――――　医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。　――――

【使用上の注意】改訂のお知らせ

2009年7月
日本新薬株式会社
シオエ製薬株式会社

催眠鎮静剤・抗てんかん剤

日本薬局方

劇薬
向精神薬
習慣性医薬品
処方せん医薬品

フェノバルビタール
フェノバルビタール散10%

この度、標記製品の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。
なお、この度の改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここに案内致します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

1．改訂内容（── 部：事務連絡箇所, …… 部：自主改訂箇所）

改訂後

(3) 相互作用
本剤は薬物代謝酵素ＣＹＰ３Ａ等の誘導作用を有する。
1) 略
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
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、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 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。
（省略）		
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	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)。	

改訂前

(3) 相互作用
本剤は薬物代謝酵素ＣＹＰ３Ａ等の誘導作用を有する。
1) 略
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
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 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 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。
（省略）		
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。
副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 カルバマゼピン シクロスポリン テオフィリン アミノフィリン水和物 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 ベラパミル フェロジピン クロラムフェニコール フレカイニド パロキセチン	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)。	

改訂後

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール 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	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)。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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	ラモトリギンの血中濃度が低下することがある注)。	本剤がラモトリギン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	―略―	
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	―略―	―略―
アセタゾラミド	―略―	―略―
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。
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	―略―	―略―

注)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。

(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。

●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)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)** 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、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** 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) **略**

4) **顆粒球減少、血小板減少** 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** 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** 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。

改訂前

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グリセオフルビン	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)。	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。
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。
タクロリムス サキナビル インジナビル トロピセトロン イマチニブ アゼルニジピン	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	―略―	
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	―略―	―略―
アセタゾラミド	―略―	―略―
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	―略―	―略―

注)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。

(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。

●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)、剥脱性皮膚炎** 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。

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、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、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) **略**

4) **顆粒球減少、血小板減少** 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。

5) **肝機能障害** 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、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** 呼吸抑制があらわれることがある。

改訂後	改訂前
(8) **その他の注意** 1) ～2) 略 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 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。	(8) **その他の注意** 1) ～2) 略 3) 記載なし

2．改訂理由

○「(3)相互作用」の項の 2)併用注意

企業報告

・「主にＣＹＰ３Ａ４で代謝される薬剤」：この作用を有する薬剤をまとめて記載した。

・「トピラマート」、「モンテルカスト」、「ラモトリギン」、「アセトアミノフェン」：相手薬との整合性をとるため追記した。

○「(4)副作用」の項の●重大な副作用

企業報告

○「(8)その他の注意」の項の 3)

事務連絡

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.181（2009 年 7 月）に掲載される予定です。》

☆改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、併せてご参照下さい。

【使用上の注意】全文（改訂後）（＿＿＿＿部：改訂箇所）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1)本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者
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)ボリコナゾールを投与中の患者［「(3)相互作用」の項参照］

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

【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)高齢者（「(5)高齢者への投与」の項参照）
2)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。］
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。］
4)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。］
5)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。］
6)薬物過敏症の患者
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。］
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ことがある。］
9)重篤な神経症の患者［依存を示すおそれがある。］
10)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。］

(2) 重要な基本的注意
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。
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。
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。（「(4)副作用」●重大な副作用－3)の項参照）
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
本剤は薬物代謝酵素ＣＹＰ３Ａ等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
ボリコナゾール（ブイフェンド）	ボリコナゾ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。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

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
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、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 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。
ＭＡＯ阻害剤		機序不明
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	(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]。	(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。
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。
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]。	(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。
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]。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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作用による。
主にＣＹＰ３Ａ４で代謝される薬剤 アゼルニジピン 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　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	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]。	
アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度が低下することがある[注]。	本剤がラモトリギン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用量を調整すること。	
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	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。

注)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。

(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。

●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)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)**　観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、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**　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**　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、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又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**　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**　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**　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。

●その他の副作用

種類＼頻度	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]	血小板減少、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[注4]	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、アステリクシス(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
消化器	食欲不振
骨・歯	クル病[注5]、骨軟化症[注5]、歯牙の形成不全[注5]、低カルシウム血症
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清T_4値等)の異常
その他	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿[注4]、発熱

注 1)投与を中止すること。

注 2)投与を中止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)連用によりあらわれることがある。

注 5)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、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい］。(「(2) 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［妊娠中に本剤を単独、又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、葉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］。

⑺ 過量投与

症状：中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度 40～45μg/mL 以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、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。

処置：呼吸管理。消化管に薬物が残留している場合は、胃洗浄、活性炭投与を行う。また、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。

⑻ その他の注意

1) ラット及びマウスに長期間大量投与（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。
2) 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。
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 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。

製造販売元 シオエ製薬株式会社
兵庫県尼崎市潮江３丁目1番11号
販　売 日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）に改訂指示内容、最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されています。あわせてご利用ください。