

要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	未定 (フェノバルビタールナトリウム)
	関係企業	<u>ノーベルファーマ株式会社</u>
	剤型・規格	<u>1 バイアル中に下記を含有する静注用凍結乾燥製剤</u> 有効成分：フェノバルビタールナトリウム 274mg <u>(フェノバルビタールとして 250mg。添加物は含まない。)</u>
	効能・効果	<u>てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制</u> 注：NPC-03 は、国内では未承認であるが、新生児けいれんに対して平成 17 年 3 月 24 日に指定を受け、今後、医師主導治験において効能・効果を確認予定（治験届出書：平成 17 年 9 月 13 日）
	用法・用量	<u>通常、小児ではフェノバルビタールとして 10～20mg/kg を 100mg/分の投与速度で静注する。</u>
	対象年齢	<u>小児</u> 乳幼児（28 日から 23 ヶ月） 児童（2 歳から 11 歳） 青少年（12 歳から 16 又は 18 歳） (医薬審第 133 号（平成 12 年 12 月 15 日）「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」より)

	その他	同一成分の国内承認製剤の関連する効能・効果及び用法・用量 1. 10%フェノバルビタール注「マルコ」：筋注、皮下注用 1) 効能・効果 ・てんかんの痙攣発作 - 強直間代発作（全般痙攣発作、大発作） - 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 2) 用法・用量 フェノバルビタールナトリウムとして、通常成人 1 回 50～200mg（1 回 1/2～2mL）を 1 日 1～2 回、皮下または筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. ルピアール坐剤、ワコビタール坐剤：直腸内投与 1) 効能・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。 ・熱性けいれんおよびてんかんのけいれん発作の改善 2) 用法・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 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。
	別添 1 の類型	1) に該当する。

2. 欧米 での承認 状況	承認取得国 及び承認年 月日	アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスで承認取得済み。 いずれの国も承認日不明
	販売名	アメリカ： Luminal (Phenobarbital Sodium Injection USP), Phenobarbital Sodium Injection USP, Phenobarbital Sodium イギリス： Phenobarbital Sodium ド イ ツ： Luminal Injektionslösung (Phenobarbital Natrium) フランス： Gardenal Formes Injectable
	関係企業名	アメリカ ・ Luminal* Sodium (Abbott Laboratories) ・ Phenobarbital Sodium Injection, USP (Wyeth pharmaceuticals) など
	剤型・規格	Luminal* Sodium 水 10%、アルコール 10%、プロピレングリコール 67.8%含む特 殊溶液にフェノバルビタールナトリウムを 1mL あたり 60 ある いは 130mg 含有する滅菌注射用製剤。 Phenobarbital Sodium Injection, USP アルコール 10%、プロピレングリコール 75%含む特殊溶液にフ ェノバルビタールナトリウムを 1mL あたり 30、60 あるいは 130mg 含有する滅菌カートリッジ製剤。

効能・効果	Luminal®Sodium ・催眠 ・鎮静 ・てんかんの抗けいれん（全身性強直間代性発作及び皮膚焦点発作）。てんかん重積等、急性のけいれんの緊急時の対応にも使用される。 Phenobarbital Sodium Injection, USP ・催眠 ・鎮静 ・麻酔前処置 ・てんかんの抗けいれん（全身性強直間代性発作及び皮膚焦点発作）。てんかん重積等、急性のけいれんの緊急時の対応にも使用される。
用法・用量	Luminal®Sodium 成人への投与は平均 100mg から 320mg の範囲である。 てんかん様重積状態、精神異常、著しい興奮状態の患者や不眠を有する精神病患者では増量が必要な場合があるが、24 時間以内の総投与量が 600mg を超えない。 Phenobarbital Sodium Injection, USP <u>小児</u> 術前の鎮静：1～3mg/kg を筋注又は静注 抗けいれん：4～6mg/kg/日を 7～10 日で血中濃度 10～15µg/mL 又は 10～15mg/kg/日筋注又は静注 てんかん様重積状態：15～20mg/kg を静注 <u>乳児</u> 抗けいれん：初期用量 15～20mg/kg 筋注又は静注により血中濃度 20µg/mL になる。 <u>成人</u> 日中の鎮静：1 日 30～120mg を 2～3 回に分けて筋注又は静注 就寝時の不安：100～320mg を筋注又は静注 術前の鎮静：手術 60～90 分に 100～200mg を筋注 急性けいれん：200～320mg を筋注又は静注、必要に応じて 6 時間以内に繰り返し投与する。 <u>（アメリカの医薬品集である Martindale には新生児けいれんに対する記載あり。）</u>

	対象年齢	<u>小児及び成人</u> 小児の分類 ・乳幼児（28 日から 23 ヶ月） ・児童（2 歳から 11 歳） ・青少年（12 歳から 16 又は 18 歳） （小児の年齢については、ICH E11 で合意された事項を基準に記載した。）
	その他	

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	①に該当する。
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて 1. 各国の承認状況 アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスにおいて、小児のてんかん全身性強直間代性発作、部分発作、あるいはてんかん様重積状態の治療に、静注用（筋注用）フェノバルビタールナトリウム製剤の使用が承認されている。日本においては、フェノバルビタールナトリウム坐剤が小児の「熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善」の効能・効果を取得している。筋注・皮下注製剤（10%フェノバルビタール注「マルコ」）はてんかんの痙攣発作の効能・効果を持つが、小児の用法・用量の記載がない。 2. ガイドライン 日本神経学会のガイドラインでは、ベンゾジアゼピン系薬剤さらにフェニトイン投与で無効なてんかん様重積状態の治療に、フェノバルビタールの静注が推奨されている。 3. 教科書への記載 てんかん様重積状態に対するフェノバルビタールの静注の治療については、以下の教科書に記載がある。いずれも、てんかん様重積状態においては、ベンゾジアゼピン系薬剤あるいはベンゾジアゼピン系薬剤、フェニトイン投与で効果が認められない場合に、投与される。 ・Cecil Essentials of Medicine, 6th edition ・Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition ・Harrison's Internal Medicine, 16th edition	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	①に該当する。
	別添2 (イ) ②の該当性 について	
	別添2 (イ) ③の該当性 について	
	評価理由： てんかん様重積状態の持続は、対処を誤ると後遺症を残したり患者の生命を脅かす。(森竹浩三. 総合臨床 2002;51(5)1063-4) てんかん様重積状態による死亡率は 2～10%といわれている。(辻 貞俊, 赤松直樹. 臨床神経 2001;41:1099) てんかん様重積状態の持続は神経学的後遺症を残す要因になるため、その治療は非常に重要であり、できるだけ速やかにけいれんを完全に抑制し、かつ再発が起こらないように維持することが必要とされている。治療で抑制されず高齢者で 38%、成人で 14%、小児で 2.5%が死亡するとの報告がある。 (DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1995;12(4):316-25)	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

4. (2) 小児科領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) ①の該当性について	①に該当する。
	別添2 (ウ) ②の該当性について	
	別添2 (ウ) ③の該当性について	
	評価理由： ①日本神経学会のガイドラインでは、ベンゾジアゼピン系薬剤さらにフェニトイン投与で無効なてんかん様重積状態の治療には、フェノバルビタールの静注が推奨されているにもかかわらず、静注剤がない。 ②フェノバルビタール筋注・皮下注製剤を静注に転用している現状がある。 ③フェノバルビタール製剤の添加物の安全性への懸念がある（ノーベルファーマ株式会社にて開発中の静注用フェノバルビタール製剤については、医薬品添加物が全く使用されていない）。 ④筋注・皮下注投与では、局所の障害が起こりえる。 ⑤小児に適応がある坐剤は、投与量の調節が難しい。 （河田 興、大久保賢介、伊藤 進. フェノバルビタール（静注）の新生児けいれんに対する治療. 薬局 2005;56(9):2602-8)	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
5. 優先度	有効成分中の 6 位	

6. 参考 情報	
7. 連絡 先	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等 担当者：大澤真木子、林 北見 所属：東京女子医科大学小児科 連絡先： 住所 東京都新宿区河田町 8-1 電話番号 03-3353-8112 内 37308 FAX 番号 03-5379-1440 E-mail mosawa@ped.twmu.ac.jp