

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 2013 に準拠して作成

鎮静・抗けいれん剤

劇薬、向精神薬
 習慣性医薬品：注意－習慣性あり
 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

フェノバル®注射液 100mg

PHENOBAL® INJECTION

| | |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | 注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、向精神薬 習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1 アンプル（1mL） 中日本薬局方フェノバルビタール 100mg を含有 |
| 一般名 | 和名：フェノバルビタール（JAN） 洋名：Phenobarbital（JAN） |
| 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：2006年1月30日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 発売年月日：1948年7月1日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：藤永製薬株式会社 販売元：第一三共株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info |

本 IF は 2019 年 4 月改訂（第 18 版）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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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

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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。

②IF 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]

①IF 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。

②IF 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 6 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 6 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 11. 力 価 | 6 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 |
| 1. 販売名 | 2 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 6 |
| (1) 和 名 | 2 | 14. その他 | 6 |
| (2) 洋 名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 7 |
| (3) 名称の由来 | 2 | 1. 効能又は効果 | 7 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 用法及び用量 | 7 |
| (1) 和 名 (命名法) | 2 | 3. 臨床成績 | 7 |
| (2) 洋 名 (命名法) | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 7 |
| (3) ステム | 2 | (2) 臨床効果 | 7 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (3) 臨床薬理試験 | 7 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | (4) 探索的試験 | 7 |
| 5. 化学名 (命名法) | 2 | (5) 検証的試験 | 7 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 7 |
| 7. CAS登録番号 | 2 | 2) 比較試験 | 7 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 3) 安全性試験 | 7 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 4) 患者・病態別試験 | 7 |
| (1) 外観・性状 | 3 | (6) 治療の使用 | 7 |
| (2) 溶解性 | 3 | 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) | 7 |
| (3) 吸湿性 | 3 | 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 | 7 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 8 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 8 |
| (6) 分配係数 | 3 | 2. 薬理作用 | 8 |
| (7) その他の主な示性値 | 3 | (1) 作用部位・作用機序 | 8 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 8 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 8 |
| 4. 有効成分の定量法 | 4 | VII. 薬物動態に関する項目 | 9 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 9 |
| 1. 剤 形 | 5 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 9 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 5 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 9 |
| (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 9 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 5 | (4) 中毒域 | 9 |
| 2. 製剤の組成 | 5 | (5) 食事・併用薬の影響 | 9 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 5 | (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 | 9 |
| (2) 添加物 | 5 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 9 |
| (3) 電解質の濃度 | 5 | (1) 解析方法 | 9 |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 5 | (2) 吸収速度定数 | 9 |
| (5) その他 | 5 | (3) バイオアベイラビリティ | 9 |
| 3. 注射剤の調製法 | 5 | (4) 消失速度定数 | 9 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 5 | (5) クリアランス | 10 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | (6) 分布容積 | 10 |
| 6. 溶解後の安定性 | 5 | | |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 6 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 6 | | |

| | | | |
|---------------------------------------------------|----|----------------------------------------------|----|
| (7) 血漿蛋白結合率 | 10 | 13. 過量投与 | 20 |
| 3. 吸 収 | 10 | 14. 適用上の注意 | 20 |
| 4. 分 布 | 10 | 15. その他の注意 | 20 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 10 | 16. その他 | 20 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 10 | | |
| (3) 乳汁への移行性 | 10 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 21 |
| (4) 髄液への移行性 | 10 | 1. 薬理試験 | 21 |
| (5) その他の組織への移行性 | 10 | (1) 薬効薬理試験 | 21 |
| 5. 代 謝 | 11 | (2) 副次的薬理試験 | 21 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 11 | (3) 安全性薬理試験 | 21 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 | 11 | (4) その他の薬理試験 | 21 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 11 | 2. 毒性試験 | 21 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 11 | (1) 単回投与毒性試験 | 21 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 11 | (2) 反復投与毒性試験 | 21 |
| 6. 排 泄 | 11 | (3) 生殖発生毒性試験 | 21 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 11 | (4) その他の特殊毒性 | 22 |
| (2) 排泄率 | 11 | | |
| (3) 排泄速度 | 11 | X. 管理的事項に関する項目 | 23 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 11 | 1. 規制区分 | 23 |
| 8. 透析等による除去率 | 12 | 2. 有効期間又は使用期限 | 23 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 13 | 3. 貯法・保存条件 | 23 |
| 1. 警告内容とその理由 | 13 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 23 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 13 | 5. 承認条件等 | 23 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 | 13 | 6. 包 装 | 23 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 | 13 | 7. 容器の材質 | 23 |
| 5. 慎重投与と内容とその理由 | 13 | 8. 同一成分・同効薬 | 23 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 13 | 9. 国際誕生年月日 | 23 |
| 7. 相互作用 | 14 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 24 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 14 | 11. 薬価基準収載年月日 | 24 |
| (2) 併用注意とその理由 | 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 | 24 |
| 8. 副作用 | 17 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 24 |
| (1) 副作用の概要 | 17 | 14. 再審査期間 | 24 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 17 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 24 |
| (3) その他の副作用 | 18 | 16. 各種コード | 24 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 | 18 | 17. 保険給付上の注意 | 24 |
| (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 | 18 | XI. 文 献 | 25 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 | 18 | 1. 引用文献 | 25 |
| 9. 高齢者への投与 | 19 | 2. その他の参考文献 | 25 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 19 | XII. 参考資料 | 26 |
| 11. 小児等への投与 | 19 | 1. 主な外国での発売状況 | 26 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 19 | 2. 海外における臨床支援情報 | 26 |
| | | XIII. 備 考 | 29 |
| | | その他の関連資料 | 29 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェノバルビタールは1912年（大正元年）Hoerleinが創製し、同年Bayer社からLuminalの名で発売されたバルビツール酸系催眠薬である。

本剤は、1948年（昭和23年）7月に「10%フェノバル」¹として発売している。

医療事故防止対策として「10%フェノバル」¹から「フェノバル注射液 100mg」²に販売名の変更を申請し、2006年（平成18年）1月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) フェノバルビタールは水に極めて溶けにくいので、本剤は有機溶媒を用いて注射可能な液剤としたものである（「III. 有効成分に関する項目」及び「IV. 製剤に関する項目」参照）。

(2) 緩和な鎮静作用を持ち、各種疾患の不安緊張状態の鎮静に用いられる。

(3) 部分発作、全般発作などのけいれん発作、精神運動発作、自律神経発作に有効である。特に小児のてんかんにおいては第一選択薬のひとつである。

(4) 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、副作用発現頻度は不明である。

なお、重大な副作用として、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）、過敏症症候群、依存性、局所壊死、顆粒球減少、血小板減少、肝機能障害、呼吸抑制が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

フェノバル®注射液 100mg

(2)洋名

PHENOBAL® INJECTION 100mg

(3)名称の由来

フェノバルという名称は原薬フェノバルビタールに由来している。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

フェノバルビタール (JAN)

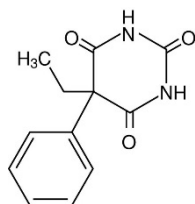
(2)洋名(命名法)

Phenobarbital (JAN)

(3)ステム

催眠剤、バルビツール酸誘導体 : barb

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{12}H_{12}N_2O_3$

分子量 : 232.24

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : PB

7. CAS 登録番号

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

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：175～179°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 7.3^{*)}

pKa₂ : 11.8^{*)}

(6) 分配係数

1) 各種溶媒における分配係数^{*)}

| | |
|----------|------|
| 1-クロロブタン | 0.40 |
| ベンゼン | 1.0 |
| ジクロロメタン | 3.0 |
| ジエチルエーテル | 50 |

2) 異なる pH 間における分配係数^{*)}

| pH | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-------------|------|------|-----|-----|------|------|------|
| ジクロロメタン | 19.0 | 11.5 | 4.9 | 3.0 | 1.10 | 0.35 | 0.01 |
| クロロホルム | 3.6 | 4.0 | 3.6 | 2.7 | 0.54 | 0.14 | 0.08 |
| 1,2-ジクロロエタン | 10.1 | 8.1 | 5.7 | 4.0 | 1.13 | 0.18 | 0.04 |

| pH | 3.4 | 7.4 | 12.4 |
|-------------|-------|-------|--------|
| ヘキサン | 0.006 | 0.005 | 0.0004 |
| トルエン | 0.538 | 0.552 | 0.0006 |
| クロロホルム | 4.16 | 2.35 | 0.004 |
| 1,2-ジクロロエタン | 5.26 | 2.85 | 0.0014 |
| エーテル | 16.4 | 17.4 | 0.003 |
| 酢酸エチル | 57.3 | 52.0 | — |
| アセトン | — | 762 | — |

(7) その他の主な示性値

pH : 飽和水溶液の pH は 5.0～6.0 である。

^{*)} Analytical Profiles of Drug Substances 1978;7:359-399, Academic Press

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「フェノバルビタール」による

4. 有効成分の定量法

日局「フェノバルビタール」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

性状：無色澄明の液体

(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：7.5～9.4

浸透圧比：約 19（氷点降下法）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 アンプル（1mL）中 日本薬局方フェノバルビタール 100mg を含有

(2) 添加物

1 アンプル（1mL）中 クロロブタノール 5mg、グリセリンジエチルエーテル 450mg を含有

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------|-------|-------------|----|
| 室温 | 30 ヶ月 | アンプル、紙ベット、箱 | 安定 |

試験項目：外観、pH、含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

8. 適用上の注意

(4) 他剤との配合：本剤は、水によって主薬を析出するので、静脈内注射及び他の注射剤との混合はしないこと。

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

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

11. 力 価

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

不安緊張状態の鎮静（緊急に必要な場合）

てんかんのけいれん発作

強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、

焦点発作（ジャクソン型発作を含む）

自律神経発作、精神運動発作

2. 用法及び用量

フェノバルビタールとして、通常成人1回 50～200mg を1日 1～2回、皮下又は筋肉内注射する。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

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

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

バルビツール酸系化合物

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用機序：

GABA_A受容体のサブユニットに存在するバルビツール酸誘導体結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質 GABA の受容体親和性を高め、Cl⁻チャンネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する^{※)}。

※) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C4403-4408, 廣川書店

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3)作用発現時間・持続時間

有効血中濃度を 10 μ g/mL とすると、筋肉内注射後約 1 時間で作用が発現すると考えられている¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

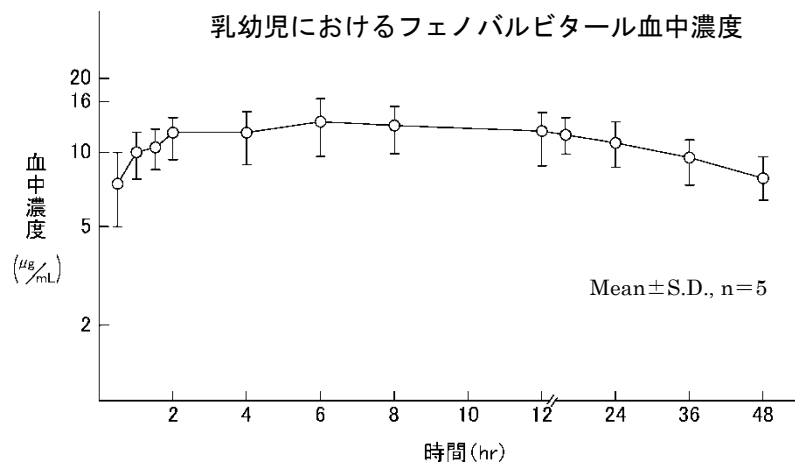
有効血中フェノバルビタール濃度は $10\sim 25\mu\text{g}/\text{mL}$ (抗けいれん作用として) とされている²⁾。

(2)最高血中濃度到達時間

フェノバル注射液 100mg をフェノバルビタールとして平均 $10.2\text{mg}/\text{kg}$ 乳幼児 5 名 (5 ヶ月～1 歳 6 ヶ月) に筋注したところ、投与 30 分後には血中濃度の上昇傾向がみられ、投与後 4～6 時間で peak level に達した。投与 12 時間後まではほぼ peak level に近い値を維持し、以後指数関数的に緩徐に低下した¹⁾。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

フェノバル注射液 100mg をフェノバルビタールとして平均 $10.2\text{mg}/\text{kg}$ 乳幼児 5 名 (5 ヶ月～1 歳 6 ヶ月) に筋注して得られた血中濃度推移は図のとおりである¹⁾。



(4)中毒域

$40\sim 45\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると眠気、眼振、運動失調及び構音障害等がしばしば発現する³⁾。

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7 相互作用」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)解析方法

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

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

経口投与：約 50%⁴⁾

3. 吸 収

該当資料なし

<参考>

筋肉内注射と経口投与で AUC に有意な差はない⁵⁾。

4. 分 布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

脳内濃度は血中濃度の 60~90%、大脳皮質への移行は白質への移行に比べて速い⁶⁾。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：外国人データ>

母体血中濃度と臍帯血濃度はほぼ等しい値を示した^{7,8)}。

(3)乳汁への移行性

母乳中濃度は母体血清中濃度の約 45.9±24.9% (Mean±S.D., n=8) であった⁹⁾。

(4)髄液への移行性

髄液中濃度は血清中濃度の 46±4% (Mean±S.D., n=10) で、髄液中濃度と血清中濃度は高い相関 (r=0.98) を示した¹⁰⁾。

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

体内における分布は脳、腎、肝に多く、骨、筋に少ない¹¹⁾。

唾液中への移行性：

唾液中濃度は血清中濃度の 30±7% (Mean±S.D., n=60) であり、唾液中濃度と血清中濃度は高い相関 (r=0.90) を示した¹⁰⁾。

5. 代謝

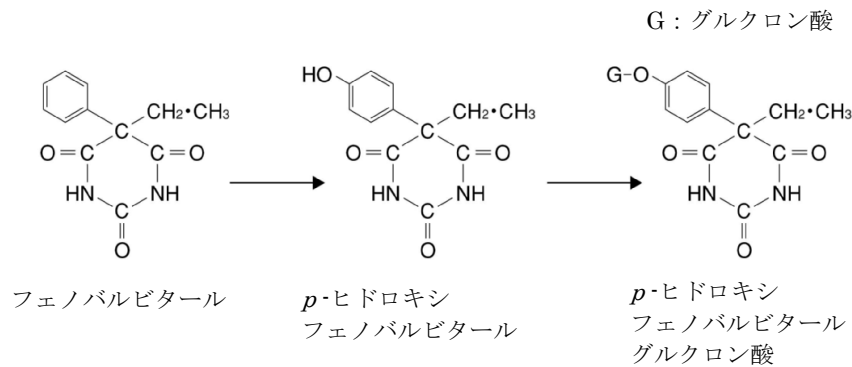
(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：外国人データ>

部位：肝³⁾

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、これはさらにグルクロン酸抱合される。



(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：外国人データ>

腎臓¹²⁾

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

経口投与後24時間までの尿中排泄率は未変化体が12～55%（平均25%）、*p*-ヒドロキシフェノバルビタールが6～24%（平均17%）である¹²⁾。

尿のpHがアルカリ性になると排泄率は高くなる¹³⁾。

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：慢性腎不全患者 2 例（10 歳男児、5 歳女児）にホローファイバー型ダイアライザーを用い平均透析時間約 4～5 時間で透析したときの血中濃度の減少率は約 30～70%であった¹⁴⁾。

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

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. 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者
2. 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕
3. ボリコナゾール、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、アスナプレビル、ダクラタスビル、パニプレビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、ダルナビル・コビススタット、リルピピリン、リルピピリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスビル・ベルパタスビル、ドルテグラビル・リルピピリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

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. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (2) 虚弱者、呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすことがある。〕
- (3) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者〔本剤の作用が強くあらわれることがある。〕
- (4) 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕
- (5) 肝障害、腎障害のある患者〔これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。〕
- (6) 薬物過敏症の患者
- (7) アルコール中毒のある患者〔中枢抑制作用が増強される。〕
- (8) 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者〔精神依存及び身体依存を示すことがある。〕
- (9) 重篤な神経症の患者〔依存を示すおそれがある。〕
- (10) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 有機溶媒を用いた製剤である。注射局所に壊死を起こすことがあるので、内服不可能な患者の場合、又は緊急に必要とする場合以外は使用しない。
- (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
 (4) 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。

7. 相互作用

3. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| ポリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） アスナプレビル （スンベプラ） ダクラタスビル （ダクルインザ） バニプレビル （バニヘップ） マシテンタン （オプスミット） エルバスビル （エレルサ） グラゾプレビル （グラジナ） チカグレロル （ブリリンタ） アルテメテル・ルメファン トリン （リアメット配合錠） ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル （ジメンシー配合錠） ダルナビル・コビススタット （プレジコビックス配合錠） | 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（CYP3A）誘導作用による。 |
| リルピビリン （エジュラント） リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリ シタビン （コムプレラ配合錠） | リルピビリンの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。 | |
| リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリ シタビン （オデフシィ配合錠） | リルピビリン及びテノホビル アラフェナミドの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（CYP3A）誘導作用及び P 糖蛋白誘導作用による。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|
| エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド (ゲンボイヤ配合錠) | エルビテグラビル、コビシスタット及びテノホビル アラフェナミドの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（CYP3A）誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。 |
| エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル (スタリビルド配合錠) | エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が低下するおそれがある。 | |
| ソホスブビル・ベルパタスビル (エプクルーサ配合錠) | ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度が低下するおそれがある。 | |
| ドルテグラビル・リルピビルン (ジャルカ配合錠) | ドルテグラビル及びリルピビルンの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（CYP3A）誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。 |

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

(2) 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体、 トランキライザー、トピ ラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール | 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | 相加的中枢神経抑制作用による。 |
| MAO 阻害剤 | | 機序不明 |
| 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 | (1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| メチルフェニデート | 本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。 | メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。 |
| バルプロ酸 スチリペンツール | (1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある [※] 。 | (1)これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 |
| クロバザム | (1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある [※] 。 | (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。 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <p>主に CYP3A の基質となる薬剤 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 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア）、シルデナフィル、バルデナフィル</p> | <p>これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること[※]。</p> | <p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</p> |
| <p>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 パロキセチン フレカイニド</p> | | |
| <p>ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン</p> | <p>これらの薬剤の血中濃度が低下することがある[※]。</p> | <p>本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。</p> |
| <p>ルフィナミド</p> | | <p>機序不明</p> |
| <p>アピキサバン</p> | | <p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用及び P 糖蛋白誘導作用による。</p> |
| <p>ソホスブビル レジバスビル・ソホスブビル グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド</p> | | <p>本剤の P 糖蛋白誘導作用による。</p> |
| <p>ドキシサイクリン</p> | <p>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。</p> | <p>本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。</p> |
| <p>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</p> | <p>クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。</p> | |
| <p>アルベンダゾール</p> | <p>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。</p> | <p>機序不明</p> |

| | | |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 利尿剤 チアジド系降圧利尿剤 等 | 起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | 機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。 |
| アセタゾラミド | クル病、骨軟化症があらわれやすい。 | 本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。 |
| アセトアミノフェン | 本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。 |
| セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 | 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。 | セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。 |

注) 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）：観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 過敏症症候群（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、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 4) 局所壊死（頻度不明）：注射局所の組織に壊死を起こすことがある。
- 5) 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。
- 6) 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。

7) 呼吸抑制（頻度不明）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

| | 頻 度 不 明 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 過敏症 ^{注1)} | 猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹 |
| 血液 ^{注2)} | 血小板減少、巨赤芽球性貧血 |
| 肝臓 ^{注3)} | AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸 |
| 腎臓 ^{注4)} | 蛋白尿等の腎障害 |
| 精神神経系 | 眠気、アステリキシス (asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下、興奮、多動 |
| 消化器 | 食欲不振 |
| 骨・歯 | クル病 ^{注5)} 、骨軟化症 ^{注5)} 、歯牙の形成不全 ^{注5)} 、低カルシウム血症 |
| 内分泌系 | 甲状腺機能検査値（血清 T ₄ 値等）の異常 |
| その他 | 血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注4)} 、発熱 |

注 1) 投与を中止すること。

注 2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 4) 連用によりあらわれることがある。

注 5) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与等適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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）

1. 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(6) 薬物過敏症の患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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。

4. 副作用

(2) その他の副作用

| | |
|--------------------|---------------------|
| | 頻 度 不 明 |
| 過敏症 ^{注1)} | 猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹 |

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと〔高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。〕（「重要な基本的注意」の項参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。
- (2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。
- (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。〕。

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

7. 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。

14. 適用上の注意

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：静脈内注射はできない。
- (2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。
 - 1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
 - 2) 繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児、幼児、小児には連用しないことが望ましい。
 - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。
- (3) 投与速度：呼吸抑制、血圧降下があらわれることがあるので、注射方法については十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。
- (4) 他剤との配合：本剤は、水によって主薬を析出するので、静脈内注射及び他の注射剤との混合はしないこと。
- (5) 投与时：本剤の投与により、注射局所の腫脹、硬結を起こすことがある。
- (6) アンブルカット時：本品はワンポイントアンブルであるが、アンブルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

15. その他の注意

9. その他の注意

- (1) ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。
- (2) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。
- (3) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
- (4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

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

本剤の LD₅₀ 値はマウスの筋肉内注射において、フェノバルビタールとして 174.6mg/kg であった¹⁵⁾。

<参考>

LD₅₀ 値（フェノバルビタールとして）¹⁶⁾

| 動物 | 経口 | 皮下 | 腹腔内 | 静脈内 |
|-----|-----|-----|---------|-----|
| マウス | 325 | — | 340、235 | — |
| ラット | 660 | 200 | 190 | — |
| ウサギ | — | — | — | 185 |
| ネコ | 175 | — | — | — |

(mg/kg)

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性

(イヌ 25mg/kg/日、100日間経口)

病理学的所見においては、4例中2例が黄疸を伴い死亡した。ともに全身に強いうっ血があり、特に肝臓及び脾臓の著しい肥大が認められ、心臓においては右心が中等度に拡張し右心室内には血栓の形成が、右心房の心内膜下に小出血が認められた¹⁷⁾。

また生化学的所見においては、4例中1例は、体重減少、血清中蛋白低下（アルブミン低下）、β-グロブリン、γ-グロブリン増加、AST（GOT）の軽度増加、アルカリフォスファターゼ活性は著明に上昇、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットは軽度に減少。しかし、約8週間後にはA/G比の低下を除き回復した。死亡例2例では血清コレステロール、リン脂質の減少、肝臓におけるリン脂質、トリグリセリドの増加、AST（GOT）の減少、副腎におけるコレステロールの増加が確認された¹⁸⁾。

また、約2ヵ月後の休薬中には、血漿遊離脂肪酸、コルチコイドの増加がみられた¹⁸⁾。

慢性毒性

該当資料なし

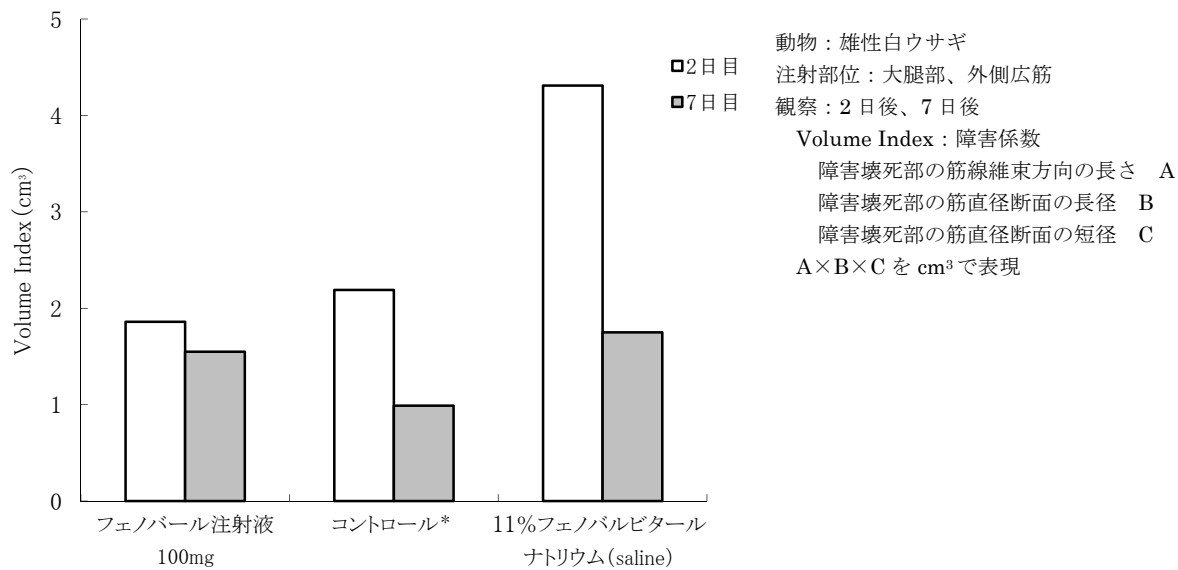
(3)生殖発生毒性試験

妊娠ラットに1日50mg/kgを腹腔内投与し、胚死亡率の増加、胎児皮下出血（28%）がみられた¹⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 溶血性²⁰⁾

陽性 (赤石法)

2) 組織障害性²⁰⁾

*：45%グリセリンジエチルエーテル (ジエチリン)、精製水

3) 癌原性

「VIII.15.その他の注意」参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、向精神薬、習慣性医薬品：注意－習慣性あり、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：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：2年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」、「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

フェノバル注射液 100mg （1mL） 10 アンプル

7. 容器の材質

ガラス（無色）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フェノバルビタールとして、フェノバル原末・散 10%・錠 30mg・エリキシル 0.4%、
日局フェノバルビタール散 10%

フェノバルビタールナトリウムとして、ノーバルバル静注用 250mg、ルピアール坐剤 25・坐剤
50・坐剤 100、ワコビタール坐剤 15・坐剤 30・坐剤 50・坐剤 100

同 効 薬：フェニトインナトリウム

9. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2006年1月30日（販売名変更による）

承認番号：21800AMX10059

注：旧販売名：10%フェノバール 承認年月日：1956年7月2日

11. 薬価基準収載年月日

2006年6月9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

該当しない

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：1975年6月26日

内容：効能・効果が現行の記載に改められた。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

| 販売名 | HOT（13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 |
|-----------------|---------------|-----------------------|---------------|
| フェノバール注射液 100mg | 1005745010103 | 1125402A1054 | 620003795 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 三浦寿男ほか：小児科臨床 1979;32(4):671-681
- 2) 伊賀立二、齋藤侑也 編；中島恵美：薬物投与設計のための TDM の実際 1993;168-183, 薬業時報社
- 3) 田村善蔵、堀岡正義 編；西原カズヨ：薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際 1981;154-168, 薬業時報社
- 4) Nishihara K, et al. : Epilepsia 1979;20(1):37-45
- 5) Matsukura M, et al. : Pediatr Pharmacol 1981;1(3):259-265
- 6) 都築脩三：薬局 1987;38(12):1779-1786
- 7) 横地健治ほか：日本新生児学会雑誌 1981;17(3):325-331
- 8) Shankaran S, et al. : Dev Pharmacol Ther 1986;9(3):171-177
- 9) 鈴木喜八郎ほか：周産期医学 1979;9(8):1259-1264
- 10) 木戸日出喜：精神神経学雑誌 1982;84(9):661-679
- 11) 熊谷 洋 監修, 田中潔：臨床薬理学大系 第4巻 1963:88-104, 中山書店
- 12) Whyte MP and Dekaban AS : Drug Metab Dispos 1977;5(1):63-70
- 13) 関 亨、山脇英範：小児科診療 1982;45(10):1539-1547
- 14) 平井美也ほか：脳と発達 1983;15(2):153-154
- 15) 藤永製薬社内資料
- 16) Spector WS editor; von Oettingen WF, et al. : Handbook of Toxicology 1956;1:180-181, National Academy of Sciences
- 17) 今井 清ほか：日本薬理学雑誌 1967;63(5):154
- 18) 吉崎敏夫ほか：日本薬理学雑誌 1967;63(5):153-154
- 19) Fahim M S, et al. : Am J Obstet Gynecol 1970;107(8):1250-1258
- 20) 藤永製薬社内資料

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

Phenobarbital 製剤は、アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシア、ハンガリー、インド、インドネシア、イタリア、メキシコ、ノルウェー、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、タイ、トルコ、米国、ベネズエラで販売されている。なお、注射剤としては Phenobarbital Sodium が販売されている。

(Martindale 39th ed. 2017)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類、オーストラリア分類）

| | 分類 | 参考：分類の概要 |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA : Pregnancy Category | D (PHENOBARBITAL SODIUM – phenobarbital sodium injection, West-Ward Pharmaceuticals Corp., 2018 年 12 月) | There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. |
| オーストラリア分類基準 | D (PHENOBARBITONE INJECTION, Aspen Pharma Pty Ltd, 2018 年 7 月) | Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details. |

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること [妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。]
- (2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。
- (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。]

小児等に関する記載

| 出典 | 記載内容 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>米国添付文書 (PHENOBARBITAL SODIUM - phenobarbital sodium injection, West-Ward Pharmaceutical Corp., 2018年12月)</p> | <p>CLINICAL PHARMACOLOGY In adults, the plasma half-life of phenobarbital is 53 to 118 hours (mean 79 hours) and in children/newborns, the plasma half-life is 60 to 180 hours (mean 110 hours).</p> <p>INDICATIONS AND USAGE Parenteral e. Phenobarbital is indicated in pediatric patients as an anticonvulsant and as a sedative, including its preoperative and postoperative use.</p> <p>WARNINGS Phenobarbital Sodium Injection contains the preservative benzyl alcohol and is not recommended for use in neonates. There have been reports of fatal ‘gaspings syndrome’ in neonates (children less than one month of age) following the administration of intravenous solutions containing the preservative benzyl alcohol. Symptoms include a striking onset of gasping respiration, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse.</p> <p>Use in Children Phenobarbital has been reported to be associated with cognitive defects in children taking it for complicated febrile seizures.</p> <p>PRECAUTIONS Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility Human Data A retrospective study of 84 children with brain tumors matched to 73 normal controls and 78 cancer controls (malignant disease other than brain tumors) suggested an association between exposure to barbiturates prenatally and an increased incidence of brain tumors.</p> <p>Labor and Delivery Data are currently not available to evaluate the effect of barbiturates when forceps delivery or other intervention is necessary or to determine the long-term effects of obstetrically administered barbiturates on the later growth, development and functional maturation of the child.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Pediatric Dosage Recommended by the American Academy of Pediatrics (intended as a guide) Preoperative Sedation: 1 to 3 mg/kg IM or IV Anticonvulsion: 4 to 6 mg/kg/day for 7 to 10 days to blood level of</p> |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>10 to 15 mcg/mL or 10 to 15 mg/kg/day IM or IV Status Epilepticus: 15 to 20 mg/kg over 10 to 15 minutes IV.</p> <p>Anticonvulsant Use A therapeutic anticonvulsant level of phenobarbital in the serum is 10 to 25 µg/mL. To achieve the blood levels considered therapeutic in children, higher per-kilogram dosages are generally necessary for phenobarbital and most other anticonvulsants. In children and infants, phenobarbital at loading doses of 15 to 20 mg/kg produces blood levels of about 20 µg/mL shortly after administration.</p> |
| <p>英国 SPC (Phenobarbital Sodium 200mg/ml Injection, Martindale Pharma, 2018 年 1 月)</p> | <p>4.2 Posology and method of administration Paediatric population 3 - 5mg per kg body weight as a single dose by intramuscular injection.</p> <p>4.8 Undesirable effects Nervous system disorders:hyperactivity, behavioural disturbances in children, ataxia, nystagmus.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties <u>Metabolism</u> The plasma half-life is about 75 to 120 hours in adults but is greatly prolonged in neonates, and shorter (about 21 to 75 hours) in children.</p> <p><u>Elimination</u> Phenobarbital crosses the placenta and is secreted in the milk of nursing mothers.</p> |

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載はない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132