

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗けいれん剤 フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤 ノーベルバル® 静注用250mg NOBELBAR® 250mg for Injection
--

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬（第三種）、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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年10月16日 薬価基準収載年月日：2008年12月12日 販売開始年月日：2008年12月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-24 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9:00～18:00（土、日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けWEBサイト： https://nobelpark.jp/

本IFは、2024年2月改訂（第4版）の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

略語表	1	10. 特定の背景を有する患者	23
I. 概要に関する項目	2	11. その他	23
1. 開発の経緯	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
2. 製品の治療学的特性	2	1. 警告内容とその理由	24
3. 製品の製剤学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
6. RMPの概要	3	5. 重要な基本的注意とその理由	24
II. 名称に関する項目	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
1. 販売名	4	7. 相互作用	26
2. 一般名	4	8. 副作用	30
3. 構造式又は示性式	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
4. 分子式及び分子量	4	10. 過量投与	32
5. 化学名（命名法）又は本質	4	11. 適用上の注意	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	12. その他の注意	32
III. 有効成分に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 物理化学的性質	5	1. 薬理試験	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 毒性試験	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	X. 管理的事項に関する項目	36
IV. 製剤に関する項目	6	1. 規制区分	36
1. 剤形	6	2. 有効期間	36
2. 製剤の組成	6	3. 包装状態での貯法	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	4. 取扱い上の注意	36
4. 力価	6	5. 患者向け資材	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	6. 同一成分・同効薬	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 国際誕生年月日	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	9. 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	36
9. 溶出性	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	37
10. 容器・包装	11	11. 再審査期間	37
11. 別途提供される資材類	11	12. 投薬期間制限に関する情報	37
12. その他	11	13. 各種コード	37
V. 治療に関する項目	12	14. 保険給付上の注意	37
1. 効能又は効果	12	XI. 文献	38
2. 効能又は効果に関連する注意	12	1. 引用文献	38
3. 用法及び用量	12	2. その他の参考文献	39
4. 用法及び用量に関連する注意	13	XII. 参考資料	40
5. 臨床成績	14	1. 主な外国での発売状況	40
VI. 薬効薬理に関する項目	18	2. 海外における臨床支援情報	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	XIII. 備考	43
2. 薬理作用	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	43
VII. 薬物動態に関する項目	20	2. その他の関連資料	43
1. 血中濃度の推移	20		
2. 薬物速度論的パラメータ	20		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21		
4. 吸収	21		
5. 分布	21		
6. 代謝	22		
7. 排泄	23		
8. トランスポーターに関する情報	23		
9. 透析等による除去率	23		

略語表

A/G	アルブミン・グロブリン比
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
ATP	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)
AUC	血液中薬物濃度-時間曲線下面積
CYP	Cytochrome P450
Chol	コレステロール
DNA	Deoxyribonucleic acid
ED ₅₀	50%有効量 (Effective Dose 50)
GABA	γ -aminobutyric acid
GLU	グルコース (Glucose)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (Inhibitory Concentration 50)
Ig	免疫グロブリン
ILAE	国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy)
LD ₅₀	50%致死量 (Lethal Dose 50)
P-creatine	リン酸化クレアチニン (Phosphocreatine)
PB	フェノバルビタール (Phenobarbital)
PD ₅₀	50%抑制量 (Protective Dose 50)
PHPB	<i>p</i> -hydroxyphenobarbital
PNG	Phenobarbital- <i>N</i> -glucopyranoside
PT	血小板
RNA	Ribonucleic acid
TC	総コレステロール
TD ₅₀	50%中毒量 (Toxic Dose 50)
TDM	治療薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring)
TG	トリグリセリド
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
t _{1/2}	半減期 (Half life)
γ -GTP	γ グルタミルトランスペプチダーゼ

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 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100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提出され、2005年3月24日に新生児けいれんに対する希少疾病用医薬品の指定を受けた（指定番号：(17薬)第179号）。

2005年11月24日には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を実施し、承認申請を行った。てんかん重積は文献調査を行い、公知申請を行った。

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。

その後「てんかん重積状態」及び「新生児けいれん」について再審査申請を行い、「てんかん重積状態」については2017年12月に、「新生児けいれん」については2020年6月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. 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（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）。
2. 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（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）。
3. 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、「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。
4. 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。また主な副作用（1～5%未満で発現）は眠気、血圧低下であった。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（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」「(2)その他の副作用」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

1. 新生児及び小児にも使用できる日本で最初の静注用フェノバルビタールである（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）。
2. 本剤は添加剤を一切含まない（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	有	医療従事者向け資料 ノーベルファーマ株式会社 医療関係者向け WEB サイト https://nobelpark.jp/ 〔XⅢ. 備考〕の項参照 患者向け資料 患者向医薬品ガイド くすりのしおり 〔X.5 患者向け資料〕の項参照
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は「新生児けいれん」を予定効能・効果として、2005年3月24日に厚生労働大臣より、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：(17薬)第179号〕を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

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。

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)

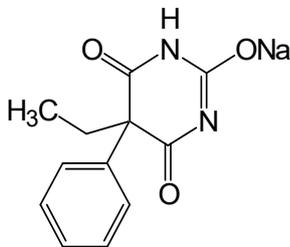
(2) 洋名 (命名法)

Phenobarbital Sodium (JAN, INN)

(3) ステム

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: $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$

分子量: 254.22

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: PB-Na

記号番号: NPC-03 (開発記号)

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

水に極めて溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテル及びクロロホルム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

融点：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

pH9.2～10.2（1.0g を水 10mL に溶解時）

2. 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	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	気密容器・暗所	60ヵ月	規格内
加速試験	40±2℃/75±5%RH	気密容器・暗所	6ヵ月	規格内
中間的試験	30±2℃/65±5%RH	気密容器・暗所	12ヵ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

区別：凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色ガラスバイアル

性状：白色の塊又は粉末・凍結乾燥注射剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：9.2～10.2（1.0g を水 10mL に溶解時）

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

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な薬剤：乾燥窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ノーベルバル静注用 250mg
有効成分 1 バイアル中	フェノバルビタールナトリウム 274mg (フェノバルビタールとして 250mg)
添加剤	なし

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

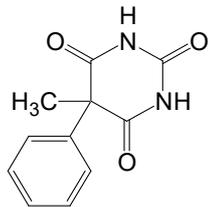
該当しない

4. 力価

該当しない

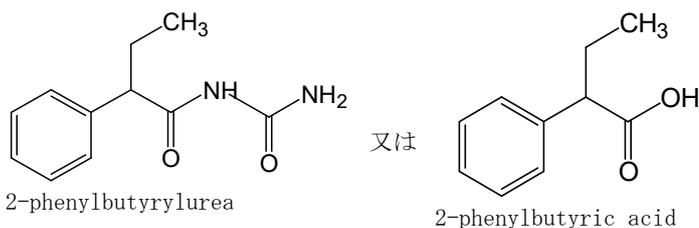
5. 混入する可能性のある夾雑物

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-barbitaric 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

6. 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	結果
長期保存試験	25±2°C/60±5%RH	密封容器を紙製の箱に入れた。	50 ヶ月	規格内
加速試験	40±2°C/75±5%RH	密封容器を紙製の箱に入れた。	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	50±2°C	密封容器を紙製の箱に入れた。	3 ヶ月	規格内
	光 (D65 で、1000±100Lux)	密封容器のみ。	8 週	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

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）、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）。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

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

8. 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

ノーベルバール静注用 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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）、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 ^{a)} ノボ・ルパール：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
ブドウ糖液	大塚糖液 20%	1:10	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	1:10	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	1:100	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%	1:10	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 ^{b)}	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	1:100	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 注射用 1g ^{c)}	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 ^{d)}	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 ^{e)}	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 ^{e)}	1:250	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 ^{e)}	1:250	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 ^{a)} ノベ [*] ル [*] 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	水溶性ヒドロコルチゾン注射液 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 : 10	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

- a) 容量：容量
- b) 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
- c) 生理食塩液 10mL で溶解
- d) 注射用水 1mL で溶解
- e) 5%ブドウ糖注射液 500mL で溶解

配合薬剤名については、試験実施時の名称で記載している。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ブチルゴム栓

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

ノーベルバル静注用 250mg [1 バイアル] ×6

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 新生児けいれん
- てんかん重積状態

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[18.1参照]

(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等）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、日本神経学会のてんかん診療ガイドライン 2018 があり、フェノバルビタールの静注は、第一あるいは第二選択薬のオプションの一つで、有効であるとされている。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

①新生児けいれんにおけるフェノバルビタールの用法及び用量は、国内外の教科書、薬用量ハンドブック、欧米の医薬品集及び総説、さらに国内外の臨床報告に、いずれもほぼ同様の記載があり、初回投与量として 20mg/kg を静脈内投与し、有効血中濃度は 15～40 μ g/mL とされている。けいれんがコントロールできない場合は、さらに同量を追加静脈内投与することとされ、維持投与については 2.5～5 mg/kg/日とされている。また、文献に報告された新生児に対する安全性については、呼吸抑制、血圧低下、精神神経系抑制、皮膚疾患、過敏症が主な副作用であり、概ね国内で市販されているフェノバルビタール注射剤の添付文書の範囲内であった。国内で実施された医師主導治験における本薬の用法及び用量は、初回 20mg/kg、けいれんがコントロールできない場合、同量を追加投与し、維持投与は 2.5～5mg/kg/日であった。本薬は、これらの用法及び用量で投与された 10 例全例で有効性を示し、安全性にも大きな問題はなかった。

以上から、新生児けいれんに対する本薬の用法及び用量を、上記のとおり設定した。

②てんかん重積状態

てんかん重積状態におけるフェノバルビタールの用法及び用量は、国内外の教科書、薬用量ハンドブック、欧米の医薬品集、総説及び国内外のガイドラインに記載があり、さらに多施設ランダム化二重盲検比較試験をはじめとする国内外の臨床報告において確認されている。これらの資料には、小児及び成人とも初回投与量として、概ね 15～20mg/kg 静脈内投与すると記載されており、治療域血中濃度は、新生児けいれんと同様に 15～40 μ g/mL であった。安全性については、呼吸抑制、血圧低下、精神神経系抑制、皮膚疾患、過敏症、心拍数減少、肝機能障害が主な副作用であり、市販されているフェノバルビ

タール注射剤の添付文書に記載されている範囲内であると考えられた。

以上のとおり、本薬の用法及び用量については公知であると判断されたため、小児及び成人の用法及び用量を上記のとおり設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[9.7、11.1.6、13.1 参照]

〈新生児けいれん〉

7.2 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。[17.1.1 参照]

〈てんかん重積状態〉

7.3 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

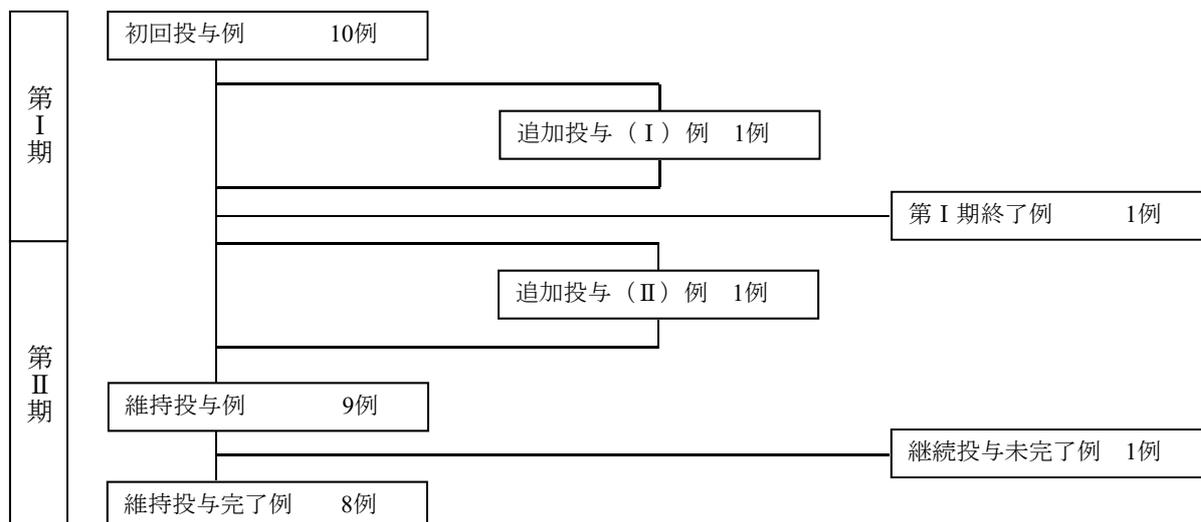
(4) 検証的試験

有効性及び安全性に関する試験（評価資料）

① 新生児けいれん^{1,2)}（国内臨床試験（医師主導治験））

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 2,867.7g（範囲：1,144～3,796g）、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 1,000g 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 μg/mL、追加投与（I）を実施した 1 例では 42.8 μg/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 μg/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 µg/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一致した。

副作用は 10 例中 6 例（60%）に発現し、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。

②てんかん重積状態（参考）

本剤は公知申請に基づき、てんかん重積状態の効能効果を取得した医薬品である。参考として、既に報告されている臨床論文の一部を記載する。

<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 ³⁾	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 ⁴⁾	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 ⁵⁾	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 ⁶⁾	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： 100mg/分以下	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			24.2%	低血圧 48.5%、換気低下 15.2%、不整脈 9.1%

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
Shaner ⁷⁾	18 例	55.9±19.4 歳	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ⁸⁾	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）

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①新生児けいれんに関する使用成績調査（終了）

試験の目的	新生児けいれん患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方式	連続調査方式
症例数	343例（目標症例数200例）
調査期間等	2009年2月～2011年8月
主な評価項目	安全性 副作用、臨床検査値異常ほか 有効性 本剤投与による発作の消失・抑制状況を「有効、無効、判定不能」の2段階3区分で評価し、「有効」の症例比率を有効率とした。
主な試験結果 （再審査終了時）	安全性 収集された343例から、安全性解析対象除外症例14例を除外した329例が解析対象とされた。副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は、17例22件（5.2%）で、主な副作用は、血圧低下4例4件（1.2%）、呼吸抑制2例2件（0.6%）であった。 有効性 安全性解析対象症例（329例）から、有効性解析対象除外症例30例を除外した299例が解析対象とされた。判定不能例23例を除外した結果、本調査における有効率は94.2%（260/276例）であった。

②てんかん重積状態を対象とした使用成績調査（終了）

試験の目的	てんかん重積状態の患者を対象とし、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方式	連続調査方式
症例数	982例（目標症例数400例）
調査期間等	2009年2月～2012年1月

主な評価項目	<p>安全性 副作用、臨床検査値異常ほか</p> <p>有効性 本剤投与による発作の消失・抑制状況を「有効、無効、判定不能」の2段階3区分で評価し、「有効」の症例比率を有効率とした。</p>
<p>主な試験結果 (再審査終了時)</p>	<p>安全性 収集された982例から、安全性解析対象除外例148例を除外した834例が解析対象とされた。副作用発現率は12.8% (107/834例) であった。主な副作用は、肝機能障害30例33件 (3.6%)、眠気13例14件 (1.6%)、血圧低下12例12件 (1.4%)、呼吸抑制6例7件 (0.7%) であった。(再審査終了時)</p> <p>有効性 安全性解析対象症例 (834例) から適応外の投与症例3例 (いずれもてんかん重積状態が確認できなかった症例) を除いた831例が解析対象とされた。判定不能例27例を除外した結果、本調査における有効率は94.9% (763/804例) であった。</p>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

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

バルビツール酸系抗てんかん薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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、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^{9,10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 最大電撃けいれん法 (MES法)¹¹⁾

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)

2) 電撃けいれん閾法 (ET法)¹²⁾

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.

3) メトラゾール誘発けいれん法¹³⁾

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)

	PD ₅₀ (mg/kg, po)				
	メトラゾール				MES法
	80mg/kg, sc	100mg/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, 0.2sec、(平均値、n=10~15)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

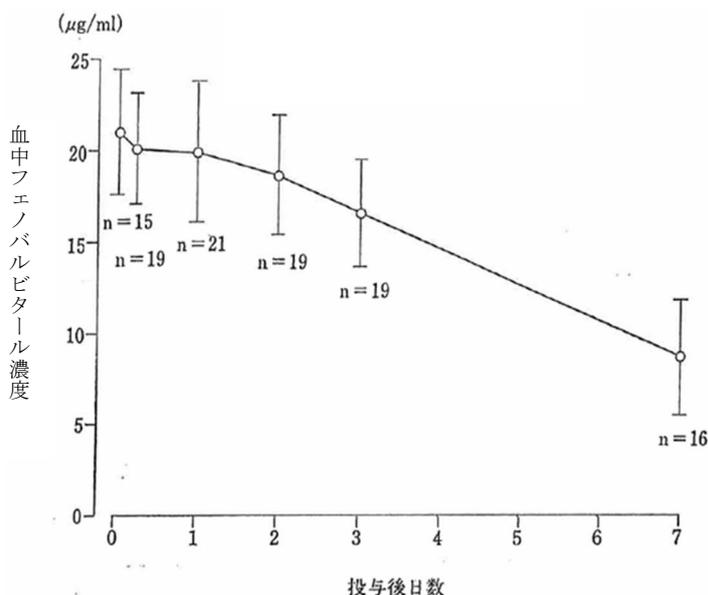
(1) 治療上有効な血中濃度¹⁴⁾

2008年のILAE抗てんかん薬TDMベストプラクティスガイドラインでは目標血中濃度は15~40 μ g/mLと記載されている。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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20mg/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2.5-5mg/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 μ g/mL(平均 \pm 標準偏差)[18.8-25.8 μ 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 μ 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 μ g/mL(18.7-45.3 μ g/mL)であった^{1,2)}。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血中濃度について検討した¹⁵⁾。

フェノバルビタールナトリウムを20 mg/kg 静脈内投与時の血中濃度変化¹⁵⁾



(3) 中毒域¹⁶⁾

40~45 μ 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。

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照すること。

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

該当しない(本剤は静注用製剤である)。

(3) 消失速度定数¹⁵⁾

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。

(4) クリアランス¹⁷⁾

新生児：2.7～10.7 mL/h/kg

小児：5.3～11.3 mL/h/kg

成人：2.7～10.7 mL/h/kg

(5) 分布容積¹⁷⁾

新生児：0.8～1.0 L/kg

乳児：0.6±0.07 L/kg

小児 0.57～0.7 L/kg

成人：0.55～0.73 L/kg

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない（本剤は静注製剤である）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

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 0.82 ± 0.22 であり、血中濃度と相関を示した¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性²⁰⁾

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。

(3) 乳汁への移行性²¹⁾

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。

(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¹⁸⁾

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、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。

(6) 血漿蛋白結合率¹⁷⁾

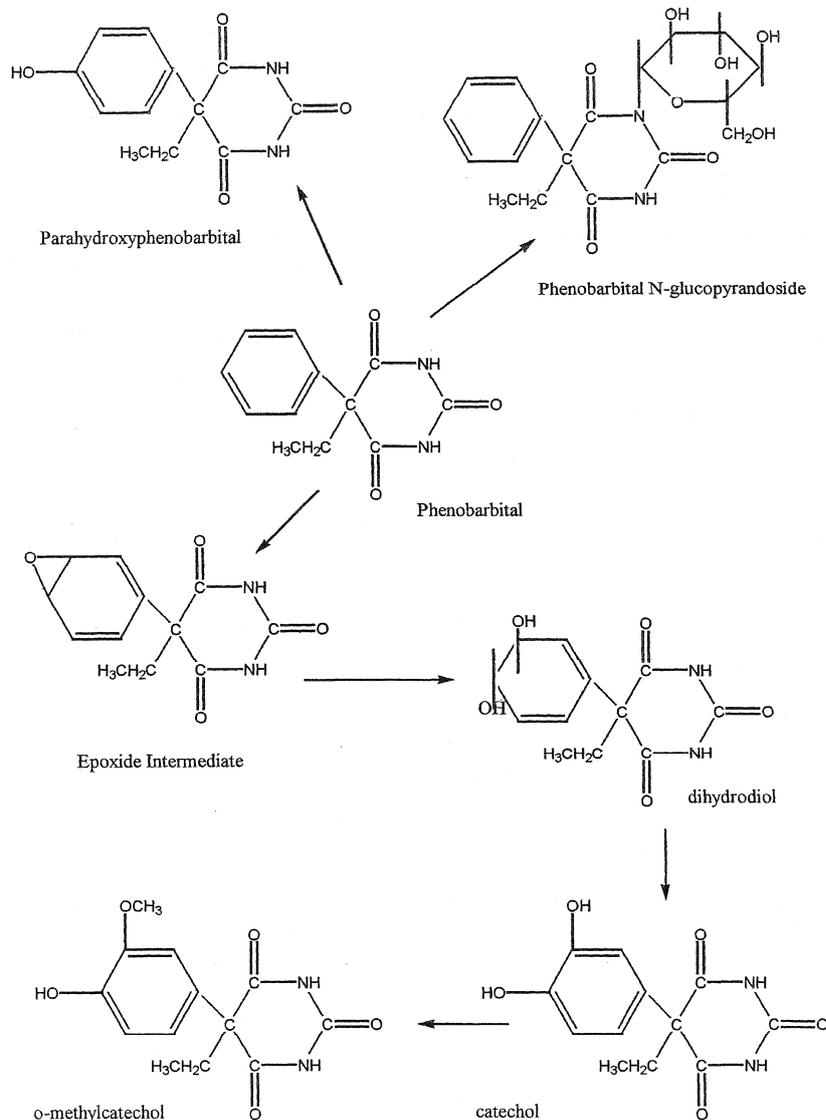
45~50%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フェノバルビタールは肝による代謝と腎からの未変化体の排泄により体内から消失すると報告されている²²⁾。主要代謝物は、水酸化を受けた Parahydroxyphenobarbital とその抱合体、及びフェノバルビタールが N-グルコシド化を受けた Phenobarbital N-glucopyranoside である。その他微量な代謝物として Epoxide を経由した代謝物が尿中から単離されている²³⁾。

フェノバルビタールの推定代謝経路²⁴⁾



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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代謝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²⁵⁾。
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⁾。

(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活性比、存在比率

<参考>

主要代謝物 PHPB には、動物試験（イヌ、マウス）において弱い鎮静作用が報告されている²³⁾。

7. 排泄

主要な排泄経路は尿中である。

フェノバルビタール単回投与時の尿中排泄物を 16 日間にわたり採取して分析したところ、未変化体は約 30%であったとの報告がある²⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率¹⁷⁾

血液透析 6h
35%。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は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
- 2.2 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。]
- 2.3 ポリコナゾール、タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、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、ダルナビル・コビシスタット、ドラビリン、リルピピリン、イサブコナゾニウム硫酸塩、ミフェプリストン・ミソプロストール、ニルマトレルビル・リトナビル、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、ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・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、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、ソホスブビル・ベルパタスビル、ドルテグラビル・リルピピリン、カボテグラビルを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

- 2.1 一般的な注意事項として記載した。
- 2.2 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。
- 2.3 本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用及びUGT1A1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）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。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。[9.1.1、9.8 参照]
- 8.2 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。[9.2、9.3、11.1.4、11.1.5 参照]
- 8.3 本剤投与中の患者には自動車の運転など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。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。

（解説）

本剤の効能又は効果及び用法及び用量を考慮すると、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形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚弱者

呼吸抑制を起こすことがある。[8.1、11.1.6 参照]

9.1.2 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。[11.1.6 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 アルコール中毒のある患者

中枢抑制作用が増強される。

9.1.6 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。[11.1.3 参照]

9.1.7 重篤な神経症の患者

依存を示すおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.8 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)

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、依存性等に関係す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、剤形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[8.2 参照]

(解説)

記載項目は、フェノバルビタール製剤では、剤形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.5 参照]

(解説)

記載項目は、フェノバルビタール製剤では、剤形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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、口唇裂、口蓋裂、心奇形^{27)~31)}、大動脈縮窄症等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
- 9.5.2 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。
- 9.5.3 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。
- 9.5.4 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある³²⁾。

（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、胎盤通過が報告されていることから、妊産婦に対する影響を避けるために記載した（「VII. 5. (2) 血液—胎盤関門通過性」の項参照）。

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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^{33),34)}。

（解説）

フェノバルビタールには乳汁移行が報告されていることから、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（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

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

(7) 小児等

9.7 小児等

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。本剤の主要代謝系は生後10日～20日に完成するとの報告がある³⁵⁾。[7.1 参照]

（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-グルコシ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（10. 過量投与の項参照）。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。[8.1、11.1.3、11.1.6 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形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

7. 相互作用

10. 相互作用

薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する³⁶⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
ボリコナゾール （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） 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） ダルナビル・コビススタット （プレジコビックス配合錠） ドラビリン （ピフェルトロ） リルピビリン （エジュラント） イサブコナゾニウム硫酸塩 （クレセンバ） [2.3 参照]	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。
ミフェプリストン・ミソプロストール （メフィーゴ） [2.3 参照]	ミフェプリストンの代謝が促進され、血中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあるので、本剤の影響がなくなるまで投与しないこと。	
ニルマトレルビル・リトナビル （パキロビッド） [2.3 参照]	ニルマトレルビル及びリトナビルの血中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性がある。	
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 （オデフシイ配合錠） [2.3 参照]	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。
ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド （ビクタルビ配合錠） [2.3 参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するため、この薬剤の効果が減弱し、この薬剤に対する耐性が発現する可能性がある。	
ダルナビル・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 （シムツェザ配合錠） [2.3 参照]	ダルナビル、コビス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。	
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 （ゲンボイヤ配合錠） [2.3 参照]	エルビテグラビル、コビス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。	
ソホスブビル・ベルパタスビル （エプクルーサ配合錠） [2.3 参照]	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・リルピビリン （ジャルカ配合錠） [2.3 参照]	ドルテグラビル及びリルピビリ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。
カボテグラビル （ボカブリア） [2.3 参照]	カボテグラビルの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のUGT1A1誘導作用による。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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		作用機序は不明である。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸	(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)バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	(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。 (3)作用機序は不明である。
スチリペントール	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)スチリペントールの血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1)スチリペントールが肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1)作用機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
イリノテカン ³⁷⁾	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
主に CYP3A の基質となる薬剤 アゼルニジピン ³⁸⁾ イグラチモド イマチニブ カルバマゼピン 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 ³⁹⁾ 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	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)} 。	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 パロキセチン ⁴⁰⁾ フレカイニド メトロニダゾール	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること ^{注)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ルフィナミド		作用機序は不明である。
アピキサパン		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。
ソホスブビル レジパスビル・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		本剤の P 糖蛋白誘導作用による。
ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビル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 (CYP3A4) 誘導作用及び UGT1A1 誘導作用による。
レナカパビルナトリウム	レナカパビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、レナカパビルの効果が減弱し、レナカパビルに対する耐性が発現する可能性がある。本剤との併用は推奨されない。	本剤の中程度の CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 誘導作用による。
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。	
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。	作用機序は不明である。
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	作用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	くる病、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 ⁴¹⁾	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によると考えられている。
リオチロニンナトリウム レボチロキシナトリウム水和物	これらの薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合にはこれらの薬剤を増量するなど慎重に投与すること。	本剤は甲状腺ホルモンの異化を促進す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。

(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、P糖蛋白、UGT1A1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もち、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。

ボリコナゾール、タダラフィル、リルピピリン、シルдена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、スチリペントール、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、イマチニブ、イグラチモド、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、ゾニサミド等

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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用^{註1)}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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）⁴²⁾、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）⁴²⁾、紅皮症（剥脱性皮膚炎⁴³⁻⁴⁶⁾）（頻度不明）

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⁴⁷⁾。

11.1.2 過敏症症候群（0.1%）

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。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³⁸⁾。

11.1.3 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。[9.1.6、9.1.7、9.8 参照]

11.1.4 顆粒球減少（0.3%）、血小板減少（0.1%）[8.2 参照]

11.1.5 肝機能障害（2.6%）

AST、ALT、 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。[8.2、9.3 参照]

11.1.6 呼吸抑制⁴⁸⁾（0.8%）

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。[7.1、9.1.1、9.1.2、9.8 参照]

（解説）

重大な副作用に記載している「頻度不明」の副作用は、本剤では報告はないが、他のフェノバルビタール製剤で、剤形、効能又は効果、用法及び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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		中毒疹様発疹	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹
血液及びリンパ系			巨赤芽球性貧血
内分泌系			甲状腺機能検査値（血清 T ₄ 値等）の異常
精神神経系	眠気	眩暈、頭痛、精神機能低下	アステリキシス（asterixis）、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、興奮、多動
心及び血管系	血圧低下	徐脈	
消化器		食欲不振	
肝臓			黄疸
骨・歯			くる病 ^{注2)} 、骨軟化症 ^{注2)} 、歯牙の形成不全 ^{注2)} 、低カルシウム血症
腎臓 ^{注3)}		蛋白尿等の腎障害	
その他		酸素飽和度低下、発熱、気管支分泌増加、体温低下、尿量減少	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注3)}

注1) 発現頻度は使用成績調査（新生児けいれん、てんかん重積状態）の結果を含む。

注2) 連用によりあらわれることがあるので、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。

注3) 連用によりあらわれることがある。

（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）と、使用成績調査（新生児けいれん、てんかん重積状態）の結果に基づき記載した。また、フェノバルビタール製剤の剤形、効能又は効果、用法及び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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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¹⁶⁾。[7.1 参照]

13.2 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¹⁶⁾。

(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形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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、メナテトロン（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）。

(解説)

14.1.1 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。

14.1.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある⁴⁹⁾。

15.1.2 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。

(解説)

15.1.1 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。

15.1.2 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ため記載した。

なお15.1.1項は、フェノバルビタール製剤の剤形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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^{50),51)}。

15.2.2 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^{52),53)}。

（解説）

15.2.1 ラット新生児への大量反復投与（60mg/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。

15.2.2 ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kgを152週間混餌投与、マウス：75mg/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。

なお15.2.2項は、フェノバルビタール製剤の剤形、効能又は効果、用法及び用量に関わらず共通の記載となっている。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅳ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

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⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁾。

2) 循環器系に対する作用

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⁵⁶⁾。

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⁵⁷⁾。

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⁵⁸⁾。

3) 呼吸器系に対する作用

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⁵⁹⁾。

4) 消化器系に対する作用

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⁶⁰⁾。

(3) 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

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 ⁶¹⁾	腹腔内投与	340
ラット ⁶¹⁾	腹腔内投与	190
ウサギ ⁶²⁾	静脈内投与	185
ネコ ⁶³⁾	経口投与	175
新生児ラット(雌雄) ⁶¹⁾	経口投与	121
100日齢ラット(雌雄) ⁶¹⁾	皮下投与	83
	経口投与	487
	皮下投与	210

(2) 反復投与毒性試験

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⁵⁰⁾。

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⁵¹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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)

(6) 局所刺激性試験

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⁶⁴⁾。

(7) その他の特殊毒性

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、対照群と比較して肝腫瘍の発生が有意に増加した^{52)、53)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ノーベルバル静注用 250 mg

劇薬、向精神薬（第三種）、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

有効成分：フェノバルビタールナトリウム

劇薬、向精神薬（第三種）、習慣性医薬品^{注1)}

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

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」を参照すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

該当資料なし

7. 国際誕生年月日

2008年10月16日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2008年10月16日

承認番号：22000AMX02374000

薬価基準収載年月日：2008年12月12日

販売開始年月日：2008年12月16日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

てんかん重積状態 2017年12月21日
新生児けいれん 2020年6月10日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）
イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 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（希少疾病用医薬品）
てんかん重積状態 6年間 2008年10月16日～2014年10月15日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	包装	HOT（13桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
ノーベルバル 静注用 250 mg	6V	1189322020101	1139400F1023	1139400F1023	620008567

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料：医師主導治験（2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 2) Kawada K, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2011; 42(4): 205-10
- 3) Kokwaro GO, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2003; 56(4): 453-7 (PMID:12968992)
- 4) 杉田隆博, 他. : 小児内科. 1987; 19: 1329
- 5) Mayer SA, et al. : Arch Neurol. 2002; 59(2): 205 (PMID:11843690)
- 6) Treiman DM, et al. : N Engl J Med. 1998; 339(12): 792-8 (PMID:9738086)
- 7) Shaner DM, et al. : Neurology. 1988; 38(2): 202-7 (PMID:3277082)
- 8) Czapinski P. : J Neurol. 1995; 424: S83
- 9) 小原奈美. : 日本神経精神薬理学雑誌. 1995; 15: 31
- 10) Twyman RE, et al. : Ann Neurol. 1989; 25(3): 213-20 (PMID:2471436)
- 11) 田中潔. : 臨床薬理学体系. 第4巻, 東京, 中山書店, 1963, 88
- 12) Swinyard EA. : J Am Pharm Assoc. 1949; 38(4): 201-4 (PMID:18119733)
- 13) Ahmad A, et al. : Jpn J Pharmacol. 1969; 19(3): 472-4 (PMID:5307482)
- 14) Patsalos PN, et al. : Epilepsia. 2008; 49(7): 1239-76 (PMID:18397299)
- 15) 柴田隆司, 他. : 病院薬学. 1991; 17: 421
- 16) 山下衛. : 小児科臨床. 1987; 40増: 2923-36
- 17) 抗てんかん薬TDMガイドライン.TDM研究. 2013; 30 No2: 106
- 18) 大木美秀. : 名市大雑誌. 1981; 32: 56
- 19) Painter MJ, et al. : Neurology. 1981; 31(9): 1107-12 (PMID:7196530)
- 20) Melchior JC, et al. : Lancet. 1967; 2(7521): 860-1 (PMID:12387244)
- 21) Nau H, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1980; 18(1): 31-42 (PMID:7398746)
- 22) Phenobarbital and other barbiturates, Antiepileptic Drug 5th edition
- 23) Butler TC. : J Pharmacol Exper Ther. 1956; 116(3): 326-36 (PMID:13307394)
- 24) 千葉寛. : 治療. 1994; 76: 2214
- 25) 加藤隆一. : 臨床薬物動態学, 東京, 南江堂, 2001, 133
- 26) Tang BK. : Drug Metab Dispos. 1979; 7(5): 315-8 (PMID:40773)
- 27) Holmes LB, et al. : Arch Neurol. 2004; 61(5): 673-8 (PMID:15148143)
- 28) Arpino C, et al. : Epilepsia. 2000; 41(11): 1436-43 (PMID:11077457)
- 29) Thakker JC, et al. : Indian Pediatr. 1991; 28(1): 73-5 (PMID:2055617)
- 30) Anderson RC. : J Pediatr. 1976; 89(2): 318-9 (PMID:940034)
- 31) Annegers JF, et al. : Birth Defects Orig Artic Ser. 1975; 11(5): 157-60 (PMID:1218208)
- 32) Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology 1992; 42(Suppl 5): 149-60 (PMID:1574171)
- 33) 鈴木喜八郎, 他. : 周産期医学. 1979; 9(8): 1259-64
- 34) 磯部健一, 他. : 発達薬理誌. 1992; 5(1): 68-70
- 35) Bhargava VO, et al. : Dev Pharmacol Ther. 1988; 11(1): 8-13 (PMID:3383723)
- 36) 岩橋和彦, 他. : 臨床精神薬理. 1998; 1(7): 721-7
- 37) Crews KR, et al. : Clin Cancer Res. 2002; 8(7): 2202-9 (PMID:12114421)
- 38) Capewell S, et al. : Lancet. 1988; ii: 480-2 (PMID:2900404)
- 39) Holland S, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998; 63(2): 231
- 40) Greb WH, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989; 80(Suppl1350): 95-8 (PMID:2530801)
- 41) Bray GP, et al. : Human Experimental Toxicol. 1992; 11(4): 265-70 (PMID:1354974)
- 42) 松本鎌一, 他. : 皮膚科の臨床. 1970; 12(11): 973-83
- 43) 富田斉, 他. : 日本小児科学会雑誌. 1987; 91(6): 1465-71
- 44) 井上正和, 他. : 山田赤十字病院雑誌. 1988; 10(10): 100-3
- 45) 尾崎元昭, 他. : 皮膚科紀要. 1979; 74(1,2): 51-5

- 46) Sexton DL, et al. : J Am Med Assoc. 1941; 116(8): 700-1
- 47) 狩野葉子. : アレルギーの臨床. 2001; 21(5): 355-9
- 48) 田代哲男, 他. : 精神神経学雑誌. 1986; 88(6): 441-2
- 49) 久野保夫, 他. : 小児科臨床. 1978; 31(9): 1681-4
- 50) Schain RJ, et al. : Exper Neurol. 1975; 47(3): 509-15 (PMID:1132462)
- 51) Diaz J, et al. : Biol Neonate. 1977; 32(1-2): 77-82 (PMID:901883)
- 52) Thorpe E, et al. : Food Cosmet Toxicol. 1973; 11(3): 433-42 (PMID:4125578)
- 53) Rosssi L, et al. : Int J Cancer. 1977; 19(2): 179-85 (PMID:838519)
- 54) 川崎洋助. : 米子医誌. 1957; 8: 234
- 55) 友枝誠一郎. : 東医大誌. 1958; 14: 621
- 56) 公平勇. : 東京慈恵医大誌. 1959; 65: 989
- 57) Carpenter DC, et al. : Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1977; 18(4): 613-25 (PMID:928959)
- 58) Scalais E. : Dev Pharmacol Ther. 1992; 19(1): 10-8 (PMID:1307341)
- 59) 原三郎, 他. : 臨床薬理学体系. 第4巻, 東京, 中山書店, 1965, 84
- 60) Brunton LL, et al. : Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics. 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2006, 414
- 61) Gruber CM, et al. : J Pharmacol Exper Ther. 1944; 81(3): 254-68
- 62) Krop S, et al. : J Pharmacol Exper Ther. 1946; 88(3): 260-7 (PMID:20274550)
- 63) Weinberg MS, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1966; 9(2): 234-9 (PMID:5969413)
- 64) (社内資料) : PB-Na(NPC-03)のウサギを用いた血管刺激性試験 (2008年10月16日承認、CTD. 2. 6. 6. 7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

注射剤として Phenobarbital Sodium Injection が米国、英国等で販売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

- 新生児けいれん
- てんかん重積状態

【用法及び用量】

〈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。

国名	米国
会社名	BPI Labs, LLC (2023年10月改訂)
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、65mg、130mg 含有する。
効能又は効果	<p>Parenteral</p> <p>a. Sedative. Sedation is obtainable within an hour, and in adequate dosage, the duration of action is more than six hours. Included in the more common conditions in which the sedative action of this class of drugs is desired are anxiety-tension states, hyperthyroidism, essential hypertension, nausea and vomiting of functional origin, motion sickness, acute labyrinthitis, pylorospasm in infants, chorea and cardiac failure. Phenobarbital is also a useful adjunct in treatment of hemorrhage from the respiratory or gastrointestinal tract. Phenobarbital controls anxiety, decreases muscular activity and lessens nervous excitability in hyperthyroid patients. However, thyrotoxic individuals occasionally react poorly to barbiturates.</p> <p>b. Hypnotic, for the short-term treatment of insomnia, since it appears to lose its effectiveness for sleep induction and sleep maintenance after 2 weeks (see CLINICAL PHARMACOLOGY).</p> <p>c. Preanesthetic.</p> <p>d. Long-term anticonvulsant, (phenobarbital, mephobarbital and metharbital) for the treatment of generalized tonic-clonic and cortical focal seizures. And, in the emergency control of certain acute convulsive episodes, e.g., those associated with status epilepticus, cholera, eclampsia, cerebral hemorrhage, meningitis, tetanus, and toxic reactions to strychnine or local anesthetics. Phenobarbital sodium may be administered intramuscularly or intravenously as an anticonvulsant for emergency use. When administered intravenously, it may require 15 or more minutes before reaching peak concentrations in the brain. Therefore, injecting phenobarbital sodium until the convulsions stop may cause the brain level to exceed that required to control the convulsions and lead to severe barbiturate-induced depression.</p> <p>e. Phenobarbital is indicated in pediatric patients as an anticonvulsant and as a sedative, including its preoperative and postoperative use.</p>

用法及び用量	<p>Dosages of barbiturates must be individualized with full knowledge of their particular characteristics and recommended rates of administration. Factors to consider are the patient's age, weight and condition.</p> <p>Suggested doses of phenobarbital sodium for specific indications follow:</p> <p>Pediatric Dosage Recommended by the American Academy of Pediatrics (intended as a guide) Preoperative Sedation: 1 to 3mg/kg IM or IV Anticonvulsion: 4 to 6mg/kg/day for 7 to 10 days to blood level of 10 to 15 mcg/mL or 10 to 15mg/kg/day IM or IV Status Epilepticus: 15 to 20mg/kg over 10 to 15 minutes IV.</p> <p>Adult Dosage (intended as a guide) Daytime Sedation: 30 to 120mg daily in 2 to 3 divided doses IM or IV Bedtime Hypnosis: 100 to 320mg IM or IV Preoperative Sedation: IM only-100 to 200mg 60 to 90 minutes before surgery Acute Convulsions: 20 to 320mg IM or IV, repeated in 6 hours as necessary Parenteral routes should be used only when oral administration is impossible or impractical. Intramuscular injection of the sodium salts of barbiturates should be made deeply into a large muscle and a volume of 5mL should not be exceeded at any one site because of possible tissue irritation. Injection into or near peripheral nerves may result in permanent neurological deficit. After intramuscular injection of a hypnotic dose, the patient's vital signs should be monitored.</p> <p>Subcutaneous administration is not recommended(see CONTRAINDICATIONS).</p>
--------	---

2. 海外における臨床支援情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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、口唇裂、口蓋裂、心奇形^{27)~31)}、大動脈縮窄症等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
- 9.5.2 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。
- 9.5.3 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。
- 9.5.4 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある³²⁾。

9.6 授乳婦

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^{33), 34)}。

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D	Drug 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.

小児等に関する記載

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

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。本剤の主要代謝系は生後 10 日～20 日に完成するとの報告がある³⁵⁾。[7.1 参照]

出典	記載内容
米国添付文書 (PHENOBARBITAL SODIUM- phenobarbital sodium injection BPI Labs LLC 2023年10月)	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). WARNINGS Use in Children Phenobarbital has been reported to be associated with cognitive defects in children taking it for complicated febrile seizures. Labor and Delivery Hypnotic doses of barbiturates do not appear to significantly impair uterine activity during labor. Full anesthetic doses of barbiturates decrease the force and frequency of uterine contractions. Administration of sedative-hypnotic barbiturates to the mother during labor may result in respiratory depression in the newborn. Premature infants are particularly susceptible to the depressant effects of barbiturates. If barbiturates are used during labor and delivery, resuscitation equipment should be available. Barbiturates are additive with other central nervous system depressants administered during 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. While barbiturates are usually reported to have a minimal effect on neonatal behavior, a delayed interest in breastfeeding and a depressed response to auditory and visual stimuli have been noted. Anticonvulsant Use A therapeutic anticonvulsant level of phenobarbital in the serum is 10 to 25 μ g/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 20mg/kg produces blood levels of about 20 μ g/mL shortly after administration.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

参照先

ノーベルファーマ株式会社 医療関係者向け WEB サイト

<https://nobelpark.jp/>

