

【資料3】 フェノバルビタール

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(商品名)	医薬品名:フェノバルビタール
b. 剤形	静脈注射
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か?	いいえ?
d. 対象年齢	未熟児・新生児から成人まで
e. 効能・効果、対象疾患	痙攣の大発作と部分発作、小児の熱性痙攣、鎮静、体質性黄疸の治療、慢性の胆汁うっ滞 〔新生児の疾患〕 新生児痙攣、未熟児頭蓋内出血の予防、新生児離脱症候群の鎮静、正期産新生児仮死の予後の改善
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?) 新生児に限定すれば	Rennie JM & Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. Curr Opin Neurol 2003; 16: 177-181 の総説によれば、正期産新生児で1000生産児に対して2-3人、未熟児では1000に対して10-15人である。 平成13年の全国の出生数は約117万人で、未熟児が約9%であるので $1170 \times 0.91 \times 2.5 + 1170 \times 0.09 \times 12.5 = 3978$ 新生児に限定すれば、5万例は超えない。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・開発企業	ノーベルファーマ株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	添加物を含まない静脈注射用フェノバルビタール
c. 海外での開発・販売企業	Phenobarbital sodium injection, USP (Elkins-Sinn, Inc.)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	なし(筋肉注射薬として、フェノバルとフェノバルビタール注がある):フェノバル(クロルブタノールとグリセリンジエチルエーテルを添加)、フェノバルビタール注(pH 9.0-11.0, 浸透圧比 約36、ベンジルアルコールとプロピレングリコールを添加)
b. 効能・効果、対象疾患	不安緊張状態の鎮静、てんかん痙攣発作(強直間代発作、焦点発作)、自律神経発作、精神運動発作
c. 用法・用量	成人用量・用法のみ記載
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	
e. その他の問題点	筋肉内注射時:筋肉内注射にあたって、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) 神経走行部位をさけるように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が望ましい。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
f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるか	未熟児・新生児への筋肉注射の影響、有害な添加物の吸収の影響、筋肉注射薬を静脈注射薬に使用した時の問題点
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数カ国について)	
米国の状況	
Physician's Desk Reference 57 ed. 2003, pp1280	商品名のみ記載 Phenobarbital sodium injection, USP (Elkins-Sinn, Inc.)
5. エビデンス	

a. Cochrane Library での検索	2003 Issue 3 検索式: MeSH; neonatal seizure 検索結果: CDSR (1 hits, 3058 total) Complete reviews (2 hits, 1519 total) 1) Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia DARE (1 hit, 4123 total) 検索式: MeSH; phenobarbital AND intravenous 検索結果: CDSR (10 hits, 3058) 検索式: phenobarbital AND neonate 検索結果: CDSR (9 hits, 3058) 1) Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants 2) Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. Protocols (1 hits, 1304) Abstracts of quality assessed systemic reviews (1 hits, 3323) CENTRAL (4 hits, 375143 total) Reference (6 hits, 329117 total) 1) Shankaran S et al. The antenatal Phenobarbital for the prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. Am J Obstet Gynec 1986; 154: 53-7. 2) Morales WJ. et al. Prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered Phenobarbital. Obstet Gynec 1986; 68: 295-9. 3) Koch S et al. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. 4) del Castillo ED et al. Effect of minimal doses of Phenobarbital on bilirubinemia in the newborn infant [Spanish]. Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico 1976; 33: 131-6.
A. 雑誌情報	ランダム化比較試験を用いた文献
タイトル(日本語)	正期産新生児の重症仮死に対する高用量フェノバルビタール療法のランダム化および3歳までの前方視的研究
タイトル(英語)	High-dose Phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with 3-year follow up.
著者名	Hall RT, Hall FK, Daily DK
雑誌名、年号; 巻: 頁	J Pediatr 1998; 132:345-348
B. 構造化抄録	
目的	正期産新生児重症仮死に対する高用量のフェノバルビタール療法の新生児期での痙攣の頻度と神経予後への効果
研究デザイン	ランダム化比較、前方視的研究
研究施設	The Children's Mercy Hosp., 2041 Gillham Road, Kansas City, Mo 64108, USA
対象患者	(1) 初回の動脈血液ガスで Base deficit 15mEq/L 以下でかつ pH 7 以下 (2) 5分アプガースコアが3点以下 (3) 生後10分までに自発呼吸がでない 以上のどれかのエントリー条件をもつ正期産新生児
介入	フェノバルビタール 40mg/kg を1時間かけて静脈注射 治療群 15人 非治療群(痙攣出現時のみフェノバル投与) 16人
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	Continuous variable: Student t test, The Wilcoxon rank sum test Categorical variable: chi-square and the Fisher Exact Test
結果	痙攣は、治療群で 9/15, 非治療群 14/16 (p = 0.11) 3歳での予後 正常者は、治療群で 11/15, 非治療群で 6/16 (p = 0.003)

結論	フェノバルビタールでの治療は、痙攣の頻度を 27%減少させ、3 歳での神経予後を改善した。
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説ガイドラインにおける記載	
教科書名、版、著者名、発行年、記載ページ	記載内容のサマリー
a. Textbook of Neonatology, 2 nd , NRC Roberton, Churchill Livingstone, 1992, 1236	20mg/kg(静脈注射 or 筋肉注射) 初回負荷し、12 時間後から 6mg/kg(経口)維持投与 1 日 1 回 (薬物モニタリング必要)
b. Neonatology, fifth ed, Avery GB, Flecher MA, MacDnald MG, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 1559	20mg/kg(静脈注射、筋肉注射) 初回負荷し、12 時間毎 2.5mg/kg を 12 時間毎の維持投与、仮死と肝機能障害児は 1-2mg/kg を 12 時間毎の維持投与 (1 週間毎の薬物モニタリングあるいは臨床的に必要時) 他の薬物の代謝酵素誘導、高用量で呼吸と中枢神経系の抑制 治療閾値: 痙攣 20-40 μ g/mL、高ビリルビン血症 15 μ g/mL
c. Pediatric Pharmacology, 2 nd , SJ Yaffe & JV Aranda, WB Saunders Company, 1992, 184-185	Andre M & Vert P: 19 Anticonvulsants in the newborn infant. のフェノバルビタールの箇所を全訳し、後頁に記載した。 (資料 4)
d. Current Pediatric Therapy, 16 th , Gellis & Kagan, WB Saunders Company, 1999, 303-304	新生児痙攣に対して、負荷量 20mg/kg で、維持量 3-4mg/kg にして、一般に有効血中濃度は 16-40mg/L である。
e. Textbook of Pediatrics, RE Behrman, RM Kliegman and HB Jenson, 16 th , WB Saunders Company, 2000, 2278	鎮静、鎮痛、抗痙攣、麻酔として使用 【抗痙攣剤】負荷投与量: 小児と成人、15-20mg/kg, 維持: 新生児、3-4mg/kg/日 (12-24 時間で); 小児、5-6mg/kg/日 (12-24 時間で); 成人、1-3mg/kg/日 (12-24 時間で) 【鎮静】小児: 1 回 2mg/kg で 【高ビリルビン血症】小児: 3-8mg/kg/日 (12-24 時間で) 成人: 100-200mg/日 (12-24 時間で) 注意) 有効な投与のために点滴投与、幼児・小児: 30mg/分以内での投与、成人 60mg/分以内での投与
f. Care of the high-risk neonate, MH Klaus and AA Fanaroff, fifth ed, WB Saunders Company, 2001, 563	GABA 受容体に結合して、GABA の活性を上げる。負荷投与量: 15-20mg/kg, それかた 24 時間毎に 3-5mg/kg/日 重要な副作用: 低血圧、皮疹、巨赤芽球性貧血、肝炎、呼吸抑制 考慮すること: 長期使用で CYP の分子種の誘導作用のため、ritonavir, saquinavir, delavirdine, warfarin, chloramphenicol, β -blockers, theophylline, corticosteroid の血中濃度を下げる。Chloramphenicol はフェノバルビタールの代謝を阻害する。有効血中濃度: 15-40mg/L、>40mg/L で中毒作用増加する。
g. NICU マニュアル 第3版、新生児医療連絡会 編 2001, 542	初回量 15-20mg/kg IV (リナーゼン) 維持量 2.5-5.0mg/kg/日 IV (リナーゼン)
h. Pediatric Dosage Handbook, 8 th , CK Taketomo, JH Hoddig and DM Kraus, 2001-2002, 162-164	抗痙攣剤: 痙攣重責: 【負荷量】新生児: 15-20 mg/kg を単回あるいは 2 回で投与、幼児・小児・成人: 15-18 mg/kg を単回あるいは 2 回で投与、一般に最高の負荷量 20 mg/kg 注) 患者によっては、痙攣が止まるまで 15-30 分毎に 5 mg/kg を追加投与あるいは総投与量 30 mg/kg までとする。人工呼吸器を用意する。 【維持量】維持投与は、負荷投与から 12 時間後から始める。 新生児: 3-4 mg/kg 1 日 1 回、血中濃度を測定し、もし必要なら 5 mg/kg に増量(治療第 2 週までに) 幼児: 5-6 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて 小児: 1-5 歳: 6-8 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて 5-12 歳: 4-6 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて >12 歳と成人: 1-3 mg/kg 1 日 1-2 回に分けて 小児: 催眠; ベットサイドで 3-5 mg/kg 術前投与; 1-3 mg/kg 術前 1-1.5 時間前に 成人: 催眠; ベットサイドで 100-320 mg 術前投与; 100-200 mg 術前 1-1.5 時間前に

	【投与方法】幼児と小児は 30 mg/分、60kg 以上の成人は 60mg/分で、1mg/kg/分より速く投与しない。血管外への漏れは避ける。 【モニタリング】中枢神経症状、痙攣の程度、肝機能、末血一般、腎機能、血中濃度、「静脈注射で使用」呼吸数、心拍数、血圧、「高ビリルビン血症」ビリルビン（総と直接） 【薬物相互作用】チトクローム P450 の CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A3/4 と CYP3A5-7 を誘導する。
5-2. エビデンスとして重要な論文と記載内容	
対象とする年齢の PK データ 5-1(h) みかけの分布容積:新生児;0.8-1 L/kg, 幼児;0.7-0.8 L/kg, 小児;0.6-0.7 L/kg 半減期:新生児;45-200 hours, 幼児;20-133 hours, 小児;37-73 hours, 成人;53-140 hours タンパク結合率:35-50% 新生児は減少する 代謝:肝での水酸化とグルクロン酸抱合 排泄:20-50%は尿中へ未変化体で排泄、尿のアルカリ化あるいは活性炭の多数回投与でクリアランス増加 透析:中程度 (20-50%) 血中濃度:治療域;15-40 mg/L (SI, 65-172 mol/L), 潜在的な中毒域;> 40 mg/L (SI, > 172 mol/L), 昏睡;> 50 mg/L (SI, > 215 mol/L), 潜在的致死域;> 80 mg/L (SI, > 344 mol/L)	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A. 雑誌情報	
タイトル(日本語)	新生児痙攣の治療におけるフェノバルビタールのフェニトインに対する比較
タイトル(英語)	Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizure
著者名	Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al.
雑誌名、年号;巻:頁	N Engl J Med 1999; 341: 485-9
B. 構造化抄録	
目的	新生児痙攣に一般に使用されるフェノバルビタールとフェニトインの効果を比較する
研究デザイン	ランダム化比較
研究施設	The Magee Women's Hospital in Pittsburgh (1990-1995)
対象患者	脳波で確認された新生児痙攣の 59 名、肺、肝、心疾患を持った児は除外した。それらはランダムにフェノバルビタール投与群 30 例とフェニトイン投与群 29 例に分けた。
介入	両薬剤は、5-15 分で 1 日一度静脈注射して、遊離薬物血中濃度をフェノバルビタールは 25mg/L, フェニトインを 3mg/L に保った。
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	The chi-square and the Fisher's Exact Test Intention-to-treat analysis
結果	痙攣のコントロールは、フェノバルビタール群で 13/30 (43%)、フェニトイン群で 13/29 (45%) P = 1.00 フェノバルビタールを最初に使用して、次にフェニトインを使用してコントロールできたのが 17(57%)、フェニトインを先に使用して、次にフェノバルビタールを使用してコントロールできたのが 18(62%) P = 0.69
結論	フェノバルビタールとフェニトインが効果は同じ程度で、それぞれの単独投与では新生児痙攣の半分以下への効果しかない。ランダム化比較試験を用いた文献
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
現場での必要性	添加物の入った筋注製剤しかないため、安全な静注用製剤が必要である。日本未熟児新生児学会薬事委員会の調査でも優先順位が高い。Rennie JM & Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. 2003; 16: 177-181. での記載で見られるように、フェノバルビタールは新生児痙攣の第一選択薬であり、その痙攣の約 1/3 に効果がある。
開発が行われなかった理由	静注フェノバルビタールは 2 年前にオーファン承認まで受けたあとで米国のメーカー倒産のあおりでワイスの発売ができなかった
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	添加物を含有しない。有効で安全な製剤を開発することが必要である。昭和59

	年まで、第一製薬より「リナーセン注射用」という販売名で、注射用フェノバルビタールナトリウム(凍結乾燥品)が市販されていましたが、営業的な理由により販売中止されています
安全性・有効性の確認のための 臨床試験	負荷投与量および維持投与量は、教科書レベルで一定の記載がなされている。また、有効血中濃度も決められており、小集団での PK の確認で可能と考えられる。
8. 現在までの働きかけとそれに対する対応	
私の働きかけ先	反応
ノーベルファーマ株式会社	添加物を含有しない静注薬の開発