

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

フェニトイン・フェノバルビタール錠

複合アレビアチン®配合錠

ALEVIATIN® with PHENOBARBITAL Combination Tablets

剤形	割線入り素錠
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品 ^{注1)} 、処方箋医薬品 ^{注2)} 注1) 注意－習慣性あり 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中日局フェニトイン 67.0mg、日局フェノバルビタール 33.0mg
一般名	和名：①フェニトイン、②フェノバルビタール 洋名：①Phenytoin、②Phenobarbital
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年 5月18日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1953年12月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8

VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 血中濃度の推移	9
2. 薬物速度論的パラメータ	9
3. 母集団（ポピュレーション）解析	10
4. 吸収	10
5. 分布	10
6. 代謝	10
7. 排泄	11
8. トランスポーターに関する情報	11
9. 透析等による除去率	11
10. 特定の背景を有する患者	11
11. その他	11
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
1. 警告内容とその理由	12
2. 禁忌内容とその理由	12
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	12
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	12
5. 重要な基本的注意とその理由	12
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	13
7. 相互作用	16
8. 副作用	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	27
IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	29
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	29
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30
XI. 文献	31
1. 引用文献	31

2. その他の参考文献.....	32
XII. 参考資料.....	33
1. 主な外国での発売状況.....	33
2. 海外における臨床支援情報.....	33
XIII. 備考.....	34
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	34
2. その他の関連資料.....	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は1953年12月より複合アレピアチン錠として発売している。なお、医療事故防止対策の一環として、2009年5月に複合アレピアチン配合錠に名称変更している。

2. 製品の治療学的特性

(1)ヒダントイン系抗てんかん剤フェニトインとバルビツール酸系抗てんかん剤フェノバルビタールを2:1の割合で配合した製剤であり、単独投与で十分な効果のみられない場合に使用される。 (「IV-2-(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)

(2)重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)、過敏症症候群、SLE 様症状、依存性、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、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、呼吸抑制、悪性リンパ腫、リンパ節腫脹、小脳萎縮、横紋筋融解症、急性腎障害、間質性腎炎、悪性症候群が報告されている。 (「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

複合アレビアチン配合錠

(2) 洋名

ALEVIATIN with PHENOBARBITAL Combination Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

- ① フェニトイン (JAN)
- ② フェノバルビタール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

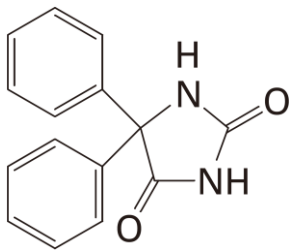
- ① Phenytoin (JAN)
- ② Phenobarbital (JAN)

(3) ステム

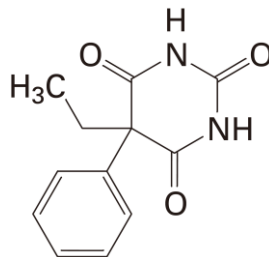
- ① antiepileptics, hydantoin derivatives : -toin
- ② hypnotics, barbituric acid derivatives : barb

3. 構造式又は示性式

①



②



4. 分子式及び分子量

分子式 : ①C₁₅H₁₂N₂O₂、②C₁₂H₁₂N₂O₃
分子量 : ①252.27、②232.24

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(IUPAC)

- ① 5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione
- ② 5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2, 4, 6 (1 H, 3 H, 5 H) -trione

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : ①ジフェニルヒダントイン
略号 : ①PHT、②PB

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

- ①フェニトイン：白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。
- ②フェノバルビタール：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性	
	①フェニトイン	②フェノバルビタール
エタノール (95)	やや溶けにくい	溶けやすい
アセトン	やや溶けにくい	溶けやすい
ジエチルエーテル	溶けにくい	—
アセトニトリル	—	やや溶けにくい
水	ほとんど溶けない	極めて溶けにくい
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	—	極めて溶けやすい
水酸化ナトリウム試液	溶ける	溶ける

(3) 吸湿性

- ①吸湿性は認められていない。
- ②該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：①約 296℃（分解）、②175～179℃

(5) 酸塩基解離定数

①pKa¹：8.3、②pKa₁：7.3、pKa₂：11.8 (THE MERCK INDEX)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：飽和水溶液の pH は 5.0～6.0 である。（フェノバルビタール）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温 5 年のガラス瓶での長期保存試験で、性状、含量、TLC、乾燥減量、溶状、酸・アルカリに変化は認められなかった。（フェニトイン）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「フェニトイン」及び「フェノバルビタール」による。

定量法

日局「フェニトイン」及び「フェノバルビタール」による。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	複合アレビアチン配合錠		
色・剤形	ほとんど白色の割線入り素錠		
外形			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 8	約 3.5	約 180

(3) 識別コード

複合アレビアチン配合錠：P645〔本体、ボトルに記載〕

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	複合アレビアチン配合錠
有効成分	1 錠中日局フェニトイン 67.0mg、日局フェノバルビタール 33.0mg
添加剤	トウモロコシデンプン、アラビアゴム末、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリ瓶	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	ポリ瓶	6 ヶ月	変化なし

無包装状態の安定性

試験項目：性状、含量、硬度、溶出性*

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
温度	40℃、遮光	気密容器瓶	6 ヶ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH、遮光	開放	6 ヶ月	変化なし
光	—	気密容器	60 万 lx・hr	変化なし

*フェニトインのみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

局外規「フェニトイン 67mg・フェノバルビタール 33mg 錠」に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

複合アレピアチン配合錠：100 錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常成人1日1～4錠を分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

(解説)

フェニトイン服用中に、運動失調、構音障害といった精神神経系の症状や複視、眼振、眼筋麻痺のような眼症状があらわれることがある。これらの副作用は過量投与の徴候としてあらわれることが多く、通常、投与の中止又は減量により消失する。また、フェニトインは有効血中濃度と中毒濃度が近接し、かつ有効血中濃度付近ではわずかな投与量の増加で血中濃度が急激に上昇することが知られている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

（参考）再評価時の「本剤単独及び他剤併用の臨床効果」の集計結果は次のとおりである。

発作型	例数	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	判定不能	有効率 (%)
大発作	89	59(66.3)	28(31.5)	0	2(2.2)	—	97.8
焦点発作（ジャクソン型を含む）	11	6(54.5)	2(18.2)	0	2(18.2)	1	72.7
自律神経発作（頭痛発作）	4	0	3(100)	0	0	1	100
精神運動発作	5	1(20.0)	0	0	4(80.0)	—	20
小発作	2	—	1(100)	—	—	1	100
大発作－焦点発作	7	4(57.1)	3(42.9)	0	0	—	100
大発作－自律神経発作	3	2(66.7)	0	0	1(33.3)	—	66.7
大発作－精神運動発作	3	1(33.3)	1(33.3)	—	1(33.3)	—	66.7
大発作－小発作	11	3(27.5)	5(45.5)	1(9.1)	2(18.2)	—	72.7
大発作－焦点発作－小発作	1	1(100)	—	—	—	—	100
大発作－ミオクローニー発作－小発作	1	1(100)	—	—	—	—	100
脳波異常	12	9(100)	—	—	—	3	100
めまい、意識障害	1	—	1(100)	—	—	—	100
計（有効率%）	150	87(60.6)	44(30.6)	1(0.7)	12(8.3)	6	91.0

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウムなど
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：大脳皮質運動領域、Na⁺チャネル、GABA 受容体等

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^{2,5)}。また、神経膜を安定化し⁶⁾、シナプスにおける post-tetanic potentiation (PTP) を抑制する⁷⁾。これらのことから、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を阻止することによるものと考えられている^{5,8)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

フェノバルビタールは、最小電撃けいれん閾値上昇作用、ペンテトラゾールけいれん閾値上昇作用のほか、最大電撃けいれん抑制作用も示し、一方、フェニトインには前二者の作用はほとんど認められないが、最大電撃けいれんに対しては強い抑制作用を示す^{2,3)} (マウス、ラット)。フェニトインとフェノバルビタールの併用効果を最大電撃けいれん法を用い、抗けいれん作用発現の有無と各薬物の血中濃度の関係から検討した結果、両薬物の薬力学的相乗作用が示唆された⁹⁾ (マウス、ウサギ)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

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

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

(健康成人 12 例、フェニトイン 100mg 1 回経口投与)¹³⁾

T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
4.2 \pm 0.3	1.87 \pm 0.11	13.9 \pm 1.7

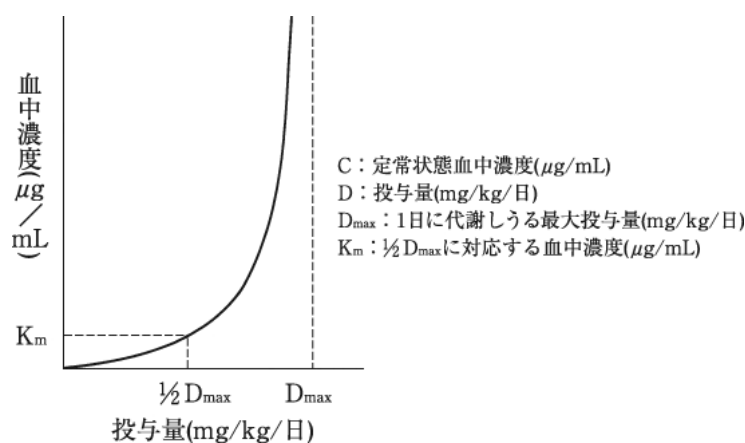
平均値 \pm 標準誤差

(健康成人 5 例、フェノバルビタール 30mg 1 回経口投与) (外国人データ)¹⁴⁾

T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
3.5	0.72	81.6

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との関係は 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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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。



(3) 中毒域

フェニトイン: 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：消化管

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

通過する。

(2) 血液—胎盤関門通過性

移行する。

(3) 乳汁への移行性

移行する。

(4) 髄液への移行性

移行する。

(5) その他の組織への移行性

フェニトインで唾液への移行性をみた報告¹⁷⁾がある。

(6) 血漿蛋白結合率

フェニトイン：約 90% (*in vitro*、ヒト血漿、約 20 μ g/mL、限外ろ過法)¹⁸⁾

フェノバルビタール：約 45% (*in vitro*、ヒト血清、21~83 μ g/mL、限外ろ過法)¹⁹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で、フェニトイン^{20,21)}はフェニル基の一つが水酸化され、5- (*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH) が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合され、フェノバルビタール²²⁾はフェニル基が水酸化され、5-ethyl-5- (*p*-hydroxyphenyl) barbituric acid (*p*-HPB) が生成した後、一部はグルクロン酸又は硫酸抱合される。

(2)代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

フェニトイン：主として CYP2C9 及び一部 CYP2C19²³⁾

フェノバルビタール：該当資料なし

フェニトインは CYP3A、CYP2B6 の誘導作用を有し、フェノバルビタールは CYP3A 等の誘導作用を有する²⁴⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

フェニトイン：主代謝物 HPPH に薬理活性は認められない²⁰⁾。

フェノバルビタール：該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主として尿中

(2)排泄率

フェニトイン投与後 6 日間における排泄率は、尿中に総 HPPH として 96.9～99.0%、フェニトインとして 0.4～0.7%、糞中に総 HPPH として trace～1.2%、フェニトインとして 0.5%であった²⁵⁾（健康成人、フェニトイン 100mg 1 回経口投与）。フェノバルビタール投与後 24 時間における尿中排泄率は、フェノバルビタールとして 25%、総 *p*-HPB として 17%であった²⁶⁾（てんかん患者、フェノバルビタール 30～90mg 反復投与）（外国人データ）。

(3)排泄速度

健康成人にフェニトイン 100～250mg を 1 回経口投与したとき、投与後 24 時間までに尿中に、最終的に排泄された総 HPPH の 35.8～66.8%が排泄され、48 時間までには 81.4～90.1%、72 時間までには 94.3～100%、96 時間までには 98.8～100%が排泄された²⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

フェニトインは P 糖蛋白の誘導作用を有する。

9. 透析等による除去率

フェニトインでの報告

腹膜透析：急性中毒患者 1 例に灌流液 1,500mL を腹腔内に約 50 分貯液し、計 10,000mL を 1 クールとし、計 4 回、総計 43 時間にわたって腹膜透析を施行したところ、開始前の血中濃度 30.8μg/mL が開始 21 時間後に 7.3μg/mL、23 時間後に 3.5μg/mL となった²⁸⁾。

血液透析：慢性腎不全患者にホローファイバー型ダイアライザーを用い平均透析時間約 5 時間で計 10 回透析したときの 1 回のフェニトイン血中濃度の減少率は平均 21±4%であった²⁹⁾。

直接血液灌流：急性中毒患者に 4 時間の活性炭血液灌流を行ったところ、開始前の血中濃度 39.3μg/mL が、23.2μg/mL となった³⁰⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分、ヒダントイン系化合物又はバルビツール酸系化合物に対し過敏症の患者
- 2.2 重篤な心障害のある患者 [血圧降下や心拍数が減少するおそれがある。] [9.1.4 参照]
- 2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.5 重篤な肺障害のある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- 2.6 急性間欠性ポルフィリン症の患者 [ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.7 ポリコナゾール、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、マシテンタン、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビススタット、ドラビリン、イサブコナゾニウム、ニルマトレルビル・リトナビル、ルラシドン、エンシトレルビル、ミフェプリストン・ミソプロストール、リルピピリン、リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジパスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルピピリン、カボテグラビル、レナカパビルを投与中の患者 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。
- 8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 [9.1.1、9.8.2 参照]
- 8.3 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 [9.1.5、9.2.2、9.3.2、11.1.5、11.1.6、11.1.12 参照]
- 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 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。 [11.1.10 参照]
- 8.6 複視、視覚障害、眼振、白内障があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。 [11.2 参照]

（解説）

- 8.1 抗けいれん剤は本来けいれん発作を抑制するものであるが、逆に他の発作を誘発することがある。フェニトインでは、欠神発作を誘発することが知られており、欠神発作（小発作）を有する混合発作の患者にフェニトインを投与すると欠神発作を誘発又は増悪することがある。
- 8.2 服用中の抗てんかん剤を急激に減量あるいは中止すると、てんかん重積状態があらわれることがある。てんかん重積状態は、「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は短い発作でも反復してその間の意識の回復がない状態」と定義され、いずれの場合でも発熱、呼吸循環障害などの重篤な全身

症状を示し、生命の危険にさらされることがある。したがって、薬を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。

- 8.3 肝機能障害、腎障害、血液障害が報告されているので、連用中は患者の全身状態を把握し、定期的に肝機能検査、腎機能検査、血液検査を実施することが望ましい。
- 8.4 一般に、抗てんかん剤は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、その投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力の低下等があらわれることがある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚弱者

呼吸抑制を起こすことがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。[8.2、11.1.8 参照]

9.1.2 呼吸機能の低下している患者

呼吸抑制を起こすことがある。[11.1.8 参照]

9.1.3 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者

本剤の作用が強くあらわれることがある。

9.1.4 心障害のある患者（重篤な心障害のある患者を除く）

血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。[2.2 参照]

9.1.5 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5 参照]

9.1.6 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。

9.1.7 アルコール中毒のある患者

中枢抑制作用が増強される。

9.1.8 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者

精神依存及び身体依存を示すおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.9 重篤な神経症の患者

依存を示すおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.10 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。

(解説)

9.1.6 フェニトイン投与により甲状腺ホルモンであるチロキシシン (T₄) 及び3,5,3'-トリヨードチロニン (T₃) が影響を受けるとの報告がある。血清 T₄ の濃度は、有意な低下を示すという報告³²⁻³⁵⁾が多いが、血清 T₃ の濃度については、有意に低下するとの報告³²⁻³⁴⁾、有意な変化はないとする報告³⁵⁾、あるいは有意に上昇するとの報告³⁶⁾もある。甲状腺ホルモンに対する影響については一定した見解は得られていないが、本剤を甲状腺機能の低下している患者に投与する場合は、甲状腺機能の変動に注意する必要がある。

9.1.10 2型糖尿病の患者³⁷⁾、インスリンとクロルプロパミドで治療中の糖尿病患者³⁸⁾で、フェニトインを併用して高血糖を発現した例が報告されている。糖尿病以外の患者でも、フェニトインにより高血糖を発現した症例が報告されているが、血糖コントロールが重要である糖尿病の患者では、特に注意することが望ましいと考えられる。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。[2.4 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。[8.3、11.1.12 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。 [2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

症状の悪化、血中濃度上昇のおそれがある。 [8.3、11.1.6 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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のみ投与すること。妊娠中にフェニトイン、フェノバルビタールを投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り他の抗てんかん剤と併用しないことが望ましい。妊娠中にフェニトインを他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.3 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。

9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。

9.5.5 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。

9.5.6 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

(解説)

9.5.1 妊娠時服用したフェニトインと心奇形の関連が疑われるとする報告³⁹⁾がある。この報告は、心奇形のある330例について、妊娠中に投与された薬剤との関連性の程度を、奇形のない3,002例を対照群として調べたものである。個々の抗てんかん剤と奇形を有する新生児の出産との因果関係は必ずしも明確ではない。個々の抗てんかん剤と奇形を有する新生児の出産との因果関係を本邦において調査したデータ⁴⁰⁾によると、フェニトインの単独投与例は26例あるが、奇形を有する新生児をみた妊娠例は全くなく、他剤との併用338例中51件すなわち15%に奇形を認めた。また、抗てんかん剤の併用数の増加が、催奇形性を高めることが示唆されている。妊娠3ヵ月までの総投与量及び1日最大投与量を奇形発現割合の関係からみると、フェノバルビタール、プリミドン、ジアゼパムでは投与量の増加とともに奇形発現割合が上昇することが認められたが、フェニトインでは投与量の増加と奇形発現割合の間に有意の関係は認められなかった。

9.5.2 フェニトインとプリミドンの併用で奇形発現割合が高いとの疫学調査結果の報告⁴¹⁾がある。また、抗てんかん剤の投与量を必要最小限とし、多剤併用から単独投与への変更を心がけたところ（特にバルプロ酸とカルバマゼピンとの併用を避けた）、奇形発現割合が有意に低下したとの報告がある⁴²⁾。

9.5.3 妊娠中にフェニトイン等の抗てんかん剤を投与された母親から生まれた児に、神経芽細胞腫等の腫瘍がみられたとの報告が、9例報告されている⁴³⁾。うち7例は抗てんかん剤による奇形を伴う症例であった。

9.5.4 臨床的にフェニトイン⁴⁴⁾やヒダントイン系薬剤^{45,46)}の単独投与により、また、フェニトインと他の抗てんかん剤との併用⁴⁷⁾により、新生児に出血傾向がみられたとの文献報告がある。機序に関しては、フェニトイン投与の母親の血中⁴⁸⁾や臍帯血中^{48,49)}でビタミンK依存性の凝固因子が活性低下（II、VII、IX、X）していたとの報告があり、これらの凝固因子の低下により出血傾向が生じるとされている。動物実験でもフェニトインはビタミンKに依存する凝固因子（II、VII、X）を抑制することが確認されており、その機序はワルファリンと類似していると考えられている⁴⁶⁾。

予防として分娩前の母親や出産直後の新生児へのビタミンK投与等が行われているが、必ずしも効果は十分ではなく、新生児の凝固能をチェックするなど適切な処置を行う必要があるとされている^{44,47)}。

9.5.6 フェニトイン及びフェノバルビタールについて、妊娠中の血中濃度と葉酸濃度との間に有意な負の相関がみられたとの報告がある⁵⁰⁾。フェニトインは妊婦以外の患者へ投与した場合にも、血清葉酸値の低下がみられることがある。葉酸低下の機序としては、葉酸の腸管からの吸収阻害、葉酸代謝に関与する肝酵素の誘導による葉酸の消費等があげられている⁵¹⁾。葉酸低下の影響として、奇形との関係が報告されている。抗てんかん薬による治療を受けているてんかんの母親において、奇形を有する児を出産した母親と、正常児を出産した母親との葉酸濃度を比較したところ、奇形を有する新生児を出産した母親で葉酸濃度が低かったとの報告がある⁵²⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。フェノバルビタールはヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。呼吸抑制、興奮等があらわれやすい。[11.1.8 参照]

9.8.2 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。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。また、興奮、抑うつ、錯乱等の離脱症状があらわれやすい。[8.2、11.1.4 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝され、また、CYP3A、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。フェノバルビタールは、CYP3A 等の誘導作用を有する。〔16.4.2、16.7 参照〕

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール ブイフェンド 〔2.7 参照〕	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある。 (2)ポリコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	(1)ポリコナゾールが肝代謝を抑制する。 (2)フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。
タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合) アドシルカ マシテンタン オプスミット チカグレロル ブリリンタ アルテメテル・ルメファントリン リアメット配合錠 ダルナビル・コビススタット プレジコビックス配合錠 ドラビリン ピフェルトロ リルピピリン エジュラント イサブコナゾニウム クレセンバ ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッド 〔2.7 参照〕	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 誘導による。
ルラシドン ラツーダ エンシトレルビル ゾコーバ 〔2.7 参照〕		フェニトインの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 誘導による。
ミフェプリストン・ミソプロストール メフィーゴ 〔2.7 参照〕	ミフェプリストンの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。本剤を中止してミフェプリストンを用いる場合は、本剤の影響がなくなるまで投与しないこと。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 誘導による。
リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン オデフシ配合錠 〔2.7 参照〕	リルピピリン及びテノホビルアラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 誘導及び P 糖蛋白誘導による。
エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド ゲンボイヤ配合錠 〔2.7 参照〕	エルビテグラビル、コビススタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビクテグラビル・エムトリシタビル・テノホビル アラフェナミド ビクタルビ配合錠 [2.7 参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導及びP糖蛋白誘導による。
ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビル・テノホビル アラフェナミド シムツーザ配合錠 [2.7 参照]	ダルナビル、コビススタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
ソホスブビル・ベルパタスビル エプクルーサ配合錠 [2.7 参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度が低下することがある。	
ソホスブビル ソバルディ レジパスビル・ソホスブビル ハーボニー配合錠 [2.7 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	フェニトインのP糖蛋白誘導による。
ドルテグラビル・リルピビリン ジャルカ配合錠 [2.7 参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下することがある。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。
カボテグラビル ボカブリア [2.7 参照]	カボテグラビルの血中濃度が低下するおそれがある。	フェニトイン、フェノバルビタールのUGT1A1誘導作用によると考えられる。
レナカパビル シュンレンカ [2.7 参照]	レナカパビルの血中濃度が低下するおそれがある。	フェニトイン、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）誘導作用、P糖蛋白誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

(2) 併用注意とその理由

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 クロラムフェニコール タクロリムス テラプレビル	(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)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。タクロリムス、テラプレビルの機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロバザム	(1)フェニトイン、フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	(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。
スチリペントール	(2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)スチリペントールが肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
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。
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、フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。 (4)バルプロ酸による高アンモニア血症の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。
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 抗ヒスタミン剤 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。	フェノバルビタールとこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
モノアミン酸化酵素阻害剤		機序は不明である。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン	(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)フェノバルビタールと抗うつ剤の中枢神経抑制作用による。 (2)機序は不明である。 (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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
メチルフェニデート	フェニトイン、フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	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。
CYP2C9 又は CYP2C19 を阻害する薬剤 アミオダロン シメチジン スルファメトキサゾール・トリ メトプリム チクロピジン フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール セリチニブ アシミニブ ニチシノン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール ジスルフィラム ジルチアゼム スルチアム パラアミノサリチル酸 エソメプラゾール		
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン 等		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		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、作用が减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。
主に CYP3A の基質となる薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル モンテルカスト 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル (勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合:シアリス、ザルティア) シルденаフィル バルдена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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パロキセチン フレカイニド メキシレチン	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。
CYP3A 及び P 糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンバチニブ 等		本剤の肝薬物代謝酵素誘導及び P 糖蛋白誘導による。
P 糖蛋白の基質となる薬剤 グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ 等		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		本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ポサコナゾール		フェニトインの UGT1A4 及び / 又は P 糖蛋白誘導による。
シクロスポリン		本剤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。
カスポファンギン		フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こると考えられている。
ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 及び UGT1A1 誘導作用による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
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。	本剤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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させることがある。
アセタゾラミド [11.2 参照]	くる病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミン D 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	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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへ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、フェノバルビタールの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (いずれも頻度不明)

発熱、紅斑、水疱・びらん、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 依存性 (頻度不明)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがある。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。[9.1.8、9.1.9、9.8.2 参照]

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

[8.3、9.1.5 参照]

11.1.6 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

劇症肝炎、著しい AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3、9.3.2 参照]

11.1.7 間質性肺炎 (頻度不明)

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

11.1.8 呼吸抑制 (頻度不明)

[9.1.1、9.1.2、9.8.1 参照]

11.1.9 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 (いずれも頻度不明)

11.1.10 小脳萎縮 (頻度不明)

長期投与例であらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.11 横紋筋融解症 (頻度不明)

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

11.1.12 急性腎障害、間質性腎炎 (いずれも頻度不明)

[8.3、9.2.2 参照]

11.1.13 悪性症候群 (頻度不明)

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

(解説)

11.1.2 過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome、DIHS) と呼ばれることもある。フェニトインの投与により、発疹が紅皮症様に移行した例¹⁵⁹⁾、発疹、発熱、肝機能障害等の再燃がみられた例^{159,160)}、また、合併症として腎障害を伴った例¹⁶⁰⁾が報告されている。HHV-6 (6型ヒトヘルペスウイルス) 抗体価が上昇した症例¹⁵⁹⁾やサイトメガロウイルスが検出された症例¹⁶⁰⁾もある。本剤投与 2~6 週間後に、発疹、発熱等がみられた場合には、DIHS の可能性も考慮して、肝機能検査値の異常や異型リンパ球出現など DIHS に特徴的な症状の発現に十分注意する必要がある。

11.1.6 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

Parker ら¹⁶¹⁾はフェニトイン服用中に肝機能障害を認めた 23 例について総説しており、そのうち 9 例は致死的であった。これらの症例では、発疹が全例にみられ、落屑性皮膚炎が 66%、そう痒感が 60%、発熱が 90%、黄疸が 55%、リンパ節腫脹が 75%、肝腫が 65%、脾腫が 35%、出血傾向が 40%に認められている。また、臨床検査値では、血清ビリルビン、トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼの上昇が 70%にみられ、早期では白血球数は正常又は減少傾向を示すが、続いて著明な好酸球増多及び軽度のリンパ球増多を伴う白血球増加がみられたとされている。同様の総説は、Dreifuss ら¹⁶²⁾も報告しており、フェニトインの投与後 1~6 週間で発症することが多く、通常は中止後数週間で回復するが、場合により数ヵ月からまれに数年も遷延する例もあると報告している。好酸球増加、発疹、リンパ腫脹、発熱、落屑性皮膚炎等の症状がみられることから、アレルギー性肝障害と考えられている^{161,162)}。また、フェニトインによる肝機能障害は、肝細胞障害型が多いが、胆汁うっ滞型の症例も報告されている¹⁶¹⁾。一方、フェノバルビタール製剤で重篤な肝機能障害の報告があり、アレルギー性の機序が関与するとされている¹⁶³⁾。

11.1.10 小脳萎縮

フェニトインの長期投与で小脳萎縮がみられた報告^{164,165)}があり、血中濃度の上昇が持続した例での報告があるため、血中濃度上昇と小脳萎縮との関連性が示唆されている。

また、小脳萎縮を示す症例の多くは、10年以上、時には20年、30年と長期にてんかんに罹病し、その間に比較的頻発する全般強直-間代発作をはじめ、ときには他の発作も併有し、フェニトインとバルビツール酸系化合物など多種類の抗てんかん薬を服用している患者であった¹⁶⁶⁾とされている。

11.1.11 横紋筋融解症

フェニトイン製剤を投与した患者で、因果関係が否定できない横紋筋融解症の症例が報告されている。いずれも投与中止や血液透析等の処置により、回復又は軽快している。

(2) その他の副作用

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

注1) 連用により、これらの症状があらわれることがある。
注2) [8.6参照]
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]

(解説)

血液－巨赤芽球性貧血

巨赤芽球性貧血は、ビタミンB₁₂又は葉酸の欠乏によって起こる貧血であるが、抗てんかん剤投与による巨赤芽球性貧血は患者の血清葉酸濃度が低下することが原因であると考えられている。抗てんかん剤の投与により葉酸欠乏が生じる正確な機序は不明であるが、以下の説が述べられている¹⁶⁷⁾。

- 1) フェニトインは葉酸の腸管からの吸収を阻害する。
- 2) フェニトインが葉酸代謝に関与する肝の酵素を誘導し、葉酸の消費を早める。
- 3) フェノバルビタールとプリミドンは葉酸と同じピリミジン環をもつので、競合作用により葉酸を低下させる。

腎臓

フェニトインの投与により急性腎不全¹⁶⁸⁾、間質性腎炎^{169,170)}、蛋白尿¹⁷¹⁾等の重篤な腎障害が報告されている。これらの報告は、フェニトイン投与後48時間¹⁶⁸⁾、約3週間^{169,171)}、1ヵ月¹⁷⁰⁾と、比較的短期間に全身症状を伴って発症しており、フェニトインによる過敏反応と考えられている。しかし、一方でフェニトインを長期投与していた患者で間質性腎炎を発症した症例¹⁷²⁾も報告されている。

眼－白内障

フェニトイン連用中に白内障を発症した症例の報告^{173,174)}がある。また、動物実験でもフェニトインの投与によって白内障が起こることが報告¹⁷⁴⁾されている。

消化器－歯肉増殖

フェニトインの投与により歯肉(はぐき)増殖があらわれることがあり、特に小児や女性に多く出現する。治療開始後1～3ヵ月頃に前面歯肉、特に歯間部に潮紅を伴う軽い腫脹を生じ、やがて半球状に硬い腫瘤を形成し、さらに口内清潔の欠如、歯牙の脱落に導くことがある。病理組織所見では、歯肉上皮の肥厚と線維性組織の束状の増殖、血管の拡張が認められ、炎症細胞の浸潤が認められる^{175,176)}。歯肉増殖の発現頻度は、50～70%との報告が最も多いが、0～84.5%と報告によりバラツキが多い¹⁷⁵⁾。フェニトインの発症状況と投与期間、投与量との相関性については、否定的な報告もみられるが、一方で重症例ほど投与期間が長いとの報告やフェニトインの血漿中濃度や唾液中濃度と重症度が相関するとの報告もあり、これらのことから、漫然とした長期投与は避けて、症状を早期に発見することが重要とされている^{175,176)}。

歯肉増殖は投薬を中止すればある程度消退するが、中止困難な場合もある。歯肉増殖の増悪因子として歯周疾患が認められており、歯垢や歯石等のプラークコントロールにより症状が改善する。した

がって、本剤投与中はブラッシング指導を行うことが重要である^{175,176}。高度の場合には外科的処置が講じられることもあるが、歯肉切除後フェニトインの投与を続けると、増殖の進行が切除前より速い場合もあるといわれている¹⁷⁷。

機序として、内分泌機能異常説、アレルギー説、毛細血管拡張説等が言われており、フェニトインのカルシウム代謝への影響が関与している可能性も考えられている^{175,176}。

骨・歯—くる病、骨軟化症

抗てんかん剤の骨代謝障害の発症機序は、いくつかの説が挙げられているが、確立された機序はない。抗てんかん剤による小腸でのカルシウム吸収障害による血清カルシウムの低下、それに続く甲状腺機能亢進による骨吸収の亢進、食餌中のビタミン D の不足、日光露出不足、骨組織への直接作用、患者の素因等の要因も考えられている¹⁷⁸⁻¹⁸⁰。抗てんかん剤の投与によるくる病や骨軟化症は、臨床検査上では血清カルシウム・リン・ビタミン D の低下、ALP の上昇が認められるのが特徴であり、臨床的には他の要因によるくる病や骨軟化症とほぼ同じで、脱灰や骨皮質の非薄化、さらに骨変形や骨折がみられる¹⁸¹。

歯・骨—歯牙の形成不全

フェニトイン、フェノバルビタールの長期投与患者で歯根/歯冠の長さの比が対照群に比較して小さく、歯根の形成に薬物が何らかの影響を与えることを示唆する報告がされている¹⁸²。さらに、フェニトインの投与による動物実験でも歯が短い、あるいは切歯が小さいという結果が報告されており、フェニトインが歯牙の形成異常に関与していることが示唆されている¹⁸³。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

初期症状は、呼吸抑制、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下を認め、呼吸障害、血管系の抑制、肺の合併症、腎機能障害により死亡することがある。[7.、10.2、16.8.1、16.8.2 参照]

13.2 処置

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

(解説)

13.1 フェニトインの急性の中毒症状は用量依存性で、血中濃度と相関して出現する。20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では水平・回転性の眼振、25~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 付近では小脳性の運動失調や歩行失調・歩行困難、構音障害、さらに進むと脳波の徐波化、精神機能の低下がみられ、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に近づくと嗜眠状態や意識障害が出現する。主な中毒症状は、中枢神経、特に小脳前庭障害で、小脳失調、眼振、反射亢進、構音障害、過度屈曲、嗜眠、言語不明瞭、悪心・嘔気・嘔吐等がみられる。昏睡状態になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することもある。また、ジスキネジア、舞踏病等の不随意運動が四肢・躯幹・顔面に出現することがある。さらにけいれんや一過性の片麻痺、精神機能の低下、抑うつ状態、行動異常、自発性低下や発作の増悪をみる場合もある¹⁸⁴。

13.2 中毒時には症状に応じて人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行う。また、蛋白結合率が90%と高いことから効果は小さいが、重症の場合には、血液透析等が有効なことがある¹⁸⁴。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

- 15.1.1 フェニトインの投与中の免疫グロブリン異常の報告は比較的多く、個々の免疫グロブリンについてまとめると以下ようになり、結果は必ずしも一致しているとはいえない。
- IgA : 減少例と増加例の両者を認めた報告¹⁸⁵⁾、又は、むしろ増加例を多く認めた報告¹⁸⁶⁾もみられる。しかし、一般に減少例の報告が多い¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾。
- IgM : 減少例が報告¹⁸⁹⁾されているが、正常範囲との報告¹⁸⁵⁾がある。逆にフェニトインなどの抗てんかん剤投与で増加を認めた報告¹⁸⁶⁾もあり、一致した結果は得られていない。
- IgG : 減少例¹⁸⁹⁾、増加例^{186,189)}、特に変化のみられないとの報告¹⁸⁵⁾があり、一致した結果となっていない。
- 15.1.2 経腸栄養剤投与中の患者で、フェニトイン血中濃度が低下したとの報告^{190,191)}があるが、影響を否定する報告¹⁹⁰⁾もある。変動要因としていくつか考えられているが、発現機序は明らかになっていない^{190,191)}。
- 15.1.3 抗てんかん薬に関連した発疹が認められた 12 歳以上の患者 1,875 例について交差反応性を検討した調査の結果、交差過敏症が認められたとの報告¹⁹²⁾がある。
- 15.1.4 米国食品医薬品局 (FDA) のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

フェノバルビタールをラット¹⁹³⁾及びマウス¹⁹⁴⁾に長期間大量投与 (ラット:25mg/kg、マウス:75mg/kg) したところ、対照群と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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス経口投与 (Litchfield-Wilcoxon 法)

薬剤	性	LD ₅₀ (mg/kg)
フェニトイン (PHT)	雄	605.7 (503.7-728.2)
	雌	819.3 (662.6-1,013.2)
フェノバルビタール (PB)	雄	239.8 (212.7-270.3)
	雌	239.2 (213.7-267.8)
混合 (PHT : PB=67:33)	雄	411.5 (334.1-506.9)
	雌	473.1 (400.6-558.8)

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ-6-(5) 妊婦」及び「Ⅷ-6-(6) 授乳婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：複合アレビアチン配合錠 劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}
注1) 注意－習慣性あり
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：フェニトイン 劇薬
フェノバルビタール 劇薬、向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

単剤製品名：アレビアチン、フェノバル

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 複合アレビアチン錠	1953年10月14日	12827KUZ09158003	1954年1月	1953年12月
販売名変更 複合アレビアチン配合錠	2009年5月18日 (代替新規承認)	22100AMX00802	2009年9月25日	2009年10月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1979年7月16日
総合評価判定：「有用性が認められるもの」と判定された。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬は1回90日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
複合アレビアチン配合錠	1139100F1037	1139100F1037	100669801	620066901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Agarwal S. P., et al.: J. Pharm. Sci. 1968; 57: 1434-1435 (PMID: 5677356)
- 2) Swinyard E. A.: J. Am. Pharm. Assoc. 1949; 38: 201-204 (PMID: 18119733)
- 3) Swinyard E. A., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952; 106: 319-330 (PMID: 13000628)
- 4) Goodman L. S., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953; 108: 168-176 (PMID: 13062087)
- 5) Rall T. W. & Schleifer L. S.: GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press. 1990; 436-444
- 6) Korey S. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951; 76: 297-299 (PMID: 14827905)
- 7) Esplin D. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957; 120: 301-323 (PMID: 13476353)
- 8) Toman J. E. P.: Neurology. 1951; 1: 444-460 (PMID: 14899586)
- 9) Masuda Y., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981; 217: 805-811 (PMID: 7230008)
- 10) Kutt H., et al.: JAMA. 1968; 203: 969-972 (PMID: 5694319)
- 11) 清野昌一: 臨床精神医学. 1978; 7: 269-281
- 12) Buchthal F., et al.: Arch. Neurol. 1968; 19: 567-572 (PMID: 4973214)
- 13) 社内資料: アレビアチン経口剤の薬物速度論的パラメータ
- 14) Viswanathan C. T., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1978; 18: 100-105 (PMID: 624773)
- 15) 西原カズヨほか: 医学のあゆみ. 1977; 103: 810-812
- 16) 西原カズヨほか: 医学のあゆみ. 1978; 107: 512-514
- 17) 風祭 元ほか: 脳と発達. 1979; 11: 611-616
- 18) Hooper W. D., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1974; 15: 276-282 (PMID: 4815953)
- 19) Lous P. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1954; 10: 147-165 (PMID: 14349708)
- 20) Butler T. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957; 119: 1-11 (PMID: 13457357)
- 21) Maynert E. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1960; 130: 275-284 (PMID: 13768600)
- 22) Butler T. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1956; 116: 326-336 (PMID: 13307394)
- 23) Bajpai M., et al.: Drug Metab. Dispos. 1996; 24: 1401-1403 (PMID: 8971149)
- 24) Faucette S. R., et al.: Drug Metab. Dispos. 2004; 32: 348-358 (PMID: 14977870)
- 25) Kohda Y., et al.: J. Pharm. Dyn. 1983; 6: 46-55 (PMID: 6854522)
- 26) Whyte M. P. & Dekaban A. S.: Drug Metab. Dispos. 1977; 5: 63-70 (PMID: 13977)
- 27) Suzuki T., et al.: Chem. Pharm. Bull. 1970; 18: 405-411 (PMID: 5438584)
- 28) 太田保之ほか: 臨床精神医学. 1977; 6: 547-554
- 29) 平井美也ほか: 脳と発達. 1983; 15: 153-154 (PMID: 6849706)
- 30) 森川則文ほか: 臨床薬理. 1992; 23: 469-474
- 31) Purkins L., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2003; 56: 37-44 (PMID: 14616412)
- 32) Hansen J. M., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 39: 785-789 (PMID: 4213428)
- 33) Liewendahl K., et al.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1976; 36: 141-144 (PMID: 179126)
- 34) Fichsel H., et al.: Epilepsia. 1978; 19: 323-336 (PMID: 81129)
- 35) Heyma P., et al.: Clin. Endocrinol. 1977; 6: 369-376 (PMID: 872445)
- 36) 山本智英: 大阪大学医学雑誌. 1974; 26: 151-158
- 37) Carter B. L., et al.: Am. J. Hosp. Pharm. 1981; 38: 1508-1512 (PMID: 7294047)
- 38) Britton H. L., et al.: Drug Intell. Clin. Pharm. 1980; 14: 544-547
- 39) Bracken M. B.: N. Engl. J. Med. 1986; 314: 1120 (PMID: 3960086)
- 40) 大熊輝雄ほか: 神経研究の進歩. 1979; 23: 1247-1263
- 41) 兼子 直ほか: 精神薬療基金研究年報. 1992; 第 23 集: 89-96
- 42) 兼子 直ほか: 精神薬療基金研究年報. 1991; 第 22 集: 88-84
- 43) Lipson A., et al.: Cancer. 1985; 55: 1859-1862 (PMID: 3978571)
- 44) 鈴木朗子ほか: 臨床麻酔. 1997; 21: 1767-1768
- 45) Bleyer W. A., et al.: JAMA. 1976; 235: 626-627
- 46) Solomon G. E., et al.: Neurology. 1972; 22: 1165-1171 (PMID: 4673559)
- 47) 山田雅明ほか: 小児科臨床. 1990; 43: 1899-1902
- 48) 伊原由幸ほか: 産婦人科の進歩. 1990; 42: 118-120
- 49) 伊原由幸ほか: 日本新生児学会雑誌. 1989; 25: 675-683
- 50) Hiilesmaa V. K., et al.: BMJ. 1983; 287: 577-579 (PMID: 6411231)
- 51) 松本博之: 医学のあゆみ. 1977; 100: 429-430
- 52) Ogawa Y., et al.: Epilepsy Res. 1991; 8: 75-78 (PMID: 2060505)

- 159) 掛水夏恵ほか: 皮膚科の臨床. 2002; 44: 53-57
- 160) Aihara M., et al.: Br. J. Dermatol. 2001; 144: 1231-1234 (PMID: 11422048)
- 161) Parker W. A., et al.: Neurology. 1979; 29: 175-178 (PMID: 571061)
- 162) Dreifuss F. E., et al.: Epilepsia. 1987; 28: S23-S29 (PMID: 3121292)
- 163) 富田 斉ほか: 日本小児科学会雑誌. 1987; 91: 1465-1471
- 164) 早川正樹ほか: 精神医学. 2000; 42: 1175-1180
- 165) 後藤公文ほか: 神経内科. 1995; 43: 355-357
- 166) 山内俊雄: てんかん学の進歩, No.1. 岩崎学術出版. 1987; 204-217
- 167) 松本博之: 医学のあゆみ. 1977; 100: 429-430
- 168) Agarwal B. N., et al.: Nephron. 1977; 18: 249-251 (PMID: 857181)
- 169) Hyman L. R., et al.: J. Pediatr. 1978; 92: 915-920 (PMID: 660357)
- 170) Sheth K. J., et al.: J. Pediatr. 1977; 91: 438-441 (PMID: 894414)
- 171) Messiaen T. G., et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 2723-2725 (PMID: 9430880)
- 172) 三田達雄ほか: 精神医学. 1981; 23: 824-826
- 173) Bar S., et al.: Arch. Ophthalmol. 1983; 101: 422-425 (PMID: 6830496)
- 174) Jain I. S.: Ann. Ophthalmol. 1981; 13: 1010 (PMID: 7340651)
- 175) 奥富 直: 医薬ジャーナル. 1999; 35: 884-889
- 176) 大石啓一ほか: 調剤と情報. 1997; 3: 1561-1566
- 177) 小林清史ほか: 薬物療法. 1968; 1: 681-690
- 178) 小野寺憲治ほか: 東北大学歯学雑誌. 1998; 17: 84-91
- 179) 鈴木達也ほか: 精神医学. 1991; 33: 601-608
- 180) 五十嵐良雄ほか: 精神医学. 1983; 25: 1171-1179
- 181) 三牧孝至ほか: 臨床薬理. 1977; 8: 453-463
- 182) Girgis S. S., et al.: J. Dent. Res. 1977; 56: B182
- 183) Staple P. H., et al.: Calcif. Tissue. Res. 1975; 17: 235-248 (PMID: 1170925)
- 184) 吉岡伸一ほか: 医薬ジャーナル. 1997; 33: 839-846
- 185) 福井智恵子ほか: 臨床免疫. 1975; 7: 1249-1252
- 186) 牛島廣治ほか: 小児科臨床. 1977; 30: 1738-1742
- 187) Aarli J. A.: Arch. Neurol. 1976; 33: 296-299 (PMID: 1259644)
- 188) Seager J., et al.: Lancet. 1975; 2: 632-635 (PMID: 52004)
- 189) 矢吹聖三: 臨床免疫. 1973; 5: 203-211
- 190) Sam CS Au Yeung., et al.: Ann. Pharmacother. 2000; 34: 896-905 (PMID: 10928402)
- 191) 鈴木道子ほか: TDM 研究. 1994; 11: 263-264
- 192) Hirsch L. J., et al.: Neurology. 2008; 71: 1527-1534 (PMID: 18981374)
- 193) Rossi, L., et al.: Int. J. Cancer. 1977; 19: 179-185 (PMID: 838519)
- 194) Thorpe E. & Walker A. I. T.: Food Cosmet. Toxicol. 1973; 11: 433-442 (PMID: 4125578)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>