

## 医薬品インタビューフォーム

<p>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></p> <p>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</p>	<p>催眠・鎮静・抗けいれん剤</p> <p><b>ルピアル®坐剤 25</b> <b>ルピアル®坐剤 50</b> <b>ルピアル®坐剤 100</b></p> <p>LUPIAL SUPPOSITORIES (フェノバルビタールナトリウム坐剤)</p>
--	--

剤形	坐剤
規格・含量	<p>ルピアル®坐剤 25 : 1個中にフェノバルビタールナトリウム 25mg を含有する。</p> <p>ルピアル®坐剤 50 : 1個中にフェノバルビタールナトリウム 50mg を含有する。</p> <p>ルピアル®坐剤 100 : 1個中にフェノバルビタールナトリウム 100mg を含有する。</p>
一般名	<p>和名：フェノバルビタールナトリウム (JAN)</p> <p>洋名：Phenobarbital sodium (JAN、INN)</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	<p>製造販売承認年月日：</p> <p>ルピアル®坐剤 25・50 : 1980年3月4日</p> <p>ルピアル®坐剤 100 : 1980年3月14日</p> <p>薬価基準収載年月日 : 1980年12月25日</p> <p>発売年月日 : 1981年1月1日</p>
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

®：登録商標

本 IF は 2020 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## 目次

I	医薬品名称に関する項目	1
II	原薬の理化学的事項に関する項目	2
III	製剤に関する項目	4
IV	薬理に関する項目	7
V	治療に関する項目	12
VI	管理に関する項目	21
VII	主要参考文献	23

## I 医薬品名称に関する項目

### I-1 日本標準商品分類番号

871125

### I-2 商品名

和名 ルピアール®坐剤 25

ルピアール®坐剤 50

ルピアール®坐剤 100

洋名 LUPIAL® SUPPOSITORIES

### I-3 一般名

和名(命名法) フェノバルビタールナトリウム (JAN)

洋名(命名法) Phenobarbital sodium (JAN、INN)

### I-4 化学名(命名法)

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

### I-5 略名

なし

### I-6 記号番号

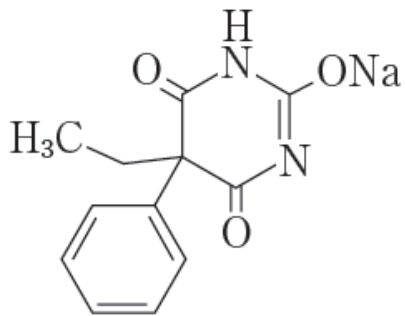
なし

### I-7 外国商品名

なし

## II 原薬の理化学的事項に関する項目

### II-1 構造式または示性式



### II-2 分子式、分子量

$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$  : 254.22

### II-3 基原

該当しない（化学合成物）

### II-4 外観・性状（色、におい、味、結晶形など）

白色の結晶又は結晶性の粉末、においはなく、味は苦い。

### II-5 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、クロロホルムにほとんど溶けない。

### II-6 融点（分解点）

該当資料なし

### II-7 溶液の液性および安定な pH 域

溶液の液性 : pH9.0~11.0 (1→10 水溶液)

安定な pH 域 : pH6 以上。ただし pH が高くなるほど不安定になる。(pH5 以下は溶解性が急に低下する)

### II-8 pKa

フェノバルビタールの pKa : pKa<sub>1</sub>=7.41、pKa<sub>2</sub>=11.97

### II-9 その他の主な示性値（旋光度、吸光度など）

UVλ<sub>max</sub> : 240nm、E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (240nm) : 361.0 (約 20μg/mL、水溶液)

II-10 吸湿性（臨界湿度）

吸湿性があり、湿った空気中に放置すると徐々に分解する。

II-11 確認試験

- 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）

II-12 定量法

水酸化カリウム・エタノール液による滴定

II-13 安定性（温度、湿度、光など）

- 1) 本品は吸湿性が強く、また分解しやすいので、取り扱いには特に注意が必要である。
- 2) 本品は湿った空気中に放置すると徐々に分解する。
- 3) 本品の水溶液を長く保存するか、煮沸すると一部が分解し、フェニルエチルアセチル尿素の白色結晶を生じる。

II-14 加速変化試験による主な反応生成物

フェニルエチルアセチル尿素、フェニルエチル酢酸

II-15 常識的に配合が好ましくない薬剤（酸化性・還元性など）

炭酸アルカリと混和すると湿潤し、アンチピリン、サリチル酸ナトリウム、テオブロミン、抱水クロラール、レゾルシンなどに対し湿度、温度変化で湿潤し、またジギタリス製剤とは変色を起こす。

II-16 構造上関連ある化合物または化合物群

フェノバルビタールならびにバルビツール酸誘導体

### Ⅲ 製剤に関する項目

- Ⅲ-1 製剤の組成：含量、賦形剤、添加剤、溶媒、溶解補助剤、基剤  
ルピアール®坐剤 25 は、1 個中にフェノバルビタールナトリウム 25mg を含有する。  
ルピアール®坐剤 50 は、1 個中にフェノバルビタールナトリウム 50mg を含有する。  
ルピアール®坐剤 100 は、1 個中にフェノバルビタールナトリウム 100mg を含有する。  
添加物：ハードファット
- Ⅲ-2 製剤上の特徴  
特になし
- Ⅲ-3 剤形：原末、倍散、細粒、顆粒、錠、液剤（非経口、経口）、軟膏剤、その他および  
性状（色、におい、味など）  
白色紡錘形の坐剤
- Ⅲ-4 散、細粒、顆粒などの粒度分布  
該当しない
- Ⅲ-5 原末、散、細粒、顆粒などの安息角、飛散性などの物性  
該当しない
- Ⅲ-6 錠剤またはカプセル剤の場合：糖衣錠、フィルムコート錠、腸溶錠、圧縮錠のいずれか、  
軟カプセル、硬カプセルなどの別  
該当しない
- Ⅲ-7 錠剤またはカプセル剤の硬度、崩壊性などの物性  
該当しない
- Ⅲ-8 錠剤またはカプセル剤の成分の溶出性  
該当しない
- Ⅲ-9 軟膏基剤の特徴、気候による性状変化  
該当しない
- Ⅲ-10 軟膏の稠度、展延性などの物性  
該当しない
- Ⅲ-11 坐剤の軟化点、溶解性などの物性  
溶融点：34～36℃

- Ⅲ-12 液剤の粘度、比重、非水性溶剤の種類と量など  
該当しない
- Ⅲ-13 懸濁剤の分散性に対する注意  
該当しない
- Ⅲ-14 注射剤の浸透圧比  
該当しない
- Ⅲ-15 注射剤の非水性溶剤（種類と量など）  
該当しない
- Ⅲ-16 注射剤容器中の特殊な気体（窒素など）  
該当しない
- Ⅲ-17 バイアル中の活性成分の含量および溶解後の溶液の合計容量  
該当しない
- Ⅲ-18 製剤の安定性（温度、湿度、光など）
- 1) ルピアール®坐剤 25・50・100 のそれぞれについて、坐剤コンテナに封入したものならびにそれをアルミヒートシールしたものを、室温、冷所および 30℃恒温にて 3 年間保存し、いずれも性状、溶融温度、成分含量の変化はみられなかった。
  - 2) ルピアール®坐剤 100 を 80℃恒温（無色透明試験管に封入）ならびに紫外線照射下（開放シャーレ中）にて 6 ヶ月間保存し、成分含量の低下はみられず、想定分解物（フェニルエチルアセチル尿素、フェニルエチル酢酸）も検出されなかった。
- Ⅲ-19 溶液として使用する製剤（注射用粉末製剤、ドライシロップ、点眼剤など）の溶解後の安定性  
該当しない
- Ⅲ-20 溶液製剤の場合（注射、内用、外用）：製剤の pH および安定な pH 域  
該当しない
- Ⅲ-21 製剤の配合変化（理化学的変化および薬効、輸液類との配合性）  
該当しない
- Ⅲ-22 製剤中の原薬確認試験
- 1) 煮沸分解によるリトマス法
  - 2) 錯体生成による沈殿反応
  - 3) 硫酸及び硝酸カリウムによる呈色反応

Ⅲ-23 製剤中の原薬定量法

液体クロマトグラフ法によって試験を行う。

Ⅲ-24 力 価：剤形、力価の表示は化学物質全体によるかまたは活性部分によっているか（例えば  
塩よりむしろ塩基など）

該当しない

Ⅲ-25 期待される追加剤形

特になし



## IV 薬理に関する項目

### IV-1 薬理的に関連ある化合物または化合物群

Barbiturates、Bromovalerylurea、Benzodiazepines

### IV-2 効力を裏づける試験成績（作用部位、作用機序）<sup>1)</sup>

フェノバルビタールナトリウムは、バルビツール酸誘導体の長時間作用型催眠・抗てんかん薬で、ことに抗けいれん作用はバルビツール酸誘導体中、とくに強力である。

#### 1) フェノバルビタールナトリウム投与後の一般症状

マウス又はラットを用い、フェノバルビタールナトリウム 350mg/kg を直腸投与し、一般症状を観察したところ、10 数分以内に運動量の減少、眼瞼下垂、歩行失調および正向反射の消失がみられ、これら中枢抑制症状の発現は経口投与の場合より速やかであった。

#### 2) 抗けいれん作用

マウス又はラットにフェノバルビタールナトリウムを直腸内前投与することにより、各種の実験的けいれん発現（電気ショック、ペンテトラゾール、ストリキニーネ）に対する抑制効果が認められ、この抗けいれん効果は経口投与の場合よりまさっていた。

	マウス	ラット
電気ショック <sup>注1)</sup>	5mg/kgで軽度抑制	10mg/kgで抑制
	40mg/kg でほぼ完全に抑制	80mg/kg で完全に抑制
ペンテトラゾール <sup>注2)</sup>	10mg/kgで軽度抑制	10mg/kgで抑制
	20、40mg/kg で著明に抑制	80mg/kg で完全に抑制
ストリキニーネ <sup>注3)</sup>	20mg/kg で抑制	10mg/kg で抑制

注1) マウス：80mA、0.25sec、ラット：170mA、0.25sec

注2) マウス、ラット：110mg/kg腹腔内投与

注3) マウス：1.4mg/kg、ラット：1.8mg/kg 腹腔内投与

### IV-3 抗生物質などでは

#### IV-3-1 : 効果は殺菌的か静菌的か

該当しない

#### IV-3-2 : 感受性の種類および MIC、交叉耐性など

該当しない

#### IV-4 一般薬理<sup>2)</sup>

呼吸や血圧への影響は、治療量では自然睡眠の場合と似ており、呼吸は若干深くなり、わずかな血圧下降と心拍数の減少がみられる程度であるが、大量では強い呼吸抑制と血圧下降を示す。また、大量では心筋の収縮力抑制をきたす。肝臓への影響として、薬物代謝酵素の誘導すなわち肝ミクロゾーム中の諸種代謝酵素の活発化を促進する作用が知られている。

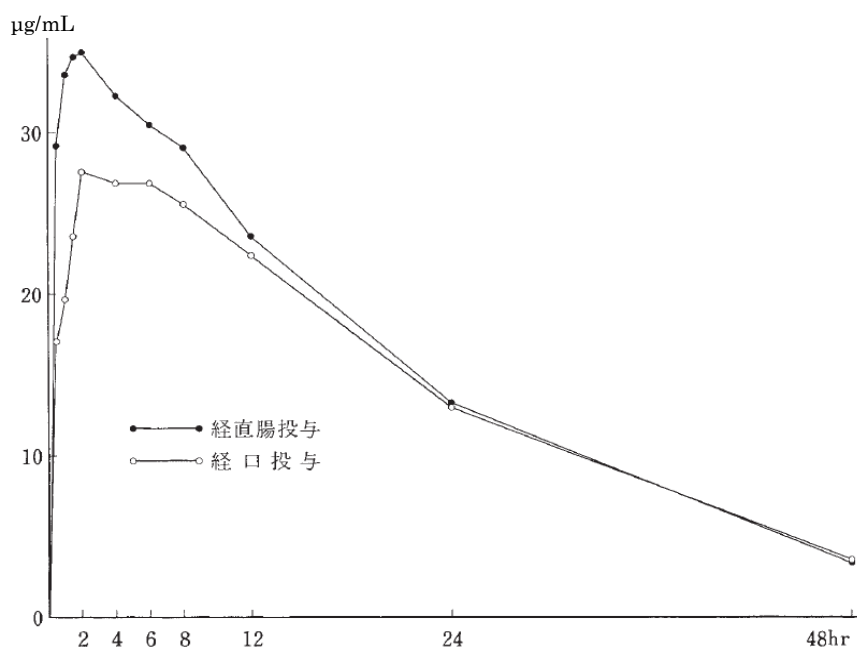
#### IV-5 吸収、分布、代謝、排泄

##### IV-5-1 吸収部位、経路（リンパ）

直腸

##### IV-5-2 血中濃度曲線と生物学的半減期<sup>3)</sup>

健常雄性ウサギを用い、フェノバルビタールナトリウム 50mg を直腸内投与ならびに経口投与した場合の血漿中フェノバルビタール濃度曲線、および生物学的半減期 ( $t_{1/2}$ ) をはじめとする各種パラメータを比較した表を以下に示した。(定量法はガスクロマトグラフィー質量分析計を用いたマスフラグメントグラフ法による)



フェノバルビタール血中濃度曲線 (フェノバルビタールナトリウム 50mg 投与)

	経直腸	経口
$C_{max}(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	35.29	28.74
$T_{max}(\text{hr})$	1.45	3.60
$k_a(\text{hr}^{-1})$	1.748	1.093
$k_{el}(\text{hr}^{-1})$	0.0426	0.0376
$t_{1/2}(\text{hr})$	16.56	18.83
$AUC_{0\rightarrow 48\text{hr}}(\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1})$	777.51	711.45
$AUC_{0\rightarrow\infty}(\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1})$	859.07	811.10
$FD/V(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	38.17	31.38

$C_{max}$ : 最高血漿中濃度  
 $T_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間  
 $k_a$ : 吸収速度定数  
 $k_{el}$ : 消失速度定数  
 $t_{1/2}$ : 生物学的半減期  
AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積

平均値 (各群 n=10)

#### IV-5-3 血中濃度

##### IV-5-3-a : 治療上有効な血中濃度<sup>4)</sup>

抗けいれん作用を期待する場合、治療有効範囲は 15~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の間にあるとみなすのが妥当である。

##### IV-5-3-b : 常用量での血中濃度<sup>4)</sup>

患児 (6~15 才) 12 例について坐剤挿入 2~3 時間後の血中濃度と投与量との関係をみたところ、回帰直線として  $y$  (血中濃度  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) =  $2.8x$  (投与量  $\text{mg}/\text{kg}$ ) - 6.4 が得られた。

##### IV-5-3-c : 中毒症状を発現する血中濃度<sup>2)</sup>

血中濃度が 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$  より大量になると、耐性のない個体では著しい中毒症状を伴う。

##### IV-5-3-d : 血漿たん白との結合率<sup>2)</sup>

40%~60%

#### IV-5-4 作用発現時間<sup>5)</sup>

30~60 分 (入眠までの時間)

#### IV-5-5 作用持続時間<sup>6)</sup>

15 分~150 分 (覚醒までの時間)

#### IV-5-6 体組織への分布<sup>2)</sup>

バルビツール酸誘導体の拡散に際してその浸透を妨げるような関門は身体中にはない。血中におけるバルビツール酸誘導体の分画は血漿たん白に可逆的に結合しており、臓器組織での濃度は血漿中と同じか、わずかに高い。フェノバルビタールのウサギ脳におけるたん白との結合率は 19%であるとの報告がある。

#### IV-5-7 血液脳関門通過性 どの位の値か<sup>2)</sup>

フェノバルビタールは分配係数が低く、血液脳関門をゆっくりと通過するので、静脈注射したのち睡眠にはいるまでに 15 分あるいはそれ以上もかかる。

#### IV-5-8 胎盤関門通過性 どの位の値か<sup>2)</sup>

バルビツール酸誘導体は容易に胎盤の関門を通過し、短時間型、超短時間型バルビツール酸誘導体の注射後数分以内に胎児の血中濃度は母体の静脈血中濃度に近くなる。

#### IV-5-9 母乳中への移行率 どの位の値か<sup>2)</sup>

大量のバルビツール酸誘導体を摂取すると乳汁中に少量が現れる。

IV-5-10 代謝機構と主な代謝物（代謝物の活性の有無）<sup>2)</sup>

フェノバルビタールの 10～25%は pH に左右されるが腎臓からの排泄によって体外へ出される。残りは肝ミクロゾーム酵素により不活性化される。主な代謝産物は parahydroxyphenyl 誘導体であり不活性物質で、一部は硫酸化合物として尿中に排泄される。

IV-5-11 排泄機構と排泄率（血液、腹膜透析による影響）<sup>7)</sup>

フェノバルビタールは腎より排泄される。

健常雄性ウサギ 5 羽を用い、フェノバルビタールナトリウム 100mg を直腸内投与した場合の 96 時間までの未変化体尿中排泄率は以下のとおりである。

投与後の時間経過	12hr	24hr	48hr	72hr	96hr
未変化体フェノバルビタール尿中排泄率 (%)	3.30±1.65	21.06±1.96	33.00±1.51	35.08±2.21	38.69±1.52

平均値±標準誤差 (n=5)

IV-6 毒 性

IV-6-1 急性毒性（中毒症状と死因、最大無作用量）<sup>8)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

死因：呼吸抑制

		経 口	腹腔内	皮 下
ラット	10 日 齢	♂142.4 ♀139.8	♂145.0 ♀134.8	♂137.3 ♀149.8
	20 日 齢	♂273.8 ♀264.0	♂228.0 ♀232.0	♂273.8 ♀228.0
	6 週 齢	♂347.2 ♀340.9	♂279.2 ♀254.5	♂274.2 ♀228.0
マウス	10 日 齢		♂ 97.8 ♀ 94.3	
	20 日 齢	♂164.5 ♀167.5	♂141.7 ♀136.7	♂134.2 ♀131.8
	6 週 齢	♂278.8 ♀273.8	♂254.5 ♀254.5	♂245.3 ♀228.0

平均値（各群 n=10）

IV-6-2 亜急性毒性（回復試験）<sup>9)</sup>

ウサギ（1 群 5 羽）を用い、フェノバルビタールナトリウム 25、50、100mg を 30 日間直腸内投与し、特に異常は認められなかった。

IV-6-3 慢性毒性（最大無作用量、最大安全量）

該当資料なし

IV-6-4 胎仔試験、遺伝子変異性

該当資料なし

IV-6-5 毒性における動物差、性差、系統差

該当資料なし

#### IV-6-6 溶血性、組織障害性<sup>9)</sup>

- 1) ウサギの直腸内投与における直腸ならびに回腸の肉眼的剖検所見および組織学的所見については、いずれも特に異常は認められなかった。
- 2) ウサギ眼粘膜に対する刺激作用（Draize 法）は PN（Practically nonirritating）～ M2（Mildly irritating）の評価であった。

#### IV-6-7 その他の特殊毒性（抗原性、依存性 etc.）

- 1) 大量投与時に眼球振盪及び運動失調がみられることがある。<sup>2)</sup>
- 2) 時として、小児では過敏症や運動過多、高齢者では錯乱状態が起こることがある。<sup>2)</sup>
- 3) 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>10)</sup>
- 4) 妊娠中にフェノバルビタールナトリウムを用いた母親から生まれた新生児に出血を伴う低プロトロンビン血症がみられることがある。<sup>2)</sup>

## V 治療に関する項目

### V-1 臨床比較試験の方法と効果判定

ルピアル®坐剤の臨床試験は、一般臨床試験として 11 施設 354 例、二重盲検試験として①理学検査施行時の鎮静・催眠 11 施設 40 例、②不安・緊張時の鎮静・催眠 6 施設 32 例の総計 426 例について臨床試験を実施し、本剤の有用性が認められている。

#### 一般臨床試験 4,6,11,12,13,14,15,16,17)

	有効例数/症例数	有効率
催眠・鎮静	209/276	75.7%
抗けいれん	65/78	83.3%
てんかん	30/36	83.3%
熱性けいれん	21/22	95.5%
その他*	14/20	70.0%
計	274/354	77.4%

\*脳炎および髄膜炎、小児急性片麻痺、変性疾患、外傷後、泣き入りひきつけ、消化不良性中毒症など

#### 二重盲検試験（有用性評価） 5,18)

		極めて有用	有用	多少有用	無用	計
理学検査施行時の鎮静・催眠	ルピアル®坐剤	15	15	3	7	40
	累積%	37.5	75.0	82.5	100	
	基剤坐剤	8	10	15	16	49
	累積%	16.3	36.7	67.3	100	

Wilcoxon の二標本検定  $t(\infty) = 3.083^{**}$   $P = 0.002$  (両側)

Fisher の直接計算 (2×2 分類)  $P = 0.001^{**}$  (両側)

注. 上段: Wilcoxon の二標本検定 (Mann-Whitney の U 検定)

下段: 有用率の算出に際しては、有用以上を「有用性あり」とした 2×2 分類による Fisher の直接計算

		極めて有用	有用	多少有用	無用	計
不安・緊張時の鎮静・催眠	ルピアル®坐剤	10	11	6	5	32
	累積%	31.3	65.6	84.4	100	
	基剤坐剤	3	6	8	23	40
	累積%	7.5	22.5	42.5	100	

Wilcoxon の二標本検定  $t(\infty) = 4.010^{**}$   $P = 0.000$  (両側)

### V-2 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。

- 催眠
- 不安・緊張状態の鎮静
- 熱性けいれんおよびてんかんのけいれん発作の改善

V-3 適応症に対し、従来利用されている薬物および薬効の比較

VI-4「同一成分薬」の項、VI-5「同効薬」の項（P21）参照

V-4 用法、用量

V-4-1 用法・用量（1回量、1日量 mg/kg、mg/m<sup>2</sup>）

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。

V-4-2 最大投与量（1回量、1日量 mg/kg、mg/m<sup>2</sup>）<sup>19)</sup>

1日量で175mg、また体重当たりでは16.9mg/kgを投与した例がある。

V-4-3 小児用量（小児、幼児、乳児、新生児、未熟児）

V-4-1「用法・用量（1回量、1日量 mg/kg、mg/m<sup>2</sup>）」の項参照

V-4-4 高齢者用量

V-5-2「慎重投与」の項（P14）参照

V-4-5 肝および腎障害時の用量

V-5-2「慎重投与」の項（P14）参照

V-4-6 経口用剤の用法：食（前・間・後）、時間毎、朝昼夕就寝前、その他

該当しない

V-4-7 注射剤の用法：皮下注、筋注、静注、点滴静注（mL/min）、その他

該当しない

V-4-8 その他の剤形の用法

直腸内に挿入する。

V-4-9 特別な投与方法：1クール、日、週、月など

該当しない

## V-5 使用上の注意

### V-5-1 禁忌

【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、ドラビリン、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（「相互作用」の項参照）
4. 妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### V-5-2 慎重投与

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 [呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 薬物過敏症の患者
- (8) 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) 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。]
- (10) 重篤な神経症の患者  
[依存を示すおそれがある。]
- (11) 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>20)</sup>



### V-5-3 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、振せん、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>21)</sup>
- (5) 授乳婦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。〕

### V-5-4 副作用（症状、頻度、処置法）

2120 例中副作用が報告されたのは 3 例（0.14%）で、その症状は、過敏症（発疹）、精神神経系症状（ねむけ、脱力感）、消化器症状（食欲不振）であった。

（承認時及び承認時以降の副作用調査時）

#### (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。<sup>22)</sup>
- 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) 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。

(2) その他の副作用

種類	頻度	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の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 <sup>23)24)</sup>	眠気、脱力感		アステリキシス (asterixis)、眩暈、頭痛、ふらつき、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		下痢
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 <sup>20)</sup>			甲状腺機能検査値 (血清T <sub>4</sub> 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 <sup>注4)</sup> 、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。

V-5-5 薬物アレルギーに対する注意

V-5-4 「副作用 (症状、頻度、処置法)」の項 (P15) 参照

V-5-6 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 (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) 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 (ブリリント) アルテメテル・ルメファント リン (リアメット配合錠)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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)	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 ジソプロキシル・エムトリシタビン (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。	
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 (オデフシィ配合錠)	リルピピ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)	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・リルピピリン (ジャルカ配合錠)	ドルテグラビル及びリルピピ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 (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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денаフィル バルдена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>	
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。
アピサキバン		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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・ピブレクタ スビル テノホビル アラフェナミド	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。
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。	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、高用量のフェノバルビタール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	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により誘導された肝薬物代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

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。

#### V-5-7 食物による影響

V-5-6 「相互作用」の項 (P16) 参照

#### V-5-8 臨床検査に対する影響

該当資料なし

## V-5-9 本剤投与に当たっての注意

### 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（V-5-4「副作用（症状、頻度、処置法）」の項（P15）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。

### 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。

### 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>10)</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（過敏症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。

## V-6 薬剤交付時の注意事項

V-5-9「本剤投与に当たっての注意」の項、VI-3「貯法：冷所、暗所、保存条件」の項（P21）参照

## V-7 中毒（症状、拮抗剤、治療法）

### 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。また、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。

## VI 管理に関する項目

### VI-1 普、毒、劇、麻、要指示の別

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

### VI-2 有効期間：有無 期限の指定

使用期限：外箱に記載の期限内に使用すること。

### VI-3 貯 法：冷所、暗所、保存条件

貯法：冷所保存

### VI-4 同一成分薬

ワコビタール®坐剤 15、30、50、100（高田製薬株式会社）

ノーベルパール®静注用 250mg（ノーベルファーマ株式会社）

### VI-5 同効薬

ジアゼパム、抱水クロラール

### VI-6 製造、輸入、販売会社名

製造販売元：久光製薬株式会社

### VI-7 包 装（形態、規格、包装記号）

ルピアール®坐剤 25      25mg      100 個

ルピアール®坐剤 50      50mg      100 個

ルピアール®坐剤 100    100mg    100 個

### VI-8 識別コード

なし

### VI-9 健保採否、薬価基準価格

薬価基準収載品

### VI-10 発売年月日

1981年1月1日

### VI-11 製造販売承認年月日

ルピアール®坐剤 25・50    : 1980年3月4日

ルピアール®坐剤 100        : 1980年3月14日

VI-12 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）にもとづき、投薬量は 1 回 14 日分を限度とされています。



## VII 主要参考文献

### VII-1 引用文献

- 1) 辻本明 ほか: 薬理と治療 1978; 6(8): 2415-23.
- 2) 上條一也: グッドマン・ギルマン薬理書[上] 第5版. 廣川書店; 1980. p. 121-48, 258-9.
- 3) 梶山静優 ほか: 薬理と治療 1978; 6(10): 2986-92.
- 4) 武部幸侃: 小児科診療 1979; 42(5): 643-7.
- 5) 有泉基水 ほか: 小児科診療 1979; 42(10): 1367-75.
- 6) 武居正郎 ほか: 薬理と治療 1979; 7(11): 3703-7.
- 7) 梶山静優 ほか: 医薬品研究 1980; 11(4):611-20.
- 8) 久光製薬社内資料. ルピアール®坐剤 25mg, 50mg, 100mg 承認時添付資料概要, 毒性試験(I).
- 9) 久光製薬社内資料. ルピアール®坐剤 25mg, 50mg, 100mg 承認時添付資料概要, 毒性試験(II).
- 10) 久野保夫 ほか: 小児科臨床 1978; 31(9): 1681-4.
- 11) 高田知英子 ほか: 薬理と治療 1979; 7(11): 3697-701.
- 12) 桑名信匡: 薬理と治療 1979; 7(11): 3715-9.
- 13) 池侑秀 ほか: 基礎と臨床 1981; 15(8):3949-54.
- 14) 山崎薫 ほか: 基礎と臨床 1979; 7(12): 4151-5.
- 15) 山田忠正 ほか: 基礎と臨床 1979; 7(11): 3709-13.
- 16) 桑島克子: 基礎と臨床 1979; 7(11): 3692-5.
- 17) 林万里: 小児科診療 1981; 44(4): 574-8.
- 18) 武部幸侃 ほか: 小児科臨床 1980; 33(3): 589-97.
- 19) 久光製薬社内資料. ルピアール®坐剤 25mg, 50mg, 100mg 承認時添付資料概要, 臨床試験.
- 20) 有田忠司 ほか: 精神医学 1985; 27(11): 1297-304.
- 21) Delgado-Escueta AV, et al.: Neurology 1992; 42(Supp1.5): 149-60.
- 22) 松本鏡一 ほか: 皮膚臨床 1970; 12(11): 973-83.
- 23) 竹下久由 ほか: 精神医学 1984; 26(12): 1299-308.
- 24) 金山隆生 ほか: 精神神経学雑誌 1981; 83(7): 448-58.

### VII-2 文献請求先

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く）

医療関係者向けホームページ

<https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html>

