

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 2008 に準拠して作成

精神神経用剤

ベゲタミン[®]-A配合錠ベゲタミン[®]-B配合錠Vegetamin[®]

剤形	糖衣錠		
製剤の規制区分	劇薬，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	ベゲタミン-A配合錠	ベゲタミン-B配合錠
	クロルプロマジン塩酸塩	25 mg	12.5 mg
	プロメタジン塩酸塩	12.5 mg	12.5 mg
	フェノバルビタール	40 mg	30 mg
一般名	和名		洋名
	クロルプロマジン塩酸塩		Chlorpromazine Hydrochloride
	プロメタジン塩酸塩		Promethazine Hydrochloride
	フェノバルビタール		Phenobarbital
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009 年 6 月 10 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） 発売年月日：1957 年 11 月		
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/		

本 IF は 2015 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の添付文書情報は，医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式〕

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	28
2. 製品の治療学的、製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	28
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	29
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	34
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	49
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	51
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	13. 過量投与	54
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	58
4. 有効成分の定量法	7	15. その他の注意	58
IV. 製剤に関する項目	8	16. その他	58
1. 剤形	8	IX. 非臨床試験に関する項目	59
2. 製剤の組成	9	1. 薬理試験	59
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	2. 毒性試験	59
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	60
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	60
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	2. 有効期間又は使用期限	60
7. 溶出性	11	3. 貯法・保存条件	60
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	60
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	60
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	60
11. 力価	13	7. 容器の材質	60
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	8. 同一成分・同効薬	61
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	14	9. 国際誕生年月日	61
14. その他	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	61
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日	61
1. 効能又は効果	15	12. 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	61
2. 用法及び用量	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	62
3. 臨床成績	15	14. 再審査期間	62
VI. 薬効薬理に関する項目	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	16. 各種コード	62
2. 薬理作用	17	17. 保険給付上の注意	62
VII. 薬物動態に関する項目	20	XI. 文献	63
1. 血中濃度の推移・測定法	20	1. 引用文献	63
2. 薬物速度論的パラメータ	21	2. その他の参考文献	66
3. 吸収	22	XII. 参考資料	67
4. 分布	22	1. 主な外国での発売状況	67
5. 代謝	24	2. 海外における臨床支援情報	67
6. 排泄	26	XIII. 備考	67
7. 透析等による除去率	27	その他の関連資料	67

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠は 1957 年に広島静養院 院長 松岡龍三郎先生により, クロルプロマジンによる精神病の治療完了間近に残存する不安, 不眠, 焦躁等の神経症様症状を治療する目的で創製された配合剤である^{参考1)}。

その後, 1997 年 6 月 5 日に製造承認事項の一部を変更すれば, 薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再評価結果を得て, 「鎮静には, 通常, 成人 1 日 3 ～ 4 錠を分割経口投与する。」及び「催眠には, 通常, 成人 1 日 1 ～ 2 錠を就寝前に経口投与する。」と用法・用量を変更した。

2. 製品の治療学的, 製剤学的特性

- (1) 本剤は, 種々の抗精神病薬やベンゾジアゼピン系薬剤が開発される以前に創製されたクロルプロマジン塩酸塩, プロメタジン塩酸塩, フェノバルビタールの配合剤である。(8 頁)
- (2) 統合失調症, 老年精神病, 躁病, うつ病又はうつ状態, 神経症における鎮静催眠に用いられている。(15 ～ 16 頁)
- (3) 重大な副作用: Syndrome malin (悪性症候群), 再生不良性貧血, 溶血性貧血, 血小板減少, 無顆粒球症, 白血球減少, 麻痺性イレウス, 遅発性ジスキネジア, 遅発性ジストニア, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH), 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), 眼障害, SLE 様症状, 呼吸抑制, 肝機能障害, 黄疸, 過敏症症候群, 横紋筋融解症があらわれることがある。突然死, 心室頻拍が報告されている。抗精神病薬において, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症が報告されている。(43 ～ 47 頁)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベゲタミン[®]-A配合錠

ベゲタミン[®]-B配合錠

(2) 洋名

Vegetamin[®]

(3) 名称の由来

Veget〔植物（神経）性〕＋ amine：冬眠療法剤時代の名残り

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

1) クロルプロマジン塩酸塩（JAN）〔日局〕

2) プロメタジン塩酸塩（JAN）〔日局〕

3) フェノバルビタール（JAN）〔日局〕

(2) 洋名（命名法）

1) Chlorpromazine Hydrochloride（JAN）

2) Promethazine Hydrochloride（JAN）

3) Phenobarbital（JAN, INN）

(3) ステム

1) クロルプロマジン塩酸塩

不明

2) プロメタジン塩酸塩

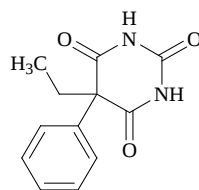
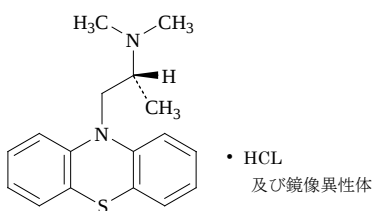
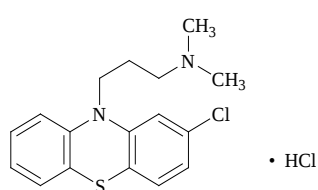
不明

3) フェノバルビタール

バルビツール酸誘導体：-barb-

3. 構造式又は示性式

(1) クロルプロマジン塩酸塩 (2) プロメタジン塩酸塩 (3) フェノバルビタール



4. 分子式及び分子量

- (1) クロルプロマジン塩酸塩

分子式：C₁₇H₁₉ClN₂S・HCl

分子量：355.33

- (2) プロメタジン塩酸塩

分子式：C₁₇H₂₀N₂S・HCl

分子量：320.88

- (3) フェノバルビタール

分子式：C₁₂H₁₂N₂O₃

分子量：232.24

5. 化学名（命名法）

- (1) クロルプロマジン塩酸塩

3-(2-Chloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N,N*-dimethylpropylamine monohydrochloride (IUPAC)

- (2) プロメタジン塩酸塩

(2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-2-ylamine monohydrochloride (IUPAC)

- (3) フェノバルビタール

5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6 (1*H*, 3*H*, 5*H*)-trione (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

特になし

7. CAS登録番号

- (1) クロルプロマジン塩酸塩

69-09-0

- (2) プロメタジン塩酸塩

58-33-3

- (3) フェノバルビタール

50-06-6

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) クロルプロマジン塩酸塩¹⁾

白色～微黄色の結晶性の粉末で, においはないか, 又はわずかに特異なにおいがある。(参考: 味は極めて苦い)

光によって徐々に着色する。

2) プロメタジン塩酸塩²⁾

白色～淡黄色の粉末である。(参考: 味は極めて苦い)

光によって徐々に着色する。

3) フェノバルビタール³⁾

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(2) 溶解性

1) クロルプロマジン塩酸塩¹⁾

表Ⅲ－1 溶解性（クロルプロマジン塩酸塩）

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
水	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
酢酸 (100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
無水酢酸	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

* : 日局 16 通則 29 による

2) プロメタジン塩酸塩²⁾

表Ⅲ－2 溶解性（プロメタジン塩酸塩）

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
水	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
酢酸 (100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
無水酢酸	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

* : 日局 16 通則 29 による

3) フェノバルビタール³⁾

表Ⅲ－3 溶解性（フェノバルビタール）

（測定温度 20 ± 5℃）

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
アセトン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
アセトニトリル	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
水	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい

*：日局 16 通則 29 による

(3) 吸湿性

1) クロルプロマジン塩酸塩

該当資料なし

2) プロメタジン塩酸塩

湿った空气中で放置すると青色に変わるが、吸湿性はない²⁾。

3) フェノバルビタール

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

1) クロルプロマジン塩酸塩¹⁾

融点：194 ～ 198℃

2) プロメタジン塩酸塩²⁾

融点：約 223℃（分解）

3) フェノバルビタール³⁾

融点：175 ～ 179℃

(5) 酸塩基解離定数

1) クロルプロマジン塩酸塩⁴⁾

$pK_a = 9.3$ （第三アミノ基）

2) プロメタジン塩酸塩⁵⁾

$pK_a = 9.1$ （第三アミノ基）

3) フェノバルビタール⁶⁾

$pK_{a1} = 7.3$, $pK_{a2} = 11.8$

(6) 分配係数

1) クロルプロマジン塩酸塩⁷⁾

134896 [1-オクタノール/水]

2) プロメタジン塩酸塩⁸⁾

708 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

3) フェノバルビタール⁹⁾

33.9 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

- 1) クロルプロマジン塩酸塩¹⁾
pH : 4.0 ~ 5.0 (1.0 g/水 20 mL)
- 2) プロメタジン塩酸塩²⁾
pH : 4.0 ~ 5.5 (1.0 g/水 10 mL)
水溶液 (1 → 25) は旋光性を示さない。
- 3) フェノバルビタール³⁾
pH : 5.0 ~ 6.0 (飽和水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 粉末状態の安定性

- 1) クロルプロマジン塩酸塩
温度、湿度には安定であるが、光には極めて弱く、露光により徐々に着色する。
- 2) プロメタジン塩酸塩²⁾
露光により徐々に分解着色する。
- 3) フェノバルビタール
該当資料なし

(2) 溶液状態の安定性

- 1) クロルプロマジン塩酸塩¹⁰⁾
水溶液を約 30℃で暗室中に放置しても 30 日間以上分解を認めないが、紫外線を照射すると窒素ガス置換アンプル中でも分解して着色する。
- 2) プロメタジン塩酸塩¹¹⁾
0.5%溶液 (0.01 mol/L 塩酸中) を約 30℃で暗室中に放置しても 30 日間以上分解を認めないが、紫外線を照射すると窒素ガス置換アンプル中でも分解して着色する。
- 3) フェノバルビタール⁶⁾
酸性水溶液中では極めて安定であるが、アルカリ性水溶液中では加水分解を受ける。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) クロルプロマジン塩酸塩
日局「クロルプロマジン塩酸塩」の確認試験による。
- (2) プロメタジン塩酸塩
日局「プロメタジン塩酸塩」の確認試験による。
- (3) フェノバルビタール
日局「フェノバルビタール」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

(1) クロルプロマジン塩酸塩

日局「クロルプロマジン塩酸塩」の定量法による。

(2) プロメタジン塩酸塩

日局「プロメタジン塩酸塩」の定量法による。

(3) フェノバルビタール

日局「フェノバルビタール」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

表Ⅳ－1 組成・性状

販売名	ベゲタミン-A配合錠	ベゲタミン-B配合錠
成分・含量 (1錠中)	クロルプロマジン塩酸塩 25 mg プロメタジン塩酸塩 12.5 mg フェノバルビタール 40 mg	クロルプロマジン塩酸塩 12.5 mg プロメタジン塩酸塩 12.5 mg フェノバルビタール 30 mg
添加物	乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，メチルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，アラビアゴム末，白糖，タルク，沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，安息香酸ナトリウム，カルナウバロウ，青色1号，赤色3号，黄色5号	乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，メチルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，アラビアゴム末，白糖，タルク，沈降炭酸カルシウム，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，安息香酸ナトリウム，カルナウバロウ
性状・剤形	赤色の円形の糖衣錠で，においはなく，味は甘い。	白色の円形の糖衣錠で，においはなく，味は甘い。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 9.2 mm 厚さ 約 5.2 mm	直径 約 9.2 mm 厚さ 約 5.2 mm
重量	約 0.34 g	約 0.34 g
識別コード	 096	 097

(2) 製剤の物性

1) 硬度（参考：裸錠）

錠-A：5.8 ～ 10.9 kg

錠-B：5.3 ～ 10.1 kg

2) 崩壊時間

錠-A：4 ～ 6 分

錠-B：4 ～ 6 分

(3) 識別コード

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(4) pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

8 頁「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(2) 添加物

8 頁「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ベゲタミン-A 配合錠

1) 長期保存試験

表Ⅳ－2 製剤の安定性（長期保存試験，ベゲタミン-A 配合錠）

(3 ロットの平均値)

保存条件	保存形態	試験項目		試験開始時	60 ヶ月
室温	最終包装状態	外観		赤色の糖衣錠	変化なし
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	99.0	99.2
			プロメタジン塩酸塩	99.7	98.9
			フェノバルビタール	98.7	98.7

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

塩野義製薬製造部内報告

2) 苛酷試験

表Ⅳ－3 製剤の安定性（苛酷試験，ベゲタミン-A 配合錠）

(1 ロットの成績)

保存条件	保存形態	試験項目		試験開始時	3 ヶ月
40℃，遮光	密栓	外観		赤色の糖衣錠	変化なし
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	99.8	100.6
			プロメタジン塩酸塩	99.7	100.0
			フェノバルビタール	96.1	97.7
25℃・75%RH 遮光	開栓	外観		赤色の糖衣錠	光沢が消失
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	99.8	100.0
			プロメタジン塩酸塩	99.7	100.7
			フェノバルビタール	96.1	97.5

保存条件	保存形態	試験項目		試験開始時	60 万 lx・hr
25℃，蛍光灯 (D65 ランプ)	透明ガラス瓶 密栓	外観		赤色の糖衣錠	変化なし
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	99.8	99.3
			プロメタジン塩酸塩	99.7	99.1
			フェノバルビタール	96.1	95.4

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC

塩野義製薬製造部内報告

(2) ベゲタミン-B 配合錠

1) 長期保存試験

表Ⅳ－4 製剤の安定性（長期保存試験，ベゲタミン-B 配合錠）

(3 ロットの平均値)

保存条件	保存形態	試験項目		試験開始時	60 ヶ月
室温	最終包装状態	外観		白色の糖衣錠	変化なし
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	99.3	100.1
			プロメタジン塩酸塩	102.3	99.3
			フェノバルビタール	99.7	98.8

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC

塩野義製薬製造部部内報告

2) 苛酷試験

表Ⅳ－5 製剤の安定性（苛酷試験，ベゲタミン-B 配合錠）

(1 ロットの成績)

保存条件	保存形態	試験項目		試験開始時	3 ヶ月
40℃，遮光	密栓	外観		白色の糖衣錠	変化なし
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	102.7	99.1
			プロメタジン塩酸塩	102.2	97.8
			フェノバルビタール	103.1	99.5
25℃・75%RH 遮光	開栓	外観		白色の糖衣錠	変化なし
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	102.7	101.1
			プロメタジン塩酸塩	102.2	100.8
			フェノバルビタール	103.1	101.7

保存条件	保存形態	試験項目		試験開始時	60 万 lx・hr
25℃，蛍光灯 (D65 ランプ)	透明ガラス瓶 密栓	外観		白色の糖衣錠	変化なし
		含量* (%)	クロルプロマジン塩酸塩	101.3	98.6
			プロメタジン塩酸塩	101.4	100.6
			フェノバルビタール	101.5	100.1

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC

塩野義製薬製造部部内報告

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性¹²⁾

(1) ベゲタミン-A 配合錠

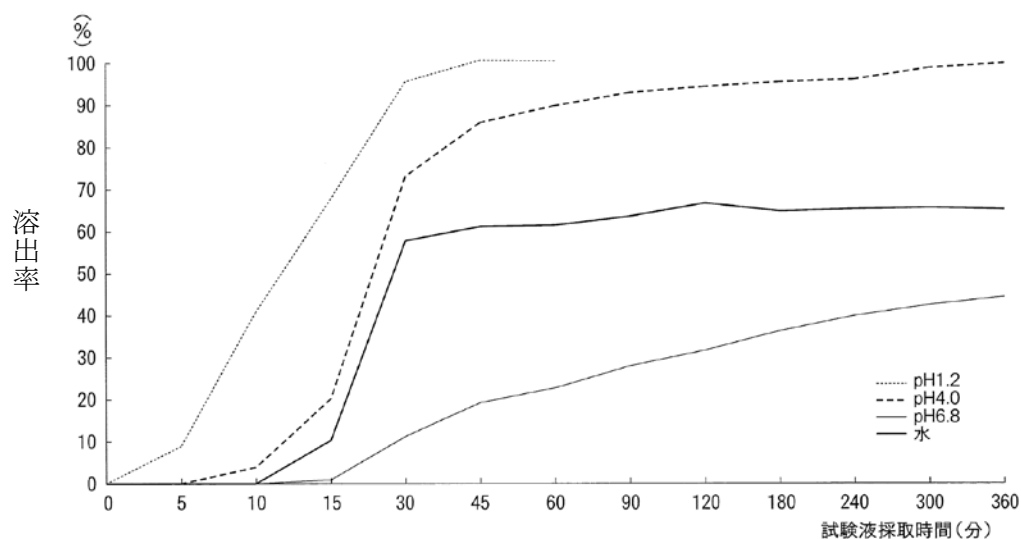
局外規「ベゲタミン-A 配合錠」の溶出試験による。

試験液：水，pH 1.2，pH 4.0（基準液），pH 6.8

回転数：50 rpm

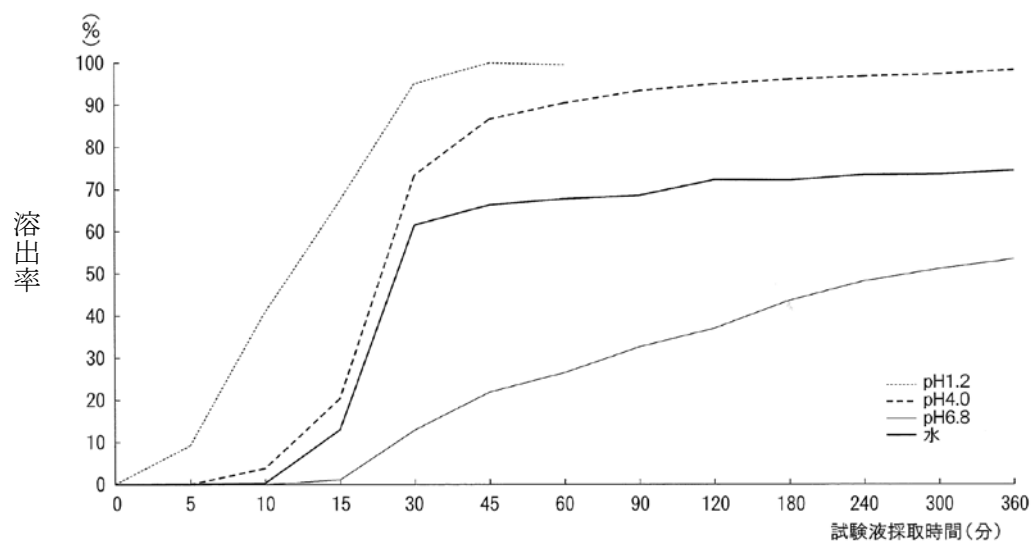
界面活性剤：使用せず

1) クロルプロマジン塩酸塩（25 mg）



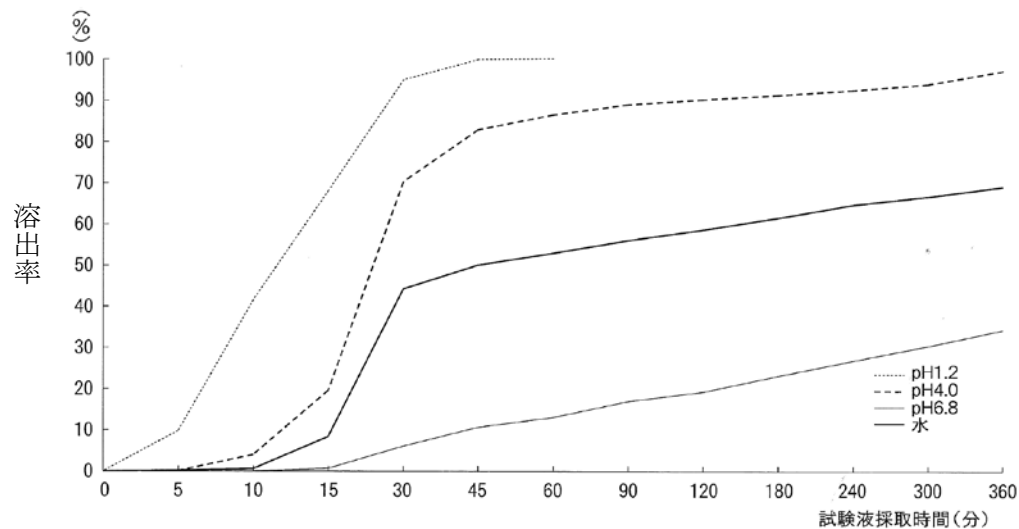
図IV-1 溶出試験（ベゲタミン-A 配合錠）

2) プロメタジン塩酸塩（12.5 mg）



図IV-2 溶出試験（ベゲタミン-A 配合錠）

3) フェノバルビタール (40 mg)



図Ⅳ-3 溶出試験 (ベゲタミン-A 配合錠)

(2) ベゲタミン-B 配合錠

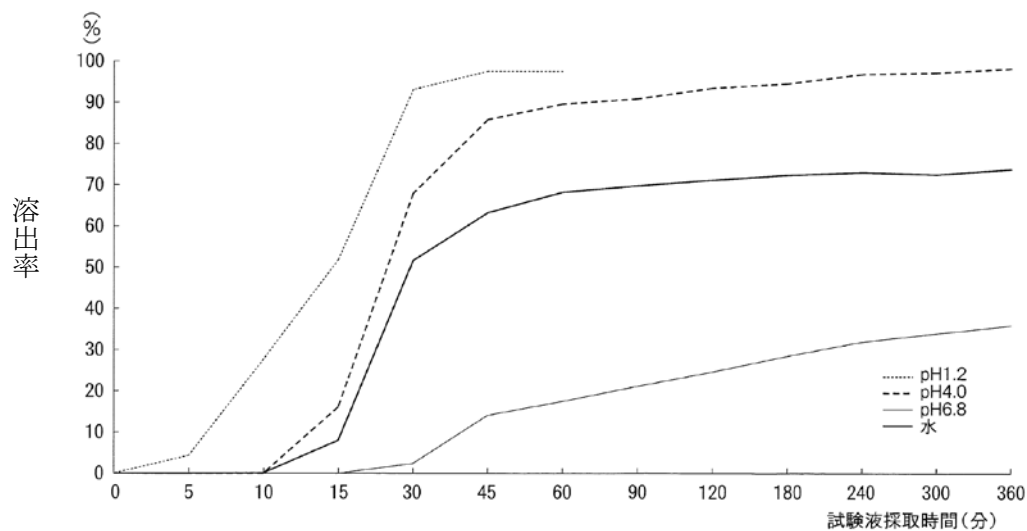
局外規「ベゲタミン-B 配合錠」の溶出試験による。

試験液：水, pH 1.2, pH 4.0 (基準液), pH 6.8

回転数：50 rpm

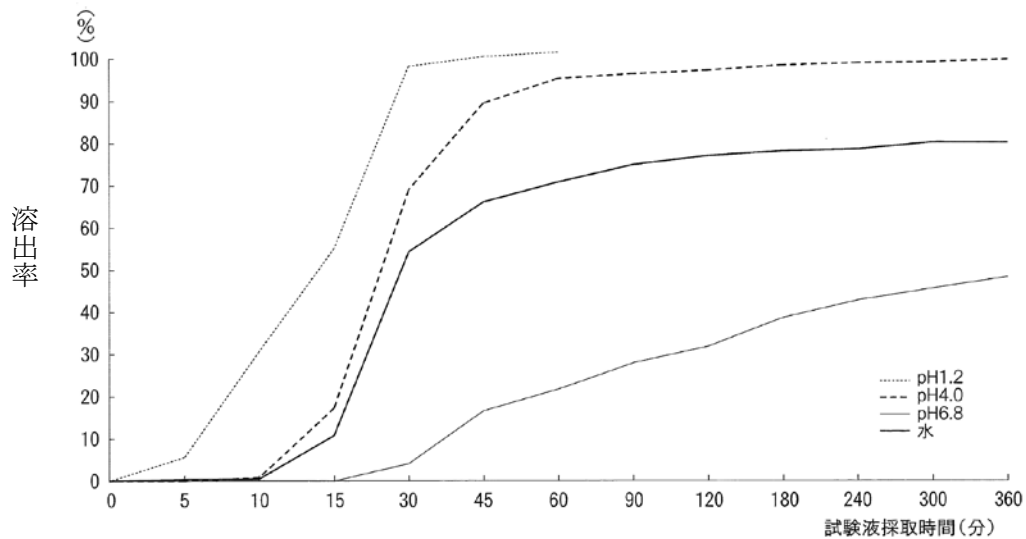
界面活性剤：使用せず

1) クロルプロマジン塩酸塩 (12.5 mg)



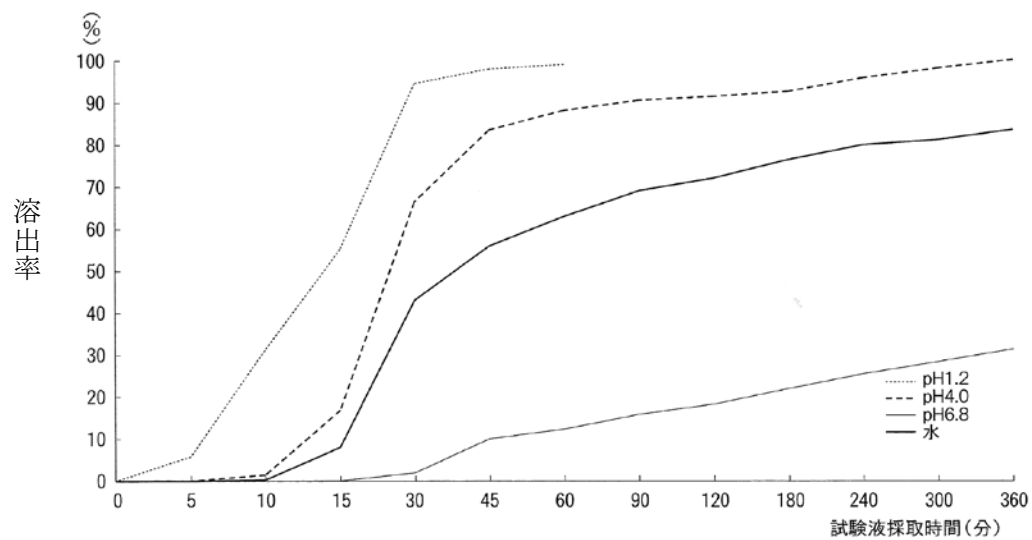
図Ⅳ-4 溶出試験 (ベゲタミン-B 配合錠)

2) プロメタジン塩酸塩 (12.5 mg)



図IV-5 溶出試験 (ベゲタミン-B 配合錠)

3) フェノバルビタール (30 mg)



図IV-6 溶出試験 (ベゲタミン-B 配合錠)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患における鎮静催眠

統合失調症，老年精神病，躁病，うつ病又はうつ状態，神経症

2. 用法及び用量

鎮静には，通常，成人1日3～4錠を分割経口投与する。

催眠には，通常，成人1日1～2錠を就寝前に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

承認時から再評価終了までの文献報告¹⁶⁻²³⁾による治療成績のうち，統合失調症，老年精神病，躁病，うつ病又はうつ状態，神経症についての集計が可能であった症例についての臨床効果は以下のとおりであった。

1) 統合失調症

投与量は，ベゲタミン-A配合錠又はB配合錠を4, 5*, 6*錠/日，投与日数10～30日で，中等度改善以上の改善率は69.3%であった。

表V-1 臨床効果（統合失調症）

疾患名	投与量/日	有効性評価対象例数	有効例数**	有効率 (%)
統合失調症	4～6*錠	140例	97例	69.3

*：5～6錠/日は承認外用法・用量（上記「2. 用法及び用量」の項参照）

**：中等度改善以上

有効率 (%) = 有効例数 / 有効性評価対象例数 × 100

2) うつ病，うつ状態

投与量は，ベゲタミン-A配合錠又はB配合錠を3, 4, 5*錠/日で投与日数は2～5週間で，中等度改善以上の改善率は53.8%であった。

表V-2 臨床効果（うつ病，うつ状態）

疾患名	投与量/日	有効性評価対象例数	有効例数**	有効率 (%)
うつ病，うつ状態	3～5*錠	13例	7例	53.8

*：5錠/日は承認外用法・用量（上記「2. 用法及び用量」の項参照）

**：中等度改善以上

有効率 (%) = 有効例数 / 有効性評価対象例数 × 100

3) 神経症

投与量は、ベゲタミン-A 配合錠 3, 4, 5*錠/日又は B 配合錠を 1 ～ 5*錠/日で、外来では B 配合錠 1 ～ 2 錠/日が多く、投与日数は 6 ～ 40 日で、中等度改善以上の改善率は 81.8% であった。

表 V-3 臨床効果（神経症）

疾患名	投与量/日	有効性評価 対象例数	有効例数**	有効率 (%)
神経症	3 ～ 5*錠 (A 配合錠) 1 ～ 5*錠 (B 配合錠)	374 例	306 例	81.8

*：5 錠/日は承認外用法・用量（15 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

**：中等度改善以上

有効率 (%) = 有効例数/有効性評価対象例数 × 100

松岡龍三郎ほか：精神神経学雑誌，1958, **60** (3), 285 ほか

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

- (1) クロルプロマジン塩酸塩：フェノチアジン系化合物，ブチロフェノン系化合物
- (2) プロメタジン塩酸塩：フェノチアジン系化合物，抗ヒスタミン（H₁）薬，抗コリン薬
- (3) フェノバルビタール：バルビタール系化合物，ブロムワレリルウレア等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位：中枢神経系
- 2) 作用機序：クロルプロマジン塩酸塩，プロメタジン塩酸塩，フェノバルビタールの3成分は，いずれも中枢抑制作用を有し，クロルプロマジン塩酸塩とフェノバルビタールは鎮静作用において相乗的に，クロルプロマジン塩酸塩とプロメタジン塩酸塩とはカタレプシー惹起作用において拮抗的に作用する。これら3成分の相互作用を応用して少量で強い鎮静作用が得られ，錐体外路症状や自律神経系の副作用を予防，軽減することを目標にした配合剤である^{96,97)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

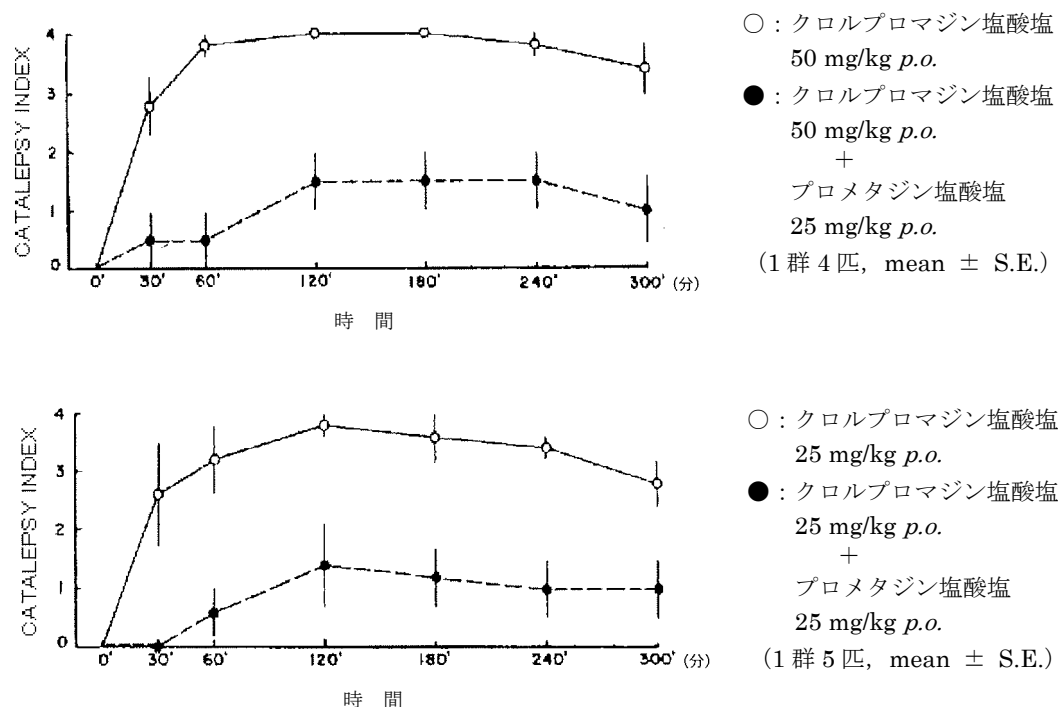
1) 中枢抑制作用

① クロルプロマジン塩酸塩とフェノバルビタールの相乗作用（マウス）

これら2剤の鎮静作用の相乗効果を，マウス（DS系，雄）の正向反射の消失を指標に試験した。結果は，それぞれの単剤の全く作用を示さない量で，これら2剤をベゲタミン-A配合錠，B配合錠の配合比率に従った量で配合することにより，クロルプロマジン塩酸塩では約10倍，フェノバルビタールでは約2倍の相乗作用を示した⁹⁶⁾。

② クロルプロマジン塩酸塩とプロメタジン塩酸塩との拮抗作用（ラット）

これら2剤の錐体外路症状の拮抗作用を，ラット（Wistar系，雄）のカタレプシー惹起作用を指標に試験した。結果は，カタレプシーが惹起されるクロルプロマジン塩酸塩量に，ベゲタミン-A配合錠，B配合錠の配合比率に従ったプロメタジン塩酸塩を併用することにより抑制され拮抗作用を示した⁹⁷⁾。



カタレプシーの強さは、ラットの左前肢を円筒上に乗せ、随意的に肢を下ろすまでの時間の長さにより 0 ～ 4 のグレード (catalepsy index) をつけた。

図VI-1 カタレプシー惹起作用 (ラット)

2) 催眠作用

健康成人男性 7 例にベゲタミン-A 配合錠 1/2 錠相当量を投与し、終夜睡眠ポリグラフィーによりベゲタミン-A 配合錠投与夜とプラセボ投与夜の差異を比較した。

ベゲタミン-A 配合錠投与夜では対照夜と比較して、REM 睡眠及び睡眠段階 1, 2 (浅い睡眠) は出現率、量共ほとんど変化はなかった。しかし、睡眠段階 3 では増加、4 では減少傾向を示した。睡眠段階 3, 4 を併せた SWS (徐波睡眠) では、出現率の変化は少なかったが量は増加した⁹⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

(参考)

ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠でのデータはないので、各成分についてのデータを記載する。

① クロルプロマジン塩酸塩

a. 抗精神病作用

定常血漿中濃度に達するのは約 4 ～ 7 日、最大効果があらわれるまでに約 6 週間～ 6 カ月を要することがある¹⁰⁾。

b. 鎮静・催眠作用

投与後、2 時間以内^{10,109)}

② プロメタジン塩酸塩：経口投与後 15 ～ 60 分以内¹¹⁰⁾ (海外データ)

③ フェノバルビタール

フェノバルビタールを単回経口投与した 6 ヶ月以上 3 歳未満の乳幼児において、4 時間以内に大半がピークに近い血中濃度を示した⁶⁾。

2) 作用持続時間

(参考)

ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠でのデータはないので, 各成分についてのデータを記載する。

① クロルプロマジン塩酸塩：10 時間以内¹⁰⁾

② プロメタジン塩酸塩：経口投与後 4 ～ 12 時間¹¹⁾ (海外データ)

③ フェノバルビタール：血中半減期は 37 ～ 133 時間で維持は長時間にわたる⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(参考)

ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠でのデータはないので, 各成分についてのデータを記載する。

(1) 治療上有効な血中濃度

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：30 ～ 350 ng/mL⁹⁹⁾
- 2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし
- 3) フェノバルビタール：〔抗痙攣作用〕10 ～ 25 µg/mL⁶⁾ (海外データ)

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 (海外データ)

1) クロルプロマジン塩酸塩

精神病患者女性8例にクロルプロマジン塩酸塩 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表VII-1 に示す¹⁰⁰⁾。

**表VII-1 薬物動態パラメータ (精神病患者, クロルプロマジン塩酸塩
単回経口投与)**

投与量	<i>n</i>	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	F* (%)
100 mg	8	2 ～ 3	838	30.5	32 (10 ～ 69)

* : F ; biologic bioavailability (単回筋肉内投与時の AUC との関係から算出した相対的な生物学的利用率)

測定法 : GC (Gas Chromatography ; ガスクロマトグラフィー) (mean)

2) プロメタジン塩酸塩

健康成人 6 例にプロメタジン塩酸塩 25 mg, 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表VII-2 に示す¹⁰¹⁾。

**表VII-2 薬物動態パラメータ (健康成人, プロメタジン塩酸塩
単回経口投与)**

投与量	<i>n</i>	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
25 mg	6	11.2 ± 2.6	2.7 ± 0.6	111.7 ± 17.2	12.7 ± 2.4
50 mg	6	39.2 ± 8.2	2.5 ± 0.6	333.3 ± 45.9	13.7 ± 2.1

(測定法 : HPLC) (mean ± S.D.)

3) フェノバルビタール

健康成人 6 例にフェノバルビタール 2.9 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-3 に示す¹⁰²⁾。

**表Ⅶ-3 薬物動態パラメータ（健康成人，フェノバルビタール
単回経口投与）**

投与量	<i>n</i>	C _{max} (mg/L)	T _{max} (hr)	T _{1/2} * (day)	F** (%)
2.9 mg/kg	6	5.5 ± 0.8	2.3 ± 1.5	5.1	83.4 ± 15.5

*：T_{1/2}；消失半減期（平均値のみ）

**：F；absolute bioavailability（同量の静脈内投与時の AUC との関係から算出した絶対的な生物学的利用率）（測定法：HPLC）（mean ± S.D.）

(4) 中毒域

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：750 ng/mL 以上⁹⁹⁾
- 2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし
- 3) フェノバルビタール：30 µg/mL 以上⁹⁹⁾

(5) 食事・併用薬の影響

34 頁「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

1) クロルプロマジン塩酸塩

20 頁「表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ（精神病患者，クロルプロマジン塩酸塩単回経口投与）」参照

2) プロメタジン塩酸塩：約 25%（相対値*）¹⁰⁸⁾

*：静脈内投与時の AUC との関係から算出した相対的な生物学的利用率

3) フェノバルビタール

上記「表Ⅶ-3 薬物動態パラメータ（健康成人，フェノバルビタール単回経口投与）」参照

(4) 消失速度定数（海外データ）

1) クロルプロマジン塩酸塩：0.219 ～ 0.461 /hr¹⁰³⁾（海外データ）

2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし

3) フェノバルビタール：該当資料なし

(5) クリアランス

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：65.8 ～ 83.5 L/hr¹⁰⁷⁾ (海外データ)
- 2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし
- 3) フェノバルビタール：該当資料なし

(6) 分布容積

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：21 (10 ～ 35) L/kg¹⁰⁴⁾
- 2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし
- 3) フェノバルビタール：該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 (海外データ)

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：95 ～ 98%⁹⁹⁾
- 2) プロメタジン塩酸塩
76 ～ 80% (測定法：HPLC)¹⁰⁵⁾
- 3) フェノバルビタール：51 ± 3% (mean ± S.D.)¹⁰⁶⁾

3. 吸収

吸収部位：いずれの成分も消化管（胃・腸管）から容易に吸収される^{6,10,11)}。

4. 分布

(参考)

ベグタミン-A 配合錠，B 配合錠でのデータはないので，各成分についてのデータを記載する。

(1) 血液－脳関門通過性

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：通過する¹¹¹⁾。(海外データ)
- 2) プロメタジン塩酸塩：通過する¹¹²⁾。(海外データ)
- 3) フェノバルビタール：通過する⁶⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) クロルプロマジン塩酸塩

胎盤を通過する¹¹¹⁾。分娩時，臍帯血では母体血の約 37%を示した¹¹³⁾。また，400 ～ 600 mg/日を毎日投与されていた婦人の出産後新生児に錐体外路症状が生じたという報告がある。また，分娩間近に 500 mg 以上を服用すると新生児に呼吸抑制を起こす頻度が高くなる^{57,64)}。

2) プロメタジン塩酸塩

該当資料なし

〔参 考〕

プロメタジンは速やかに胎盤を通過し，静注後 1 分 30 秒で臍帯血中に出現する。胎児血と母体血のプロメタジン濃度は 15 分で平衡に達し，乳児側のプロメタジン濃度は少なくとも 4 時間持続する¹¹⁴⁾。(海外データ)

3) フェノバルビタール

胎盤を通過し，母体血中濃度と臍帯血濃度はほぼ等しい値を示す⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性（海外データ）

1) クロルプロマジン塩酸塩

クロルプロマジン塩酸塩投与中の授乳婦 4 例の血漿中濃度が 16 ～ 52 ng/mL のとき、乳汁中濃度は 7 ～ 98 ng/mL であった。4 例の母親のうち 2 例が授乳し、高濃度（92 ng/mL）の母乳を与えられた乳児では傾眠が発現したが、低濃度（7 ng/mL）の母乳を与えられた乳児では副作用がなかった⁶⁵⁾。

2) プロメタジン塩酸塩：乳汁中へ少量移行する¹¹⁰⁾。

3) フェノバルビタール：母体血中濃度に対する乳汁中濃度の割合は $45.9 \pm 24.9\%$ ⁶⁾

(4) 髄液への移行性

1) クロルプロマジン塩酸塩

髄液中濃度は血漿中濃度にかかわらず約 3% である¹¹⁵⁾。（海外データ）

2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし

3) フェノバルビタール：髄液中濃度は血中濃度の約 50%⁶⁾（海外データ）

(5) その他の組織への移行性

1) クロルプロマジン塩酸塩

腸管から容易に吸収され¹¹⁶⁾、全身によく分布し特に肺、肝、副腎、脾臓に多く、体内に長期間残留する。投与を中止して 3 ヶ月後も代謝物が排出されるという。また腸肝循環も活発に行われる¹⁾。

2) プロメタジン塩酸塩

該当資料なし

〔参 考〕

マウスに ³⁵S-標識プロメタジンを筋肉内注射し、1 時間後の各種臓器中濃度は肺、脳に多く、次いで筋、結合組織、粘膜等に分布した。4 時間後においては、脳内濃度は減少したが、肺、肝臓、小腸及び唾液腺では高い濃度を示した。

なお、腎臓、膀胱にも速やかに分布したが、24 時間後では、ほとんど体内から排泄された¹²¹⁾。

3) フェノバルビタール

体内における分布は、脳、腎、肝に多く、骨、筋に少ない。血漿蛋白結合率は低く 45 ～ 55% 程度で、組織蛋白への親和性と相関しており、組織移行性は高くなく、体内に広く各臓器に一樣に分布するが、肝及び腎臓への分布が他の臓器に比べて高い。涙液中濃度は血中非結合型濃度とほぼ等しい。唾液中濃度は血中濃度の 25% 程度であり、フェノバルビタールの pKa と pH とがほぼ等しい（≒ 7.4）ことにより、補正すると唾液中濃度は血中非結合型濃度と等しくなる⁶⁾。

5. 代謝

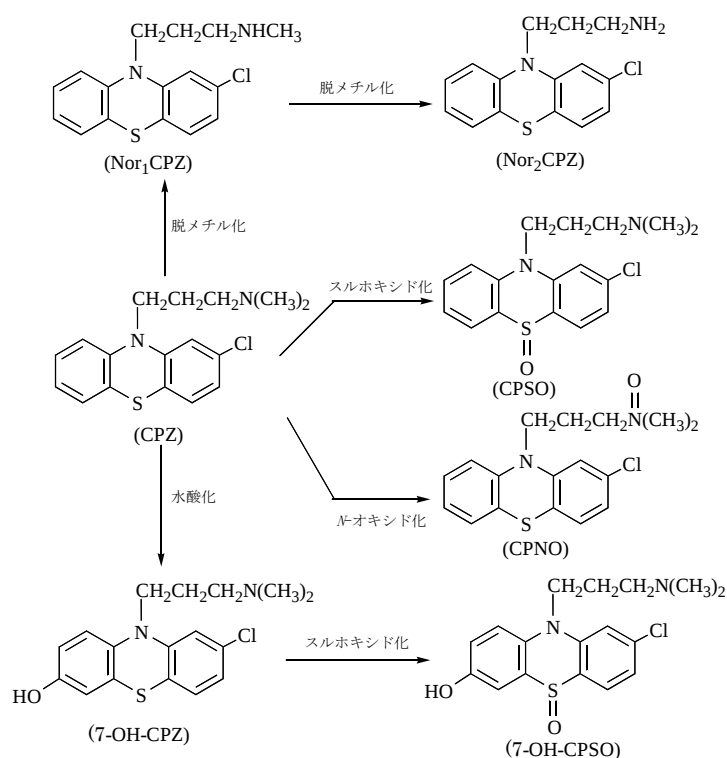
(参考)

ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠でのデータはないので, 各成分についてのデータを記載する。

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) クロルプロマジン

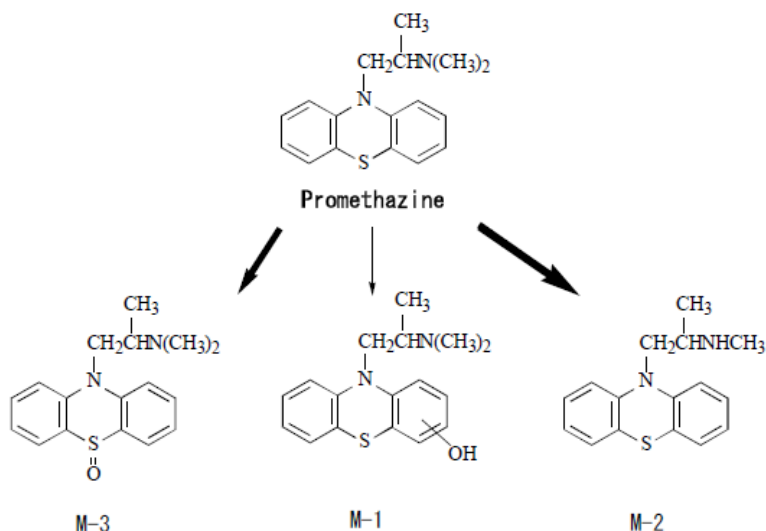
- ① クロルプロマジンは **CYP2D6** に対する親和性が強いので, **CYP2D6** で代謝される他の薬物の代謝を阻害する可能性がある¹¹⁷⁾。
- ② 小腸壁及び肝臓で代謝され, 約 168 の代謝産物が存在する⁹⁹⁾。その 30 ～ 40 は尿中に発見されている。主代謝経路は, フェノチアジン骨格の *S*-酸化と水酸化, 側鎖の *N*-脱メチル化と *N*-酸化であり, 尿中に未変化体あるいはグルクロン酸抱合等を受けて排泄される^{109,116)}。



図Ⅶ-1 クロルプロマジンの主代謝経路¹⁰⁴⁾

2) プロメタジン（海外データ）

プロメタジンは、肝臓で、主として *S*-酸化体（promethazine sulfoxide, M-3）、ほかには *N*-脱メチル化体（*N*-desmethyl promethazine, M-2）及びフェノチアジン骨格の水酸化体（M-1）に代謝される¹⁰⁸⁾。



図Ⅶ-2 プロメタジンの主代謝経路¹¹⁸⁾

3) フェノバルビタール

フェノバルビタールは投与量の 45 ～ 65%が肝臓で代謝され、主に芳香環が水酸化された *p*-ヒドロキシフェノバルビタールとなり、これは更にグルクロン酸抱合される⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

1) クロルプロマジン塩酸塩

肝代謝には主に CYP2D6 が関与する⁴²⁾。（海外データ）

2) プロメタジン塩酸塩

肝代謝には主に CYP2D6 が関与する¹¹⁸⁾。（*in vitro*）（海外データ）

3) フェノバルビタール：該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

1) クロルプロマジン塩酸塩：あり¹⁰⁴⁾

2) プロメタジン塩酸塩

初回通過効果が大きいいため経口投与時のバイオアベイラビリティは 25%程度である¹⁰⁸⁾。（海外データ）

3) フェノバルビタール：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

1) クロルプロマジン塩酸塩

Chlorpromazine *N*-oxide (CPNO) 及び mono-*N*-desmethyl chlorpromazine (Nor₁CPZ) が chlorpromazine にかなり近い活性を有し¹¹⁶⁾、7-hydroxy chlorpromazine (7-OH-CPZ) も活性代謝物である¹⁾。

- 2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし
- 3) フェノバルビタール：該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

- 1) クロルプロマジン塩酸塩¹⁾
 - ① Chlorpromazine *N*-oxide (CPNO)；血中消失半減期 6.7 時間
 - ② 7-hydroxychlorpromazine (7-OH-CPZ)；血中消失半減期 25 時間
- 2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし
- 3) フェノバルビタール：該当資料なし

6. 排泄

(参考)

ベゲタミン-A 配合錠，B 配合錠でのデータはないので，各成分についてのデータを記載する。

(1) 排泄部位及び経路

- 1) クロルプロマジン塩酸塩
小腸壁及び肝臓で代謝され，尿，糞便又は汗に排泄される。腎臓より排泄された未変化体やその他の脂溶性の代謝物は，尿細管より再吸収され，また，腸管からの再吸収も知られている^{99,116)}。
- 2) プロメタジン塩酸塩：肝臓，腎臓（胆汁中，尿中へ）^{11,112)}
- 3) フェノバルビタール：腎臓⁶⁾

(2) 排泄率

- 1) クロルプロマジン塩酸塩
一般に投与量の約半分ずつが代謝物として尿と糞へ排泄される。未変化体は経口投与量の1%未満が尿中へ¹⁾，経口投与量の0.03%未満が糞便中へそれぞれ排泄されるので，ほぼ完全に吸収され，体内からの排泄はその代謝率に依存しているといわれている^{99,116)}。
- 2) プロメタジン塩酸塩：下記「6. (3) 排泄速度」の項参照
- 3) フェノバルビタール
経口投与後 24 時間までの尿中排泄率は未変化体が 12 ～ 50%（平均 25%），*p*-ヒドロキシフェノバルビタールが 6 ～ 24%（平均 17%）であった。尿の pH がアルカリ性になると排泄率が高くなる⁶⁾。

(3) 排泄速度

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：該当資料なし
- 2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし

(参考)

健康成人男性 7 例に 12.5 mg を静注したとき，72 時間までの尿中排泄率は未変化体が投与量の 1%以下で，代謝物の promethazine sulfoxide が投与量の約 10%であった¹⁰⁸⁾。（海外データ）

- 3) フェノバルビタール
腎から緩慢に排泄され，経口投与後 24 時間までの尿中排泄率は約 14%であった³⁾。

7. 透析等による除去率

(参考)

ベゲタミン-A 配合錠，B 配合錠でのデータはないので，各成分についてのデータを記載する。

(1) 腹膜透析

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：除去できない⁸⁵⁾。
- 2) プロメタジン塩酸塩：除去できない⁸⁵⁾。
- 3) フェノバルビタール：該当資料なし

(2) 血液透析

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：除去できない⁸⁵⁾。
- 2) プロメタジン塩酸塩：除去できない⁸⁵⁾。
- 3) フェノバルビタール：30 ～ 70%⁶⁾。

(3) 直接血液灌流

- 1) クロルプロマジン塩酸塩：除去できる⁸⁵⁾。
- 2) プロメタジン塩酸塩：除去できる⁸⁵⁾。
- 3) フェノバルビタール：除去できる。血液透析よりすぐれる⁸⁵⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(印：2015 年 2 月改訂)

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 昏睡状態、循環虚脱状態にある患者〔これらの状態が悪化するおそれがある。〕

（解 説）

フェノチアジン系化合物には中枢神経抑制作用、末梢血管拡張作用による血圧降下作用があるので、昏睡状態、循環虚脱状態を悪化させるおそれがある。

〔参 考〕

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I. Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992, pp. 8, 32-33, 40-41, 45, 塩野義製薬，大阪

2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。〕

（解 説）

バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制作用の増強や作用持続時間の延長がみられる。

〔参 考〕

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992, p. 23, 32, 塩野義製薬，大阪

3. アドレナリンを投与中の患者〔「7. 相互作用」の項参照〕

4. ポリコナゾール，タダラフィル（アドシルカ），リルピピリン，ダクラタスビル，アスナプレビル，パニプレビルを投与中の患者〔「7. 相互作用」の項参照〕

5. フェノチアジン系化合物及びその類似化合物、バルビツール酸系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

6. 2 歳未満の乳幼児〔「11. 小児等への投与」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

皮質下部の脳障害（脳炎，脳腫瘍，頭部外傷後遺症等）の疑いのある患者〔高熱反応があらわれるおそれがあるので，このような場合には全身を氷で冷やすか，又は解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〕

（解 説）

クロルプロマジンとは体温調節に関与するノルアドレナリン，セロトニン等の受容体を遮断し，高熱反応を起こすことがある。また，脳出血，脳腫瘍，頭蓋骨骨折等の脳障害により体温調節機構が機械的に損傷されると発熱がみられる。

〔参 考〕

入来正躬ほか：生理学 2，1986，pp. 596-597，文光堂，東京

Baldessarini, R. J. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 上巻（高折修二ほか監訳），2007，p. 579，廣川書店，東京

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 血液障害，腎障害，肝障害のある患者〔血液障害，腎障害，肝障害が悪化するおそれがある。〕

（解 説）

フェノバルビタールは骨髄の抑制により血小板減少，顆粒球減少，貧血等を引き起こす⁶⁾。肝硬変，肝壊死等の患者では本剤の各成分の代謝が遅延し，半減期が延長する可能性がある^{15,25)}。腎不全時においては，各成分の血漿蛋白結合率が低下し遊離型薬物濃度が上昇¹⁴⁾し，フェノバルビタールの腎からの排泄が制限されるためにフェノバルビタールの体内蓄積が起こる⁶⁾。また，肝における代謝過程も変化することが多く，クロルプロマジン，プロメタジンの代謝も遅延する可能性が考えられる¹⁴⁾。このように，クロルプロマジン等のフェノチアジン系薬剤は腎機能障害者の代償不全を一層増悪させる可能性があるため²⁴⁾，このような患者では少量から投与を開始し，経過を観察しながら投与量，投与回数を決定することが望ましい^{14,25)}。

(2) 褐色細胞腫，動脈硬化症あるいは心障害又はその疑いのある患者〔血圧の急速な変動がみられることがある。〕

（解 説）

フェノチアジン系化合物は抗アドレナリン作用による血圧降下作用あるいは心臓に対する直接作用により，血圧の急速な変動を起こすことがある。褐色細胞腫は，大量のカテコールアミンを分泌し，血圧上昇を起こすが，抗アドレナリン作用のある薬剤投与中は起立性低血圧に注意する。

〔参 考〕

松島英介ほか：神経精神薬理，1994，**16** (10)，619

三浦幸雄：今日の治療指針 1998 年版（日野原重明ほか監修），1998，p. 582，
医学書院，東京

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I．Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂
版，1992，pp. 32-34，塩野義製薬，大阪

(3) 重症喘息，肺気腫，呼吸器感染症等の患者又は呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制が
あらわれることがある。〕

(解 説)

フェノバルビタールは延髄の呼吸中枢，その他大脳皮質全般を抑制する。また，呼吸律動障害
が報告されている⁶⁾。

(4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがあ
る。〕

(解 説)

フェノチアジン系化合物は痙攣閾値を低下させ，痙攣発作を起こしやすくする。

〔参 考〕

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I．Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂
版，1992，p. 11，塩野義製薬，大阪

笹 征史：日本医事新報，1990，(3452)，134

(5) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」及び「14. 適用上の注意」の項参照〕

(6) 幼児，小児〔「11. 小児等への投与」の項参照〕

(7) 虚弱者〔呼吸抑制があらわれることがある。（「14. 適用上の注意」の項参照）〕

(解 説)

フェノバルビタールは延髄の呼吸中枢，その他大脳皮質全般を抑制する。また，呼吸律動障害
が報告されている⁶⁾。

(8) 高温環境にある患者〔体温調節中枢を抑制するため，環境温度に影響されるおそれがある。〕

(解 説)

抗精神病薬は体温調節に関与するノルアドレナリン，セロトニン等の受容体を遮断し，高熱反
応を起こすことがある²⁶⁾。

高温多湿の環境下に置かれたとき等に突然高熱を発して虚脱状態に陥ることがある。

〔参 考〕

入来正躬ほか：生理学 2，1986，pp. 596-597，文光堂，東京

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I．Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992，pp. 32-34，塩野義製薬，大阪

(9) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔Syndrome malin（悪性症候群）が起こりやすい。〕

（解 説）

悪性症候群を発症した患者の 8 割以上が発症前に精神運動興奮による身体衰弱，拒食等による脱水や低栄養状態を呈している。したがって，栄養障害や脱水が著しく身体的疲弊の著明なものに対する向精神薬の投薬にあたっては，慎重かつ十分な監視の下に，できるだけ経口投与から始めること²⁷⁾。

(10) 急性間歇性ポルフィリン症の患者〔急性発作を誘発することがある。〕

（解 説）

フェノバルビタールは δ - アミノレブリン酸合成酵素の活性を上昇させて，ポルフィリン前駆体を増加させるので，既にポルフィリン生合成の調節に欠陥がある当該患者では急性ポルフィリン症（間歇性腹痛，嘔吐，便秘，精神症状，四肢麻痺等）の発症を促進する^{15,28)}。急性ポルフィリン症では，尿中ポルフィリン体が著しく増加し，尿がブドウ酒色を呈することがある²⁹⁾。

(11) 緑内障の患者〔眼圧を亢進させることがある。〕

（解 説）

プロメタジン塩酸塩は抗コリン作用を有する薬剤のため，緑内障の患者では眼圧を亢進させ，症状を増悪させることがある³⁰⁾。また，同じく本剤の成分であるクロルプロマジン塩酸塩のようなフェノチアジン系抗精神病薬は，同様の抗コリン作用を有しており，緑内障の症状を増悪させることが考えられる^{31,32)}。

(12) 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者〔排尿困難を悪化させることがある。〕

（解 説）

プロメタジン塩酸塩は抗コリン作用を有する薬剤のため，下部尿路に閉塞性疾患のある患者では排尿障害を増悪させることがある³³⁾。また，同じく本剤の成分であるクロルプロマジン塩酸塩でも，抗コリン作用により排尿障害を増悪させることが考えられる³⁴⁻³⁶⁾。

(13) 薬物過敏症の患者

（解 説）

フェノバルビタールの過敏症は重篤なものがある⁶⁾。

(14) 甲状腺機能低下症の患者〔血中甲状腺ホルモン（T₄）濃度が低下することがある。〕

(解 説)

本剤の成分であるフェノバルビタールを含む各種抗てんかん剤の長期服用でてんかん患者において、血中甲状腺ホルモン（T₄）濃度の減少が指摘されている。要因としては抗てんかん剤の甲状腺ホルモン末梢代謝動態及び下垂体 TSH 分泌能に及ぼす影響が指摘されている³⁷⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 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に注意すること。

(解 説)

本剤は強力な催眠・鎮静作用を示す。そのため自動車の運転に必要な判断力、注意集中力、視覚の正確さ等の能力も影響を受けることが指摘されている。

〔参 考〕

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I. Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992, p. 8, 塩野義製薬，大阪

(2) 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。

(解 説)

本剤中のフェノバルビタールは連用により精神依存と、痙攣、振戦、幻覚、譫妄等の身体依存症状を生じることがある。

(3) 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による**嘔吐症状を不顕性化**することがあるので注意すること。

(解 説)

プロメタジン塩酸塩、クロルプロマジン塩酸塩はいずれも制吐作用を持つ。

(4) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

(解 説)

欧州医薬品庁（EMA）は 2009 年 10 月に抗精神病薬の投与と静脈血栓塞栓症発現の因果関係が否定できないとの検討結果を公表し、添付文書に静脈血栓塞栓症に関する注意を記載するよう通達した*。これを受けて、同年 12 月にドイツ連邦医薬品・医療機器庁（BfArM）は、抗精神病薬の添付文書の警告、副作用の項に注意記載するよう通達した。

国内においても、抗精神病薬の投与と関連があると考えられる肺塞栓症、静脈血栓症等の報告³⁸⁻⁴⁰⁾があることから、使用上の注意「重要な基本的注意」の項に肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症発現の危険因子の追記及び「重大な副作用」の項に肺塞栓症、深部静脈血栓症を追記し、注意喚起を図ることとなった。（2010 年 3 月追記）

[参 考]

* : <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/66624309en.pdf>

(5) 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。

(解 説)

フェノバルビタールは骨髄の抑制による血小板減少、顆粒白血球減少、貧血等の発現に先立ち投与開始後 3 ヶ月以内に異常検査所見が血液にあらわれること、及び動物試験において黄疸の発生、肝腫瘍発生の増加、血清免疫グロブリンの異常が認められている⁶⁾。連用により蛋白尿等の腎障害があらわれることがある。

また、クロルプロマジンでは服用年数が長くなるにつれて肝機能異常を示す例が増える傾向が指摘されている。

[参 考]

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992, pp. 42-45, 塩野義製薬，大阪

7. 相互作用

本剤の成分であるフェノバルビタールは薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。

(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
アドレナリン ボスミン	臨床症状：アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	クロルプロマジンによりアドレナリンの α 作用が遮断され、 β 作用が優位になることがある ⁴⁾ 。

(解 説)

アドレナリンは α 及び β アドレナリン作動性を有する。本剤は α アドレナリン作動性のみを遮断するので、 β 作動性はそのまま残るため血管拡張作用のみが顕著となり低血圧が発現する。

[参 考]

Gokhale, S. D. et al. : Brit. J. Pharmacol., 1964, **23**, 508

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992, p. 22, 塩野義製薬，大阪

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 リルピピリン エジュラント ダクラタスビル ダクルインザ アスナプレビル スンベプラ バニプレビル バニヘップ	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。	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。

(解 説)

ポリコナゾール：本剤の成分であるフェノバルビタールとポリコナゾールを併用したとき、フェノバルビタールの CYP3A4 に対する誘導作用により、ポ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。（2005 年 11 月追記）

タダラフィル（アドシルカ）：本剤の成分であるフェノバルビタールの CYP3A4 に対する誘導作用により、タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性があることから、「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌」の項に一般名のタダラフィルとその販売名のアドシルカを追記し、注意を喚起した。（2010 年 7 月追記）

リルピピリン：本剤の配合成分であるフェノバルビタールの CYP3A4 誘導作用により、リルピピリンの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。（2013 年 10 月追記）

ダクラタスビル、アスナプレビル、バニプレビル：本剤の配合成分であるフェノバルビタールの CYP3A4 誘導作用により、ダクラタスビル、アスナプレビル、バニプレビル

の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。（2015 年 2 月追記）

(2) 併用注意とその理由

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 バルビツール酸誘導体、トランキライザー、麻酔剤、トピラマート等 三環系抗うつ剤 四環系抗うつ剤 MAO 阻害剤 抗ヒスタミン剤 ジスルフィラム アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。

(解 説)

三環系抗うつ剤、MAO 阻害剤：シナプス間隙での神経伝達物質のモノアミン量を増加させるが、その結果としてシナプス後膜でのアドレナリン β 受容体のダウン・レギュレーションを起こすといわれている。このことから、本剤と併用したとき、クロルプロマジンのシナプス後膜でのモノアミン受容体遮断作用とあいまって、相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。

ジスルフィラム：アルコールの肝代謝酵素アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させることが主作用であるが、副作用に中枢神経症状を持つため相互作用の可能性がある。また、フェノバルビタールの代謝を抑制させ、排泄を遅延させる。

トピラマート：本剤の成分であるフェノバルビタールと抗てんかん剤であるトピラマートの併用により、相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるため、注意を喚起した。（2009 年 9 月追記）

[参 考]

三浦貞則：精神治療学大系，1996，**3**，pp. 17-19，星和書店，東京

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	三環系抗うつ剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがある ^{注1} 。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進されと考えられる。

注 1：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。

(解 説)

フェノバルビタールは、肝代謝酵素 CYP（主な分子種は CYP2C9*，3A4*）の誘導作用により、三環系抗うつ剤や四環系抗うつ剤（ミアンセリン**）の代謝を促進し、血中濃度を低下させ、作用を減弱させることがある。

ちなみに、本剤の成分の肝代謝に関する主要な CYP 分子種は、クロルプロマジン塩酸塩⁴²⁾、プ

ロメタジン塩酸塩***が CYP2D6 である。

[参 考]

*：石崎高志：臨床精神医学，1997，**26** (2)，137

：千葉 寛ほか：薬局，1998，49** (1)，53

***：Nakamura, K. et al. : Pharmacogenetics, 1996, **6**, 449

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム スチリペントール	(1) フェノバルビタール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し，作用が減弱することがある ^{注1} 。	(1) これらの薬剤は，フェノバルビタールの肝代謝を抑制する。 (2) フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
注1：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。		

(解 説)

バルプロ酸ナトリウム：本剤の成分であるフェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により，バルプロ酸ナトリウムの代謝が促進され血中濃度が低下し，作用が減弱することがある。

スチリペントール：本剤の成分であるフェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 CYP3A4 誘導作用により，スチリペントールの代謝が促進されて血中濃度が低下し，スチリペントールの作用が減弱するおそれがある。また，フェノバルビタールの血中濃度が上昇して作用が増強されとの報告¹²²⁾があるため，注意を喚起した。
(2013 年 10 月追記)

[参 考]

西原カズヨ：臨床検査 MOOK 17，1984，pp. 95-96，金原出版，東京

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロバザム	(1) フェノバルビタール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} 。	(1) 機序は不明 (2) フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
注1：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。		

(解 説)

クロバザム製剤との併用によりフェノバルビタールの血中濃度が上昇することがあるが，機序については不明である。一方，フェノバルビタールとの併用によりクロバザム製剤の血中濃度が低下することがあり，その機序はフェノバルビタールの肝薬物代謝酵素の誘導作用によるものと考えられている。

[参 考]

Bun, H. et al. : Pharmacol. Toxicol., 1990, **67**, 136

Sennoue, S. et al. : Ther. Drug Monit., 1992, **14**, 269

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メチルフェニデート	フェノバルビタールの血中濃度を上昇させ、作用を増強することがあるので、減量するなど注意すること。	メチルフェニデートがフェノバルビタールの肝代謝を抑制すると考えられている。

(解 説)

メチルフェニデートは本剤の成分であるフェノバルビタールの肝代謝を抑制し、フェノバルビタールの血中濃度を上昇させ、作用を増強することがある。

[参 考]

USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed., 2007, p. 499, Thomson Micromedex., Greenwood Village

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	フェノバルビタールとの併用により、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。	降圧作用を増強することがある。

(解 説)

クロルプロマジンは交感神経遮断作用、末梢血管拡張作用を有し、心機能に抑制的に作用するため降圧剤の作用を増強する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセタゾラミド	フェノバルビタールとの併用により、クル病、骨軟化症があらわれやすいので、慎重に投与すること。	機序は不明

(解 説)

フェノバルビタールは肝ミクロゾームの酵素誘導により、ビタミン D の不活性型への代謝を促進し、ビタミン D の排泄を促進するとされている。アセタゾラミド等の併用により、骨に対する影響があらわれやすくなる。症状があらわれた場合はビタミン D の投与を行う⁴³⁾。

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	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節すること。	フェノバルビタールは、クマリン系抗凝血剤の作用を減弱することがある。

(解 説)

フェノバルビタールの肝代謝酵素（主要な分子種は CYP2C9^{*}、3A4^{*}）誘導作用により、クマリン系抗凝血剤（ワルファリンの主要な肝代謝酵素分子種は CYP2C9^{**}）の代謝が促進され血中濃度を低下させる。

ちなみに、本剤の成分の肝代謝に関する主要な CYP 分子種は、クロルプロマジン塩酸塩⁴²⁾、プロメタジン塩酸塩^{***}が CYP2D6 である。

[参 考]

*：石崎高志：臨床精神医学，1997，**26** (2)，137

：千葉 寛ほか：薬局，1998，49** (1)，53

***：Nakamura, K. et al. : Pharmacogenetics, 1996, **6**, 449

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進する。

(解 説)

本剤の成分であるフェノバルビタールとイリノテカンを併用したとき、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、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報告されている⁴⁴⁾。(2005年11月追記)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン・黄体ホルモン 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 (シアリス), シルデナフィル, パルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させることがあるので、用量に注意すること ^{注1} 。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進する。
アミノフィリン 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		

注1：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。

(解 説)

イグラチモド：本剤の配合成分であるフェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 CYP3A4 誘導作用により、イグラチモドの代謝が促進されて血中濃度が低下し、イグラチモドの作用が減弱する可能性があるため、注意を喚起した。（2013 年 10 月追記）

ゾニサミド：本剤の配合成分であるフェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 CYP3A4 誘導作用により、ゾニサミドの代謝が促進されて血中濃度が低下し、ゾニサミドの作用が減弱する可能性がある。また、フェノバルビタールとゾニサミドの併用により、ゾニサミドの血中濃度が単剤投与時より低く推移したとの報告¹²³⁾があるため、注意を喚起した。（2013 年 10 月追記）

卵胞ホルモン・黄体ホルモン⁴⁵⁾等の上記薬剤：フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、卵胞ホルモン・黄体ホルモン等の上記薬剤の代謝が促進される。

フェロジピン：フェロジピンではフェノバルビタールの長期間投与により、フェロジピンの最高血中濃度が低下したとの報告がある⁴⁶⁾。

ベラパミル：ベラパミルではトータル・クリアランスが約 2 倍に上昇したとの報告がある⁴⁷⁾。

クロラムフェニコール：クロラムフェニコールでは、その血中濃度の半減期が短縮したとの報告がある⁴⁸⁾。

モンテルカスト：本剤の成分であるフェノバルビタールとモンテルカストを併用したとき、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、モンテルカストの血中濃度を低下させることがある⁴⁹⁾。（2009 年 9 月追記）

PDE5 阻害剤〔タダラフィル（シアリス^注）、シルデナフィル、バルデナフィル〕：本剤の成分であるフェノバルビタールの CYP3A4 に対する誘導作用により、タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性があることから、PDE5 阻害剤及びその一般名のタダラフィル、シルデナフィル、バルデナフィルとタダラフィルの販売名シアリスを追記し、注意を喚起した。（2010 年 7 月追記）

注：販売名による記載箇所の違いについて

タダラフィルには、肺動脈性肺高血圧症を適応症とするアドシルカと、勃起不全を適応症とするシアリスがある。

アドシルカの用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40 mg を経口投与する。」、シアリスの用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 10 mg を性行為の約 1 時間前に経口投与する。」となっている。

このように、両者の適応症、用法・用量の違いから、アドシルカは「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌」の項に、シアリスは「相互作用」の「併用注意」の項に追記した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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1} 。	フェノバルビタールは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		機序は不明

注1：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。

(解 説)

ラモトリギン：本剤の成分であるフェノバルビタールとの併用により、ラモトリギンの肝臓でのグルクロン酸抱合による代謝が促進され、血中濃度が低下することがある^{50,51)}。(2009年9月追記)

デフェラシロクス：本剤の成分であるフェノバルビタールにより、デフェラシロクスのグルクロン酸抱合が促進され、血中濃度が低下するおそれがあることから、デフェラシロクスを追記し、注意を喚起した。(2010年7月追記)

ルフィナミド：機序は不明であるが、本剤の配合成分であるフェノバルビタールとの併用により、ルフィナミドの血中濃度が低下したとの報告¹²⁴⁾があるため、注意を喚起した。(2013年10月追記)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの作用を減弱させることがある。	フェノバルビタールとの併用により、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。

(解 説)

フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、ドキシサイクリンの代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	フェノバルビタールの長期連用者は、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。	フェノバルビタール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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニイミンへの代謝が促進されると考えられている。

(解 説)

本剤の成分であるフェノバルビタール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*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニイミンへの代謝が促進され、長期に併用投与したとき体内に蓄積して肝障害を生じやすくなるおそれがある^{52,53)}。(2009年9月追記)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトロピン様作用を有する薬剤	相互に抗コリン作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に抗コリン作用を有する。

(解 説)

クロルプロマジン及びプロメタジンは、抗コリン作用（アトロピン様作用）を有するため、併用したとき他の抗コリン作動薬の作用を増強し、口渇、かすみ目、頻脈等の副作用が発現しや

すくなる⁴³⁾。

〔参 考〕

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992, pp. 27-28, 塩野義製薬，大阪

Hansten, P. D.：薬物相互作用 第V版（関口慶二監訳），1987, p. 378, 医歯薬出版，東京

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。	機序は不明

（解 説）

機序は不明であるが，本剤の配合成分であるフェノバルビタールとアルベンダゾールの併用により，アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し，効果が減弱したとの報告¹²⁵⁾があるため，注意を喚起した。（2013年10月追記）。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム	臨床症状：心電図変化，重症の錐体外路症状，持続性のジスキネジア，突発性の Syndrom malin （悪性症候群），非可逆性の脳障害を起こすとの報告がある。 措置方法：観察を十分に行い，慎重に投与すること。 なお，このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序は不明

（解 説）

機序は明らかではないが，クロルプロマジン等のフェノチアジン系薬剤とリチウムの併用は，錐体外路系症状の発現を増強したとの報告がある⁵⁴⁾。また，クロルプロマジン等のフェノチアジン系薬剤を投与している患者に，リチウムを併用することで，ジスキネジア，非可逆性の脳障害の発現や，突発性の悪性症候群のリスクを高めたとの報告がある⁵⁵⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドンペリドン メトクロプラミド	臨床症状：内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなることがある。 措置方法：観察を十分に行い，慎重に投与すること。	これらの薬剤及びクロルプロマジンは，共にドパミン受容体遮断作用を有する。

（解 説）

クロルプロマジン等のフェノチアジン系薬剤，ドンペリドン及びメトクロプラミドは，共にドパミン受容体遮断作用を有するため，併用により錐体外路系症状や，プロラクチン分泌亢進等の内分泌機能調節異常を起こしたとの報告がある⁵⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤、ブ ロモクリプチンメ シル酸塩	相互に作用を減弱することがあるの で、投与量を調節するなど慎重に投与 すること。	クロルプロマジンとはドパミン受容体遮 断作用を有する。

(解 説)

クロルプロマジンは、ドパミン受容体遮断作用を有するため、本剤とドパミン作動薬の併用は相互に作用を減弱することがある。

[参 考]

Jenkins, R. B. et al. : JAMA, 1970, **212** (13), 2265

Robbins, R. J. et al. : Am. J. Med., 1984, **76**, 921

(3) 接触注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
有機燐殺虫剤	相互に作用し、有機燐殺虫剤の毒性を 増強させることがある。	これらの薬剤及びクロルプロマジン は、共にコリンエステラーゼ阻害作用 を有する。

(解 説)

クロルプロマジンは、抗コリン作用と共にコリンエステラーゼ阻害作用を有する。有機燐殺虫剤はコリンエステラーゼ阻害作用を持ち、しかも経皮吸収されるため、同時に投与また接触したとき、相互にアセチルコリンの分解を阻害し、作用を増強する可能性がある。

[参 考]

Fernandez, G. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 1975, **31**, 179

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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ため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **Syndrome malin（悪性症候群）（頻度不明）**：無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それに引き続き発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理と共に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。
- なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている。

- 2) **突然死，心室頻拍（頻度不明）**：血圧降下，心電図異常（QT 間隔の延長，T 波の平低化や逆転，二峰性 T 波ないし U 波の出現等）に続く突然死，心室頻拍（Torsades de pointes を含む）が報告されているので，特に QT 部分に変化があれば投与を中止すること。
- また，フェノチアジン系化合物投与中の心電図異常は，大量投与されていた例に多いとの報告がある。

（解 説）

- ・「心室頻拍」：国内において，クロルプロマジン製剤〔ウインタミン（塩野義）及び他社クロルプロマジン製剤〕との因果関係を否定できない「心室頻拍（Torsades de pointes を含む）」の報告が集積されたことから，「重大な副作用」の項に追記し，注意を喚起した。（2005 年 12 月追記）

以下に代表的な症例の概要を示す。（他社クロルプロマジン製剤）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症等)		経過及び処置	
女・30 代	統合失調症 (なし)	900 mg 約 3 ヶ月間	投与開始約 3 ヶ月目	突然意識消失出現 翌日転院。心電図にて giant T wave, QT 延長, R on T type の心室性期外収縮, 多形性心室頻拍, 心室細動, long-short phenomenon を認めたため, Torsades de pointes と診断。直ちに除細動を行い, リドカイン, 塩酸プロプラノロール, 塩酸プロカインアミド, ステロイドを投与。また, ショックになったため, 昇圧剤として塩酸ドパミン等を投与して心肺蘇生を行った。一時は昏睡状態であったが, 翌日午後より徐々に回復した。
併用薬	マレイン酸レボメプロマジン, 塩酸ビペリデン			

3) **再生不良性貧血，溶血性貧血，血小板減少，無顆粒球症，白血球減少（頻度不明）**：再生不良性貧血，溶血性貧血，血小板減少，無顆粒球症，白血球減少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，減量又は投与を中止すること。

（解 説）

・「無顆粒球症」：国内において，本剤や他のクロルプロマジン製剤〔ウインタミン錠（塩野義）及び他社クロルプロマジン製剤〕との因果関係を否定できない「無顆粒球症」の報告が集積されたことから，「重大な副作用」の項に追記し，注意を喚起した。（2005年11月追記）

以下に代表的な症例の概要を示す。（ベゲタミン錠）

患者		投与量 投与期間	副作用				
性・年齢	使用理由 (合併症等)		経過及び処置				
女・80代	老人性うつ病，不眠症（肝嚢胞）	不明 21日間	投与 21 日前 20 日前 投与開始日 投与開始 14 日目 16 日目 17 日目 19 日目 21 日目（投与中止日） 投与中止 1 日後 9 日後 23 日後	不眠にて入院 白血球数 3200/mm ³ （好中球 73.0%），CRP 0.1 であった。 不眠症状にて近医（精神科）受診し，老人性うつ病，不眠症に対して，本剤を投与開始 経過良好にて退院 胸痛，腹痛にて再入院 白血球数は 2200/mm ³ に低下 体温 37.7℃，悪寒あり。 その後 38.8℃まで上昇するが，スルピリン 1A 筋注にて解熱 敗血症発現。本剤投与中止 抗生剤，解熱剤使用するも解熱せず，体温 38～40℃を持続 採血上，白血球数 300/mm ³ （好中球 0%）まで低下し，CRP 10.4 と上昇 以後，免疫グロブリン，抗生剤，抗真菌剤，G-CSF 投与 完全解熱に至る。 無顆粒球症，敗血症の回復を認める。			
既往歴							
なし							
併用薬	スルピリド，ファモチジン，サナクターゼ配合剤，アゾセミド，アロプリノール，一硝酸イソソルビド，プラバスタチンナトリウム						
臨床検査 の推移		投与前 20 日前	投与中止 1 日後 3 日後 5 日後 11 日後				
	赤血球数 (× 10 ⁴ /mm ³)	283	255	268	247	239	
	白血球数 (/mm ³)	3200	300	200	400	3600	
	好中球 (%)	73.0	0	0	0	73.0	
	好酸球 (%)	1.0	6.0	1.0	8.0	1.0	
	リンパ球 (%)	7.0	82.0	87.0	71.0	15.0	
	血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)	7.2	8.9	8.6	7.8	13.3	

4) **麻痺性イレウス（頻度不明）**：腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。

- 5) **遅発性ジスキネジア (0.1～5%未満)**，**遅発性ジストニア (頻度不明)**：長期投与により，遅発性ジスキネジア，遅発性ジストニア等の不随意運動があらわれ，投与中止後も持続することがある。

(解 説)

- ・「遅発性ジストニア」：国内において，本剤や他のクロルプロマジン製剤〔ウインタミン（塩野義）及び他社クロルプロマジン製剤〕との因果関係を否定できない「遅発性ジストニア」の報告が集積されたことから，「重大な副作用」の項に追記し，注意を喚起した。（2005年12月追記）

以下に代表的な症例の概要を示す。（他社クロルプロマジン製剤）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症等)		経過及び処置	
男・20代	統合失調症 (なし)	150 mg 約3ヵ月間 ＜再投与＞ 75mg 約11ヵ月間 37.5 mg 約2年9ヵ月間	再投与開始約7ヵ月目 不明	構音障害出現。発語内容が不明瞭となるが，特に処置なし。 頸部が右を向くジストニアが出現 その後，本剤，ハロペリドール，スルピリドを中止し，マレイン酸レボメプロマジンのみ統合失調症に使用する。 頸部ジストニアに対しては，塩酸ビペリデンを中止し，クロナゼパムを使用したが発症が著変なし。因果関係は不明であるが，右上肢の筋力低下としびれ感を訴える。その他，右足をギャロップするような衝動性と考えられる症状もみられた。
併用薬	ハロペリドール，クロルプロマジン・プロメタジン配合剤，マレイン酸レボメプロマジン，スルピリド，塩酸ビペリデン			

- 6) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (0.1%未満)**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

- 7) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (0.1%未満)**，**皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)**，**紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (頻度不明)**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，また，紅皮症 (剥脱性皮膚炎) があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，眼充血，口内炎，咽頭痛，紅斑，水疱・びらん，そう痒感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。

- 8) **眼障害 (頻度不明)**：長期又は大量投与により，角膜・水晶体の混濁，網膜・角膜の色素沈着があらわれることがある。

- 9) **SLE 様症状（頻度不明）**：SLE 様症状があらわれることがある。
- 10) **呼吸抑制（頻度不明）**：呼吸抑制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) **肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) **過敏症症候群（頻度不明）**：初期症状として発疹、発熱がみられ、更にリンパ節腫脹、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。

- 13) **横紋筋融解症（頻度不明）**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

（解 説）

- ・「横紋筋融解症」：国内において、本剤や他のクロルプロマジン製剤〔ウインタミン（塩野義）及び他社クロルプロマジン製剤〕との因果関係を否定できない「横紋筋融解症」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。（2005 年 12 月追記）

- 14) **肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）**：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

（解 説）

- ・「肺塞栓症、深部静脈血栓症」：国内の抗精神病薬の副作用報告³⁸⁻⁴⁰⁾を検討した結果、肺塞栓症、深部静脈血栓症を「重大な副作用」に追記し、注意を喚起した（32 頁「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）」参照）。
なお、ベゲタミン-A 配合錠、B 配合錠との因果関係を否定できない「肺動脈血栓塞栓症」の報告が 6 例集積されている。（2010 年 3 月追記）

以下に代表的な症例（肺血栓塞栓症）の概要を示す。（ベゲタミン-A 配合錠）³⁸⁾

患者		投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男・40代	統合失調症 (閉塞性動脈硬化症, 不安障害, 高血圧症, 高脂血症)	1錠 (約4ヵ月間)	発現約4ヵ月前	統合失調症発症。統合失調症に対し、本剤投与開始 呼吸困難のため救急車にて当院緊急受診。スワングアンツカテーテル留置。肺動脈圧 70/35 mmHg。モンテプラーゼ 160 万単位投与。一時的に下大静脈フィルター留置。造影腹部 CT 施行：肺動脈から下大静脈内血栓を認める。 ウロキナーゼ 24 万単位, ヘパリン 1 万単位/日, ワルファリン 5 mg/日開始 造影腹部 CT 施行：肺動脈内から下大静脈内血栓はあまり変化なし 造影腹部 CT 施行：肺動脈血栓残存。下大静脈造影施行：下大静脈内に血栓があり, 永久的下大静脈フィルター留置。ヘパリン 2 万単位/日, ワルファリン継続 ヘパリン中止。ワルファリンのみとする。 造影腹部 CT 上, 肺動脈内から下大静脈内血栓消失したことから, 肺血栓塞栓症の軽快を認める。 退院。以後ワルファリン内服にて外来通院中。肺血栓塞栓症の再発なし		
			投薬約4ヵ月目 (投与中止日)			
			中止1日後			
既往歴			4日後			
なし			8日後			
			22日後			
			32日後			
			35日後			
併用薬	リスペリドン, フルニトラゼパム, ベラプラストナトリウム, シロスタゾール, ロサルタンカリウム, フェノフィブラート, アスピリン					
臨床検査 の推移			発現前	発現後		
			約4ヵ月	発現日	8日後	32日後
	血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)		26.8	21.2	28.4	26.6
	プロトロンビン時間 (秒)		10.9	11.8	14.7	18.4
	AST (GOT) (IU/L)		21	20	22	18
	ALT (GPT) (IU/L)		35	10	28	20
	BUN (mg/dL)		18	11	5	15
	血清クレアチニン (mg/dL)		0.78	0.93	0.66	0.82

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1}	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹，光線過敏症
血液 ^{注2}	巨赤芽球性貧血，白血球減少症，顆粒球減少症，血小板減少性紫斑病，低カルシウム血症
循環器 ^{注3}	血圧降下，頻脈，不整脈，心疾患悪化
骨・歯 ^{注4}	クル病・骨軟化症・歯牙の形成不全（連用による）
消化器	食欲亢進，食欲不振，舌苔，悪心・嘔吐，下痢，便秘
腎臓	蛋白尿等の腎障害（連用による）
錐体外路症状	パーキンソン症候群（手指振戦，筋強剛，流涎等），ジスキネジア（口周部，四肢等の不随意運動等），ジストニア（眼球上転，眼瞼痙攣，舌突出，痙性斜頸，頸後屈，体幹側屈，後弓反張等），アカシジア（静坐不能）
眼	縮瞳，眼圧亢進，視覚障害
内分泌系	体重増加，女性化乳房，乳汁分泌，射精不能，月経異常，糖尿甲状腺機能検査値（血清 T ₄ 値等）の異常
精神神経系	錯乱，譫妄，昏迷，興奮，易刺激，不眠，眠気，眩暈，頭痛，不安，遅鈍，倦怠感，知覚異常，構音障害，精神機能低下，運動失調，アステリクシス（asterixis）
その他	口渇，鼻閉，発熱，浮腫，尿閉，無尿，頻尿，尿失禁，皮膚の色素沈着，ヘマトポルフィリン尿，血清葉酸値の低下
注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注2：異常が認められた場合には，減量又は投与を中止すること。 注3：観察を十分に行い慎重に投与すること。 注4：異常（血清 Al-P 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。	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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。

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

5. フェノチアジン系化合物及びその類似化合物，バルビツール酸系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与内容とその理由

(13) 薬物過敏症の患者

副作用

(1) 重大な副作用

- 12) **過敏症症候群（頻度不明）**：初期症状として発疹，発熱がみられ，更にリンパ節腫脹，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) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1}		猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹，光線過敏症

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では起立性低血圧，錐体外路症状，脱力感，運動失調，排泄障害等が起こりやすく，また，呼吸抑制があらわれることがあるので，患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。
[「14. 適用上の注意」の項参照]

（解 説）

フェノバルビタールは老人では，ビタミン D の異化を促進し，血清カルシウム濃度を低下させる¹⁵⁾。老化による肝臓，腎臓の機能低下は各成分の代謝，排泄を遅延させる。各成分とも脂溶性のため，分布容積が増し蓄積されやすくなる。また，血中アルブミンの減少により遊離型薬物の比率が上昇し作用が増強される。成人投与量の 1/3 ～ 1/2 から開始し，効果を観察しながら漸増する¹³⁾。

10. 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投与しないことが望ましい。

- (1) フェノバルビタールを妊娠中に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。

（解 説）

- 1) てんかん治療中の婦人がフェノバルビタールと他のいくつかの抗てんかん剤を併用している場合，新生児に奇形の発生率が増加するとの報告がある。しかし，先天奇形の増加が薬剤使用によるものなのか，てんかんという病自身によるものかは，明らかでない⁵⁷⁾。
フィンランドにおける先天奇形の登録制度と 50282 組の母子に関する共同研究に基づいた調査では，てんかん以外の妊婦にフェノバルビタールが投与された場合には，奇形の発生率は増加しなかったと報告されている⁵⁷⁾。

- 2) 本剤の成分であるフェノバルビタールを妊娠中に投与された患者の中に、心奇形等を有する児を出産した例が報告⁵⁸⁻⁶²⁾されたことから、「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追記し、注意を喚起した。(2005 年 11 月追記)

- (2) フェノバルビタールを妊娠中に投与すると、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。

(解 説)

フェノバルビタールは胎盤を容易に通過し臍帯血は母親の血清と同じ濃度を示すとされている。凝固障害の機序はフェノバルビタールにより胎児肝臓のミクロゾーム酵素が誘導され、ビタミン K の貯蔵を枯渇させるためと考えられている。フェノバルビタール等の抗痙攣剤による新生児の出血は 24 時間以内に起こり、重篤で致命的になるおそれがある。この出血は、妊娠 36 週以降の妊婦と出生直後の新生児にビタミン K を連日投与することで予防できる⁵⁷⁾。

- (3) フェノバルビタールを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。

(解 説)

フェノバルビタールは胎盤を容易に通過し臍帯血は母親の血清と同じ濃度を示すとされている。子宮内でフェノバルビタールに暴露された新生児 15 例の離脱症状発現時期は 3 ～ 14 日目の間で、平均は 6 日目であった⁵⁷⁾。

- (4) フェノバルビタールでは、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)

フェノバルビタールの服用が妊婦に葉酸欠乏を起こす可能性を示唆した報告がある。また、抗てんかん剤による催奇形性に葉酸欠乏が関与する可能性を示唆する報告がある⁶³⁾。

- (5) クロルプロマジンでは、動物試験（げっ歯類）において、大量投与で胎児死亡、流産等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(解 説)

ヒトで奇形発生頻度が上昇するという報告と奇肢症の報告が 1 例ずつあるが、ほとんどの研究は、クロルプロマジンは、低用量で時々使用するならば母親と胎児に対し安全であると判断している。ほかの総説も、フェノチアジンには催奇形性はないと結論している。ただし、分娩近くでの使用は、母親が低血圧を起こすことと、新生児に嗜眠、錐体外路障害等の副作用を起こす危険があるため使用を避ける方がよい^{57,64)}、^注。

注：弊社の抗精神病薬と因果関係が否定できないと考えられた、新生児に離脱症状、錐体外路症状が発現した症例は、ヒルナミンで 5 例、ウインタミンで 2 例、本剤で 1 例集積されている。(2011 年 3 月追記)

(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。また、クロルプロマジンも母乳中へ移行することが報告されている。〕

(解 説)

クロルプロマジン塩酸塩は母乳中へ移行し、母体の血漿中濃度が 16 ～ 52 ng/mL のとき、母乳中濃度が 7 ～ 98 ng/mL であったとの報告がある⁶⁵⁾。また、フェノバルビタールの母乳/母体血清中の濃度比率は約 45%であり大量投与では新生児、乳児に傾眠を起こすことがある⁶⁶⁾。

11. 小児等への投与

(1) 2 歳未満の乳幼児には投与しないこと。〔外国で、2 歳未満の乳幼児へのプロメタジン製剤の投与により致死的な呼吸抑制が起こったとの報告がある。〕

(解 説)

米国 FDA は 2006 年 4 月、プロメタジン塩酸塩を含有するすべての薬剤について、「致死的な呼吸抑制の可能性があるため、2 歳未満の小児には使われるべきではない」と規制を強化した⁶⁷⁾。

日本においては、現時点では 2 歳未満の乳幼児での呼吸抑制に関連する副作用は集積されていないが、日本人においても致死的な呼吸抑制が発現する危険性がないとはいえないことから、プロメタジン製剤の「禁忌」及び「小児等への投与」の項に 2 歳未満の乳幼児に関する注意を追記した。(2006 年 6 月追記)

(2) 2 歳以上の幼児、小児に対しては、治療上の有益性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。本剤中のクロルプロマジンにより錐体外路症状、特に、ジスキネジアが起こりやすいので、慎重に投与すること。〔小児等に対する安全性は確立していない。〕

(解 説)

幼児、小児では錐体外路症状（痙攣性斜頸、顔面及び頸部の攣縮、後弓反張、眼球上転発作等）が起こりやすい。特に嘔吐、食欲不振による脱水症を伴う場合は発現しやすいので注意が必要である⁶⁸⁻⁷⁰⁾。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

[参 考]

(1) 尿検査 ⁷¹⁻⁷³⁾

1) クロルプロマジン

表Ⅷ-1 尿検査に対する影響（クロルプロマジン）

測定項目への影響	機 序
ビリルビン偽陽性	検査の妨害
ウロビリノーゲン偽陽性	検査の妨害
エストロゲン増加	排卵抑制，脱落膜反応維持
ゴナドトロピン減少	排卵抑制，脱落膜反応維持
VMA 増加	代謝促進，組織摂取抑制
17-KS 増加 ⁷⁴⁾	薬剤干渉
17-KGS 増加	Zimmerman 反応干渉
17-OHCS 減少	ACTH 分泌抑制
17-OHCS 増加	Porter-Silber 法干渉
5-HIAA 減少	Goldberg 法阻害
カテコラミン増加 ⁷⁴⁾	薬剤干渉

2) プロメタジン

表Ⅷ-2 尿検査に対する影響（プロメタジン）

測定項目への影響	機 序
17-OHCS 減少	Porter-Silber 法干渉
5-HIAA 減少	測定法に干渉

3) フェノバルビタール

表Ⅷ-3 尿検査に対する影響（フェノバルビタール）

測定項目への影響	機 序
ポルフィリン陽性	δ -アミノレブリン酸合成酵素の活性上昇
17-OHCS 減少	6β -ヒドロキシコルチゾールへの転換

(2) 免疫血清学的検査

クロルプロマジン

表Ⅷ-4 免疫血清学的検査に対する影響（クロルプロマジン）

測定項目への影響	機 序
直接抗グロブリン試験（クームス試験）偽陽性 ⁷⁵⁾	赤血球に結合した薬物に対する抗体
抗核抗体偽陽性 ⁷⁶⁾	薬剤誘発性エリテマトーデス
ミトコンドリア抗体偽陽性 ⁷⁷⁾	抗体産生

(3) 血液生化学検査⁷⁴⁾

1) クロルプロマジン

表Ⅷ-5 血液生化学検査に対する影響（クロルプロマジン）

測定項目への影響	機 序
Al-P 増加	薬剤干渉
コレステロール増加	薬剤干渉
尿酸塩減少	薬剤干渉

2) フェノバルビタール

表Ⅷ-6 血液生化学検査に対する影響（フェノバルビタール）

測定項目への影響	機 序
Al-P 増加	酵素誘導
ビリルビン減少	薬剤干渉
クレアチンキナーゼ増加	薬剤干渉
クレアチニン増加	試験管内薬剤干渉
γ-GTP 増加	酵素誘導

(4) 血液検査⁷⁸⁾

1) クロルプロマジン

表Ⅷ-7 血液検査に対する影響（クロルプロマジン）

測定項目への影響	機 序
赤血球数減少	溶血
血色素減少	溶血
ヘマトクリット値減少	溶血
白血球数減少	顆粒球減少症
血小板減少	再生不良性貧血，免疫機序
出血時間延長	血小板凝集阻止作用

2) プロメタジン

表Ⅷ-8 血液検査に対する影響（プロメタジン）

測定項目への影響	機 序
白血球数減少	顆粒球減少症

3) フェノバルビタール

表Ⅷ-9 血液検査に対する影響（フェノバルビタール）

測定項目への影響	機 序
赤血球数減少	吸収不良（葉酸又は B ₁₂ ）による巨赤芽球性貧血
血色素減少	吸収不良（葉酸又は B ₁₂ ）による巨赤芽球性貧血
ヘマトクリット値減少	吸収不良（葉酸又は B ₁₂ ）による巨赤芽球性貧血
白血球数減少	汎血球減少症

(5) 内分泌検査⁷⁹⁾

1) クロルプロマジン

表Ⅷ－10 内分泌検査に対する影響（クロルプロマジン）

測定項目への影響	機 序
ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）減少	視床下部ホルモン分泌抑制
プロラクチン増加	ドパミン拮抗作用により分泌促進（高プロラクチン血症誘発）

2) フェノバルビタール

表Ⅷ－11 内分泌検査に対する影響（フェノバルビタール）

測定項目への影響	機 序
ADH（アルギニンバソプレッシン・抗利尿ホルモン）増加	ADH 分泌促進

13. 過量投与

徴候，症状：傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制症状である。

呼吸は早期より抑制され，脈拍は弱く速い。血圧が低下し，重症では循環ショック状態となる。その他，不穏，興奮，低体温，心電図異常及び不整脈等があらわれることがある。

処置：本質的には対症療法かつ補助療法である。

呼吸・循環管理や早期の胃洗浄，重症の場合は血液透析，血液灌流等を行う。

（解 説）

(1) 中毒症状

ベゲタミン-A 配合錠，B 配合錠はクロルプロマジン塩酸塩，プロメタジン塩酸塩，フェノバルビタールの配合剤であるが，3 成分の中でフェノバルビタールの毒性が最も問題になる⁸⁰⁻⁸²⁾。

1) 意識障害：混濁から昏睡に陥る。ときに一過性に不穏，錯乱，興奮が出現

昏睡状態に陥ると腱反射消失，ときにバビンスキー反射出現

2) 瞳 孔：縮小，対光反射消失，ときに低酸素症により麻痺性散大

3) 呼 吸 器：呼吸は浅く速いのが原則，遅くなったときにチェーン・ストークス呼吸。重篤例では呼吸性アシドーシスとなり動脈血の PaO_2 ， pH が低下し， PaCO_2 が上昇。末期には，無気肺，肺浮腫，気管支肺炎等の呼吸器の合併症や腎不全を来す。

4) 血 圧：降下し頻脈となる。重症では循環ショック状態

5) 体 温：原則として低下，感染症，悪性症候群を併発すると上昇

6) そ の 他：アレルギーとして気管支喘息，浮腫，皮膚炎，発熱，肝障害をみることがある⁸⁰⁾。

7) 塩野義製薬が収集したベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠の大量服用患者 61 例中の症状発現例数⁸³⁾

① 入院時症状

**表Ⅷ-12 ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠大量服用患者の
徴候, 症状 (入院時)**

副作用の症状	発現 例数	副作用の症状	発現 例数
呼吸抑制	25	興奮	3
筋弛緩	25	四肢の知覚異常	3
舌根沈下	18	悪心	2
失禁	18	嘔吐	1
反射性低下	17	反射性亢進	1
チアノーゼ	12	角膜反射消失	1
顔面蒼白	11	眼球固定	1
気道分泌過多	10	左腓腹筋の圧迫壊死	1
口内乾燥	7	乏尿	1
不穏	7	貧血	1
顔面紅潮	6	皮疹	1
発汗	5	振戦	1
浮腫	5	いびき	1
言語障害	5	錯乱	1
流涎	4	呼吸停止	1

② 臨床検査値異常

**表Ⅷ-13 ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠大量服用患者
における臨床検査値異常**

臨床検査値 異常の種類		発現 例数	臨床検査値 異常の種類		発現 例数
肝 臓	AST (GOT) 上昇	22	血 液 像	WBC 上昇	19
	ALT (GPT) 上昇	18			
	LDH 上昇	6			
	γ-GTP 上昇	3			
	LAP 上昇	1			
	ZTT 上昇	1			
腎 臓	CRE 上昇	3	心 電 図	T 波低下	2
	UA 上昇	2		T 波逆転	1
	BUN 上昇	1		QT 延長	2
				ST 上昇	2
脾 臓				右脚ブロック	2
				洞性頻脈	4
	AMY 上昇	6	胸 部 X 線	肺炎	3
				無気肺	1
				右胸水貯留	1
				左肺浸潤影	3
生 化 学				肺水腫様所見	2
				網状影	1
				右中下影	1
	CK (CPK) 上昇	16	脳 波	α 昏睡	2
	CRP 上昇	5		連波	2
	β-リポ蛋白上昇	1		低振幅速波 (LVF)	1
	FDP 上昇	1		平坦化	1
	TP 減少	1			
	ミオグロビン血症	1			

③ 後遺症：肺梗塞，足座部圧痛，左腓骨神経麻痺，上肢のしびれが退院時残存した例が各 1 例ずつあった。

④ 致死例（入院治療下の死亡例）

- ・ 50 歳女性，ベゲタミン-A 配合錠 80 錠服用，入院加療するも 3 日後死亡
- ・ 16 歳男性，ベゲタミン-B 配合錠 190 錠とエスタゾラム 60 錠服用，入院，保持的治療を行うも 72 時間後死亡

(2) 処置^{80,81)}

1) 薬物吸収の防止

催吐：トコン（有効成分：セファエリン及びエメチン）シロップを使用。意識障害が強い場合は禁忌

胃洗浄：誤嚥を防止するため気管内挿管を行ってから実施

服薬後 7 ～ 8 時間までは実施。活性炭 10 ～ 20% 混入液が効果的

活性炭（薬用炭）の投与：消化管内の薬剤を吸着させるために活性炭の投与が有効である。

投与量は成人では 40 ～ 80 g（通常は 40 g），小児では 1 g/kg をその 5 倍量以上の水（活性炭が腸管内で固まるのを防ぐため）に懸濁させ投与する。薬物の腸肝循環を阻止するため，投与を数時間ごとに繰り返すのが効果的であるが，その場合には活性炭の量を初回量の 1/2 ～ 1/3 とする⁸⁴⁾。

2) 呼吸器の機能維持

意識障害が高度で，末梢チアノーゼ，呼吸抑制，低血圧，低体温等の症状が認められる場合には，直ちに気管内挿管。必要に応じ O₂ 吸入し，無呼吸にはレスピレーターを使用する。

呼吸障害のモニター：動脈血の PaO₂，PaCO₂，pH の測定

嚥下性肺炎の予防：体位変換，分泌物の吸引，広範囲抗生剤の使用

3) 循環器の機能の維持

循環ショックには，電解質やアルブミン液の点滴輸液を行い，循環血液量の増大を図る。必要ならばドパミン，ノルアドレナリンを使用（アドレナリンは禁忌）

4) 薬物排泄の促進

尿のアルカリ化：重炭酸ナトリウムや乳酸ナトリウムを点滴輸液内に追加

（尿のアルカリ化によりフェノバルビタールの排泄が促進される）

強制利尿：500 mL/hr の輸液で 200 ～ 3000 mL の時間尿となるようマンニトールやフロセミドを使用。血清電解質のモニターが必要

血液灌流：重症例，保持的治療で改善がみられないときの第一選択

フェノバルビタールの除去効率は血液透析にすぐれ，クロルプロマジン，プロメタジンも効率は低いが除去される^{83,85)}。

血液透析：フェノバルビタールは強制利尿の 2 ～ 10 倍早く除去され，意識レベルの改善を早める。クロルプロマジン，プロメタジンは除去不能⁸⁵⁾

5) 悪性症候群⁸⁶⁾

処置方法：投与を即時中止する。（ただし，併用している抗パーキンソン病薬は，症状が悪化するので急に中断しない。）補液，気道確保，体冷却，ドパミン作動薬のブロモクリプチンメシル酸塩と末梢筋弛緩薬であるダントロレンナトリウム等を投与する。

〔参 考〕

笠原洋勇：精神科治療学，1986，1 (1)，33

融 道夫ほか：最新医学，1984，39 (6)，1177

(3) 症 例

- 1) 27 歳，男性，心身症（ベゲタミン・A 配合錠 141 錠，フルニトラゼパム 21 錠）⁸⁷⁾

服用のおよそ 14 時間後，昏睡状態（痛覚刺激反応なし，対光反射なし）で入院。

呼吸抑制，失禁，筋弛緩，心電図異常（不完全右脚ブロック），低体温（32.7℃）。血圧はショック状態（77/45）であり大量輸液実施とドパミンの使用。強い呼吸性アシドーシスには挿管，ドキサプラム塩酸塩水和物注射液を使用。しかし，保持的療法では，意識レベルは改善せず，第 2 日目に血液灌流（3 hr × 2 本）実施により，体動出現。第 3 日目に血液灌流（1 本）実施後意識を回復（入院 48 時間後），後遺症認めず。

- 2) 27 歳，男性，統合失調症（ベゲタミン・B 配合錠 60 錠）⁸⁸⁾

服用の約 10 時間後，昏睡状態で入院。呼吸抑制，末梢性チアノーゼ，反射性低下を認める。

胃洗浄，輸液，挿管，レスピレーター使用，血液灌流 2 本実施で痛み反応出現。第 2 日目朝にはレスピレーター離脱，強い呼名に応答あり，血液灌流 1 本実施後，覚醒，筆談可能となる。入院，28 時間後には意識完全回復し，後遺症認めず。

（参考）表Ⅷ－14 血液灌流実施前後の血漿中薬物濃度推移

服薬後時間 \ 薬物	クロルプロマジン (ng/mL)	フェノバルビタール (μg/mL)
10 時間	—	42.0
12 時間	193.7	40.5
14 時間（第 1 回 DHP*前）	123.1	34.3
15 時間（" 中）	107.8	31.6
16 時間（" 中）	103.5	29.2
17 時間（" 中）	92.4	26.4
18 時間（" 中）	84.9	24.3
19 時間（" 後）	103.2	21.8
39 時間（第 2 回 DHP*前）	53.0	20.1
42 時間（" 後）	27.8	10.5

*：DHP；direct hemoperfusion（直接血液灌流）

- 3) 22 歳，女性，抑うつ反応（ベゲタミン・A 配合錠 32 錠，トリアゾラム錠 0.25 mg 4 錠）⁸⁹⁾

服用のおよそ 20 時間後，昏睡，失禁状態で入院。下肢に電気コタツによる低温火傷あり，全身の浮腫著明，手指黄色，誤嚥性肺炎。呼吸抑制，頻脈（120/min），発熱（38.4℃），CK（CPK）上昇（2684 IU/L），アミラーゼ値上昇（1103 IU/L）。

O₂ 吸入，輸液，フロセミド注射液，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射液，抗生剤投与にて経過観察。意識レベルは入院後 2 日間は，昏睡（意識レベル 200 ～ 20）の変動，入院 71 時間後意識回復。第 5 日目には全症状軽快，消失。後遺症認めず。

14. 適用上の注意

(1) 投与時

- 1) 治療初期に起立性低血圧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、減量等適切な処置を行うこと。
- 2) 連用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、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等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) 連用により薬物依存傾向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。特にアルコール中毒、薬物依存の傾向又は既往歴のある患者、重篤な神経症患者等に対しては注意すること。

(2) 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、更には穿孔を起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。)

15. その他の注意

- (1) クロルプロマジンによる治療中、原因不明の突然死が報告されている⁹⁰⁾。
- (2) フェノバルビタール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（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
- (3) 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⁹¹⁾。
- (4) 動物試験でフェノバルビタールを長期間大量投与（ラット 25 mg/kg, マウス 75 mg/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^{92,93)}。
- (5) 外国で、プロメタジン製剤を小児（特に 2 歳未満）に投与した場合、乳児突然死症候群（SIDS）及び乳児睡眠時無呼吸発作があらわれたとの報告がある^{94,95)}。
- (6) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6 ～ 1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(解 説)

- (2)：本剤の配合成分であるフェノバルビタールと抗てんかん薬であるフェニトイン、カルバマゼピン間で、交差過敏症がみられるという報告¹²⁶⁾があるため、注意を喚起した。（2013 年 10 月追記）

16. その他

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

表Ⅸ-1 急性毒性試験¹¹⁹⁾

薬剤（経口）	動物数 <i>n</i> /群	(LD ₅₀ , mg/kg)
		マウス (DS系, 雄)
ベゲタミン-A 配合錠と同配合比率のもの	10	170.0
ベゲタミン-B 配合錠と同配合比率のもの	10	169.6

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

〔参 考〕

ベゲタミン-A 配合錠, B 配合錠でのデータはないので, 各成分についてのデータを記載する。

1) クロルプロマジン塩酸塩

ラットの妊娠 14 日目にクロルプロマジン塩酸塩 100 mg/kg を単回腹腔内投与し, 16 ～ 20 日の間に得られた胎児に種々の奇形がみられた。鎖肛 22%, 合指 13%, 指短縮 44%, 小耳症 41%, 出血 57%, 成長抑制 82%が妊娠 20 日目までに生じた⁵⁷⁾。

2) プロメタジン塩酸塩：該当資料なし

3) フェノバルビタール：該当資料なし

(4) 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：ベゲタミン-A 配合錠 劇薬，向精神薬，習慣性医薬品^{注1)}，処方箋医薬品^{注2)}

ベゲタミン-B 配合錠 劇薬，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

(1) クロルプロマジン塩酸塩 劇薬

(2) プロメタジン塩酸塩 劇薬

(3) フェノバルビタール 劇薬，向精神薬，習慣性医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 5 年）

（9 頁「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

58 頁「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ベゲタミン-A 配合錠：瓶 500 錠

PTP 500 錠（10 錠× 50）

ベゲタミン-B 配合錠：瓶 500 錠

PTP 500 錠（10 錠× 50）

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリエチレン，アルミニウム

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	ベゲタミン-A配合錠	ベゲタミン-B配合錠
承認年月日	2009年6月10日（販売名変更による）	2009年6月10日（販売名変更による）
承認番号	22100AMX00866000	22100AMX00867000

[注] 旧販売名：ベゲタミン錠-A 承認年月日：1957年11月9日

[注] 旧販売名：ベゲタミン錠-B 承認年月日：1957年11月9日

11. 薬価基準収載年月日

ベゲタミン-A 配合錠（新販売名）：2009年9月25日

[注] ベゲタミン錠-A（旧販売名）：1958年4月1日

経過措置期間終了：2010年6月30日

ベゲタミン-B 配合錠（新販売名）：2009年9月25日

[注] ベゲタミン錠-B（旧販売名）：1958年4月1日

経過措置期間終了：2010年6月30日

12. 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

ベゲタミン-A 配合錠

一部変更承認年月日：1983年5月21日

第21次再評価結果に伴う効能又は効果，用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：1997年9月16日

追加承認された内容（再評価結果による一変承認）

「下記疾患における鎮静催眠」の用法及び用量の変更

ベゲタミン-B 配合錠

一部変更承認年月日：1983年5月21日

第21次再評価結果に伴う効能又は効果，用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：1997年9月16日

追加承認された内容（再評価結果による一変承認）

「下記疾患における鎮静催眠」の用法及び用量の変更

15頁「V. 1. 効能又は効果」，「V. 2. 用法及び用量」の項参照

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1997 年 6 月 5 日

14. 再審査期間

再審査は実施されていない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき，投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

16. 各種コード

表 X-2 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ベゲタミン-A配合錠	101580501	1179100F1032	620158001
ベゲタミン-B配合錠	101581201	1179101F1037	620158101

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-1550-1557, 廣川書店, 東京
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-4355-4359, 廣川書店, 東京
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-3899-3903, 廣川書店, 東京
- 4) Avery's Drug Treatment, (Speight, T. M. et al. ed.), 4th ed., 1997,
p. 1656 Adis International Limited, Auckland, New Zealand
- 5) Newton, D. W. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 1978, **12**, 546 197800773
- 6) 日本薬剤師研修センター編 : JPDI 2006, 2006, pp. 1438-1444, じほう, 東京
- 7) Tacaks, N. K. et al. : J. Pharm. Biomed. Anal., 1996, **14**, 1405 199600849
- 8) Unger, S. H. et al. : J. Med. Chem., 1981, **24** (3), 262 198101665
- 9) Hansch, C. et al. : Exploring QSAR, 1995, p. 99 199500877
- 10) 日本薬剤師研修センター編 : JPDI 2006, 2006, pp. 562-566, じほう, 東京
- 11) 日本薬剤師研修センター編 : JPDI 2006, 2006, pp. 1628-1631, じほう, 東京
- 12) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 No. 30, 2010, pp. 190-192,
薬事日報社, 東京
- 13) 内山 真 : 精神科治療学, 1991, **6** (2), 159 199102468
- 14) 堀川直史ほか : 臨床精神医学, 1991, **20** (3), 265 199100513
- 15) 黒岩 信ほか : 薬局, 1983, **34** (11), 1485 198301731
- 16) 松岡龍三郎ほか : 精神神経学雑誌, 1958, **60** (3), 285 195800056
- 17) 浅田成也ほか : 内科の領域, 1958, **6** (10), 722 195800057
- 18) 大坂文雄 : 新薬と臨牀, 1958, **7** (11), 970 195800072
- 19) 三井良二 : 第 55 回日本精神神経学会発表, 1958, pp. 32-33 195800073
- 20) 竹内 真 : 新薬と臨牀, 1958, **7** (10), 881 195800074
- 21) 工藤義雄ほか : 内科の領域, 1960, **8** (4), 244 199801341
- 22) 吉田 護 : 基礎と臨床, 1977, **11** (11), 3338 197700694
- 23) 吉田 護 : 基礎と臨床, 1979, **13** (12), 4421 197901071
- 24) 酒井正雄ほか : 向精神薬の副作用 I, 1992, p 45, 塩野義製薬
- 25) 長沼英俊ほか : 臨床精神医学, 1991, **20** (3), 275 199100514
- 26) 白石弘巳ほか : 精神医学, 1992, **34** (6), 627 199200443
- 27) 伊藤 斉ほか : 臨床精神医学, 1976, **5** (9), 1157 197600323
- 28) 三浦 隆ほか : 日本医事新報, 1984, (3157), 15 198401203
- 29) 佐々木英夫 : Medicina, 1984, **21** (12), 2120 198402575
- 30) Peters, N. L. : Arch. Intern. Med., 1989, **149** (11), 2414 199901830
- 31) Bristow, M. F. et al. : Drug Safety, 1993, **8** (2), 136 199901811
- 32) 清水 信 : 脳神経, 1994, **46** (3), 209 199400151
- 33) Rupreht, J. et al. : Ann. Fr. Anesth. Reanim., 1990, **9** (3), 295 199901828
- 34) Lader, M. : J. Int. Med. Res., 1989, **17** (1), 1 199901817
- 35) Tueth, M. J. : Am. J. Emerg. Med., 1994, **12** (2), 212 199901832

- 36) 須藤紀子ほか：日医雑誌，1995，**114** (13)，1737 199500468
- 37) 有田忠司ほか：精神医学，1985，**27** (11)，1297 198502147
- 38) 丸橋達也ほか：Therapeutic Research，2004，**25** (6)，1227 200502293
- 39) 浜中聡子ほか：日本救急医学会雑誌，2003，**14**，688 200803945
- 40) 上條吉人ほか：日本臨床救急医学会雑誌，2000，**3**，173 200902046
- 41) Martin, W. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1960, **130**, 37 196000111
- 42) Muralidharan, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, **50**, 121 200300401
- 43) 三牧孝至ほか：臨床薬理，1977，**8** (4)，453 199801613
- 44) Crews, K. R. et al. : Clin. Cancer Res., 2002, **8**, 2202 200502116
- 45) D'Arcy, P. F. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 1986, **20** (5), 353 199900629
- 46) Capwell, S. et al. : Lancet, 1988, **2**, 8609, 480 199900628
- 47) Routledge, D. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, **246** (1), 7 199900626
- 48) Bloxham, R. A. et al. : Arch. Dis. Child., 1979, **54** (1), 76 199900627
- 49) Holland, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, **63** (2), 231 200901220
- 50) Jawad, S. et al. : Epilepsy Res., 1987, **1**, 194 200901218
- 51) 大田原俊輔ほか：新薬と臨牀，2008，**57** (9)，1442 200901219
- 52) Bray, G. P. et al. : Human & Experimental Toxicology, 1992, **11**, 265 200901216
- 53) 山口重樹ほか：Pain Clinic, 2008, **29** (5), 606 200801919
- 54) 江原 嵩ほか：臨床精神医学，1983，**12** (8)，1045 198302436
- 55) Spring, G. et al. : Am. J. Psychiatry, 1981, **138** (6), 6 198101336
- 56) 葛原茂樹ほか：月刊薬事，1996，**38** (3)，691 199600793
- 57) 佐藤孝道ほか：実践「妊婦と薬」，1992，p. 97, p. 173，薬業時報社，東京
- 58) Holmes, L. B. et al. : Arch. Neurol., 2004, **61** (5), 673 200502186
- 59) Arpino, C. et al. : Epilepsia., 2000, **41** (11), 1436 200502184
- 60) Thakker, J. C. et al. : Indian Pediatr., 1991, **28** (1), 73 200502069
- 61) Anderson, R. C. : J. Pediatr., 1976, **89** (2), 318 200502185
- 62) Annegers, J. F. et al. : Birth Defects Orig. Artic. Ser., 1975, **11** (5), 157 200502183
- 63) Delgado-Escueta, A. V. et al. : Neurology, 1992, **42** (suppl. 5), 149 199202046
- 64) 西村秀雄監修：催奇形性等発生毒性に関する薬品情報，第2版，1986，
p. 253，東洋書店，東京
- 65) Wiles, D. H. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1978, **5**, 272 197800929
- 66) 菅原和信ほか：薬剤の母乳への移行，1991，p. 92，南山堂，東京
- 67) Starke, P. R. et al. : N. Engl. J. Med., 2005, **352** (25), 2653 200600816
- 68) 木谷信行：小児科臨床，1972，**25** (9)，1217 197200211
- 69) 前川喜平：治療，1975，**57** (2)，595 197500573
- 70) 志村稔美ほか：小児科診療，1978，**41** (7)，914 197800693
- 71) 林 康之：臨床検査MOOK 10. 投薬と検査，1982，p. 1，金原出版，東京
- 72) 斉藤史郎：臨床検査MOOK 10. 投薬と検査，1982，p. 8，金原出版，東京
- 73) 伊藤機一ほか：臨床と薬物治療，1992，**11** (2)，202 199200207

- 74) 上田 智ほか：臨床検査 MOOK 10. 投薬と検査, 1982, p. 23, 金原出版, 東京
- 75) 矢田純一：薬の知識, 1989, **40** (12), 10 198901608
- 76) 柏崎禎夫ほか：最新医学, 1986, **41** (9), 2082 199801381
- 77) 大谷英樹ほか：臨床と薬物治療, 1992, **11** (2), 230 199202381
- 78) 山中 学：臨床検査 MOOK 10. 投薬と検査, 1982, p. 34, 金原出版, 東京
- 79) 中井利昭ほか：臨床と薬物治療, 1992, **11** (2), 237 199801534
- 80) 村崎光邦：総合臨牀, 1982, **31** (S), 1426 198200904
- 81) 織田成人ほか：救急医学, 1988, **12** (10), 1269 198802233
- 82) 西嶋康一ほか：精神医学, 1991, **33** (5), 543 199103017
- 83) 塩野義製薬社内資料 (1983 ~ 1994)
- 84) 尾家重治ほか：日本医事新報, 1990, (3451), 43 199000309
- 85) 黒沢 尚ほか：神経精神薬理, 1992, **14** (2), 111 199201469
- 86) 上島国利ほか：精神科治療学, 1991, **6** (6), 655 199100739
- 87) 小西吉洋：塩野義製薬社内資料 (1987)
- 88) 菅田芳孝：塩野義製薬社内資料 (1987)
- 89) 渡辺昭典：塩野義製薬社内資料 (1990)
- 90) 風祭 元：日本医事新報, 1986, (3250), 142 198601650
- 91) 西山宗六：小児科診療, 1982, **45** (4), 543 198201335
- 92) Rossi, L. et al. : Int. J. Cancer, 1977, **19** (2), 179 199901614
- 93) Thorpe, E. et al. : Food. Cosmet. Toxicol., 1973, **11** (3), 433 199901668
- 94) Kahn, A. et al. : Pediatrics, 1985, **75** (5), 844 198503972
- 95) Kahn, A. et al. : Pediatrics, 1982, **70** (1), 75 198201932
- 96) 広瀬勝巳ほか：社内資料 (クロルプロマジンとフェノバルビタールの相乗作用, 1976) 197600752
- 97) 松下 享ほか：社内資料 (クロルプロマジンとプロメタジンの拮抗作用, 1976) 197600751
- 98) 中沢洋一ほか：薬理と治療, 1979, **7** (9), 2719 197900984
- 99) 渡辺昌祐ほか：抗精神病薬の選び方と使い方, 1995, pp. 53-58, 新興医学出版社, 東京 199500832
- 100) Dahl, S. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1977, **21** (4), 437 197700815
- 101) Moolenaar, F. et al. : Int. J. Pharm., 1981, **9**, 353 198100655
- 102) Nelson, E. et al. : J. Clin. Pharm., 1982, **22** (2・3), 141 198201953
- 103) Whitfield, L. R. et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm., 1978, **6** (3), 187 199801311
- 104) 小口勝司：臨床精神医学, 1991, **20** (3), 255 199102573
- 105) Digregorio, G. J. et al. : J. Pharm. Sci., 1980, **69** (12), 1457 198000604
- 106) Thummel, K. E. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 下巻 (高折修二ほか監訳), 2007, p. 2364, 廣川書店, 東京
- 107) Loo, J. C. K. et al. : Commun. In Psychopharmacol., 1980, **4**, 121 199801308
- 108) Taylor, G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1983, **15**, 287 198301112

- 109) 立山萬里ほか：臨床精神医学，1979，**8** (7)，761 197900387
- 110) USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care
Professional, 27th ed., 2007, pp. 363-370, Thomson Micromedex.,
Greenwood Village
- 111) AHFS Drug Information 2000, (McEvoy, G. K. et al. ed.), 2000,
p. 2102 Am. Soc. Health-Syst. Pharm., Bethesda, Md.
- 112) Martindale ; The complete drug reference, 33rd ed.,
(Parfitt, K. et al., ed.), 2002, pp. 423-424, Pharmaceutical Press,
London
- 113) 中島一憲ほか：精神医学，1988，**30** (8)，907 198802216
- 114) Briggs, G. G. et al. : Drugs in pregnancy and lactation, 5th ed.
(Mitchell, C. W. ed.), 1998, pp. 900-902, Williams & Wilkins
- 115) Alfredsson, G. et al. : Psychopharmacol., 1976, **48**, 123 197600808
- 116) 桜井征彦ほか：臨床精神医学，1975，**4** (2)，189 197500317
- 117) 千葉 寛：治療，1994，**76** (9)，2214 199401231
- 118) Nakamura, K. et al. : Pharmacogenetics, 1996, **6**, 449 199600766
- 119) 広瀬勝巳ほか：社内資料（マウスにおける急性毒性，1976） 197600750
- 120) 渡辺敏樹ほか：Jpn. J. Psychopharmacol., 1990, **10**, 351 199002089
- 121) Hansson, E. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1961, **131** (3, 4), 309 196100062
- 122) Loiseau, P. et al. : Rev. Neurol. (Paris), 1988, **144** (3), 165 201300968
- 123) 福岡憲泰ほか：病院薬学，1997，**23** (4)，312 201300969
- 124) Bialer, M. et al. : Epilepsy Res., 1999, **34**, 1 201300970
- 125) Lanchote, V. L. et al. : Therapeutic Drug Monitoring, 2002, **24** (3), 338 201300971
- 126) Kumari, R. et al. : Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol., 2011, **77** (1), 7 201300972

2. その他の参考文献

- 参考 1) 松岡龍三郎ほか：精神神経学雑誌，1959，**61** (4)，541 195900106

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号