

使用上の注意改訂のお知らせ

抗てんかん剤

ヒダントール[®]D 配合錠

ヒダントール[®]E 配合錠

ヒダントール[®]F 配合錠

HYDANTOL[®] COMBINATION TABLETS

劇薬、向精神薬

習慣性医薬品：注意—習慣性あり

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

2015年10月

製造販売元 **藤永製薬株式会社**

販売元 **第一三共株式会社**

このたび、標記製品の「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。
つきましては、今後のご使用に際しご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂の概要<自主改訂>

- (1)「**禁忌**」のタダラフィルの「アドシルカ」を「肺高血圧症を適応とする場合」に変更しました。
- (2)「**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、ソホスブビル」を追記しました。
- (3)「**相互作用の概要**」に「P糖蛋白の誘導作用」を追記しました。
- (4)「**相互作用・併用禁忌**」のタダラフィルに「肺高血圧症を適応とする場合」を追記しました。
- (5)「**相互作用・併用禁忌**」のリルピビリンに「コムプレラ配合錠」を追記しました。
- (6)「**相互作用・併用禁忌**」の項に「アスナプレビル(スンペプラ)、ダクラタスビル(ダクルインザ)、バニプレビル(バニヘップ)、マシテンタン(オプスミット)、ソホスブビル(ソバルディ、ハーボニー配合錠)」を追記しました。
- (7)「**相互作用・併用注意**」の項に「テラプレビル」を追記しました。
- (8)「**相互作用・併用注意**」のタダラフィル(シアリス)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」と「ザルティア」を追記しました。

2. 改訂内容〔()：自主改訂、()：削除〕

改訂後	改訂前
<p>【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>1～5. 現行どおり</p> <p>6. <u>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)、リルピビリン、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、ソホスブビル</u>を投与中の患者〔相互作用〕の項参照</p>	<p>【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>1～5. 略</p> <p>6. <u>ポリコナゾール、タダラフィル(アドシルカ)、リルピビリン</u>を投与中の患者〔相互作用〕の項参照</p>

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

改訂後

3. 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。

(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)	(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)誘導作用による。
タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) リルピリン (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(CYP3A4)誘導作用による。
ソホスブビル (ソバルディ、ハーボニー配合錠)	ソホスブビル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 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作用によると考えられている。
-略-	-略-	-略-
イリノテカン	-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 -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)} 。	
-略-	-略-	-略-

注1)～注3) 現行どおり

改訂前

3. 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及びCYP2B6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。

(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)	(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)誘導作用による。
タダラフィル (アドシルカ) リルピリン (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(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 クロラムフェニコール タクロリムス	(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。タクロリムスの機序は不明である。 (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。
-略-	-略-	-略-
イリノテカン	-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 -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することがある ^{注2)} 。	
-略-	-略-	-略-

注1)～注3) 略

3. 改訂理由

(1)「禁忌」、「相互作用・併用禁忌」の項への追加

【自主改訂】

タダラフィルには、肺動脈性肺高血圧治療剤(アドシルカ)、勃起不全治療剤(シアリス)及び前立腺肥大症に伴う排尿障害治療剤(ザルティア)の3製剤があるため、適応症と製品名を記載しました。

併用により、リルピビリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、リルピビリン製剤としてコムプレラ配合錠を追記しました。

併用により、アスナプレビル(スンベプラ)、ダクラタスビル(ダクルインザ)、バニプレビル(バニヘップ)及びマシテンタン(オプスミット)の血中濃度が低下するおそれがあるため、追記しました。

P糖蛋白の誘導作用により、ソホスブビル(ソバルディ、ハーボニー配合錠)の血中濃度が低下するおそれがあるため、追記しました。

併せて、相互作用の概要にP糖蛋白の誘導作用を追記しました。

(2)「相互作用・併用注意」の項への追加

【自主改訂】

テラプレビルとの併用により、フェニトインの血中濃度が上昇することがあり、またテラプレビルの血中濃度が低下するおそれがあるため、追記しました。

タダラフィルには、肺動脈性肺高血圧治療剤(アドシルカ)、勃起不全治療剤(シアリス)及び前立腺肥大症に伴う排尿障害治療剤(ザルティア)の3製剤があるため、適応症と製品名を記載しました。

☆次頁以降に改訂後の使用上の注意全文が記載されておりますので、併せてご参照ください。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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て過敏症の患者
 2. 重篤な心障害のある患者[血圧低下や心拍数が減少するおそれがある。]
 3. 重篤な肝障害、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。]
 4. 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。]
 5. 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。]
- ※6. 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)、リルピピリン、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、ソホスブビルを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【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】

通常成人1日6～12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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

眠振、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(「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) 高齢者[「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、肝障害、腎障害のある患者[「禁忌」の項参照]
- (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。]
- (6) 消化性潰瘍のある患者[潰瘍が悪化するおそれがある。]
- (7) 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。]
- (8) 薬物過敏症の患者
- (9) アルコール中毒のある患者[中枢抑制作用が増強される。]
- (10) 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) 重篤な神経症の患者[依存を示すおそれがある。]
- (12) 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。]

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) 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(「副作用」の項参照)。
- (5) 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

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。

(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)	(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)誘導作用による。

※ タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合: アドシルカ)	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(CYP3A4)誘導作用による。
※ リルピピリン (エジュラント、コムプレラ配合錠)		
※ アスナブレビル (スンベブラ)		
※ ダクラタスビル (ダグルインザ)		
※ パニプレビル (パニヘップ)		
※ マシテンタン (オプスミット)		
※ ソホスブビル (ソバルデイ、ハーボニー配合錠)	ソホスブビル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 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 ^{※1)} 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{※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作用によると考えられている。
ルフィナミド		(1)、(2)機序不明
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 ^{※1)} 。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
スチリベントール	(2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{※2)} 。	(1) スチリベ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 ^{※1)} 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{※3)} 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{※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。
ネルフィナビル	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{※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。
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 ^{※1)} 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{※3)} 。 (3) バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{※2)} 。	(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。
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 ^{※2)} 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
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、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。	フェノバルビタールとの相加的中枢神経抑制作用による。

MAO阻害剤	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。	機序不明	<p>主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン 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)、シルデナフィル、バルデナフィル</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が低下することがある^{注2)}。</p>	<p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</p>
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の相加的中枢神経抑制作用による。 (2)機序不明 (3)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	(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作用による。			
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ためと考えられている。			
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシמיד オメプラゾール 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 パ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 ミコナゾール	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		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 ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン		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ため、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。			
			※		
			トロピセトロン パロキセチン 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、又はフェニトイン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
			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ると考えられている。
			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、高血糖を起すことあるので、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。
			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	ケル病、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。

注) () 自主改訂

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、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、けいれん等ので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、フェニトイン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) 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)**: 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) 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。
- 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**: 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。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 小脳萎縮**: フェニトインの長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトイン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。
- 11) 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。

- 12) 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。
- 13) 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、頰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	不随意運動(ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、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5)	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、便秘
歯肉増殖 ^(注4)	歯肉増殖
骨・歯	クル病 ^(注6) 、骨軟化症 ^(注6) 、歯牙の形成不全 ^(注6) 、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4) 、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) 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) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。
- 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、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。](「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、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。]
- (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、呼吸抑制等を起こすことがある。
- (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。
- (6) 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[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) 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**: 初期症状は、呼吸抑制、眼振、構音障害、運動失調、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、肺の合併症、腎障害により死亡することがある。
- (2) **処置**: 人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与等の適切な処置を行うこと。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. 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) フェノバルビタールを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。
- (3) 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。

(4) 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(過敏症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。

(5) 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。

注) () 自主改訂



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



Daiichi-Sankyo

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

HYDD7OS0401
2015年10月作成