

抗てんかん剤

日本薬局方 フェニトイン散

劇薬
処方箋医薬品[※]

アレビアチン[®]散10%

ALEVIATIN[®] Powders

貯法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者

** 2.2 タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、マシテンタン、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コピシスタット、ドラビリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、エンシトレルビル、ニルマトレルビル・リトナビル、ミフェプリストン・ミソプロストール、リルピピリン、リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン、ピクテグラビル・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、ソホスプビル・ベルパタスビル、ソホスプビル、レジパスビル・ソホスプビル、ドルテグラビル・リルピピリン、カボテグラビル、レナカパビルを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレビアチン散10%
有効成分	1g中日局フェニトイン100mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	アレビアチン散10%
色・剤形	白色の散剤

4. 効能又は効果

○てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)

焦点発作(ジャクソン型発作を含む)

○自律神経発作

○精神運動発作

6. 用法及び用量

フェニトインとして、通常成人1日200～300mg、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、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童 100～300mg

幼児 50～200mg

乳児 20～100mg

7. 用法及び用量に関連する注意

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は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。[10.2、13.1、16.8.1、16.8.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。

8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.4、9.8.2参照]

8.3 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。[9.1.1、9.3、11.1.4、11.1.5、11.1.10参照]

8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.5 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した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うこと。[11.1.8参照]

8.6 複視、視覚障害、眼振、白内障があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。[11.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.2 甲状腺機能低下症の患者

甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。

9.1.3 糖尿病の患者

2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。

9.1.4 虚弱者

連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。[8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペントール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)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 テラプレビル		(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。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。
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。
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、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
** バルプロ酸	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。 (4)バルプロ酸による高アンモニア血症のリスクが増加するとの報告がある。	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 (4)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)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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** CYP2C9又はCYP2C19を阻害する薬剤 アミオダロン クロラムフェニコール シメチジン スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール セリチニブ アシミニブ ニチシノン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール ジスルフィラム ジルチアゼム スルチアム バラアミノサリチル酸 メチルフェニデート エソメプラゾール		機序は不明である。
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)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン アパルタミド レテルモビル	フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 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 シプロフロキサシン ビガパトリン		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤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CYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン 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(勃 起不全、前立腺 肥大症に伴う排 尿障害を適応と する場合：シアリ ス、ザルティア) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
パロセチン フレカイノド メキシレチン		
CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンパチニブ 等		本剤の肝薬物代謝酵素及びP糖蛋白誘導による。
P糖蛋白の基質となる薬剤 グレカブレビル・ ピブレントスビル テノホビル アラ フェナミド ニンテダニブ 等		本剤のP糖蛋白誘導による。
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル ボサコナゾール		本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
シクロスボリン		本剤のUGT1A4及び/又はP糖蛋白誘導による。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
カスポファンギン		機序は不明である。
		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起これ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
ドルテグラビル ドルテグラビル・ラ ミブジン ドルテグラビル・ア バカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びUGT1A1誘導作用による。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド [11.2参照]	くる病、骨軟化症がある病、骨軟化症があらわれやすい。	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、腎尿管管障害の影響が考えられている。
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機能障害を生じやすくなる。	本剤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。[7.、13.1、16.8.1、16.8.2参照]

注2) これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3) 本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明)
発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 過敏症候群(頻度不明)

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

11.1.3 SLE様症状(頻度不明)

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

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆(いずれも頻度不明)

[8.3、9.1.1参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

劇症肝炎、著しいAST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3、9.3参照]

11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹(いずれも頻度不明)

11.1.8 小脳萎縮(頻度不明)

長期投与例であらわれることがある。[8.5参照]

11.1.9 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.10 急性腎障害、間質性腎炎(いずれも頻度不明)

[8.3参照]

11.1.11 悪性症候群(頻度不明)

発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液	巨赤芽球性貧血
肝臓	AST・ALT・ γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	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1)}	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	歯肉増殖 ^{注2)} 、悪心・嘔吐、便秘
骨・歯 ^{注3)}	くる病 ^{注4)} 、骨軟化症 ^{注4)} 、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上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)

注1) [8.6参照]

注2) 連用により、歯肉増殖があらわれることがある。

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

注4) [10.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

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、血圧低下を認め、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。[7.、10.2、16.8.1、16.8.2参照]

13.2 処置

特異的解毒剤は知られていない。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。

15.1.2 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。

15.1.3 本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。

15.1.4 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(健康成人12例、フェニトイン100mg(アレビアチン散10% 1g)空腹時1回経口投与後の血漿中フェニトインの薬物速度論的パラメータ)²⁾

T _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (h)
3.9 \pm 0.3	2.00 \pm 0.10	13.9 \pm 1.5

平均値 \pm 標準誤差

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

約90%(*in vitro*、ヒト血漿、約20 μ g/mL、限外ろ過法)³⁾

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝産物及び代謝経路

主として肝臓でフェニル基の一つが水酸化され、5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin(HPPH)が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合される^{4) 5)}。

16.4.2 代謝酵素

主としてCYP2C9及び一部CYP2C19⁶⁾[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

主として尿中⁷⁾

16.5.2 排泄率

投与後6日間における排泄率は、尿中に総HPPHとして96.9~99.0%、フェニトインとして0.4~0.7%、糞中に総HPPHとしてtrace~1.2%、フェニトインとして0.5%であった⁷⁾(健康成人、フェニトイン100mg(アレビアチン錠100mg 1錠)1回経口投与)。

16.7 薬物相互作用

フェニトインはCYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する⁸⁾。[10.参照]

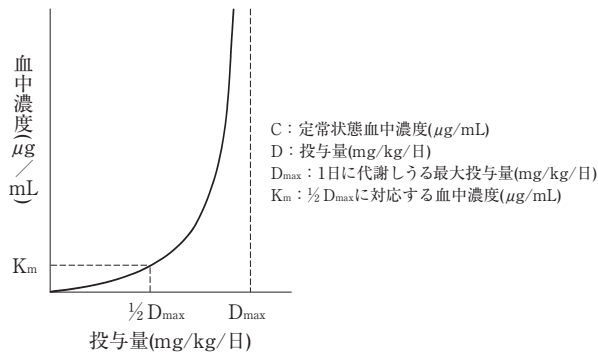
16.8 その他

16.8.1 有効血中濃度

てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般に成人の強直間代発作に対しては10～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が目安として示されている^{9) 10)}。
[7.、10.2、13.1、16.8.2参照]

16.8.2 投与量と血中濃度との関係

定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量の関係はMichaelis-Menten式($C = K_m \cdot D / (D_{\max} - D)$)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¹¹⁾。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¹²⁾。このため、フェニトインの血中濃度測定が、至適投与量の検討ないしは中毒症状発現防止に役立てられている。[7.、10.2、13.1、16.8.1参照]



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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ベ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^{13) 16)}。

また、本剤は神経膜を安定化し¹⁷⁾、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation(PTP)を抑制する¹⁸⁾。

これらのことから、本剤の抗てんかん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている^{16) 19)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フェニトイン(Phenytoin)

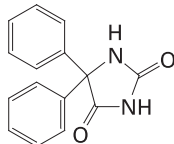
化学名：5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione

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

分子量：252.27

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

化学構造式：



融点：約296 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

22. 包装

500g [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1)鈴木喜八郎ほか：周産期医学. 1979；9：1259-1264
- 2)社内資料：アレピアチン経口剤の薬物速度論的パラメータ
- 3)Hooper W. D., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974；15：276-282
- 4)Butler T. C. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957；119：1-11
- 5)Maynert E. W. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1960；130：275-284
- 6)Bajpai M., et al. : Drug Metab. Dispos. 1996；24：1401-1403
- 7)Kohda Y., et al. : J. Pharm. Dyn. 1983；6：46-55
- 8)Faucette S. R., et al. : Drug Metab. Dispos. 2004；32：348-358

9)Kutt H., et al. : JAMA. 1968；203：969-972

10)清野昌一：臨床精神医学. 1978；7：269-281

11)西原カズヨほか：医学のあゆみ. 1977；103：810-812

12)西原カズヨほか：医学のあゆみ. 1978；107：512-514

13)Swinyard E. A. : J. Am. Pharm. Assoc. 1949；38：201-204

14)Swinyard E. A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952；106：319-330

15)Goodman L. S., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953；108：168-176

16)Rall T. W. & Schleifer L. S. : GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press. 1990；436-444

17)Korey S. R. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951；76：297-299

18)Esplin D. W. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957；120：301-323

19)Toman J. E. P. : Neurology. 1951；1：444-460

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8