3.5	3.5	113	2.5
150	150	1	3	3	97	2.5
125	125	1	2.5	2.5	81	2.5
100	100	1	2	2	65	2.5
75	75	1	1.5	1.5	49	2.5
50	50	1	1	1	32	2.5

* 点滴静注の場合、最終濃度は 1.5～25 mg PE/mL までとする。

高齢患者

Pro-Epanutin 投与に際してより低い負荷用量および／または注入速度と、より少量か低頻度の維持用量投与が必要となる場合がある。高齢患者ではフェニトイン代謝がやや低下する。10%～25%低い用量または投与速度を考慮に入れ、注意深い臨床モニタリングが必要となる。

腎疾患または肝疾患のある患者

てんかん重積状態の治療を除き、腎疾患および／または肝疾患のある患者または低アルブミン血症の患者では、より低い負荷用量および／または注入速度、およびより少量か低頻度の維持用量投与が必要となる場合がある。10%～25%低い用量または注入速度を考慮に入れ、注意深い臨床モニタリングを行う必要がある。

これらの患者では、フェニトインクリアランスでなく静脈内 Pro-Epanutin のフェニトインへの変換率が増加する可能性がある。また、血漿中遊離フェニトイン濃度も上昇する可能性がある。したがって、これらの患者では血漿中総フェニトイン濃度でなく血漿中遊離フェニトイン濃度を測定するほうが適切である。

薬物治療モニタリング：

完全変換前に免疫分析法を実施すると、ホスフェニトインとの交差反応性により血漿中フェニトイン濃度を有意に過大評価する可能性がある。クロマトグラフィー分析法（たとえば、HPLC）は、ホスフェニトインの存在下でも生体液のフェニトイン濃度を正確に定量する。フェニトイン濃度を測定するための血液試料は、Pro-Epanutin 点滴静注後少なくとも2時間または Pro-Epanutin 筋肉内注射後少なくとも4時間には採取しないことが望ましい。

毒性の臨床徴候を随伴しないで、もっとも適切な発作コントロールが得られるのは、血漿中総フェニトイン濃度が10～20 mg/L（40～80 μmol/L）の場合または血漿中遊離フェニトイン濃度が1～2 mg/L（4～8 μmol/L）の場合である。有効血漿中濃度の範囲を上回って持続する血漿中フェニトイン濃度は、急性毒性徴候をもたらす可能性がある（4.4項「特別な警告および使用上の注意」参照）。

フェニトインカプセルは経口投与による生物学的利用率が約90%である。Pro-Epanutin として供給したフェニトインは、筋肉内投与でも静脈内投与でも生物学的利用率は100%である。このため、Pro-Epanutin の筋肉内または静脈内投与を経口フェニトインナトリウム療法の代替として使用する場合、血漿中フェニトイン濃度は上昇する可能性がある。しかし、Pro-Epanutin を経口フェニトインの代わりに使用する場合、または経口フェニトインを Pro-Epanutin の代わりに使用する場合、負荷用量を調整する必要はない。

製品および／または投与経路を切り替える場合は常に、薬物治療モニタリングが役に立つ。

4.3 禁忌

ホスフェニトインナトリウムまたは Pro-Epanutin の添加物、あるいはフェニトインまたは他のヒダントイン系薬剤に対する過敏症。

非経口フェニトインは心室自動能に影響するため、Pro-Epanutin は洞性徐脈、洞房ブロック、第2および第3度房室ブロック、アダムス-ストークス症候群の患者には禁忌である。

急性間欠性ポルフィリン症。

4.4 特別な警告および使用上の注意

Pro-Epanutin の用量は常にフェニトインナトリウム相当量（PE＝フェニトインナトリウム相当量）で表示する。したがって、Pro-Epanutin を PE 換算で投与する場合、Pro-Epanutin をフェニトリンナトリウムの代わりに使用する場合、または反対にフェニトインナトリウムを Pro-Epanutin の代わりに使用する場合、推奨用量を調整しないこと。

しかし、Pro-Epanutin の投与にはフェニトインナトリウムの非経口投与と重要な違いがあることに注意すること。フェニトインの最高点滴注速度は50 mg/分であるが、Pro-Epanutin は150 mg PE/分を超える速度で静脈内投与してはならない（4.2項「用量・用法」参照）。

フェニトインは欠神発作には無効である。強直間代発作が欠神発作と同時に発現する場合は、他の抗てんかん剤との併用療法が望ましい。

心血管疾患：

低血圧および重度の心筋不全のある患者では、Pro-Epanutin を慎重に投与する。フェニトインおよびホスフェニトイン投与後に、心房および心室伝導抑制、心室細動を含む重度の心血管反応と時に死亡が報告されている。また、Pro-Epanutin の高用量および／または高注入速度の静脈内投与後に、また推奨用量、注入速度の範囲内でも、低血圧が発現する可能性もある。投与速度の低下または投与中止が必要となる場合がある（4.2 項「用量・用法」参照）。

急性期脳血管障害の患者は、低血圧を発現するリスクが高くなる可能性があるため、特に詳細なモニタリングが必要となる。

離脱発作／てんかん重積状態：

抗てんかん剤の突然の投与中止は発作頻度を増加する可能性があり、てんかん重積状態を引き起こす可能性がある。

自殺念慮および自殺行為

いくつかの適応症において抗てんかん剤を投与した患者で自殺念慮および自殺行為が報告されている。抗てんかん剤の無作為割付けプラセボ対照試験のメタ解析でも、自殺念慮および自殺行為のリスクがやや高まることが明らかにされている。このリスクの機序は不明であるため、既存のデータからホスフェニトインについてリスク増大の可能性を除外することはできない。

したがって、自殺念慮および自殺行為の徴候の有無について患者をモニターし、適当な治療を検討する必要がある。患者（およびその介護者）には、自殺念慮または自殺行為の徴候が出現したら医師の診療を受けるよう助言すること。

発疹：

皮疹またはアレルギー・過敏症反応ないし症候群の徴候が出現した場合、Pro-Epanutin 投与を中止する。速やかにヒダントイン系薬剤に属さない別の抗てんかん剤に代えること。

過敏症候群および肝毒性：

過敏症反応または過敏症候群はフェニトイン投与に伴って認められている。治療開始から2カ月以内に発熱、皮疹およびリンパ節症が発現する可能性がある。肝毒性は、しばしばこの過敏症候群と関連付けられている。急性肝不全、黄疸、肝腫大および血清トランスアミナーゼ値の上昇などの急性肝毒性も報告されている。急性肝毒性からの回復は速やかな場合もあるが、致命的転帰を辿ることもある。

急性肝毒性の徴候が発現したら Pro-Epanutin 投与をただちに中止し、再投与してはならない。なお、白血球増加症、好酸球増加症および関節痛も発現する場合がある。まだまれではあるが、黒人患者では過敏症反応の発現率が増加する可能性がある。

リンパ節症：

良性リンパ節過形成、偽リンパ腫、リンパ腫、ホジキン病を含むリンパ節症（局所または全身性）はフェニトイン投与に伴って認められているが、因果関係は確認されていない。したがって、Pro-Epanutin による治療を中止する前に、他のリンパ節病変の可能性を排除することが重要である。リンパ節病変の発現は、上記の過敏症候群の一部として血清病に類似した症状および徴候（たとえば、発熱、発疹および肝病変）を伴う場合もあれば伴わない場合もある。リンパ節症のすべての症例において、長期にわたる追跡観察が必要であり、代替抗てんかん剤を用いててんかん発作をコントロールするよう最善を尽す必要がある。

急性毒性：

血漿中フェニトイン濃度が持続的に至適治療域を超えると、「譫妄」、「精神病」または「脳症」と呼ばれる錯乱状態、あるいはまれに不可逆的な小脳機能障害を引き起こす可能性がある。急性毒性の最初の徴候を認めたら血漿中フェニトイン濃度を測定すること（4.2 項「用法・用量：薬物治療モニタリング」参照）。血漿中フェニトイン濃度が高すぎるなら、Pro-Epanutin の用量を減量し、症状が持続する場合は Pro-Epanutin の投与を中止する。

腎疾患または肝疾患：

腎疾患および／または肝疾患のある患者または低アルブミン血症の患者への Pro-Epanutin 投与は慎重に行う必要がある。腎機能障害または肝機能障害のある患者、高齢患者または重篤患者の場合には投与の変更が必要となることもある（4.2 項「用法・用量」参照）。これらの患者は、Pro-Epanutin およびフェニトインの薬物動態の変化によりフェニトイン毒性の初期徴候または有害事象の重症度が増す可能性がある。

Pro-Epanutin がもたらすリン酸負荷は、ホスフェニトインナトリウム 1 mg あたりリン酸 0.0037 mmol である。重度の腎障害患者などのリン酸制限を必要とする患者に Pro-Epanutin を投与する際には注意することが望ましい。

感覚障害：

全体として感覚障害は Pro-Epanutin 投与患者の 13% に生ずる。Pro-Epanutin の点滴静注中および直後に一過性そう痒、灼熱感、鼠径部の温感またはピリピリ感が生ずる場合がある。これらの感覚はアレルギー反応の徴候を示すものではなく、点滴静注の速度を遅くするか一時中断することによって回避されるか、最小限に抑えられる可能性がある。

糖尿病：

フェニトインは糖尿病患者において血糖を高める可能性がある。

アルコール使用：

急なアルコール摂取は血漿中フェニトイン濃度を上昇させるが、慢性的なアルコール摂取は血漿中フェニトイン濃度を低下させる可能性がある。

4.5 薬物相互作用およびその他の相互作用

Pro-Epanutin 投与後に生じうる薬物相互作用は、フェニトインとの相互作用を生じることが知られている薬物との間で発現すると予想される。フェニトインの代謝は飽和型であるため、同一代謝経路を介する他の薬物が血漿中フェニトイン濃度を変化させる可能性がある。血漿中フェニトイン濃度を上昇または低下させる薬物は数多くある。同時にフェニトインもその強力な酵素誘導性のために、多くの他の薬物の代謝に影響をおよぼす可能性がある。薬物相互作用の疑いがある場合は、血漿中フェニトイン濃度の測定が特に役立つ（4.2 項「用法・用量：薬物治療モニタリング」参照）。

ホスフェニトインのフェニトインへの変換を阻害する薬物は知られていない。

フェニトインは血漿蛋白と高度に結合し、競合置換する傾向がある。また、アルブミンと高度に結合する薬物もホスフェニトインの遊離型分率を高め、ホスフェニトインのフェニトインへの変換率を高める可能性がある。フェニトインは肝チトクローム P450 酵素により代謝される。フェニトイン代謝の抑制は血漿中フェニトイン濃度を顕著に上昇させ、フェニトイン毒性の危険性を高める可能性がある。フェニトインはまた、肝薬物代謝酵素の強力な誘導物質である。フェニトインにおいてもっとも一般的に起こる薬物相互作用を以下に示す：

血漿中フェニトイン濃度を**上昇**させる可能性のある薬物には、急性アルコール摂取、アミオダロン、クロラムフェニコール、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、ジクマロール、ジスルフィラム、エストロゲン系、フルオキセチン、H₂-拮抗剤（たとえば、シメチジン）、ハロタン、イソニアジド、メチルフェニデート、フェノチアジン系薬剤、フェニルブタゾン、サリチル酸塩、スクシニミド系薬剤（たとえば、エトスクシミド）、スルホンアミド系薬剤、トルブタミド、トラゾドン、ピロキサジン、抗真菌剤（たとえば、アンホテリシン B、フルコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾールおよびイトラコナゾール）およびオメガプラゾールがある。

血漿中フェニトイン濃度を**低下**させる可能性のある薬物には、カルバマゼピン、慢性アルコール乱用、レセルピン、葉酸、スクラルファートおよびビガバトリンがある。

血漿中フェニトイン濃度を**上昇**または**低下**させる可能性のある薬物には、フェノバルビトン、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、抗新生物剤、シプロフロキサシンおよび一部の制酸剤がある。同様に、フェノバルビトン、バルプロ酸およびバルプロ酸ナトリウムの血漿中濃度へのフェニトインの影響は予測できない。

真の薬物動態的相互作用ではないが、三環系抗うつ剤およびフェノチアジン系薬剤は感受性の高い患者の発作を誘発する可能性があるため、Pro-Epanutin の用量を調整する必要がある場合もある。

フェニトインにより効果が阻害される薬物には、抗凝血剤、コルチコステロイド系薬剤、ジクマロール、

ジギトキシン、ドキシサイクリン、エストロゲン系薬剤、フロセミド、経口避妊薬、リファンピシン、キノジン、テオフィリン、ビタミン D、抗真菌剤、抗新生物剤およびクロザピンがある。

フェニトインにより効果が増強する薬物にはワルファリンがある。

薬物／臨床検査との相互作用：

フェニトインは T₄ の血清中濃度を低下させる可能性がある。また、デキサメタゾンまたはメチラポンの検査で低い結果をもたらす可能性もある。ただし、これは人為的結果である可能性がある。さらにフェニトインは、血糖、アルカリホスファターゼおよびγグルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) の血清中濃度を上昇させる可能性がある。フェニトインは血中カルシウムおよび血糖代謝検査に影響する可能性もある。

フェニトインは血清中葉酸濃度を低下させる可能性がある。

4.6 妊婦および授乳婦への投与

妊娠中にはフェニトインの薬物動態の変化によりてんかん発作の頻度が上昇する可能性がある。妊婦の管理では、適切な用量調整の指針として、血漿中フェニトイン濃度の定期的測定が役立つ可能性がある (4.2 項「用法・用量：薬物治療モニタリング」参照)。しかし、分娩後にはおそらく元の用量に戻す必要があると思われる。

本剤を妊娠中に使用する場合または本剤投与中に患者が妊娠した場合、胎児への悪影響がありうることを患者に知らせる必要がある。

出生前のフェニトイン曝露は、先天性奇形および他の発生上の有害転帰のリスクを増加させる可能性がある。妊娠中にフェニトイン単独投与または他の抗てんかん剤との併用投与を受けたてんかん女性患者が出産した児では、大奇形 (口腔顔面裂、心欠損など)、小奇形 (異形顔貌、爪・指の形成不全)、発育異常 (小頭症など) および精神遅滞の頻度上昇が報告されている。また、母親が妊娠中にフェニトイン投与を受けた児に、神経芽腫を含む悪性腫瘍の症例も数例報告されている。妊娠中に抗てんかん剤 (フェニトインおよび／または他の抗てんかん剤) 投与を受けたてんかん女性患者の児の奇形の総発生率は約 10% であり、これは一般集団における発生率の 2~3 倍である。しかし、抗てんかん剤およびてんかんに関連する他の要因による奇形発現のリスク増加に対する相対的寄与は不明で、ほとんどの場合、特定の発達異常を特定の抗てんかん剤によるものとすることはできなかった。

妊娠最終月の間に母親にビタミン K を投与する必要があることもある。Pro-Epanutin 投与を受ける母親の新生児は出血性素因の有無をモニターする必要がある。必要があれば、ビタミン K を追加投与する。

フェニトインでの報告と同様、妊娠中にホスフェニトインの投与を受けたラットの仔において、胎児毒性、発達毒性および催奇形性が認められた。ホスフェニトインの投与を受けた妊娠ウサギの仔では発達への影響は認められなかったが、フェニトイン 75 mg/kg 以上の投与を受けた妊娠ウサギの仔では奇形が報告されている。

Pro-Epanutin がヒト乳汁に移行するかどうかは不明である。経口フェニトイン投与後、フェニトインはヒト乳汁に低濃度で移行するようと思われる。したがって、Pro-Epanutin 投与を受けている女性に授乳は勧められない。

4.7 自動車運転および機械操作に対する影響

ホスフェニトイン投与により浮動性めまいおよび傾眠状態などの中枢神経系への有害作用が生じることがあるため (4.8 項「副作用」参照)、技能を要する作業 (たとえば、自動車運転または機械操作) を行う患者には注意することが望ましい。

4.8 副作用

Pro-Epanutin を投与する成人を対象とした臨床試験において、以下の有害事象が報告されている。また、一覧にはフェニトインの急性使用および慢性使用後に報告された有害事象も記載した。

中枢神経系：

中枢神経系への作用は Pro-Epanutin またはフェニトイン投与後にもっともよくみられる副作用であり、通常は用量依存性である。眼振、浮動性めまい、錯感覚、運動失調、振戦、協調運動障害、昏迷、回転性めまい、多幸症、傾眠状態、運動攣縮、一過性神経過敏、不明瞭発語、精神錯乱および不眠症。

また、フェノチアジン系薬剤または他の神経遮断剤によるものと同様に舞踏病、ジストニー、固定姿勢保

持困難を含むフェニトイン誘発性ジスキネジーの報告もまれにみられる。長期フェニトイン治療を受けている患者には、感覚神経優位の末梢性多発神経炎が認められている。強直発作も報告されている。CNSに関連した有害事象および感覚障害の発現率および重症度は、高用量および投与速度が速いほど増した。

心血管系および呼吸器系：

低血圧、血管拡張、心房・心室内伝導抑制（徐脈および第1度～第3度の心ブロックを含む）・心停止・心室細動・心血管虚脱といった重度の心毒性反応。これらの反応の中には致死的なものもあった（4.4項「特別な警告および使用上の注意」参照）。

呼吸機能の変化（呼吸停止を含む）、肺炎。

造血系：

フェニトイン投与ではときに、斑状出血、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症、無顆粒球症、骨髄抑制を伴う汎血球減少症、骨髄抑制を伴わない汎血球減少症および再生不良性貧血が報告されている。これらの報告の中には致死的なものもあった。

肝臓または腎臓：

中毒性肝炎、肝損傷、間質性腎炎。

消化器系：

悪心、嘔吐、口内乾燥、味覚倒錯、便秘。

皮膚および結合組織：

まれにそう痒症、発疹（4.4項「特別な警告および使用上の注意」参照）、顔貌の粗大化、口唇腫脹、歯肉増殖、男性型多毛症、多毛症、ペイロニー病およびデュブイトラン拘縮が発現することがある。

特殊感覚：

耳鳴、耳の障害、味覚倒錯、視覚異常。

免疫系：

過敏症候群（4.4項「特別な警告および使用上の注意」参照）、全身性エリテマトーデス、結節性動脈周囲炎、免疫グロブリン異常。

全身：

頭痛、疼痛、無力症、悪寒、注射部位反応、注射部位疼痛、多発性関節障害、高血糖。

Pro-Epanutin 投与患者には臨床検査値に変化の傾向は認められなかった。

4.9 過量投与

Pro-Epanutin の過量投与例では、悪心、嘔吐、嗜眠、頻脈、徐脈、心停止（asystole）、心停止（cardiac arrest）、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシスおよび死亡が報告されている。

Pro-Epanutin 毒性の初期症状は急性フェニトイン毒性によるもので、眼振、運動失調、構語障害である。その他の徴候としては振戦、反射亢進、嗜眠、不明瞭発語、悪心、嘔吐、昏睡、低血圧がある。潜在的に致死的な呼吸抑制または循環抑制を発現するリスクがある。毒性が発現する血漿中フェニトイン濃度には、顕著な個体間差がある。通常、側方注視眼振は 20 mg/L で、運動失調は 30 mg/L で、構語障害および嗜眠は血漿中濃度が 40 mg/L を超えると発現する。しかし、50 mg/L という高いフェニトイン濃度でも毒性の証拠所見なしと報告されている。フェニトインの治療用量の 25 倍もの高用量を服用して血漿中フェニトイン濃度が 100 mg/L を超えたが、完全な回復が認められている。

Pro-Epanutin およびフェニトインの過量投与に対する既知の解毒剤はないため、処置は非特異的なものとなる。呼吸器系および循環器系が適切に機能しているか注意深く観察し、適切な支持的措置を取る。フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないため、血液透析を考慮するのもよいであろう。小児における重度の中毒の治療には、総交換輸血が採用されている。急性過量投与では、アルコールを含む他の CNS 抑制剤の使用の可能性も留意する必要がある。

ギ酸塩およびリン酸塩はホスフェニトインの代謝物であるため、過量投与後の毒性徴候に寄与する可能

性がある。ギ酸塩による毒性徴候はメタノールの毒性徴候と類似しており、重度のアニオンギャップを伴う代謝性アシドーシスと関連している。大量のリン酸塩が急速に供給されると、錯感覚、筋痙縮およびてんかん発作を伴う低カルシウム血症を引き起こす可能性がある。遊離カルシウムイオン濃度は測定することができ、低い場合は治療の目安となる。

5. 薬理作用

5.1 薬力学的性質

ATC コード：N03AB

Pro-Epanutin はフェニトインのプロドラッグであるため、その抗けいれん作用はフェニトインによるものである。

ホスフェニトインナトリウムの薬理作用および毒性はフェニトインの薬理作用および毒性である。

フェニトインの抗けいれん作用に関与すると思われる細胞レベルでの機序には、ニューロンの電位依存性ナトリウムチャンネルの調節、ニューロン膜内外のカルシウムフラックスの抑制、ニューロンの電位依存性カルシウムチャンネルの調節、ニューロンおよびグリア細胞のナトリウム-カリウム ATPアーゼ活性の増強がある。ナトリウムチャンネルの調節は、フェニトイン以外にも他のいくつかの抗けいれん剤に共通して認められているため、抗けいれん作用の主たる機序であると考えられる。

5.2 薬物動態的性質

ホスフェニトインはフェニトインのプロドラッグであり、1モルにつき1モルのフェニトインへと速やかに変換される。

ホスフェニトインの薬物動態

吸収/生物学的利用率：

Pro-Epanutin を点滴静注した場合、投与終了時に最高血漿中ホスフェニトイン濃度に到達する。ホスフェニトインは、Pro-Epanutin の筋肉内投与後には完全に吸収され、投与から約 30 分後に最高濃度に到達する。注射部位からのホスフェニトインの吸収に時間がかかるため、筋肉内投与後の血漿中ホスフェニトイン濃度は静脈内投与に比べて低いが、より長く維持される。

分布：

ホスフェニトインはヒト血漿蛋白、主にアルブミンと高率で (95%~99%) 結合する。総ホスフェニトイン濃度の上昇に伴い結合率が低下するので、血漿蛋白への結合には飽和性がある。ホスフェニトインは蛋白結合部位においてフェニトインと置き換わる。ホスフェニトインの分布容積は、ホスフェニトインナトリウムの用量および投与速度の増加に伴って増加し、範囲は 4.3~10.8 L である。

代謝および排泄：

ホスフェニトインのフェニトインへの加水分解により、リン酸塩およびホルムアルデヒドの 2 種の代謝物が生ずる。ホルムアルデヒドはさらにギ酸塩に変換され、次いで薬酸依存性機構による代謝を受ける。リン酸塩およびホルムアルデヒド (ギ酸塩) には潜在的に重要な生物学的作用があるが、これらの作用は概してこの表示で推奨した使用条件下で、Pro-Epanutin を投与した場合に得られる濃度を大幅に超えた濃度で生ずる。

ホスフェニトインのフェニトインへの変換半減期は約 15 分である。ホスフェニトイン変換機序は明らかでないが、恐らくホスファターゼが重要な役割を果たすと考えられる。

ホスフェニトイン 1 mmol は代謝されて 1 mmol のフェニトイン、リン酸塩およびギ酸塩が生成される。ホスフェニトインは尿中には排泄されない。

フェニトインの薬物動態 (Pro-Epanutin 投与後)：

Pro-Epanutin の静脈内投与後のフェニトインの薬物動態は複雑で、緊急の状況 (たとえば、てんかん重積状態) で使用される場合は、フェニトインの利用できる速度の違いが決定的に重要な意味を持つ可能性が考えられる。そのため、フェニトインナトリウム 50 mg/分投与の場合と類似したフェニトインの全身で利用できる速度と程度となる、Pro-Epanutin の投与速度が試験により実験的に決定された。Pro-Epanutin は筋肉内投与後に完全に吸収され、フェニトインに変換されるため、経口フェニトインと事実上互換使用

を可能にするほど、および確実な負荷用量の筋肉内投与を可能にするほど全身のフェニトイン濃度は類似している。

下表に、静脈内および筋肉内 Pro-Epanutin 投与後のホスフェニトインおよびフェニトインの薬物動態パラメータを示す。

Pro-Epanutin 投与経路別の薬物動態パラメータの平均値

投与経路	用量 (mg PE)	用量 (mg PE/kg)	注入速度 (mg PE/分)	ホスフェニトイン			総フェニトイン		遊離 (非結合) 型フェニトイン	
				Cmax (μg/mL)	tmax (時間)	t _{1/2} (分)	Cmax (μg/mL)	tmax (時間)	Cmax (μg/mL)	tmax (時間)
筋肉内	855	12.4	--	18.5	0.61	41.2	14.3	3.23	2.02	4.16
静脈内	1200	15.6	100	139	0.19	18.9	26.9	1.18	2.78	0.52
静脈内	1200	15.6	150	156	0.13	20.5	28.2	0.98	3.18	0.58

用量=ホスフェニトイン用量 (フェニトインナトリウム相当量 [mg PE]またはフェニトインナトリウム相当量/kg [mg PE/kg])。
 注入速度=ホスフェニトイン注入速度 (フェニトインナトリウム相当量 mg/分 [mg PE/分])。
 Cmax=最高血漿中被検体濃度 (μg/mL)。
 tmax=Cmax 到達時間 (時間)。
 t_{1/2}=最終消失半減期 (分)。

吸収/生物学的利用率:

ホスフェニトインナトリウムは、Pro-Epanutin の静脈内投与または筋肉内投与後に急速かつ完全にフェニトインに変換される。したがって、Pro-Epanutin 投与後のフェニトインの生物学的利用率はフェニトインの非経口投与後と同一である。

分布:

フェニトインは、ホスフェニトインほどではないが、血漿蛋白、主にアルブミンと高率で結合する。ホスフェニトインの非存在下では、臨床使用濃度範囲で血漿中総フェニトインの約 12%は遊離型である。しかし、ホスフェニトインは血漿蛋白結合部位においてフェニトインと置き換わる。これにより、ホスフェニトインからフェニトインへの変換に要する間 (注入後約 0.5~1 時間) は遊離フェニトインの割合が (最大 30%まで) 増加する。

フェニトインの分布容積は 24.9 L から 36.8 L までである。

代謝および排泄:

Pro-Epanutin 投与により生成されたフェニトインは肝臓で広範に代謝され、主に 5-(p-hydroxy-phenyl)-5-phenylhydantoin およびそのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄され、未変化体はほとんど尿から回収されない (Pro-Epanutin 用量の 1%~5%)。フェニトインの肝代謝は飽和型であり、用量 400~1200 mg PE の Pro-Epanutin 静脈内単回投与後の総フェニトインおよび遊離フェニトインの AUC 値は用量に比例した値以上に上昇する。これらの用量の Pro-Epanutin 投与後の総フェニトインの平均半減期 (12.0~28.9 時間) は、同等用量の非経口フェニトイン投与後と同様であり、血漿中フェニトイン濃度が高いほど半減期が長くなる傾向がある。

患者の特性

腎疾患または肝疾患のある患者:

腎疾患または肝疾患のある患者では、これらの病態で生じる低アルブミン血症により血漿蛋白結合が低下するため、ホスフェニトインのフェニトインへの変換速度は他の患者より急速である。フェニトインへの変換度は影響されない。フェニトインの代謝は肝障害を有する患者では低下する可能性があり、結果として血漿中フェニトイン濃度が上昇することになる (4.2 項「用法・用量」参照)。

高齢患者:

患者の年齢は、ホスフェニトインの薬物動態に有意な影響を与えなかった。ただし、フェニトインクリアランスは加齢に伴って低下する傾向がある (20~30 歳の患者に比べて 70 歳を超える患者では 20%低下) (4.2 項「用法・用量」参照)。

性別：

性別は、ホスフェニトインまたはフェニトインの薬物動態に有意な影響を与えなかった。

小児：

小児患者（5～10歳）を対象とした Pro-Epanutin 投与の限られた試験で、ホスフェニトインおよびフェニトインの濃度-時間推移は同程度の用量（mg PE/kg）を投与した成人患者の場合と同様であった。

5.3 前臨床安全性データ

ホスフェニトインの全身毒性は、同程度の曝露量のフェニトインと質的にも量的にも同様である。

ホスフェニトインのがん原性試験は検討されていない。ホスフェニトインがフェニトインのプロドラッグであるため、フェニトインのがん原性試験の結果を外挿されうる。ラットにおける3試験中1試験およびマウスにおける3試験中2試験において、フェニトイン投与後に肝細胞腫瘍の発現率増加が認められた。リンパ腫はマウスの感受性株においても認められた。これらげっ歯類の腫瘍の臨床的重要性は不明である。

遺伝毒性試験では、ホスフェニトインが *in vitro* で細菌または哺乳類細胞において変異原性を示さないことが明らかにされた。代謝活性下にホスフェニトインに暴露すると V79 チャイニーズハムスター培養肺細胞において染色体の構造異常誘発性を示したが、*in vivo* のマウス骨髄小核試験では示さなかった。フェニトインは *in vivo* で遺伝毒性を示さなかった。

静脈内または筋肉内投与後あるいは偶発的静脈周囲投与後の局所刺激性は、ホスフェニトインのほうがフェニトインより軽度であり、一般に賦形剤注射の際に認められたものと同程度であった。ホスフェニトインの動脈内刺激性は評価されなかった。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物のリスト

注射用蒸留水、塩酸により pH 8.6～9.0 に調整したトロメタモール緩衝液。

6.2 配合禁忌

本剤は、6.6 項に記述したものを除き、他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

2年間。

6.4 保管上の特別な注意

2℃～8℃（冷蔵下）で保管する。未希釈製品は室温（8℃～25℃）で最長 24 時間まで保管しうる。

6.5 容器の性質および内容物

テフロン被覆栓、アルミニウムシールおよびフリップオフキャップ付きの 10 mL イオウ処理 Type I のガラス製バイアル（10 mL 溶液）。

1 箱注射用溶液 10 mL 入りバイアル 10 本。

6.6 廃棄上およびその他の取扱いの特別な注意

Pro-Epanutin は、5%ブドウ糖または 0.9%注射用生理食塩液を用いて注入前に 1.5～25 mg PE/mL の濃度まで希釈しなければならない。希釈に関する情報については 4.2 項を参照すること。Pro-Epanutin は希釈直後の使用にのみ適する。

単回投与専用。開封後、未使用製品は廃棄する。

粒子状物質を生じたバイアルは使用してはならない。

7. 医薬品市販承認取得者

英国：
Pfizer Limited,
Sandwich,
Kent,
CT13 9NJ

アイルランド：

Pfizer Healthcare Ireland,

9 Riverwalk,
National Digital Park,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Ireland.

Pro-Epanutin は Blackstaff Pharmaceuticals Limited により英国で配布される。

8. 医薬品市販承認番号

PL 00057/0551
PA 822/19/1

9. 初回承認日／承認更新

英国：2004年7月28日
アイルランド：2004年7月2日

10. 本文改訂日

2008年12月
Ref：PJ6_0

Pfizer Limited

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ
 Telephone: +44 (0)1304 616 161
 Fax: +44 (0)1304 656 221

[Need to contact this company?](#)



Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 21/09/2009

Pro-Epanutin Concentrate for Infusion / Solution for Injection

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pro-Epanutin Concentrate for infusion / Solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of Pro-Epanutin contains 75mg of fosphenytoin sodium (equivalent to 50mg of phenytoin sodium) and referred to as 50mg PE (see Section 4.2).

Each 10ml vial contains 750mg of fosphenytoin sodium (equivalent to 500mg of phenytoin sodium) and referred to as 500mg PE.

For excipients, see Section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for infusion / Solution for injection.

Pro-Epanutin is a clear, colourless to pale yellow, sterile solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Pro-Epanutin is indicated:

- for the control of status epilepticus of the tonic-clonic (grand mal) type (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration**).
- for prevention and treatment of seizures occurring in connection with neurosurgery and/or head trauma.
- as substitute for oral phenytoin if oral administration is not possible and/or contra-indicated.

4.2 Posology and method of administration

IMPORTANT NOTE: Throughout all Pro-Epanutin product labelling, the amount and concentration of fosphenytoin is always expressed in terms of phenytoin sodium equivalents (PE) to avoid the need to perform molecular weight-based adjustments when converting between fosphenytoin and phenytoin sodium doses. Pro-Epanutin should always be prescribed and dispensed in phenytoin sodium equivalent units (PE). Note, however, that fosphenytoin has important differences in administration from parenteral phenytoin sodium (see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Phenytoin sodium equivalents (PE):

1.5mg of fosphenytoin is equivalent to 1mg PE (phenytoin sodium equivalent)

Administration:

Pro-Epanutin may be administered by IV infusion or by IM injection. The intramuscular route should be considered when there is not an urgent need to control seizures. Pro-Epanutin should not be administered by IM route in emergency situations such as status epilepticus.

Products with particulate matter or discoloration should not be used.

Intravenous infusion:

For IV infusion, Pro-Epanutin should be diluted in 5% glucose or 0.9% sodium chloride solution. The concentration should range from 1.5 to 25mg PE/ml.

Because of the risk of hypotension, the recommended rate of administration by IV infusion in routine clinical settings is 50-100mg PE/minute. Even in an emergency, **it should not exceed 150mg PE/minute**. The use of a device controlling the rate of infusion is recommended.

Please refer to tables 1 to 10 for examples of dosing, dilution and infusion time calculations.

Continuous monitoring of electrocardiogram, blood pressure and respiratory function for the duration of the infusion is essential. The patient should also be observed throughout the period where maximal plasma phenytoin concentrations occur. This is approximately 30 minutes after the end of the Pro-Epanutin infusions.

Cardiac resuscitative equipment should be available (**see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

DOSAGE IN ADULTS

Status Epilepticus

Loading dose:

In order to obtain rapid seizure control in patients with continuous seizure activity, IV diazepam or lorazepam should be administered prior to administration of Pro-Epanutin.

The loading dose of Pro-Epanutin is 15mg PE/kg administered as a single dose by IV infusion

Recommended IV infusion rate: 100 to 150mg PE/min. (**should not exceed 150mg PE/minute even for emergency use**)..

Examples of infusion times are presented in Table 1.

Intramuscular administration of Pro-Epanutin is contra-indicated in the treatment of status epilepticus. If administration of Pro-Epanutin does not terminate seizures, the use of alternative anticonvulsants should be considered.

Table 1:

Status Epilepticus: Examples of IV loading doses of 15mg PE/kg, and recommendations for dilution (to 25mg PE/ml) and IV infusion times (at maximum rate of 150mg PE/min by body weight)

Weight (kg)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent (5% glucose or 0.9% sodium chloride) for final concentration of 25mg PE/ml	Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 150mg PE / minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up		
100	1500	3	30	30	10
95	1425	3	28.5	28.5	9.5
90	1350	3	27	27	9
85	1275	3	25.5	25.5	8.5
80	1200	3	24	24	8
75	1125	3	22.5	22.5	7.5
70	1050	3	21	21	7

65	975	2	19.5	19.5	6.5
60	900	2	18	18	6
55	825	2	16.5	16.5	5.5
50	750	2	15	15	5
45	675	2	13.5	13.5	4.5

Maintenance dose:

The recommended maintenance dose of Pro-Epanutin of 4 to 5mg PE/kg/day may be given by IV infusion or by IM injection. The total daily dose may be given in one or two divided doses.

Recommended IV infusion rate for maintenance dose: 50 to 100mg PE/minute.

Examples of infusion times are provided in Table 2.

Maintenance doses should be adjusted according to patient response and trough plasma phenytoin concentrations (**see Therapeutic Drug Monitoring**).

Transfer to maintenance therapy with oral phenytoin should be made when appropriate.

Table 2:

Status Epilepticus: Examples for maximum IV maintenance doses of 5mg PE/kg, recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/ml), and IV infusion times (at maximum rate of 100mg PE/minute) by body weight

Weight (kg)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent* (5% glucose or 0.9% sodium chloride)		Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 100mg PE / minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4.5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3.5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2.5

***For IV infusion the final concentration should range between 1.5 and 25mg PE/ml**

Treatment or Prophylaxis of Seizures

Loading dose:

The loading dose of Pro-Epanutin is 10 to 15mg PE/kg given as a single dose by IV infusion or by IM injection.

Recommended IV infusion rate for treatment or prophylaxis of seizures:

50 to 100mg PE/minute (**should not exceed 150mg PE/minute**).

Examples of infusion times are presented in Table 3.

Table 3:

Treatment or Prophylaxis of seizures: Examples for IV loading doses of 10mg PE/kg^a, and recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/ml) and IV infusion times (at maximum rate of 100mg PE/minute) by body weight

Weight (kg)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent* (5% glucose or 0.9% sodium chloride)		Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 100mg PE / minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	
100	1000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5

***For IV infusion the final concentration should range between 1.5 and 25mg PE/ml**

^a Please refer to Table 1 for examples of calculations for loading doses of 15mg PE/kg

Maintenance dose:

The recommended maintenance dose of Pro-Epanutin of 4 to 5mg PE/kg/day may be given by IV infusion or by IM injection. The total daily dose may be given in one or two divided doses.

Recommended IV infusion rate for maintenance dose: 50 to 100mg PE/minute.

Examples of infusion times are presented in Table 4.

Maintenance doses should be adjusted according to patient response and trough plasma phenytoin concentrations (**see Therapeutic Drug Monitoring**).

Transfer to maintenance therapy with oral phenytoin should be made when appropriate.

Table 4:

Treatment or Prophylaxis of seizures: Examples for maximum IV maintenance doses of 5mg PE/kg, recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/ml), and IV infusion times (at maximum infusion rate of 100mg PE/minute) by body weight

Weight	Dose	Volume of	Volume (ml) of diluent*	Minimum Infusion Time
--------	------	-----------	-------------------------	-----------------------

(kg)	(mg PE)	Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		(5% glucose or 0.9% sodium chloride)		(mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 100mg PE / minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4.5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3.5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2.5
*For IV infusion the final concentration should range between 1.5 to 25mg PE/ml						

Temporary substitution of oral phenytoin therapy with Pro-Epanutin.

The same dose and dosing frequency as for oral phenytoin therapy should be used and can be administered by IV infusion or by IM injection.

Recommended IV infusion rate for temporary substitution dosing: 50 to 100mg PE/minute.

Examples of infusion times are presented in Table 5.

Therapeutic drug monitoring may be useful whenever switching between products and/or routes of administration. Doses should be adjusted according to patient response and trough plasma phenytoin concentrations (see **Therapeutic Drug Monitoring**).

Fosphenytoin has not been evaluated systemically for more than 5 days.

Table 5:

Temporary substitution of oral phenytoin therapy: Examples of equivalent doses and recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/ml), and IV infusion times (at maximum rate of 100mg PE/minute)

Dose (mg phenytoin sodium)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent* (5% glucose or 0.9% sodium chloride)		Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 100mg PE / minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	

500	500	1	10	10	323	5
450	450	1	9	9	291	4.5
400	400	1	8	8	259	4
350	350	1	7	7	226	3.5
300	300	1	6	6	194	3
250	250	1	5	5	162	2.5
<p>*For IV infusion the final concentration should range between 1.5 to 25mg PE/ml</p>						

DOSAGE IN CHILDREN

Pro-Epanutin may be administered to children (ages 5 and above) by IV infusion only, at the same mg PE/kg dose used for adults. The doses of Pro-Epanutin for children have been predicted from the known pharmacokinetics of Pro-Epanutin in adults and children aged 5 to 10 years and of parenteral phenytoin in adults and children.

Status Epilepticus

Loading dose

In order to obtain rapid seizure control in patients with continuous seizure activity IV diazepam or lorazepam should be administered prior to administration of Pro-Epanutin.

The loading dose of Pro-Epanutin is 15mg PE/kg administered as a single dose by IV infusion

Recommended IV infusion rate: 2 to 3mg PE/kg/min. (**should not exceed 3mg PE/kg/minute or 150mg PE/minute**).

The recommended infusion rate is presented in Table 6.

If administration of Pro-Epanutin does not terminate seizures, the use of alternative anticonvulsants should be considered.

Table 6:

Status Epilepticus: Examples of IV loading doses of 15mg PE/kg and recommendations for dilution (to 25mg PE/ml) and IV infusion times (at 3mg PE/kg/minute) by body weight

Weight (kg)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent (5% glucose or 0.9% sodium chloride) for final concentration of 25mg PE/ml	Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 3mg PE /kg/ minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up		
35	525	2	10.5	10.5	5
32.5	487.5	1	9.75	9.75	5
30	450	1	9	9	5
27.5	412.5	1	8.25	8.25	5

25	375	1	7.5	7.5	5
22.5	337.5	1	6.75	6.75	5
20	300	1	6	6	5
17.5	262.5	1	5.25	5.25	5

Maintenance dose:

The recommended maintenance dose of Pro-Epanutin of 4 to 5mg PE/kg/day may be given by IV infusion. The total daily dose may be given in one to four divided doses.

Recommended IV infusion rate for maintenance dosing: 1 to 2mg PE/kg/minute (**should not exceed 100mg PE/minute**).

The recommended infusion time is presented in Table 7.

Maintenance doses should be adjusted according to patient response and trough plasma phenytoin concentrations (**see Therapeutic Drug Monitoring**).

Transfer to maintenance therapy with oral phenytoin should be made when appropriate.

Table 7:

Status Epilepticus: Examples for maximum IV maintenance doses of 5mg PE/kg, recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/ml) and IV infusion times (at maximum rate of 2mg PE/kg/minute) by body weight

Weight (kg)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent* (5% glucose or 0.9% sodium chloride)		Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 2mg PE /kg/ minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	
35	175	1	3.5	3.5	113	2.5
32.5	162.5	1	3.25	3.25	105	2.5
30	150	1	3	3	97	2.5
27.5	137.5	1	2.75	2.75	89	2.5
25	125	1	2.5	2.5	81	2.5
22.5	112.5	1	2.25	2.25	73	2.5
20	100	1	2	2	65	2.5
17.5	87.5	1	1.75	1.75	57	2.5
<p>*For IV infusion the final concentration should range between 1.5 and 25mg PE/ml</p>						

Treatment or Prophylaxis of Seizures**Loading dose:**

The loading dose of Pro-Epanutin is 10 to 15mg PE/kg given as a single dose by IV infusion.

Recommended IV infusion rate for treatment or prophylaxis of seizures: 1 to 2mg PE/kg/minute **(should not exceed 3mg PE/kg/minute or 150mg PE/minute)**.

The recommended infusion time is presented in Table 8.

Table 8:

Treatment or Prophylaxis of seizures: Examples for IV loading doses of 10mg PE/kg^a, and recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/ml) and IV infusion times (at maximum rate of 2mg PE/kg/minute) by body weight

Weight (kg)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent* (5% glucose or 0.9% sodium chloride)		Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 2mg PE /kg/ minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	
35	350	1	7	7	226	5
32.5	325	1	6.5	6.5	210	5
30	300	1	6	6	194	5
27.5	275	1	5.5	5.5	178	5
25	250	1	5	5	161	5
22.5	225	1	4.5	4.5	145	5
20	200	1	4	4	129	5
17.5	175	1	3.5	3.5	113	5
<p>*For IV infusion the final concentration should range between 1.5 to 25mg PE/ml</p> <p>^a Please refer to Table 1 for examples of calculations for loading doses of 15mg PE/kg</p>						

Maintenance dose:

The recommended maintenance dose of Pro-Epanutin of 4 to 5mg PE/kg/day may be given by IV infusion. The total daily dose may be given in one to four divided doses.

Recommended IV infusion rate for maintenance dosing: 1 to 2mg PE/kg/minute **(should not exceed 100mg PE/minute)**.

The recommended infusion time is presented in Table 9.

Maintenance doses should be adjusted according to patient response and trough plasma phenytoin concentrations **(see Therapeutic Drug Monitoring)**.

Transfer to maintenance therapy with oral phenytoin should be made when appropriate.

Table 9:

Treatment or Prophylaxis of seizures: Examples for maximum IV maintenance doses of 5mg PE/kg, recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/kg), and IV infusion times (at a maximum rate of 2mg PE/kg/minute) by body weight

Weight (kg)	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent* (5% glucose or 0.9% sodium chloride)		Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 2mg PE /kg/ minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	
35	175	1	3.5	3.5	113	2.5
32.5	162.5	1	3.25	3.25	105	2.5
30	150	1	3	3	97	2.5
27.5	137.5	1	2.75	2.75	89	2.5
25	125	1	2.5	2.5	81	2.5
22.5	112.5	1	2.25	2.25	73	2.5
20	100	1	2	2	65	2.5
17.5	87.5	1	1.75	1.75	57	2.5
<p>*For IV infusion the final concentration should range between 1.5 and 25mg PE/ml</p>						

Temporary substitution of oral phenytoin therapy with Pro-Epanutin.

The same dose and dosing frequency as for oral phenytoin therapy should be administered by IV infusion.

Recommended IV infusion rate for temporary substitution dosing: 1 to 2 mg PE/kg/minute (should not exceed 50 to 100 mg PE/minute.)

The recommended infusion time is presented in Table 10.

Therapeutic drug monitoring may be useful whenever switching between products and/or routes of administration. Doses should be adjusted according to patient response and trough plasma phenytoin concentrations (**see Therapeutic Drug Monitoring**).

Fosphenytoin has not been evaluated systemically for more than 5 days.

Table 10:

Temporary substitution of oral phenytoin therapy: Examples of equivalent doses and recommendations for dilution* (to 25mg PE/ml or to 1.5mg PE/ml), and IV infusion times (at maximum rate of 2mg PE/kg/minute)

--	--	--	--	--	--	--

Dose (mg phenytoin sodium) 5mg/kg	Dose (mg PE)	Volume of Pro-Epanutin (50mg PE/ml)		Volume (ml) of diluent* (5% glucose or 0.9% sodium chloride)		Minimum Infusion Time (mins) to achieve the maximum recommended infusion rate of 2mg PE /kg/ minute
		No. of 10ml vials to open	Volume (ml) to draw up	for final concentration of 25mg PE/ml	for final concentration of 1.5mg PE/ml	
175	175	1	3.5	3.5	113	2.5
150	150	1	3	3	97	2.5
125	125	1	2.5	2.5	81	2.5
100	100	1	2	2	65	2.5
75	75	1	1.5	1.5	49	2.5
50	50	1	1	1	32	2.5
<p>*For IV infusion the final concentration should range between 1.5 to 25mg PE/ml</p>						

ELDERLY PATIENTS

A lower loading dose and/or infusion rate, and lower or less frequent maintenance dosing of Pro-Epanutin may be required. Phenytoin metabolism is slightly decreased in elderly patients. A 10% to 25% reduction in dose or rate may be considered and careful clinical monitoring is required.

PATIENTS WITH RENAL OR HEPATIC DISEASE

Except in the treatment of status epilepticus, a lower loading dose and/or infusion rate, and lower or less frequent maintenance dosing may be required in patients with renal and/or hepatic disease or in those with hypoalbuminaemia. A 10% to 25% reduction in dose or rate may be considered and careful clinical monitoring is required.

The rate of conversion of IV Pro-Epanutin to phenytoin but not the clearance of phenytoin may be increased in these patients. Plasma unbound phenytoin concentrations may also be elevated. It may therefore, be more appropriate to measure plasma unbound phenytoin concentrations rather than plasma total phenytoin concentrations in these patients.

Therapeutic drug monitoring:

Prior to complete conversion, immunoanalytical techniques may significantly overestimate plasma phenytoin concentrations due to cross-reactivity with fosphenytoin. Chromatographic assay methods (e.g. HPLC) accurately quantitate phenytoin concentrations in biological fluids in the presence of fosphenytoin. It is advised that blood samples to assess phenytoin concentration **should not** be obtained for at least 2 hours after IV Pro-Epanutin infusion or 4 hours after IM Pro-Epanutin injection.

Optimal seizure control without clinical signs of toxicity occurs most often with plasma total phenytoin concentrations of between 10 and 20mg/l (40 and 80micromoles/l) or plasma unbound phenytoin concentrations of between 1 and 2mg/l (4 and 8micromoles/l).

Plasma phenytoin concentrations sustained above the optimal range may produce signs of acute

toxicity (**see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

Phenytoin capsules are approximately 90% bioavailable by the oral route. Phenytoin, supplied as Pro-Epanutin, is 100% bioavailable by both the IM and IV routes. For this reason, plasma phenytoin concentrations may increase when IM or IV Pro-Epanutin is substituted for oral phenytoin sodium therapy. However, it is not necessary to adjust the initial doses when substituting oral phenytoin with Pro-Epanutin or vice versa.

Therapeutic drug monitoring may be useful whenever switching between products and/or routes of administration.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to fosphenytoin sodium or the excipients of Pro-Epanutin, or to phenytoin or other hydantoins.

Parenteral phenytoin affects ventricular automaticity. Pro-Epanutin is therefore, contra-indicated in patients with sinus bradycardia, sino-atrial block, second and third degree A-V block and Adams-Stokes syndrome.

Acute intermittent porphyria.

4.4 Special warnings and precautions for use

Doses of Pro-Epanutin are always expressed as their phenytoin sodium equivalents (PE = phenytoin sodium equivalent). Therefore, when Pro-Epanutin is dosed as PE do not make any adjustment in the recommended doses when substituting Pro-Epanutin for phenytoin sodium or vice versa.

Note, however, that Pro-Epanutin has important differences in administration from parenteral phenytoin sodium. Pro-Epanutin should not be administered intravenously at a rate greater than 150mg PE/min while the maximum intravenous infusion rate for phenytoin is 50mg/min (see Section 4.2 Posology and Method of Administration).

Phenytoin is not effective in absence seizures. If tonic-clonic seizures are present simultaneously with absence seizures, combined drug therapy is recommended.

Cardiovascular disease:

Pro-Epanutin should be used with caution in patients with hypotension and severe myocardial insufficiency. Severe cardiovascular reactions including atrial and ventricular conduction depression and ventricular fibrillation, and sometimes, fatalities have been reported following phenytoin and fosphenytoin administration. Hypotension may also occur following IV administration of high doses and/or high infusion rates of Pro-Epanutin and even within recommended doses and rates. A reduction in the rate of administration or discontinuation of dosing may be necessary (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration**).

Patients with an acute cerebrovascular event may be at increased risk of hypotension and require particularly close monitoring.

Withdrawal Precipitated Seizure/Status Epilepticus:

Abrupt withdrawal of antiepileptic drugs may increase seizure frequency and may lead to status epilepticus.

Suicidal ideation and behaviour:

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo controlled trials of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for fosphenytoin.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

Rash:

Pro-Epanutin should be discontinued if a skin rash or signs of an allergic or hypersensitivity reaction or syndrome appear. Rapid substitution with an alternative antiepileptic drug not belonging to the hydantoin chemical class may be necessary.

Hypersensitivity Syndrome and Hepatotoxicity:

A hypersensitivity reaction or syndrome has been associated with phenytoin administration. Fever, skin eruptions and lymphadenopathy may occur within the first two months of treatment. Hepatotoxicity is often associated with this hypersensitivity syndrome. Acute hepatotoxicities, including acute hepatic failure, jaundice, hepatomegaly and elevated serum transaminase levels have also been reported. Recovery from acute hepatotoxicity may be prompt, however fatal outcomes have also occurred.

Pro-Epanutin should be discontinued immediately following signs of acute hepatotoxicity and not readministered. Leucocytosis, eosinophilia and arthralgias may also occur. Although still rare, there may be an increased incidence of hypersensitivity reactions in black patients.

Lymphadenopathy:

Lymphadenopathy (local or generalised) including benign lymph node hyperplasia, pseudolymphoma, lymphoma and Hodgkin's Disease have been associated with administration of phenytoin, although a cause and effect relationship has not been established. It is therefore, important to eliminate other types of lymph node pathology before discontinuing therapy with Pro-Epanutin. Lymph node involvement may occur with or without symptoms and signs resembling serum sickness, e.g. fever, rash and liver involvement, as part of the hypersensitivity syndrome described above. In all cases of lymphadenopathy, long term follow-up observations are indicated and every effort should be made to achieve seizure control using alternative antiepileptic drugs.

Acute toxicity:

Confusional states referred to as "delirium", "psychosis" or "encephalopathy" or rarely irreversible cerebellar dysfunction may occur if plasma phenytoin concentrations are sustained above the optimal therapeutic range. Plasma phenytoin concentrations should be determined at the first sign of acute toxicity (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration: Therapeutic Drug Monitoring**). If plasma phenytoin concentrations are excessive, the dose of Pro-Epanutin should be reduced. If symptoms persist, administration of Pro-Epanutin should be discontinued.

Renal or Hepatic Disease:

Pro-Epanutin should be used with caution in patients with renal and/or hepatic disease, or in those with hypoalbuminaemia. Alterations in dosing may be necessary in patients with impaired kidney or liver function, elderly patients or those who are gravely ill (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration**). These patients may show early signs of phenytoin toxicity or an increase in the severity of adverse events due to alterations in Pro-Epanutin and phenytoin pharmacokinetics.

The phosphate load provided by Pro-Epanutin is 0.0037mmol phosphate/mg fosphenytoin sodium. Caution is advised when administering Pro-Epanutin in patients requiring phosphate restriction, such as those with severe renal impairment.

Sensory Disturbances:

Overall these occur in 13% of the patients exposed to Pro-Epanutin. Transient itching, burning, warmth or tingling in the groin during and shortly after intravenous infusion of Pro-Epanutin may occur. The sensations are not consistent with the signs of an allergic reaction and may be avoided or minimised by using a slower rate of IV infusion or by temporarily stopping the infusion.

Diabetes:

Phenytoin may raise blood glucose in diabetic patients.

Alcohol Use:

Acute alcohol intake may increase plasma phenytoin concentrations while chronic alcohol use may decrease plasma phenytoin concentrations.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Drug interactions which may occur following the administration of Pro-Epanutin are those that are expected to occur with drugs known to interact with phenytoin. Phenytoin metabolism is saturable and other drugs that utilise the same metabolic pathways may alter plasma phenytoin concentrations. There are many drugs which may increase or decrease plasma phenytoin concentrations. Equally phenytoin may affect the metabolism of a number of other drugs because of its potent enzyme-inducing potential. Determination of plasma phenytoin concentrations is especially helpful when possible drug interactions are suspected (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration: Therapeutic Drug Monitoring**).

No drugs are known to interfere with the conversion of fosphenytoin to phenytoin.

Phenytoin is extensively bound to plasma proteins and is prone to competitive displacement. Drugs highly bound to albumin could also increase the fosphenytoin unbound fraction with the potential to increase the rate of conversion of fosphenytoin to phenytoin. Phenytoin is metabolised by hepatic cytochrome P450 enzymes. Inhibition of phenytoin metabolism may produce significant increases in plasma phenytoin concentrations and increase the risk of phenytoin toxicity. Phenytoin is also a potent inducer of hepatic drug-metabolising enzymes.

The following drug interactions are the most commonly occurring drug interactions with phenytoin:

Drugs that may **increase** plasma phenytoin concentrations include: acute alcohol intake, amiodarone, chloramphenicol, chlordiazepoxide, diazepam, dicoumarol, disulfiram, oestrogens, fluoxetine, H₂-antagonists (e.g. cimetidine), halothane, isoniazid, methylphenidate, phenothiazines, phenylbutazone, salicylates, succinimides (e.g. ethosuximide), sulphonamides, tolbutamide, trazodone, viloxazine, antifungal agents (e.g. amphotericin B, fluconazole, ketoconazole, miconazole and itraconazole) and omeprazole.

Drugs that may **decrease** plasma phenytoin concentrations include carbamazepine, chronic alcohol abuse, reserpine, folic acid, sucralfate and vigabatrin.

Drugs that may either **increase** or **decrease** plasma phenytoin concentrations include: phenobarbitone, valproic acid, sodium valproate, antineoplastic agents, ciprofloxacin and certain antacids. Similarly, the effects of phenytoin on plasma phenobarbitone, valproic acid and sodium valproate concentrations are unpredictable.

Although not a true pharmacokinetic interaction, tricyclic antidepressants and phenothiazines may precipitate seizures in susceptible patients and Pro-Epanutin dosage may need to be adjusted.

Drugs whose efficacy is impaired by phenytoin include: anticoagulants, corticosteroids, dicoumarol, digitoxin, doxycycline, oestrogens, furosemide, oral contraceptives, rifampicin, quinidine, theophylline, vitamin D, antifungal agents, antineoplastic agents and clozapine.

Drugs whose effect is enhanced by phenytoin include: warfarin.

Drug/Laboratory Test Interactions:

Phenytoin may decrease serum concentrations of T₄. It may also produce low results in dexamethasone or metyrapone tests. This may be an artifact. Phenytoin may cause increased blood glucose or serum concentrations of alkaline phosphatase and gamma glutamyl transpeptidase (GGT). Phenytoin may affect blood calcium and blood sugar metabolism tests.

Phenytoin has the potential to lower serum folate levels.

4.6 Pregnancy and lactation

An increase in seizure frequency may occur during pregnancy because of altered phenytoin pharmacokinetics. Periodic measurement of plasma phenytoin concentrations may be valuable in

the management of pregnant women as a guide to appropriate adjustment of dosage (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration: Therapeutic Drug Monitoring**). However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated.

If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be informed of the potential harm to the foetus.

Prenatal exposure to phenytoin may increase the risks for congenital malformations and other adverse developmental outcomes. Increased frequencies of major malformations (such as orofacial clefts and cardiac defects), minor anomalies (dysmorphic facial features, nail and digit hypoplasia), growth abnormalities (including microcephaly) and mental deficiency have been reported among children born to epileptic women who took phenytoin alone or in combination with other antiepileptic drugs during pregnancy. There have also been several reported cases of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy. The overall incidence of malformations for children of epileptic women treated with antiepileptic drugs (phenytoin and/or others) during pregnancy is about 10% or two-to-three-fold that in the general population. However, the relative contribution of antiepileptic drugs and other factors associated with epilepsy to this increased risk are uncertain and in most cases it has not been possible to attribute specific developmental abnormalities to particular antiepileptic drugs.

It might be necessary to give vitamin K to the mother during the last gestational month. Neonates of the mother receiving Pro-Epanutin should be monitored for haemorrhagic diathesis and if necessary additional vitamin K should be administered.

Foetal toxicity, developmental toxicity and teratogenicity were observed in offspring of rats given fosphenytoin during pregnancy, similar to those reported with phenytoin. No developmental effects were observed in offspring of pregnant rabbits given fosphenytoin; malformations have been reported in offspring of pregnant rabbits with phenytoin at $\geq 75\text{mg/kg}$.

It is not known whether Pro-Epanutin is excreted in human milk. Following administration of oral phenytoin, phenytoin appears to be excreted in low concentrations in human milk. Therefore, breast-feeding is not recommended for women receiving Pro-Epanutin.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Caution is recommended in patients performing skilled tasks (e.g. driving or operating machinery) as treatment with fosphenytoin may cause central nervous system adverse effects such as dizziness and drowsiness (**see Section 4.8 Undesirable Effects**).

4.8 Undesirable effects

The following adverse events have been reported in clinical trials in adults receiving Pro-Epanutin. The list also includes adverse effects that have been reported following both the acute and chronic use of phenytoin.

Central Nervous System:

Central nervous system effects are the most common side effects seen following administration of Pro-Epanutin or phenytoin and are usually dose-related. Nystagmus, dizziness, paraesthesia, ataxia, tremor, incoordination, stupor, vertigo, euphoria, drowsiness, motor twitching, transient nervousness, slurred speech, mental confusion and insomnia.

There have also been rare reports of phenytoin-induced dyskinesias, including chorea, dystonia and asterixis, similar to those induced by phenothiazines or other neuroleptic drugs. A predominantly sensory peripheral polyneuropathy has been observed in patients receiving long-term phenytoin therapy. Tonic seizures have also been reported. The incidence and severity of adverse events related to the CNS and sensory disturbances were greater at higher doses and rates.

Cardiovascular and Respiratory systems:

Hypotension, vasodilation, severe cardiotoxic reactions with atrial and ventricular conduction depression (including bradycardia and all degrees of heart block), asystole ventricular fibrillation and cardiovascular collapse. Some of these reactions have been fatal. (**see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

Alterations in respiratory function (including respiratory arrest), pneumonitis.

Haemopoietic system:

Ecchymosis, thrombocytopenia, leucopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, pancytopenia with or without bone marrow suppression and aplastic anaemia have been occasionally reported with phenytoin administration. Some of these reports have been fatal.

Liver or Kidney:

Toxic hepatitis, liver damage, interstitial nephritis.

Gastrointestinal System:

Nausea, vomiting, dry mouth, taste perversion, constipation.

Skin and Connective Tissue:

Pruritus, rash (**see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**), coarsening of the facial features, enlargement of the lips, gingival hyperplasia, hirsutism, hypertrichosis, Peyronie's disease and Dupuytren's contracture may occur rarely.

Special Senses:

Tinnitus, ear disorder, taste perversion, abnormal vision.

Immune System:

Hypersensitivity syndrome (**see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**), systemic lupus erythematosus, periarteritis nodosa, immunoglobulin abnormalities.

Body as a whole:

Headache, pain, asthenia, chills, injection site reaction, injection site pain, polyarthropathy, hyperglycaemia.

No trends in laboratory changes were observed in Pro-Epanutin treated patients.

4.9 Overdose

Nausea, vomiting, lethargy, tachycardia, bradycardia, asystole, cardiac arrest, hypotension, syncope, hypocalcaemia, metabolic acidosis and death have been reported in cases of overdosage with Pro-Epanutin.

Initial symptoms of Pro-Epanutin toxicity are those associated with acute phenytoin toxicity. These are nystagmus, ataxia and dysarthria. Other signs include tremor, hyperreflexia, lethargy, slurred speech, nausea, vomiting, coma and hypotension. There is a risk of potentially fatal respiratory or circulatory depression. There are marked variations among individuals with respect to plasma phenytoin concentrations where toxicity occurs. Lateral gaze nystagmus usually appears at 20mg/l, ataxia at 30mg/l and dysarthria and lethargy appear when the plasma concentration is over 40mg/l. However, phenytoin concentrations as high as 50mg/l have been reported without evidence of toxicity. As much as 25 times the therapeutic phenytoin dose has been taken, resulting in plasma phenytoin concentrations over 100mg/l, with complete recovery.

Treatment is non-specific since there is no known antidote to Pro-Epanutin or phenytoin overdosage. The adequacy of the respiratory and circulatory systems should be carefully observed and appropriate supportive measures employed. Haemodialysis can be considered since phenytoin is not completely bound to plasma proteins. Total exchange transfusion has been used in the treatment of severe intoxication in children. In acute overdosage the possibility of the use of other CNS depressants, including alcohol, should be borne in mind.

Formate and phosphate are metabolites of fosphenytoin and therefore, may contribute to signs of toxicity following overdosage. Signs of formate toxicity are similar to those of methanol toxicity and are associated with severe anion-gap metabolic acidosis. Large amounts of phosphate, delivered rapidly, could potentially cause hypocalcaemia with paraesthesia, muscle spasms and seizures. Ionised free calcium levels can be measured and, if low, used to guide

treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

ATC-Code: N03AB

Pro-Epanutin is a prodrug of phenytoin and accordingly, its anticonvulsant effects are attributable to phenytoin.

The pharmacological and toxicological effects of fosphenytoin sodium include those of phenytoin.

The cellular mechanisms of phenytoin thought to be responsible for its anticonvulsant actions include modulation of voltage-dependent sodium channels of neurones, inhibition of calcium flux across neuronal membranes, modulation of voltage-dependent calcium channels of neurones and enhancement of the sodium-potassium ATPase activity of neurones and glial cells. The modulation of sodium channels may be a primary anticonvulsant mechanism because this property is shared with several other anticonvulsants in addition to phenytoin.

5.2 Pharmacokinetic properties

Fosphenytoin is a pro-drug of phenytoin and it is rapidly converted into phenytoin mole for mole.

Fosphenytoin Pharmacokinetics

Absorption/Bioavailability:

When Pro-Epanutin is administered by IV infusion, maximum plasma fosphenytoin concentrations are achieved at the end of the infusion. Fosphenytoin is completely bioavailable following IM administration of Pro-Epanutin. Peak concentrations occur at approximately 30 minutes postdose. Plasma fosphenytoin concentrations following IM administration are lower but more sustained than those following IV administration due to the time required for absorption of fosphenytoin from the injection site.

Distribution:

Fosphenytoin is extensively bound (95% to 99%) to human plasma proteins, primarily albumin. Binding to plasma proteins is saturable with the result that the fraction unbound increases as total fosphenytoin concentrations increase. Fosphenytoin displaces phenytoin from protein binding sites. The volume of distribution of fosphenytoin increases with fosphenytoin sodium dose and rate and ranges from 4.3 to 10.8L.

Metabolism and Excretion:

The hydrolysis of fosphenytoin to phenytoin yields 2 metabolites, phosphate and formaldehyde. Formaldehyde is subsequently converted to formate, which is in turn metabolised via a folate dependent mechanism. Although phosphate and formaldehyde (formate) have potentially important biological effects, these effects typically occur at concentrations considerably in excess of those obtained when Pro-Epanutin is administered under conditions of use recommended in this labelling.

The conversion half-life of fosphenytoin to phenytoin is approximately 15 minutes. The mechanism of fosphenytoin conversion has not been determined but phosphatases probably play a major role. Each mmol of fosphenytoin is metabolised to 1mmol of phenytoin, phosphate and formate.

Fosphenytoin is not excreted in urine.

Phenytoin Pharmacokinetics (after Pro-Epanutin administration):

The pharmacokinetics of phenytoin following IV administration of Pro-Epanutin, are complex and when used in an emergency setting (e.g. status epilepticus), differences in rate of availability of phenytoin could be critical. Studies have, therefore, empirically determined an infusion rate for Pro-Epanutin that gives a rate and extent of phenytoin systemic availability similar to that of a 50mg/min phenytoin sodium infusion. Because Pro-Epanutin is completely absorbed and converted to phenytoin following IM administration, systemic phenytoin concentrations are generated that are similar enough to oral phenytoin to allow essentially interchangeable use and to allow reliable IM loading dose administration.

The following table displays pharmacokinetic parameters of fosphenytoin and phenytoin following IV and IM Pro-Epanutin administration.

Mean Pharmacokinetic Parameter Values by Route of Pro-Epanutin Administration.

Route	Dose (mg PE)	Dose (mg PE/kg)	Infusion Rate (mg PE/min)	Fosphenytoin			Total Phenytoin		Free (Unbound) Phenytoin	
				Cmax (µg/ml)	tmax (hr)	t _{1/2} (min)	Cmax (µg/ml)	tmax (hr)	Cmax (µg/ml)	tmax (hr)
Intramuscular	855	12.4	--	18.5	0.61	41.2	14.3	3.23	2.02	4.16
Intravenous	1200	15.6	100	139	0.19	18.9	26.9	1.18	2.78	0.52
Intravenous	1200	15.6	150	156	0.13	20.5	28.2	0.98	3.18	0.58

Dose = Fosphenytoin dose (phenytoin sodium equivalents [mgPE] or phenytoin sodium equivalents/kg [mg PE/kg]).

Infusion Rate = Fosphenytoin infusion rate (mg phenytoin sodium equivalents/min [mg PE/min]).

Cmax = Maximum plasma analyte concentration (µg/ml).

tmax = Time of Cmax (hr).

t_{1/2} = Terminal elimination half-life (min).

Absorption/Bioavailability:

Fosphenytoin sodium is rapidly and completely converted to phenytoin following IV or IM Pro-Epanutin administration. Therefore, the bioavailability of phenytoin following administration of Pro-Epanutin is the same as that following parenteral administration of phenytoin.

Distribution:

Phenytoin is highly bound to plasma proteins, primarily albumin, although to a lesser extent than fosphenytoin. In the absence of fosphenytoin, approximately 12% of total plasma phenytoin is unbound over the clinically relevant concentration range. However, fosphenytoin displaces phenytoin from plasma protein binding sites. This increases the fraction of phenytoin unbound (up to 30% unbound) during the period required for conversion of fosphenytoin to phenytoin (approximately 0.5 to 1 hour postinfusion).

The volume of distribution for phenytoin ranges from 24.9 to 36.8L.

Metabolism and Excretion:

Phenytoin derived from administration of Pro-Epanutin is extensively metabolised in the liver and excreted in urine primarily as 5-(p-hydroxy-phenyl)-5-phenylhydantoin and its glucuronide; little unchanged phenytoin (1%-5% of the Pro-Epanutin dose) is recovered in urine. Phenytoin hepatic metabolism is saturable and, following administration of single IV Pro-Epanutin doses of 400 to 1200mg PE, total and unbound phenytoin AUC values increase disproportionately with dose. Mean total phenytoin half-life values (12.0 to 28.9 hr) following Pro-Epanutin administration at these doses are similar to those after equal doses of parenteral phenytoin and tend to be longer at higher plasma phenytoin concentrations.

Characteristics in Patients

Patients with Renal or Hepatic Disease:

Fosphenytoin conversion to phenytoin is more rapid in patients with renal or hepatic disease than with other patients because of decreased plasma protein binding, secondary to hypoalbuminaemia, occurring in these disease states. The extent of conversion to phenytoin is not affected. Phenytoin metabolism may be reduced in patients with hepatic impairment resulting in increased plasma phenytoin concentrations (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration**).

Elderly Patients:

Patient age had no significant impact on fosphenytoin pharmacokinetics. Phenytoin clearance tends to decrease with increasing age (20% less in patients over 70 years of age relative to that in patients 20-30 years of age) (**see Section 4.2 Posology and Method of Administration**).

Gender:

Gender had no significant impact on fosphenytoin or phenytoin pharmacokinetics.

Children:

Limited studies in children (age 5 to 10) receiving Pro-Epanutin have shown similar concentration-time profiles of fosphenytoin and phenytoin to those observed in adult patients receiving comparable mg PE/kg doses.

5.3 Preclinical safety data

The systemic toxicity of fosphenytoin is qualitatively and quantitatively similar to that of phenytoin at comparable exposures.

Carcinogenicity studies with fosphenytoin are not available. Since fosphenytoin is a prodrug of phenytoin, the carcinogenicity results with phenytoin can be extrapolated. An increased incidence of hepatocellular tumors was observed after administration of phenytoin in 1 of 3 studies in rats and 2 of 3 studies in mice. Lymphomas were also observed in susceptible strains of mice. These rodent tumors are of uncertain clinical significance.

Genetic toxicity studies showed that fosphenytoin was not mutagenic in bacteria or in mammalian cells *in vitro*. It was clastogenic in cultured V79 Chinese hamster lung cells in the presence of metabolic activation, but not in an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus test. Phenytoin is not genotoxic *in vivo*.

Local irritation following IV or IM dosing or inadvertent perivenous administration was less severe with fosphenytoin than with phenytoin and was generally comparable to that observed with vehicle injections. The potential of fosphenytoin to induce intra-arterial irritation was not assessed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Water for injection, trometamol buffer adjusted to pH 8.6 to 9.0 with hydrochloric acid.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in Section 6.6.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store at 2°C to 8°C (under refrigeration). The undiluted product may be stored at room temperature (8°C to 25°C) for up to 24 hours.

6.5 Nature and contents of container

10ml sulphur treated Type I glass vials (10ml solution) with a Teflon coated stopper, an

aluminium seal and flip-off cap.

Boxes of 10 vials with 10ml solution for injection.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Pro-Epanutin must be diluted to a concentration ranging from 1.5 to 25mg PE/ml prior to infusion, with 5% glucose or 0.9% saline solution for injection. See Section 4.2 for dilution information. After dilution Pro-Epanutin is suitable only for immediate use.

For single use only. After opening, unused product should be discarded.

Vials that develop particulate matter should not be used.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

United Kingdom:

Pfizer Limited,

Sandwich,

Kent,

CT13 9NJ

Ireland:

Pfizer Healthcare Ireland,

9 Riverwalk,

National Digital Park,

Citywest Business Campus,

Dublin 24, Ireland.

Pro-Epanutin is distributed in the UK by Blackstaff Pharmaceuticals Limited.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 00057/0551

PA 822/19/1

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

UK: 28th July 2004

Ireland: 2nd July 2004

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

December 2008

Ref: PJ6_0

ホストイン静注 750 mg

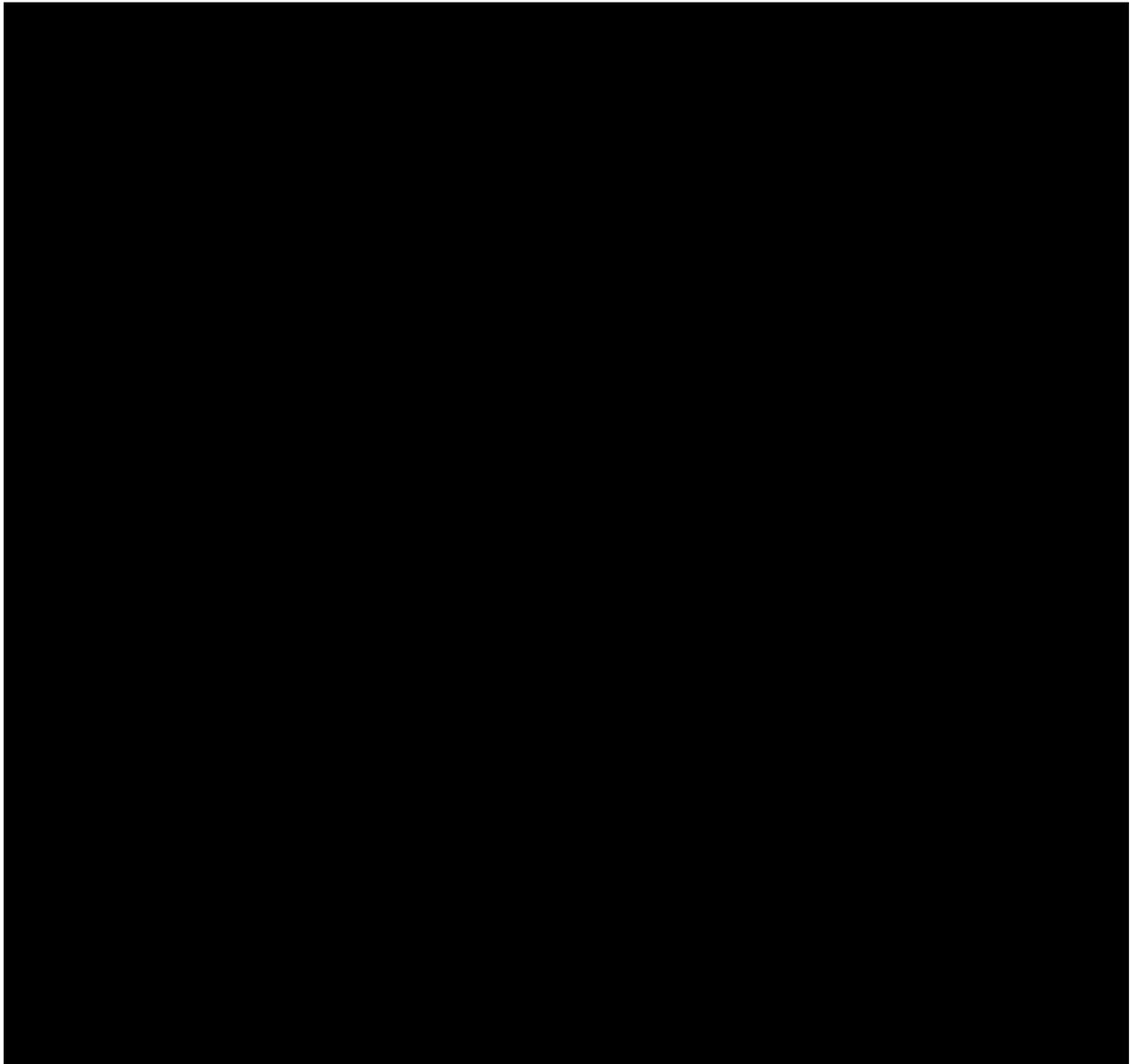
1.6.3 企業中核データシート

ノーベルファーマ株式会社



CORE DATA SHEET

Product Document Title: Fosphenytoin Sodium Injection
Date of last Revision: [REDACTED]
Date of Last Pharmacovigilance Review: [REDACTED]



以下、29ページ省略

ホストイン静注 750 mg

1.7 同種同効品一覧表

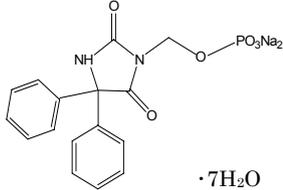
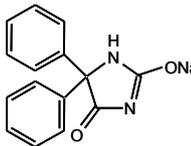
ノーベルファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

以下の同種同効品の一覧を表 1.7-1～2 に示した。

- (1) ホストイン[®]静注 750 mg (今回申請)
- (2) アレビアチン[®]注 250 mg
- (3) アレビアチン[®]錠 25 mg、アレビアチン[®]錠 100 mg
- (4) セルシン[®]注射液 5 mg、セルシン[®]注射液 10 mg
- (5) ホリゾン[®]注射液 10 mg
- (6) ノーベルパール[®]静注用 250 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (ホスフェニトイン、フェニトイン)

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
販売名	ホストイン [®] 静注 750 mg	アレビアチン [®] 注 250 mg	アレビアチン [®] 錠 25 mg アレビアチン [®] 錠 100 mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社	大日本住友製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社
承認年月日		1963年5月	1985年12月26日
再評価年月 再審査年月		— —	— —
添付文書の作成年月日	2011年XX月作成(第1版)	2010年7月改訂(第12版)	2010年7月改訂(第10版)
規制区分	劇薬 処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること	劇薬 処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること	処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること
構造式	 <p>$C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P \cdot 7H_2O : 532.34$</p>	 <p>$C_{15}H_{11}N_2NaO_2 : 274.25$</p>	 <p>$C_{15}H_{12}N_2O_2 : 252.27$</p>
剤型・含量	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)	注射液: 1 アンプル 5 mL 中フェニトインをフェニトインナトリウムとして 250 mg	アレビアチン [®] 錠 25 mg : 1 錠中フェニトイン 25 mg アレビアチン [®] 錠 100 mg : 1 錠中フェニトイン 100 mg
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 <p>《効能・効果に関連する使用上の注意》 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。</p>	<ol style="list-style-type: none"> てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合(てんかん発作重積症) 経口投与が不可能で、かつ、けいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合(特に意識障害、術中、術後) 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合 	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
用法・用量	通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。 1. 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。	本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性等により異なるが、通常成人には、本剤 2.5~5 mL(フェニトインナトリウムとして 125~250 mg)を、1分間 1 mL を超えない速度で徐々に静脈内注射する。以上の用量で発作が抑制できないときには、30分後さらに 2~3 mL(フェニトインナトリウムとして 100~150 mg)を追加投与する	フェニトインとして、通常成人1日 200~300 mg、小児には下記用量を毎食後3回に分経口投与する。症状、耐薬性に依りて適宜増減する。 学童 100 ~ 300 mg 幼児 50 ~ 200 mg 乳児 20 ~ 100 mg

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
	<p>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。</p> <p>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</p> <p>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75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>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。</p> <p>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 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。</p> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>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〔「慎重投与」の項参照〕。</p> <p>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。〕</p> <p>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。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕</p> <p>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。〕</p> <p>5. 本薬（ホスフェニトインナトリウム</p>	<p>か、他の対策を考慮する。小児には、成人量を基準として、体重により決定する。</p> <p>本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り替える。</p> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>(1)眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等があらわれた場合は過量になっているので、投与を直ちに中止すること。また、意識障害、血圧低下、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。</p> <p>(2)急速に静注した場合、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、1分間1 mLを超えない速度で徐々に注射すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。</p>	<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕</p>

一般的な名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
	<p>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。</p> <p>6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕</p> <p>7. 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。</p>		
警告	-	-	-
禁忌	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 3. タダラフィル (アドシルカ) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分またはヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 (2) 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 (3) タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分またはヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 (2) タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕 (2) 肝障害のある患者〔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。〕 (3) 腎障害のある患者、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。〕 (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (5) 薬物過敏症の患者 (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。〕 (7) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕 (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕 (3) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (4) 薬物過敏症の患者 (5) 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。〕 (6) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕 (2) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (3) 薬物過敏症の患者 (4) 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。〕 (5) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (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。 (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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (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。 (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。 	<p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)混合発作型では、単独投与により小発作の誘発または増悪を招くことがある。 (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。 なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (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。 (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。 	<p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)混合発作型では、単独投与により小発作の誘発または増悪を招くことがある。 (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。 なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (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。 (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。

一般的な名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン																																															
使用上の注意	3. 相互作用 本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 ¹⁾ 及び一部 CYP2C19 ²⁾ で代謝される。また、CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導作用を有する ³⁾ 。	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 および一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A および CYP2B6 の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 および一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A および CYP2B6 の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕																																															
	1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1" data-bbox="309 517 657 750"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タダラフィル (アドシルカ)</td> <td>タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。</td> <td>フェニトインの肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タダラフィル (アドシルカ)	タダラフィルの代謝が促進され、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 (CYP3A4) 誘導による。	(1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1" data-bbox="671 463 1019 712"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タダラフィル アドシルカ</td> <td>タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。</td> <td>本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。	(1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1" data-bbox="1034 463 1394 712"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タダラフィル アドシルカ</td> <td>タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。</td> <td>本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。																													
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																															
	タダラフィル (アドシルカ)	タダラフィルの代謝が促進され、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 (CYP3A4) 誘導による。																																															
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																
タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。																																																
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																
タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。																																																
2) 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="309 786 657 2024"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール</td> <td>(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)。</td> <td>(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。</td> </tr> <tr> <td>クロバザム タクロリムス</td> <td>(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。</td> <td>(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td> <td>(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)。</td> <td>(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。</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。</td> <td>(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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	(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。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	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) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。	(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。	(2) 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="671 777 1019 1973"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール</td> <td>(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)。</td> <td>(1) ゾニサミドが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>クロバザム タクロリムス</td> <td>(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> <td>(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td> <td>(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)。</td> <td>(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。</td> <td>(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	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	(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) ゾニサミドが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。	クロバザム タクロリムス	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注 1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	バルプロ酸	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	(2) 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="1034 761 1394 2024"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール</td> <td>(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)。</td> <td>(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>クロバザム タクロリムス</td> <td>(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> <td>(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td> <td>(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)。</td> <td>(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。</td> <td>(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</td> </tr> <tr> <td>ネルフィナビル</td> <td></td> <td>(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) 機序不明である。 (3) 機序は不明であるが、本</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	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	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注 1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。	クロバザム タクロリムス	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注 1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	バルプロ酸	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序不明である。 (3) 機序は不明であるが、本
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	(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。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																																																
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) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。	(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。																																																
薬剤名	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	(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) ゾニサミドが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。																																																
クロバザム タクロリムス	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																																																
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注 1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																																																
バルプロ酸	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																																																
薬剤名	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	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注 1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。																																																
クロバザム タクロリムス	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																																																
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注 1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																																																
バルプロ酸	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある (注 2)。	(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。																																																
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序不明である。 (3) 機序は不明であるが、本																																																

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェニトインナトリウム			フェニトイン		
ネルフィナビル		(3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。		ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。(2)機序不明である。(3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。			剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。(2) 機序は不明である。(3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。		ラモトリギン デフェラシロクス	これら薬剤野の血中濃度が低下することがある(注2)	本剤がこれら薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。	ラモトリギン デフェラシロクス	これら薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)	本剤がこれら薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
		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。	チオリダジン	(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)。	(1)、(2)機序は不明である。	チオリダジン	(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)。	(1)、(2)機序は不明である。
		(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)。	(1)、(2)機序は不明である。	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减弱することがある。通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。(2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。(3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	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减弱することがある。通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。(2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。(3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
		(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减弱することがある。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。						

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェニトインナトリウム			フェニトイン		
	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 バ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	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤または代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。	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 バ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	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤または代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。	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 バ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	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤また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 テガフェール製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。	フルオロウラシル系薬剤 テガフェール製剤、ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。	フルオロウラシル系薬剤 テガフェール製剤、ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
	テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	リファンピシン ジアゾキンド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。 機序は不明である。	テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。	リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下す	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェニトインナトリウム			フェニトイン		
	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。	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	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。機序は不明である。	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	ることがある(注3)。	よる。機序は不明である。
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼル ニジピン イトラコゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピ ン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン ブラジカン テル ベラバミル等 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 (シアリス) シルдена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。	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			イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン			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。						

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェニトインナトリウム			フェニトイン		
<p>甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等</p> <p>ドキシサイクリン</p> <p>非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム バンクロニウム等</p> <p>血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤</p> <p>アセタゾラミド</p> <p>アセトアミノフェン</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>機序は不明である。</p>	<p>機序は不明である。</p>	<p>主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル 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 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(シアリス) シルデナフィル バルデナフィル パロキセチン フレカイニド メキシレチン シクロスポリン</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</p>	<p>主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(シアリス) シルデナフィル バルデナフィル パロキセチン フレカイニド メキシレチン シクロスポリン</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</p>	<p>機序は不明である。</p>

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム		フェニトイン		
<p>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。</p>	<p>甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等</p>		<p>する。 機序は不明である。</p>	<p>レボチロキシン等</p>		
	<p>ドキシサイクリン</p>	<p>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。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</p>	<p>ドキシサイクリン</p>	<p>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。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。</p>
	<p>非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム、パンクロニウム等</p>	<p>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。</p>	<p>機序は不明である。</p>	<p>非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム、パンクロニウム等</p>	<p>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。</p>	<p>機序は不明である。</p>
	<p>血糖降下剤 インスリン、経口血糖降下剤</p>	<p>血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起すことがあるので、血糖の上昇に注意すること。</p>	<p>本剤のインスリン分泌抑制作用による。</p>	<p>血糖降下剤 インスリン、経口血糖降下剤</p>	<p>血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起すことがあるので、血糖の上昇に注意すること。</p>	<p>本剤のインスリン分泌抑制作用による。</p>
	<p>アセタゾラミド</p>	<p>クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔副作用〕の項参照</p>	<p>本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。</p>	<p>アセタゾラミド</p>	<p>クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔副作用〕の項参照</p>	<p>本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。</p>
	<p>アセトアミノフェン</p>	<p>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。</p>	<p>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-ベンゾキノインミンへの代謝が促進されると考えられている。</p>	<p>アセトアミノフェン</p>	<p>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。</p>	<p>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-ベンゾキノインミンへの代謝が促進されると考えられている。</p>
	<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
		<p>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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照</p>		<p>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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照 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、本剤を減量また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。</p>		

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
		<p>用量に関連する使用上の注意」の項参照] 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、本剤を減量また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、けいれん等ので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または中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。</p>	<p>注 3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等ので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または中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。</p>
使用上の注意	<p>4. 副作用 国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した 47 例中、主な副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 29 例（61.7%）で、血圧低下 8 例（17.0%）、眼振 4 例（8.5%）、ふらつき 4 例（8.5%）、そう痒症 3 例（6.4%）、発熱 3 例（6.4%）、肝機能障害 3 例（6.4%）、尿蛋白陽性 3 例（6.4%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用 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） 観察を十分に行い、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。</p> <p>2) 過敏症候群 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ので、観察を十分に行い、このような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。</p> <p>3) SLE 様症状 SLE 様症状（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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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</p>	<p>4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群） 観察を十分に行い、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。</p> <p>2) 過敏症候群 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ので、観察を十分に行い、このような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。</p> <p>3) SLE 様症状 SLE 様症状（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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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</p>	<p>4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群） 観察を十分に行い、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。</p> <p>2) 過敏症候群 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ので、観察を十分に行い、このような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。</p> <p>3) SLE 様症状 SLE 様症状（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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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</p>

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
	<p>観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しい AST(GOT)、ALT(GPT)、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。</p> <p>6) 間質性肺炎 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ので、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。</p> <p>7) 心停止、心室細動、呼吸停止 注射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ので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕</p> <p>8) 強直発作 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 小脳萎縮 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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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</p>	<p>観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しい AST(GOT)、ALT(GPT)、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。</p> <p>6) 間質性肺炎 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ので、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。</p> <p>7) 心停止、心室細動、呼吸停止 注射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ので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」(2)、「慎重投与」(1)、「用法・用量」に関連する使用上の注意」(2)の項参照〕</p> <p>8) 強直発作 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 小脳萎縮 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中およ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不全の</p>	<p>観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しいAST(GOT)、T(GPT)、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。</p> <p>6) 間質性肺炎 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ので、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。</p> <p>7) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 小脳萎縮 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中およ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不全の発症</p>

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン																																																																								
	<p>融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>12) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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(CPK)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。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="311 1079 655 2020"> <thead> <tr> <th>頻度分類</th> <th>5%以上(注1)</th> <th>0.1~5%(注1)</th> <th>頻度不明(注2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>アレルギー反応</td> <td>蕁麻疹、中毒性皮膚疹</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td>敗血症</td> </tr> <tr> <td>血液及びビリリンバ系</td> <td></td> <td>白血球増加症</td> <td>貧血、白血球減少症</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td></td> <td></td> <td>尿崩症</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養</td> <td></td> <td>血糖値上昇</td> <td>低カルシウム血症、アシドーシス</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行</td> <td>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</td> <td>脳症、せん妄</td> </tr> </tbody> </table>	頻度分類	5%以上(注1)	0.1~5%(注1)	頻度不明(注2)	過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮膚疹	感染症			敗血症	血液及びビリリンバ系		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	脳症、せん妄	<p>発症に注意すること。</p> <p>12) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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(CPK)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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="673 958 1018 1653"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症(注1)</td> <td>猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹</td> </tr> <tr> <td>血液(注2)</td> <td>巨赤芽球性貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓(注3)</td> <td>AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>蛋白尿等の腎障害</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>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、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪</td> </tr> <tr> <td>歯肉増殖(注4)</td> <td>歯肉増殖</td> </tr> <tr> <td>骨・歯(注5)</td> <td>クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td>甲状腺機能検査値(血清T₃、T₄値等)の異常、高血糖</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：このような場合には、投与を中止すること。 注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。 注3：これらの症状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。 注4：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。 注5：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を</p>	分類	頻度不明	過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹	血液(注2)	巨赤芽球性貧血	肝臓(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸	腎臓	蛋白尿等の腎障害	精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪	歯肉増殖(注4)	歯肉増殖	骨・歯(注5)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全	内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ 、T ₄ 値等)の異常、高血糖	その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)	<p>に注意すること。</p> <p>10) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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(CPK)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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1035 958 1391 1908"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症(注1)</td> <td>猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹</td> </tr> <tr> <td>血液(注2)</td> <td>巨赤芽球性貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓(注3)</td> <td>AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>蛋白尿等の腎障害</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪</td> </tr> <tr> <td>眼(注4)</td> <td>複視、視覚障害、眼振、白内障</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐、便秘</td> </tr> <tr> <td>歯肉増殖(注5)</td> <td>歯肉増殖</td> </tr> <tr> <td>骨・歯(注6)</td> <td>クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td>甲状腺機能検査値(血清T₃、T₄値等)の異常、高血糖</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：このような場合には、投与を中止すること。 注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p>	分類	頻度不明	過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹	血液(注2)	巨赤芽球性貧血	肝臓(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸	腎臓	蛋白尿等の腎障害	精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪	眼(注4)	複視、視覚障害、眼振、白内障	消化器	悪心・嘔吐、便秘	歯肉増殖(注5)	歯肉増殖	骨・歯(注6)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全	内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ 、T ₄ 値等)の異常、高血糖	その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)
頻度分類	5%以上(注1)	0.1~5%(注1)	頻度不明(注2)																																																																								
過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮膚疹																																																																								
感染症			敗血症																																																																								
血液及びビリリンバ系		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	脳症、せん妄																																																																								
分類	頻度不明																																																																										
過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹																																																																										
血液(注2)	巨赤芽球性貧血																																																																										
肝臓(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸																																																																										
腎臓	蛋白尿等の腎障害																																																																										
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪																																																																										
歯肉増殖(注4)	歯肉増殖																																																																										
骨・歯(注5)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全																																																																										
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ 、T ₄ 値等)の異常、高血糖																																																																										
その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)																																																																										
分類	頻度不明																																																																										
過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹																																																																										
血液(注2)	巨赤芽球性貧血																																																																										
肝臓(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸																																																																										
腎臓	蛋白尿等の腎障害																																																																										
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪																																																																										
眼(注4)	複視、視覚障害、眼振、白内障																																																																										
消化器	悪心・嘔吐、便秘																																																																										
歯肉増殖(注5)	歯肉増殖																																																																										
骨・歯(注6)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全																																																																										
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ 、T ₄ 値等)の異常、高血糖																																																																										
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)																																																																										

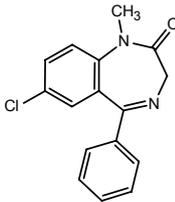
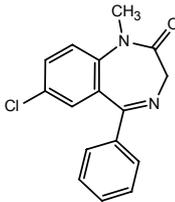
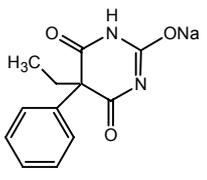
一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物		フェニトインナトリウム	フェニトイン
		神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクロームス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応		注3：これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注4：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。 注5：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。 注6：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、減量またはビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。
	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 (GPT) 上昇	AST (GOT) 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 (CPK) 上昇
	腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿、血尿
	全	発熱	疼痛、浮	多臓器不

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
	<p>身及び投与局所</p> <p>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</p> <p>全、溢血</p> <p>注1：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。 注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。</p>		
<p>使用上の注意</p>	<p>5. 高齢者への投与 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。 〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〕「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</p>	<p>5. 高齢者への投与 患者の状態を観察しながら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。〔高齢者では、心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕「重要な基本的注意」(2)の項参照〕</p>	<p>5. 高齢者への投与 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。〔高齢者では、生理機能(肝機能、腎機能)が低下していることが多い。〕「重要な基本的注意」の項参照〕</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)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。 (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(特にブリミドン)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。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕 (2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤(特にブリミドン)と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕 (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。 (4)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。 (5)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。</p>	<p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕 (2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤(特にブリミドン)と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕 (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。 (4)妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。 (5)妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。</p>

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
	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。 (3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けること。〔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。〕		
使用上の注意	7. 小児への投与 2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。		
使用上の注意	8. 過量投与 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。 2) 処置 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。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。	7. 過量投与 症状 主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。 処置 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。	7. 過量投与 症状 主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。 処置 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。
使用上の注意	9. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。 (2) 調製方法 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈する。〔本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍(2.5 mg/mL)で希釈したとき、室温で8時間、冷所(5~8℃)で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液及び維持液の5倍(15 mg/mL)で希釈したとき、室温で24時間安定であった。〕 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。 3) 希釈後の残液は廃棄すること。 (3) 投与 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。	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。 1) 強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内または血管周辺には注射しないこと。 2) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。 (2) 投与时 1) 静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。 2) 静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起こり、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 3) 静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。 (3) アンブルカット時 アンブルカット時には異物の混入	8. 適用上の注意 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェニトインナトリウム	フェニトイン
		を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。	
使用上の注意	<p>10. 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。〕</p>		
使用上の注意	<p>11. その他の注意 (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。 (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。 (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。 (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。</p>	<p>9. その他の注意 (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。 (2)経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 (3)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、自殺念慮および自殺企図の発現リスクが、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。</p>	<p>9. その他の注意 (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。 (2)経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 (3)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、自殺念慮およ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。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (ジアゼパム、フェノバルビタールナトリウム)

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム
販売名	セルシン®注射液 5 mg セルシン®注射液 10 mg	ホリゾン®注射液 10 mg	ノーバルバル®静注用 250 mg
会社名	武田薬品工業株式会社	アステラス製薬	ノーバルファーマ株式会社
承認年月日	1969年8月	1969年8月	2008年10月
再評価年月 再審査年月	1997年6月 —	1997年6月 —	— —
添付文書の作成年月日	2010年9月改訂 (第8版)	2010年9月改訂 (第8版)	2010年7月改訂 (第3版)
規制区分	向精神薬 処方せん医薬品 ^{注1)} 注 1) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること	向精神薬 処方せん医薬品 ^{注1)} 注 1) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること	劇薬 向精神薬 習慣性医薬品 ^{注1)} 注 1) 習慣性医薬品：注意-習慣性あり 処方せん医薬品 ^{注2)} 注 2) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること
構造式	 C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O : 284.74	 C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O : 284.74	 C ₁₂ H ₁₁ N ₂ NaO ₃ : 254.22
剤型・含量	セルシン®注射液 5 mg : 1 管 (1 mL) 中ジアゼパム 5 mg を含有 セルシン®注射液 10 mg : 1 管 (2 mL) 中ジアゼパム 10 mg を含有	1 管 (2 mL) 中ジアゼパム 10 mg を含有	凍結乾燥注射剤：1 バイアル中フェノバルビタールナトリウム 274 mg (フェノバルビタールとして 250 mg)
効能・効果	神経症における不安・緊張・抑うつ 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ軽減 ●麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後 ●アルコール依存症の禁断（離脱）症状 ●分娩時 てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制	神経症における不安・緊張・抑うつ 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ軽減 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、分娩時 下記の状態における痙攣の抑制 てんかん様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒	新生児けいれん てんかん重積状態 《効能・効果に関連する使用上の注意》 本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。（「薬効薬理」の項参照）

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム
<p>用法・用量</p>	<p>本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。一般に成人には初回2 mL（ジアゼパムとして10 mg）を静脈内又は筋肉内にできるだけ緩徐に注射する。以後必要に応じて3～4時間ごとに注射する。</p> <p>静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（2分間以上の時間をかけて）注射する。</p> <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には、筋肉内注射しないこと。 2. 痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。 	<p>本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。一般に成人には初回2 mL（ジアゼパムとして10 mg）を筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射する。以後必要に応じて3～4時間ごとに注射する。</p> <p>なお、静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（2分間以上の時間をかけて）注射する。</p> <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 次の患者には筋肉内注射しないこと 低出生体重児、新生児、乳・幼児、小児 2. 痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。 3. 有機リン中毒、カーバメート中毒患者に本剤を投与する際は、特に下記事項に注意すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 有機リン中毒、カーバメート中毒患者における痙攣に対して投与する場合は、必ず呼吸状態の把握及び気道確保を行うこと。 2) 本剤は直接的な解毒作用を有さないため、アトロピン及びプラリドキシムを投与した上で本剤を投与すること。 	<p>新生児けいれん 初回投与： フェノバルビタールとして、20 mg/kgを静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。</p> <p>維持投与： フェノバルビタールとして、2.5～5 mg/kgを1日1回静脈内投与する。</p> <p>てんかん重積状態 フェノバルビタールとして、15～20 mg/kgを1日1回静脈内投与する。</p> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》 ＜新生児けいれんおよびてんかん重積状態＞ 意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。（「小児への投与」、「過量投与」の項参照） ＜新生児けいれん＞ 新生児では、5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。（「臨床成績」の項参照） ＜てんかん重積状態＞ 小児および成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100mg/分の投与速度を超えないこと。</p>
警告	-	-	-
禁忌	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 急性狭隅角緑内障のある患者 〔本剤の弱い抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕 (2) 重症筋無力症のある患者〔本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。〕 (3) ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者〔ときに頻脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。〕 (4) リトナビル（HIVプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 急性狭隅角緑内障のある患者 〔本剤の弱い抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕 (2) 重症筋無力症のある患者〔本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。〕 (3) ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者〔ときに頻脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。〕 (4) リトナビル（HIVプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の成分またはバルビツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者 (2) 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。〕 (3) ポリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム																		
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)心障害、肝障害、腎障害のある患者〔心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。〕</p> <p>(2)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなる。〕</p> <p>(3)乳児、幼児〔作用が強くなる。〕</p> <p>(4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(5)衰弱患者〔作用が強くなる。〕</p> <p>(6)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔静脈内注射時、無呼吸、心停止が起こり易い。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)心障害、肝障害、腎障害のある患者〔心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。〕</p> <p>(2)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなる。〕</p> <p>(3)乳児、幼児〔作用が強くなる。〕</p> <p>(4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(5)衰弱患者〔作用が強くなる。〕</p> <p>(6)高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔静脈内注射時、無呼吸、心停止が起こり易い。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)低出生体重児〔これらの症例に対する投与経験が少ない。（「小児等への投与」の項参照）。〕</p> <p>(2)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(3)虚弱者、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。〕</p> <p>(4)頭部外傷後遺症または進行した動脈硬化症の患者〔本剤の作用が強くなる。〕</p> <p>(5)心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕</p> <p>(6)肝障害、腎障害のある患者〔これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。〕</p> <p>(7)薬物過敏症の患者</p> <p>(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。〕</p> <p>(9)薬物依存の傾向または既往歴のある患者〔精神依存および身体依存を示すことがある。〕</p> <p>(10)重篤な神経症の患者〔依存を示すおそれがある。〕</p> <p>(11)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。〕</p>																		
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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等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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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等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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。</p> <p>(2)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。</p> <p>(3)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、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。</p> <p>(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等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。</p>																		
使用上の注意	<p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="311 1727 655 2029"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リトナビル ノービア®</td> <td>過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。</td> <td>チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リトナビル ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。	<p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="678 1727 1023 2029"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア）</td> <td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td> <td>本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア）	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用による。	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="1045 1783 1390 2029"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ポリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル</td> <td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。</td> <td>本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。</td> </tr> </tbody> </table>	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） タダラフィル	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）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																			
リトナビル ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア）	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用による。																			
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） タダラフィル	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。																			

一般的名称	ジアゼパム			ジアゼパム			フェノバルビタールナトリウム		
	(2)併用注意 (併用に注意すること)			(2)併用注意 (併用に注意すること)			(アドシルカ)る。		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(2)併用注意 (併用に注意すること)		
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等 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。		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等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール(飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。	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 トピラマート 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドรามין等 アルコール	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。	相加的中枢神経抑制作用による。
アルコール(飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。		シメチジン、オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により 27～51%、オメプラゾールとの併用により 27～55%減少することが報告されている。	MAO阻害剤		機序不明
シメチジン、オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により 27～51%、オメプラゾールとの併用により 27～55%減少することが報告されている。		シプロフロキサシン	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシプロフロキサシンとの併用により低下することが報告されている。	(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)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。		(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
シプロフロキサシン	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが 37%減少することが報告されている。		フルボキサミンマレイン酸	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤の代謝が阻害されることにより本剤のクリアランスが低下することが報告されている。	メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
フルボキサミンマレイン酸	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが 65%減少することが報告されている。		マプロチリン塩酸塩	1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 2)併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作がおこる可能性がある。	1)相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。 2)本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。	バルプロ酸	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1)バルプロ酸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。
マプロチリン塩酸塩	1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 2)併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作がおこる可能性がある。	1)相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。 2)本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。		ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。	クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。		イリノテ	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。	イリノテカ	本剤の肝薬	

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム	
			カン	<p>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。</p>
			<p>主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン³⁾ イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト⁴⁾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(シアリス) シルデナフィル バルデナフィル</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること^{注3)}。</p>
			アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール	

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム	
			テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド	
			グリセオフルビン	本剤の消化管ぜん動運動亢進作用によるグリセオフルビンの吸収阻害が考えられている。
			ラモトリギン デフェラシロクス	これら薬剤の血中濃度が低下することがある。 <small>(注3)</small> 本剤がこれら薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
			ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
			クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、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量を調整すること。
			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、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
			アセタゾラミド	クurl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、またはアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
			アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝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-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進されると考えられている。

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム				
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;">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</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">本剤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。</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">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。</td> </tr> </table> <p>注 3) 本剤を減量また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。</p>	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	本剤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。	
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	本剤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。					
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用 承認時までの調査では 1,221 例中 315 例 (25.8%) に、市販後の副作用の頻度調査 (1973 年 9 月時点) では 1,091 例中 263 例 (24.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 大量連用により、薬物依存 (頻度不明) を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は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、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状 (頻度不明) 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。 2) 舌根の沈下による上気道閉塞 (0.1~5%未満) が、また、慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制 (頻度不明) 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。 3) 統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、錯乱 (0.1~5%未満) 等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。 4) 循環性ショック (頻度不明) 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。 <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%; text-align: center;">5%</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">0.1~</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">0.1%</td> </tr> </table>		5%	0.1~	0.1%	<p>4. 副作用 承認時までの調査では 896 例中 385 例 (43.0%) に、市販後の頻度調査 (1973 年 11 月時点) では 5,231 例中 783 例 (15.0%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。 以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 依存性 (頻度不明^{注1)}): 大量連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は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、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想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。 2) 舌根沈下による気道閉塞 (0.1~5%未満)、呼吸抑制 (頻度不明^{注2)}): 舌根沈下による上気道閉塞が、また、慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制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。 3) 刺激興奮、錯乱 (いずれも頻度不明^{注2)}): 統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、錯乱等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。 4) 循環性ショック (頻度不明^{注2)}): 循環性ショック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 	<p>4. 副作用 新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した 10 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 6 例 (60%) で、呼吸抑制 3 例 3 件 (30%)、酸素飽和度低下 2 例 2 件 (20%)、血圧低下 1 例 1 件 (10%)、徐脈 1 例 1 件 (10%)、体温低下 1 例 1 件 (10%)、気管支分泌増加 1 例 1 件 (10%)、尿量減少 1 例 1 件 (10%) であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (頻度不明): 観察を十分に行い、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。 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ので、観察を十分に行い、このような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。 3) 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、用量を超えないよう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、
	5%	0.1~	0.1%				

一般的名称	ジアゼパム				ジアゼパム				フェノバルビタールナトリウム			
		以上	5%未満	未満		5%以上又は頻度不明 ^{注1)}	0.1~5%未満	0.1%未満		5%以上	頻度不明	
1) 精神神経系 2) 肝臓 ^{注2)} 3) 血液 ^{注2)} 4) 循環器 5) 消化器 6) 過敏症 ^{注3)} 7) その他 注2) 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。 注3) このような場合には投与を中止すること。	1) 精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害	振せん、複視、霧視、眼振、失神、歩行失調、多幸症	な処置を行うこと。 注1) ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意のため 注2) 自発報告による (2) その他の副作用				痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑うつ状態等の禁断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。 4) 顆粒球減少、血小板減少（頻度不明）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 肝機能障害（頻度不明）：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害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。 6) 呼吸抑制（5%以上）：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。 (2) その他の副作用			
	2) 肝臓 ^{注2)}			黄疸	精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、頭痛、失禁、言語障害、歩行失調	振戦、複視、霧視、眼振、失神、多幸症	顆粒球減少、白血球減少	過敏症 ^{注4)}		猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
	3) 血液 ^{注2)}			顆粒球減少、白血球減少	肝臓 ^{注2)}		黄疸			血液 ^{注5)}		血小板減少、巨赤芽球性貧血
	4) 循環器		血圧低下	頻脈、徐脈	血液 ^{注2)}					肝臓 ^{注6)}		AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸
	5) 消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇	食欲不振	循環器		血圧低下、頻脈、徐脈	頻脈、徐脈		腎臓 ^{注7)}		蛋白尿等の腎障害
	6) 過敏症 ^{注3)}			発疹	消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇、食欲不振			精神神経系		眠気、アステリキシ（asterixis）、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下
	7) その他		倦怠感、脱力感	浮腫	過敏症 ^{注3)}	発疹等				循環器	血圧低下、徐脈	
					その他		倦怠感、脱力感、浮腫			消化器		食欲不振
										骨・歯		クル病 ^{注8)} 、骨軟化症 ^{注8)} 、歯牙の形成不全 ^{注8)} 、低カルシウム血症
										内分泌		甲状腺機能検査値（血清 T ₄ 値等）の異常
										その他	酸素飽和度低下、気	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注7)} 、発熱

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム		
			<table border="1" data-bbox="1050 259 1398 456"> <tr> <td data-bbox="1050 259 1139 456">管 支 分 泌 増 加、 尿 量 減 少、 体 温 低 下</td> <td data-bbox="1139 259 1398 456"></td> </tr> </table> <p>注 4) 投与を中止すること。 注 5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 6) 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。 注 7) 連用によりあらわれることがある。 注 8) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、減量またはビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。</p>	管 支 分 泌 増 加、 尿 量 減 少、 体 温 低 下	
管 支 分 泌 増 加、 尿 量 減 少、 体 温 低 下					
使用上の注意	5. 高齢者への投与 高齢者へ投与する場合には、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔運動失調等の副作用が発現しやすい。〕	5. 高齢者への投与 高齢者へ投与する場合には、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔運動失調等の副作用が発現しやすい。〕	5. 高齢者への投与 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〔高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい（「重要な基本的注意」の項参照）。〕		
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦（3カ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。〕 (2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。また、分娩時に静脈内注射した例に Sleeping baby が報告されている。〕 (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることがベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等： 1) 妊婦（3カ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。〕 2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。また、分娩時に静脈内注射した例に Sleeping baby が報告されている。〕 3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を単独、または併用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。〕 (2) 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。 (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。 (4) 妊娠中の投与により、薬酸低下が生じるとの報告がある。 (5) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。〕		

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム
	(4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]	(2) 授乳婦：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]	
使用上の注意			7. 小児等への投与 本剤の主要代謝系は生後 10 日～20 日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児および新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。
使用上の注意	7. 過量投与 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。	7. 過量投与 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。	8. 過量投与 (1) 症状：中枢神経系および心血管系抑制。血中濃度 40～45 µg/mL 以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。 (2) 処置：呼吸管理。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。
使用上の注意	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 1) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与にきりかえること。 2) 投与経路は静脈内注射を原則とすること。 (2) 投与方法 1) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 ①筋肉内注射は、やむを得ない場合にのみ、必要最少限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。 ②神経走行部位を避けるよう注意すること。 ③注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には、血栓性静脈炎を起こすおそれがある。 3) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。 (3) 投与部位 静脈内注射時に血管痛が、また、筋肉内注射時に注射部痛、硬結	8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。 2) 本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (2) 投与時 1) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与にきりかえること。 2) 投与経路は静脈内注射を原則とすること。 3) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 ①筋肉内注射は、やむを得ない場合にのみ、必要最少限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。 ②神経走行部位を避けるよう注意すること。 ③注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 4) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には、血栓性静脈炎を起こすおそれがある。	9. 適用上の注意 (1) 本剤は静脈内へのみ投与すること。 (2) 調製方法 1) 投与に際しては、注射用水または生理食塩液に溶解し、速やかに（6 時間以内）に使用すること。 2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレンオン（ビタミン K）、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）。

一般的名称	ジアゼパム	ジアゼパム	フェノバルビタールナトリウム
	<p>がみられることがある。 (4)配合変化 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。</p>	<p>5)動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。 6)静脈内注射時に血管痛が、また、筋肉内注射時に注射部痛、硬結がみられることがある。</p>	
<p>使用上の注意</p>	<p>9. その他の注意 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。</p>	<p>9. その他の注意 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。</p>	<p>10. その他の注意 (1)ラット新生児への大量反復投与（60 mg/kg 皮下投与）で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある。 (2)ラットおよびマウスに長期間大量投与（ラット：25 mg/kg、マウス：75 mg/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。 (3)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。</p>

ホストイン静注 750 mg

1.8 添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

ホストイン静注 750 mg

1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する。

ノーベルファーマ株式会社

抗けいれん剤

劇薬

処方せん医薬品^{注1)}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

承認番号	
薬師収載	
販売開始	
国際誕生	1996年8月

貯法：密封容器、2～8℃保存

使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
3. タダラフィル（アドシルカ）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ホストイン静注 750mg
成分・含量	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)
添加物	トロメタモール 121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5 ～ 9.1
浸透圧比	約 1.9 (生理食塩水を1として)

【効能・効果】

1. てんかん重積状態
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
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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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のみ投与すること。

【用法・用量】

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. 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。
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
 - 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。
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
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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。〔「慎重投与」の項参照〕
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。〕
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。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
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。〕
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。
6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
7. 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
 - (2) 肝障害のある患者〔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。〕
 - (3) 腎障害のある患者、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。〕
 - (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
 - (5) 薬物過敏症の患者
 - (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。〕
 - (7) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (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。
 - (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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
 - (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。
 - (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。
3. 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 CYP2C9¹⁾ 及び一部 CYP2C19²⁾ で代謝される。また、CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導作用を有する³⁾。

(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 (アドシルカ)	タダラフィルの代謝が促進され、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 (CYP3A4) 誘導による。

(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	(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。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	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。
チオリダジン	(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)。	(1)、(2) 機序は不明である。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	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	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアゾキシド シスプラチン ビンカルカロイド ピンクリスチン等		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 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤（続き） 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（シアリス） シルдена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		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
シクロスボリン		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 レボチロキシシン等		機序は不明である。
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。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム パンクロニウム等	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	ケル病、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-ベンゾキノイミンへの代謝が促進されることが考えられている。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

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

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、けいれん等ので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。

4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、主な副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は29例（61.7%）で、血圧低下8例（17.0%）、眼振4例（8.5%）、ふらつき4例（8.5%）、そう痒症3例（6.4%）、発熱3例（6.4%）、肝機能障害3例（6.4%）、尿蛋白陽性3例（6.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 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）**
観察を十分に行い、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。
- 2) **過敏症候群**
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ので、観察を十分に行い、このような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。
- 3) **SLE 様症状**
SLE 様症状（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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球形白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆**
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**
劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、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。
- 6) **間質性肺炎**
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ので、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。
- 7) **心停止、心室細動、呼吸停止**
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ので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕
- 8) **強直発作**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **悪性リンパ腫、リンパ節腫脹**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **小脳萎縮**
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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) **横紋筋融解症**
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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不全の発症に注意すること。
- 12) **急性腎不全、間質性腎炎**
急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **悪性症候群**
悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロミン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 分類	5%以上 (注1)	0.1~5% (注1)	頻度不明 (注2)
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、ミオクローム、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 (GPT) 上昇	AST (GOT) 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 (CPK) 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、口渴、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

注1：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。

注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体で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、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
 - 妊娠中に他の抗てんかん剤(特にブリミドン)と併用して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。
 - 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。
- 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けること。〔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。〕

7. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

- 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。
- 処置：

特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。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。

9. 適用上の注意

- 投与経路

本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
- 調製方法
 - 本剤は、使用直前に適宜希釈する。〔本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍(2.5 mg/mL)で希釈したとき、室温で8時間、冷所(5~8℃)で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液及び維持液に5倍(15 mg/mL)で希釈したとき、室温で24時間安定であった。〕
 - 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。
 - 希釈後の残液は廃棄すること。
- 投与

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。

10. 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。〕

11. その他の注意

- 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。

- 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。
- 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。
- 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

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。

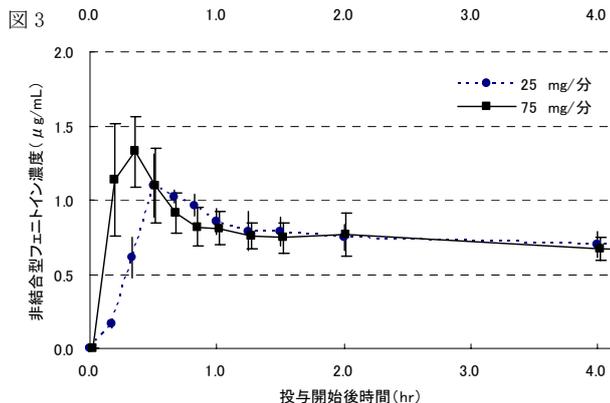
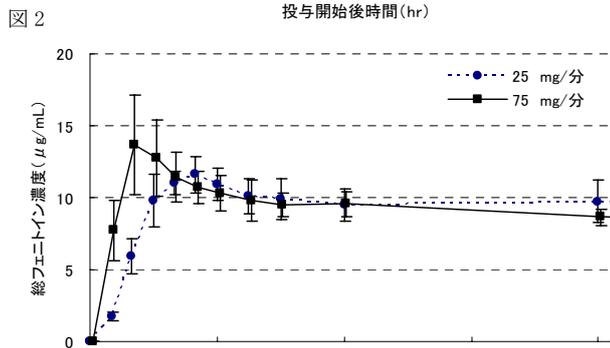
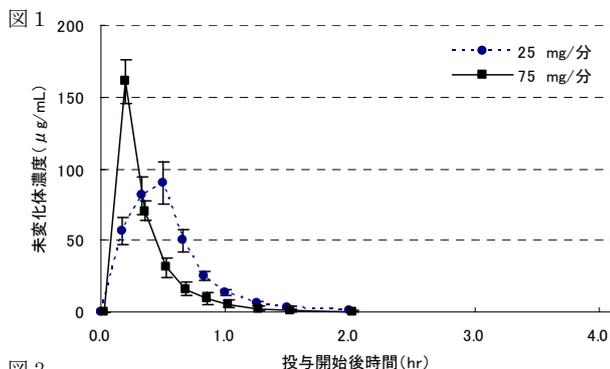


表1 本剤750 mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与速度	C _{max} (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375 mg（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（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。

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} (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)

2. 血漿蛋白結合率⁵⁾

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。

3. ジアゼパムとの併用（外国人）^{6~8)}

健康成人9名（平均体重77.2kg）を対象に本剤（1,125 mg）とジアゼパム（10 mg）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。

4. 肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態（外国人）⁹⁾

健康成人、肝硬変患者及び腎不全患者各4例に、本剤375 mg（投与速度12.5 mg/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。

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)

5. 代謝酵素

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¹⁾、また一部CYP2C19によっても代謝を受ける²⁾。

6. 代謝及び排泄（外国人）^{10,11)}

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は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。

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験（非盲検試験）⁵⁾

1. てんかん重症状態

てんかん重症状態の患者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。

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

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。

【薬効薬理】

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¹²⁻¹⁵。また、フェニトインは神経膜を安定化し¹⁶、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation (PTP)を抑制する¹⁷。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持続性を阻害することによるものと考えられている^{15, 18}。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】

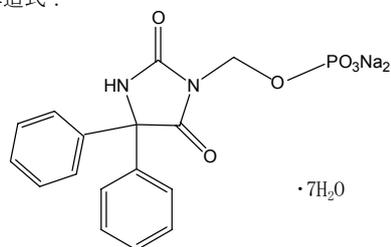
一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物
(Fosphenytoin Sodium Hydrate)

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）

構造式：



性状：ホスフェニトインナトリウム水和物は白色～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。

【包装】

ホストイン静注 750mg 2バイアル、4バイアル

【主要文献】

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

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノーベルファーマ株式会社 学術情報部

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

TEL:03-5651-1224 FAX:03-5651-3280

【製造販売業者等の氏名又は名称及び住所】

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区日本橋小舟町12番地10

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

ホストイン静注 750 mg

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

1.8.2 添付文書 効能・効果、用法・用量(案)に関する設定根拠

ホスフェニトイン注射液(以下、本剤)は、フェニトインのプロドラッグである。

そこで、本剤の効能・効果及び用法・用量は、本剤の開発時に得られた情報、本剤の外国での承認状況(1.6.2項参照)、外国のガイドライン、並びに、フェニトインナトリウム注射液の添付文書(2010年7月改訂第12版)を参考にして作成した。

1.8.2.1 効能・効果

1. てんかん重積状態
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
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

1.8.2.2 効能・効果に関する設定根拠

本剤の効能・効果は、国内第Ⅲ相試験成績、外国臨床試験成績、外国の承認状況を基に設定したが、基本的にフェニトインナトリウム注射液と同じ内容となるようにした。

1. てんかん重積状態

フェニトインナトリウム注射液は、てんかん重積状態等の急性期てんかん発作の治療に、国内外の教科書、治療ガイドラインにおいて、薬物治療の中で第2選択薬として位置付けられ、その有効性は確立している。本剤は、フェニトインのプロドラッグであり、静脈内投与すると、投与量に左右されず、血中及び組織中のフォスファターゼにより、速やかに活性本体であるフェニトインに加水分解され、効果を発揮する。従って、本剤の有効性は、フェニトイン相当量の投与によって、フェニトインと同等の効果を発揮すると考えられる。

外国臨床試験では、てんかん重積状態の患者に本剤を投与した際の有効率は、ジアゼパムとの併用投与を含めて94%(50/53例)であった。国内第Ⅲ相試験では、てんかん重積状態の患者26例を対象に、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)した結果、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。

効能・効果の用語については、本剤は、欠神発作を除くてんかん発作に対して効果が期待できることから、外国の添付文書及び国内で承認されている類薬の効能・効果を参考に、「てんかん重積状態」とした。

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

フェニトインナトリウム注射液は、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のために国内外において長年使用されており、当該疾患に対するフェニトインナトリウム注射液の有効性は、国内外の教科書及び治療ガイドラインにも記載され、確立している。本剤はフェニトインのプロドラッグであり、フェニトインナトリウム注射液相当量を投与する

ことにより同等の有効性を発揮することが、外国の教科書、ガイドライン等に記載されている。

外国臨床試験成績及び国内第Ⅲ相試験成績より、本剤の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効果が示唆され、安全性が確認された。効能・効果の用語については、外国で承認された効能・効果が、米国で「脳外科手術に伴う発作の予防及び治療」、英国で「脳外科手術及び/又は頭部外傷に伴う発作の予防及び治療」であるが、国内のフェニトインナトリウム注射液の効能・効果が「経口投与が不可能で、けいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後）」であることより、本剤の効能・効果は「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」とした。

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

てんかん治療の主体は薬物療法であり、経口抗てんかん薬を長期にわたり規則的に服用することが重要である。不規則な服薬は、体内の抗てんかん薬の血中濃度の変動を大きくし、高濃度では副作用が、低濃度では発作が生じる。Richmondにおける疫学研究によると、小児におけるてんかん重積状態の21%、成人てんかん重積状態の34%が、抗てんかん薬血中濃度低下が原因であった。そのため、経口抗てんかん薬を服用しているてんかん患者が、合併症等により大手術を受け経口服用が出来ない場合、又は、事故等により経口的に服用できなくなる場合には、抗てんかん薬の血中濃度を低下させないよう非経口的な投与が必要になる。

従って、経口フェニトイン投与が不可能な場合に、一時的な代替として本剤の静脈内投与を行うことは、てんかん重積状態、脳外科手術及び頭部外傷に伴うてんかん発作の発現抑制に準じて重要であると考えられる。

外国の効能・効果である「フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合」の根拠となった臨床試験成績は、①経口フェニトイン薬の長期投与を受けているてんかん患者に、経口フェニトイン薬相当量の本剤を静脈内及び筋肉内投与した際の、血漿中フェニトインのトラフ濃度を検討した試験、及び②脳外科手術患者に本剤を3～14日間静脈内投与した後、経口フェニトイン薬に切り替え、血漿中フェニトインのトラフ濃度を検討した試験の2試験であった。その結果、経口フェニトイン薬から本剤静脈内投与への切り替え、又は本剤静脈内投与から経口フェニトイン薬への切り替えでも、血漿中総フェニトインのトラフ値は維持された。

国内の第Ⅲ相試験では、フェニトインの負荷投与が必要な患者に本剤を静脈内投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的としたため、本効能・効果の患者は対象としなかった。

しかしながら、①日本人と外国人で本剤静脈内投与時の薬物動態が類似していること、②外国で実施された試験より、経口フェニトイン薬から本剤静脈内投与へ一時的に切り替えた場合、及び本剤の静脈内投与から経口フェニトイン薬へ切り替えた場合のいずれも、血漿中総フェニトインのトラフ値が維持され、安全性に特に問題がなかったこと、及び③本効能・効果で使用する投与量を大きく超えた負荷投与量を用いた国内での第Ⅲ相試験結果において安全性が確認されたことより、本効能・効果を設定することは可能であると考えた。

効能・効果の用語としては、外国の添付文書で記載されている「フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合」を参考とし、対象となる疾患名を記載するよう検討した。フェニト

インの経口投与が不可能である場合とは、患者により多種多様な疾患が考えられ、具体的な疾患名で記載することは困難であるため、「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」とした。

1.8.2.3 用法・用量

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. 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。

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

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。

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

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。

1.8.2.4 用法・用量に関する設定根拠

1. てんかん重積状態

日本で実施された本剤の第Ⅰ相試験の薬物動態は、同じ投与量及び投与速度で実施された外国試験成績と類似していたため、第Ⅲ相試験での薬物動態は、外国と同じ投与量、投与速度を用いた場合、同様な結果が得られると考えた。そのため、第Ⅲ相試験の用量については、てんかん重積状態に対する外国の推奨用量が、米国で 22.5～30 mg/kg、英国で 22.5 mg/kg であることを参考に、フェニトイン投与時の血漿中総フェニトイン濃度の治療域が、10～20 µg/mL であることから、国内の第Ⅰ相臨床試験の血漿中総フェニトイン濃度結果のシミュレーション結果より、治療域に達し、維持できる初回投与量を求めた。すなわち、第Ⅰ相試験の血漿中総フェニトイン濃度を用いて、投与速度 150 mg/分、投与量 15、18 及び 22.5 mg/kg の初回投与時の血漿中フェニトイン濃度推移をシミュレーションで求めた結果、15 mg/kg 投与では、ピークレベルが治療域（10～20 µg/mL）のほぼ上限まで上昇したが、約 8 時間後には 10 µg/mL 付近にまで低下した。18 mg/kg 投与では、ピーク値付近で 20 µg/mL を超えたが、すぐに 20 µg/mL 以下に下降し、治療域をほぼ 12 時間カバーした。22.5 mg/kg 投与では、約 30 µg/mL まで上昇し、治療域をほぼ 24 時間カバーした。以上より、第Ⅲ相試験の用量は、低用量として 18 mg/kg

及び高用量として英国の推奨用量と同じ 22.5 mg/kg を設定した。

第Ⅲ相試験の維持投与量については、本剤の初回投与に続いて1日1回維持投与した外国臨床試験で、投与5日目まで10 μ g/mL以上の血漿中総フェニトイン濃度のトラフ値が達成された結果が得られ、その結果により設定された外国の維持投与量である6~7.5mg/kgを参考にした。また、国内第Ⅰ相試験の血漿中総フェニトイン濃度を用いて本剤初回投与時の濃度推移をシミュレーションし、24時間後の血漿中総フェニトイン濃度に、維持投与した際の濃度を上乘せし、治療域が長時間維持できる維持投与量を検討した。すなわち、初回投与24時間後に本剤5~7.5 mg/kgを維持投与した場合、最大初回投与量22.5mg/kgを投与した患者でも、ピーク値で約14~17 μ g/mLとなり、中毒域に達することはなかった。維持投与24時間後の濃度は、6.1~8.4 μ g/mLであり、初回投与後のトラフ濃度を若干下回った。そのため、初回投与から維持投与までの時間を12~24時間と幅を持たせることで、早期に維持投与することを可能とした。その際、維持投与前に血漿中総フェニトイン濃度を測定し、その値により維持投与量を決めることで、維持投与後のピーク値が予想でき、安全に投与できると考え、維持投与直前の血漿中総フェニトイン濃度が12 μ g/mL未満では7.5 mg/kg、12~15 μ g/mLでは5 mg/kg、15 μ g/mLを超える場合は、初回維持投与せず、12~24時間後に維持投与を検討することとした。投与速度について、初回投与速度は、外国での投与速度である150~225mg/分又は3~4.5mg/kg/分を参考としたが、安全確保の観点から、高速投与による重篤な心リズム障害のリスクがより少ないと考えられる下限の3mg/kg/分(ただし、150mg/分を超えない)を設定した。維持投与速度は、英国での維持投与速度(成人で75~150 mg/分、小児で1.5~3 mg/kg/分)を参考に、本剤の初回投与に続いて維持投与された外国臨床試験において、5日間に亘り、10 μ g/mLの治療域を維持できた際の維持投与速度が、平均で50.9 mg/分(0.7 mg/kg/分、平均体重73 kg)であったこと、日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験における最高速度75 mg/分(1.2 mg/kg/分、平均体重65 kg)での安全性が確認されていることより、維持投与速度を1mg/kg/分とした。

その結果、18又は22.5 mg/kgを3 mg/kg/分(最大150 mg/分)の速度で初回投与した際の有効性が確認でき、血漿中総フェニトイン濃度は用量に依存して上昇し、安全性については両投与量とも良好であった。てんかん重積状態に対しては、速やかに発作を抑制する必要があることから、確実に治療域血中濃度を確保する必要がある。また、本剤の場合、初回投与後時間を置かず追加投与すると遊離フェニトイン濃度が相加的以上に上昇する可能性があるため、追加投与は推奨されない。そのため、緊急の対応を要するてんかん重積状態の治療においては、効果が不十分になることを避けるため、安全の範囲内である最大量を投与すること必要がある。以上より、本剤効能・効果に対しては、用量として22.5 mg/kgを選択した。これは、英国での用量と同じである。また、初回投与12~24時間後に本剤5~7.5 mg/kgを1 mg/kg/分の投与速度で維持投与した場合、初回投与後の血漿中総フェニトインのトラフ値がほぼ維持され、75 mg/kg/分までの速度であれば安全性に特段の問題なく投与できることが確認された。

以上より、てんかん重積状態に対する本剤の初回投与量は、3 mg/kg/分又は150 mg/分のいずれか低い方を越えない投与速度にて22.5 mg/kg、維持投与量は、1 mg/kg/分又は75 mg/分のい

れか低い方を超えない投与速度にて5～7.5 mg/kg と設定した。

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相試験を始めるに当たり、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おいても、てんかん重積状態と同様に初回投与量を検討した。外国の推奨用量は、米国で15～30 mg/kg、英国で15～22.5 mg/kg であり、これを参考とし、また、フェニトイン投与時の治療域（血漿中総フェニトイン濃度）は、10～20 μg/mL であるが、発作の発現抑制を目的とすることから、国内の第Ⅰ相臨床試験の血漿中総フェニトイン濃度結果のシミュレーションより、治療域低値である10～15 μg/mL に達し、ほとんどの患者で中毒域である20 μg/mL を超えない投与量を求めた。その結果、本剤の低用量として15 mg/kg、高用量として18 mg/kg を設定した。

維持投与量についても、てんかん重積状態と同様に、本剤12～18 mg/kg を50mg/分で初回投与した場合のシミュレーションによる血漿中フェニトイン濃度推移を用いて、初回投与24時間後に本剤5～7.5 mg/kg を維持投与した場合の濃度推移を検討した。本剤12～18mg/kg を初回投与した24時間後、5～7.5mg/kg を維持投与した場合、ピーク値は約9.7～15.4 μg/mL となった。これはてんかん重積状態に比較して低い結果であるが、発作の発現抑制を目的としていることより、妥当と考えられた。

投与速度については、外国では、発作の発現抑制における初回投与速度は、てんかん重積状態と比較し急速に血漿中濃度を上げる必要性が高くないとして、てんかん重積状態及び発作発現抑制の維持投与速度と同じであり、国内第Ⅲ相試験でも同じ考えにより、初回投与及び維持投与とも1 mg/kg/分と設定した。

その結果、2歳以上の脳外科手術又は頭部外傷の発作の発現抑制に対して、本剤15 mg/kg 又は18 mg/kg を1 mg/kg/分の速度で初回投与したところ、血漿中総フェニトイン濃度は用量依存的に上昇し、両投与量でてんかん発作の発現抑制効果が示唆され、安全性が確認された。血漿中総フェニトイン濃度は、15 mg/kg 投与で低めであったが、本効能・効果では、本剤投与前にフェニトインの経口投与を受けていて、既に血中フェニトイン濃度が認められる症例も対象と考えられるため、本剤の投与量としては、低い用量も必要になり、15～18 mg/kg と設定した。

また、初回投与12～24時間後に本剤5～7.5 mg/kg を1 mg/kg/分（40.4～56.0mg/分）の投与速度で維持投与した場合、安全性に問題なかったことより、維持投与量として5～7.5 mg/kg を設定し、投与速度は1 mg/kg 分とし、上限を発作治療と同じ75 mg/分と設定した。

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

用法及び用量については、国内における投与経験はないものの、日本人と外国人で本剤の薬物動態は類似していると考えられることから、経口フェニトイン製剤から本剤（経口フェニトイン製剤の1.5 倍量）への切り替えを検討した外国臨床試験、外国添付文書における用法・用量を参考に設定した。

投与速度については、外国臨床試験成績及び国内第Ⅲ相試験成績を基に、安全性が確保できるよう、1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方とした。

ホストイン静注 750 mg

1.8.3 使用上の注意（案）に関する設定根拠

ノーベルファーマ株式会社

1.8.3 添付文書 使用上の注意(案)に関する設定根拠

ホスフェニトイン注射液(以下、本剤)は、フェニトインのプロドラッグである。

そこで、本剤の使用上の注意は、本剤の開発時に得られた情報及び本剤の海外添付文書(1.6.2項参照)における本剤特有の情報、並びに、フェニトインナトリウム注射液の添付文書(2010年7月改訂第12版)を参考にして作成した。

1.8.3.1 禁忌

本事項は、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と同一の記述とした。

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. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすおそれがある。〕
3. タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意

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。

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。

1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意

本事項は、フェニトインナトリウム注射液の記載、本剤の海外添付文書の記載及び国内第Ⅲ相試験結果より、以下のとおり作成した。

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。〔「慎重投与」の項参照〕
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。〕
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。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕

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。〕
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。
6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
7. 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。

1.8.3.4 使用上の注意

1. 慎重投与

本項は、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。更に、本剤の海外添付文書から、「低血圧、腎障害、低アルブミン血症の患者」を追加して、以下のように作成した。

- (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
- (2) 肝障害のある患者〔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。〕
- (3) 腎障害のある患者、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。〕
- (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
- (5) 薬物過敏症の患者
- (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。〕
- (7) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕

2. 重要な基本的注意

本項は、フェニトインナトリウム注射液と原則同一の記述とした。更に、重篤な副作用を回避するため「投与に際してのモニタリング実施等」の注意喚起を追加して、以下のように作成した。

- (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。
- (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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- (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。
- (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。

3. 相互作用

本剤は、フェニトインのプロドラッグである。

本剤投与後に生じる薬物相互作用は、フェニトインと共通する作用であることから、フェニトインナトリウム注射液と同一の記述とした。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル (アドシルカ)	タダラフィルの代謝が促進され、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(CYP3A4)誘導による。

(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	(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) 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) 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。
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) 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) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル	(1) 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) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	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。
チオリダジン	(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)。	(1)、(2) 機序は不明である。
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מיד 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	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
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		
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	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等		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で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル(シアリス) 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		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フレカイニド メキシレチン シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
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。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム パンクロニウム等	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	ケル病、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-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

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

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。

4. 副作用

「副作用発生状況の概要」については、国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験でみられた副作用で、発現率5%以上の事象を記載した。

「重大な副作用」は、フェニトインナトリウム注射液と同一の記載とした。

「その他の副作用」の頻度表には、国内第Ⅲ相試験でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）及び本剤の海外の臨床試験で認められた副作用を記載した。また、本剤の海外の自発報告に基づく副作用を、頻度不明とした。

<p>国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、主な副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は29例(61.7%)で、血圧低下8例(17.0%)、眼振4例(8.5%)、ふらつき4例(8.5%)、そう痒症3例(6.4%)、発熱3例(6.4%)、肝機能障害3例(6.4%)、尿蛋白陽性3例(6.4%)であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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)</p> <p>観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の</p>

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。

2) 過敏症症候群

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ので、観察を十分に行い、このような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。

3) SLE 様症状

SLE 様症状 (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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、 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。

6) 間質性肺炎

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ので、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。

7) 心停止、心室細動、呼吸停止

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ので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕

8) 強直発作

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

10) 小脳萎縮

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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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不全の発症に注意すること。

12) 急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 悪性症候群

悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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 (CPK) 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。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	5%以上 (注1)	0.1~5% (注1)	頻度不明 (注2)
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、ミオクロームス、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 (GPT) 上昇	AST (GOT) 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 (CPK) 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

注1：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。

注2：海外の市販後の自発報告に基づく副作用のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者への投与は、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」を踏まえ、以下のように記載した。

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。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〕「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦への投与は、フェニトインと共通する作用であることから、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。更に、動物試験成績から本剤の毒性が妊娠条件下において増強される可能性の注意喚起及び授乳婦への注意喚起を、以下のとおり追記した。

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)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。
- (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。
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けること。〔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。〕

7. 小児への投与

小児への投与は、本剤の国内臨床試験結果に基づいて、以下のように記載した。

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

症状については、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、本剤では認められなかったが、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。処置については、フェニトインナトリウム注射液と同一の記載とした。

(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。

(2) 処置

特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。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。

9. 適用上の注意

本剤の組成・性状に基づく注意喚起すべき事項を、本剤投与に際しての具体的な調製方法及び取扱いを含め、以下のように記載した。

(1) 投与経路

本剤は静脈内注射にのみ使用すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈する。〔本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に 30 倍 (2.5 mg/mL) で希釈したとき、室温で 8 時間、冷所 (5~8℃) で 24 時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液及び維持液に 5 倍 (15 mg/mL) で希釈したとき、室温で 24 時間安定であった。〕
- 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。
- 3) 希釈後の残液は廃棄すること。

(3) 投与

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。

10. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血中フェニトイン濃度の測定時期についての注意を記載した。

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。〕

11. その他の注意

本事項は、フェニトインナトリウム注射液と原則同一とした。更に、海外の臨床試験に基づいて、本剤の連用に関する注意を追記した。

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

ホストイン静注 750 mg

1.9 一般的名称に係る文書

ノーベルファーマ株式会社



薬食審査発第 0223004 号
平成 21 年 2 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

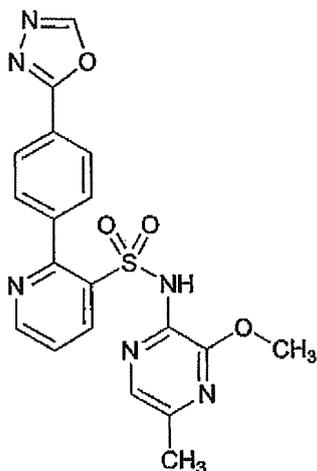


医薬品の一般的名称について

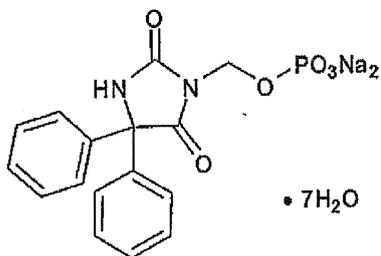
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところですが、今般、「国際一般名（INN）に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称（JAN）」について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添えます。

登録番号： 20-3-B5
JAN (日本名)： ジボテンタン
JAN (英名)： Zibotentan



登録番号： 20-3-B6
JAN (日本名)： ホスフェニトインナトリウム水和物
JAN (英名)： Fosphenytoin Sodium Hydrate

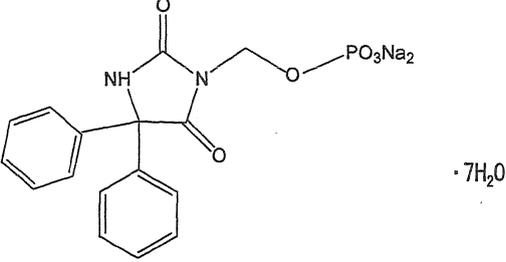


登録番号： 20-3-B7
JAN (日本名)： デノスマブ (遺伝子組換え)
JAN (英名)： Denosumab (Genetical Recombination)

(別紙様式 2)

医薬品一般的名称届出書 (INN 収載品目)

[20-3-B6]

医薬品一般的名称	英名	日本名
	Fosphenytoin Sodium Hydrate	ホスフェニトインナトリウム水和物
INN 収載名称	英名	日本名 (字訳)
	fosphenytoin	ホスフェニトイン
INN 掲載誌	WHO Drug Information Vol. 4, No. 3, 1990. List 30, p. 6.	
化学名 又は 本質記載	[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	
構造式 又は アミノ酸配列等		
分子式及び分子量	(分子式) $C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P \cdot 7H_2O$ (分子量) 532.34	
CAS 登録番号	92134-98-0 (無水物)	
薬理作用	(薬理作用) 抗けいれん作用 (薬効分類番号) 1132	
備考	承認申請予定: 20[]年[]月 (本届出書改訂日: 20[]年[]月[]日)	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般的名称について、参考資料を添えて届け出ます。

20[]年[]月[]日

住所 東京都中央区日本橋小舟町 12 番 10 号 共同ビル (堀留)

名称 ノーベルファーマ株式会社

氏名 代表取締役社長 塩村 仁 印

連絡先 (担当者) 開発部 []

TEL 03-565[]、FAX 03-565[]

厚生労働省医薬食品局長 殿

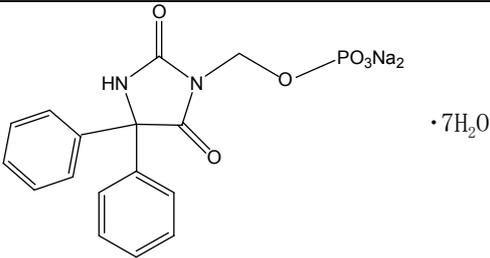


ホストイン静注 750 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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 (別名 ホスフェニトインナトリウム水和物) 及びその製剤																					
構造式																						
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 																					
用法・用量	<p>通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> てんかん重積状態 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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。 																					
劇薬等の指定																						
市販名及び有効成分・分量	<p>市販名：ホストイン静注 750mg (Fostoin for Injection 750mg)</p> <p>有効成分：ホスフェニトインナトリウム、分量：750 mg</p>																					
毒性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>急性 LD₅₀(mg/kg)</th> <th>静注</th> <th>持続静注(30分/動物)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス ♂♀</td> <td>—</td> <td>234</td> </tr> <tr> <td>ラット ♂♀</td> <td>319</td> <td>363</td> </tr> <tr> <td>イヌ ♂♀</td> <td>> 60</td> <td>> 60</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>亜急性 動物・投与期間・経路/投与量 (mg/kg)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット 4週間静脈内/30, 60, 150</td> <td>30 以下</td> <td>中枢神経症状、肝臓のグリコーゲン蓄積、注射部位 (尾部) の障害</td> </tr> <tr> <td>イヌ 4週間静脈内/15, 30, 50</td> <td>15 以下</td> <td>流涎、嘔吐、粘液便、歯肉の紅斑、運動失調等、ALP の増加</td> </tr> </tbody> </table> <p>慢性 実施していない</p>	急性 LD ₅₀ (mg/kg)	静注	持続静注(30分/動物)	マウス ♂♀	—	234	ラット ♂♀	319	363	イヌ ♂♀	> 60	> 60	亜急性 動物・投与期間・経路/投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見	ラット 4週間静脈内/30, 60, 150	30 以下	中枢神経症状、肝臓のグリコーゲン蓄積、注射部位 (尾部) の障害	イヌ 4週間静脈内/15, 30, 50	15 以下	流涎、嘔吐、粘液便、歯肉の紅斑、運動失調等、ALP の増加
急性 LD ₅₀ (mg/kg)	静注	持続静注(30分/動物)																				
マウス ♂♀	—	234																				
ラット ♂♀	319	363																				
イヌ ♂♀	> 60	> 60																				
亜急性 動物・投与期間・経路/投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見																				
ラット 4週間静脈内/30, 60, 150	30 以下	中枢神経症状、肝臓のグリコーゲン蓄積、注射部位 (尾部) の障害																				
イヌ 4週間静脈内/15, 30, 50	15 以下	流涎、嘔吐、粘液便、歯肉の紅斑、運動失調等、ALP の増加																				
副作用	<p>[副作用発現率 (臨床検査値異常を含む)]</p> <p>国内：39/70 例 (55.7%)、外国：471/988 例 (47.7%)</p> <p>[副作用の種類 (臨床検査値異常を含む)]</p> <p>国内：浮動性めまい 10 件、血圧低下 8 件、異常感 6 件、眼振 5 件、頭痛 4 件など、外国：眼振 219 件、浮動性めまい 164 件、そう痒症 119 件、錯感覚 101 件、傾眠 67 件など</p>																					
会社	ノーベルファーマ株式会社																					

ホストイン静注 750 mg

1.12 添付資料一覧

ノーベルファーマ株式会社

第3部 品質に関する文書

3.1 第3部目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	添付資料
3.2.S.1.1-1	International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances WHO Drug Information, 4 (3) (1990) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.1.1-2	医薬品の一般的名称について 薬食審査第 0223004 号 (平成 21 年 2 月 23 日, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.1.1-3	ホスフェニトイン化合物の CAS No. 検索結果 (有限会社 [REDACTED]) ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.1.2 構造

資料番号	添付資料
3.2.S.1.2-1	ホスフェニトインナトリウム水和物, ホスフェニトインナトリウム及びホスフェニトインの分子量 ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	添付資料
3.2.S.1.3-1	Physical and Chemical Properties ([REDACTED]社 [REDACTED]部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.1.3-2	ホスフェニトインナトリウム水和物の偏光顕微鏡写真撮影の分析結果報告書 (株式会社 [REDACTED]) ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	添付資料
3.2.S.2.1-1	医薬品外国製造業者認定証 [REDACTED] カンパニー (平成 18 年 12 月 15 日厚生労働省厚生労働大臣柳澤伯夫) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.2.1-2	Manufacturer (s) ([REDACTED]社 [REDACTED]部門 CTD : 2007 年 7 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	添付資料
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls ([REDACTED]社 [REDACTED]部門 CTD : 2007 年 7 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.2.2-2	DETAILED MANUFACTURING PROCESS (製造方法英訳版 : [REDACTED]社 [REDACTED]部門レビュー用) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.2.2-3	ホスフェニトインナトリウム製造に使用する原材料と使用量 ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.2.2-4	REGULATORY PROCESS DESCRIPTION : PHENYTOIN USP ([REDACTED]社 [REDACTED]部門標準製造法 : フェニトイン USP から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	添付資料
------	------

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーショ

資料番号	添付資料
3.2.S.4.3-1	Validation of HPLC Assay and Impurity Profile Method for CI-982 API (社 部門 CTD : 2010 年 2 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.4.3-2	ホスフェニトインナトリウム水和物 定量法のバリデーショ 統計分析成績 ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.4.3-3	Validation of Method for determination of Residual Solvent in Fosphenytoin Sodium by Headspace GC (社 部門 CTD : 2010 年 2 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.4.3-4	ホスフェニトインナトリウム水和物 残留溶媒試験法のバリデーショ 統計分析成績 ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	添付資料
3.2.S.4.4-1	Summary of Analytical Results (社 部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.4.4-2	CERTIFICATE OF ANALYSIS (社) FOSPHENYTOIN SODIUM/FOSPHENYTOIN SODIUM USP Lot No. 720479 Lot No. 720480 Lot No. 731510 Lot No. 740437 Lot No. 761064 Lot No. 761063 ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.4.4-3	CERTIFICATE OF ANALYSIS (社) FOSPHENYTOIN SODIUM USP Lot No. FPHUSP08901K Lot No. FPHUSP08902K Lot No. FPHUSP08903K Lot No. FPHUSP08904K ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	添付資料
3.2.S.4.5-1	NPC-06 原薬の実測値測定 試験計画書, 試験計画書変更書, 最終報告書 (株式会社) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.4.5-2	Specifications and Analytical Methods (社 部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.4.5-3	NPC-06 原薬の分析法バリデーショ 試験計画書, 試験報告書 (株式会社) ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	添付資料
3.2.S.5-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS (社 部門 CTD : 2005 年 5 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.5-2	CERTIFICATE OF ANALYSIS (社 部門) REFERENCE STANDARD Fosphenytoin Sodium Lot No. 060205-QCS Lot No. 080226-QCS ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	添付資料
3.2.S.6-1	Description of Container Closure System (社 部門 CTD : 2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.6-2	SPECIFICATIONS FOR POLYETHYLENE BAGS (社 部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	添付資料
3.2.S.7.1-1	ホスフェニトインナトリウム水和物 安定性のまとめ及び結論 ノーベルファーマ株式会社

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

本項目に該当する資料はない。

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	添付資料
3.2.S.7.3-1	SPECIFICATIONS AND TEST METHODS FOR FOSPHENYTOIN DRUG SUBSTANCE (██████ 社 ████████ 部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.7.3-2	TEST METHOD PROCEDURE Clarity of a 7.5% Solution of Fosphenytoin Sodium (██████ 社 ████████ 部門試験法, 2007 年 12 月 26 日改訂版) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.7.3-3	TEST METHOD PROCEDURE Color of a 7.5% Solution of Fosphenytoin Sodium (██████ 社 ████████ 部門試験法, 2006 年 10 月 4 日改訂版) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.7.3-4	LONG-TERM STABILITY STUDY OF CI-982 DRUG SUBSTANCE (██████ 社 ████████ 部門 NDA 追加提出資料, 1995 年 11 月 28 日) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.7.3-5	Fosphenytoin Sodium USP NDA 20-450 Internal Annual Stability Report (2009 年 1 月 6 日, ████████ 社 ████████ 部門) ノーベルファーマ株式会社
3.2.S.7.3-6	NPC-06 原薬の光安定性試験 試験計画書, 最終報告書変更書, 最終報告書 (株式会社 ████████)

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	添付資料
3.2.P.1-1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2005 年 5 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	添付資料
3.2.P.2-1	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2005 年 5 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.2.1 製剤成分

3.2.P.2.1.1 原薬

3.2.P.2-1 参照

3.2.P.2.1.2 添加剤

3.2.P.2-1 参照

3.2.P.2.2 製剤

3.2.P.2.2.1 製剤設計

資料番号	添付資料
3.2.P.2.2.1-1	Composition (██████ 社 ████████ 部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.2.2.2 過量仕込み

3.2.P.2-1 参照

3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質

3.2.P.2-1 参照

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

3.2.P.2-1 参照

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

3.2.P.2-1 参照

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

3.2.P.2-1 参照

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

資料番号	添付資料
3.2.P.2.6-1	STABILITY/COMPATIBILITY STUDIES WITH SOLUTIONS FOR INFUSION (██████ 社 ████████ 部門 CTD: 2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.2.6-2	アンセジャー注 750mg の生理食塩液及び 5%ブドウ糖注射液の安定性 ホスフェニトインナトリウム含量の平均値算出 ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.2.6-3	NPC-06 製剤の輸液溶解後の安定性試験 試験計画書, 試験計画書変更書, 最終報告書 (株式会社 ████████)

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	添付資料
3.2.P.3.1-1	Manufacturer (s) (██████ 社 ████████ 部門 CTD: 2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.3.1-2	医薬品外国製造業者認定証 (██████) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.3.1-3	医薬品製造業許可証 (██████ 株式会社) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	添付資料
3.2.P.3.2-1	Batch Formula (██████ 社 ████████ 部門 CTD: 2005 年 5 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3. 2. P. 3. 3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	添付資料
3. 2. P. 3. 3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls (██████社██████部門CTD: 2007年8月1日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3. 2. P. 3. 3-2	Master Batch Record; Revision No. 7 (██████社2010年3月12日改訂版) ノーベルファーマ株式会社
3. 2. P. 3. 3-3	Manufacturing Process of Fosphenytoin Sodium Injection 750mg (バルク製品製造方法の英訳版: ██████社██████部門レビュー用) ノーベルファーマ株式会社

3. 2. P. 3. 4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	添付資料
3. 2. P. 3. 4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates (██████社██████部門CTD: 2005年5月1日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3. 2. P. 3. 5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	添付資料
3. 2. P. 3. 5-1	Process Validation and/or Evaluation (██████社██████部門CTD: 2005年8月1日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3. 2. P. 3. 5-2	Validation of Sterilisation Operations (██████社██████部門CTD: 2005年8月1日改訂版に引用されている██████社資料) ノーベルファーマ株式会社
3. 2. P. 3. 5-3	Media Fill Summary (██████社██████部門CTD: 2005年8月1日改訂版に引用されている██████社資料) ノーベルファーマ株式会社
3. 2. P. 3. 5-4	Fosphenytoin Sodium API Source Change, Vender Qualification, Aseptic Suite 3 (██████社██████部門文書番号 PRSR43509, 2009年12月15日) ノーベルファーマ株式会社

3. 2. P. 4 添加剤の管理

3. 2. P. 4. 1 規格及び試験方法

資料番号	添付資料
3. 2. P. 4. 1-1	Specifications (██████社██████部門CTD: 2007年8月1日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3. 2. P. 4. 2 試験方法 (分析方法)

資料番号	添付資料
3. 2. P. 4. 2-1	Analytical Procedures (██████社██████部門CTD: 2007年8月1日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3. 2. P. 4. 3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	添付資料
3. 2. P. 4. 3-1	Validation of Analytical Procedures (██████社██████部門CTD: 2007年8月1日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3. 2. P. 4. 4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	添付資料
3. 2. P. 4. 4-1	Justification of Specifications for Excipients (██████社██████部門CTD: 2007年8月1日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	添付資料
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin (██████ 社 █████ 部門 CTD : 2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	添付資料
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients (██████ 社 █████ 部門 CTD : 2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	添付資料
3.2.P.5.1-1	アンセジャー注 750mg の規格及び試験方法 ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)

3.2.P.5.1-1 参照

3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	添付資料
3.2.P.5.3-1	VALIDATION OF THE INFRARED IDENTIFICATION TEST (██████ 社 █████ 部門 CTD : 2005 年 5 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.5.3-2	VALIDATION OF HPLC METHODS FOR DRUG PRODUCT AND DEGRADATION PRODUCTS (██████ 社 █████ 部門 CTD : 2005 年 5 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.5.3-3	アンセジャー注 750mg 類縁物質試験法のバリデーション 統計分析成績 ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.5.3-4	アンセジャー注 750mg 定量法のバリデーション 統計分析成績 ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	添付資料
3.2.P.5.4-1	Stability Batches (██████ 社 █████ 部門 CTD : 2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.5.4-2	CERTIFICATE OF ANALYSIS (████████████████████ 社) Lot No. 42510A Lot No. 40738 Lot No. 41320 Lot No. 41662 Lot No. 42644IB Lot No. 42662IB ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	添付資料
3.2.P.5.5-1	Forced Degradation Studies (██████ 社 █████ 部門 CTD : 2005 年 5 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.5.5-2	Justification for Stability Specifications (██████ 社 █████ 部門 CTD : 2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	添付資料
3.2.P.5.6-1	NPC-06 製剤 (注射剤) の実測値測定 試験計画書, 試験計画書変更書, 最終報告書変更書, 最終報告書 (株式会社 ██████████)

資料番号	添付資料
3.2.P.5.6-2	ASSESSMENT OF THE POTENTIAL RISK ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO DIPENYLHYDANTOIC ACID (██████ 社 ████████ 部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.5.6-3	アンセジャー注 750mg のエンドトキシン規格値の設定 ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.5.6-4	フェニトイン, ジフェニルグリシン及びジフェニルヒダントイン酸の実測値の測定試験計画書, 試験計画書変更書, 最終報告書 (株式会社 ████████) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.6 標準品又は標準物質

3.2.S.5-1 及び 2 参照

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	添付資料
3.2.P.7-1	Container Description (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2009 年 10 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.7-2	Material Specification for 13mm, 10mL vials (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2009 年 10 月 1 日改訂版添付資料) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.7-3	Material Specification for 13mm Teflon coated 4416/50 butyl stopper (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2009 年 10 月 1 日改訂版添付資料) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.7-4	Material Specification for 13mm Flip Off Seal (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2009 年 10 月 1 日改訂版添付資料) ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	添付資料
3.2.P.8.1-1	アンセジャー注 750mg 安定性のまとめ及び結論 ノーベルファーマ株式会社

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

本項目に該当する資料はない。

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	添付資料
3.2.P.8.3-1	DRUG PRODUCT SPECIFICATIONS AND TEST METHODS (██████ 社 ████████ 部門 NDA 資料, 1994 年から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.8.3-2	Stability Data-Development and Primary Stability Batches (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.8.3-3	Stability Summary and Conclusions-Commercial Batches (██████ 社 ████████ 部門 CTD:2007 年 8 月 1 日改訂版から抜粋) ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.8.3-4	アンセジャー注 750mg 安定性試験成績 表示含量(%)への計算表 ノーベルファーマ株式会社
3.2.P.8.3-5	NPC-06 製剤(注射剤)の光安定性試験 試験計画書, 試験計画書変更書, 最終報告書変更書, 最終報告書 (株式会社 ████████)
3.2.P.8.3-6	アンセジャー注 750mg の凍結・融解安定性試験 試験計画書, 最終報告書変更書, 最終報告書 (株式会社 ████████)

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

本項目に該当する資料はない。

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

本項目に該当する資料はない。

3.2.A.3 添加剤

本項目に該当する資料はない。

3.2.R 各極の要求資料

本項目に該当する資料はない。

3.3 参考文献

資料番号	添付資料
3.3-1	Fosphenytoin Sodium, USP (32).
3.3-2	Phenytoin, USP (32).
3.3-3	PHENYTOIN, EP (6.0).
3.3-4	Phenytoin Sodium, USP (32).
3.3-5	PHENYTOIN SODIUM, EP (6.0).
3.3-6	Formaldehyde Solution, USP (32).
3.3-7	Tromethamine, USP (32).
3.3-8	TROMETAMOL, EP (6.0).
3.3-9	Hydrochloric Acid, NF (27).
3.3-10	HYDROCHLORIC ACID, CONCENTRATED, EP (6.0).
3.3-11	Sodium Hydroxide, NF (27).
3.3-12	SODIUM HYDROXIDE, EP (6.0).
3.3-13	Water for Injection, USP (32).
3.3-14	WATER FOR INJECTIONS, EP (6.0).
3.3-15	Nitrogen, NF (27).
3.3-16	NITROGEN, EP (6.0).
3.3-17	GLASS CONTAINERS FOR PHARMACEUTICAL USE, EP (6.0) 3.2.1.
3.3-18	5,5-DIPHENYLHYDANTOINS, INTREx Research Corporation, US Patent 4, 260, 769 : Apr. 7, 1981.
3.3-19	Phenytoin Prodrugs IV: Hydrolysis of Various 3-(Hydroxymethyl) phenytoin Esters, S. A. VARIA, S. SCHULLER and V. J. STELLA, J. Pharm. Sci. 73, 1074-1080 (1984).

第4部 非臨床試験報告書**4.1 第4部目次****4.2 試験報告書****4.2.1 薬理試験****4.2.1.1 効力を裏付ける試験**

資料番号	添付資料
4.2.1.1-1 参	Marcoux FW. Comparative study of the effects of ACC-9653 and phenytoin on maximal electroshock seizures in the mouse. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 740-02904、1993.
4.2.1.1-2 参	Varia SA. Phenytoin prodrugs III : Water-soluble prodrugs for oral and/or parenteral use. J Pharm Sci 1984; 73: 1068-73.

資料番号	添付資料
4. 2. 1. 1-3 参	Wamil AW. Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures. <i>Eur J Pharmacol</i> 1994; 271: 301-8.
4. 2. 1. 1-4 参	Graziani G. Denzimol, a new anticonvulsant drug. I. General anticonvulsant profile. <i>Arzneim-Forsch/Drug Res</i> 1983; 33: 1155-60.
4. 2. 1. 1-5 参	Rundfeldt C. Phenytoin potently increases the threshold for focal seizures in amygdale-kindled rats. <i>Neuropharmacology</i> 1990; 29: 845-851.
4. 2. 1. 1-6 参	McNamara JO. Intravenous phenytoin is an effective anticonvulsant in the kindling model. <i>Annals of Neurology</i> 1989; 26: 675-8.
4. 2. 1. 1-7 参	Walton NY. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. <i>Epilepsy Res</i> 1988; 2: 79-86.
4. 2. 1. 1-8 参	McNamara J. Goodman and Gilman's 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」. 2006; 第11版. p501-525.
4. 2. 1. 1-9 参	McLean M. J. and Macdonald R. L. Multiple actions of phenytoin on mouse spinal cord neurons in cell culture. <i>J. Pharmacol. Exp. Ther</i> 1983; 227: 779-789.

4. 2. 1. 2 副次的薬理試験

資料番号	添付資料
4. 2. 1. 2-1 参	Chan SA. Fosphenytoin reduces hippocampal neuronal damage in rat following transient global ischemia. <i>Acta Neurochir (Wien)</i> 1998; 140: 175-180.
4. 2. 1. 2-2 参	Corden JJ. Dose-response effects of fosphenytoin in the middle cerebral artery occlusion (MCAO) model of focal stroke in rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 740-02986、1991.
4. 2. 1. 2-3 参	Smith RD. Pharmacology of ACC-9653 (Phenytoin prodrug). <i>Epilepsia</i> 1989; 30: S15-S21.
4. 2. 1. 2-4 参	Graziani P. Denzimol, a new anticonvulsant drug. II. General pharmacological activities. <i>Arzneim-Forsch/Drug Res</i> 1983; 33: 1161-8.
4. 2. 1. 2-5 参	Marcoux FW. Comparison of the antiarrhythmic activity of ACC-9653 and phenytoin in cardiac glycoside-induced arrhythmias in vitro and in vivo. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 740-02905、1991.
4. 2. 1. 2-6 参	Aldrete JA. Phenytoin improves hemodynamic tolerance and survival after severe hypoxia. <i>Anesth Analg</i> 1984; 63: 1021-4

4. 2. 1. 3 安全性薬理試験

資料番号	添付資料
4. 2. 1. 3-1 参	Lewandowski M. CNS evaluation of ACC-9653 and phenytoin in mice. ワーナー・ランバート社 社内資料 RR 745-01736, 1991
4. 2. 1. 3-2 参	Marcoux FW. The comparative plasma levels and hemodynamic effects of high dose infusions of ACC-9653 and phenytoin sodium in anesthetized dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 740-02906、1991.
4. 2. 1. 3-3 参	Gillis RA. Depression of cardiac sympathetic nerve activity by diphenylhydantoin. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1971; 173: 599-610.
4. 2. 1. 3-4 参	Schaffer JE. Effects of ACC-9653 and phenytoin on guinea pig right and left atria. ワーナー・ランバート社 社内資料 RR 740-02907、1991.
4. 2. 1. 3-5 参	Schaffer JE. Further studies on the effects of ACC-9653 and phenytoin on Guinea Pig atria. ワーナー・ランバート社 社内資料 RR 740-02908、1991.
4. 2. 1. 3-6 参	Caspary WF. Inhibition of intestinal calcium transport by diphenylhydantoin in rat duodenum. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol</i> 1972; 274: 146-153.

資料番号	添付資料
4. 2. 1. 3-7 参	Taguchi H. Clinical and experimental studies on folic acid deficiency due to anticonvulsants. 2. Investigation on patients receiving anticonvulsants and experimental study on the effect of diphenylhydantoin on the absorption of folic acid in rats. Acta Med. Okayama 1971; 25: 551-566.
4. 2. 1. 3-8 参	Ariel M. Effect of phenytoin on folic acid uptake in isolated intestinal epithelial cells. J Pharmacol Exp Ther 1982; 223: 224-226.
4. 2. 1. 3-9 参	Van Rees H. Folic acid and protective action of diphenylhydantoin against maximal electroshock in rats after single doses. Arch int Pharmacodyn 1983;261: 16-22

4. 1. 2. 4 薬力学的薬物相互作用試験（該当なし）

4. 2. 2 薬物動態試験

4. 2. 2. 1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	添付資料
4. 2. 2. 1-1 参	Huang Y. Chemical and radiochemical purities of [¹⁴ C] CI-982 (American Critical Care ACC-9653) synthesized by Dupont NEN. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 730-01974、1993.
4. 2. 2. 1-2 参	Miceli JJ. Simultaneous HPLC-UV assay of phenytoin and the para- and meta-hydroxy metabolites of phenytoin in whole blood. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01596、1991.
4. 2. 2. 1-3 参	Miceli JJ. HPLC/UV assay of phenytoin prodrug in whole blood. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01598、1991.
4. 2. 2. 1-4 参	Miceli JJ. HPLC-UV assay of ACC-9653 in dog plasma. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01615、1991.
4. 2. 2. 1-5 参	Miceli JJ. Simultaneous HPLC-UV assay of phenytoin and the para- and meta-hydroxy metabolites of phenytoin in dog plasma and urine. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01616、1991.

4. 2. 2. 2 吸収

資料番号	添付資料
4. 2. 2. 2-1 参	Varia SA. Phenytoin prodrugs VI : In vivo evaluation of a phosphate ester prodrug of phenytoin after parenteral administration to rats. J Pharmaceutical Sci 1984; 73: 1087-1090
4. 2. 2. 2-2 参	Miceli JJ. Pharmacokinetics and bioavailability of phenytoin and bioequivalence of ACC-9653 to phenytoin sodium after intravenous administration of ACC-9653 in dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01606、1991.
4. 2. 2. 2-3 参	Miceli JJ. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ACC-9653 and phenytoin after intravenous and intramuscular administration of ACC-9653 in dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01609、1991.
4. 2. 2. 2-4 参	Miceli JJ. Pharmacokinetics and relative bioavailability of phenytoin after intramuscular administration of phenytoin sodium and ACC-9653 in dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01601、1991.
4. 2. 2. 2-5 参	Muchohi SN. Pharmacokinetics of phenytoin following intravenous and intramuscular administration of fosphenytoin and phenytoin sodium in the rabbit. Eur J Drug Metabolism Pharmacokinetics 2002; 27: 83-89

資料番号	添付資料
4. 2. 2. 2-6 参	Miceli JJ. Single and multiple-dose pharmacokinetics of phenytoin and ACC-9653 after simultaneous intramuscular administration of phenytoin sodium and ACC-9653 in dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01619、1991.

4. 2. 2. 3 分布

資料番号	添付資料
4. 2. 2. 3-1 参	Miceli JJ. Tissue distribution study of ¹⁴ C-ACC-9653 in rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01600、1991.
4. 2. 2. 3-2 参	Wang X. A comparison of central brain (cerebrospinal and extracellular fluids) and peripheral blood kinetics of phenytoin after intravenous phenytoin and fosphenytoin. Seizure 2003; 12: 330-336
4. 2. 2. 3-3 参	Miceli JJ. Distribution and hydrolysis of intramuscular ACC-9653 and phenytoin sodium. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01611、1991.
4. 2. 2. 3-4 参	Waddell WJ. Distribution and metabolism of diphenylhydantoin- ¹⁴ C in fetal and maternal tissues of the pregnant mouse. Biochemical Pharmacology 1972; 21: 547-552
4. 2. 2. 3-5 参	Stevens MW. Placental transfer of diphenylhydantoin: Effects of species, gestational age, and route of administration. Teratology 1974; 9: 317-326
4. 2. 2. 3-6 参	Westmoreland B. Diphenylhydantoin intoxication during pregnancy. Arch Neurol 1971; 24: 158-164
4. 2. 2. 3-7 参	Fleishaker JC. In vivo evaluation in the lactating rabbit of a model for xenobiotic distribution into breast milk. J Pharmacol Exp Ther 1988; 244: 919-924
4. 2. 2. 3-8 参	Miceli JJ. Plasma protein binding interaction of ACC-9653 and carbamazepin, diazepam, phenobarbital, phenytoin and valproic acid. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01620、1991.

4. 2. 2. 4 代謝

資料番号	添付資料
4. 2. 2. 4-1 参	Chang T. Phenytoin Biotransformation. Antiepileptic drug second edition 1982: 209-226
4. 2. 2. 4-2 参	Chang T. Diphenylhydantoin. Antiepileptic drug (1972) 149-162
4. 2. 2. 4-3 参	Chow SA. Phenytoin metabolism in mice. Drug Metabolism and Disposition 1982; 10: 156-160
4. 2. 2. 4-4 参	Miceli JJ. In vitro hydrolysis of ACC-9653 by human, dog and rat blood and tissues. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01597、1991.
4. 2. 2. 4-5 参	Miceli JJ. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of phenytoin after oral administration of phenytoin sodium capsule and intramuscular administration of ACC-9653 in dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01610、1991.
4. 2. 2. 4-6 参	Chang T. Identification of 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin: A metabolite of 5, 5-diphenylhydantoin (DILANTIN) in rat urine. Analytical Letters 1972; 5: 195-202.
4. 2. 2. 4-7 参	Chang T. A 3-O-methylated catechol metabolite of diphenylhydantoin (DILANTIN) in rat urine. Research Communications in chemical pathology and pharmacology 1972; 4: 13-23.
4. 2. 2. 4-8 参	Chang T. A new metabolite of 5, 5-diphenylhydantoin (DILANTIN). Biochemi and Biophys Res Comm 1970; 38: 444-449

資料番号	添付資料
4.2.2.4-9 参	Yamazaki H. Decreases in phenytoin hydroxylation activities catalyzed by liver microsomal cytochrome P450 enzymes in phenytoin-treated rats. Drug Metabolism and Disposition 2001; 29: 427-434
4.2.2.4-10 参	Doecke CJ. Phenytoin 4-hydroxylation by rabbit liver P450 II C3 and identification of orthologs in human liver microsomes. Biochem Biophys Res Comm 1990; 166: 860-866
4.2.2.4-11 参	Frey HH. Clinical pharmacokinetics of phenytoin in the dog: A reevaluation. Am J Vet Res, 1980; 41: 1635-1638
4.2.2.4-12 参	Cusack BJ. Phenytoin pharmacokinetics in the rabbit: Evidence of rapid autoinduction. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 1987; 58: 269-272

4.2.2.5 排泄

資料番号	添付資料
4.2.2.5-1 参	Miceli JJ. Mass balance study of IV administered ¹⁴ C-ACC-9653 (¹⁴ C-FOS) in rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR 764-01608、1991.
4.2.2.5-2 参	Inaba T. Biliary excretion of diphenylhydantoin in the rat time-course studies. Drug Metabolism Disposition 1975; 3: 69-73

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

資料番号	添付資料
4.2.2.6-1 参	Fischer JH. Fosphenytoin. Clin Pharmacokint 2003; 42: 48
4.2.2.6-2 参	Woodbury DM. Phenytoin. Absorption, distribution, and excretion. Antiepileptic Drug, Third edition. 1989; 181-184
4.2.2.6-3 参	加藤隆一. 臨床薬物動態学 改訂第3版. 2003; 177-179
4.2.2.6-4 参	アレビアチン®注 250mg 添付文書 2008年1月改訂

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	添付資料
4.2.2.7-1 参	Fujise H, Nishikawa S, Yokoyama H, Kobayashi K and Ishibashi M Plasma alkaline phosphatase (ALP) in IS rats and its possible origin Jpn J Vet Sci 1984; 46: 607-614.
4.2.2.7-2 参	Watanabe D, Hori H, Ishii T, Ishigami M, Mizuguchi H, et al. Age-dependent changes in the activity of serum alkaline phosphatase in laboratory beagle dogs. J Toxicol Sci 2008; 33: 241-244.
4.2.2.7-3 参	加藤隆一、臨床薬物動態学(改訂第2版) 薬の体内動態と年齢 1998; 153-160.
4.2.2.7-4 参	Kato R, Vassanelli P, Frontino G, Chiesara E. Variation in the Activity of Liver Microsomal Drug-Metabolizing Enzymes in Rats in Relation to the Age. Biochem Pharmacol 1964; 13: 1037-51.
4.2.2.7-5 参	Kato R. Possible Role of P-450 in the Oxidation of Drugs in Liver Microsomes. J Biochem 1966; 59: 574-83.
4.2.2.7-6 参	Kato R. and Yamazoe Y. History of Drug Metabolism Research in Japan Drug Metab Rev 2000; 32: 45-79.
4.2.2.7-7 参	Imaoka S, Fujita S, Funae Y. Age-dependent expression of cytochrome P-450s in rat liver. Biochemica et Biophys Acta 1991; 1097: 187-92.

4. 2. 2. 7-8 参	Yamazoe Y, Simada M, Murayama N, Kato R. Suppression of Levels of Phenobarbital-inducible Rat Liver Cytochrome P-450 by Pituitary Hormone. J Biol Chem. 1987 ; 262 : 7423-28.
4. 2. 2. 7-9 参	Yamazoe Y, Murayama N, Shimada M. A Sex-Specific Form of Cytochrome P-450 Catalyzing Propoxycoumarin O-Depropylation and Its Identity with Testosterone 6 β -Hydroxylase in Untreated Rat Livers: Reconstitution of the Activity with Microsomal Lipids. J Biochem 1988; 104: 785-90.
4. 2. 2. 7-10 参	Yamazoe Y, Murayama N, Simada M, Kato R. Thyroid Hormone Suppression of Hepatic Levels of Phenobarbital-Inducible P-450b and P-450e and Other Neonatal P-450s in Hypophysectomized Rats. Biochim Biophys Res Commun 1989; 160: 609-14.
4. 2. 2. 7-11 参	Kamatani T, Maeda K, Yamazoe Y. Sex Difference of Cytochrome P-450 in the Rat: Purification, Characterization, and Quantitation of Constitutive Forms of Cytochrome P-450 from Liver Microsomes of Male and Female Rats. Arch. Biochem Biophys 1983; 225: 758-70.
4. 2. 2. 7-12 参	Sasamura H, Nagata K, Yamazoe Y. Effect of growth hormone on rat hepatic cytochrome P-450f mRNA: a new mode of regulation. Mol Cell Endocrinol 1990; 68: 53-60.
4. 2. 2. 7-13 参	Giacomini KM, Sugiyama Y. In Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. 2006; 66-7.
4. 2. 2. 7-14 参	Cornford EM and Cornford ME. Nutrient transport and the blood-brain barrier in developing animals. Fed Proc 1986; 45: 2065-72.
4. 2. 2. 7-15 参	Cornford EM, Pardridge WM, Braum LD, Oldendorf WH. Increased Blood-Brain Barrier Transport of Protein-Bound Anticonvulsant Drug in the Newborn. J Cerebral Blood Flow and Metab 1983; 3: 280-
4. 2. 2. 7-16 参	Kato Y, Kazuo H, Sakaguchi K, Ueno M and Horikoshi I. Age-dependent changes in phenytoin tissue distribution in rats. J Pharmacobio-Dyn 1987; 10: 166-172.

4. 2. 3 毒性試験

4. 2. 3. 1 単回投与毒性試験

資料番号	添付資料
4. 2. 3. 1-1 参	Lewandowski ME. Acute toxicity of ACC-9653 and phenytoin in mice by 30-minute intravenous infusion. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01722, 1991
4. 2. 3. 1-2 参	Lewandowski ME. Comparison of the acute intravenous toxicity of ACC-9653 and phenytoin by 30-minute infusion in rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01727, 1991
4. 2. 3. 1-3 参	Lewandowski M. Comparison of the acute intravenous toxicity of ACC-9653 and phenytoin in rats by bolus injection. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01726, 1991
4. 2. 3. 1-4 参	Lewandowski M. Comparison of the acute intravenous toxicity of ACC-9653 and phenytoin in beagle dogs by 30-minute infusion. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01729, 1991
4. 2. 3. 1-5 参	Lewandowski M. Comparison of the acute intravenous toxicity of ACC-9653 and phenytoin in beagle dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01728, 1991

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.2-1 参	Mahe RW. Seven day intravenous dose-ranging study with ACC-9653 in CD rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01730, 1991
4.2.3.2-2 参	Blair M. Two-week intravenous toxicity study of ACC-9653 in rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01732, 1991
4.2.3.2-3 参	Walker RM. Four-week daily repeated dose intravenous toxicity study of CI-982 in rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR250-01648, 1992
4.2.3.2-4 参	Buckley KA. Plasma and whole blood phenytoin (CI-73) concentrations from samples collected during week 3 of a 4-week CI-982 daily repeated dose toxicity study in rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0764-01826, 1992
4.2.3.2-5 参	Mahe RW. Seven day intravenous dose-ranging study with ACC-9653 in beagle dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01731, 1991
4.2.3.2-6 参	Blair M. Two-week intravenous toxicity study of ACC-9653 in dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01733, 1991
4.2.3.2-7 参	Deats P. Four-week intravenous toxicity study of CI-982 in Beagle dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01970, 1992
4.2.3.2-8 参	Buckley KA. Plasma and whole blood phenytoin (CI-73) concentrations from samples collected during week 2 of a 4-week CI-982 daily repeated dose toxicity study in dogs. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0764-01827, 1992

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro 試験

資料番号	添付資料
4.2.3.3.1-1 参	Kropko ML. Standard AMES bacterial mutagenicity assay of CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01958, 1992
4.2.3.3.1-2 参	Monteith DK. In vitro mutation assay of CI-982 in V79 Chinese hamster lung cells. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01935, 1992
4.2.3.3.1-3 参	Monteith DK. In vitro structural chromosome aberration assay of CI-982 in V79 Chinese hamster lung cells. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-02101, 1993

4.2.3.3.2 In vivo 試験

資料番号	添付資料
4.2.3.3.2-1 参	Krishna G. Mouse micronucleus study of CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01898, 1991

4.2.3.4 がん原性試験 (該当なし)

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	添付資料
4.2.3.5.1-1 参	Mahe RW. Fourteen day intramuscular dose-ranging study with ACC-9653 in CD Sprague Dawley rats. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01745, 1991
4.2.3.5.1-2 参	Henck JW. Intramuscular fertility and general reproduction study in male rats with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-02042, 1993
4.2.3.5.1-3 参	Buckley KA. Plasma phenytoin (CI-73) concentrations in male rats on study days 0 and 73 following intramuscular treatment with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0764-01828, 1992

資料番号	添付資料
4.2.3.5.1-4 参	Dostal LA. Intramuscular fertility and general reproduction study in female rats with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-02092, 1993
4.2.3.5.1-5 参	Buckley KA. Plasma phenytoin (CI-73) concentrations in female rats following intramuscular treatment with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0764-01908, 1993

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	添付資料
4.2.3.5.2-1 参	Petrere JA. Exploratory intravenous study in rats with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0745-01843, 1991
4.2.3.5.2-2 参	Brown S. Intravenous dose range-finding study in pregnant rats with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01859, 1991
4.2.3.5.2-3 参	Petrere JA. Two-phase intravenous teratology study in rats with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01973, 1992
4.2.3.5.2-4 参	Krcmarik CS. Plasma phenytoin concentrations during a two-phase intravenous developmental toxicity study in rats with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0764-01736, 1991
4.2.3.5.2-5 参	Petrere JA. Exploratory intravenous study in rabbits with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0745-01844, 1991
4.2.3.5.2-6 参	Petrere JA. Intravenous dose range-finding study in pregnant rabbits with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01871, 1991
4.2.3.5.2-7 参	Petrere JA. Intravenous teratology study in rabbits with CI-982. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01931, 1992
4.2.3.5.2-8 参	Buckley KA. Plasma phenytoin (CI-73) concentrations in female rabbits following CI-982 intravenous administration on gestation day 6 through 18. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0764-01812, 1992

4.2.3.5.3 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

資料番号	添付資料
4.2.3.5.3-1 参	Henck JW. Perinatal-postnatal study in rats with CI-982 given intravenously. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-02071, 1993
4.2.3.5.3-2 参	Buckley KA. Plasma phenytoin (CI-73) concentrations in female rats following CI-982 intravenous administration on gestation day 15 through lactation day 20. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR-MEM0764-01821, 1992

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 (該当なし)

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	添付資料
4.2.3.6-1 参	Lewandowski ME. Comparison of the venous and perivascular irritation of ACC-9653 and sodium phenytoin formulations in rabbits. ワーナー・ランバート社 社内資料. RR745-01724, 1991

4.2.3.7 その他の毒性試験 (該当なし)

4.3 参考文献 (該当なし)

第5部 臨床試験報告書

5.1 第5部目次

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	添付資料
5.2	臨床試験一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 (該当なし)

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.1.2-1	健康成人男性における NPC-06 (ホスフェニトインナトリウム) とフェニトインナトリウムの静脈内投与時の薬物動態比較並びに安全性及び忍容性の確認 (NPC-06-1) 治験実施期間: 2008年8月18日-2008年11月13日 報告日: 2010年5月18日 (修正日: 2011年3月8日)
5.3.1.2-2 参	健康成人におけるホスフェニトインナトリウム静脈内投与後のフェニトインの絶対的バイオアベイラビリティ (Study 982-02) 報告書タイトル: Absolute Bioavailability of Phenytoin after Intravenous ACC-9653 Administration to Healthy Male Volunteers, 9653-86-02. 報告書番号: RR 744-00025 報告日: 1991年1月18日
5.3.1.2-3 参	健康成人にホスフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの薬物動態及び忍容性プロフィールに対する無作為化、二重盲検、プラセボ及びフェニトインナトリウム対照単回投与試験 (Study 982-20) 報告書タイトル: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Dilantin®-Controlled, Single-Dose Study of the Pharmacokinetic and Tolerance Profiles of Intravenous Fosphenytoin Sodium (CI-982) in Healthy Subjects (Protocol 982-20-0). 報告書番号: RR 744-00143 報告日: 1994年3月15日
5.3.1.2-4 参	健康成人にホスフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの薬物動態プロフィール及び忍容性に対する無作為化、非盲検、フェニトイン対照、単回投与試験 (Study 982-24) 報告書タイトル: A Randomized, Nonblind, Dilantin®-Controlled, Single-Dose Study of the Pharmacokinetic Profile and Tolerance of Intravenous Fosphenytoin Sodium (CI-982) in Healthy Subjects (Protocol 982-24-0). 報告書番号: RR 744-00152 報告日: 1994年3月25日

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 (該当なし)

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	添付資料
5.3.1.4-1	ヒト血漿中 Fosphenytoin 及び Phenytoin の定量法バリデーション試験 (日本) 試験番号: NB08101V 報告日: 2009年4月3日

資料番号	添付資料
5.3.1.4-2	ヒト血漿ろ液中ホスフェニトイン及びフェニトインの定量法バリデーション試験 (日本) 試験番号：NB08102V 報告日：2009年4月22日
5.3.1.4-3 参	ヒト血漿中ホスフェニトイン及びフェニトインの定量法バリデーションと HPLC 分析 報告書タイトル：Method validation and HPLC analysis of fosphenytoin and phenytoin in human plasma (Pharmaco analytical laboratory method LC108) 報告書番号：RR 764-02106 報告日：1994年1月13日
5.3.1.4-4 参	ヒト血漿ろ液中ホスフェニトイン及びフェニトインの定量法バリデーションと HPLC 分析 報告書タイトル：Method validation and HPLC analysis of phenytoin in human plasma ultrafiltrate (Pharmaco analytical laboratory method LC99.1) 報告書番号：RR 764-02105 報告日：1994年1月13日
5.3.1.4-5 参	ヒト尿中ホスフェニトインの定量法バリデーションと HPLC 分析 報告書タイトル：Method validation and HPLC analysis of fosphenytoin in human urine (Pharmaco analytical laboratory method LC115) 報告書番号：RR 764-02108 報告日：1994年1月13日
5.3.1.4-6 参	ヒト尿中フェニトインの定量法バリデーションと HPLC 分析 報告書タイトル：Method validation and HPLC analysis of phenytoin in human urine (Pharmaco analytical laboratory method LC116) 報告書番号：RR 764-02106 報告日：1994年1月13日
5.3.1.4-7 参	ヒト尿中 p-HPPH の定量法バリデーションと HPLC 分析 報告書タイトル：Method validation and HPLC analysis of 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in human urine (Pharmaco analytical laboratory method LC117) 報告書番号：RR 764-02109 報告日：1994年1月13日
5.3.1.4-8 参	ヒト血漿中フェニトイン免疫測定法の交差反応 報告書タイトル：Cross-reactivity of fosphenytoin in 2 human plasma phenytoin immunoassays 報告書番号：RR 764-02074 報告日：1994年4月4日
5.3.1.4-9	「NPC-06 第Ⅲ相試験-安全性、有効性及び薬物動態の検討-」におけるヒト血漿中ホスフェニトイン及びフェニトインの濃度測定 (総濃度) 試験番号：NB09026D 報告日 2010年3月26日
5.3.1.4-10	「NPC-06 第Ⅲ相試験-安全性、有効性及び薬物動態の検討-」におけるヒト血漿中ホスフェニトイン及びフェニトインの濃度測定 (遊離濃度) 試験番号：NB09027D 報告日 2010年3月26日

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.2.1-1 参	In vitro ヒト血漿蛋白結合におけるホスフェニトイン及びフェニトインの特性検討 報告書タイトル: Characterization of fosphenytoin and phenytoin human plasma protein binding in vitro 試験番号: RR 764-02124 報告日: 1994年4月27日

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 (該当なし)

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 (該当なし)

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.3.1-1 参	健康成人にホスフェニトインナトリウムを複数用量投与したときの忍容性、単施設試験 (Study 982-01) 報告書タイトル: A Dose Ranging Tolerance Study of CI-982 in Healthy Volunteers: A Single Center Study. 報告書番号: RR 744-00024 (中間報告書) 報告日: 1991年1月18日 報告書番号: RR 724-00191 報告日: 1993年9月24日
5.3.3.1-2 参	健康成人におけるホスフェニトインナトリウムの静脈内漸増投与速度に対する安全性及び忍容性試験 (Study 982-03) 報告書タイトル: Safety and Tolerance to Increasing Infusion Rates of ACC-9653 (Phenytoin Prodrug) Administered as a Bolus Dose to Healthy Human Volunteers, 9653-86-03. RR 744-00026, Jan 18, 1991 and 報告書番号: RR 724-00192 報告日: 1993年9月28日
5.3.3.1-3 参	健康成人において5つの異なる投与速度でホスフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの薬物動態及び忍容性プロフィールに対する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増単回投与試験 (Study 982-18) 報告書タイトル: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Rising Single-Dose Study of the Pharmacokinetic and Tolerance Profiles of Intravenous Fosphenytoin Sodium (CI-982) Administered at Five Different Infusion Rates to Healthy Subjects (Protocol 982-18-0). 報告書番号: RR 744-00086 報告日: 1994年3月22日
5.3.3.1-4 参	健康成人にホスフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの非盲検、単回投与、薬物動態試験 (Study 982-27) 報告書タイトル: Report of a Nonblind, Single-Dose Pharmacokinetic Study of Intravenous Fosphenytoin Sodium (CI-982) in Healthy Subjects (Protocol 982-27-0). 報告書番号: RR 744-00278 報告日: 1996年4月9日

資料番号	添付資料
5.3.3.1-5 参	健康成人にホスフェニトインナトリウム及びフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの安全性及び薬物動態に対する二重盲検、プラセボ対照試験 (Study 982-12 : 中止) 報告書タイトル : A Double-Blind, Placebo-controlled, Safety and Pharmacokinetic Study in Healthy Subjects of Intravenous Fosphenytoin (CI-982) and Intravenous Dilantin (Protocol 982-12). 報告書番号 : RR 724-00162 報告日 : 1992年6月1日
5.3.3.1-6 参	健康成人にホスフェニトインナトリウム及びフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態に対する二重盲検、プラセボ対照試験 (Study 982-17 : 中止) 報告書タイトル : A Double-Blind, Placebo-Controlled, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of Intravenous Fosphenytoin (CI-982) and Intravenous Dilantin in Healthy Subjects (Protocol 982-17). 報告書番号 : RR 724-00159 報告日 : 1992年6月1日

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.3.2-1 参	経口フェニトイン薬で長期単剤療法を受けているてんかん患者におけるホスフェニトインナトリウムの静脈内及び筋肉内投与後のフェニトイン濃度の評価 (Study 982-05) 報告書タイトル : Evaluation of Phenytoin Levels after IM and IV ACC-9653 Administration in Epileptic Patients on Chronic Oral Dilantin Monotherapy, (Protocol 9653-86-05 or 982-05). 報告書番号 : RR 720-03273 報告日 : Sep 23, 1993.
5.3.3.2-2 参	血清中フェニトイン濃度が治療域にある患者に安定同位体標識ホスフェニトインナトリウムを投与したときのフェニトインの絶対的バイオアベイラビリティ (Study 982-10) 報告書タイトル : Absolute Bioavailability of Phenytoin from CI-982 in Patients with Therapeutic Serum Phenytoin Concentrations using Stable Isotope Techniques, 9653-87-10. 報告書番号 : RR 744-00030 報告日 : 1991年1月18日

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.3.3-1 参	腎及び肝疾患患者にホスフェニトインナトリウムを投与したときのフェニトインへの変換における腎及び肝疾患患者と健康成人との比較 (Study 982-07) 報告書タイトル : Conversion of CI-982 to Phenytoin to Patients with Renal or Hepatic Disease Compared to Healthy Subjects - A Pilot Study, 9653-87-07. 報告書番号 : RR 744-00029 報告日 : 1991年1月18日

5. 3. 3. 4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	添付資料
5. 3. 3. 4-1 参	健康成人におけるホスフェニトインナトリウムとジアゼパムの薬物相互作用に対する薬物動態評価 (Study 982-11) 報告書タイトル : Evaluation of the Pharmacokinetic Interaction between Diazepam and CI-982 in Healthy Male Volunteers, 9653-87-11. 報告書番号 : RR 744-00031 報告日 : 1991 年 1 月 18 日

5. 3. 3. 5 ポピュレーション PK 試験報告書 (該当なし)

5. 3. 4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5. 3. 4. 1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書 (該当なし)

5. 3. 4. 2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書 (該当なし)

5. 3. 5 有効性及び安全性試験報告書

5. 3. 5. 1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	添付資料
5. 3. 5. 1-1 参	脳外科手術前後の患者にホスフェニトインナトリウム及びフェニトインナトリウムを静脈内反復投与したときの忍容性及び安全性に対する二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同臨床試験 (Study 982-15) 報告書タイトル : A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Tolerance and Safety of Multiple Doses of Intravenously Administered Fosphenytoin Sodium (CI-982) versus Dilantin® Parenteral in Neurosurgery Patients (Protocol 982-015). 報告書番号 : RR 720-03304 報告日 : 1994 年 3 月 10 日
5. 3. 5. 1-2 参	フェニトインナトリウムの負荷投与を必要とする患者におけるホスフェニトインナトリウム及びフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの安全性と忍容性を比較する二重盲検、並行群間、単回投与、多施設共同試験 (Study 982-21) 報告書タイトル : A Double-Blind, Parallel-Group, Single-Dose, Multicenter Study Comparing the Safety and Tolerance of Intravenously Administered Fosphenytoin (CI-982) versus Dilantin® Parenteral in the Treatment of Patients Requiring a Loading Dose of Phenytoin (Protocol 982-021). 報告書番号 : RR 720-03256 報告日 : 1993 年 8 月 30 日
5. 3. 5. 1-3 参	フェニトインナトリウムの負荷投与を必要とする患者にホスフェニトインナトリウムとフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態に対する二重盲検、並行群間、単回投与、多施設共同試験 (Study 982-26) 報告書タイトル : A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Multicenter, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of Intravenous Fosphenytoin (Cerebyx®) versus Intravenous Dilantin® in Patients Requiring a Loading Dose of Phenytoin (982-026). 報告書番号 : RR 720-03508 報告日 : 1996 年 12 月 26 日

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.2-1	NPC-06 第Ⅲ相試験－安全性、有効性及び薬物動態の検討－ (NPC-06-2) 治験実施期間：2009年5月12日-2010年2月22日 報告日：2010年6月9日（修正日：2011年3月8日）
5.3.5.2-2 参	けいれん性全般てんかん重積状態の患者の救急治療としてホスフェニトインナトリウムを静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態に対する非盲検、投与速度漸増、多施設共同試験 (Study 982-16) 報告書タイトル：Report of an Ongoing, Open-Label, Rate-Escalation, Multicenter Study to Assess Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of Intravenously Administered Fosphenytoin Sodium (CI-982) in the Acute Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus (Protocol 982-016). 報告書番号：RR720-03440 報告日：1995年2月10日
5.3.5.2-3 参	新生児から小児のてんかん患者にホスフェニトインナトリウムを静脈内又は筋肉内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態に対する非盲検、反復投与試験 (Study 982-28) 報告書タイトル：An Open-Label, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of Intravenous and Intramuscular Fosphenytoin (Cerebyx®) in Children (Protocol 982-28). 報告書番号：RR 720-03794 報告日：1998年10月21日

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.3-1 参	小児に対するホスフェニトイン治療のためのエキスパートレポート 報告書タイトル：Clinical expert's report for fosphenytoin therapy in pediatric patients 報告書番号：RR-REG 720-04196 報告日：1999年9月2日
5.3.5.3-2 参	ホスフェニトイン臨床試験の薬物動態に関するメタアナリシス 報告書タイトル：Pharmacokinetic meta analysis of fosphenytoin clinical trials 報告書番号：RR-X 764-02114 報告日：1994年6月1日

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	添付資料
5.3.5.4-1 参	健康成人にホスフェニトインナトリウムを筋肉内投与した時のフェニトインの絶対的バイオアベイラビリティ (Study 982-06) 報告書タイトル：Absolute Bioavailability of Phenytoin after Intramuscular CI-982 Administration to Healthy Volunteers, 9653-86-06. 報告書番号：RR 744-00028 報告日：1991年1月18日

資料番号	添付資料
5.3.5.4-2 参	てんかん患者又は脳外科手術を受けた患者に経口フェニトイン薬に代えてホスフェニトインナトリウムを筋肉内反復投与したときの忍容性と安全性に対する 5 日間、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、多施設共同臨床試験 (Study 982-13) 報告書タイトル : A 5-Day, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Tolerance and Safety of Multiple Doses of Intramuscularly Administered Fosphenytoin Sodium (CI-982) Substituted for Oral Dilantin® in Epilepsy or Neurosurgery Patients (Protocol 982-013). 報告書番号 : RR 720-03148 報告日 : 1993 年 1 月 8 日
5.3.5.4-3 参	脳外科手術で入院中の患者にホスフェニトインナトリウムを筋肉内反復投与したときの安全性及び忍容性に対する非盲検、多施設共同臨床試験 (Study 982-14) 報告書タイトル : Open-Label, Multicenter Study of the Safety and Tolerance of Intramuscularly-Administered, Multiple-Dose Fosphenytoin in Hospitalized Neurosurgery Patients (Protocol 982-014). 報告書番号 : RR 720-03224 報告日 : 1993 年 7 月 19 日
5.3.5.4-4 参	フェニトインナトリウムの負荷投与を必要とする患者にホスフェニトインナトリウムの負荷用量を筋肉内に投与したときの安全性及び忍容性を評価する非盲検、多施設共同試験 (Study 982-22) 報告書タイトル : An Open-Label, Multicenter Study Assessing the Safety and Tolerance of an Intramuscularly Administered Loading Dose of Fosphenytoin (CI-982) in Patients Requiring a Loading Dose of Phenytoin (Protocol 982-022). 報告書番号 : RR 720-03345 報告日 : 1993 年 12 月 14 日

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	添付資料
5.3.6-1 参	Fosphenytoin Sodium Clinical Expert Report Benefit-Risk Assessment
5.3.6-2 参	Periodic safety update report fosphenytoin (23 August 2007) 報告日 : 2007 年 8 月 24 日
5.3.6-3 参	Summary bridging report fosphenytoin (23 August 2007) 報告日 : 2007 年 8 月 24 日

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	添付資料
5.3.7-1	国内被験者データ一覧表
5.3.7-2 参	外国被験者データ一覧表

5.4 参考文献

5.4.1 臨床に関する概括評価 (2.5) で引用した文献

資料番号	添付資料
5.4.1-1 参	Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. Recommendations for usage. JAMA. 1983 Feb 11;249(6):762-5.
5.4.1-2 参	Hayes AG, Chesney TM. Necrosis of the hand after extravasation of intravenously administered phenytoin. J Am Acad Dermatol 1993;28:360-3.

資料番号	添付資料
5. 4. 1-3 参	Hanna DR. Purple glove syndrome: a complication of intravenous phenytoin. J Neurosci Nurs 1992;24(6):340-5.
5. 4. 1-4 参	O' Brien TJ, Cascino GD, So EL, Hanna DR. Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. Neurology 1998;51:1034-9.
5. 4. 1-5 参	Spengler RF, Arrowsmith JB, Kilarski DJ, et.al. Severe soft-tissue following intravenous infusion of phenytoin. Arch Intern Med 1988;148:1329-33.
5. 4. 1-6 参	Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL A. Prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. Epilepsia 2001;49(9):1156-9
5. 4. 1-7 参	第9回未承認薬使用問題検討会 ワーキンググループ検討結果報告書(平成18年7月28日)
5. 4. 1-8 参	山田 了士, 森本 清, 大月 健郎. 向精神薬開発の最近の動向(4)-抗てんかん薬:作用機序と最近の開発動向. 日本神経精神薬理学雑誌 1996 ; 16(5) 151-159
5. 4. 1-9 参	Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition Chapter 363. Seizures and Epilepsy, 2008.
5. 4. 1-10 参	Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures: from the Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Epilepsia 1981;22:489-501.
5. 4. 1-11 参	Shorvon S.: Status Epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1994. pp.198-203
5. 4. 1-12 参	Lowenstein DH, Alldredge BK: Status Epilepticus. N Eng J Med 1998;338:970-6
5. 4. 1-13 参	Meldrum BS. (1982) Pathophysiology. In: A Textbook of Epilepsy (Laidlaw J. and Richens A., Eds), pp. 456-487.
5. 4. 1-14 参	Holmes GL. Diagnosis and Management of Seizures in Children. Philadelphia: Saunders;1987. p.262-76.
5. 4. 1-15 参	DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al.: A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46:1029-35.
5. 4. 1-16 参	Hesdorffer DC, Logroscino G, et al.: Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology 1998;50:735-41.
5. 4. 1-17 参	Bleck TP. (1991) Review Convulsive disorder: Status epilepticus. In: A textbook of Clinical Neuropharmacology;14(3), pp.191-8.
5. 4. 1-18 参	Hauser WA. Status epilepticus: frequency, etiology, and neurological sequelae. Adv Neurol. 1983;34:3-14.
5. 4. 1-19 参	Celesia GG: Modern concepts of status epilepticus. JAMA 1976;235:1571-4.
5. 4. 1-20 参	大塚頌子他. 日本におけるてんかん重積状態の年間発生率に関する検討: 第1報. 厚生労働省科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成15年度総括・分担研究報告書. 2004:13-5.
5. 4. 1-21 参	大塚頌子他. 日本におけるてんかん重積状態の年間発生率に関する検討: 第2報. 厚生労働省科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成16年度総括・分担研究報告書. 2005:9-11.
5. 4. 1-22 参	大澤真木子(班長) 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案) - よりよい治療法を求めて-小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究研究班(H14-小児-004) 2005.3.27版 (Version 8.2)
5. 4. 1-23 参	Corseillis JAN, Bruton CJ.: Neuropathology of status epilepticus in human. In:Delgado-Escucta AV, Washington CG, Treiman DM, Porter RJ, eds. Advances in neurology. Vol.34. Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment. New York: Raven Press, 1983:129-39.

資料番号	添付資料
5. 4. 1-24 参	Sloviter RS. : “Epilkeptic” brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. <i>Brain Res Bull</i> 1983;10:675-97
5. 4. 1-25 参	Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates: ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. <i>Arch Neurol</i> 1973;28:10-7.
5. 4. 1-26 参	Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage: prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. <i>Arch Neurol</i> 1973;29:82-7.
5. 4. 1-27 参	Aicardi J, Chevrie JJ. : Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. <i>Epilepsia</i> 1970;11(2):187-97.
5. 4. 1-28 参	奥村彰久、夏目淳、祖父江文子、糸見世子、加藤徹、鈴木基正、他. てんかん重積状態の現状調査. <i>小児科臨床</i> . 2006;59(9):1938-42.
5. 4. 1-29 参	久郷敏明. 第 4 節 てんかん発作重積状態. In: てんかん学の臨床. 東京: 星和書店; 1996. p. 86-93.
5. 4. 1-30 参	Browne TR, Holmes GL. 松浦雅人 訳. てんかんハンドブック. 第 2 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2004. pp.255-77.
5. 4. 1-31 参	Editors of Merck Manual: Neurologic disorders, Seisure disorders, Merck Manual 18 th edition
5. 4. 1-32 参	Spencer SS. 426 Seizures and epilepsy. <i>Cecil Textbook of Medicine</i> 23 rd Edition pp2676-87.
5. 4. 1-33 参	The Status Epilepticus Working Party: The treatment of convulsive status epilepticus in children. <i>Arch Dis Child</i> 2000;83:415-9.
5. 4. 1-34 参	日本神経学会神経疾患治療ガイドライン てんかん治療ガイドライン 2010. 第 8 章. てんかん重積状態. 医学書院 2010 pp.72-85
5. 4. 1-35 参	Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, Matsuo F, Sharp GB, Conry JA, Bergen DC, Bell WE. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. <i>N Engl J Med</i> . 1998 Jun 25;338(26):1869-75.
5. 4. 1-36 参	Haut SR. : Seizure clustering. <i>Epilepsy Behav</i> . 2006 Feb;8(1):50-5.
5. 4. 1-37 参	Rose AB, McCabe PH, Gilliam FG, Smith BJ, Boggs JG, Ficker DM, Moore JL, Passaro EA, Bazil CW; Consortium for Research in Epilepsy. Occurrence of seizure clusters and status epilepticus during inpatient video-EEG monitoring. <i>Neurology</i> . 2003 Mar 25;60(6):975-8.
5. 4. 1-38 参	Sillanpää M, Schmidt D. Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy. <i>Brain</i> . 2008;938-44.
5. 4. 1-39 参	Haut SR, Shinnar S, Moshé SL. Seizure clustering: risks and outcomes. <i>Epilepsia</i> . 2005 Jan;46(1):146-9.
5. 4. 1-40 参	Haut SR, Swick C, Freeman K, Spencer S. :Seizure clustering during epilepsy monitoring. <i>Epilepsia</i> . 2002 Jul;43(7):711-5.
5. 4. 1-41 参	大澤真木子、林北見ら. 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究: けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について (後方視的多施設共同研究). 厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) 平成 14 年度総括・分担研究報告書. 2003;56-63.
5. 4. 1-42 参	Mitchell WG. Status epilepticus and acute repetitive seizures in children, adolescents, and young adults: etiology, outcome, and treatment. <i>Epilepsia</i> . 1996;37 Suppl 1:S74-80.
5. 4. 1-43 参	Haut SR, Shinnar S, Moshé SL, O’Dell C, Legatt AD. The association between seizure clustering and convulsive status epilepticus in patients with intractable complex partial seizures. <i>Epilepsia</i> . 1999 Dec;40(12):1832-4.

資料番号	添付資料
5.4.1-44 参	Haut SR, Lipton RB, LeValley AJ, Hall CB, Shinnar S. : Identifying seizure clusters in patients with epilepsy. <i>Neurology</i> . 2005;25;65(8):1313-5.
5.4.1-45 参	Bebin EM. Additional modalities for treating acute seizures in children: overview. <i>J Child Neurol</i> . 1998 Oct;13 Suppl 1:S23-6; discussion S30-2.
5.4.1-46 参	Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, Lampl Y. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2008 Nov;118(5):296-300.
5.4.1-47 参	Shafer PO. New therapies in the management of acute or cluster seizures and seizure emergencies. <i>J Neurosci Nurs</i> . 1999 Aug;31(4):224-30.
5.4.1-48 参	Wallis W, Kutt H, McDowell F. Intravenous diphenylhydantoin in treatment of acute repetitive seizures. <i>Neurology</i> . 1968 Jun;18(6):513-25.
5.4.1-49 参	Matthew E, Sherwin AL, Welner SA, et al: Seizures following intracranial surgery: Incidence in the first post-operative week. <i>Canadian Journal of Neurological Science</i> 1980;7(4): 285-90.
5.4.1-50 参	Foy PM, Copeland GP, Shaw MDM: The natural history of postoperative seizures. <i>Acta Neurochirurgica</i> 1981;57: 15-22.
5.4.1-51 参	Shaw MDM, Foy PM: Epilepsy after craniotomy and the place of prophylactic anticonvulsant drugs: Discussion paper. <i>J R Soc Med</i> 1991;84:221-3.
5.4.1-52 参	Weiss GH, Feeney DM, Caveness WF, et al: Prognostic factors for the occurrence of posttraumatic epilepsy. <i>Arch Neurol</i> 1983;40:7-10.
5.4.1-53 参	Jannett B: Epilepsy after non-missile head injuries. 2nd ed, Year book medical publisher Chicago, 1975.
5.4.1-54 参	日本神経外傷学会 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会：重症頭部外傷治療・管理のガイドライン第2版 3. ICU 管理 3.13 抗てんかん薬. <i>神経外傷</i> 2006;23(suppl):1-51.
5.4.1-55 参	Salazar AM, Jabbari B, Vance CV, et al: Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates; A report of the Vietnam head injury study. <i>Neurology</i> 1985;35:1406-14.
5.4.1-56 参	杉山健、秀野武彦他：頭部外傷急性期における抗てんかん剤予防投与。 <i>Neurosurg Emaerg</i> 2007;12:38-42.
5.4.1-57 参	Pagni CA: Posttraumatic epilepsy: Incidence and prophylaxis. <i>Acta Neurochirurgica</i> 1990;Suppl 50:38-47.
5.4.1-58 参	小林正人、大平貴之、石原雅行、他：外傷性てんかんの危険因子と抗痙攣剤の効果に関する臨床的調査－多施設共同研究－。 <i>脳神経</i> 1997; 49(8): 723-7.
5.4.1-59 参	The brain trauma foundation. The American Association of Neurological Surgeon. The Joint section on neurotrauma and critical care. Role of antiseizure prophylaxis following head injury. <i>J Neurotrauma</i> 2000;17:549-53.
5.4.1-60 参	Servit Z, Musil F. :Prophylactic treatment of posttraumatic epilepsy: Results of a long-term follow up in Czechoslovakia. <i>Epilepsia</i> 1981;22:315-20.
5.4.1-61 参	Wohns RNW, Wyler AR. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. <i>J Neurosurg</i> 1979;60:467-72.
5.4.1-62 参	Young J, Rapp PR, et al. : Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late post-traumatic seizures. <i>J Neurosurg</i> 1983;58:236-41.
5.4.1-63 参	Temkin NR, : Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. <i>Epilepsy Currents</i> 2002;2(4):105-7.
5.4.1-64 参	Temkin NR, Dikmen SS, et al. : A randomized double-blind study of phenytoin for prevention of post-traumatic seizures. <i>N Engl J Med</i> 1990;323:497-502.
5.4.1-65 参	本多 裕, 西原カズヨ. フェニトインの薬理と臨床. <i>神経精神薬理</i> 1981; 3(9):627-652.
5.4.1-66 参	Cranford RE, Leppik IE, Patrick BK, et al. Intravenous phenytoin in acute seizure disorders. <i>Neurology</i> 1979;29:1474-9.

資料番号	添付資料
5.4.1-67 参	McWilliam PKA, Leeds MB. IV phenytoin sodium in continuous convulsions in children. Lancet 1958;2:1147-9.
5.4.1-68 参	Wilder BJ, Ramsay RE, Willmore LJ, et al. Efficacy of intravenous phenytoin in treatment of status epilepticus: Kinetics of central nervous system penetration. Ann Neurol 1977;1:511-8.
5.4.1-69 参	Varia SA, Schuller S, Sloan KB. Phenytoin prodrugs III:Water-soluble prodrugs for oral and/or parenteral use. J Pharm Sci 1984;73(8):1068-73.
5.4.1-70 参	Browne TR. Intravenous phenytoin: cheap but not necessarily a bargain. Neurology. 1998;51(4):942-3.
5.4.1-71 参	Snelson C, Dieckman B. Recognizing and managing purple glove syndrome. Crit Care Nurse. 2000;20(3):54-61.
5.4.1-72 参	木戸日出喜. 抗てんかん薬の髄液内、唾液内濃度の血清内濃度に対する比率の検討 -てんかん患者における Phenytoin、Phenobarbital、Valproic Acid、Primidone の濃度について- 精神神経学雑誌 1982 ; 84 : 661-679.
5.4.1-73 参	Troupin, A.S., Friel,P. Anticonvulsant level in saliva, serum and cerebrospinal fluid. Epilepsia 1975; 16: 223-7.
5.4.1-74 参	Vajda, F., Williams, F.M., Davidson, S. et al.: Human brain, cerebrospinal fluid and plasma concentrations of diphenylhydantoin and phenobarbital. Clin. Pharmacol. Therap 1974; 15: 597-603.
5.4.1-75 参	Sherwin, A.L., Eisen, A.A. and Sokolowsy, C.D. anticonvulsant drugs in human epileptogenic brain. Correlation of phenobarbital and diphenylhydrantoin levels with plasma. Arch Nerol. 1973; 29: 73-7.
5.4.1-76 参	Houghton, C.W., Richens, A., Toseland, P.A. et al. Brain concentrations of phenytoin, phenobarbitone and primidone in epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1975; 9: 73-8.
5.4.1-77 参	横地健治、山口正史、千葉寛、田淵徹、我妻堯. 抗けいれん剤 (phenobarbital、phenytoin、valproic acid) の胎盤移行および新生児における薬物動態. 日本新生児学会雑誌. 1981; 17 : 325-332.
5.4.1-78 参	鈴木喜八郎、兼子直、佐藤時治郎、工藤伸也、桜田高、木村英一. 抗てんかん剤母乳内濃度. 周産期医学. 1979; 9 : 1259-1264.
5.4.1-79 参	Veronese ME, Mackenzie PI etc. Tolbutamide and phenytoin hydroxylations by cDNA-expressed human liver cytochrome P450 2C9. Biochem Biophys Res Commun 1991; 175: 1112-8.
5.4.1-80 参	Bajpai M. Roles of Cytochrome P4502C9 and Cytochrome P4502C19 in the Stereoselective Metabolism of Phenytoin to Its Major Metabolite (Short communication). Drug metabolism and disposition. 1996; 24: 1401-3.
5.4.1-81 参	Nasu K, Kubota T, Ishizuka T: Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. Pharmacogenetics 1997; 7: 405-409.
5.4.1-82 参	Kubota T, Chiba K, Ishizuka T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Therap. 1996; 60: 661-6.
5.4.1-83 参	加藤隆一著：臨床薬物動態学-臨床薬理学・薬物療法の基礎として- (改訂第3版)、pp63-76、株式会社南江堂、2003年
5.4.1-84 参	MacKichan JJ. Influence of Protein Binding and Use of Unbound(free) Drug Concentrations. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, ed. Applied Pharmacokinetics, Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Vancouver, WA: Applied therapeutic, Inc 1992: 5-1 to 5-48.
5.4.1-85 参	Faucette SR, Wang H, Hamilton GA, Jolley SL, Gilbert D, Lindley C, Yan B, Negishi M, LeCluyse EL. Regulation of CYP2B6 in primary human hepatocytes by prototypical inducers. Drug Metab Dispos. 2004 Mar;32(3):348-58.
5.4.1-86 参	添付文書「アレビアチン注 250mg」2010年7月改訂 (第12版)

資料番号	添付資料
5.4.1-87 参	Kutt H, Winters W, Kokenge R, McDowell F. Diphenylhydantoin Metabolism, Blood Levels, and Toxicity. Arch Neurol. 1964;11(6):642-8.
5.4.1-88 参	Gellerman GL, Martinez C. Fatal ventricular fibrillation following intravenous sodium diphenylhydantoin therapy. JAMA 1967;200(4):337-8.
5.4.1-89 参	Russell MA, Bousvaros G. Fatal results from diphenylhydantoin administered intravenously. JAMA 1968;206(9):2118-9.
5.4.1-90 参	Unger AH, Sklaroff HJ. Fatalities following intravenous use of sodium diphenylhydantoin for cardiac arrhythmias. Report of two cases. JAMA 1967;200(4):335-6.
5.4.1-91 参	Voigt GC. Death following intravenous sodium diphenylhydantoin (Dilantin). Johns Hopkins Med J 1968;123(4):153-7.
5.4.1-92 参	Zoneraich S, Zoneraich O, Siegel J. Sudden death following intravenous sodium diphenylhydantoin. Am Heart J 1976;91(3):375-7.
5.4.1-93 参	McMartin KE, Ambre JJ, Tephly TR. Methanol poisoning in human subjects. Role for formic acid accumulation in the metabolic acidosis. Am J Med. 1980 Mar;68(3):414-8.
5.4.1-94 参	大橋教良：メタノール，日本中毒情報センター編：改定版 症例で学ぶ中毒事故とその対策。じほう，東京，2000，pp360-3.
5.4.1-95 参	Osterloh JD, Pond SM, Grady S, Becker CE. Serum formate concentrations in methanol intoxication as a criterion for hemodialysis. Ann Intern Med. 1986 Feb;104(2):200-3.
5.4.1-96 参	Marchetti A, Magar R, Fischer J, Sloan E, Fischer P. A pharmacoeconomic evaluation of intravenous fosphenytoin (Cerebyx) versus intravenous phenytoin (Dilantin) in hospital emergency departments. Clin Ther. 1996 Sep-Oct;18(5):953-66.
5.4.1-97 参	抗けいれん剤アレビアチン R 注 250mg の医薬品インタビューフォーム（2010年2月改訂第14版）
5.4.1-98 参	Cloyd JC, Busch DE, Sauduk RJ. Concentration-time profile of phenytoin after admixture with small volumes of intravenous fluids. Am J Hosp Pharm 1978;35:45-8.
5.4.1-99 参	Henkin S, Knapp L, LaMoreaux L A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 3-Day Treatment and 3-Month Follow-Up, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Fosphenytoin (Cerebyx0) in Patients With Acute Ischemic Stroke (Protocol 982-025). October 31, 2000 (RR 720-03795). ファイザー社資料
5.4.1-100 参	重篤副作用疾患別対応マニュアル。スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）。平成18年11月。厚生労働省
5.4.1-101 参	重篤副作用疾患別対応マニュアル。薬剤性過敏症症候群。平成19年6月。厚生労働省
5.4.1-102 参	Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology 2005;64(7):1134-8
5.4.1-103 参	Personal communication letter from Tephly TR (The University of Iowa) to Walker R (Parke-Davis Research Institute), March 18, 1996. (Study 982-27 RR744-00278; Appendix A.3)

5. 4. 2 臨床薬理の概要 (2. 7. 2) で引用した文献

資料番号	添付資料
5. 4. 2-1 参	Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with henytoin (part I). Clin Pharmacokinet 1990; 18(1):37-60. Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with henytoin (part II). Clin Pharmacokinet 1990; 18(2):131-50.

5. 4. 3 臨床的有効性の概要 (2. 7. 3) で引用した文献

5. 4. 3. 1 教科書

5. 4. 3. 1. 1 てんかん重積状態

資料番号	添付資料
5. 4. 3. 1. 1. 1-1 参	Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th ed. Edited by Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB and Stanton BF. (Saunders) 2007: 2465-75.
5. 4. 3. 1. 1. 1-2 参	Pediatric Neurology: Principles & Practice, 4 th ed. Edited by Swaiman KF, Ashwal S and Ferriero DM. (Mosby) 2006: 1096-104.
5. 4. 3. 1. 1. 1-3 参	Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine, 7 th ed. Edited by Carpenter CCL, Griggs RC and Benjamin IJ. (Saunders) 2007: 1125-8.
5. 4. 3. 1. 1. 1-4 参	The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice. 4th ed. Edited by Wyllie E. (Lippincott Williams & Wilkins) 2006: 610-21.
5. 4. 3. 1. 1. 1-5 参	Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. Edited by Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL and Jameson JL. (McGrawHill Medical) 2008: 2506-12.
5. 4. 3. 1. 1. 1-6 参	Status Epilepticus: Mechanisms and Management. Edited by Wasterlain CG and Treiman DM. (MIT Press) 2006: 597-605.
5. 4. 3. 1. 1. 1-7 参	Epilepsy. A Comprehensive Textbook, Vol 2. Edited by Engel J and Pedley TA. (Walters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins) 2008: 1357-63.
5. 4. 3. 1. 1. 1-8 参	The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice. 4th ed. Edited by Wyllie E. (Lippincott Williams & Wilkins) 2006: 785-803.
5. 4. 3. 1. 1. 2-1 参	国立精神・神経センター 小児神経科診断・治療マニュアル 改訂第2版. 編著 加我牧子、佐々木征行、須貝研司. (診断と治療社) 2009: 305-15.
5. 4. 3. 1. 1. 2-2 参	脳神経外科 臨床指針. 編著 橋本信夫 (中外医学社) 2002: 30-3.

5. 4. 3. 1. 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

資料番号	添付資料
5. 4. 3. 1. 2. 1-1 参	Pediatric Neurology: Principles & Practice, 4 th ed. Edited by Swaiman KF, Ashwal S and Ferriero DM. (Mosby) 2006: 1427-9.
5. 4. 3. 1. 2. 1-2 参	Epilepsy. A Comprehensive Textbook, Vol 2. Edited by Engel J and Pedley TA. (Walters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins) 2008: 1371-5.
5. 4. 3. 1. 2. 1-3 参	Merritt's Neurology 11 th ed. Edited by Rowland LP. (Lippincott Williams & Wilkins) 2005: 990-5.
5. 4. 3. 1. 2. 1-4 参	Operative Neurosurgery Vol 1. Edited by Kaye AH and Black PM. (Churchill Livingstone) 2000: 223-50.
5. 4. 3. 1. 2. 1-5 参	Operative Neurosurgery Vol 1 Edited by Kaye AH and Black PM. (Churchill Livingstone) 2000: 799-812.
5. 4. 3. 1. 2. 2-1 参	脳神経外科 臨床指針 2002. 編著 橋本信夫 (中外医学社) 2002: 504-11.
5. 4. 3. 1. 2. 2-2 参	脳神経外科学大系 12. 神経外傷 感染・炎症性疾患 専門編集 山浦 晶 (中山書店) 2005: 339-43.
5. 4. 3. 1. 2. 2-3 参	脳神経外科 周術期管理のすべて 改訂第3版 編集 松谷雅生、田村 晃. (メジカルビュー社) 2009: 299-304.

資料番号	添付資料
5.4.3.1.2.2-4 参	脳神経外科学大系 4. 周術期管理. 専門編集 児玉 南海雄 (中山書店) 2005: 171-3.
5.4.3.1.2.2-5 参	脳神経外科 周術期管理のすべて 改訂第 3 版 編集 松谷雅生、田村 晃. (メジカルビュー社) 2009: 120-31.

5.4.3.1.3 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

資料番号	添付資料
5.4.3.1.3.1-1 参	Epilepsy. A Comprehensive Textbook, Vol 2 Edited by Engel J and Pedley TA. (Walters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins) 2008:1620-22.

5.4.3.2 添付文書

5.4.3.2.1 ホスフェニトインナトリウム

資料番号	添付資料
5.4.3.2.1-1 参	米国添付文書 (商品名 : Cerebyx)
5.4.3.2.1-2 参	英国添付文書 (商品名 : Pro-Epanutin)
5.4.3.2.1-3 参	仏国添付文書 (商品名 : Prodilantin 75mg/mL sol Inj)

5.4.3.2.2 フェニトインナトリウム

資料番号	添付資料
5.4.3.2.2.1-1 参	米国添付文書 (商品名 : Phenytoin Sodium)
5.4.3.2.2.1-2 参	英国添付文書 (商品名 : Epanutin)
5.4.3.2.2.1-3 参	仏国添付文書 (商品名 : Dilantin 250mg/5mL sol inj)
5.4.3.2.2.1-4 参	独国添付文書 (商品名 : Phenhydan Injektioslösung)
5.4.3.2.2.2-1 参	国内添付文書 (商品名 : アレビアチン注 250mg)

5.4.3.3 治療ガイドライン

5.4.3.3.1 てんかん重積状態

資料番号	添付資料
5.4.3.3.1.1-1 参	Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. Eur J Neurol. 2006; 13(5): 445-50.
5.4.3.3.1.1-2 参	Kälviäinen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus : a guide to treatment. CNS Drugs. 2005;19(9):759-68.
5.4.3.3.1.1-3 参	NICE ガイドライン CG020 2004. Appencix C Guidelines for status epilepticus in adults and children.
5.4.3.3.1.1-4 参	The Status Epilepticus Working Party. The treatment of convulsive status epilepticus in children. Arch Dis Child 2000; 83: 415-9.
5.4.3.3.1.1-5 参	Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993; 270(7): 854-9.
5.4.3.3.1.2-1 参	小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究班 (H14-小児-004). 小児のけいれん重積状態の診療・治療ガイドライン(案)ーよりよい治療法を求めてー 2005.3.27 版 nersion 8.2
5.4.3.3.1.2-2 参	日本神経学会神経疾患治療ガイドライン てんかん治療ガイドライン 2010. 第 8 章. てんかん重積状態. 医学書院 2010 : 72-85.

5.4.3.3.2 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

資料番号	添付資料
5.4.3.3.2.1-1 参	Chang BS, Lowenstein DH; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2003 Jan 14;60(1):10-6.
5.4.3.3.2.1-2 参	Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIII. Antiseizure prophylaxis. J Neurotrauma. 2007;24 Suppl 1:S83-6.
5.4.3.3.2.1-3 参	Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 1998 May;79(5):594-7.
5.4.3.3.2.1-4 参	Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 54: 1886-93.
5.4.3.3.2.2-1 参	日本神経外傷学会. 重症頭部外傷治療・管理ガイドライン 3-13 抗てんかん剤. 神経外傷 2006;29(Suppl):41-2.

5.4.3.3.3 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

資料番号	添付資料
5.4.3.3.3-1 参	ACEP Clinical Policies Committee; Clinical Policies Subcommittee on Seizures. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. Ann Emerg Med. 2004;43(5):605-25.

5.4.3.4 コクランレビュー

5.4.3.4.1 てんかん重積状態

資料番号	添付資料
5.4.3.4.1-1 参	Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue4. Art No.: CD003723

5.4.3.4.2 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

資料番号	添付資料
5.4.3.4.2-1 参	Schierhout Gillian, Roberts Ian. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2001 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD000173.

資料番号	添付資料
5.4.3.4.2-2 参	Tremont-Lukats Ivo W, Ratalal Bernardo O, Armstrong Terri, Gilbert Mark R. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD004424.pub2

5.4.3.5 メタ解析

5.4.3.5.1 てんかん重積状態

資料番号	添付資料
5.4.3.5.1-1 参	Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Br J Clin Pharmacol. 2007 Jun;63(6):640-7.

5.4.3.5.2 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

資料番号	添付資料
5.4.3.5.2-1 参	Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. Epilepsia. 2001 Apr;42(4):515-24.
5.4.3.5.2-2 参	Schierhout G, Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Jan;64(1):108-12.

5.4.3.6 臨床報告

5.4.3.6.1 てんかん重積状態

資料番号	添付資料
5.4.3.6.1.1-1 参	Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. Lancet Neurol. 2008; 7(8): 696-703.
5.4.3.6.1.1-2 参	Franzoni E; Bracceschi R; Colonnelli MC; Errani A; Uchino V; Garone C; Sarajlija J; Verrotti A; Gentili A; Pigna A. Clinical and pharmacological approaches of status epilepticus in children: Personal experience. Minerva Psichiatrica. 2006; 47(3): 243-248.
5.4.3.6.1.1-3 参	Brevoord JC, Joosten KF, Arts WF, van Rooij RW, de Hoog M. Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. J Child Neurol. 2005; 20(6): 476-81.
5.4.3.6.1.1-4 参	Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. Seizure. 2007; 16(6): 527-32.
5.4.3.6.1.1-5 参	Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. Neurology. 2006 Jul 25;67(2):340-2.
5.4.3.6.1.1-6 参	Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, Lampl Y. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. Acta Neurol Scand. 2008; 118(5): 296-300.
5.4.3.6.1.1-7 参	Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1998 17; 339(12): 792-8.

資料番号	添付資料
5. 4. 3. 6. 1. 1-8 参	Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus:a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. Neurology. 1988; 38(2): 202-7.
5. 4. 3. 6. 1. 1-9 参	Wallis W, Kutt H, McDowell F. Intravenous diphenylhydantoin in treatment of acute repetitive seizures. Neurology. 1968 ;18(6):513-25.
5. 4. 3. 6. 1. 1-10 参	Carducci B, Hedges JR, Beal JC, Levy RC, Martin M. Emergency phenytoin loading by constant intravenous infusion. Ann Emerg Med. 1984 ;13(11):1027-31.
5. 4. 3. 6. 1. 1-11 参	Gal P, McCue JD, Tate M, Price J. The beneficial effect of a phenytoin loading dose on seizure recurrence in patients with acute repetitive seizures: a preliminary report. N C Med J. 1984 Mar;45(3):153-4.
5. 4. 3. 6. 1. 1-12 参	Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin: Clinical and pharmacokinetic aspects. Neurology 1978;28:874-80
5. 4. 3. 6. 1. 2-1 参	浜野晋一郎、杉山延喜、田中学、山下進太郎、吉成聡、南谷幹之、早川美佳、菊池健二郎、衛藤義勝. 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性. 脳と発達 2005; 37(5): 395-9.
5. 4. 3. 6. 1. 2-2 参	須貝研司. 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究 前方視的研究に向けて けいれん重積または群発の治療ガイドラインの検討と症例登録用紙の作成(主にてんかん重積を中心に). 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書 Page. 107-109 (2004)
5. 4. 3. 6. 1. 2-3 参	杉田隆博、塩見正司、高泳俊、大国英和、今石秀則、小川博子、屋比久盛夫、前山昌隆. けいれん重積症の救急治療. 小児内科 1987; 19(9): 1329-34.
5. 4. 3. 6. 1. 2-4 参	鈴木文晴、中里明彦. 小児のけいれん重積状態とフェニトイン. 小児科臨床 1982 ; 35(12) :2664-72.
5. 4. 3. 6. 1. 2-5 参	村上貴孝、喜多俊二、居原田安奈、藤井喜充、奥田晃司、目黒敬章、国府寺美、木野稔、中野博光. 自給急施設における痙攣に対する初期治療の検討. 日本小児科学会雑誌 2005; 109(12): 1439-43

5. 4. 3. 6. 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

資料番号	添付資料
5. 4. 3. 6. 2. 1-1 参	Young KD, Okada PJ, Sokolove PE, Palchak MJ, Panacek EA, Baren JM, Huff KR, McBride DQ, Inkelis SH, Lewis RJ. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. Ann Emerg Med. 2004 Apr;43(4):435-46.
5. 4. 3. 6. 2. 1-2 参	Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Walsh JW. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent post-traumatic seizures in children. Childs Brain. 1983a;10(3):185-92.
5. 4. 3. 6. 2. 1-3 参	Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, Newell DW, Nelson P, Awan A, Winn HR. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. J Neurosurg. 1999 Oct;91(4):593-600.
5. 4. 3. 6. 2. 1-4 参	Pechadre JC, Lauxerois M, Colnet G, Commun C, Dimicoli C, Bonnard M, Gibert J, Chabannes J. [Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up]. Presse Med. 1991 May 11;20(18):841-5.

資料番号	添付資料
5. 4. 3. 6. 2. 1-5 参	Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. <i>N Engl J Med.</i> 1990 Aug 23;323(8):497-502.
5. 4. 3. 6. 2. 1-6 参	Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. <i>J Neurosurg.</i> 1999 Oct;91(4):588-92.
5. 4. 3. 6. 2. 1-7 参	Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. <i>J Neurosurg.</i> 1983b Feb;58(2):231-5.
5. 4. 3. 6. 2. 1-8 参	De Santis A, Villani R, Sinisi M, Stocchetti N, Perucca E. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. <i>Epilepsia.</i> 2002 Feb;43(2):175-82.
5. 4. 3. 6. 2. 1-9 参	Beenen LF, Lindeboom J, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Heimans JJ, Snoek FJ, Touw DJ, Adèr HJ, van Alphen HA. Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 1999 Oct;67(4):474-80.
5. 4. 3. 6. 2. 1-10 参	Levati A, Savoia G, Zoppi F, Boselli L, Tommasino C. Peri-operative prophylaxis with phenytoin: dosage and therapeutic plasma levels. <i>Acta Neurochir (Wien).</i> 1996;138(3):274-8; discussion 278-9.
5. 4. 3. 6. 2. 1-11 参	Lee ST, Lui TN, Chang CN, Cheng WC, Wang DJ, Heimburger RF, Lin CG. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. <i>Surg Neurol.</i> 1989 May;31(5):361-4.
5. 4. 3. 6. 2. 1-12 参	North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. <i>J Neurosurg.</i> 1983 May;58(5):672-7.
5. 4. 3. 6. 2. 2-1 参	杉山健(船橋市立医療センター), 畑山和己, 内藤博道, 広田暢夫, 上野淳司, 唐澤秀治, 金弘. 頭部外傷患者に対する抗けいれん剤の予防投与 2107 例の検討 神経外傷 1993; 21(2): 165-8.

5. 4. 3. 6. 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

資料番号	添付資料
5. 4. 3. 6. 3. 1-1 参	Marks DA, Katz A, Scheyer R, Spencer SS. Clinical and electrographic effects of acute anticonvulsant withdrawal in epileptic patients. <i>Neurology</i> 1991;41:508-12.
5. 4. 3. 6. 3. 1-2 参	Bromfield EB, Dambrosia J, Devinsky O, Nice FJ, Theodore WH. Phenytoin withdrawal and seizure frequency. <i>Neurology</i> 1989;39:905-9.
5. 4. 3. 6. 3. 2-1 参	高田敏行, 堀士郎, 辻正保, 吉田伸一, 中西雅夫: 高齢発症で複雑部分発作重積を呈したてんかんの 1 例. <i>精神医学</i> 2000;42(5):535-8.

5. 4. 3. 7 その他資料

5. 4. 3. 7. 1 用法・用量設定根拠で使用した臨床文献の選択方法

資料番号	添付資料
5. 4. 3. 7. 1-1 参	フェニトイン注射液及びホスフェニトイン注射液の参考資料の選択方法

5.4.3.7.2 共通

資料番号	添付資料
5.4.3.7.2-1参	大澤真木子, 井上有史, 亀山茂樹, 加藤天美, 松浦雅人, 永井利三郎, 大塚頌子, 渡辺雅子, 日本てんかん学会薬事委員会. フェニトイン注射薬の使用実態調査-日本てんかん学会評議員・会員を対象としたアンケート調査-. てんかん研究 2009;27(1):51-8.