

ホストイン静注 750 mg

第2部 CTDの概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

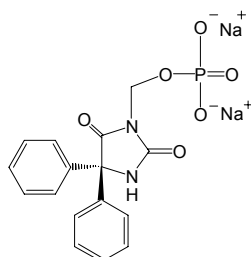
ノーベルファーマ株式会社

略語一覧

略語	内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン3リン酸
AUC、AUC _{0-∞} 、AUC _{0-120min} など	血漿中濃度-時間曲線下面積
Ca ²⁺	カルシウムイオン
CBZ	カルバマゼピン
Cl	クリアランス
CLB	クロバザム
C _{max}	最高血漿又は血液中濃度
CSF	脳脊髄液
CYP	チトクロム P450
DBP	拡張期血圧
DPG	Diphenylglycine
DPHA	Diphenylhydantoic acid
■	■ (内部標準物質)
ECF	細胞外液
ED ₅₀	50 %有効量
EtOH	エタノール
F 値	吸収率
GABA	ガンマアミノ酪酸
GLC	ガスクロマトグラフィー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPPH	Hydroxyphenyl-5-phenylhydantoin
HSA	ヒト血清アルブミン
Ht	ヘマトクリット
im	筋肉内投与
iv	静脈内投与
LVdP/dt	左心室収縮速度
MAP	平均動脈圧
MCA	中大脳動脈 (middle cerebral artery)
Mean ± SD	平均 ± 標準偏差
Mean ± SE	平均 ± 標準誤差
MES 法	最大電撃けいれん法 (maximal electroshock seizure test)
■	■ (内部標準物質)
n	例数
Na ⁺	ナトリウムイオン
PG	プロピレングリコール
po	経口投与
QT	心電図の QT 波間隔
RBC	赤血球
SBP	収縮期血圧
T _{1/2}	消失半減期
T _{1/2abs}	吸収半減期
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高血漿 (血液) 中濃度到達時間 (C _{max} 到達時間)
UV	紫外線吸収
Vd	分布容積

VPA	バルプロ酸ナトリウム
-----	------------

構造式



ホスフェニトインナトリウム

 $C_{16}H_{13}N_2O_6PNa_2$

分子量：406.24

目次

2.4.1 非臨床試験計画概略	5
2.4.1.1 公表文献の検索及び抽出	5
2.4.1.2 使用された薬物及び投与方法について	7
2.4.2 薬理試験	7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験	7
2.4.2.2 副次的薬理試験	8
2.4.2.3 安全性薬理試験	8
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用	10
2.4.3 薬物動態試験	10
2.4.3.1 吸収	10
2.4.3.2 分布	11
2.4.3.3 代謝	12
2.4.3.4 排泄	13
2.4.3.5 薬物相互作用	13
2.4.3.6 幼若動物における薬物動態	13
2.4.4 毒性試験	14
2.4.4.1 単回投与毒性	14
2.4.4.2 反復投与毒性	14
2.4.4.3 遺伝毒性	15
2.4.4.4 がん原性	15
2.4.4.5 生殖発生毒性	15
2.4.4.6 局所刺激性	16
2.4.4.7 不純物の毒性	17
2.4.5 総括及び結論	17

2.4.1 非臨床試験計画概略

本剤は、てんかん重積状態、術後及び頭部外傷後のけいれん発作の予防等への適用を目的とした静脈内投与用ホスフェニトインナトリウムの注射製剤である。1 アンプル (10 mL) 中、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 に相当] を含有している。

ホスフェニトインナトリウムは、1984年にカンザス大のVariaによって合成されたヒドロキシメチルフェニトインのリン酸エステルナトリウム塩であり、抗てんかん薬フェニトインのプロドラッグである。ホスフェニトインナトリウムを生体内に投与すると血中及び組織中のフォスファターゼにより速やかにフェニトインに代謝される。

1956年に上市されたフェニトインナトリウムの静注用製剤は、溶媒としてプロピレングリコール (以下PG) 40%と、エタノール (以下EtOH) 10%が用いられ、さらに水酸化ナトリウムによりpH 11~12に調整されている。この製剤は、他の薬剤や輸液との混合で沈殿が生じ、注射部位で結晶化することがあった。さらにPG 40%を含む溶液を動物に急速に静脈内投与すると呼吸不全、血圧低下、不整脈などの呼吸・循環器系の副作用が発現した。これを避けるために臨床では、フェニトインナトリウムの静注速度は1 mg/kg/分以下に制限され (最大50 mg/分)、投与中は血圧低下、不整脈、QT 間隔延長等の臨床症状を監視することが必要とされた。また、強塩基性であるため穿刺部位の痛みに伴う組織障害性が強く、血管外に漏出すると重度な組織壊死を生じることがあった。血管外に漏出しなくても、強塩基性による刺激のため血管が収縮し、循環障害や血栓を生じた。

ホスフェニトインナトリウムは、フェニトインに比べて水に対する溶解度が約4400倍高く、その注射用製剤は、生理的な溶媒を用いてpH 8前後に調整できるため組織障害性を回避できるほか、PG 40%を含む溶液を急速に静脈内投与することによる呼吸・循環器系の副作用が回避できる。本剤は、てんかん重積状態、術後及び頭部外傷後のけいれん発作の予防への適用を目的とした静脈内投与用ホスフェニトインナトリウムの注射製剤として1996年8月及び1998年2月に米国及び英国においてファイザー社が承認を取得した。

本剤は、欧米においてファイザー社が製造販売している製剤と同一であるので、欧米において承認申請の際に提出した資料に、適切な公表論文の精査を加えれば、本剤の非臨床試験評価は可能であると考えられたため、新たな試験は実施しなかった。

2.4.1.1 公表文献の検索及び抽出

(添付資料 4.2.2.4-1 参)

フェニトインは、全世界で既に古くから抗てんかん薬として用いられている薬剤であり、そのプロドラッグであるホスフェニトインナトリウムも欧米では既に臨床適用されている。ホスフェニトインナトリウムは投与後、フォスファターゼにより速やかに脱リン酸化されてフェニトインとなるため、ホスフェニトインナトリウムそのものを用いた動物での薬理作用、作用機序に関する検討報告は少ない。

(1) 非臨床試験の各分野における資料の採択

1) 薬理試験

本剤の薬効薬理及び作用機序については、上記欧米における承認申請資料に加えて、米国臨床薬理学書である Goodman and Gilman's 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」の中

のフェニトインの「Mechanism of action」で引用されている文献及びPubMed 検索により収集した論文の中から試験方法、使用された実験動物種などを考慮し、抗けいれん作用のプロファイルを明らかにするために適切と考えられる文献を採択し、CTD 様式に編集して参考資料とした。

a) 欧米において承認申請の際に提出した資料

欧米における承認申請の際には、薬効薬理及び作用機序に関する 9 資料及び安全性薬理に関する 4 資料が提出された。これらの資料のうち薬効薬理及び作用機序に関する 4 資料並びに安全性薬理に関する全資料を採択した。採択しなかった薬効薬理及び作用機序に関する 5 資料については、当時ファイザー社が開発を検討していた脳梗塞及び不整脈への有効性を検討したものであることから本申請資料では採用しなかった。

b) 公表文献の検索

公表文献の調査は、PubMed を用いて次の式にて年代範囲は指定せずに検索した。

- ① 【ホスフェニトイン phenytoin and animal and pharmacology】
- ② 【phenytoin and animal and blood pressure】
- ③ 【phenytoin and intestine and animal】
- ④ 【phenytoin and animal and gastrointestinal】

①においては、多くがフェニトインプロドラッグの探索及び薬物動態 (2.6.4 薬物動態概要文で採択) に関する文献であった。薬効薬理及び作用機序に関する文献は、全て欧米における承認申請において採択されている。②～④は、ホスフェニトインナトリウムの薬理作用のプロファイルを明らかにするために適切と考えられる文献を採択し、CTD 様式に編集して参考資料とした。

c) 教科書

- ① McNamara J. Goodman's 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」 2006
薬理作用機序を中心に CTD 様式に編集して参考資料とした。

2) 薬物動態試験

上記欧米における承認申請資料に加えて、文献検索により収集した論文の中から、試験方法、使用された実験動物種などを考慮し選定したものを、CTD 様式に編集して参考資料とした。

a) 欧米において承認申請の際に提出した資料

欧米において承認申請の際に提出した薬物動態に関する全資料及び反復投与毒性試験資料を採択した。

b) 公表文献の検索

公表文献の調査は、PubMed を用いて次の式にて年代範囲は指定せずに検索した。

- ① 【ホスフェニトイン phenytoin and metabolism and pharmacokinetics and animal】
- ② 【phenytoin and pharmacokinetics and animal】
- ③ 【phenytoin and placental transport and animal】
- ④ 【phenytoin and milk and animal】
- ⑤ 【ホスフェニトイン phenytoin and milk and animal】
- ⑥ 【ホスフェニトイン phenytoin and placental transport and animal】

①において11報の文献が検索された。大部分が欧米における申請資料の公表文献であった。ウサギにおける薬物動態及びラット脳内分布に関する2報を新たに採択した。②～⑥において検索された文献のうち、ホスフェニトインナトリウムの薬物動態解明において、欧米における申請

資料のみでは不足あるいは欠如していると判断された項目に関する文献（主に、フェニトインの薬物動態試験に関する文献）を中心に採択した。

抄録しか入手できない文献は詳細な実験条件が不明のため採択しなかった。

3) 毒性試験

本剤は、欧米においてファイザー社が製造販売している製剤と同一であるので、毒性試験資料は、欧米において承認申請の際に提出した資料 [米国（ファイザー社）：1996年8月承認、英国（ファイザー社）：1998年2月承認] を用いて構成した。主要な毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験及び反復投与試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、細菌、哺乳類培養細胞及びマウスを用いた遺伝毒性試験及びウサギを用いた局所刺激性試験であり、いずれの試験も GLP に準拠して実施された。なお、ホスフェニトインナトリウムの投与液としては製剤を使用した。がん原性試験は、臨床使用期間が2週間以内であること及び遺伝毒性の懸念が少ないことを考慮して実施しなかった。

2.4.1.2 使用された薬物及び投与方法について

本申請に添付した資料で使用された被験物質には、ホスフェニトインナトリウムの他にフェニトインナトリウム及びフェニトインが用いられている。また、投与方法についても、静脈内投与の他に経口、皮下、腹腔内及び筋肉内投与が用いられている。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は水に良く溶ける。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

(添付資料 4.2.1.1-1~3 参、4.2.1.1-9 参)

動物で抗てんかん薬の効果を確認するために、人為的なてんかん様症状（けいれん）を作り出す必要があり、そのために用いられた代表的手法が、最大電撃けいれん法（MES 法）である。MES 法で有効な薬剤は、ヒトの強直性けいれん大発作に有効であると考えられている。ホスフェニトインナトリウムは、マウスの本モデルで静脈内投与により後肢の強直性けいれん（THE : tonic hindlimb extension）の発現を抑制することが認められ、その発現ピーク時間及び ED₅₀ 値は、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で同等（発現ピーク時間はいずれも投与後 30 分、ED₅₀ 値はホスフェニトインナトリウム：10.2 mg/kg（フェニトインナトリウム相当量 6.8 mg/kg）、フェニトインナトリウム：6.6 mg/kg）であり、また用量相関性も確認されたことから、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抗けいれん作用は、同等と考えられた。なお、MES 法では抗けいれん薬の有効性に多少の種差があることが報告されており、フェニトインナトリウムは、マウスがラットに比べやや低い ED₅₀ 値を示すことが報告されている。

フェニトインの作用機序として、不活性化状態の Na⁺チャンネルに作用して、不活化状態を延長することにより Na⁺の流入を抑制して、神経細胞の脱分極と、軸索内の神経伝達を起りにくくし、神経の異常な発射頻度のみを特異的に抑制することが報告されている。ホスフェニトインナトリウムは、フェニトインのプロドラッグであり、同様の作用機序で薬効を現すものと考えられる。

2.4.2.2 副次的薬理試験

(添付資料 4.2.1.2-1~6 参)

(1) 虚血時脳細胞保護作用

雄性ラットを用いた全身虚血負荷モデルにおいて、ホスフェニトインナトリウム 30 mg/kg 筋肉内投与群は、脳の正常錐体細胞数の減少を有意に抑制した。虚血により、脳では電位依存性の Na⁺チャンネルの活性化、Ca²⁺の細胞内への流入、グルタミン酸遊離の増加、ATP の減少などが起こり細胞死をもたらすが、ホスフェニトインナトリウムは、これらの変化を抑制した。また、ラット中大脳動脈 (middle cerebral artery : MCA) 閉塞脳梗塞モデル (MCA 閉塞モデル) でもホスフェニトインナトリウムは、17~56 mg/kg の投与で用量に依存した有意な脳梗塞層縮小作用を示した。これらからホスフェニトインナトリウムは、脳虚血に対する脳保護作用を有するものと考えられる。

(2) 抗不整脈作用

モルモットの右心房摘出モデルで acetylstrophanthidin は変力作用陽性の不整脈を生じさせる。ホスフェニトインナトリウムを最大 400 μM まで添加しても変化は認められなかったが、フェニトインナトリウムは約 20 μM 添加でこの不整脈を改善した。このことから、ホスフェニトインナトリウムは、生体内で代謝されてフェニトインになり抗不整脈作用を示すものと考えられた。

イヌのウアバイン誘発不整脈モデルにおいて、ホスフェニトインナトリウム (2.96 mg/kg/分) 及びフェニトイン (2 mg/kg/分) を持続注入したとき、ウアバイン誘発による頻脈と平均動脈圧 (MAP) の上昇が抑制された。

また、モルモットのウアバイン誘発不整脈に対してフェニトインナトリウム 6 mg/kg 静脈内投与は、期外収縮や心室細動の発現、ウアバインの致死量を有意に増加させ抗不整脈作用を示した。

(3) フェニトインナトリウムの低酸素負荷時の血行動態改善と致死抑制作用

フェニトインナトリウム 5 mg/kg/分にて 3 分間静脈内投与により、ウサギ低酸素負荷時の血圧低下発現の遅延、徐脈発現までの時間延長及び生存率の改善が認められたことから低酸素負荷に対するホスフェニトインナトリウムの改善作用が期待される。

2.4.2.3 安全性薬理試験

(添付資料 4.2.1.2-4 参、4.2.1.3-1~3 参、4.2.1.3-6~9 参)

(1) 中枢系に対する作用

1) マウスの中枢系に対する作用

マウスを用いて、ホスフェニトインナトリウム又はフェニトインナトリウムを腹腔内投与後 30、60 及び 90 分、及び 2、3 及び 4 時間に、呼吸数、全身症状、握力、針金上移動能力、疼痛刺激反応、体温を観察した。ホスフェニトインナトリウム投与群では 50 mg/kg では影響が観察されなかったが、100、200、500、1000 mg/kg へ投与量を増加すると、用量依存的な呼吸数減少、

虚脱症状、立毛、けいれん、運動失調、鎮静、瞳孔反射減少、正向反射現象、正の屈地性低下、体温低下が認められた。フェニトインナトリウム投与群では 33 mg/kg では影響が観察されなかったが、69、134、337、675 mg/kg と投与量を増加すると用量依存的な呼吸数減少、虚脱症状、立毛、けいれん、運動失調、鎮静、瞳孔反射減少、正向反射減少、正の屈地性低下、体温低下が認められた。両薬物投与群ともこれらの症状は投与後 30 から 60 分に認められ、殆どの症状は投与後 24 時間では消失した。

2) チオペンタール（マウス）及びペントバルビタール（ラット）誘発睡眠に対する作用

マウスを用いた単回投与試験では、フェニトインナトリウムは、20 mg/kg でチオペンタール誘発睡眠を増強した。一方、ラットを用いた反復投与試験では、フェニトインナトリウムは、20 mg/kg でペントバルビタール誘発睡眠を有意に短縮した。これは、フェニトインが、単回投与では中枢抑制作用により誘発睡眠を増強するが、反復投与では肝薬物代謝酵素を誘導した結果であると考えられた。

(2) 平滑筋収縮に対する作用

種々摘出臓器を用いた各収縮物質による薬物誘発平滑筋収縮に対し、フェニトインナトリウムは、弱い抑制作用を示した。

(3) 循環器系に対する作用

麻酔犬の循環器系に対し、ホスフェニトインナトリウム（60 mg/kg、フェニトインナトリウム相当量として約 40 mg/kg）及びフェニトインナトリウム（40 mg/kg）を 2 分間で持続注入した場合の観察所見を比較したとき、フェニトインナトリウムでは直後に SBP、DBP、LVdP/dt の低下が認められたのに対して、ホスフェニトインナトリウムではやや遅く、投与開始 5 分後に最大の変化が認められた。この両薬物による作用発現時間の違いは、ホスフェニトインナトリウムがフェニトインに変化するのに 3～5 分程度の時間を要するためと考えられた。

麻酔下ネコでも、フェニトインナトリウム急速静注（2 ～ 16 mg/kg）は、用量に相関して SBP、DBP、平均血圧、心拍数、心収縮力を低下させた。

(4) 消化器系に対する作用

1) 腸管でのカルシウム吸収に与える影響

ラット反転腸管を用いた Ca^{2+} 吸収実験において、フェニトインを前投与（ 8.6 ± 3 mg を 20 日間給水投与）したラット腸管で Ca^{2+} の吸収阻害が認められたが、20 日の休薬により、この阻害作用は消失した。

2) 腸管での葉酸吸収に与える影響

ラットにおいて、フェニトイン 20 mg/kg 経口投与により腸管からの葉酸の吸収が有意に抑制されたが、肝臓、腎臓への葉酸の取り込みには影響は認められなかった。

ヒヨコの小腸上皮細胞を用いた *in vitro* モデルでフェニトインは、pH 5.8 及び pH 7.4 において濃度に相関して小腸上皮細胞への葉酸の取り込みを阻害した。

ラットにフェニトインを 50 及び 70 mg/kg 経口投与したときの抗けいれん作用が、葉酸 5 mg/kg 経口投与により有意に減弱された。

以上、フェニトインにより葉酸の吸収阻害及び葉酸によりフェニトインの吸収阻害が示された。

(5) その他の作用

フェニトインは、50 及び 100 mg/kg 経口投与で、ラットカラゲニン足浮腫法において有意な抗炎症作用を示さなかった。フェニトインは、50 mg/kg 経口投与でマウスライジング法において有意な鎮痛作用を示さなかった。また、フェニトインは、50 mg/kg 経口投与で、ラットを使ったランダルセリット法で有意な鎮痛作用を示さなかった。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

てんかんの部分発作（単純、複雑、二次性全般化）や強直間代発作には、静注剤による治療が即効性を有し、かつ有効性が高いと考えられる。ホスフェニトインナトリウムの静注剤は、即効性と有効性に優れていると考えられ、初期治療に用いられる可能性がある。一般的にけいれん発作の治療は、単剤で始め、数種類の薬物が試される。しかし単剤治療で奏効しない場合は、多剤併用療法を行うことが、本邦2002年のてんかん治療ガイドライン及び2005年の成人てんかんにおける薬物治療ガイドラインに記載されている。ホスフェニトインナトリウムの活性体である一次代謝物のフェニトインは、肝薬物代謝酵素を誘導することから、フェニトインにより影響を受ける薬物が数多く知られている（CTD 2.6.4.7参照）。これらの薬物の中で、本邦において、けいれんの多剤併用療法時に本剤と併用される可能性のあるものは、CBZ、VPA、clobazam（CLB）などがある。これらは、一次代謝物のフェニトインによって誘導された薬物代謝酵素により効力の減弱が生じる可能性がある。

しかしながら、作用機序が異なる抗けいれん薬との併用で相乗効果が発現し、単剤では抑制できない症例に対し有効性を示す場合も考えられる。VPAは脳内のGABAの産生を増加させることにより、またCLBはベンゾジアゼピン受容体に選択的に結合しGABA受容体の働きを増強させることにより、抗けいれん作用を発現するとされている。これらの薬剤は、本剤との併用で、それぞれの単剤投与での有効量よりも低用量で相乗効果が期待できる可能性があり、単剤投与した場合の副作用の軽減も期待できる。逆に薬物感受性相互作用が起り、眠気、ふらつき、高次脳機能障害などの中枢神経系の副作用が出現する可能性もあり、多剤併用する場合は、効果と副作用の発現バランスに十分に注意を払う必要があると考えられる。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

（添付資料 4.2.2.2-1～6 参）

(1) 単回投与

ラット、イヌ及びウサギ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10 mg/kg（フェニトイン又はフェニトインナトリウム相当量）静脈内投与したとき、血中フェニトイン濃度推移には、投与した薬物間で著しい差異はなく、ホスフェニトインナトリウムは、体内で速やかに、ほぼ完全にフェニトインに加水分解されることが示唆された。また、ラット、イヌ及びウサギ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10 mg/kg（フェニトイン又はフェニトインナトリウム相当量）筋肉内投与したとき、血中フェニトイン濃度は、ホスフェニトインナトリウム投与で高く、ホスフェニトインナトリウム筋肉内投与時の吸収が

フェニトインナトリウムより優れることが示された。フェニトインナトリウム静脈内投与に対するホスフェニトインナトリウム筋肉内投与後のフェニトインの相対的生物学的利用率は約 100 %であり、筋肉内投与したホスフェニトインナトリウムはほぼ完全に吸収され、フェニトインに加水分解されることが示された。

(2) 反復投与

イヌの、右後肢に ^{14}C 標識又は非標識ホスフェニトインナトリウムを、左後肢に ^3H 標識又は非標識フェニトインナトリウムを、それぞれ 10 mg/kg (フェニトインナトリウム相当量) 単回及び 15 回反復筋肉内投与したとき、ホスフェニトインナトリウムの吸収半減期 ($T_{1/2\text{abs}}$) 及び $T_{1/2}$ は、反復投与によって変動しなかったが、反復投与によって、血漿クリアランスは 68 %増加し、 C_{max} 及び AUC が、それぞれ、33 %及び 37 %低下した。ホスフェニトインナトリウム投与により生成したフェニトインの反復投与後の薬物動態パラメータを単回投与と比較すると、 $T_{1/2\text{abs}}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 及び Vd に、変化は認められなかったが、 $T_{1/2}$ 及び AUC は、53 %及び 56 %減少し、クリアランスは 77 %増加した。

また、 ^3H -フェニトインナトリウム反復投与後の ^3H -フェニトインの薬物動態パラメータを、単回投与と比較すると、 ^{14}C -フェニトインと同様に、 $T_{1/2\text{abs}}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 及び Vd には、変化は認められなかったが、 $T_{1/2}$ 及び AUC は、45 %及び 48 %減少し、クリアランスは 85 %増加し、反復投与後の ^3H -フェニトインの薬物動態は、 ^{14}C -フェニトインのそれと一致したことから、ホスフェニトインナトリウムは、反復投与したときも単回投与時と同様に、吸収後は、フェニトインの薬物動態に準じることが示された。反復投与期間中のフェニトインのトラフ血漿中濃度は、3 回目の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の投与前で、 $3.54 \pm 0.423 \mu\text{g/mL}$ と最も高く、その後、徐々に減少し、最終回投与 (8 日目) では、最高トラフ値の 1/7 ($0.525 \pm 0.213 \mu\text{g/mL}$) まで低下し、フェニトイン代謝の自己誘導が示唆された。

2.4.3.2 分布

(添付資料 4.2.2.3-1~2 参、4.2.2.3-5~7 参、4.3.2.3-4 参、4.3.2.3-8 参)

(1) 組織内分布

ラットに ^{14}C -ホスフェニトインナトリウムを 10 mg/kg 静脈内投与したとき、放射能は、投与後 5 分のラット体内に広く分布し、血液、肝臓、腎臓、腸管及び皮膚/毛に高い放射能が検出された。投与後 48 時間では、投与された放射能の 98 %以上が消失した。ラットにおいては、ホスフェニトインナトリウム及び/又はその代謝物の残留性は、小さいものと推察された。

(2) CSF 及び脳細胞外液中濃度

ラットに、ホスフェニトインナトリウム又はフェニトインを 30 及び 60 mg/kg (フェニトイン相当量) 静脈内投与したときの、血液及び中枢 [CSF 及び脳細胞外液 (脳 ECF)] におけるフェニトインの薬物動態を比較した。血漿中フェニトインの薬物動態パラメータには両薬物間で差異は認められず、血漿中フェニトインの遊離型/総フェニトイン濃度比は、それぞれ 0.26~0.31 及び 0.25 ~ 0.31 と同程度であった。一方、CSF 中フェニトイン濃度の T_{max} は 9 ~ 13 分の範囲で、 C_{max} 値は、ホスフェニトインナトリウム又はフェニトインの何れが投与されたかに関わらず同等で、用量依存的に増加した。また、ホスフェニトインナトリウム及びフェニトイン投与後の前頭皮質 ECF 及び海馬 ECF におけるフェニトインの薬物動態パラメータにも、両 ECF 間及び投与薬物間で差異は認められなかった。これらのことから、ホスフェニトインナトリウム

及びフェニトインそれぞれの相当量を静脈内投与したときの、フェニトインの脳内分布は同等と推察された。

(3) 胎盤通過性

妊娠 17 日目の A/JAX マウスに ^{14}C -フェニトインを静脈内投与 ($9 \mu\text{Ci}/0.5 \text{ mg}/0.2 \text{ ml}/\text{匹}$) したとき、投与後 1 時間目に母獣組織及び胎児組織の放射能濃度が等しくなったが、これら臓器及び組織中放射能の大部分が未変化 ^{14}C -フェニトイン (85 - 99 %) であり、フェニトインが速やかに胎盤を通過し、胎児組織中に分布することが示された。

器官形成期末期のラット、マウス、ハムスター及びウサギに ^{14}C -フェニトインを 50 mg/kg 静脈内投与したとき、胎児及び胎盤中放射能濃度は、動物種間で大きく異なった。

妊娠 14 日目のラットにフェニトインナトリウムを 1 回/日、7 日間、100 ~ 150 mg/kg 反復皮下投与したとき、最終投与後 2 時間において、胎盤中には、母獣血中よりも高いフェニトインが認められた。胎児の脳及び肝臓中には、胎盤中とほぼ同程度のフェニトインが認められた。また、母獣小脳及び胎児の小脳・脳幹組織に、他組織よりも高い濃度のフェニトインが認められた。反復投与後のフェニトインの組織内分布性は、母獣と胎児で類似した。

(4) 乳汁移行性

授乳中ウサギにフェニトインナトリウム 20 mg/kg を静脈内投与したとき、乳汁中へのフェニトインの移行が認められた。乳汁中フェニトインの消失 ($T_{1/2}$: 約 3.4 時間) は、血漿中フェニトインの消失 ($T_{1/2}$: 約 4.2 時間) よりも速やかであった ($P < 0.05$)。

(5) たん白結合性

イヌ血漿たん白に対する ^{14}C -ホスフェニトインナトリウム 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の結合率は、平均 91.3 % であった。

2.4.3.3 代謝

(添付資料 4.2.2.4-1~8 参、4.2.2.5-1~2 参)

ラット及びイヌにおいて、ホスフェニトインナトリウムは、血漿、腎臓、腸管及び肝臓等に存在するフォスファターゼにより速やかに加水分解され、フェニトインに変換された。また、ホスフェニトインナトリウムは、酸フォスファターゼよりもアルカリフォスファターゼにより速やかに加水分解された。主要代謝物は、フェニトイン、フェニル環の水酸化代謝物である p-HPPH (ラット、マウス、ウサギ、ネコ、サル) 及び m-HPPH (イヌ) とそれらの glucuronide、及び hydantoin 環の加水分解開裂を経由した DPHA (ラット、マウス、イヌ、ネコ) であった。その他、3',4'-catechol 代謝物である 3',4'-diHPPH (ラット、イヌ、サル) とその glucuronide、dihydrodiol 代謝物である 5-(3',4'-dihydroxy-1',5'-cyclohexadien-1-yl)-5-phenylhydantoin (ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、サル)、DPHA を經由した DPG (ラット) 及び 3'-O-methylcatechol 代謝物である 5-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-5-phenylhydantoin (ラット、イヌ、サル) とその glucuronide が同定又は推定された。

ラットでは、フェニトインから p-HPPH、m-HPPH 及び 3',4'-diHPPH の生成には、主に CYP2C11 及び CYP2C6 が関与した。また、ウサギにおける p-HPPH の生成には CYP2C3 が関与した。

ラットにフェニトインを 300 mg/kg、20 日間反復経口投与したとき、総 P450、CYP2B 及び CYP3A 量は、それぞれフェニトイン未投与群の約 1.9、14.4 及び 2 倍に著しく増加した。CYP1A、CYP2C 及び CYP2E1 に大きな変動は認められず、フェニトインの薬物代謝酵素への影響は、CYP 分子種

によって異なった。

また、ラットにおけるフェニトイン代謝への自己代謝誘導の関与は小さいと推察されたが、イヌ及びウサギにおいては、フェニトイン代謝への自己代謝誘導の関与が示唆された。

2.4.3.4 排泄

(添付資料 4.2.2.5-1 参、4.2.2.2-2 参、4.2.2.4-4 参、4.3.2.5-2 参)

(1) 尿及び糞中排泄

ラットに ^{14}C -ホスフェニトインナトリウムを静脈内投与したとき、投与後 72 時間までの尿及び糞中に、それぞれ投与放射能の平均 51.7 及び 47.7% が排泄され、尿及び糞への総排泄量は 99.3% であった。ラットにおけるホスフェニトインナトリウム及びその代謝物の主要排泄経路は尿及び糞中で、約 80% が p-HPPH 及びその glucuronide として排泄された。未変化ホスフェニトインは、尿、糞中に検出されず、また、フェニトインの痕跡量が尿中に排泄された。イヌにホスフェニトインナトリウム又はフェニトインナトリウムを静脈内投与したとき、投与量の約 64% 又は 61% が、それぞれ 48 時間の尿中に排泄され、イヌにおけるホスフェニトインナトリウム及び代謝物の主要な排泄経路は尿中と推察された。いずれの薬物投与においても尿中には、主に m-HPPH glucuronide が排泄され、フェニトイン及び p-HPPH の尿中排泄率は、いずれも 5% 以下であった。なお、未変化ホスフェニトインは 48 時間累積尿中には検出されなかった。

(2) 胆汁中排泄

^{14}C -フェニトインの 1 及び 10 mg/kg 静脈内投与後 6 時間までに、投与放射能のそれぞれ 54 及び 28% が胆汁中に排泄された。10 mg/kg では、総放射能の胆汁中排泄率は、投与後 1 時間までにプラトーに達したのち、6 時間まで一定に保たれ、一方、1 mg/kg では、投与後 15 ~ 45 分に最も高い排泄率を示し、その後の排泄率は、1 相性の減少 ($T_{1/2}$: 165 ± 34 (SE) 分) を示し、高用量での胆汁中排泄の飽和が示唆された。 ^{14}C -p-HPPH を 1 及び 10 mg/kg 静脈内投与したとき、総放射能の胆汁中排泄率は、投与後 6 時間までに、いずれも 73 ~ 74% に達し、投与量による胆汁中排泄率の飽和は示されなかった。

2.4.3.5 薬物相互作用

(添付資料 4.3.2.6-1~4 参、4.3.2.4-8 参)

ホスフェニトインナトリウムは高い血漿たん白質結合 (イヌにおいて約 91%) を示すため、ホスフェニトインナトリウムによるたん白質結合の置換が生じ、併用薬の血中非結合型薬物濃度が上昇し、薬理活性や生理作用が変動することが考えられる。フェニトインは薬物代謝酵素誘導作用を持ち、CYP2B 及び CYP3A らの P450 分子種を誘導するため、これら酵素によって代謝される薬物等の代謝を増強し、薬理活性や生理作用を変動させることが考えられる。また、バルプロ酸等のフェニトインの代謝を抑制する薬物は、ホスフェニトインナトリウムの薬理活性や生理作用を変動させることが考えられる。

2.4.3.6 幼若動物における薬物動態

(添付資料 4.2.2.7-1~16 参)

ホスフェニトインのフェニトインへの代謝に主にかかわるアルカリフォスファターゼ活性は幼若動物で成熟動物よりも高く、ホスフェニトインからのフェニトインの生成量は幼若期で高

いと考えられた。また、ラットにおいて、フェニトインの主要代謝物の生成にかかわる肝薬物代謝酵素（主としてCYP2C6が関与）の発現は、生後約50日で完成した。

ラットにおいて、幼若動物では、成熟動物に比べて、血中フェニトイン濃度は高く、消失が遅延し、組織内分布が高かった。フェニトインの血清たん白結合率は、生後日齢の増加にともない上昇し、生後3週齢で成熟ラットと同レベルに達した。

新生児～生後30日までの幼若動物（ラット、ウサギ）では血液脳関門形成が不完全であるため、フェニトインの脳実質内への取り込み量が成熟動物に比べて多くなるものと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性

(添付資料 4.2.3.1-1～5 参)

マウスの持続静脈内投与では、運動失調、鎮静、振戦、虚脱及び運動低下等が観察された。LD₅₀値は234 mg/kg(0.58 mmol/kg)で、対照剤のフェニトインナトリウムの192 mg/kg (0.70 mmol/kg)と比較し、モル換算でほぼ同等であった。ラットの持続静脈内投与では、運動失調、虚脱、けいれん及び呼吸困難等が観察されたが、剖検所見に異常はなかった。LD₅₀値は 363 mg/kg (0.89 mmol/kg) で、フェニトインナトリウムの275 mg/kg (1.00 mmol/kg)と比較し、モル換算でほぼ同等であった。ラットの静脈内投与のLD₅₀値は、319.2 mg/kg (0.79 mmol/kg)で、フェニトインナトリウムの90.4 mg/kg (0.33 mmol/kg)に比べ高値であった。これは本剤の投与では、主代謝物フェニトインへの変換を介するため、投与後の血中フェニトイン濃度の上昇がフェニトイン投与より緩徐になるためと考えられた。

イヌへの持続静脈内投与及び静脈内投与では、嘔吐、運動失調、虚脱及び強直性けいれん等が観察されたが、剖検所見に異常はなかった。致死量は、いずれの投与方法でも最高投与量の60 mg/kg (0.15 mmol/kg)以上であった。また、フェニトインナトリウムでは最高投与量の36 mg/kg (0.13 mmol/kg)以上であった。

2.4.4.2 反復投与毒性

(添付資料 4.2.3.2-1～8 参)

ラット及びイヌにホスフェニトインナトリウムを2及び4週間反復静脈内投与して、毒性を検討した。ラットに2週間反復静脈内投与(投与量;20,50,150 mg/kg/day)した結果、150 mg/kg/dayで、自発運動抑制、呼吸困難、散瞳、四肢脱力及び運動失調などが認められ、死亡、体重増加の抑制(雄)及び摂餌量の減少が認められた他、雌雄の数例に糖尿と尿量増加が認められた。50 mg/kg/day以下では異常はなく、また、剖検所見、臓器重量、病理組織学的検査に本剤の影響は認められないことから無毒性量は50 mg/kg/dayと判断された。

ラット4週間反復静脈内投与(投与量;30,60,150 mg/kg/day)では、死亡はなかったが、150 mg/kg/dayで運動失調、自発運動抑制、流涎、呼吸困難等が認められ、60 mg/kg/dayでも少数例に同様の所見がみられた。150 mg/kg/dayでは、摂餌量の減少、ALTの増加の他、雄では体重増加の抑制、ALPの増加及びTGの低下が、雌ではRBC、Htの減少が認められた。また、肝臓の実重量及び比重量の増加が雌の60 mg/kg/day以上、雄の150 mg/kg/day(比重量のみ)で認められた。病理組織学的検査では、グリコーゲンの蓄積によると考えられる門脈周囲肝細胞の空胞増加が30 mg/kg/day以上で認められた。その他、投与部位の尾の壊死及び炎症が150

mg/kg/day でみられた。休薬群においては、150 mg/kg/day で雄の体重増加の促進、雌雄の肝臓の比重量の増加がみられた以外にホスフェニトインナトリウムの影響は認められなかった。無毒性量は 30 mg/kg/day 以下と判断された。

イヌに 2 週間反復静脈内投与（投与量；15、30、50 mg/kg/day）した結果、死亡例はなく、30 及び 50 mg/kg/day で運動失調、流涎、自発運動抑制、嘔吐、歯肉紅斑、強膜充血、軟便/下痢、振戦が認められた。体重、摂餌量、身体的検査（聴診を含む）、心電図検査及び尿検査にホスフェニトインナトリウムの影響はなかった。血液学的検査及び血清生化学的検査では、若干の変動は見られたが正常範囲内であった。剖検、臓器重量及び病理組織学的検査にホスフェニトインナトリウムの影響は認められず、無毒性量は 15 mg/kg/day と判断された。

イヌの 4 週間反復静脈内投与（投与量；15、30、50 mg/kg/day）では、30 及び 50 mg/kg/day で運動失調、流涎、自発運動抑制、嘔吐、歯肉紅斑、強膜充血、粘液便/下痢、振戦が認められ、15 mg/kg/day では嘔吐と粘液便が散発した。いずれの投与群においても死亡はなかった。50 mg/kg/day では ALP の上昇、雌の顎下腺重量の増加、雄の心臓重量の増加が認められ、30 mg/kg/day でも顎下腺重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、50 mg/kg/day の雄で顎下腺及び耳下腺腺房の軽微な肥大が認められた。休薬期間中には明らかな毒性変化は認められなかった。無毒性量は 15 mg/kg/day 以下と判断された。

ラット及びイヌの 2 週間反復投与毒性試験の無毒性量における血中フェニトイン濃度は、ラットで 31.8 $\mu\text{g/mL}$ 、イヌで 7.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2.4.4.3 遺伝毒性

（添付資料 4.2.3.3.1-1~3 参、4.2.3.3.2-1 参）

ホスフェニトインナトリウムにおける細菌を用いた復帰突然変異試験及び V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系の有無に関わらずいずれも陰性であった。染色体異常試験の非代謝活性化系では染色体異常の誘発はなかったが、代謝活性化系では 1000 $\mu\text{g/mL}$ 以上で染色体異常の誘発性が認められた。マウスによる単回静脈内投与の小核試験では小核の誘発はなかった。

ホスフェニトインナトリウムの代謝活性化系における染色体異常の誘発は 1000 $\mu\text{g/mL}$ 以上と極めて高い用量であること及びマウス小核試験で陰性結果が得られていることから、本剤の投与により生体内で染色体異常が誘発される可能性はないものと考えられる。

2.4.4.4 がん原性

ホスフェニトインナトリウムは、けいれん重積状態を含むてんかん重積状態等において負荷投与され、その後およそ 12 時間以上あけて維持投与される。再発例には期間を置いて使用されることはあるが、本適用に対しての使用は年に 1 回~数回程度で、本薬が生体内に長期暴露される可能性はないと言える。また、遺伝毒性の懸念も少ないことから、がん原性試験は、「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。

2.4.4.5 生殖発生毒性

（添付資料 4.2.3.5.1-1~5 参、4.2.3.5.2-1~8 参、4.2.3.5.3-1~2 参）

ラットにおける受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験（投与量；25、75、150 mg/kg/day）

では、雄ラットの150 mg/kg/day筋肉内投与で、親動物2匹が死亡し、2匹を切迫屠殺した。75 mg/kg/day以上で体重増加抑制、150 mg/kg/dayで運動失調等の毒性症状が認められたが、雄の授胎能及び生殖機能に何ら影響は認められなかった。雄親ラットの一般毒性学的無毒性量は25 mg/kg/day、胚・胎児及び出生児に対する無毒性量は150 mg/kg/dayであった。

雌ラットの150 mg/kg/day筋肉内投与で、親動物 2匹が死亡し、3匹を切迫屠殺した。75 mg/kg/day以上では、性周期の変調傾向、着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚の増加がみられた。分娩哺育群では妊娠期間の延長及び分娩児数の減少がみられた。胎児では、75 mg/kg/day以上で胎児体重の減少、150 mg/kg/dayで化骨の遅延が認められた。25及び150 mg/kg/dayで脳の奇形が各1例（終脳又は後頭葉/側頭葉の欠損）、また、150 mg/kg/dayでは欠指 2例、動脈弓の異常 2例（25 mg/kg/dayで 1例）、心室中隔欠損 1例がみられた。新生児では、150 mg/kg/dayで生存率の減少、体重の減少、体重増加の抑制（75 mg/kg/dayの雄を含む）及び眼瞼開裂の遅延等が観察された。雌親ラットの一般毒性学的無毒性量は25 mg/kg/day、生殖能に対する無毒性量は75 mg/kg/dayであった。胚・胎児に対する無毒性量は催奇形を含む発生障害が認められ、25 mg/kg/day以下であった。新生児に対する無毒性量は25 mg/kg/dayであった。

ラット胚・胎児発生に関する試験（投与量；10、50、100 mg/kg/day）では、100 mg/kg/day 静脈内投与で親動物 4 匹が死亡し、体重及び摂餌量が減少した。胎児では100 mg/kg/day で体重の減少、骨格異常の増加傾向がみられ、一部の動物に旋回行動、後肢異常等が見られた。新生児では、100 mg/kg/day の雄で体重増加（13 週齢）の抑制がみられた。雌親ラットの一般毒性学的無毒性量は10 mg/kg/day、生殖能に対する無毒性量は50 mg/kg/day であった。胚・胎児及び新生児に対する無毒性量は50 mg/kg/day であった。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（投与量；25、50、100 mg/kg/day）では、25 mg/kg/day 以上の静脈内投与の親動物で体重及び摂餌量の減少傾向及び50 mg/kg/day の少数例で運動失調、四肢の硬直がみられた。胚の着床後死亡率、胎児の生死、体重、外形、内臓及び骨格異常の発現頻度に本剤の影響はなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は10 mg/kg/day、生殖能に対する無毒性量及び胚・胎児に対する無毒性量は50 mg/kg/day であった。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（投与量；10、25、50 mg/kg/day）では、親動物の死亡又は切迫屠殺が100 mg/kg/day静脈内投与で9例、50 mg/kg/dayで1例みられた。100 mg/kg/dayでは体重、摂餌量の減少又は減少傾向、50 mg/kg/day以上で妊娠期間の延長がみられた。新生児では、100 mg/kg/dayで生存率及び体重の減少、50 mg/kg/day以上で耳介開展、歯芽萌出の早期化、行動変化として100 mg/kg/dayで回避行動の増加傾向がみられた。新生児の出生後の生存率、体重増加、生殖機能及びF₂胎児の外形異常への影響はなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖能に対する無毒性量は25 mg/kg/day、出生後の成長・発達、行動、生殖能に対する無毒性量は25 mg/kg/dayであった。

2.4.4.6 局所刺激性

（添付資料 4.2.3.6-1 参）

ウサギを用いて耳介静脈血管へ30分間持続静脈内投与及び血管周囲組織へ皮下投与した結果、ホスフェニトインナトリウムの血管刺激性及び血管周囲組織への刺激性は生理食塩液と同程度に認められた。フェニトインナトリウム投与時ではいずれの部位でも生理食塩液より強い刺激性が認められたことから、ウサギに持続静注及び皮下投与した場合の本剤の刺激性はフェニトインナトリウムよりも弱いと考えられた。

2.4.4.7 不純物の毒性

本剤に含まれる類縁物質のうち、原薬では安全性の確認の必要な閾値を超える不純物はなかったが、製剤では安全性の確認の必要な閾値 0.2%あるいは1日総摂取量 3 mg を超える不純物は、ジフェニルヒダントイン酸 (DPHA) であった。ヒトでの DPHA の暴露量は、DPHA の規格上限値 (■■■■ %) と臨床用量 (1800 mg/day) から算出すると ■■■■ mg/kg/day となる。

DPHA はホスフェニトインナトリウム及びその主代謝物フェニトインの代謝物でもあり、各種動物にフェニトインを投与したときの尿中 DPHA 排泄率は、0.2 ~ 10 %の範囲にある。したがって、DPHA の安全性はホスフェニトインナトリウムを用いたラット及びイヌの毒性試験において確認されていると考えることができる。また、DPHA 単体をラットに反復静脈内投与した毒性試験では、4 ~ 15 mg/kg の用量で毒性所見は認められないことから、DPHA の生理活性は低いものと考えられた。

以上の知見から、ホスフェニトインナトリウム製剤中に DPHA を ■■■■ %以下含有した場合、ヒトに対する DPHA の毒性学的影響はほとんどないと考えられる。

2.4.5 総括及び結論

本剤の主成分であるホスフェニトインナトリウムは、抗てんかん薬フェニトインのプロドラッグであり、未変化体であるホスフェニトインナトリウムは薬理作用を示さず、本剤の抗けいれん作用は、活性代謝物であるフェニトインによって発現する。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のMES法によるけいれんモデル (マウス) における抗けいれん作用のED₅₀値は、それぞれ6.8 mg/kg (フェニトインナトリウム当量) 及び6.6 mg/kgと同等であった。フェニトインナトリウムは、ラット及びウサギのMES法によるけいれんモデル、ラット・キンドリングモデル、ラット・ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデル及びラット・ホモシステインチオラクテート誘発けいれんモデルにおいても有効性を示した。また、副次的薬理作用として虚血時における脳細胞保護作用、脳梗塞層縮小作用、さらにはフェニトインの有するNa⁺チャンネル阻害作用による抗不整脈作用を併せ持っている。フェニトイン及びフェニトインナトリウムは、抗てんかん薬として長い歴史を有しており、ヒトでの有効性については広く知られている。フェニトインのプロドラッグであるホスフェニトインナトリウムの静注用製剤である本剤は、フェニトインナトリウム静注用製剤の問題点である呼吸・循環器系に対する副作用、及び刺激性を回避でき、また、短時間で投与可能なことから即効性も期待される薬剤である。ラット、イヌ及びウサギ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それぞれ 10 mg/kg フェニトインナトリウム相当量を静脈内投与したときの血中フェニトイン濃度推移は、両薬物間で差異はなく、フェニトインナトリウム静脈内投与に対す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相対的生物学的利用率は、いずれの動物種においても 90 %以上であり、ホスフェニトインナトリウムは、体内において速やかにフェニトインに代謝されることが示唆された。また、イヌにホスフェニトインナトリウムを右後肢及びフェニトインナトリウムを左後肢にほぼ同時に、それぞれ 10 mg/kg フェニトインナトリウム相当量を15日間反復筋肉内投与したとき、ホスフェニトインナトリウムの吸収及び消失半減期は単回筋肉内投与と同等であったが、血中フェニトイン濃度の消失半減期及びAUCは単回筋肉内投与時より減少し、クリアランスは増加した。さらに、反復投与期間中のフェニトインのトラフ血漿中濃度は、3回目の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の投与前で最高値を示したのち、徐々に減少し、最終回投与では、最高トラフ値の1/7まで低下した。このこ

とから、イヌへの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の反復投与は、ホスフェニトインナトリウムの一次代謝物フェニトインへの代謝には影響しないが、一次代謝物フェニトインからの代謝を促進するものと推察された。

¹⁴C-ホスフェニトインナトリウムをラットに 10 mg/kg 静脈内投与したとき、放射能は、投与後 5 分のラット体内に広く分布し、血液、肝臓、腎臓、腸管及び皮膚/毛に高い放射能が検出された。投与後 48 時間では、投与された放射能の 98 %以上がラット体内から消失し、ホスフェニトインナトリウム及びその代謝物の残留性は、小さいものと推察された。また、ラットに、ホスフェニトインナトリウム又はフェニトインナトリウムを 30 及び 60 mg/kg (フェニトインナトリウム相当量) 静脈内投与したとき、両薬物投与後の CSF 中フェニトイン薬物動態は同等と推察された。さらに、ホスフェニトインナトリウム及びフェニトイン投与後の前頭皮質 ECF 及び海馬 ECF におけるフェニトインの薬物動態パラメータにも、両 ECF 間及び投与薬物間で著しい差異は認められず、ホスフェニトインナトリウム及びフェニトイン投与後のフェニトインの脳内分布には、脳部位特異性はなく、また、投与薬物にも依存しないことが示唆された。このことから、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の当量を静脈内投与したときのフェニトインの脳内分布は同等と推察され、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の有効性に差異がないことが示唆された。また、¹⁴C-フェニトイン又はフェニトインを種々の妊娠動物及び授乳中ウサギに投与したとき、胎児及び乳汁中へのフェニトインの移行が認められ、フェニトインのプロドラッグであるホスフェニトインナトリウムの妊娠及び授乳中の女性への投与には注意が必要と考えられた。

ホスフェニトインナトリウムの主要代謝物は、フェニトイン、p-HPPH、m-HPPH及びDPHAであった。なお、ラットにおけるp-HPPH、m-HPPH及び3',4'-diHPPHの生成には、主にCYP2C11及びCYP2C6が、また、ウサギにおけるp-HPPHの生成にはCYP2C3がそれぞれ関与した。

ラットにフェニトインを300 mg/kg、20日間反復経口投与したとき、総P450、CYP2B及びCYP3A量は、フェニトイン未投与群のそれぞれ約1.9、14.4及び2倍と著しく増加したが、CYP1A、CYP2C及びCYP2E1には大きな変動は認められず、ホスフェニトインナトリウム投与による薬物代謝酵素への影響は、CYP分子種によって異なると推察された。

ラットに¹⁴C-ホスフェニトインナトリウムを10 mg/kg (フェニトインナトリウム相当量) 静脈内投与したとき、投与後 72 時間までの尿及び糞中に、それぞれ投与放射能の平均 51.7 及び 47.7 %が排泄され、平均総排泄量は 99.3 %に達した。また、投与後 0 ~ 24 時間の尿及び糞に、すでに投与量の約 86.9 %以上が排泄され、その大部分は p-HPPH 及びその glucuronide であり、ラットにおいてホスフェニトインナトリウムは、大部分が p-HPPH 及びその glucuronide としてほぼ完全に尿及び糞中に排泄されると推察された。一方、イヌにホスフェニトインナトリウム又はフェニトインナトリウムを 10 mg/kg (フェニトインナトリウム相当量) 静脈内投与したとき、投与量の約 64 %又は 61 %が、それぞれ 48 時間の尿中にほとんど代謝物として排泄され、イヌにおけるホスフェニトインナトリウム及びその代謝物の主要な排泄経路は尿中排泄であると推察された。いずれの薬物投与においても尿中には、主に m-HPPH の glucuronide が排泄され、フェニトイン及び p-HPPH の尿中排泄率は、5 %以下であった。また、未変化ホスフェニトインは 48 時間累積尿中に検出されず、ホスフェニトインナトリウムは完全に代謝されることが示唆された。なお、ラットに¹⁴C-フェニトインを 1 及び 10 mg/kg 静脈内投与したとき、投与後 6 時間までの胆汁中に、投与放射能の 54 %及び 28 %が排泄され、その排泄は、p-HPPH への代謝が律速であった。このことから、ホスフェニトインナトリウム投与後の胆汁中排泄も、一次代謝物フェニトインの p-HPPH への代謝が律速になるものと推察された。

ホスフェニトインナトリウムの一次代謝物であるフェニトインには、多くの薬物相互作用が報告され、フェニトイン製剤の添付文書に薬物相互作用による禁忌及び使用上の注意が記載され

ている。ホスフェニトインナトリウムは、吸収後速やかにフェニトインに加水分解され薬効を発現するフェニトインのプロドラッグであり、フェニトインで報告されていると同様な薬物相互作用を発現するものと推察する。

ホスフェニトインナトリウムの投与によって得られた毒性所見は、いずれもフェニトインに認められる変化であり、ホスフェニトインナトリウムに特有なものは認められなかった。単回投与による主たる変化は、フェニトインの有する中枢あるいは心血管系への作用と考えられる毒性症状が主に認められ、剖検所見には異常はなかった。反復静脈内投与毒性試験において観察された血清肝酵素及び肝重量に及ぼす影響は、動物におけるフェニトインの既知の作用であり、また、ラットでの肝細胞内グリコーゲン蓄積は、ホスフェニトインナトリウム投与後に生じるフェニトイン誘発性高血糖の結果、二次的に生じたものと考えられた。ラット及びイヌのホスフェニトインナトリウム4週間反復静脈内投与毒性試験では、比較的低用量で運動失調、自発運動抑制、流涎、嘔吐、歯肉等の紅斑等の毒性症状が観察され、無毒性量は得られなかった。ラット及びイヌでの2週間反復静脈内投与毒性試験での無毒性量における血中フェニトイン濃度は、本剤の治療域の目安である血中フェニトイン濃度10～20 µg/mLとほぼ同等と考えられた。本剤の臨床適用においては、血中濃度の上昇を避けるため投与速度に注意するとともに、血中フェニトイン濃度を測定することが望ましい。また、投与に際しては心電図、血圧、呼吸機能の監視をする必要がある。

ホスフェニトインナトリウムの遺伝毒性試験のうち、細菌を用いた復帰突然変異試験及びV79細胞を用いた遺伝子突然変異試験は、いずれも陰性であったが、染色体異常試験の代謝活性化系では染色体異常誘発性が認められた。しかし、極めて高い濃度での異常発現であること及びマウス小核試験は陰性であったことから、ホスフェニトインナトリウム投与により生体内で染色体異常が誘発される可能性はないものと考えられた。

ホスフェニトインナトリウムの生殖発生毒性試験では、ラットにおける受胎能及び胚・胎児・出生児に関する試験のうち、雌ラットへの投与で、着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚の増加等とともに、脳及び心血管系の奇形等が観察された。フェニトインでは実験動物において奇形を発生させることが報告されており、また、妊娠中にフェニトインナトリウムを投与された患者において、奇形を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告もある。本剤においても同様な作用が考えられることから、妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人に対しては、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ない限り、本剤を使用することは避けるべきであると考えられる。

ホスフェニトインナトリウムの血管刺激性及び血管周囲組織への刺激性はフェニトインより弱く、生理食塩液と同程度であった。不純物のヒトに対する毒性学的影響はほとんどないと考えられた。