

# 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

小児用催眠・鎮静・抗けいれん剤

**ワコビタル<sup>®</sup>坐剤15** **ワコビタル<sup>®</sup>坐剤50**  
**ワコビタル<sup>®</sup>坐剤30** **ワコビタル<sup>®</sup>坐剤100**

フェノバルビタルナトリウム坐剤  
WAKOBITAL<sup>®</sup>

剤形	坐剤
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	ワコビタル坐剤 15: 1個中フェノバルビタルナトリウム 15mg ワコビタル坐剤 30: 1個中フェノバルビタルナトリウム 30mg ワコビタル坐剤 50: 1個中フェノバルビタルナトリウム 50mg ワコビタル坐剤 100: 1個中フェノバルビタルナトリウム 100mg
一般名	和名:フェノバルビタルナトリウム 洋名:Phenobarbital sodium
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: 1980年3月4日 薬価基準収載年月日: 1980年12月25日 発売年月日: 1981年1月6日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takata-seiyaku.co.jp">https://www.takata-seiyaku.co.jp</a>

本IFは2019年6月改訂(第16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 <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事、医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において 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医療機器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 IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 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、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	8. 透析等による除去率.....	17
1. 開発の経緯.....	1	<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>18</b>
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	1. 警告内容とその理由.....	18
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	18
1. 販売名.....	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	18
2. 一般名.....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	18
3. 構造式又は示性式.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	18
4. 分子式及び分子量.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19
5. 化学名（命名法）.....	3	7. 相互作用.....	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	8. 副作用.....	24
7. CAS登録番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	27
<b>Ⅲ. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	27
1. 物理化学的性質.....	4	11. 小児等への投与.....	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	27
3. 有効成分の確認試験法.....	4	13. 過量投与.....	27
4. 有効成分の定量法.....	4	14. 適用上の注意.....	28
<b>Ⅳ. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	15. その他の注意.....	28
1. 剤形.....	5	16. その他.....	28
2. 製剤の組成.....	6	<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>29</b>
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	6	1. 薬理試験.....	29
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	2. 毒性試験.....	29
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>30</b>
6. 溶解後の安定性.....	7	1. 規制区分.....	30
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	2. 有効期間又は使用期限.....	30
8. 溶出性.....	7	3. 貯法・保存条件.....	30
9. 生物学的試験法.....	7	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	30
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7	5. 承認条件等.....	30
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	6. 包装.....	30
12. 力価.....	8	7. 容器の材質.....	31
13. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	8. 同一成分・同効薬.....	31
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	8	9. 国際誕生年月日.....	31
15. 刺激性.....	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	31
16. その他.....	9	11. 薬価基準収載年月日.....	31
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>	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.....	31
1. 効能又は効果.....	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	31
2. 用法及び用量.....	10	14. 再審査期間.....	31
3. 臨床成績.....	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	31
<b>Ⅵ. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>	16. 各種コード.....	32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	12	17. 保険給付上の注意.....	32
2. 薬理作用.....	12	<b>XI. 文献</b> .....	<b>33</b>
<b>Ⅶ. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>13</b>	1. 引用文献.....	33
1. 血中濃度の推移・測定法.....	13	2. その他の参考文献.....	33
2. 薬物速度論的パラメータ.....	14	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>34</b>
3. 吸収.....	15	1. 主な外国での発売状況.....	34
4. 分布.....	15	2. 海外における臨床支援情報.....	34
5. 代謝.....	16	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>35</b>
6. 排泄.....	16	1. その他の関連資料.....	35
7. トランスポーターに関する情報.....	17		

## 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鎮静・催眠あるいは抗けいれんの目的で、古くから小児科領域において使われているが、その投薬にあたっては苦味を有することおよび不安、興奮状態の小児への投与には困難が伴うことから経口投与しにくく、一方注射は近年小児科領域では四頭筋拘縮症という後遺症を懸念して避ける方向にある。

和光堂株式会社はこのような情勢を考慮し、フェノバルビタールの経口あるいは注射に代わる製剤について検討した結果、そのナトリウム塩が遊離型と比較して直腸吸収の点で優れていることを確認し、フェノバルビタールナトリウム坐剤を開発した。

本剤は2013年12月に和光堂株式会社から高田製薬株式会社に承継された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) わが国で初めて開発された小児用のフェノバルビタールナトリウム坐剤である。
- (2) 経口投与と同様の血中濃度が得られる。
- (3) 不安・緊張による興奮状態や就眠困難時のように、経口投与が難しい場合にも正確かつ容易に投薬することができる。
- (4) 副作用発現率は1.1%(46例/4257例)、主なものは眠気、ふらつき、下痢などである。

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、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。(24頁参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ワコビタール坐剤 15  
ワコビタール坐剤 30  
ワコビタール坐剤 50  
ワコビタール坐剤 100

#### (2) 洋名

WAKOBITAL SUPPOSITORIES 15  
WAKOBITAL SUPPOSITORIES 30  
WAKOBITAL SUPPOSITORIES 50  
WAKOBITAL SUPPOSITORIES 100

#### (3) 名称の由来

ワ コ:和光堂(ワコウドウ)  
ビタール:フェノバル ビタール  
数 字:1個中のフェノバルビタールナトリウムの量(mg)

### 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)

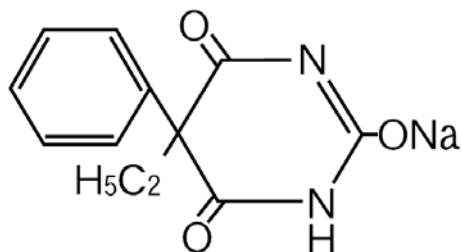
#### (2) 洋名 (命名法)

Phenobarbital sodium(JAN, INN)

#### (3) ステム

バルビツール酸系鎮静催眠剤: -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)**

Sodium 5-ethyl-5-phenyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione (IUPAC)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

該当しない

**7. CAS 登録番号**

57-30-7

### 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、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、ジエチルエーテル又は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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液(1→10)のpHは9.0～11.0である。

#### 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ナトリウム」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

#### 4. 有効成分の定量法

日局「フェノバルビタールナトリウム」の定量法による。

水酸化カリウム・エタノール液による滴定



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 投与経路



直腸



#### (2) 剤形の区別、外観及び性状

##### 1) 区別

坐剤

##### 2) 外観及び性状

品名	ワコビタール坐剤 15	ワコビタール坐剤 30
性状	白色～帯黄白色の 紡錘形の坐剤	白色～帯黄白色の 紡錘形の坐剤
外形	 長さ 約 22.7mm 重さ 約 0.76g 最大径 約 7.5mm	 長さ 約 22.7mm 重さ 約 0.77g 最大径 約 7.5mm

品名	ワコビタール坐剤 50	ワコビタール坐剤 100
性状	白色～帯黄白色の 紡錘形の坐剤	白色～帯黄白色の 紡錘形の坐剤
外形	 長さ 約 23.6mm 重さ 約 0.93g 最大径 約 8.0mm	 長さ 約 25.9mm 重さ 約 1.17g 最大径 約 9.0mm

#### (3) 製剤の物性

溶融温度試験: 基剤が油脂性であるため、日局一般試験法融点測定法の第2法により設定した。

品名	ワコビタール 坐剤 15	ワコビタール 坐剤 30	ワコビタール 坐剤 50	ワコビタール 坐剤 100
溶融温度(°C)	33.5°C～37°C			

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

無菌の製剤ではない。

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ワコビタール坐剤 15: 1 個中フェノバルビタールナトリウムを 15mg 含有

ワコビタール坐剤 30: 1 個中フェノバルビタールナトリウムを 30mg 含有

ワコビタール坐剤 50: 1 個中フェノバルビタールナトリウムを 50mg 含有

ワコビタール坐剤 100: 1 個中フェノバルビタールナトリウムを 100mg 含有

(2) 添加物

添加物（基剤）として、ハードファットを含有する。

品名	ワコビタール 坐剤 15	ワコビタール 坐剤 30	ワコビタール 坐剤 50	ワコビタール 坐剤 100
添加物	ウイテプゾール H-15			

(3) その他

該当資料なし

## 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

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

各種条件下において経時的に性状、溶融温度、含量等を観察、測定した結果、本剤は高湿度下では徐々に分解するが、アルミラミネート袋に入れ冷所で保存すれば、長期間安定であることが確認された。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
冷蔵庫中 (5~10℃)	72 カ月	コンテナ充填 アルミ袋入り	ほとんど変化なし
冷蔵庫中 (5~10℃)	30 カ月	コンテナ充填	ほとんど変化なし
室温 (2~30℃) 明所	30 カ月	コンテナ充填	規格内であるが徐々に含量の低下が認められた。
34℃ RH87%	12 カ月	コンテナ充填	形状的变化あり。 1~2 カ月で含量低下が明白、12 カ月後には開始時の約68~86%に含量低下し分解物が検出された

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 8. 溶出性

該当しない

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品を注意して細片とし、その 15g をとりクロロホルム 60mL 及び水 60mL を加えてよく振り混ぜる。水層をとり、かき混ぜながら希塩酸 10mL を加えるとき、白色の沈殿を生じる。1 時間放置後、沈殿をろ過し水 10mL ずつで 4 回洗い、105℃で 3 時間乾燥するとき、その融点は 174~179℃である。
- (2) (1)で得たる液は、日局一般試験法の定性反応の項のナトリウム塩の定性反応(1)を呈する。

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

フェノバルビタールナトリウム約22mgに対応する量を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れる。内標準溶液25mLを正確に加え、50℃の水浴中で加温して溶かし、10分間振り混ぜた後、冷凍庫で冷却し、基剤を析出させる。これを遠心分離して得た上澄液を、孔径0.45 μmのメンブランフィルターでろ過する。この液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。

別に定量用フェノバルビタールを105℃で2時間乾燥し、その約20mgを精密に量り、内標準溶液25mLを正確に加えて溶かす。この液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μLにつき、次の条件で日局一般試験法の液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するフェノバルビタールのピーク面積の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求める。

$$\begin{aligned} & \text{本品1個中のフェノバルビタールナトリウムの量(mg)} \\ & = \text{定量用フェノバルビタールの量(mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{W}{W_T} \times 1.0947 \end{aligned}$$

ただし、 $W_T$ は試料の採取量(g)、 $W$ は坐剤1個の平均質量(g)

内標準溶液:無水カフェインのメタノール溶液(1→2000)

### 試験条件

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:220nm)

カラム:内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度:40℃付近の一定温度

移動相:pH2.0 の 0.02mol/L リン酸塩緩衝液/メタノール混液(1:1)

流量:フェノバルビタールの保持時間が約 8 分になるように調整する。

### システム適合性

システムの性能:標準溶液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、フェノバルビタールの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性:標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するフェノバルビタールのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.5%以下である。

## 12. 力価

該当しない

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 14. 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

## 15. 刺激性

該当資料なし

## 16. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

小児に対して経口投与が困難な場合の次の目的に用いる。

1. 催眠
2. 不安・緊張状態の鎮静
3. 熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善

### 2. 用法及び用量

フェノバルビタールナトリウムとして、通常小児では1日 4～7mg/kgを標準として直腸内に挿入する。

なお、症状、目的に応じ適宜増減する。

### 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

催眠・鎮静を目的として1施設 37 例について実施した二重盲検比較臨床試験(対照:プラセボ)の概要は以下のとおりである。<sup>1~8)</sup>

投与群	効果判定結果				計	有効率 (%)
	著効	有効	やや有効	無効		
ワコビタール坐剤群	1	12	7	0	20	65.0
プラセボ群	0	4	6	7	17	23.5

催眠・鎮静、抗けいれんを目的として8施設総計 318 例について実施した臨床試験の概要は以下のとおりである。<sup>1~8)</sup>

疾患名 (使用目的)	効果判定結果					計	有効率 (%)
	著効	有効	やや有効	無効	不明		
催眠・鎮静	33	129	20	37	0	219	74.0
抗けいれん	5	67	5	15	7	99	72.7
計	38	196	25	52	7	318	73.6

#### (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

催眠・鎮静を目的として、小児(6カ月～3歳5カ月)37例に対して、フェノバルビタールナトリウム50mg含有の本剤及びプラセボ(対照薬)を用いて、二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性を確認した。

本試験におけるフェノバルビタールナトリウム投与群患児に対する投与量は、3.57mg/kg～7.46mg/kgであった。<sup>3)</sup>

注)本剤の用法・用量は、1日4～7mg/kgを標準としている。

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

中枢神経抑制剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

中枢神経系に対し抑制作用をあらわす。特に大脳皮質の介在ニューロン及び脳幹網様体賦活系を抑制して鎮静作用を示し、更に強く抑制されると自然睡眠に類似した催眠作用を示す。また、大脳皮質運動領を特異的に抑制して強い抗けいれん作用を示し、特に大発作や皮質焦点性てんかん発作を抑える。<sup>9)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ①鎮静・催眠作用

マウスにフェノバルビタールナトリウム 50mg/kg、100mg/kg を直腸内及び経口投与した場合、いずれの投与経路においても、自発運動量の減少、筋の懸垂力低下、正向反射の抑制等の中枢抑制作用を示し、両投与経路間に効力の有意差はなかった。

##### ②抗けいれん作用

マウスにフェノバルビタールナトリウムを直腸内及び経口投与 30 分後にけいれん発現量の Bemegride を皮下注射し、けいれん発現の有無を調べて抑制率を求めたところ、両投与経路間に効力の有意差はなかった。

	投与後 30 分の ED <sub>50</sub> 値(mg/kg)	
	直腸内投与	経口投与
抗 Bemegride けいれん	58	53

#### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

##### ①鎮静・催眠

臨床試験におけるデータによると、フェノバルビタールとして  $3.5\sim 4.3\ \mu\text{g/mL}$  で効果をあらわしている。<sup>7)</sup>

##### ②抗けいれん

文献的には、フェノバルビタールとして  $10\sim 25\ \mu\text{g/mL}$  が必要といわれている。<sup>10)</sup>

臨床試験におけるデータによると、フェノバルビタールとして  $13.97\pm 6.22\ \mu\text{g/mL}$  で、有効率(有効以上)83.3%(25例/30例)の効果を現している。<sup>7)</sup>

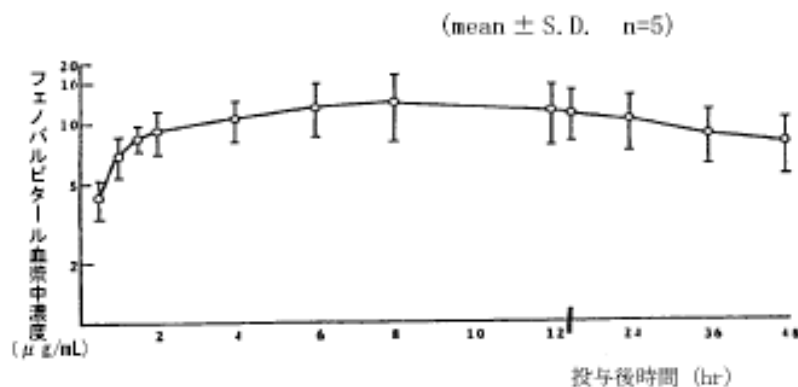
#### (2) 最高血中濃度到達時間

けいれん性疾患患児 5 例に、ワコビタール坐剤 100 (フェノバルビタールナトリウムとして平均  $11.6\text{mg/kg}$ ) を 1 回直腸内投与すると、最高血漿中濃度到達時間は  $7.6\pm 3.0$  時間であった。<sup>10)</sup>

※個人差が大きく、また、承認された用法・用量では  $4\sim 7\text{mg/kg}$  の投与量が標準である。

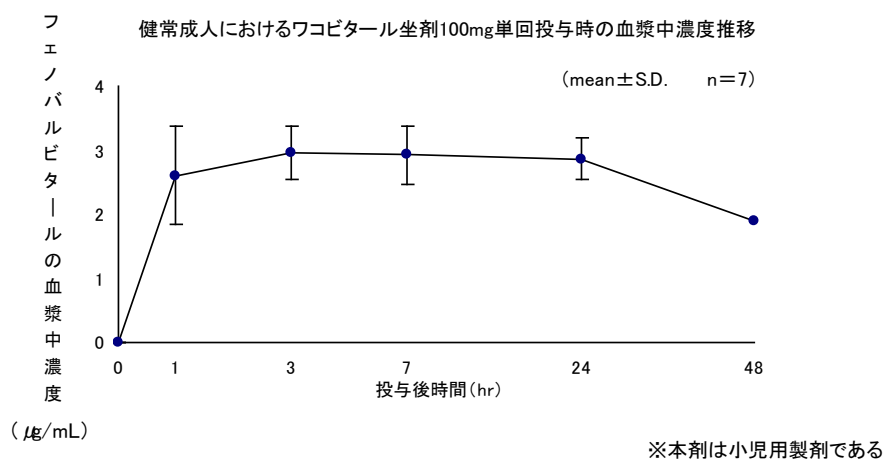
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

①けいれん性疾患患児に、ワコビタール坐剤 100 (フェノバルビタールナトリウムとして平均  $11.6\text{mg/kg}$ ) を単回投与したときの平均血漿中濃度推移<sup>10)</sup>



※承認された用法・用量では  $4\sim 7\text{mg/kg}$  の投与量が標準である

②健常成人 7 名に、ワコビタール坐剤 100 (フェノバルビタールナトリウムとして平均  $1.62\text{mg/kg}$ ) を単回投与したときの血漿中濃度は、投与後 1~3 時間で最高値に達し、以後 24 時間にわたり持続した。(承認時資料:1978 年 12 月)



(4) 中毒域

40～45 µg/mL 以上

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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 (2.薬物速度論的パラメータ (8)その他 参照)

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし (2.薬物速度論的パラメータ (8)その他 参照)

(4) 消失速度定数

該当資料なし (2.薬物速度論的パラメータ (8)その他 参照)

(5) クリアランス

該当資料なし (2.薬物速度論的パラメータ (8)その他 参照)

(6) 分布容積

該当資料なし (2.薬物速度論的パラメータ (8)その他 参照)

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(参考) 約 45%<sup>11)</sup>

## (8) その他

(参考)<sup>12)</sup>

8歳から20歳のでんかん患者に単回直腸投与した際の薬物動態パラメータ

平均 投与量	吸収速度 定数(hr <sup>-1</sup> )	バイオアベ イラビリティ	消失速度 定数(hr <sup>-1</sup> )	クリアランス (L/hr・kg)	分布容積 (L)	分布容積 (L/kg)
14mg/kg	0.57 ± 0.18	0.80 ± 0.16	9.7×10 <sup>-3</sup> ± 3.3×10 <sup>-3</sup>	5.3×10 <sup>-3</sup> ± 1.6×10 <sup>-3</sup>	13.0 ± 6.0	0.56 ± 0.10

(1 コンパートメント解析、n=5、Mean±S.D.)

※上記消失速度定数より算出した半減期は約71時間である。

## 3. 吸収

吸収部位:直腸

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)<sup>13)</sup>

フェノバルビタールを含む抗てんかん薬で治療を受けていた女性てんかん患者8人の分娩後3～32日のフェノバルビタール母体血清中濃度は19.3±14.5 μg/mLで、母乳中濃度は10.4±10.8 μg/mL、M/P値(母乳中濃度(M)と血漿中濃度(P)の存在比)は0.459±0.249(平均±S.D.)であった。

### (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

該当資料なし

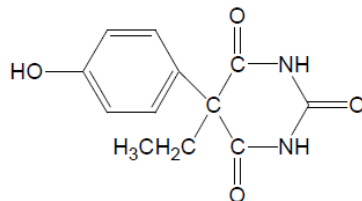
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(参考)<sup>14)</sup>

肝臓で酸化的水酸化を経て代謝され、不活性な代謝物である p-hydroxyphenobarbital を生ずる。



### (2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(参考)<sup>15)</sup>

フェノバルビタールは、CYP2B、CYP2C1、CYP2C9、CYP3A4 の各分子種を誘導することが知られている。

### (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

該当資料なし

(参考)<sup>16)</sup>

代謝物 p-hydroxyphenobarbital には薬理活性がないことが実験動物で認められている。

### (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)

投与量の約 25%は未変化体のまま尿中に排出され、約 75%はP-ヒドロキシ代謝物とそのグルクロン酸および硫酸抱合体として尿中に排泄される。<sup>14)</sup>

排泄は腎から緩慢に行われ、排泄率は 24 時間で約 14%である。<sup>17)</sup>

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (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

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. 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）、アスナプレビル、ダクラタスビル、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・コビシスタット、リルピビリン、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、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、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、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、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、ソホスブビル・ベルパタスビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）
4. 妊婦（「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 新生児・低出生体重児〔生後 5 日までの新生児では、直腸よりの吸収が極めて微量のことがある。しかし、吸収されたときは半減期が極めて長い。〕
- (2) 高齢者、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。〕<sup>18)</sup>

## 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、てんかんの治療に用いる場合以外は、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。（「Ⅷ. 8. 副作用(2) 重大な副作用」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、本剤投与中の患者の行動には十分注意すること。

## 7. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。<sup>19)</sup>

### (1) 併用禁忌とその理由

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 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。
リルピピリン エジュラント リルピピリン・テノホビル ジソプロキシ シル・エムトリシタピン コムプレラ配合錠	リルピピ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。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A) 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
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	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 ビクトルビ配合錠	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	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。	
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 スタリビルド配合錠	エルビテグラビル及びコビス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・リルピビリン ジャルカ配合錠	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。



(2) 併用注意とその理由

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。 <sup>注)</sup>	(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) これらの薬剤の血中 濃度が低下すること がある。 <sup>注)</sup>	(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。 <sup>注)</sup>	(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、 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。 <sup>注)</sup>	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、 フレカイニド		
ラモトリギン、 デフェラシロクス、 カナグリフロジン	これらの薬剤の血中濃度 が低下することがある。 <sup>注)</sup>	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		機序不明
アピキサバン		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	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。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
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。
アセタグラミド	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、又はアセタグ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ことが考えられている。
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

4,257 症例について行った調査の結果、副作用が報告されたのは 46 例(1.1%)62 件であった。その症状は、精神神経系症状(眠気、ふらつき等)45 件(1.06%)、消化器症状(下痢、軟便等)10 件(0.23%)、発疹 3 件(0.07%)、肛門部痛 2 件(0.05%)、尿失禁、AST(GOT)・ALT(GPT) 上昇が各 1 件(0.02%)であった。[承認時及び承認時以降の副作用調査時]

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

- 1) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)<sup>20)</sup>、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、更にリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) **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) **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)、 $\gamma$ -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 (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

その他の副作用			
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症 <sup>注1)</sup>			猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血 液 <sup>注2)</sup>			血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝 臓 <sup>注3)</sup>		AST (GOT) ・ ALT (GPT) ・ $\gamma$ -GTP 上昇等の肝機能 障害	黄疸
腎 臓 <sup>注4)</sup>			蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、ふらつき	脱力感、運動失 調、精神機能低下	アステリキシス(asterixis) <sup>21)22)</sup> 、眩 暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、 構音障害、知覚異常、興奮、多動
消 化 器	下痢		食欲不振
骨 ・ 歯			くる病 <sup>注5)</sup> 、骨軟化症 <sup>注5)</sup> 、歯牙 の形成不全 <sup>注5)</sup> 、低カルシウム 血症 <sup>注2)</sup>
内 分 泌 系			甲状腺機能検査値(血清T <sub>4</sub> 値 等)の異常 <sup>1)</sup>
そ の 他 <sup>注4)</sup>			血清葉酸値の低下、ヘマトポル フィリン尿、発熱

注 1) 投与を中止すること。(太字)

注 2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(太字)

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。(太字)

注 4) 連用によりあらわれることがある。(太字)

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。(太字)

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(承認時及び承認時以降の副作用調査時)

副作用の種類	副作用発現件数(%)
精神神経系	45(1.06)
眠気	23(0.54)
ふらつき	15(0.35)
倦怠感・脱力感	3(0.07)
精神機能低下	2(0.05)
運動失調	2(0.05)
消化器系	10(0.23)
下痢	6(0.14)
軟便	2(0.05)
悪心・嘔吐	1(0.02)
腹痛	1(0.02)
過敏症	3(0.07)
発疹	3(0.07)
その他	4(0.09)
肛門部痛	2(0.05)
尿失禁	1(0.02)
GOT・GPT 上昇	1(0.02)

#### (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

(承認時及び承認時以降の副作用調査時)

抗けいれんの目的でワコピタル坐剤を投与する場合、他の抗けいれん剤(フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、ジアゼパム等)を併用することが多く、副作用の発現(ねむけ、ふらつき等)はやや高率であった。

・使用目的別副作用発現状況

使用目的	症例数	副作用の有無		副作用発現率 (%)
		有	無	
催眠・鎮静	1918	10	1908	0.52
抗けいれん	2214	36	2178	1.63
計	4132	46	4086	1.11

・併用薬有無別副作用発現状況

併用薬	症例数(%)	副作用発現数(%)	
		症例数	件数
有	2626(61.7)	42(1.6)	557(2.2)
無	1617(38.0)	4(0.2)	5(0.3)
不明	14(0.3)	0	0
合計	4257(100.0)	46(1.1)	62(1.5)

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」に以下の記載あり。

### 【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ピツール酸系化合物に対して過敏症の患者

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹の過敏症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

本剤は小児用の製剤である。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は小児用の製剤である。

- (1) 妊娠中に単独、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。<sup>23)</sup>
- (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

該当記載事項なし

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

## 13. 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  $\mu$ 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。

#### 14. 適用上の注意

##### 投与経路

本剤は直腸内投与のみに使用し、経口投与はしないこと。

#### 15. 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。<sup>24)</sup>
- (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（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。

#### 16. その他

該当資料なし



## 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

(参考)<sup>25)</sup> LD<sub>50</sub> 値(フェノバルビタール)mg/kg

動物	投与方法	経口	皮下	腹腔内	静脈内
	マウス		325	—	340 235
ラット		660	200	190	—
家兎		—	—	—	185

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性:

ウサギにワコビタール坐剤(50、100)を1日1回1週間直腸内に連続投与して、投与局所に対する影響を観察したところ、無処置対照群と比較して、直腸粘膜及び肛門周囲皮膚に異常は認められなかった。

## 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<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

有効成分：劇薬、向精神薬、習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(外箱等に表示)

### 3. 貯法・保存条件

気密容器に入れ、冷所保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (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)



#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

3年間の副作用調査の実施

### 6. 包装

製剤	包装
ワコビタール坐剤 15	50個(5個×10)
ワコビタール坐剤 30	50個(5個×10)
ワコビタール坐剤 50	50個(5個×10)
ワコビタール坐剤 100	50個(5個×10)

## 7. 容器の材質

	中袋	コンテナ
材質	ポリエチレンと金属の複合材質	ポリ塩化ビニルとポリエチレンの複合材質
主たる材質	ポリエチレン	ポリ塩化ビニル

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分:フェノバル、エリキシル、ルピアール

同効薬:ジアゼパム、抱水クロラール

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	ワコビタール 坐剤 15	ワコビタール 坐剤 30	ワコビタール 坐剤 50	ワコビタール 坐剤 100
製造販売 承認年月日	1980年3月4日	1980年3月4日	1980年3月4日	1980年3月4日
承認番号	15500AMZ00201	15500AMZ00202	15500AMZ00203	15500AMZ00204

## 11. 薬価基準収載年月日

1980年12月25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

該当しない

## 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

本剤はフェノバルビタールナトリウムを成分とする坐薬であり、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日)に基づき、投薬量は1回14日分を限度とされている

## 16. 各種コード

販売名	ワコビタール 坐剤 15	ワコビタール 坐剤 30	ワコビタール 坐剤 50	ワコビタール 坐剤 100
HOT(9桁)番号	100576902	100578302	100580602	100582002
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	1125700J1025	1125700J3028	1125700J4032	1125700J5039
レセプト電算コード	661120007	661120008	661120009	661120006

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 根岸宏邦他：小児科臨床 **31**(5)853 (1978)
- 2) 美濃 真他：小児科臨床 **31**(5)857 (1978)
- 3) 加藤英夫他：小児科臨床 **31**(7)420 (1978)
- 4) 中島春美：小児科臨床 **31**(7)426 (1978)
- 5) 遠藤晴久他：小児科臨床 **31**(8)687 (1978)
- 6) 菊池辰夫他：小児科臨床 **31**(8)698 (1978)
- 7) 有泉基水他：小児科臨床 **33**(8)698 (1980)
- 8) 竹重博子他：小児科臨床 **34**(7)1659 (1981)
- 9) 熊谷洋他：“臨床薬理学大系第1巻” 中山書店(1965)pp. 88~103, 1965
- 10) 三浦寿男他：小児科臨床 **32**(4) 671 (1979)
- 11) 吉岡一他：“小児薬物治療” 南江堂(1984)pp. 262
- 12) 松倉誠他：小児科臨床 **34**(7)1703 (1981)
- 13) 菅原和信他：“薬剤の母乳への移行” 南山堂 (1984)pp. 36
- 14) American Society of Health-System Pharmacists :AHFS DrugInformation **97**(American Hospital Formulary Service) pp. 1632-1634, 1997
- 15) 砂押涉他：小児内科 **31**(4) 474 (1999)
- 16) 鈴木徳治他：薬局 **23**(2) 165 (1972)
- 17) 厚生省薬務局・監修： JP DI 1991 日本薬局方医薬品情報 (薬業時報社) , pp. 939-944, 1991
- 18) 有田忠司他：精神医学, **27** (11) : 1297, 1985.
- 19) 岩橋和彦他：臨床精神薬理, **1** (7) : 721, 1998.
- 20) 松本鐮一他：皮膚科の臨床, **12** (11) : 973, 1970.
- 21) 金山隆夫他：精神神経学雑誌, **83** (7) : 448, 1981.
- 22) 竹下久由他：精神医学, **26** (12) : 1299, 1984.
- 23) A. V. Delgado-Escueta, et al. : NEUROLOGY, **42** (Suppl 5) : 149, 1992.
- 24) 久野保夫他：小児科臨床, **31** (9) : 1681, 1978.
- 25) Spector,W.S.:Handbook of Toxicology,1,180 (1956)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

フェノバルビタール坐剤は、PDR(1998)、Rote Liste(1992)に記載なし。

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

### **XIII 備考**

#### **1. その他の関連資料**

該当資料なし

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1