

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

抗けいれん剤 ノーベルバル® 静注用 250mg （フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤） NOBELBAR® 250mg for Injection 劇薬、向精神薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方せん医薬品^{注2)} 注1) 注意—習慣性あり 注2) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

剤形	注射剤
規格・含量	ノーベルバル静注用 250mg： 1 バイアル中、フェノバルビタールナトリウム 274mg 含有（フェノバルビタールとして 250mg）
一般名	和名：フェノバルビタールナトリウム（JAN） 洋名：Phenobarbital Sodium（JAN、INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製 造 承 認 年 月 日：2008 年 10 月 16 日 薬価基準収載年月日：2008 年 12 月 12 日 発 売 年 月 日：2008 年 12 月 16 日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社 販 売 元：アルフレッサ ファーマ株式会社 製 造 元：東洋紡績株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は、2010 年 7 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
I-1. 開発の経緯	1	VIII-7. 相互作用	25
I-2. 製品の特徴及び有用性	1	VIII-8. 副作用	28
II. 名称に関する項目	2	VIII-9. 高齢者への投与	30
II-1. 販売名	2	VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
II-2. 一般名	2	VIII-11. 小児等への投与	31
II-3. 構造式又は示性式	2	VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
II-4. 分子式及び分子量	2	VIII-13. 過量投与	31
II-5. 化学名（命名法）	2	VIII-14. 適用上の注意	31
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII-15. その他の注意	32
II-7. CAS 登録番号	2	VIII-16. その他	32
III. 有効成分に関する項目	3	IX. 非臨床試験に関する項目	33
III-1. 有効成分の規制区分	3	IX-1. 一般薬理	33
III-2. 物理化学的性質	3	IX-2. 毒性	34
III-3. 有効成分の各種条件下における安定性	3	X. 取扱い上の注意等に関する項目	35
III-4. 有効成分の確認試験法	3	X-1. 有効期間又は使用期限	35
III-5. 有効成分の定量法	3	X-2. 貯法・保存条件	35
IV. 製剤に関する項目	4	X-3. 薬剤取扱い上の注意点	35
IV-1. 剤形	4	X-4. 承認条件	35
IV-2. 製剤の組成	4	X-5. 包装	35
IV-3. 注射剤の調製法	4	X-6. 同一成分・同効薬	35
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	X-7. 国際誕生年月日	35
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性	4	X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	35
IV-6. 溶解後の安定性	5	X-9. 薬価基準収載年月日	35
IV-7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	35
IV-8. 電解質の濃度	9	X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
IV-9. 混入する可能性のある夾雑物	9	X-12. 再審査期間	35
IV-10. 生物学的試験法	9	X-13. 長期投与の可否	35
IV-11. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	X-14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
IV-12. 製剤中の有効成分の定量法	9	X-15. 保険給付上の注意	36
IV-13. 力価	9	X I. 文献	37
IV-14. 容器の材質	9	X I-1. 引用文献	37
IV-15. その他	9	X I-2. その他の参考文献	38
V. 治療に関する項目	10	X I-3. 文献請求先	38
V-1. 効能又は効果	10	X II. 参考資料	39
V-2. 用法及び用量	10	X II-1. 主な外国での発売状況	39
V-3. 臨床成績	11	X III. 備考	41
VI. 薬効薬理に関する項目	15	X III-1. その他の関連資料	41
VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15		
VI-2. 薬理作用	15		
VII. 薬物動態に関する項目	18		
VII-1. 血中濃度の推移・測定法	18		
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	19		
VII-3. 吸収	19		
VII-4. 分布	20		
VII-5. 代謝	20		
VII-6. 排泄	22		
VII-7. 透析等による除去率	22		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23		
VIII-1. 警告内容とその理由	23		
VIII-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌も含む)	23		
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23		
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23		
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	24		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

フェノバルビタールは、1912 年 Hoerlein により創製され、その後全世界に普及した抗けいれん作用と催眠・鎮静作用をもつ薬剤である。

フェノバルビタール製剤は 50 年以上前から今に至るまで重要な医薬品として使用されているが、国内においては、静注用製剤が販売されていないこと、新生児けいれんの効能・効果が設定されていないこと、小児における用法・用量が坐剤を除き設定されていないこと等が医療現場より指摘されてきた。

静注用フェノバルビタール製剤の必要性について、2004 年 10 月 8 日に日本小児科学会から新生児けいれんに対する要望書が、2005 年 11 月 24 日に日本小児科学会及び日本小児神経学会から共同でてんかん重積状態に対する適応追加の要望書が厚生労働大臣宛に提出された。

これらを受け、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金事業である日本医師会治験推進事業に医師主導治験として採択され、静脈注射用フェノバルビタール製剤による新生児けいれんに対する治験が実施された。その後、2008 年 10 月に「新生児けいれん及びてんかん重積状態」の効能・効果で、国内初の静注用フェノバルビタール製剤として承認された。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 医療現場のニーズに応えた静注用フェノバルビタール製剤である。
2. 日本で初めて新生児けいれんに適応を取得した薬剤である。
3. 小児から成人までのてんかん重積状態に投与可能である。
4. 本製剤には添加物を一切含まない。
5. 最大電撃けいれん及びメトラゾール誘発けいれんに対して抑制を示す。(マウス)
6. 新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した 10 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 6 例(60%)で、呼吸抑制 3 例 3 件(30%)、酸素飽和度低下 2 例 2 件(20%)、血圧低下 1 例 1 件(10%)、徐脈 1 例 1 件(10%)、体温低下 1 例 1 件(10%)、気管支分泌増加 1 例 1 件 (10%)、尿量減少 1 例 1 件(10%)であった。(承認時)

また、重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（LyeII 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、過敏症症候群、依存性、顆粒球減少、血小板減少、肝機能障害、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なうこと。

なお、てんかん重積状態の臨床試験は実施していない。

Ⅱ. 名称に関する項目

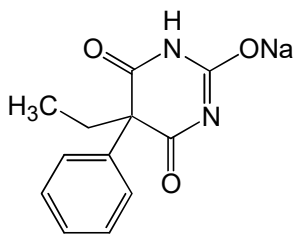
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和 名 : ノーベルバル®静注用 250mg
- (2) 洋 名 : NOBELBAR[®] 250mg for Injection
- (3) 名称の由来: 本剤の開発会社であるノーベルファーマ (NobelPharma Co., Ltd.) とフェノバルビタール (Phenobarbital) に由来している。

Ⅱ-2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法): フェノバルビタールナトリウム(JAN)
- (2) 洋 名 (命名法): Phenobarbital Sodium (JAN、INN)

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ 分子量: 254.22

Ⅱ-5. 化学名 (命名法)

5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)- pyrimidinetrione, monosodium salt

Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: PB-Na
記号番号: NPC-03 (治験番号)

Ⅱ-7. CAS 登録番号

57-30-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテル、クロロホルム及びジクロロメタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性で、湿った空气中に放置するとき、徐々に分解する。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約 274℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa1 : 7.41

pKa2 : 11.77

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH 9.2～10.2（1.0g を水 10mL に溶解時）

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

以下の条件下に保存し、長期保存試験では、性状、溶状、pH、類縁物質、乾燥減量及び含量、加速試験及び中間的試験では、長期保存試験の試験項目以外に、確認試験（融点及び赤外吸収スペクトル）及び微生物限度試験を開始時と保存期間終了時に実施した。いずれの試験項目も変化はなかった。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	気密容器・暗所	60 ヶ月
加速試験	40±2℃/75±5%RH	気密容器・暗所	6 ヶ月
中間的試験	30±2℃/65±5%RH	気密容器・暗所	12 ヶ月

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

ナトリウム塩の定性反応

Ⅲ-5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

白色の塊又は粉末・凍結乾燥注射剤

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：9.2～10.2（1.0g を水 10mL に溶解時）

浸透圧比：2.5～2.6（1.0g を水 10mL に溶解時、生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

乾燥窒素

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル中にフェノバルビタールナトリウム 274mg 含有

（フェノバルビタールとして 250mg）

(2) 添加物

含まない

IV-3. 注射剤の調製法

1) 投与に際しては、通常、1 バイアルを 5mL の注射用水又は生理食塩液に溶解する（溶解後の濃度：フェノバルビタールとして 50mg/mL）。なお、溶解後は、速やか（6 時間以内）に使用すること。

2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。
ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレン（ビタミン K）、ペクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）。

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下に保存し、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及びナトリウム塩の定性反応）、pH、溶状、類縁物質、水分、乾燥減量、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量を実施した。水分以外は、いずれの保存条件下でも試験項目に変化はなかった。水分は、開始時と比べて増加の傾向があったが、バイアルのゴム栓に由来すると考えられた。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	密封容器を紙製の箱に入れた。	36 ヶ月
加速試験	40±2℃/75±5%RH	密封容器を紙製の箱に入れた。	6 ヶ月
相対比較試験	40±2℃/75±5%RH	密封容器を正立及び倒立*1 の状態で紙製の箱に入れた。	3 ヶ月
苛酷試験	50±2℃	密封容器を紙製の箱に入れた。	3 ヶ月
	光（D65 で、1000±100 Lux）	密封容器のみ。無包装。	8 週

*1. 保存開始前に、ゴム栓側とバイアル底部を指でつかみ、10～20cm の幅で約 1 分間上下に振り混ぜた後、目視で均一に粉碎されたことを確認した。

IV-6. 溶解後の安定性

注射用水及び生理食塩液に溶解し、安定性を検討した。

注射用水に溶解後の安定性（10%溶液、室内散光下 25±2℃ 保存）

試験項目	保存期間		
	開始時	6 時間	24 時間
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
PH	9.6	9.6	9.6
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	2.8	2.8	2.8
不溶性異物検査	a	a	a
含量（残存率％）	100.0	99.5	99.5
類縁物質濃度（％）	0.09	0.19	0.49

生理食塩液に溶解後の安定性（5%溶液、室内散光下 25±2℃ 保存）

試験項目	保存期間		
	開始時	6 時間	24 時間
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
PH	9.5	9.5	9.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	2.5	2.5	2.5
不溶性異物検査	a	a	a
含量（残存率％）	100.0	100.0	99.5
類縁物質濃度（％）	0.09	0.19	0.49

a：澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいない

IV-7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本資料は、本剤と他剤を配合したときの本剤の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性は検討していない。

配合試験を行った薬剤の中には本剤と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用については各薬剤の添付文書を確認すること。

方法

ノーベルバル静注用 250mg を生理食塩液 10mL で溶解後、試験薬剤を表中の比率にて加え、室温、室内蛍光灯下、経時的に外観、pH 並びに液体クロマトグラフィーにより残存率を検討した。

適用上の注意（抜粋）

調製方法

- 1) 投与に際しては、通常、1 バイアルを 5mL の注射用水又は生理食塩液に溶解する（溶解後の濃度：フェノバルビタールとして 50mg/mL）。なお、溶解後は、速やか（6 時間以内）に使用すること。
- 2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレン（ビタミンK）、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）。

一般名・他	配合薬剤名	混合比 ¹⁾ ノボ・ヘパリン：試験薬剤	保存条件：室温 室内蛍光灯下				
			試験項目	溶解直後	1時間	3時間	6時間
ブドウ糖液	大塚糖液 20%	1 : 1 0	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.4	8.5	8.4	8.4
			残存率(%)	100	100	100	100
炭酸水素ナトリウム	メイロン 84	1 : 1 0	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.0	8.1	8.2	8.2
			残存率(%)	100	100	100	100
補液	KN 補液 MG3 号	1 : 1 0 0	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.3	5.2	5.2	5.1
			残存率(%)	100	100	99	99
グルコン酸カルシウム	カルチコール注射液 8.5%	1 : 2.5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.9	8.9	8.9	8.8
			残存率(%)	100	100	100	100
塩化カルシウム水和物	大塚塩カル注 2%	1 : 1 0	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.3	8.6	8.5	8.6
			残存率(%)	100	100	100	100
総合ビタミン剤	ソービタ 3号 ²⁾	1 : 1	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	9.2	9.2	9.1	9.1
			残存率(%)	100	101	101	100
総合アミノ酸製剤	プレアミン-P 注射液	1 : 1 0 0	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.1	7.0	7.1	7.0
			残存率(%)	100	100	100	100
セファゾリンナトリウム水和物	セファメジンα注射液 1g ³⁾	1 : 5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄白色澄明
			pH	8.6	8.5	8.3	8.1
			残存率(%)	100	100	100	100
アンピシリンナトリウム・クロキサシリンナトリウム水和物	注射用ピクシリンS ⁴⁾	1 : 0.5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.4	9.2	9.0	8.9
			残存率(%)	100	100	100	100
フロセミド	ラシックス注 20mg	1 : 1	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.3	9.3	9.2	9.2
			残存率(%)	100	101	100	100
カンレノ酸カリウム	ソルダクトン 100mg ⁵⁾	1 : 5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.6	9.6	9.5	9.4
			残存率(%)	100	100	99	99
ガベキサートメシル酸塩	注射用エフオーワイ 100 ⁶⁾	1 : 2 5 0	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.6	7.2	7.0	6.7
			残存率(%)	100	100	100	100
ナファモスタットメシル酸塩	注射用フサン 10 ⁷⁾	1 : 2 5 0	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.7	7.4	7.1	6.9
			残存率(%)	100	100	99	98
ヘパリンナトリウム	ノボ・ヘパリン注 1000	1 : 2.5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.3	9.3	9.3	9.2
			残存率(%)	100	99	100	100

一般名・他	配合薬剤名	混合比 ¹⁾ ノボリンカール：試験薬剤	保存条件：室温 室内蛍光灯下				
			試験項目	溶解直後	1 時間	3 時間	6 時間
ヘパリンカルシウム	ヘパリンカルシウム注射液	1 : 5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	9.0	9.0	8.9	8.9
			残存率(%)	100	100	100	101
アドレナリン	ボスミン注	1 : 0.5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄赤色澄明
			pH	8.7	8.7	8.7	8.7
			残存率(%)	100	100	100	100
アミノフィリン水和物	ネオフィリン注 250mg	1 : 5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明（わずかに白色の沈殿が生じた）
			pH	9.2	9.1	9.1	9.1
			残存率(%)	100	101	101	100
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コーテフ注射液 100mg	1 : 1	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.7	8.6	8.5	8.4
			残存率(%)	100	100	100	100
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム	水溶性ハイドロコト注射液 100mg	1 : 1	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.7	8.6	8.6	8.6
			残存率(%)	100	100	100	100
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デカドロン注射液	1 : 0.5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	8.8	8.8	8.8	8.8
			残存率(%)	100	100	101	100
アルブミン	献血アルブミン-WF25%	1 : 1 0	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	7.1	7.1	7.1	7.1
			残存率(%)	100	99	99	99

以下の医薬品は混合しないこと。

一般名 他	配合薬剤名	混合比 ¹⁾ 1-4のいずれも試験薬剤	保存条件 室温 室内蛍光灯下				
			試験項目	溶解直後	1 時間	3 時間	6 時間
トピミン塩酸塩	イクバン 注 50mg	1 : 2.5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明 微白色の沈殿が生じた	無色澄明 微白色の沈殿が生じた
			pH	8.1	8.1	8.2	8.2
			残存率(%)	100	100	100	80
L-アスパラギン酸カリウム	アスパラカリウム 注 10mgEq	1 : 5	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明 微白色の沈殿が生じた	無色澄明 微白色の沈殿が生じた
			pH	7.9	7.9	8.0	8.0
			残存率(%)	100	100	100	99
メナテロン	ケイツーN 静注用 10mg	1 : 1	外観	淡黄白色懸濁	淡黄白色懸濁	淡黄白色懸濁	淡黄白色懸濁
			pH	8.6	8.6	8.6	8.6
			残存率(%)	100	100	100	100
ベクロニウム臭化物	マスキュラックス静注用 4mg ⁶⁾	1 : 0.5	外観	白色懸濁	無色澄明 わずかに白色の沈殿が生じた	無色澄明 わずかに白色の沈殿が生じた	無色澄明 わずかに白色の沈殿が生じた
			pH	7.4	7.4	7.4	7.5
			残存率(%)	100	測定不可	測定不可	測定不可
アミカシン硫酸塩	注射用硫酸アミカシン 葛有 ⁷⁾ 100mg ⁸⁾	1 : 0.5	外観	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
			pH	7.5	7.5	7.8	7.9
			残存率(%)	測定不可	測定不可	測定不可	測定不可
ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注 40	1 : 0.5	外観	無色澄明	無色澄明 白色の沈殿が生じた	無色澄明 白色の沈殿が生じた	無色澄明 白色の沈殿が生じた
			pH	7.4	8.0	8.0	8.0
			残存率(%)	100	33	38	測定不可
エリスロマイシンラクトビオン酸塩	注射用エリスロシン	1 : 10	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.9	7.8	7.9	7.9
			残存率(%)	100	93	92	90

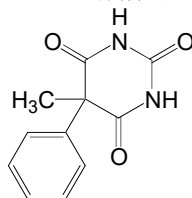
- 1) 容量：容量
- 2) ソービタには包装中 1 号、2 号及び 3 号が入っているが、3 号のみ使用
- 3) 生理食塩液 10mL で溶解
- 4) 注射用水 1mL で溶解
- 5) 5%ブドウ糖注射液 500mL で溶解
- 6) 添付溶解液 1mL で溶解
- 7) 生理食塩液 1mL で溶解

IV-8. 電解質の濃度

該当しない

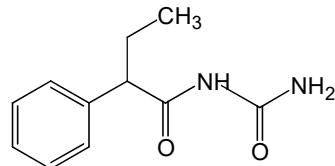
IV-9. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造過程で混入する可能性のある類縁物質は以下のとおりである。



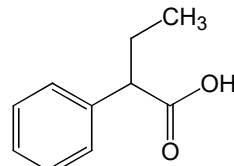
5-methyl-5-phenyl-barbituric acid

製剤製造工程で生成する可能性のある類縁物質は以下のとおりである。



2-phenylbutyrylurea

又は



2-phenylbutyric acid

IV-10. 生物学的試験法

該当しない

IV-11. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

ナトリウム塩の定性反応

IV-12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-13. 力価

該当しない

IV-14. 容器の材質

無色ガラス

ブチルゴム栓

IV-15. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能・効果

新生児けいれん
てんかん重積状態

効能・効果に対する使用上の注意

本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。（「薬効薬理」の項参照）

<解説>

本剤の作用発現はベンゾジアゼピン系薬剤に比べて遅く、作用は持続的で長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者に投与する場合は、速効性の薬剤（静脈内投与用ジアゼパム）を第一選択とし、本剤は各種成書や治療ガイドラインで推奨されているように、第二選択以降に使用することが適切である。

国内のてんかん重積状態のガイドラインとしては、日本神経学会の治療ガイドラインがあり、海外と同様、第一選択薬ジアゼパムの静脈内投与、第二選択薬フェニトインの静脈内投与、第三選択薬フェノバルビタールの静脈内投与（*）と記載されている。なお、本ガイドラインは、現在関連学会において改訂作業が行われている。

（*：静脈内投与用製剤は発売されていないとの注釈あり）

V-2. 用法・用量

新生児けいれん

初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kg を静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。

維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kg を1日1回静脈内投与する。

てんかん重積状態

フェノバルビタールとして、15～20mg/kg を1日1回静脈内投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

<新生児けいれん及びてんかん重積状態>

意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。（「小児への投与」、「過量投与」の項参照）

<新生児けいれん>

新生児では、5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。（「臨床成績」の項参照）

<てんかん重積状態>

小児及び成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100mg/分の投与速度を超えないこと。

<解説>

血中濃度が高くなると意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあることから、

投与に際しては本剤の血中濃度測定を推奨することとした。また、投与速度が速すぎる場合、急激な血中濃度の上昇により同様の副作用が懸念されることから、投与時間を設定した。新生児けいれんへの投与速度は、臨床試験結果を考慮し、5～10 分かけて緩徐に投与することとした。

てんかん重積状態への投与速度は、100mg/分を超えないよう、10 分以上かけて緩徐に投与することとした。なお、小児及び成人ともに国際的に標準とされる教科書、国外医薬品集、国内外の総説における記載は様々である。

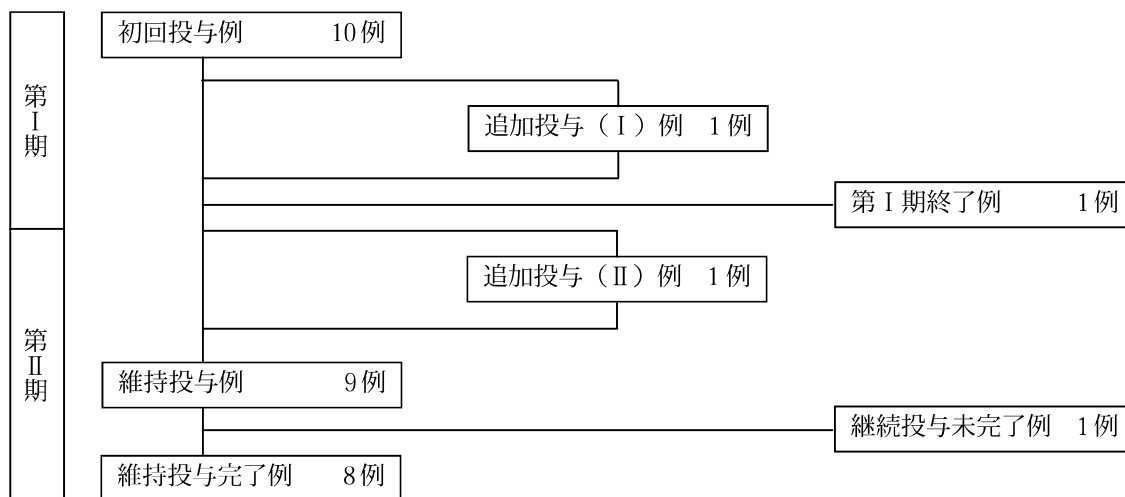
V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

新生児けいれん¹⁾

医師主導治験に組み入れられた被験者は 10 例で、解析除外例はなかった。年齢は平均日齢 2.5 日（範囲：日齢 1～5 日）、出生体重は平均 2,867.7 g（範囲：1,144～3,796 g）、在胎週数は平均 38.23 週（範囲：33.1～41.1 週）であった。治験薬が投与された被験者のうち、出生体重 1,000 g 未満の超低出生体重児は認められなかったが、在胎週数 37 週未満の早産児が 2 例認められた。

本試験の被験者の内訳を下記に示した。



第Ⅰ期の投与量は、初回投与が平均 19.84 mg/kg（範囲：17.5～20.8 mg/kg）であった。追加投与（Ⅰ）は 1 例で実施され、20.1 mg/kg が投与された。当該症例においては初回投与によりけいれん様動作発生頻度は減少したが（初回投与後 30 分の有効性評価：有効）、初回投与後も断続的にけいれんが続いたため追加投与（Ⅰ）が実施され、追加投与後けいれんは消失した。なお、第Ⅰ期終了後に 1 例が中止となったが、当該症例は追加投与（Ⅰ）実施例で、新生児けいれんの原因究明を目的とした CT、MRI 検査のため鎮静を目的として併用禁止薬（ペントバルビタールナトリウム）を使用したため、第Ⅱ期の投与を実施することなく中止した。

第Ⅱ期の投与は 9 例において実施された。追加投与（Ⅱ）は 1 例で実施され、17.5 mg/kg が投与された。当該症例においては初回投与後約 12 時間でけいれんが発現し、その処置として追加投与（Ⅱ）が実施され、追加投与（Ⅱ）後約 9 時間で同様のけいれんが発現するまでけいれんは、抑制された。維持投与は 9 例で実施され、投与量は、2.2～5.0 mg/kg/日であり、5 mg/kg/日の投与を 3 日間受けた後 2.5 mg/kg/日に変更した 1 例以外、変更はなかった。維持投与を実施した 9 例のうち、1 例が MRI 検査のため鎮静を目的として併用禁止薬（ペントバルビタールナトリウム）を使用したため維持投与 3 日目で中止となった。規定の維持投与 6 回を実施したのは 8 例であった。薬物血中濃度は、初回投与 2 時間後において、追加投与（Ⅰ）が実施されなかった 9

例で 18.8～25.8 $\mu\text{g/mL}$ 、追加投与（I）を実施した 1 例では 42.8 $\mu\text{g/mL}$ であった。維持投与での血中濃度の推移に関し、3 日間 5.0 mg/kg/日の維持投与を受けた後、2.5 mg/kg/日に変更になった 1 例で 45.3 $\mu\text{g/mL}$ とやや高値となったが、他の被験者においては、おおむね 20～40 $\mu\text{g/mL}$ の安定した血中濃度が維持された。

有効性は、主要評価項目である初回投与後（又は追加投与（I）後）30 分の有効性について 10 例全例で著効であった。その内訳は、初回投与後 30 分の著効例が 9 例、追加投与（I）後 30 分の著効例が 1 例であった。副次評価項目である初回投与後（又は追加投与（I）後）1 時間の有効性も、全例で著効であった。第三者機関として各被験者を撮影した動画により新生児けいれんの診断及び有効性評価についての妥当性を検討した動画判定委員会における評価は、著効 7 例、有効 1 例、不明（画像上の理由による）2 例であり、各治験責任医師又は治験分担医師による評価と良く一致した。

¹⁾伊藤進,他. 新生児けいれんに対する臨床試験：医師主導治験（社内資料）

てんかん重積状態^{2～7)}

該当資料なし（国内では臨床試験を実施していない。）

注）既に臨床の場において製剤学的及び薬剤学的に十分な使用実績を有することから、国内外の文献を分析評価し、申請を行い承認された。

＜てんかん重積状態に関する主な報告＞

●対象：小児

報告者	被験者数	年齢	主な病因	静脈内投与量	有効性	安全性
Kokwaro ²⁾	12 例	25 ヶ月（中央値：7～62 ヶ月）	・ 熱帯熱マラリア	初回投与量： 15mg/kg 投与時間：20 分 維持投与量： 5mg/kg（24 及び 48 時間後）	66%	低酸素症 1 例 種々な要因で発現したと思われる死亡 1 例（呼吸不全）
杉田 ³⁾	56 例	記載なし	・ てんかん：23 例 ・ 中枢神経系感染症：15 例 ・ 熱性けいれん：11 例 ・ その他：7 例	15～20mg/kg 投与速度： 100mg/分	不明 （6 例で有効との記載あり）	不明 （具体的な記載はないが、一般的な副作用として呼吸抑制が記載されている）

●対象：成人

報告者	被験者数	年齢	主な病因	静脈内投与量	有効性	安全性
Mayer ⁴⁾	26例中21件	63歳（21～97歳）	・ 非器質的 ・ てんかん関連 ・ 器質的	10.3mg/kg （平均投与量）	48～57%	難治性てんかん重積状態（26例）：呼吸不全 88%、発熱 81%、肺炎 65%、低血圧 65%、輸血治療を行った貧血 50%、尿路感染症 46%、菌血症 46%、頻脈 42%、高血糖 31%
Treiman ⁵⁾	明らかな重積状態：91例	58.6±15.6歳	・ 神経学的原因 ・ 生命を脅かす医学的状态 ・ 心肺停止など	15mg/kg 投与速度：	58.2%	低血圧 34.1%、換気低下 13.2%、不整脈 3.3%
	微細な重積状態：33例	62.0±15.1歳		100mg/分以下	24.2%	低血圧 48.5%、換気低下 15.2%、不整脈 9.1%
Shaner ⁶⁾	18例	55.9±19.4歳	・ アルコール離脱 5件 ・ 治療量以下の抗てんかん薬 7件 ・ 器質的病変 7件 ・ 毒性/代謝性 2件	5～23mg/kg 投与速度： 100mg/分	単剤投与による有効率：61%	低血圧 2例、不整脈 1例

●対象：年齢不詳

報告者	被験者数	年齢	主な病因	静脈内投与量	有効性	安全性
Czapinski ⁷⁾	60例	—	—	10～20mg/kg 投与時間：1時間	83.3%	23.3%に副作用が発現（詳細不明）

²⁾Kokwaro GO, et al. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:453

³⁾杉田隆博, 他. 小児内科. 1987;19:1329

⁴⁾Mayer SA, et al. Arch Neurol. 2002;59:205

⁵⁾Treiman DM, et al. N Engl J Med. 1998;339:792

⁶⁾Shaner DM, et al. Neurology. 1988;38:202

⁷⁾Czapinski P. J Neurol. 1995;424:S83

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

現時点で該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニトイン
カルバマゼピン
ジアゼパム

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{8,9)}

作用部位：中枢神経系

作用機序：

フェノバルビタールは他の抗てんかん薬であるフェニトイン、カルバマゼピン、ジアゼパムと同様に、GABA_Aレセプターを活性化させると共に、クロライドチャンネルにも直接働きかけ、チャンネルを開口させていると考えられる。フェノバルビタールはGABAによるクロライドチャンネルの開口時間を長くすることにより、またジアゼパムはGABAによるクロライドチャンネルの開口頻度を増加させることにより、クロライドイオンの細胞内流入の増加に働くことが報告されている。

⁸⁾小原奈美．日本神経精神薬理学雑誌．1995;15:31

⁹⁾Twyman RE, et al. Ann Neurol. 1989;25:213

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 最大電撃けいれん法（MES法）¹⁰⁾

体重20g以上の純系マウスにフェノバルビタールを皮下投与した時の、MES法におけるけいれん抑制効果を下記に示した。フェノバルビタールの少量投与では、強直性屈曲期が延長して強直性伸展期が短縮するのに対して、大量投与では強直性伸展期が消失して、強直性屈曲期の後に間代期が発現し、さらに大量投与ではすべてのけいれんが消失した。

MES法におけるけいれん抑制効果(マウス)

用量 (mg/kg, sc)	強直性屈曲期	強直性伸展期	間代期
	平均けいれん時間 (秒)		
0	1	12	6
20	3	8	6
30	5	5	10
50	4	0	5
75	0	0	4
100	0	0	0

電流：50mA、通電時間：0.2秒、(平均値、n=10、標準偏差等記載なし)

¹⁰⁾田中 潔，臨床薬理学体系，第4巻，東京，中山書店，1963,88

2) 電撃けいれん閾法 (ET 法) ¹¹⁾

SD系ラットにおいて、ET法を用いた抗けいれん薬の防御指数を下記に示した。この方法ではフェニトインは無効であったが、フェノバルビタールとその他の抗けいれん薬は有効性を示した。

ET 法における抗けいれん薬の防御指数(ラット)

化合物	投与方法	防御指数
フェノバルビタール	sc	1.75±0.19
フェニトイン	sc	無効
トリメタジオン	sc	1.51±0.17
フェニルアセチルウレア	po	18.7±3.70

フェニルアセチルウレアは10%アラビアゴムに懸濁して経口投与、他は水に溶解して皮下投与。
(平均値±SE、n=5~6)

防御指数:TD₅₀(mg/kg)/ED₅₀(mg/kg)

TD₅₀: Dose which produces ataxia in 50% of rats.

ED₅₀: Dose which reduces duration of tonic-extension phase of supramaximal seizures by 50% in rats.

¹¹⁾Swinyard EA. J Am Pharm Assoc. 1949;38:201

3) メトラゾール誘発けいれん法 ¹²⁾

抗けいれん薬をマウス(20~25g)に経口投与して、中枢興奮薬メトラゾール(100mg/kg)誘発けいれんに対する抑制量を下記に示した。比較のため80mg/kgのメトラゾールによる最小けいれんに対する抑制量、MES法における抑制量も示した。フェニトインは、強直性けいれんのみを抑制したのに対して、フェノバルビタールナトリウムは、すべてのけいれん発現を抑制した。

高用量メトラゾールけいれんに対する抗けいれん薬の抑制効果(マウス)

	PD50 (mg/kg, po)				
	メトラゾール				MES 法
	80 mg/kg, sc	100 mg/kg, sc			
	最小けいれん	間代性	強直性	死亡	
フェノバルビタール ナトリウム	25.3	38.2	20.7	26.8	18.7
フェニトイン	無効	無効	12.0	無効	12.1
トリメタジオン	465.4	571.4	498.0	459.4	864.0

PD50: protective dose in 50% of mice. MES 法: 48mA, 0.2 sec、(平均値、n=10 から 15)

¹²⁾ Ahmad A, et al. Jpn J Pharmacol. 1969;19:472

4) 脳保護作用¹³⁾

マウス断頭の1時間前にフェノバルビタールナトリウムを150 mg/kg腹腔内投与し、断頭後10秒間のパラメータの変化量を測定した。フェノバルビタールナトリウムはすべてのパラメータの変動を抑制した。

この結果から、脳の低酸素(虚血)状態において、フェノバルビタールは脳代謝を抑制し、利用されるエネルギーの消費を最小限に抑え、またlactateによるアシドーシスを抑制することにより、脳細胞の傷害を防ぐ作用を有すると考えられた。

脳内パラメータ変化(断頭後10秒間)に対する効果(マウス)

	パラメータ変化量(μ moles/g/min)	
	コントロール	フェノバルビタールナトリウム (150 mg/kg, ip)
P-creatine	11.28	4.74
ATP	2.64	0.90
glucose	6.18	3.90
glycogen	2.40	0.18
lactate	13.14	6.28

平均値、フェノバルビタールナトリウム (150 mg/kg)は断頭の1時間前に腹腔内投与、(n=12)

¹³⁾Yasuda H. Arch int Pharmacodyn. 1979;242:77

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

治療上有効な血中フェノバルビタール濃度は、国内外の教科書、欧米の医薬品集、薬用量ハンドブック等で $15\sim 40\ \mu\text{g/mL}$ (抗けいれん作用として) に包括されている。

(2) 最高血中濃度到達時間

1) 単回投与

該当資料なし

2) 反復投与

該当資料なし

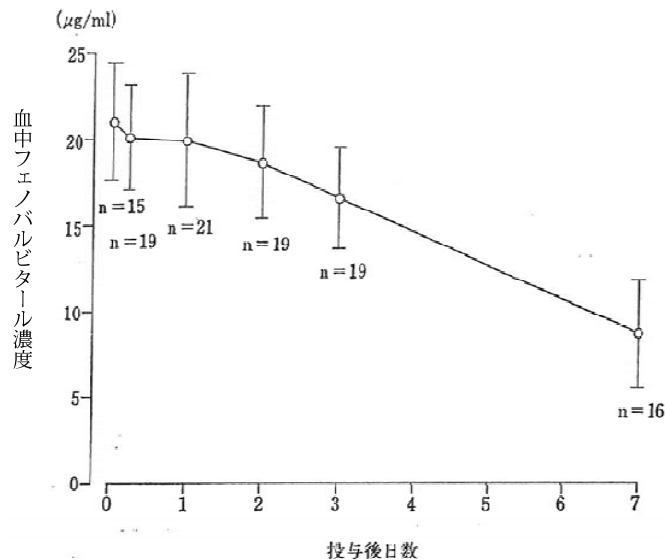
(3) 通常用量での血中濃度^{1,14)}

フェノバルビタールナトリウムを新生児けいれんに対し、初回投与として $20\ \text{mg/kg}$ を、けいれんがコントロールできない場合は追加投与として同量を、維持投与として、1日1回 $2.5\sim 5\ \text{mg/kg}$ を、静脈内投与した。初回投与後2時間における血中濃度(9例)は、 $22.38\pm 2.34\ \mu\text{g/mL}$ (平均 $\pm$ 標準偏差) [$18.8\sim 25.8\ \mu\text{g/mL}$ (最小値-最大値)]、追加投与(初回投与30分後)を実施した1例では $42.8\ \mu\text{g/mL}$ であった。また、維持投与最終投与前(中止時)の血中濃度(10例)は $27.65\pm 9.46\ \mu\text{g/mL}$ ($18.7\sim 45.3\ \mu\text{g/mL}$) であった。

¹⁾伊藤進, 他. 新生児けいれんに対する臨床試験: 医師主導治験 (社内資料)

日本人の新生児けいれん患児29例を対象に、フェノバルビタールナトリウムを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータについて検討した。

フェノバルビタールナトリウムを $20\ \text{mg/kg}$ 静脈内投与時の血中濃度変化



¹⁴⁾柴田隆司, 他. 病院薬学. 1991;17:421

(4) 中毒症状を発現する血中濃度¹⁵⁾

40～45 $\mu\text{g/mL}$ 以上になると眠気、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。

¹⁵⁾山下 衛. 小児科臨床. 1987;40 増:2923

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない(本剤は静注用製剤である)。

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない(本剤は静注用製剤である)。

(3) 消失速度定数¹⁴⁾

日本人新生児けいれん患児に、フェノバルビタールナトリウム 20mg/kg を単回静脈内投与したときの消失速度定数 (K_e) は $0.00512 \pm 0.00297 \text{ hr}^{-1}$ であった。

¹⁴⁾柴田隆司, 他. 病院薬学. 1991;17:421

(4) クリアランス^{16,17)}

<参考>

新生児 (0～4 週、5～10mg/kg、静脈内投与) : $5.71 \times 10^{-4} \text{ mL/h/kg}$

乳児 (2～3 ヶ月、10mg/kg、静脈内投与) : $9.59 \times 10^{-4} \text{ mL/h/kg}$

乳児 (4～12 ヶ月、10mg/kg、静脈内投与) : $7.01 \times 10^{-4} \text{ mL/h/kg}$

小児 (12 ヶ月以上、10mg/kg、静脈内投与) : $8.12 \times 10^{-4} \text{ mL/h/kg}$

¹⁶⁾Heimann G, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1977; 12:305

成人てんかん患者 (90mg/日、静脈内投与) : $0.0709 \pm 0.0268 \text{ mL/min/kg}$ (1 日目)

¹⁷⁾Browne TR, et al. J Clin Pharmacol. 1985;25:51

(5) 分布容積^{14,17)}

日本人新生児けいれん患児に、フェノバルビタールナトリウム 20mg/kg を単回静脈内投与したときの分布容積 (V_d) は $0.924 \pm 0.247 \text{ L/kg}$ であった。

¹⁴⁾柴田隆司, 他. 病院薬学. 1991;17:421

<参考>

成人てんかん患者にフェノバルビタールナトリウムを 90mg/日、静脈内投与した結果、分布容積 (V_d) は $0.624 \pm 0.045 \text{ L/kg}$ (1 日目) であった。

¹⁷⁾Browne TR, et al. J Clin Pharmacol. 1985;25:51

(6) 血漿蛋白結合率^{18,19)}

新生児、小児：蛋白結合率 (%)

0～3 ヶ月 : $37.0 \pm 4.2\%$

4 ヶ月～2 歳 : $45.2 \pm 3.5\%$

2 歳～15 歳 : $45.2 \pm 3.0\%$

¹⁸⁾田中 順子, 他. 小児科臨床. 1984;37:2329

<参考>

成人：蛋白結合率 (%)

$50.5 \sim 52.5\%$

¹⁹⁾Ehrnebo M, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1971;3 :189

VII-3. 吸収

該当しない(本剤は静注製剤である)

VII-4. 分布

(1) 血液－脳関門通過^{20,21)}

<参考>

血液脳関門を通過する。大脳内フェノバルビタール濃度 (O) と血漿中フェノバルビタール濃度 (P) との O/P 比は大脳 0.82 ± 0.22 であり、血中濃度とよい相関を示した。

<参考>

脳の O/P 比をフェノバルビタールの治療期間と比較した結果、投与期間の延長によるフェノバルビタールの脳内蓄積は、認められなかった。

²⁰⁾大木美秀, 名市大雑誌. 1981;32:56

²¹⁾Painter MJ, et al. Neurology. 1981;31:1107

(2) 胎児への移行性²²⁾

<参考>

ヒト臍帯血中には、母血清中濃度の 95% に相当するフェノバルビタールが検出され、胎盤通過性が示唆された。

²²⁾Melchior JC, et al. Lancet. 1967;2(7521):860

(3) 乳汁中への移行性²³⁾

<参考>

母乳中に母血清中の 50% に相当するフェノバルビタールが検出され、乳汁中への移行が認められた。また母乳中に母血清中と同程度の *p*-hydroxyphenobarbital (PHPB) が検出され、主要代謝物 PHPB が、フェノバルビタールと同様に乳汁中に移行することが示された

²³⁾Nau H. et al. Eur J Clin Pharmacol. 1980 ;18 :31

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²⁰⁾

フェノバルビタールの組織内移行は、肝臓において高く、次いで、肺、脾臓、腎臓、膵臓であった。また、フェノバルビタールの組織内濃度と血漿中濃度は、よい相関を示し、フェノバルビタールの組織内への移行は血漿中濃度に比例するものと考えられる。組織内フェノバルビタール濃度 (O) と血漿中フェノバルビタール濃度 (P) との O/P 比は、肝臓 1.38 ± 0.38 、肺 1.27 ± 0.44 、脾臓 1.10 ± 0.60 、腎臓 1.03 ± 0.38 、膵臓 0.99 ± 0.41 であった。

²⁰⁾大木美秀, 名市大雑誌. 1981;32:56

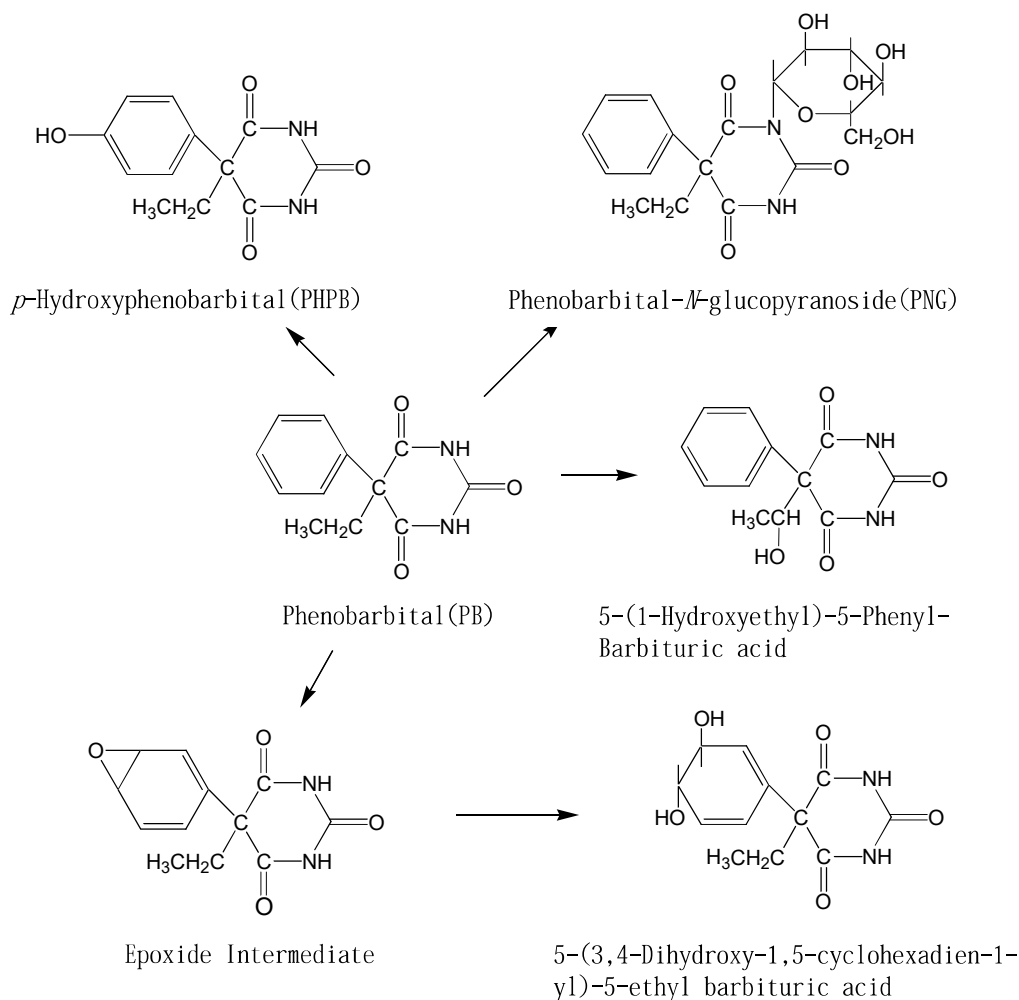
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。

<参考>

フェノバルビタールは肝臓において、主に *p*-hydroxyphenobarbital (PHPB) を経由してグルクロン酸抱合体に代謝される経路と及び phenobarbital-*N*-glucopyranoside (PNG) に代謝される経路がある。その他、微量な代謝物として、epoxide を中間代謝物とした 5-(3,4-Dihydroxy-1,5-cyclohexadien-1-yl)-5-ethyl barbituric acid やエチル側鎖が水酸化された 5-(1-hydroxyethyl) -5-phenylbarbituric acid も単離されている。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種^{24,25)}

主に CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1、UGTs 及び N-グルコシデーションに関わる酵素によって代謝される。N-グルコシデーションに関する酵素については同定した報告は認められていない。新生児では、PNG への代謝は出生時には発達しておらず、生後 20 日前後までに確立され、その後、フェノバルビタール代謝の主要経路になることが示唆されている。

²⁴⁾加藤 隆一，臨床薬物動態学，東京，南江堂，2001，133

²⁵⁾千葉 寛．治療．1994；76：2214

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁶⁾

＜参考＞

主要代謝物 PHPB には、動物試験（イヌ、マウス）において非常に弱い鎮静作用が報告されている。

²⁶⁾Butler TC. J Pharmacol Exper Ther. 1956;116:326

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位²⁷⁾

主要な排泄経路は尿中である。

²⁷⁾Tang BK. Drug Metab Dispos. 1979;7:315

(2) 排泄率²⁷⁾

<参考>

尿中には、投与量の68～81%が排泄され、代謝物として、PHPB、PHPBのグルクロン酸抱合体、PNG及び未変化体が認められた。

²⁷⁾ Tang BK. Drug Metab Dispos. 1979;7:315

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析²⁸⁾

血中濃度の減少率は約30～70%である。

²⁸⁾ 平井 美也, 他. 脳と発達. 1983;15:153

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

現段階では定められていない

VIII-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌も含む)

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既往歴のある患者
- (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、タダラフィル（アドシルカ）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

＜解説＞

- (1) 一般的な注意事項として記載した。
- (2) 本剤のポルフィリン合成酵素誘導作用により、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ことより記載した。
- (3) 本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、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ことより記載した（「相互作用の併用禁忌」の項参照）。

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。（「薬効薬理」の項参照）

＜解説＞

本剤の作用発現はベンゾジアゼピン系薬剤に比べて遅く、作用は持続的で長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者に投与する場合は、速効性の薬剤（静脈内投与用ジアゼパム）を第一選択とし、本剤は各種成書や治療ガイドラインで推奨されているように、第二選択以降に使用することが適切である。

国内のてんかん重積状態のガイドラインとしては、日本神経学会の治療ガイドラインがあり、海外と同様、第一選択薬ジアゼパムの静脈内投与、第二選択薬フェニトインの静脈内投与、第三選択薬フェノバルビタールの静脈内投与（*）と記載されている。なお、本ガイドラインは、現在関連学会において改訂作業が行われている。

（*：静脈内投与用製剤は発売されていないとの注釈あり）

VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

＜新生児けいれん及びてんかん重積状態＞

意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。（「小児への投与」、「過量投与」の項参照）

＜新生児けいれん＞

新生児では5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。（「臨床成績」の項参照）

＜てんかん重積状態＞

小児及び成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし100mg/分の投与速度を超えないこと。

<解説>

血中濃度が高くなると意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあることから、投与に際しては本剤の血中濃度測定を推奨することとした。また、投与速度が速すぎる場合、急激な血中濃度の上昇により同様の副作用が懸念されることから、投与時間を設定した。

新生児けいれんへの投与速度は、臨床試験結果を考慮し、5～10 分かけて緩徐に投与することとした。

てんかん重積状態への投与速度は、100mg／分を超えないよう、10 分以上かけて緩徐に投与することとした。なお、小児及び成人ともに国際的に標準とされる教科書、国外医薬品集、国内外の総説における記載は様々である。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 低出生体重児[これらの症例に対する投与経験が少ない。（「小児への投与」の項参照）]
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (3) 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。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 薬物過敏症の患者
- (8) アルコール中毒のある患者 [中枢抑制作用が増強される。]
- (9) 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。]
- (10) 重篤な神経症の患者 [依存を示すおそれがある。]
- (11) 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。]

<解説>

- (1) 医師主導治験において低出生体重児に対する投与は3例（1144g、2121g 及び 2274g）と経験が少ないことから、記載した。
- (2)～(11)項に関しては、本剤の有する中枢抑制作用、呼吸抑制作用、心血管系抑制作用、依存性等に係る合併症を有する患者に対しては、本剤を慎重に投与するために記載した。記載項目は、フェノバルビタール製剤では、剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっている。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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（「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**自動車の運転等の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。

<解説>

本剤の効能・効果及び用法・用量を考慮すると、長期間の連用投与はほとんどないと想定されるが、重大な副作用の発現を避けるために記載した。

なお、本項はフェノバルビタール製剤の剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっている。

VIII-7. 相互作用 ^{24,25,29-36)}

相互作用 ²⁹⁾

本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。

²⁹⁾ 岩橋和彦, 他. 臨床精神薬理学. 1998;1:721

(1) 併用禁忌 (併用しないこと) とその理由

併用禁忌 (併用しないこと) とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (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) ³⁰⁻³⁶⁾

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3)} 。	(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3)} 。	(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3)} 。	(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。

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 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3)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導 作用による。
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。
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3)}	本剤がこれらの薬剤のグル 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。

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	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ルアセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニ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3) 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>

本項はフェノバルビタール製剤に共通の記載内容となっており、本剤も同一の記載とした。ただし、他剤の添付文書等で、本剤との相互作用が記載されている資料が認められた場合、新たに当該薬剤を相互作用に追記した。

以下に、本剤との相互作用として考えられるケースについて分類し、その相互作用を説明する。

①本剤の薬物代謝酵素等の誘導作用による相互作用

フェノバルビタールは、顕著な酵素誘導作用を持ち、CYP1A、CYP2A6、CYP2B、CYP2C、CYP3AらのCYP450を誘導する。したがって、これら酵素によって代謝される薬物等の代謝を増強し、薬理作用や生理活性を変動させる。このうちCYP3Aは、最も低い基質特異性を持ち、50%以上の薬物の代謝に関与していると報告されている。

下記のような薬剤がこのタイプに該当する。

ポリコナゾール、タダラフィル、シルデナフィル、バルデナフィル、イミプラミン、マプロチリン、バルプロ酸、クロバザム、イリノテカン、副腎皮質ホルモン剤、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、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、ドキシサイクリン、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、クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）、モンテルカスト、アセトアミノフェン等

②併用薬剤の肝薬物代謝酵素抑制作用による相互作用

肝臓の薬物代謝酵素を抑制する薬剤は、本剤の血中濃度を上昇させることがある。

このタイプの薬剤としては、メチルフェニデート、バルプロ酸等があげられる。

③本剤の代謝を促進することによる相互作用

フェノバルビタールの代謝を促進する薬剤との併用により、血中フェノバルビタール濃度が低下することがある。

このタイプの薬剤（食品）としては、セイヨウオトギリソウ含有食品があげられる。

④その他

以上のほかに、本剤と同様の薬理作用を有することによる薬力学的相互作用（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、トピラマート等の中枢神経抑制剤等）、本剤の消化管ぜん動運動亢進作用による吸収阻害（グリセオフルビン）、本剤のグルクロン酸抱合促進（ラモトリギン、デフェラシロクス）等がある。

²⁴⁾加藤隆一．臨床薬物動態学．改訂第2版，東京，南江堂，2001,133

- ²⁵⁾千葉 寛. 治療. 1994;76:2214
³⁰⁾Anderson GD. Neurology. 2004;63(10 Suppl 4):S3
³¹⁾Crews KR, et al. Clin Cancer Res. 2002;8:2202
³²⁾Greb WH, et al. Acta Psychiatr Scand. 1989;80(Suppl 350):95
³³⁾Holland S, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998;63:231
³⁴⁾Garrettson LK, et al. J Am Med Assoc. 1969;207:2053
³⁵⁾Scheyer RD, et al. Antiepileptic Drugs, 4th ed. 1995,621
³⁶⁾Bray GP, et al. Human Experimental Toxicol. 1992;11:265

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

4. 副作用

新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した10例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は6例(60%)で、呼吸抑制3例3件(30%)、酸素飽和度低下2例2件(20%)、血圧低下1例1件(10%)、徐脈1例1件(10%)、体温低下1例1件(10%)、気管支分泌増加1例1件(10%)、尿量減少1例1件(10%)であった。(承認時)

<解説>

副作用発現状況の概要には、新生児けいれんを対象とした臨床試験で認められた副作用(臨床検査値異常を含む)を記載した。なお、てんかん重積状態に関する臨床試験は行っていない。

1) 重大な副作用 ³⁷⁻⁴³⁾

重大な副作用

- (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) (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等の適切な処置を行うこと。
- (2) **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、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 (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 (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。
- (5) **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。
- (6) **呼吸抑制 (5%以上)**: 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。

<解説>

重大な副作用に記載している副作用のうち、本剤では「呼吸抑制」以外の報告はないが、他のフェノバルビタール製剤では、剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっており本剤でも発現する可能性が考えられることから記載した。

ただし、筋注用又は皮下注用製剤において記載されている、「局所壊死」に関する注意は、
 静脈内投与製剤である本剤には該当しないと考えられることから記載していない。

- ³⁷⁾松本 録一, 他. 皮膚科の臨床. 1970;12:973
³⁸⁾富田 齊, 他. 日本小児科学会雑誌. 1987;91:1465
³⁹⁾井上正和, 他. 山田赤十字病院雑誌. 1988;10:100
⁴⁰⁾尾崎元昭, 他. 皮膚科紀要. 1979;74:51
⁴¹⁾Sexton DL, et al. J Am Med Assoc. 1941;116:700
⁴²⁾狩野葉子. アレルギーの臨床. 2001;21:355
⁴³⁾田代哲男, 他. 精神神経学雑誌. 1986;88:441

2) その他の副作用

1. 副作用

その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上	頻度不明
過敏症 ^{注4)}		猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 ^{注5)}		血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓 ^{注6)}		AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓 ^{注7)}		蛋白尿等の腎障害
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
循環器	血圧低下、徐脈	
消化器		食欲不振
骨・歯		クル病 ^{注8)} 、骨軟化症 ^{注8)} 、歯牙の形成不全 ^{注8)} 、低カルシウム血症
内分泌		甲状腺機能検査値（血清 T ₄ 値等）の異常
その他	酸素飽和度低下、気管支分泌増加、尿量減少、体温低下	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注7)} 、発熱

注4) 投与を中止すること。

注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注6) 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7) 連用によりあらわれることがある。

注8) 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。

<解説>

本剤の新生児けいれんを対象とした臨床試験で認められた副作用（臨床検査値異常を含

む)を記載した。また、フェノバルビタール製剤の剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっている副作用は本剤でも発現する可能性があるため、頻度不明として記載した。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

現段階では該当資料なし

(3) 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

現段階では該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験方法

禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

- (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既往歴のある患者

その他の副作用（抜粋）

	5%以上	頻度不明
過敏症 ^{注4)}		猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹

^{注4)} 投与を中止すること

VIII-9. 高齢者への投与

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）。]

<解説>

高齢者は、一般に代謝・排泄の生理機能が低下していることが多いため、呼吸抑制作用や中枢神経抑制作用等本剤の副作用の発現を避けるために投与量を少量から始めるなどの注意が必要なことから記載した。

なお、本項はフェノバルビタール製剤の剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっている。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与⁴⁴⁻⁵¹⁾

妊婦・産婦・授乳婦への投与

- (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。]

<解説>

フェノバルビタールには催奇形性の報告があること、胎盤通過及び乳汁移行が報告されていることから、妊産婦、授乳婦の他、新生児に対する影響を避けるために記載した。

なお、本項はフェノバルビタール製剤の剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっている。

⁴⁴⁾Holmes LB, et al. Arch Neurol. 2004;61:673

⁴⁵⁾Arpino C, et al. Epilepsia. 2000;41:1436

⁴⁶⁾Thakker JC, et al. Indian Pediatr. 1991;28:73

⁴⁷⁾Anderson RC. J Pediatr. 1976;89:318

⁴⁸⁾Annegers JF, et al. Birth Defects Orig Artic Ser. 1975;11:157

⁴⁹⁾Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology 1992;42(Suppl 5):149

⁵⁰⁾鈴木喜八郎, 他. 周産期医学. 1979;9:1259

⁵¹⁾磯部健一, 他. 発達薬理誌. 1992;5:68

VIII-11. 小児等への投与⁵²⁾

小児等への投与

本剤の主要代謝系は生後10～20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。

<解説>

フェノバルビタールの主要代謝系である水酸化及びそのグルクロン酸抱合並びにN-グルコニデーションに関する代謝系の完成は、生後10～20日と報告されている。従って、特に低出生体重児や新生児での血中濃度上昇に伴う副作用発現に注意するために記載した(8. 過量投与の項参照)。

⁵²⁾Bhargava V0, et al. Dev Pharmacol Ther. 1988;11:8

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階で該当資料なし

VIII-13. 過量投与¹⁵⁾

過量投与

- (1) 症状：中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40～45 $\mu\text{g/mL}$ 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。
- (2) 処置：呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

<解説>

過量投与の場合、本剤の副作用である呼吸抑制や心血管系抑制が発現し、昏睡に至る場合がある。記載している血中濃度については個人差があるので目安とする値である。

なお、本項はフェノバルビタール製剤の剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっている。

¹⁵⁾山下 衛. 小児科臨床. 1987;40 増:2923

VIII-14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2) 調製方法

- 1) 投与に際しては、通常、1バイアルを5mLの注射用水又は生理食塩液に溶解する。(溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50mg/mL)。なお、溶解後は、速やか(6時間以内)に使用すること。
- 2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレノン(ビタミンK)、ペクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)。

<解説>

- (1) 本剤は静脈内投与を目的とする製剤であり、静脈内投与に限定するために記載した。
- (2) 1) 本剤は凍結乾燥製剤であるため投与に際しての調製方法を具体的に記載し、溶解後の安定性試験にて変化の見られない6時間を使用期限として記載した。
2) 本剤と併用される可能性の高い薬剤で、配合変化が認められた成分名を具体的に記載した。上記検討薬剤以外にも、本剤と配合変化を起こす薬剤がある可能性があるため、配合時には、色、けん濁等の変化に十分注意し、変化が認められた場合は投与を中止し、当該薬剤との配合は行わないこと。

VIII-15. その他の注意 ⁵³⁻⁵⁷⁾

その他の注意

- (1) ラット新生児への大量反復投与(60mg/kg 皮下投与)で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある。
- (2) 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) 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。

<解説>

- (1) ラット新生児への大量反復投与(60 mg/kgを14日又は19日間皮下投与)で、脳重量が対照群に比較して減少したとの報告があることから記載した。
- (2) ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット：25 mg/kgを152週間混餌投与、マウス：75 mg/kgを110週間混餌投与)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ことから記載した。
- (3) IgA、IgG、及びIgMに対する影響についての報告があることから記載した。引用文献は、低IgA血症に関する報告である。

なお(2)及び(3)項は、フェノバルビタール製剤の剤型、効能・効果、用法・用量に関わらず共通の記載となっている。

⁵³⁾ Schain RJ, et al. Exper Neurol. 1975;47:509

⁵⁴⁾ Diaz J, et al. Biol Neonate. 1977;32:77

⁵⁵⁾ Thorpe E, et al. Food Cosmet Toxicol. 1973;11:433

⁵⁶⁾ Rossi L, et al. Int J Cancer. 1977;19:179

⁵⁷⁾ 久野保夫, 他. 小児科臨床. 1978;31:1681

VIII-16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

(1) 中枢神経系に対する作用^{58,59)}

S系雄性マウスにフェノバルビタールを50mg/kg皮下投与したとき、運動抑制が認められ、75mg/kgでは歩行失調、100mg/kgでは麻酔状態が認められた。これらの症状は投与1時間前後より認められ、ピークは1.5～2時間後であり、数時間継続した。

⁵⁸⁾川崎 洋助. 米子医誌. 1957;8:234

白色雄性ウサギにフェノバルビタールナトリウムを150mg/kg筋肉内投与したとき、全身の筋肉が弛緩し動作が緩慢になり、横臥・睡眠状態に入った。30分から150分で角膜反射、対光反射が消失し、耳静脈が拡張し（後に収縮）、呼吸数の減少が見られ深麻酔の状態となった。体温は1時間後より著明に低下したが（5度程度）、8～12時間後には、漸次回復に向かった。

⁵⁹⁾友枝 誠一郎. 東医大誌. 1958;14:621

(2) 循環器系に対する作用⁶⁰⁻⁶²⁾

Wistar系雄性ラット（130～180g）に1%フェノバルビタールナトリウムを皮下投与した結果、10mg/kg投与例では、投与10～15分後には12～18mmHgの血圧下降を示し、その後、速やかに回復し、30分後には投与前値に戻った。30mg/kg投与例では、投与10～15分後に血圧下降のピークに達し、最大で20mmHgの血圧低下が認められた。その後徐々に回復し、60分で投与前値に戻った。

⁶⁰⁾公平 勇. 東京慈恵医大誌. 1959;65:989

Wistar系雄性ラット（180～235g）にフェノバルビタールナトリウムを腹腔内投与した結果、40mg/kg投与例では、投与40～80分にわたって直腸温を軽度低下させた。

⁶¹⁾Carpenter, DC, et al. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1977;18:613
ブタ新生児（生後1～3.5日齢）にフェノバルビタールを投与した結果、15mg/kg投与群では15分後に脳血流量の低下、60分後に二酸化炭素分圧の上昇、45mg/kg投与群では、30分後に脳血流量の低下、60分後に二酸化炭素分圧の上昇が認められた。

⁶²⁾Scalais E. Dev Pharmacol Ther. 1992;19:10

(3) 呼吸器系に対する作用⁶³⁾

ヒトにおいては通常の麻酔量では、大脳皮質及び間脳の機能の抑制にとどまり、延髄の呼吸中枢に対する抑制作用は認めないとされる。しかし、大量の経口投与又は急激な静脈内投与により、延髄抑制機能により呼吸抑制が認められる。

⁶³⁾原 三郎, 他. 臨床薬理学体系, 第4巻, 東京, 中山書店, 1965, 84

(4) 消化器系に対する作用⁶⁴⁾

ヒトにおいて麻酔量では、胃排出に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

⁶⁴⁾Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2006, 414

(5) その他の薬理作用

該当資料なし

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験⁶⁵⁻⁶⁷⁾

フェノバルビタールナトリウムの腹腔内投与での LD₅₀ 値はマウスで 340mg/kg、ラットで 190mg/kg であった。

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	腹腔内投与	340
ラット	腹腔内投与	190
ウサギ	静脈内投与	185
ネコ	経口投与	175
新生児ラット(雌雄)	経口投与	121
	皮下投与	83
100 日齢ラット (雌雄)	経口投与	487
	皮下投与	210

⁶⁵⁾Gruber CM, et al. J Pharmacol Exper Ther. 1944;81:254

⁶⁶⁾Krop S, et al. J Pharmacol Exper Ther. 1946;88:260

⁶⁷⁾Weinberg MS, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1966;9:234

(2) 反復投与毒性試験^{53,54)}

フェノバルビタールを新生児ラットに 30、60mg/kg、3～21 日齢の 19 日間皮下投与した。フェノバルビタールによる催眠作用が両群で見られ、60mg/kg 投与群の初回投与では最高 9 時間発現した。催眠作用はその後漸減し、第 3 週目では発現しなかった。60mg/kg 投与群では体重増加の抑制、脳重量（大脳及び小脳）の減少、大脳の DNA、RNA、PT 及び Chol の減少、小脳の Chol の減少が見られた。

⁵³⁾Schain RJ, et al. Exper Neurol. 1975;47:509

フェノバルビタールの催眠作用による低栄養をさけるために、胃カニューレで人工哺乳しながら、フェノバルビタール 60mg/kg を 5～18 日齢の雄ラットに 14 日間皮下投与した。フェノバルビタールによる催眠作用が投与初期に見られたが、投与の反復につれて症状は消失した。体重は対照群と比較して差がなかった。脳重量は有意な増加抑制が見られ、大脳の DNA、RNA、PT 及び Chol の減少、小脳の RNA、Chol の減少が見られた。

⁵⁴⁾Diaz J, et al. Biol Neonate. 1977;32:77

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし(いくつかの単発的な報告はあるが、系統だった試験は行われていない)

(4) 局所刺激性試験⁶⁸⁾

ウサギを用いた血管刺激性試験において、フェノバルビタールナトリウムの水溶液は軽度の血管刺激性を有したが、その程度は、フェニトイン注射液及びスルホプロモフタレインナトリウム水溶液よりも弱いものであった。

⁶⁸⁾PB-Na(NPC-03)のウサギを用いた血管刺激性試験 (社内資料)

(5) その他の特殊毒性^{55,56)}

ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット:25mg/kg、飲水、152 週、マウス:75mg/kg、混餌、110 週)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。

⁵⁵⁾Thorpe E. Food Cosmet Toxicol. 1973;11:433

⁵⁶⁾Rosssi L. Int J Cancer. 1977;19:179

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱等に表示）

X-2. 貯法・保存条件

室温保存

X-3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬、向精神薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方せん医薬品^{注2)}

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

X-4. 承認条件

なし

X-5. 包装

ノーベルバル静注用 250mg 6バイアル

X-6. 同一成分・同効薬

＜同一成分薬＞

フェノバルビタールナトリウムもしくはフェノバルビタールとして
内服剤、筋肉内・皮下注射剤、坐剤

＜同効薬＞

ジアゼパム注射剤、内服剤

フェニトイン注射剤、内服剤（フェノバルビタール配合剤）

X-7. 国際誕生年月日

2008年10月16日

X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年10月16日

承認番号：22000AMX02374000

X-9. 薬価基準収載年月日

2008年12月12日

X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-12. 再審査期間

新生児けいれん 10年間 2008年10月16日～2018年10月15日

てんかん重積状態 6年間 2008年10月16日～2014年10月15日

X-13. 長期投与の可否

該当しない

X-14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
1 1 3 9 4 0 0 F 1 0 2 3

X-15.保険給付上の注意
該当しない

X I. 文献

X I-1. 引用文献

- 1) 伊藤進,他. 新生児けいれんに対する臨床試験：医師主導治験（社内資料）
- 2) Kokwaro GO, et al. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:453
- 3) 杉田隆博,他.小児内科. 1987;19:1329
- 4) Mayer SA, et al. Arch Neurol. 2002;59:205
- 5) Treiman DM, et al. N Engl J Med. 1998;339:792
- 6) Shaner DM, et al. Neurology. 1988;38:202
- 7) Czapinski P. J Neurol. 1995;424:S83
- 8) 小原奈美. 日本神経精神薬理学雑誌. 1995;15:31
- 9) Twyman RE, et al. Ann Neurol. 1989;25:213
- 10) 田中 潔, 臨床薬理学体系, 第4巻, 東京, 中山書店, 1963,88
- 11) Swinyard EA. J Am Pharm Assoc. 1949;38:201
- 12) Ahmad A, et al. Jpn J Pharmacol. 1969;19:472
- 13) Yasuda H. Arch int Pharmacodyn. 1979;242:77
- 14) 柴田隆司, 他. 病院薬学. 1991;17:421
- 15) 山下 衛. 小児科臨床. 1987(40 増);2923
- 16) Heimann G, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1977;12:305
- 17) Browne TR, et al. J Clin Pharmacol. 1985;25:51
- 18) 田中 順子, 他. 小児科臨床. 1984;37:2329
- 19) Ehrnebo M, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1971;3:189
- 20) 大木美秀. 名市大雑誌. 1981;32:56
- 21) Painter MJ. et al. Neurology. 1981;31:1107
- 22) Melchior JC. et al. Lancet. 1967 ;2(7521) :860
- 23) Nau H. et al. Eur J Clin Pharmacol. 1980 ;18:31
- 24) 加藤隆一. 臨床薬物動態学. 改訂第2版, 東京, 南江堂, 2001,133
- 25) 千葉 寛. 治療. 1994;76:2214
- 26) Butler TC. J Pharmacol Exper Ther. 1956;116:326
- 27) Tang BK. Drug Metab Dispos. 1979;7:315
- 28) 平井 美也,他. 脳と発達. 1983;15:153
- 29) 岩橋和彦,他. 臨床精神薬理学. 1998;1:721
- 30) Anderson GD. Neurology. 2004;63(10 Suppl 4):S3
- 31) Crews KR, et al. Clin Cancer Res. 2002;8:2202
- 32) Creb WH, et al. Acta Psychiatr Scand. 1989;80(Suppl 350):95
- 33) Holland S, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998;63:231
- 34) Garrettson LK, et al. J Am Med Assoc. 1969;207:2053
- 35) Scheyer RD, et al. Antiepileptic Drugs, 4th ed. 1995, 621
- 36) Bray GP, et al. Human Experimental Toxicol. 1992;11:265
- 37) 松本鏖一, 他. 皮膚科の臨床. 1970;12:973
- 38) 富田 斉, 他. 日本小児科学会雑誌. 1987;91:1465
- 39) 井上正和, 他. 山田赤十字病院雑誌. 1988;10:100
- 40) 尾崎元昭, 他. 皮膚科紀要. 1979;74:51
- 41) Sexton DL, et al. J Am Med Assoc. 1941;116:700
- 42) 狩野葉子. アレルギーの臨床. 2001;21:355
- 43) 田代哲男,他. 精神神経学雑誌. 1986;88:441
- 44) Holmes LB, et al. Arch Neurol. 2004;61:673
- 45) Arpino C, et al. Epilepsia. 2000;41:1436
- 46) Thakker JC, et al. Indian Pediatr. 1991;28:73
- 47) Anderson RC. J Pediatr. 1976;89:318

- 48) Annegers JF, et al. Birth Defects Orig Artic Ser. 1975;11:157
- 49) Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology 1992;42(Suppl 5):149
- 50) 鈴木喜八郎, 他. 周産期医学. 1979;9:1259
- 51) 磯部健一, 他. 発達薬理誌. 1992;5:68
- 52) Bhargava VO, et al. Dev Pharmacol Ther. 1988;11:8
- 53) Schain RJ, et al. Exper Neurol. 1975;47:509
- 54) Diaz J, et al. Biol Neonate. 1977;32:77
- 55) Thrope E, et al. Food Cosmet Toxicol. 1973;11:433
- 56) Rossi L, et al. Int J Cancer. 1977;19:179
- 57) 久野保夫, 他. 小児科臨床. 1978;31:1681
- 58) 川崎 洋助. 米子医誌. 1957;8:234
- 59) 友枝 誠一郎. 東医大誌. 1958;14:621
- 60) 公平 勇. 東京慈恵医大誌. 1959;65:989
- 61) Carpenter, DC, et al. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1977;18:613
- 62) Scalais E. Dev Pharmacol Ther. 1992;19:10
- 63) 原 三郎, 他. 臨床薬理学体系, 第4巻, 東京, 中山書店, 1965, 84
- 64) Brunton LL. et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2006, 414
- 65) Gruber CM, et al. J Pharmacol Exper Ther. 1944;81:254
- 66) Krop S, et al. J Pharmacol Exper Ther. 1946;88:260
- 67) Weinberg MS, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1966;9:234
- 68) PB-Na(NPC-03)のウサギを用いた血管刺激性試験 (社内資料)

X I -2. その他の参考文献

X I -3. 文献請求先

文献請求先

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部

〒540-8575 大阪府大阪市中央区石町二丁目2番9号

TEL : 06-6941-0306 FAX : 06-6943-8212

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

本項には承認された効能・効果、用法・用量以外の記載がある。

本剤の承認された効能・効果 新生児けいれん てんかん重積状態
本剤の承認された用法・用量 新生児けいれん 初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kg を静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。 維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。
てんかん重積状態 フェノバルビタールとして、15～20mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。

国外においてフェノバルビタールナトリウムは、新生児けいれんでは米国、イギリス、ドイツ、てんかん重積状態では米国、イギリス、オーストラリア、カナダ、ドイツ、フランスにおいて販売されている。

国名	米国
会社名	Wyeth
販売名	Phenobarbital Sodium Injection, USP
剤形・規格	注射剤：1mL 中にフェノバルビタールナトリウムを、30mg、50mg、60mg、130mg 含有する。
効能・効果	a. 鎮静 b. 不眠症の短期治療のための睡眠薬、その理由は、バルビツール酸誘導体は 2 週間後には睡眠導入及び睡眠維持の有効性が消失すると思われるためである。 c. 麻酔前投与 d. 全身性强直間代発作及び皮質焦点性発作の治療。てんかん重積状態、コレラ、子癇、髄膜炎、破傷風及びストリキニーネ又は局所麻酔薬に対する毒性反応等に伴う特定の急性けいれん発作の緊急治療において、フェノバルビタールナトリウムは緊急用抗けいれん薬として筋肉内又は静脈内投与にて使用する。静脈内投与の場合は、最高脳内濃度に達するまでに 15 分以上要することがある。したがって、けいれんが消失するまでフェノバルビタールナトリウムの注射を続けると、脳内濃度がけいれん抑制に必要な濃度を超えて、高度のバルビツレート誘発抑制を来すことがある。

用法・用量	小児用量：米国小児科学会の推奨（参考として） 術前鎮静：1～3mg/kg の筋肉内又は静脈内投与 抗けいれん：10～15 μg/mL の血中濃度を目標として、4～6mg/kg/日を7～10日間、又は10～15mg/kg/日の筋肉内又は静脈内投与 てんかん重積状態：15～20mg/kg を10～15分で静脈内投与 成人用量：（参考として） 日中の鎮静：30～120mg/日を2～3分割して筋肉内又は静脈内投与 就寝時催眠：100～320mg を筋肉内又は静脈内投与 術前鎮静：筋肉内投与のみ：手術の60～90分前に100～200mg 急性けいれん：200～300mg の筋肉内又は静脈内投与、必要であれば6時間毎に反復投与
-------	---

XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の関連資料