

※※2012年6月改訂(第12版)
※2010年7月改訂

日本標準商品分類番号
871132

抗てんかん剤

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

貯法
室温保存

使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

ヒダントール錠25mg ヒダントール錠100mg

HYDANTOL® TABLETS

日本薬局方フェニトイン錠

	錠25mg	錠100mg
承認番号	16000AMZ00891	16000AMZ00892
薬価収載	1978年4月	1985年7月
販売開始	1977年10月	1988年4月
再評価結果	1996年6月	1996年6月

【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て過敏症の患者
- ※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]

【組成・性状】

1. 組成



1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ヒダントール錠25mg	日本薬局方 フェニトイン 25mg	乳糖水和物、パレイシヨ デンブ、タルク、ステ アリン酸マグネシウム
ヒダントール錠100mg	日本薬局方 フェニトイン 100mg	乳糖水和物、パレイシヨ デンブ、ヒドロキシブ ロピルセルロース、ステ アリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

ヒダントール錠25mg：白色の素錠である。

ヒダントール錠100mg：白色の素錠である。

販売名	識別コード	外形等
ヒダントール錠25mg	◇H25	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 120 7.0 3.0
ヒダントール錠100mg	◇H100	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 200 9.0 3.5

【効能又は効果】

てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)、
焦点発作(ジャクソン型発作を含む)

自律神経発作、精神運動発作

【用法及び用量】

フェニトインとして、通常成人1日0.2～0.3g、小児には下記用量を毎食後3回に分割経口投与する。
症状、耐薬性に依りて適宜増減する。

学童 0.1～0.3g
幼児 0.05～0.2g
乳児 0.02～0.1g

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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)。

【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) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。
- (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等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、主として薬物代謝酵素CYP2C9及び一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3A及びCYP2B6の誘導作用を有する。

※(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。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。

(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) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。
クロバザム タクロリムス		(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

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)機序不明 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用等が考えられている。
※ 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)} 。	本剤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)機序不明
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)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作用による。
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトキシミド 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 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 ミョナゾール 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		機序不明
テオフィリン アミノフィリン水和物	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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作用による。
ジアゾキシド シスプラチン ピンカルカロイド ピンクリスチン等		機序不明

イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
主に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ndan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 ペラバミル 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵巣ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチ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)} 。	
※ バロキセチン フレカイニド メキシレチン		
シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用、又は本剤の吸収阻害作用が考えられている。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序不明
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム、バンクロニウム等	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。	機序不明
血糖降下剤 インスリン、経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害、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-ベンゾキノリンイ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作用によると考えられている。

- 注1) フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること(「用法及び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、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。
- 注3) 本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 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、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 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) **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。
 - 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、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 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。
 - 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。
- ※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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、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、舞蹈病アトローゼ、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)

注1) 投与を中止すること。

注2) 減量するなど適切な処置を行うこと。

注3) 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) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。

注5) 連用によりあらわれることがある。

注6) 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、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。

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)。

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[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(特にプリミドン)と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が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。

7. 過量投与

- (1) **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。
- (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、昇圧剤の投与等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。

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、更には穿孔をお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。)

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、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用薬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1000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1000人あたり2.4人多いと計算されている。

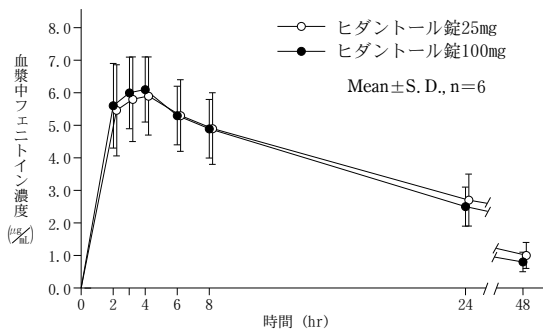
【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

ヒダントール錠25mg 8錠、錠100mg 2錠(フェニトインとして200mg)をそれぞれ健康成人男子6名に食後単回経口投与して得られた薬物動態は下記のとおりである。

	AUC _(0-48hr) (hr・μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
錠25mg	143.0±35.3	6.0±1.3	4.2±1.0	16.8±2.3
錠100mg	137.8±29.6	6.3±0.9	3.2±1.0	15.2±2.2

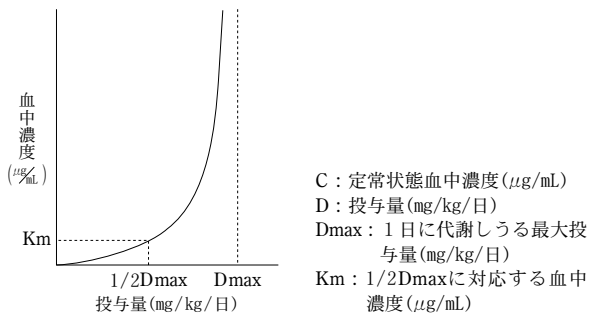
(Mean±S. D., n=6)



2. 投与量と血中濃度との関係^{2~4)}

定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量の関係はMichaelis-Menten式 $[C=K_m \cdot D / (D_{max} - D)]$ を用いた曲線(図)で近似され、有効血中濃度付近では、投与量の増減が血中濃度に及ぼす影響は極めて大きい。

また、定数 D_{max} 、 K_m の個人差は大きく、さらに成人に比較して年少児ほど D_{max} の値は大きくなる。有効血中フェニトイン濃度は10~20 μg/mLとされている。

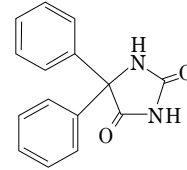


※【薬効薬理】⁵⁾

Na⁺チャネル抑制による活動電位発生の抑制やGABA神経機能の亢進が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェニトイン(Phenytoin)
化学名：5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione
分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂
分子量：252.27
構造式：



性状：白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約296℃(分解)

【包装】

ヒダントール錠25mg 100錠(PTP) 1,000錠(PTP・瓶)
ヒダントール錠100mg 100錠(PTP) 1,000錠(PTP・瓶)

【主要文献】

- 1) 藤永製薬社内資料：体内動態に関する資料
- 2) 西原カズヨほか：医学のあゆみ 1978;107(8):512-515
- 3) 本多 裕ほか：神経精神薬理 1981;3(9):627-652
- 4) 田村善蔵ほか：薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実験 薬業時報社 1981;169-181

※※5) 第十六改正日本薬局方解説書 廣川書店 2011;C3872-3880

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。
藤永製薬株式会社 情報管理部
〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-3-1 新東京ビル
TEL：03-3212-8890
FAX：03-5218-8520

製造販売元



藤永製薬株式会社

東京都千代田区丸の内3-3-1

販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1