

—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

2015年10月
吉田製薬株式会社
東京都中野区中央5-1-10

催眠・鎮静剤、抗けいれん剤

劇薬 向精神薬 習慣性医薬品^{注1)} 処方箋医薬品^{注2)}

日本薬局方 フェノバルビタール散 10%

フェノバルビタール散 10% 「マルイシ」

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

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記製品につきまして、**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、流通在庫の関係から改訂添付文書が封入された製品がお手元に届くまで若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

—記—

1. 改訂内容（改訂箇所抜粋 自主改訂：____部）

改訂後			改訂前														
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 省略 (2) 省略 (3) 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)、リルビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、パニプレビル、マシテンタンを投与中の患者〔「3. 相互作用」の項参照〕			【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 省略 (2) 省略 (3) ポリコナゾール、タダラフィル(アドシルカ)、リルビリンを投与中の患者〔「3. 相互作用」の項参照〕														
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）			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）														
<table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>ポリコナゾール ブイフェンド タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) リルビリン エジュラント、 コムプレラ配合錠 アスナプレビル スンベブラ ダクラタスビル ダクルインザ パニプレビル パニヘップ マシテンタン オプスミット</td><td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。</td></tr></tbody></table>	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 タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) リルビリン エジュラント、 コムプレラ配合錠 アスナプレビル スンベブラ ダクラタスビル ダクルインザ パニプレビル パニヘップ マシテンタン オプスミット	これらの薬剤の代謝が促進され、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(CYP3A4)誘導作用による。			<table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>ポリコナゾール ブイフェンド タダラフィル アドシルカ リルビリン エジュラント</td><td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用による。</td></tr></tbody></table>	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 タダラフィル アドシルカ リルビリン エジュラント	これらの薬剤の代謝が促進され、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(CYP3A4)誘導作用による。		
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 タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) リルビリン エジュラント、 コムプレラ配合錠 アスナプレビル スンベブラ ダクラタスビル ダクルインザ パニプレビル パニヘップ マシテンタン オプスミット	これらの薬剤の代謝が促進され、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(CYP3A4)誘導作用による。															
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 タダラフィル アドシルカ リルビリン エジュラント	これらの薬剤の代謝が促進され、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(CYP3A4)誘導作用による。															
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意（併用に注意すること）														
<table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>ソホスブビル</td><td>ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>本剤のP糖蛋白誘導作用による。</td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ソホスブビル	ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用による。			<table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
ソホスブビル	ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用による。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															

次ページに続きます

改 訂 後			改 訂 前		
(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	省略	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。	イリノテカン	省略	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 (省略) 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、ザルテニア)、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)}		主に CYP3A4 で代謝される薬剤 (省略) 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)}	
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。			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。		

2. 改訂理由

○自主改訂

・相手薬との記載の整合性を図るため「禁忌」及び「相互作用」を改訂し、合わせて用語の記載整備を行いました。

- (1) 「禁忌」、「相互作用」の「併用禁忌」の項に「アスナプレビル」、「ダクラタスビル」、「バニプレビル」、「マシテンタン」を追記しました。また、「併用禁忌」の項にはそれぞれの商品名を付記しました。
 - ・「アスナプレビル」、「ダクラタスビル」、「バニプレビル」、「マシテンタン」が承認され、その添付文書にフェノバルビタールが記載されたことから追記しました。本剤の肝代謝酵素誘導作用により、これら薬剤の代謝が促進されて血中濃度が低下するおそれがあります。
- (2) 「禁忌」、「相互作用」の「併用禁忌」及び「併用注意」の項のタダラフィルに適応症を追記しました。
 - ・タダラフィルは適応症によって用量が異なるため、適応症に応じた記載としました。すなわち、「禁忌」及び「併用禁忌」に「肺高血圧を適応とする場合」を、「併用注意」に「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」を追記しました。
- (3) 「相互作用」の「併用禁忌」の項のリルピピリンに商品名を追記しました。
 - ・リルピピリンを含む配合錠が新たに承認され、その添付文書にフェノバルビタールが記載されたことから追記しました。本剤の肝代謝酵素誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進されて血中濃度が低下するおそれがあります。
- (4) 「相互作用」の「併用注意」の項に「ソホスブビル」を追記しました。
 - ・ソホスブビルが承認され、その添付文書にフェノバルビタールが記載されたことから追記しました。本剤の P 糖蛋白誘導作用により、ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがあります。
- (5) 「相互作用」の「併用注意」の項のタダラフィルに商品名を追記しました。
 - ・タダラフィルを有効成分とする薬剤が新たに承認され、その添付文書にフェノバルビタールが記載されたことから追記しました。本剤の肝代謝酵素誘導作用により、タダラフィルの代謝が促進されて血中濃度が低下し、作用が減弱することがあります。

以上

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.244 (2015 年 11 月) に掲載される予定です。

改訂添付文書情報は、弊社ホームページ (<http://www.yoshida-pharm.com/>) 医療用医薬品情報サイトをご覧ください。また、医薬品医療機器総合機構ホームページでもご覧になれます。

なお、上記ホームページの掲載には若干の日数を要する場合がございますのでご了承下さい。

次頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、ご参照ください。

【使用上の注意】全文（改訂後）（改訂箇所→自主改訂： _____ 部）

【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) 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）、リルピビルン、アスナブレビル、ダクラタスビル、パニプレビル、マシテンタンを投与中の患者〔「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、又は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」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
ポリコナゾール ブイフェンド タダラフィル （肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） リルピビルン エジュラント、コムブレア配合錠 アスナブレビル スンベブラ ダクラタスビル ダクルインザ パニプレビル パニヘップ マシテンタン オブスミット	これらの薬剤の代謝が促進され、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（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
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など注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、 スチリペントール	(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) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。 ^{注)}	(1) これらの薬剤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。
ソホスブビル	ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白誘導作用による。
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、イグラチモド、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、ゾニサミド、タケロリムス、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）、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、ザルデア）、シルデナフィール、バルデナフィール））	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		
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)}	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ルフィナミド		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。
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量を調整すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序不明
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-ベンゾキノニン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。

(1) 重大な副作用

- 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) (頻度不明):** 観察を十分に行い、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などの適切な処置を行うこと。
- 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。
- 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離脱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。
- 顆粒球減少、血小板減少 (頻度不明):** 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。
- 肝機能障害 (頻度不明):** 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。
- 呼吸抑制 (頻度不明):** 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。

(2) 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)}	黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等の肝機能障害
腎臓 ^{注4)}	蛋白尿等の腎障害

フェノバルビタール散 10% 「マルイシ」-4

種類\頻度	頻度不明
精神神経系	眠気、アステリキシス (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、興奮、多動
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	血清尿酸値の低下、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

- 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。〕。
- 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。
- 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。
- 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。
- 授乳婦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。〕。

7. 過量投与

- 症状:** 中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度 40~45 μ g/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。

8. その他の注意

- 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。
- 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。
- 本剤と他の抗てんかん薬 (フェニトイン、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。
- 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。

発売元  吉田製薬株式会社
東京都中野区中央5-1-10

製造販売元  丸石製薬株式会社
大阪市鶴見区今津中2-4-2