

審議結果報告書

平成 20 年 9 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノーベルバル静注用 250mg
[一 般 名] フェノバルビタールナトリウム
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 14 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は、新生児けいれんについては 10 年、てんかん重積状態については 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 20 年 8 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ノーベルバル静注用 250 mg
[一 般 名]	フェノバルビタールナトリウム
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 14 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にフェノバルビタールナトリウム 274 mg（フェノバルビ タールとして 250 mg）を含有する静注用凍結乾燥製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 20 年 8 月 11 日

[販 売 名] ノーベルバル静注用 250 mg
[一 般 名] フェノバルビタールナトリウム
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 14 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の新生児けいれん、てんかん重積状態に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、新生児けいれん及びてんかん重積状態において、本剤の投与状況（投与量、投与速度）と安全性及び有効性との関係、血中濃度と安全性及び有効性との関係、重篤な皮膚障害の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 新生児けいれん、てんかん重積状態
[用法・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、20 mg/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、2.5～5 mg/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、15～20 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。

審査報告 (1)

平成 20 年 7 月 4 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ノーベルバル静注用 250 mg
[一 般 名]	フェノバルビタールナトリウム
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 14 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にフェノバルビタールナトリウム 274 mg (フェノバルビタールとして 250 mg) を含有する静注用凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	新生児けいれん、てんかん重積状態
[申請時用法・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、20 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、同量を追加静脈内投与する。 維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5 mg/kg/日を静脈内投与する。維持投与期間は 6 日間をめどとする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 てんかん重積状態 フェノバルビタールとして、15～20 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

・提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フェノバルビタール（PB）は、1912 年バイエル社（ドイツ）により開発された抗けいれん作用と催眠・鎮静作用を有する代表的なバルビツール酸誘導体で、催眠・鎮静薬又はてんかんのけいれん発作治療薬として経口剤、注射剤、坐剤等が広く使用されており、海外では、2008 年 5 月 30 日現在、PB の経口剤（錠剤、内用液、エリキシル剤、散剤、シロップ剤等）は米国、英国、ドイツ及びフランス等世界 22 ヶ国、坐剤はスイス 1 ヶ国で承認されており、フェノバルビタールナトリウム（本薬）の経口剤（錠剤、内用液、エリキシル剤、散剤、シロップ剤）は 3 ヶ国、注射剤は、静注用製剤 12 ヶ国、筋注用製剤 13 ヶ国、皮下注用製剤 1 ヶ国で承認されている。

本邦においては、PB は 1944 年 1 月にフェノバル®末が承認されて以来、錠剤、散剤、エリキシル剤、皮下・筋注用製剤が承認されている。一方、フェノバルビタールナトリウム（本薬）は、1949 年に皮下・筋注用製剤が承認され、1980 年 3 月に坐剤が承認されている。経口剤及び皮下・筋注用製剤については、1975 年 6 月に再評価結果通知が発出され、現在の効能・効果（不安緊張状態の鎮静、自律神経発作、精神運動発作、てんかんのけいれん発作）となっている。

しかしながら、本邦においては適切な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・用量は坐剤を除き設定されていないこと等の課題が残されていたため、2006年3月から自ら治験を実施するものによる治験（医師主導治験）が開始された。

今般、申請者は、新生児けいれんについては、医師主導治験の結果及び既存の情報を整理し有効性及び安全性が確認されたと考えたこと、てんかん重積状態については、2005年11月24日、日本小児科学会及び日本小児神経学会から、静注用フェノバルビタール製剤の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に提出されたことを踏まえ、申請者は文献調査等を実施し、てんかん重積状態に対する本剤の有効性及び安全性は広く認められており、てんかん重積状態については医学薬学上公知と判断し、これら2つの効能・効果について承認申請を行った。

なお、本申請における「非臨床に関する資料」については、ウサギを用いた血管刺激性試験のみが実施され、その他の新たな試験成績に基づく資料は提出されていないが、公表文献等に基づく考察が行われている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

（1）原薬

原薬であるフェノバルビタールナトリウムは、白色の結晶又は結晶性の粉末であり、一般特性として性状、溶解性、熱分析、pH、吸湿性、解離定数（pKa）、結晶多形が検討されている。原薬は吸湿性を有し、2種類の結晶形が存在し、相対湿度68%以上において吸湿により結晶形が変化すると考えられているが、製剤は原薬を水に溶解した後、バイアルに分注し凍結乾燥した製剤であり、原薬の結晶形の相違が製剤の製造に影響しないと判断されたことから、吸湿により生成する結晶形の物理的及び化学的検討は実施されていない。

原薬の製造は[]及び[]を出発物質として、[]の合成（Step 1）、[]の合成（Step 2）、[]の合成（Step 3）、フェノバルビタール[]（Step 4）、フェノバルビタールの[]（Step 5）、フェノバルビタールナトリウムの合成及び包装（Step 6）からなる。Step []及び[]が重要工程と規定され、Step []のフェノバルビタールが重要中間体として管理値が設定されている。

原薬の化学構造は、赤外吸収（IR）スペクトル、核磁気共鳴（¹H-NMR）スペクトル、質量（MS）スペクトルにより確認されている。不純物として、類縁物質及び残留溶媒（エタノール）について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IRスペクトル、ナトリウム塩の定性反応）、pH、純度試験（溶状、塩化物、硫酸塩、重金属、中性又は塩基性物質、硫酸呈色物、類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー（GC）>、乾燥減量、エンドトキシン、含量<HPLC>が設定され、ヒ素については、検討されたが規格は設定されていない。なお、原薬の吸湿性を踏まえ、審査の過程において水分が新たに規格として設定された。

原薬の標準物質であるフェノバルビタール標準品について、審査の過程において、日本薬局方収載規格に加え、純度試験（類縁物質<HPLC>）が設定された。

原薬の安定性については、実生産スケールで製造された原薬について、ポリエチレン袋に詰め、

その袋を厚紙の箱¹⁾に入れた状態で長期保存試験 (25 ± 2 / 60 ± 5 %RH、暗所、60 ヶ月)、加速試験 (40 ± 2 / 75 ± 5 %RH、暗所、6 ヶ月) 及び中間的試験 (30 ± 2 / 65 ± 5 %RH、暗所、12 ヶ月) が実施された。これらの試験では、性状、溶状、pH、純度試験 (類縁物質<薄層クロマトグラフィー (TLC)>)、乾燥減量、含量<滴定法>が試験項目であり、加速試験及び中間的試験においては確認試験 (IR スペクトル及び融点)、純度試験 (類縁物質<HPLC>) 及び微生物限度も試験項目とされた。これらの安定性試験において、いずれの測定項目においても明確な変化は認められず、原薬の貯蔵方法は「気密容器、室温保存」、原薬のリテスト期間は5年と設定された。

(2) 製剤

製剤は、添加剤を含まず、原薬のみからなる凍結乾燥注射剤であり、無色透明ガラスバイアル/ゴム栓/フリップキャップを容器及び施栓系とする。1 バイアルあたりフェノバルビタールナトリウムとして 274 mg (フェノバルビタールとして 250 mg) を含有する製剤が申請されている。製剤の開発においては、フェノバルビタールは水に極めて溶けにくく、溶解補助剤の使用は新生児にとって好ましくないと考えられたことから、水溶性の高いフェノバルビタールナトリウムを原薬とし、添加剤は使用せず、剤型を凍結乾燥注射剤にすることが適切と判断されている。

製剤の製造工程は、第一工程 (■■■■工程)、第二工程 (無菌ろ過工程)、第三工程 (■■■■工程)、第四工程 (凍結乾燥工程)、第五工程 (■■■■工程) 及び第六工程 (選別・包装工程) からなる。第■■、第■■及び第■■工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。なお、審査の過程において、製剤の吸湿性を踏まえて、第■■工程が重要工程に位置付けられ、■■■■が工程管理として設定されている。

製剤の規格及び試験方法としては、性状 (外観)、確認試験 (IR スペクトル、ナトリウム塩の定性反応)、pH、純度試験 (類縁物質<HPLC>)、乾燥減量、製剤均一性 (質量偏差)、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量<HPLC>が設定されている。また、製剤の吸湿性を踏まえ、審査の過程において水分が新たに規格として設定されている。

製剤の安定性については、パイロット生産スケールで製造された製剤について、長期保存試験 (紙箱入り、 25 ± 2 / 60 ± 5 %RH/暗所、36 ヶ月)、加速試験 (紙箱入り、 40 ± 2 / 75 ± 5 %RH/暗所、6 ヶ月) 及び苛酷試験 (温度 [紙箱入り、 50 ± 2 / なりゆき湿度/暗所、3 ヶ月]、光 [無包装、総照度 120 万 lux・hr 以上+総近紫外放射エネルギー $200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$ 以上]) が実施され、また実生産スケールで製造された製剤について相対加速試験 (紙箱入り、正立/倒立、 40 ± 2 / 75 ± 5 %RH/暗所、3 ヶ月) が実施された。これらの試験では、性状、確認試験 (IR スペクトル、ナトリウム塩の定性反応)、溶状、pH、純度試験 (類縁物質<HPLC>)、水分、乾燥減量、不溶性異物、不溶性微粒子、含量が試験項目とされ、長期保存試験及び加速試験においてはエンドトキシン、製剤均一性 (質量偏差) 及び無菌も試験項目とされた。その結果いずれの試験項目においても明確な変化は認められなかった。以上から製剤の貯法は室温保存、一次包装はガラス製バイアルとゴム栓及びキャップによる密封包装とされ、製剤の有効期限は3年と設定されている。

<審査の概略>

1) 原薬の容器及び施栓系は、ポリエチレン袋 (二重) に入れ、ファイバードラムで密閉保存することとなっており、安定性試験の保存条件と異なっている。

(1) 原薬

機構は、原薬について光安定性試験が実施されていないが、原薬の安定性について適切な評価がなされているか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本原薬は米国薬局方などの海外公定書には既に収載されており、本邦においても第十改正日本薬局方まで収載されていたことから、その安定性及び貯蔵方法について十分に評価されていると考え、光安定性試験を実施せず、上記の公定書に従った貯法（気密容器）を設定したと説明した。

機構は、製剤に含まれる残留溶媒（エタノール）の含量の規格値が■ %と設定されていることについて、本剤の用法・用量でヒトに投与した際の安全性を考慮し、その妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の用法・用量は、新生児けいれんにおいてフェノバルビタールとして 20 mg/kg を 1 日 1 回投与、効果不十分な場合は同量を追加投与、てんかん重積状態においてはフェノバルビタールとして、15～20 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与すると設定されているが、臨床現場では 20 mg/kg の倍量まで投与される可能性があることを考慮すると、エタノールの 1 日最大投与量は成人（体重 60 kg と仮定）で 184.1 mg/日、新生児（体重 3.0 kg と仮定）で 9.2 mg/日となり、成人ではヒトの PDE（permitted daily exposure）である 166.7 mg/日（ICH Guideline-Residual Solvents, *Pharmeuropa*, Vol.9, No.1 Supplement April, S58-S59, 1997）を上回るが、成人に 184.1 mg のエタノールを投与した場合の血中濃度は 0.005 %（循環血液量 4000 mL と仮定）であり、臨床症状が認められる血中エタノール濃度（0.02 %以上）と比較して低値であること（河野裕明ら、わが国のアルコール関連問題の現状, 1993）、また、ACGIH（米国産業衛生専門家会議）により設定されたエタノール取扱い作業環境での許容限界に基づくエタノールの 1 日摂取量は、376 mg/kg（ICH Guideline-Residual Solvents, *Pharmeuropa* Vol.9, No.1 Supplement April, S58-S59, 1997）であること、本剤は長期間投与するものでないことを考慮すると、ヒトに及ぼす影響はほとんどないか、あっても軽微であると考えたことを説明した。なお申請者は、小児についてのエタノール摂取量についての許容限界についての記載は見出せなかったことをあわせて説明した。

機構は、医師主導治験の成績等を考慮すると、現段階で新生児における安全性に特段の問題はないと考えるが、製造販売後調査において、投与量及び投与期間と本剤の安全性との関連性については、検討が必要と考える。

その上で機構は、以上について了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本申請に際して新たな薬理試験は実施されておらず、PB 又は本薬の抗けいれん作用、鎮痛作用、催眠作用、中枢神経系、呼吸器系、循環器系及び消化器系に及ぼす影響及び幼若動物への影響に関する公表文献が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 抗けいれん作用

最大電撃けいれん法

マウスに PB 0~100 mg/kg を皮下投与 (s.c.) し、最大電撃けいれん抑制作用について検討したところ、本薬の 50 %有効用量 (ED_{50}) は 20.7 mg/kg、50 %中毒量 (TD_{50} : 50 %の動物に運動失調等の中毒症状を発現させる用量) は 57 mg/kg、防御指数 (PI (protective index) : TD_{50}/ED_{50}) は 2.7 であった。また、フェニトイン (s.c.)、トリメタジオン (s.c.) 及びフェニルアセチル尿素 (経口投与 (p.o.)) の ED_{50} はそれぞれ 9.1、630 及び 109 mg/kg、 TD_{50} はそれぞれ 92、660 及び 640 mg/kg、PI はそれぞれ 10.1、1.1 及び 5.9 であった (4.3.1.1-4)。

ラットに本薬、エタノール又は methyl parafynol を経口投与し、最大電撃けいれん抑制作用について検討したところ、 ED_{50} はそれぞれ 3.7、2850 及び 50 mg/kg、 TD_{50} はそれぞれ 28、6500 及び 108 mg/kg、PI はそれぞれ 7.6、2.3 及び 2.2 であった (4.3.1.1-5)。

②電撃けいれん閾値法

ラットに PB (s.c.)、トリメタジオン (s.c.) 又はフェニルアセチル尿素 (p.o.) を投与し、電撃けいれん抑制作用について検討したところ、PI はそれぞれ 1.75 ± 0.19 、 1.51 ± 0.17 、 18.7 ± 3.70 であった。なお、フェニトイン (s.c.) は電撃けいれんに対して無効 (閾値の 1.2 倍の電流でもけいれんを起こさない場合を有効と判断) であった (4.3.1.1-6)。

③薬物誘発けいれん法

マウスに PB、トリメタジオン及びフェニルアセチル尿素を皮下投与し、メトラゾール誘発けいれんに対する抑制作用について検討したところ、 ED_{50} はそれぞれ 24、480 及び 125 mg/kg であり、PI はそれぞれ 2.5、1.4 及び 2.3 であった。なお、フェニトインはメトラゾール誘発けいれんに対して無効であった (4.3.1.1-4)。

マウスに本薬、フェニトイン及びトリメタジオンを経口投与し、高用量のメトラゾールにより誘発される間代性けいれん、強直性けいれん及び死亡に対する抑制作用について検討したところ、本薬及びトリメタジオンは間代性けいれん、強直性けいれん及び死亡を抑制した (本薬の 50 %防御量 (PD_{50}) はそれぞれ、38.2、20.7 及び 26.8 mg/kg、トリメタジオンの PD_{50} はそれぞれ、571.4、498.0 及び 459.4 mg/kg) が、フェニトインは強直性けいれんのみを抑制した (PD_{50} : 12.0 mg/kg) (4.3.1.1-8)。

マウスに PB、フェニトイン、トリメタジオン及びフェニルアセチル尿素を皮下投与し、アミノヘキサン誘発けいれん抑制作用について検討したところ、PB、トリメタジオン及びフェニルアセチル尿素はけいれん抑制作用を示した (それぞれの ED_{50} : 15、480 及び 70 mg/kg) が、フェニトインはけいれん抑制作用を示さなかった (4.3.1.1-7)。

マウスに PB、フェニトイン及びトリメタジオンを経口投与し、ピクロトキシン又はストリキニーネ誘発けいれん抑制作用について検討したところ、PB はピクロトキシン及びストリキニーネのいずれの薬物によるけいれんに対しても抑制作用を示した (ED_{50} はそれぞれ 135 及び 210 mg/kg) のに対し、フェニトインはいずれの薬物によるけいれんに対しても無効であった。また、トリメタジオンはピクロトキシン誘発けいれんに対して抑制作用を示したが (ED_{50} : 1300 mg/kg)、ストリキニーネ誘発けいれんに対する抑制作用は認められなかった (4.3.1.1-9)。

2) 催眠作用

マウスに、長時間型 (PB)、中間型 (アモバルビタール) 及び短時間型 (ヘキソバルビタール) のバルビツール酸系薬物を経口及び腹腔内投与し、催眠作用について検討した。50 %の動物が睡眠に至る投与量 (HD₅₀) は、経口及び腹腔内投与でそれぞれ、PB で 89 mg/kg 及び 75 mg/kg、アモバルビタールで 129 mg/kg 及び 61 mg/kg、ヘキソバルビタールで 130 mg/kg 及び 50 mg/kg であり、経口投与時の LD₅₀ は PB で 325 mg/kg、アモバルビタールで 560 mg/kg、ヘキソバルビタールで 468 mg/kg であった。また、各薬物の LD₅₀ の 60 %を経口投与し、催眠作用発現時間と作用持続時間を検討したところ、PB、アモバルビタール及びヘキソバルビタールで、作用発現時間はそれぞれ 31、2 及び 1 分、作用持続時間は 476 ± 14、89 ± 9 及び 91 ± 11 分であった。さらに、PB (投与量: HD₅₀ の 15、30 及び 60 %) を経口投与し、ヘキソバルビタール誘発睡眠に対する睡眠延長作用について検討したところ、無処置群における平均睡眠時間はいずれの投与量でも 18.1 分であったのに対し、PB の投与によりそれぞれ 30.5、28.4 及び 46.2 分まで延長した (4.3.1.1-9)。

3) 鎮静作用

マウスに本薬を皮下投与し、iminodipropionitrile (IDPN) により誘発される廻転運動を伴う運動亢進 (廻転症候群) に対する抑制効果を検討したところ、20 mg/kg 以上の用量で活動性の低下、廻転運動の 50 %減少がみられ、40 mg/kg ではより強い鎮静作用が認められ、その作用は 3 時間以上持続した (4.2.1.1-10)。

ラット条件回避行動に対して、本薬は LD₅₀ の 1/10 の投与量 (投与経路不明) で回避反応を 60 %減少させた (4.2.1.1-11)。

4) 作用機序

マウスに抗けいれん薬を腹腔内投与し、その後けいれん誘発物質を静脈内持続注入し、強直性けいれんの発現までの投与量と潜伏時間について検討した。PB はフェニトイン、カルバマゼピン、ジアゼパムと同様に、ビククリン及びピクロトキシン誘発けいれんに対して抑制作用を示したが、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 誘発けいれんに対しては抑制作用を示さなかった (4.3.1.1-13)。

マウス胎児培養神経細胞を用いてパッチクランプ法により、PB 又はジアゼパムによる GABA_A 受容体のバースト発火に対する作用について検討したところ、PB は GABA によるクロライドチャネルの開口頻度を増加させず、開口時間を延長したのに対して、ジアゼパムは GABA によるクロライドチャネルの開口頻度を増加させたが、開口時間に影響を及ぼさなかった (4.3.1.1-14)。

5) 代謝物

PB の主要代謝物である p-hydroxyphenobarbital (PHPB) をイヌ (100 mg/kg) 又はマウス (500 mg/kg) に静脈内投与したとき、一般症状に影響は認められなかったが、マウスに 1000 mg/kg を静脈内投与すると、鎮静、手足の振るえ、整復困難が認められ、数分後に作用は消失した (4.3.2.4-6)。

(2) 副次的薬理試験

マウスに本薬 150 mg/kg を断頭の 1 時間前に腹腔内投与し、断頭後 10 秒間の脳内クレアチンリン酸、ATP、グルコース、グリコーゲン、乳酸を測定したところ、本薬投与によりすべてのパラ

メータの変動が抑制された。(4.3.1.2-1)

(3) 安全性薬理試験

全身状態に対する影響について、マウスに PB を皮下投与すると、50 mg/kg で 2/8 例、60 mg/kg で 3/8 例に運動抑制、75 mg/kg で 6/8 例、100 mg/kg で 8/8 例に歩行失調を示し、100 mg/kg では 4/8 例に麻酔状態が認められた (4.3.1.3-1)。ウサギに本薬 (150 mg/kg 又は 170 mg/kg) を筋肉内投与すると、全身の筋肉が弛緩し運動緩慢となり、横臥・睡眠状態となった。投与 30～150 分後に角膜反射、対光反射の消失、耳静脈の拡張 (後に収縮)、呼吸数の減少が認められ、深麻酔の状態となった。投与 1 時間後より体温低下が認められたが、8～12 時間後には回復傾向が認められた (4.3.1.3-2)。

血圧・心拍数・体温に対する作用について、ラットに本薬を皮下投与したところ、7 mg/kg までは血圧の変動は認められなかったが、10～30 mg/kg では軽度の血圧低下が認められた (4.3.1.3-4)。また、ラットに本薬 40 mg/kg を腹腔内投与したところ、血圧及び心拍数に対して影響を及ぼさなかったが、投与 40 分から 80 分にわたり直腸温を軽度低下させた (4.3.1.3-5)。

また、非臨床試験成績ではないが、ヒト (成人) において、バルビツール酸系薬剤を含む催眠剤の大量経口投与又は急速静脈内投与をした場合は、迷走神経抑制による心拍数の軽度増加及び末梢血管拡張による血圧低下が認められ、呼吸器系に対する作用については、延髄機能抑制により呼吸抑制を生じる (4.3.1.3-3)。麻酔を目的とした PB を含むバルビツール酸系薬剤の静脈内投与では咳、くしゃみ、しゃっくりが認められ、咽頭けいれんが認められる (4.3.1.3-6)。また、消化器系に対する作用について、PB を含むバルビツール酸系薬剤は用量により末梢性又は中枢性に消化管平滑筋に作用し、消化管運動を抑制するが、ヒトにおいて麻酔量で胃排出能を著しく遅らせることはなかった (4.3.1.3-6)。

幼若動物に対する作用について、以下の文献が提出されている。

循環動態パラメータの変動について、ブタ新生児 (生後 1～3.5 日齢) に PB を 15 又は 45 mg/kg で静脈内投与したとき、二酸化炭素分圧の上昇、脳血流量の低下が認められた。脳の部位別血流量でも、大脳、視床、脳幹、小脳で血流の減少が認められ、また脳内酸素消費量の低下が認められた (4.3.1.3-7)。

血圧、血液ガス圧の変動について、ブタ新生児 (生後 1～2 日) に、フェニレフリン静脈内投与による血圧上昇時及び 50 % N₂-50 % air ガス吸引による低酸素負荷時における脳血流の変化に対する本薬の影響を検討した。本薬 20 mg/kg 静脈内投与群と対照群 (生理食塩水静脈内投与) の間に血圧変動、血液ガス圧の変動に差は認められなかったが、全脳及び脳内各部位における脳血流が、対照群で血圧上昇時及び血圧上昇かつ低酸素負荷時に有意に増加したのに対し、本薬投与群ではこれらの増加が抑制された (4.3.1.3-8)。

以上より申請者は、本薬は脳神経細胞の GABA_A 受容体を活性化させ、クロライドチャネルの開口時間の延長を引き起こすことにより、様々な動物けいれんモデルに対し抗けいれん作用を有し、催眠作用及び鎮静作用を有すること、また大量投与により歩行失調、睡眠状態、心拍数の増加、血圧低下、呼吸抑制、消化管運動の抑制を引き起こすが、これらは臨床用量よりも高用量で

認められる事象であり、通常の臨床用量の範囲において、これらの症状が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

<審査の概略>

機構は、本申請で提出された資料は公表文献のみであるが、本薬の薬理作用については広く知られていることを踏まえると、薬理学的に大きな問題はないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本申請に際して新たな非臨床薬物動態試験は実施されておらず、参考資料として、主として静脈内投与時の薬物動態及び幼若動物の脳移行性に関する公表文献が提出された。

(1) 吸収

雌性ラットに本薬 80 mg/kg を静脈内投与したとき、血清中 PB 濃度は 11.1 ± 1.8 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で消失し、分布容積 (V_d) は 0.49 ± 0.085 L/kg であった (4.3.2.2-1)。

成熟ウサギ (雌性) 及び新生児ウサギ (雌雄) に本薬 10 又は 30 mg/kg を静脈内投与したとき、クリアランス、定常状態の分布容積 (V_{ss}) 及び $t_{1/2}$ は用量に依存せず、差異は認められなかったが、新生児ウサギでは、全身クリアランスが成熟ウサギより低値で、消失も遅延した。また、成熟ウサギに本薬 10 mg/kg を経口又は静脈内投与したとき、血清中 PB 濃度の消失パターンは両投与経路で類似しており、経口投与時の BA は 119 % であった (4.3.2.2-3)。

雌雄イヌに本薬又は PB 10 mg/kg を静脈内又は経口投与したとき、血漿中 PB 濃度はそれぞれ 21 (投与 0 時間値) 又は 15 (最高血漿中濃度 $<C_{max}>$: 投与 6 時間後) $\mu\text{g/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は 56 又は 52 時間であった。経口投与時の生物学的利用率 (BA) は 91 % であり、両投与経路での PB の薬物動態は類似していた (4.3.2.2-2)。

雌雄イヌに本薬 2 mg/kg (実際の投与量は 2.06 ± 0.13 mg/kg) を 1 日 3 回、6 日間反復経口投与したとき、最終投与後の血清中 PB 濃度は、投与 3.2 時間後に C_{max} ($13.2 \sim 24.2$ $\mu\text{g/mL}$) に達した後、53 時間の $t_{1/2}$ で減少した (4.3.2.2-4)。

(2) 分布

雄性ラットに本薬 30 又は 50 mg/kg を静脈内投与したとき、最も高い分布は肝臓に認められ、その他に腎臓等にも速やかに分布した。脳、筋肉及び腸管への分布は遅く、特に脳への移行は投与 1 時間後に最高値を示し、移行の遅れが認められた。血漿、肝臓及び腎臓では PB 濃度の再上昇が認められ、組織内分布への腸肝循環の関与が示唆された (4.3.2.3-1)。

雌性ウサギに本薬 (PB として) 20 又は 50 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 5 分後における組織内 PB 濃度は、肝臓、血漿、心臓、腎臓、肺、筋肉、脳の順であった。全血中 PB 濃度は血漿中 PB 濃度と同程度であり、PB の血球への移行性は低いと推察されている (4.3.2.3-2)。

血液脳関門は、脳内の毛細血管内皮細胞により形成されると報告されている (4.3.2.3-5)。

ラットにおいて、生後 1 日において脳毛細血管内腔は形成され始め、9 日目で内皮細胞の形成が認められ、毛細血管網は生後約 30 日で完成し、ラットの血液脳関門は生後約 1 ヶ月でその機能が

を発現すると推察されている (4.3.2.3-6)。

ウサギ (雌雄不明) に、 ^{14}C -PB を静脈内投与したとき、PB の全脳内濃度に対する脳実質内への取り込み率は、生後 14 日齢まで成熟動物と比較して高値を示し、その後 28 日齢までに急速に低下し、28 日齢では成熟動物と同レベルを示したことから、ラットの血液脳関門は生後約 30 日までに形成され機能を発現すると考えられている (4.3.2.3-7)。

妊娠ラットに PB を 30 mg/kg で腹腔内投与したとき、PB は速やかに胎児に移行し、その推移は母体の血漿中 PB 濃度推移と類似していた (4.3.2.3-3)。

雄性ラットに ^3H -PB を静脈内投与し、最大電撃けいれんによるけいれん抑制作用を示した際の脳内及び血漿中 PB 濃度は、投与終了 3 分後においてそれぞれ 8.2 及び 16.9 $\mu\text{g/mL}$ (中央値) であり、血漿中 PB の 61.6 % が非結合型 PB であった (4.3.2.3-4)。

ウシ血清アルブミン及びウサギ血漿に対する PB のタンパク結合率 (限外ろ過法) は 44 及び 41 % であった。また、肝臓、心臓、腎臓、肺、脳、筋肉、赤血球との結合率は 14~32 % であり、特定の組織への結合は認められなかった (4.3.2.3-2)。

新生児ウサギ及び成熟ウサギにおいて、血清中 PB 濃度が 15 及び 60 $\mu\text{g/mL}$ のとき、平均非結合型 PB 濃度は、新生児で 0.72 及び 0.68 %、成熟動物で 0.40 及び 0.46 % であり、PB の血清タンパク質との結合は、新生児よりも成熟動物において高かった (4.3.2.2-3)。

(3) 代謝

マウス、ラット及びモルモットでの代謝を検討した結果、主要代謝物 p-hydroxyphenobarbital (PHPB) の他に、マウスの尿中では PB-N-glucopyranoside が検出され、ラット及びモルモットの尿中では、5-(3,4-dihydroxy-1,5-cyclohexadien-1-yl)-5-ethylbarbituric acid 及び 5-(1-hydroxyethyl)-5-phenylbarbituric acid が検出された (4.3.2.4-1、4.3.2.4-2、4.3.2.4-3、4.3.2.4-4)。

雌性ラットに ^{14}C -PB を 50 mg/kg で腹腔内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中には未変化体 14 %、PHPB 16 %、PHPB のグルクロン酸抱合体 9 %、未知の酸性水溶性代謝物 4 % が排泄された。また、開環によって ethylphenylmalonylurea が生じることが推定されている (4.3.2.4-5)。

雌性イヌに PB を 10~40 mg/kg で反復経口投与し、尿中代謝物について検討したとき、主代謝物は PHPB であり、尿中に排泄された PHPB の 67~83 % がグルクロン酸抱合体と推定されている (4.3.2.4-6)。

PB 投与により、薬物代謝酵素が誘導され、CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B、CYP2C (CYP2C9、CYP2C19) 及び CYP3A) 並びに UDP-glucuronosyltransferase (UGTs) 等の肝薬物代謝酵素が誘導された (4.3.2.4-8、4.3.2.4-9、4.3.2.4-10、4.3.2.4-11)。

雄性ラット (成熟: 3~4 ヶ月齢、老齢: 32~34 ヶ月) に本薬 4.73 mg/日を 5 日間反復腹腔内投与したとき、血漿中 PB の総クリアランスは単回投与時 (20 mg/kg) と比較して成熟ラット及び老齢ラットでそれぞれ 83 及び 54 % 高値であった (4.3.2.4-12)。

雌雄イヌに PB を 5.5 又は 15 mg/kg/日で単回経口投与し、35 日間の休薬後にそれぞれ 5.5 又は 11 mg/kg/日で 90 日間反復経口投与したとき、いずれの投与群においても反復投与時では単回投与時より血清中 PB の総クリアランスが高値を示し、 $t_{1/2}$ は短縮した (4.3.2.4-13)。

雄性イヌに PB を 15~400 mg/kg で経口投与したとき、投与量の増加に伴って血漿中 PB の総クリアランスは高値を示し、 $t_{1/2}$ は短縮した (4.3.2.4-14)。

以上の公表文献から、申請者は、本薬の反復投与により、自己代謝酵素誘導が起こることが示唆されていることを説明した。

なお、新生児における代謝への影響については、以下の資料が提出されている。

ラットにおける肝薬物代謝酵素の活性発現は、生後急速に発達して 30～60 日齢でほぼ最高に達し、その後徐々に低下した。生後 1 及び 5 日齢の新生児ラットにおける薬物代謝酵素活性（Aminopyrine N-demethylation 及び Pentobarbital hydroxylation）は 30 日齢の約 2～3 %及び約 14～20 %であり、20 日齢では 30 日齢の約 60 %に達した（4.3.2.4-15、4.3.2.4-16、4.3.2.4-17、4.3.2.4-18）。

ラットにおいて、P-450 の生後発達パターンは CYP 分子種により著しく異なるが（4.3.2.4-19）、CYP 分子種の多く（CYP2B1、CYP2B2、CYP1A2、CYP3A2）は、出生時に発現しており、出生後、急速に増加した（4.3.2.4-20、4.3.2.4-21、4.3.2.4-22、4.3.2.4-23）。また、一部の CYP 分子種（CYP2C11、CYP2C12、CYP2C7）は生後に発現することが報告されている（4.3.2.4-24、4.3.2.4-25）。

生後 0、2 及び 12 日齢の新生児ラット及び成熟ラットに PB を 80 mg/kg で腹腔内投与し、生後 3、6 及び 16 日齢及び成熟期における肝ミクロソーム薬物代謝酵素の誘導について検討された。全ての日齢のラットにおいて、PB 投与により P-450 総含量の増加及び薬物代謝酵素の誘導が示されたが、ベンツピレン水酸化活性は、新生児ラットでは約 2 倍上昇したものの成熟動物での上昇はわずかであり、ベンツフェタミン N-脱メチル化活性は、成熟動物では 2～3 倍の上昇が認められたのに対して新生児ではその程度は低かった。また、アルドリンエポキシ化活性は、成熟動物と異なり、新生児（生後 3 及び 6 日）では、PB によりほとんど誘導されなかった。なお、PB 誘導新生児肝ミクロソームにおけるベンツフェタミン N-脱メチル化代謝酵素に対する成熟ラット PB 誘導 P-450 抗体による抑制は、3 日齢ではほとんど認められなかったが、その後の日齢増加により抑制率が 30～50 %まで増加したことから、生後数週までの新生児ラットにおける PB で誘導されたベンツフェタミン N-脱メチル化は、成熟ラットで誘導された CYP 分子種とは異なる CYP 分子種により代謝されていることが示唆された（4.3.2.4-26）。

（４）排泄

雌性ラットに ^{14}C -PB を腹腔内に 50 mg/kg 単回投与したとき、投与後 8 日間に投与放射能の 79 % が尿中に、9 %が糞中にそれぞれ排泄され、主排泄経路は尿中であつた。呼気中には投与放射能の 0.14 %が排泄された（4.3.2.5-1）。

胆管カニューレを装着した雄性ラットに ^{14}C -PB を静脈内に 75 mg/kg 単回投与したとき、投与 6 時間後までに投与放射能の 18 %が胆汁中に排泄された（4.3.2.5-2）。

胆管カニューレを装着した雄性ラットに ^{14}C -PB を腹腔内に 80 mg/kg 単回投与したとき、投与放射能の 50～65 %が主に抱合体として胆汁中に排泄され、残りは主に未変化体として尿中に排泄された（4.3.2.5-3）。

以上より申請者は、本薬の薬物動態は静脈内投与と経口投与で大きな相違はないが、新生児では薬物代謝能及び血液脳関門が未発達であり、本剤の薬物濃度が上昇する可能性があることを説明した。

<審査の概略>

機構は、提出された資料を踏まえ、成熟動物と幼若動物での薬物動態について考察し、本薬の投与対象である新生児及び小児における有効性及び安全性について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、幼若動物における薬物動態については、肝薬物代謝酵素系は、出生時には未発達であり、生後 30～60 日で CYP 分子種の発現及び生成量が成熟動物のレベルに達すること、幼若動物では血液脳関門は未成熟であることから、脳実質への PB の取り込みは高くなり、薬理作用である抗けいれん作用の発現が強まるとともに有害事象発現率が上昇する可能性が示唆されたこと、また幼若動物においては、成熟動物と同様に、PB 投与による薬物代謝酵素の誘導が認められるが、誘導される CYP 分子種が発達の過程で成熟動物と質的又は量的に異なることが報告されていること（4.3.2.4-26）から、幼若動物に本薬を反復投与した場合、PB の代謝物バランスが成熟動物と異なる可能性があることを説明した。以上を踏まえ、申請者は、添付文書の「使用上の注意」の項において、「特に新生児では血中濃度をモニタリングすることが望ましい」旨を記載したことを説明した。

機構は、新生児においては、成人と比較して本薬の薬理作用は強く発現し、有害事象は多く発現する可能性があると考えられることから、本薬の投与に際しては十分な注意喚起が必要と考えるが、詳細については臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し新たに実施された毒性試験として、ウサギを用いた血管刺激性試験のみが提出された。また、参考資料として単回投与毒性試験、新生児を用いた反復毒性試験に関する公表文献が提出された。

（1）単回投与毒性試験

マウスに本薬を腹腔内投与したときの LD₅₀ は 340 mg/kg であり、投与後の一般状態として、催眠、抑うつ等が認められた（4.3.3.1-1）。また、マウスに PB を経口投与したときの LD₅₀ は 325 mg/kg であった（4.3.3.1-2）。

ラットに本薬を腹腔内投与したときの LD₅₀ は 190 mg/kg であり、投与後の一般状態として、催眠、抑うつ等が認められた（4.3.3.1-1）。

ラットに PB 150～400 mg/kg を直腸内又は経口投与したとき、体重、摂餌量及び摂水量の減少が認められ、LD₅₀ ± 標準誤差はそれぞれ 284 ± 38 又は 304 ± 36 mg/kg であった（4.3.3.1-3）。

新生児ラット（1 日齢）及び 100 日齢ラットに本薬を単回経口投与又は皮下投与したとき、LD₅₀ は単回経口投与時でそれぞれ 121 及び 487 mg/kg、皮下投与時でそれぞれ 83 及び 210 mg/kg であり、新生児ラットでは 100 日齢ラットと比較して低値であったが、成熟度による薬物代謝能の差に起因するものと考えられている。また、母動物に妊娠 15 日から分娩まで、本薬 4 mg/kg を反復経口又は皮下投与したとき、その新生児（1 日齢）において本薬を単回経口又は皮下投与した時の LD₅₀ は、経口投与時でそれぞれ 362 及び 396 mg/kg、皮下投与時でそれぞれ 142 又は 132 mg/kg であり、100 日齢ラットにおける LD₅₀ と同程度であった。なお、母動物に妊娠 14 日以前に本薬を

反復経口投与した場合、新生児ラットの LD₅₀は無処置群と変わらなかったことから、本薬は胎生期後半に投与した場合、薬物代謝酵素の誘導を促進し、新生児の PB 処理能を亢進させるが、それ以前に投与した場合、肝臓の器官形成が未熟であることから、薬物代謝酵素の発現が不十分だったことが原因と考えられている (4.3.3.1-5)。

ウサギに本薬を単回静脈内投与したときの LD₅₀は、185 mg/kg であり、投与後の一般状態として、催眠、抑うつ等が認められた (4.3.3.1-1)。

ネコに本薬 125～200 mg/kg を単回経口投与したとき、LD₅₀は 175 mg/kg であり、投与後の一般状態として、運動失調、催眠が認められた (4.3.3.1-4)。

以上より申請者は、本薬、PB と動物種及び投与経路による致死量に大きな違いはないこと、幼若動物では成熟動物よりも本薬の致死量が低く、過度の薬理作用により成熟動物よりも強い毒性を示す可能性があることを説明した。

(2) 反復投与毒性試験

新生児ラット (3 日齢) に PB 30 又は 60 mg/kg を生後 3～21 日まで反復皮下投与したとき、30 mg/kg 群で 8.3 %、60 mg/kg 群で 10.9 %に死亡が認められた。また、60 mg/kg 群では体重増加の抑制、脳重量 (大脳及び小脳) の減少、大脳及び小脳のコレステロールの減少並びに大脳の DNA、RNA 及びタンパク質の減少が認められたが、30 mg/kg 群では対照群と差は認められなかった (4.3.3.2-1)。

胃カニューレを留置し強制哺乳した新生児ラット (4 日齢) に、PB 60 mg/kg を生後 5～18 日まで反復皮下投与したとき、死亡例はなく、体重は無処置群と差は認められなかったが、脳重量は対照群に比べて有意な増加抑制が認められ、大脳及び小脳の RNA、コレステロールの減少及び大脳の DNA、タンパク質の減少が認められた (4.3.3.2-2)。

以上より申請者は、ラット新生児の脳は PB に高い感受性を有するものと考えられることを説明した。

(3) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雄性ウサギ (5 例) の耳介静脈に本薬 10 %水溶液、比較対照として 5 %フェニトイン、陽性対照として 5 %スルホブプロモフタレインナトリウム (BSP) を 0.05 mL、1 日 2 回、8 日間連続投与し、クリップを用いて 3 分間貯留させ血管に対する刺激性が検討された。フェニトイン投与群及び BSP 投与群では、初回投与後から肉眼所見において血栓形成が観察されたのに対し、本薬投与群では投与 6 日目から観察され、その発生頻度及び重篤度は BSP が最も強く、次いでフェニトイン、本薬の順であった。また、充血及び腫脹等の炎症性変化の程度も、BSP が最も強く、次いでフェニトイン、本薬の順であった。投与部位における病理組織学的検査では、血栓、血管壁の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤及び線維化が観察され、その程度は肉眼所見と同様に BSP が最も強く、フェニトイン、本薬の順であった。

以上より申請者は、本薬の血管刺激性は BSP 及びフェニトインと比べ弱いものと考えられることを説明した。

(4) その他の試験 (4.3.3.7-1～4.3.3.7-19)

周産期を含む若齢動物に対して PB を投与すると種々の代謝酵素、ホルモン分泌等の異常が成熟後にも継続して認められることが報告されている。臨床使用に際しても、新生児への長期、過剰量投与には慎重に対応する必要があると考えられている。

PB は非遺伝毒性発がん物質としての作用を有することが報告されているが、一方で PB の発がん誘発作用には閾値が存在し、低用量では発がん抑制を示すことが報告されている。

<審査の概略>

機構は、本薬の作用や毒性は、成熟動物よりも、幼若動物でより強く認められることについて留意する必要があるが、詳細については臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、新たな臨床薬物動態試験は実施されておらず、医師主導治験 (5.3.5.2-1) で測定された血漿中濃度データが提出された。また、参考資料として、国内外の健康成人及び小児のてんかん重積状態患者又は新生児けいれんでの薬物動態に関する公表文献が提出された。なお、医師主導治験 (5.3.5.2-1) で、血漿中フェノバルビタール (PB) 濃度は、フェノバルビタールキット「XXXXXXXXXX」(XXXXXXXXXX) を用い、蛍光偏光免疫測定法 (Fluorescence Polarization Immunoassay: FPIA) により測定され、定量下限は 1.1 µg/mL であった。なお、薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 医師主導治験における血漿中濃度データ (5.3.5.2-1)

新生児けいれん患児 10 例 (在胎週数: 33.1～41.1 週、生後: 1～5 日) を対象として、初回投与量として本薬 20 mg/kg を静脈内投与、けいれんが消失しない場合に 20 mg/kg を追加投与 (追加投与 I)、その後症状に応じて 5～20 mg/kg を追加投与 (追加投与 II) し、無効であると判断されない患者について、維持投与量として 2.5～5 mg/kg を 1 日 1 回、6 日間静脈内投与した。初回投与 2 時間後の血中 PB 濃度は、追加投与 I を実施しなかった 9 例では 22.4 ± 2.3 µg/mL (範囲: 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。維持投与は 9 例で実施され、1 回目の維持投与 2 時間後の血中濃度は 25.3 ± 4.8 µg/mL (範囲: 20.7～36.6 µg/mL) であり、維持投与最終投与前又は中止時における血中濃度は 27.7 ± 9.5 µg/mL (範囲: 18.7～45.3 µg/mL) であった。

また、公表文献等から、以下のような資料が提出された。

(2) バイオアベラビリティ (BA)

日本人てんかん患者 (8～20 歳) に PB を筋肉内投与及び経口投与、本薬を静脈内投与及び直腸内投与したとき、筋肉内投与、経口投与及び直腸内投与時の BA はそれぞれ 101、96 及び 80 % であり、各投与経路で有意な差は認められなかった (5.4.2.5.3-4)。

外国人健康成人 (19～37 歳) と外国人てんかん患者 (19～28 歳) に本薬を静脈内投与及び筋肉内投与した際の薬物動態を比較したとき、クリアランスは健康成人と比較して、てんかん患者で

やや大きかったが、有意差は認められなかった。また、健康成人での筋肉内投与及び経口投与時の BA はそれぞれ 101 及び 100 %であった (5.4.2.4.3-15)。

外国人健康成人 (24～44 歳) に本薬を静脈内投与又は経口投与したとき、両投与経路における薬物動態パラメータは類似しており、経口投与時の BA は 83.4 %であった (5.4.2.4.3-12)。

(3) 吸収

日本人新生児けいれん患児 25 例を対象として、生後 5 日以内に PB を初回投与量 20～25 mg/kg を 20 分かけて静脈内又は筋肉内投与し、その後維持用量として 1.5 mg/kg を 12 時間おきに静脈内又は筋肉内投与したとき、両投与経路における薬物動態は類似しており、静脈内投与時の初回投与直後 (投与 4 時間後及び 12 時間後の平均値 $\pm$ 標準偏差) の血漿中 PB 濃度は $26.4 \pm 4.9 \mu\text{g/mL}$ 、筋肉内投与時の C_{max} は $25.9 \pm 3.2 \mu\text{g/mL}$ であった。消失半減期 ($t_{1/2}$) は、出生直後から 2～3 日間で 180～200 時間、生後 14～17 日で 70～90 時間と推定され、加齢と共に短縮した (5.4.2.5.1-3)。

日本人新生児けいれん患児 29 例を対象として、体重 1 kg 未満の患児 (4 例) には本薬 5 又は 10 mg/kg、1 kg 以上の患児 (25 例) には本薬 10～20 mg/kg を静脈内投与したとき、20 mg/kg を投与した体重 1 kg 以上の患児では、22 例中 21 例において有効血中濃度 ($15 \mu\text{g/mL}$) 以上に達し、全例が有効例であった (体重 1 kg 未満の患児はバラツキが大きく解析対象外とされている) (5.4.2.5.1-1)。

日本人新生児及び乳児のけいれん患児 12 例に PB 10～20 mg/kg を静脈内投与 (6 例) 又は 5～13 mg/kg を直腸内投与 (6 例) したとき、静脈内投与群において、投与後の最高血清中 PB 濃度 (C_{max}) は $28 \pm 14.8 \mu\text{g/mL}$ (最小 15.6、最大 $60.5 \mu\text{g/mL}$) に達し、けいれん消失及びけいれん予防が認められた。また、直腸内投与群での C_{max} は $10.3 \pm 3.4 \mu\text{g/mL}$ (最小 4.1、最大 $14.2 \mu\text{g/mL}$) であった (5.4.2.5.3-2)。

外国人新生児 (生後 0～4 週<14 例>)、乳児 (生後 2～3 ヶ月<16 例>又は 4～12 ヶ月<14 例>) 及び小児 (2～5 歳<7 例>) に PB を新生児には 5～10 mg/kg、乳児及び小児には 10 mg/kg を静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は、新生児で 118.6 ± 16.1 時間、生後 2～3 ヶ月の乳児で 62.9 ± 5.2 時間、生後 4～12 ヶ月の乳児では 63.2 ± 4.2 時間、小児では 68.5 ± 3.2 時間であり、新生児における $t_{1/2}$ は乳児及び小児に比べて有意に長かった。定常状態の V_d は、新生児及び生後 2～3 ヶ月の乳児で $0.850 \sim 0.857 \text{ L/kg}$ 、生後 4～12 ヶ月の乳児及び小児で $0.570 \sim 0.666 \text{ L/kg}$ であり、差が認められたことから、新生児では肝臓での酵素的処理に限界があり、同時に腎臓での糸球体濾過、尿細管からの排泄が少ないために、PB の排泄が遅延するものと推察されている (5.4.2.4.3-8)。

外国人成人てんかん患者 (6 例) に本薬 90 mg を投与開始日は静脈内投与、投与 2～28 日は本薬 90 mg/kg、投与 36～83 日目は本薬 90～150 mg/kg を反復経口投与した。投与 29～35 日目 (4 週目) 及び投与 84～91 日目 (12 週目) は ^{13}C 及び ^{15}N 標識体 (本薬) 90 mg/kg を静脈内投与したとき、反復投与により V_d 、 $t_{1/2}$ 及び CL に対する影響は認められなかった (5.4.2.4.3-3)。

(4) 分布

新生児及び小児 (15 例) における PB の組織内分布を検討した結果、各組織と血漿中の PB 濃度比は肝臓で最も高く、大脳及び小脳では他の臓器と比較して低値を示した。また、組織中 PB 濃度と血漿中 PB 濃度は相関し、大脳及び小脳における相関係数は 0.82 及び 0.81 であった

(5.4.2.5.3-1)。

新生児けいれん患児（77 例）及び新生児けいれんの治療中に死亡した患児（17 例）における PB の組織への分布を検討した結果、Vd 及び $t_{1/2}$ は在胎齢の影響を受けなかった。各組織と血漿中の PB 濃度比は、肝臓、心臓、筋肉でそれぞれ 4.3、6.4、2.6 であり、脳よりも高い濃度であった。また、脳の灰白質と白質とを分けて測定した 3 例における灰白質と白質の PB 濃度比は、それぞれ 0.86～1.11 で、灰白質と白質の間で同程度の分布が認められた（5.4.2.4.3-13）。

PB を投与した妊婦の分娩時の臍帯血中には、血清中濃度の 95 %に相当する PB が検出され、胎盤透過性が示された（5.4.2.4.3-10）。

ブリミドンを投与された授乳婦における母乳と血清中 PB の濃度比は 0.41 であり、乳汁中への移行が認められた。また、代謝物である p-hydroxyphenobarbital (PHPB) 濃度は、血清と母乳中でほぼ同じであった（5.2.4.3-11）。

新生児及び小児における PB のタンパク結合率は、生後 0～3 ヶ月の集団においてそれ以外の集団（生後 4 ヶ月～2 歳及び 2～15 歳）よりも低く、年少児ほど低い傾向が認められた。また、血中アルブミン濃度についても生後 0～3 ヶ月の集団において、低値を示し、PB のタンパク結合率と血中アルブミン濃度に、正の相関関係が認められた（5.4.2.5.3-3）。

PB のヒト血清 α_1 酸性糖タンパク及びヒト血清アルブミンへの結合率は、それぞれ 5 %以下及び 27～43 %であった（5.4.2.4.3-1）。

ヒト胎児、新生児及び健康成人の血漿における PB のタンパク結合率を検討した結果、ヒト胎児及び新生児血漿は、成人と比較して低い結合率であった。アルブミン濃度は、新生児、胎児で成人に比べて低かった（5.4.2.4.3-4）。

（5）代謝

本薬のヒトにおける主要代謝物は、PHPB 及びその抱合体、PB が N-グルコシル化を受けた phenobarbital N-glucopyranoside (PNG) であり、PHPB への代謝については主に CYP2C9 が関与していると推察されているが、PNG への代謝に関与する代謝酵素については、明らかになっていない（5.4.2.2.1.3-1、5.4.2.2.1.3-3、5.4.2.4.3-7）。また、新生児では、N-グルコシル化活性は遅れて発達するが、一旦活性化されると、PB の代謝の主要経路になることが示唆されている（5.4.2.4.3-2）。PB 投与により、P-450 分子種である CYP1A、CYP2A6、CYP2B、CYP2C 及び CYP3A と UGTs 等の薬物代謝酵素が誘導され、これらの酵素により代謝される薬物の代謝が促進されることが明らかにされている（5.4.2.2.2.3-1、5.4.2.2.2.3-2）。

（6）排泄

PB の主排泄経路は尿中排泄であり、 ^{14}C 及び ^{15}N 標識体 (PB) を経口投与後 16 日間に投与した PB の 78～87 %が排泄された（5.4.2.4.3-14）。

（7）薬物相互作用

PB の酵素誘導作用により、CYP1A、CYP2A6、CYP2B、CYP2C、CYP3A 等の CYP450 と UGTs 等が誘導され、これらの酵素によって代謝を受ける薬物等の薬理作用及び生理活性を変動させることが報告されている（5.4.2.2.1.3-4、5.4.2.2.2.3-2、5.4.2.4.3-6、5.4.2.6.3-1）。また、メチルフェニ

デート及びバルプロ酸は PB の代謝を抑制し、セイヨウオトギリソウは PB の代謝を促進する (5.4.2.2.1.3-5、5.4.2.4.3-6、5.4.2.6.3-1、5.4.2.6.3-2)。PB は甲状腺ホルモン (T_3 、 T_4) のグルクロン酸抱合を増加し、未変化体濃度を減少させ、ビリルビンのグルクロン酸抱合を増強しビリルビンの胆汁排泄を促進させるが、これらは PB による UGTs の誘導によるものと推察されている (5.4.2.2.1.3-4)。

(8) 薬力学試験

新生児けいれん患児 (38 例) を対象として、PB を静脈内又は筋肉内投与したとき、けいれんのコントロール成功例 (12 例) における PB の初回投与量は 16.2 ± 2.6 mg/kg、血中濃度は 19.8 ± 2.7 μ g/mL (範囲: 16.9~25.8 μ g/mL) であり、コントロール不成功例 (26 例: 初回投与量 12.3 ± 3.3 mg/kg、血中濃度は 14.3 ± 5.1 μ g/mL) よりも有意に高値であった ($p < 0.002$ 、Student の t 検定) が、血中 PB 濃度が 16 μ g/mL 以上でもコントロールができなかった患児が数例存在した。なお、投与量と血中濃度の比は、投与経路、在胎週数又は体重により影響を受けなかった (5.4.2.4.3-9)。

新生児けいれん患児 (71 例、在胎週数: 26~42 週、出生後日数: 1~143 日) を対象として、PB を初回投与量として 15 mg/kg 静脈内投与し、けいれんがコントロールできなかった場合又は再発した場合に 5~10 分ごとに 5~10 mg/kg を追加投与した。コントロール成功例 (60 例) における血漿中濃度は 10.1~46.4 mg/L であり、20 mg/L 以下が 36 例、20~30 mg/L が 17 例、30 mg/L 以上が 7 例であった (5.4.2.4.3-5)。

てんかん重積状態の患児 (12 例、生後 7~62 ヶ月) を対象として、本薬を初回投与量として 15 mg/kg 静脈内投与し、その後維持量として 5 mg/kg を初回投与 24 及び 48 時間後に投与したとき、すべての症例で血中濃度は投与開始後 10 分以内に 10 μ g/mL に達し、その後 15 μ g/mL 以上が維持され、8/12 例でけいれん発作のコントロールが可能であった (5.4.2.4.2.1-3)。

<審査の概略>

(1) 新生児における本剤の薬物動態と安全性について

機構は、医師主導治験 (5.3.5.2-1) の成績に基づき、新生児における本剤の薬物動態と有効性及び安全性の関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、医師主導治験で得られた血中 PB 濃度に関して、出生体重、日齢及び在胎週数による影響は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、1 例 (症例番号 OKA01) において維持投与最終投与直前の血中 PB 濃度が高値 (45.3 μ g/mL) を示したが、当該症例の背景因子を他の 9 例と比較したところ、出生体重は 3530 g と中央値 (3052 g) よりも高値であったが、身長及び在胎週数は中央値に相当する値であったこと、初回投与 2 時間後及び 1 回目の維持投与 2 時間後における血中 PB 濃度はそれぞれ 22.2 及び 23.9 μ g/mL であったこと、検体の取り扱いにも問題はなかったことを述べ、当該症例で血中 PB 濃度が高値を示した理由については明らかではないが、比較的高用量で維持投与を開始 (維持投与 1~3 回は 5 mg/kg/日、4~6 回は 2.5 mg/kg/日) しており、新生児の生後直後の $t_{1/2}$ が長くなること (5.4.2.5.1-3) 等に起因した可能性があることを説明した。また申請者は、血中 PB 濃度と有効性の関連性について、有効性の主要評価項目 (初回投与後 (又は追加投与 (I) 後) 30 分の有効性) は全例で「著効」であり、詳細な検討はできなかったことを説明した。さらに申請者は、血中 PB 濃度と安全性の関係について

て、7例において本剤の血中PB濃度は30 µg/mL以下であったが、30 µg/mLを超えた3例（症例番号KNG02<初回投与2時間後: 18.8 µg/mL、追加投与（Ⅱ）2時間後: 36.9 µg/mL、1回目の維持投与2時間後: 36.6 µg/mL及び維持投与最終投与前: 31.8 µg/mL>、症例番号KNG05<追加投与（Ⅰ）2時間後: 42.8 µg/mL、投与中止時: 41.9 µg/mL>及び症例番号OKA01<初回投与2時間後: 22.2 µg/mL、1回目の維持投与2時間後: 23.9 µg/mL及び維持投与最終投与前: 45.3 µg/mL>）においても、安全性プロファイルはそれ以外の症例と大きく異ならなかったことを説明し、新生児では、成人と比較して脳血液関門が未熟であり、脳への移行が成人よりも高まる可能性が考えられること（Bourin M et al, *Dev Pharmacol Ther*, 7: 171-176, 1984、Vajda F et al, *Clin Pharmacol Ther*, 15: 597-603, 1974）、代謝酵素が未発達であり本剤のクリアランスが低くなる可能性があること（5.4.2.4.3-2）から、添付文書において「小児では血中濃度をモニタリングすることが望ましい」旨を記載し、注意喚起していること説明した。

機構は、医師主導治験（5.3.5.2-1）において、限られた症例数ではあるものの、本剤の血中濃度が測定され、当該試験での用法・用量において、高い血中濃度が認められた症例においても、安全性プロファイルは大きく異なることはなかったが、公表文献等の結果を踏まえると、本剤を新生児に投与した際には、血中濃度及び脳内移行性が高くなる可能性があり、本剤を新生児に投与する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に用量等を調節し、投与すべきであると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、新生児けいれんに対する有効性及び安全性に関する評価資料として医師主導治験（5.3.5.2-1）の成績が提出された。また、新生児けいれん及びてんかん重積状態に対する参考資料として国内外の公表文献、ガイドライン、成書等が提出された。

（1）新生児けいれん

1）医師主導治験（5.3.5.2-1: 試験番号 JNR-NP<2006年3月～2007年3月>）

日本人新生児けいれん患児（目標症例数30例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第Ⅰ期では、初回投与として本剤20 mg/kgを5～10分かけて静脈内投与し、初回投与でけいれんが消失しない場合には、初回投与30分後に追加投与（Ⅰ）として本剤20 mg/kgを5～10分かけて静脈内に追加投与すると設定された。第Ⅱ期では、第Ⅰ期で本剤が著効又は有効と判定された被験者に対して、追加投与（Ⅱ）として、本剤の血中濃度が40 µg/mLを超えない範囲で必要に応じ本剤5～20 mg/kgを5～10分かけて静脈内投与することが可能と設定された。また、維持投与²⁾については、本剤2.5～5 mg/kgを1日1回静脈内投与（ただし、本剤の血中濃度が50 µg/mLを超えた場合は1回維持投与を回避）、投与期間は最長6日間と設定された（薬物動態に関しては、「（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

総投与症例10例全例が有効性及び安全性解析対象であり、初回投与例10例、追加投与（Ⅰ）実施例1例、追加投与（Ⅱ）実施例1例、維持投与例9例、維持投与完了例8例であった。

2) 維持投与は初回投与終了、追加投与（Ⅰ）、追加投与（Ⅱ）のいずれか遅い時点から24時間以降を目安に開始した。

有効性の主要評価項目である初回投与又は追加投与（Ⅰ）の投与 30 分後における著効率³⁾は 100.0 %（10/10 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 90.0 %（9/10 例）で認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、1 例（動脈管開存症 1 例）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。有害事象による投与中止例は認められていない。因果関係の否定できない有害事象は 60.0 %（6/10 例）で認められ、呼吸抑制 3 例、酸素飽和度低下 2 例、徐脈、気管支分泌増加、血圧低下、体温低下及び尿量減少各 1 例であった。

バイタルサインは、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに初回投与又は追加投与（Ⅰ）の投与 1 時間後で最大の低下を示し、収縮期血圧は初回投与又は追加投与（Ⅰ）の投与 1 及び 2 時間後で初回投与前と比較して有意な低下が認められた。呼吸数及び心拍数は本剤投与中を通じて投与前よりも低値を示した。

以上より自ら治験を実施した者は、本剤を初回投与 20 mg/kg、血中濃度 40 µg/mL を超えない範囲で追加投与及び維持投与として本剤 2.5～5 mg/kg を投与することにより新生児けいれんに対し有効性を示し、本剤の薬理作用から予測される有害事象以外に特に安全性上問題となることはなかったことを説明した。

2) 国際的に標準とされている教科書等における記載

国際的に標準とされている教科書においては、本薬又は PB を新生児けいれんに対して用いる場合には、初回投与量として 20 mg を静脈内投与し、最大投与量として 40～50 mg/kg まで投与可能であること、維持投与量として、2～5 mg/kg/日を静脈内、筋肉内又は経口投与すること、治療域血中濃度は 20～40 µg/mL であること等が記載されている。また、維持療法の中止時期については、明確に規定された基準はないが、神経学的検査が正常となったとき又はけいれんのコントロールが可能となった場合は、可能な限り速やかにフェノバルビタールの投与を中止すること等が記載されている（5.4.2.1.1.1-5、5.4.2.1.1.1-2、5.4.2.1.1.1-4）。本邦における教科書（5.4.2.1.2.1-2、5.4.2.1.2.1-3 及び 5.4.2.1.2.1-1）では、初回投与量として 15～20 mg/kg を筋肉内又は直腸内投与し、効果不十分であれば同量を追加投与すること、維持投与量として 2.5～5 mg/kg/日を筋肉内又は経口投与（坐剤でも可）すること、治療域血中濃度は 15～25（40）µg/mL と記載されている。

【提出された資料】

（海外）

5.4.2.1.1.1-3、5.4.2.1.1.3-1: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors, *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th edition), Saunders, 566-568, 2005-2009, 2004

5.4.2.1.1.1-5: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM editors, *Pediatric Neurology -Principles & Practice-* (4th edition), Mosby Elsevier, 269-277, 2006

5.4.2.1.1.1-1、5.4.2.1.1.1-2: McDonald MG, Seshia MM, Mullett MD editors, *Avery's Neonatology -Pathophysiology & Management of the Newborn-* (6th edition), Lippincott Williams & Wilkins, 1385-1409, 1521-1556, 2005

3) 著効率 (%) = (著効の例数/対象例数) × 100、「著効」: 新生児けいれんが消失

5.4.2.1.1.1-6: Rennie JM editor, *Robertson's Textbook of Neonatology (4th edition)*, Churchill Livingstone, 1114-1119, 2005

5.4.2.1.1.1-4: Volpe JJ editor, *Neurology of the Newborn (4th edition)*, Saunders, 202-214, 2001
(国内)

5.4.2.1.2.1-2、5.4.2.1.2.1-3: 河野寿夫編, *ベッドサイドの新生児の診かた*, 南山堂, 242-245, 392-394, 2004

5.4.2.1.2.1-1: 小川雄之亮, 多田裕, 中村肇, 仁志田博司編, *新生児学*, メディカ出版, 973-975, 2000

3) 海外医薬品集、総説等における記載

新生児けいれんに対する本薬又はPBの使用について、初回投与量として15～20 mg/kgを緩徐に(1 mg/kg/分以下) 静脈内投与し、維持投与量は2.5～5 mg/kgを1日1～2回静脈内投与、治療域血中濃度は15～40 µg/mLと記載されている。

【提出された資料】

5.4.2.1.3.3-3: Sweetman SC editor, *Matindale (35th edition)*, Pharmaceutical Press, 444-446, 2007

5.4.2.1.3.3-2: *British National Formulary for Children (BNFC)*, BMJ Publishing Group and RPS Publishing, 261, 272, 2006

5.4.2.1.3.3-4、5.4.2.1.3.3-5: *Rote Liste*, Editio Cantor Verlag, 15 001-15 002, 170-172, 2006

5.4.2.1.4.3-1: Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM editors, *Pediatric Dosage Handbook (12th edition)*, Lexi-Comp, 1000-1003, 2005

5.4.2.2.1.1-2: Rennie JM et al, *Curr Opin Neurol*, 16: 177-181, 2003

5.4.2.2.1.1-1: Painter MJ et al, *Curr Treat Options Neurol*, 3: 237-248, 2001

5.4.2.3.1-1: Booth D et al, *The Cochrane Database of Syst Rev*, 3: CD004218, 2004

4) 臨床報告等

海外で実施された新生児けいれんを対象としたPBの比較対照試験(5.4.2.4.1-1、5.4.2.4.1-9、5.4.2.4.1-7)、医師主導治験(5.3.5.2-1)において参考とされた1試験(5.4.2.4.1-4)及び国内で新生児けいれんを対象としたPBの静脈内投与時の薬物動態に関する文献(5.4.2.5.1-1、5.4.2.5.1-3)が提出された。

Boylan GB et al, *Neurology*, 62: 486-488, 2004 (5.4.2.4.1-1)

PBに反応しなかった新生児けいれん患児を対象に、リドカイン又はミダゾラム追加投与時の有効性を検討するために、非盲検無作為化試験が実施された。

用法・用量は、脳波で発作が確認された患児に、PBを40 mg/kgまで投与し、登録後12時間以内に反応⁴⁾が認められなかった場合に、ミダゾラム群又はリドカイン群に無作為に割り付けられた。ミダゾラム群は、ミダゾラム60 µg/kgをボーラス投与した後、150 µg/kg/hrの速度で持続注入し、12時間以内に反応⁴⁾が認められなかった場合に注入速度を300 µg/kg/hrに増量すると設定さ

4) 脳波上の発作活動が完全消失又は投与前発作活動の80%以上減少した場合、投与薬剤に反応したと判断された。

れ、リドカイン群は、リドカイン 4 mg/kg をボーラス投与した後、2 mg/kg/hr の速度で持続注入を行い、12 時間以内に反応⁴⁾ が認められなかった場合は、注入速度を 4 mg/kg/hr に増量すると設定された。また、割り付けられた試験薬の投与を保護者が拒否した場合は、クロナゼパムを投与することと設定された。

総投与症例は 22 例であり、全例で第一選択薬である PB が投与された。また、第二選択薬の投与例は、ミダゾラム投与群 3 例、リドカイン投与群 5 例及びクロナゼパム投与群 3 例であった。

有効性の主要評価項目である反応例⁵⁾ 数は、PB 投与群で 11/22 例、リドカイン投与群で 3/5 例、ミダゾラム投与群 0/3 例、クロナゼパム投与群 0/3 例であった。なお、追加投与された抗けいれん薬の血中濃度は治療域であった。

有害事象等の安全性については、本資料では評価されていない。

以上より、約半数の新生児けいれん患児において、PB の有効性が示唆された。

Scher MS et al, *Pediatr Neurol*, 28: 277-280, 2003 (5.4.2.4.1-9)

新生児けいれん患児を対象に、PB 及びフェニトイン静脈内投与の有効性を検討するために無作為化試験が実施された。

用法・用量は、PB は 25 µg/mL (非結合型濃度) 以上、フェニトインは 3 µg/mL (非結合型濃度) 以上となるよう投与し、各薬剤に反応⁶⁾ しなかった場合、初回投与薬剤が PB の場合はフェニトインを、フェニトインの場合は PB を追加投与すると設定された。

総投与症例は 59 例 (初回 PB 投与群 30 例、フェニトイン群 29 例) であった。薬剤投与前に脳波上の発作活動のみが認められたのは 9 例、脳波上の発作活動及び臨床上の発作が認められたのは 50 例であった。

有効性について、脳波上の発作活動及び臨床上の発作が認められた 50 例中 24 例で最初の抗てんかん薬 (PB 又はフェニトイン) により脳波上及び臨床上の発作が消失した。脳波上の発作活動又は臨床上の発作が持続した 26 例については、2 番目の抗てんかん薬投与後に臨床上の発作は、5 例が消失、10 例が 50 %以上の抑制、11 例が 50 %未満の抑制であり、臨床上の発作が 50 %以上の抑制が認められた 15 例では、脳波上の発作活動は持続し臨床上の発作と乖離した。また、脳波上の発作活動のみが認められた 9 例については、全例で投与後にも脳波上の発作活動が認められた。

有害事象等の安全性については、本資料では評価されていない。

なお、PB 及びフェニトインの各々の有効率については評価されていない。

Painter MJ et al, *N Engl J Med*, 341: 485-489, 1999 (5.4.2.4.1-7)

新生児けいれん患児を対象に、PB 及びフェニトインの有効性及び安全性を検討するために無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、初回投与として PB 又はフェニトインを 5～15 分かけて静脈内投与し、初回投

5) 脳波上の発作活動が完全消失又は投与前発作活動の 80 %以上減少した症例

6) 24 時間脳波モニタリングにおいて、2 分 30 秒の発作又は発作活動による占有が 5 分間の半分以上となった場合、並びに PB 及びフェニトインの非結合型濃度がそれぞれ 25µg/mL 及び 3 µg/mL と等しいかそれ以上になった場合、最初の薬剤に反応しなかったとみなす。

与 30 分後の血漿中非結合型濃度を測定し、PB は 25 µg/mL、フェニトインは 3 µg/mL を指標として追加投与すると設定された。以後は 1 日 2 回の血漿中濃度測定を行い、トラフ血漿中濃度として PB では 22.5 µg/mL を、フェニトインでは 2.5 µg/mL を指標に用量調節し、1 日 1 回投与すると設定された。各薬剤に反応⁴⁾しなかった場合、初回投与薬剤が PB の場合はフェニトインを、フェニトインの場合は PB を投与すると設定された。また、発作を示唆する異常運動が認められなかった場合、7 日後に治療を中止し、臨床発作が 7 日を越えて持続又は治療中止後に再発した場合、他の抗けいれん薬の使用を検討すると設定された。

総投与症例は 59 例であった。初回投与が PB であったのは 30 例 (PB 群)、フェニトインであったのは 29 例 (フェニトイン群) であった。

有効性の評価項目である完全な発作コントロール⁷⁾ 例数は、PB 群で 13/30 例、フェニトイン群で 13/29 例であり、両群間に有意差は認められなかった ($p = 1.00$ 、Fisher の正確確率検定)。

有害事象 (因果関係についての記載はない) に関して、PB 又はフェニトインの血漿中濃度に関連した心拍数、不整脈、平均動脈圧及び呼吸状態の変化は認められなかった。

以上より、PB は新生児けいれんに対して、フェニトインと同程度の有効性が示唆された。

なお、本報告について申請者は、実施施設、試験デザイン、対象例数の同一性から、上記②での症例と同一症例の可能性がある旨を考察している。

Gilman JT et al, *Pediatrics*, 83: 674-678, 1989 (5.4.2.4.1-4)

新生児けいれん患児を対象に、PB の有効性及び 2 次的な抗てんかん薬の追加投与の反応性を検討する臨床試験が実施された。本資料においては試験デザインの記載はない。

用法・用量は、初回投与として PB 15~20 mg/kg を 5~15 分かけて静脈内投与 (PB 初回投与) し、発作が持続する場合には、発作の消失又は血清中濃度 40 µg/mL に達するまで、PB 5~10 mg/kg を 20~30 分間隔で追加投与 (PB 追加投与) すると設定された。また、さらに発作が持続する場合には、PB 5~10 mg/kg を血清中濃度 100 µg/mL に達するまで繰り返し追加投与 (PB 高用量投与) することと設定され、一連の PB 投与は通常 6 時間以内に完了すると設定された。PB 投与により発作が持続した場合には、2 剤目の抗けいれん薬 (フェニトイン又はロラゼパム) を投与し、2 剤目の抗けいれん薬で反応が見られなかった場合には、3 剤目以上の抗けいれん薬 (フェニトイン、ロラゼパム、パラアルデヒド又はバルプロ酸) 投与すると設定された。

総投与症例数は 120 例であり、PB 初回投与例が 120 例、PB 追加投与例が 72 例、PB 高用量投与例が 35 例であった。

有効性の評価項目である反応例⁸⁾ 数は、PB 初回投与 48/120 例、PB 追加投与 37/72 例、PB 高用量投与 7/35 例であった。

有害事象 (因果関係についての記載はない) に関して、PB による全身的急性毒性は認められなかった。数例の重度仮死被験者において、血清中 PB 濃度が 50 µg/mL を超えたときに鎮静及び摂食減少が認められたが、血清中 PB 濃度の減少に伴い本事象は消失した。

以上より、血清中 PB 濃度を 40 µg/mL を目標に調節することで、新生児けいれんに対する PB の有効性及び安全性が示され、40 µg/mL で効果不十分な場合には、2 剤目の抗てんかん薬を投与

7) 完全な発作コントロール例：脳波上の発作活動が完全に消失した被験者

8) 反応例：抗てんかん薬の最終投与後 1 時間以内に発作が消失した被験者

すべきであることが示唆された。

武部幸侃ら, 日本新生児学会雑誌, 24: 84-90, 1988 (5.4.2.5.1-3)

新生児けいれん患児を対象に、PB の有効性及び薬物動態を検討するために非盲検試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、PB 20～25 mg/kg を 20 分かけて静脈内投与（静脈内投与群）又は筋肉内投与（筋肉内投与群）し、維持投与として 12 時間ごとに 1.5 mg/kg を静脈内投与又は筋肉内投与すると設定された。投与期間については、本資料で記載されていない。

総投与症例数は 25 例であり、静脈内投与群 17 例、筋肉内投与群 8 例であった。

有効性の評価項目であるフェノバルビタール投与後のけいれんに対する効果⁹⁾ は、静脈内投与群及び筋肉内投与群の併合結果では、著効は 11 例、有効は 5 例、無効は 9 例であった。

以上より、PB 静脈内投与時の有効性が示唆された。

Gal P et al, Neurology, 32: 1401-1404, 1982 (5.4.2.4.3-5)

新生児けいれん患児を対象に、PB の静脈内投与による有効性及び薬物動態を検討するために、非盲検試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、けいれん発作と診断され次第、初回投与量として PB 15 mg/kg を静脈内投与し、発作がコントロールされない場合又は再発した場合に 5～10 分ごとに 5～10 mg/kg を追加投与、最高用量は 40 mg と設定された。

総投与症例数は 71 例であった。

有効性の評価項目である発作コントロール成功例は発作の再発がないことと定義され、発作コントロール成功率は 85 % (60/71 例) であった。血漿中 PB 濃度別でのコントロール成功率は、20 mg/L 以下、20～30 mg/L 及び 30 mg/L 以上でそれぞれ、60 % (36/60 例)、28 % (17/60 例)、及び 12 % (7/60 例) であった。

安全性については、PB の副作用と活動性及び筋緊張の抑制を伴う新生児疾患の症候を区別することは困難であったが、いずれの被験者においても、呼吸機能の悪化は認められなかった。

以上より、新生児けいれんに対して PB は血漿中濃度が 40～45 mg/L となるまで持続した有効性が示され、無効な場合に他剤を追加していく必要があることが示唆された。

5) 臨床使用実態調査結果

大久保賢介ら, 日本小児臨床薬理学会雑誌, 18: 83-85, 2005 (5.4.2.6.1-2)

2003 年に、日本未熟児新生児学会薬事委員会を中心に、全国の新生児医療に携わる医師 203 名（203 施設、1 施設 1 名）に対して PB の使用状況に関する実態調査が実施された。110 施設より回答が得られ、総入院患者数は 25,262 例であり、抗けいれん薬の使用を要した症例は 2.8 % (721/25,262 例) であった。抗けいれん薬を要した症例のうち PB が投与されたのは 85.7 % (618/721 例) であった。また、抗けいれん薬投与が必要な新生児けいれんに対する第 1 選択薬として PB

9) 「著効」: PB 投与 12 時間以内に微細発作も含めて発作が消失、「有効」: 12 時間以内に微細発作も含めて発作回数が 50% 以下に減少し、24 時間以内に消失したもの、「無効」: 「著効」及び「有効」以外

をあげた施設は 89 % (98/110 施設)、第 2 選択薬としたのは 14 % (15/110 施設) であった。PB (皮下・筋注用製剤) を静脈内投与に転用している施設は、全体の 28 % に認められ、静注用 PB 製剤が「必要である」と回答した医師は、90 % (98 名) であった。静注用 PB 製剤を必要とする理由としては、筋肉内投与に伴う局所の副作用 (局所壊死等) や痛みが心配であること、坐薬投与における吸収の不安定さ等が述べられている。

(2) てんかん重積状態

1) 国際的に標準とされている教科書等における記載

国際的に標準とされている教科書で、てんかん重積状態の治療における PB の臨床的位置付けはベンゾジアゼピン系薬剤、フェニトインに続く第 2 又は第 3 選択薬であり、初回投与量として、小児で 15~20 mg/kg、成人で 10~20 mg/kg の静脈内投与が推奨され、治療域血中濃度は 10~40 µg/mL である旨などが記載されている。また、国内における成書においては、PB 製剤の筋肉内注射や直腸内投与を行なうことが記載されているが、効果発現に時間を要することが記載されている。

【提出された資料】

(海外)

- 5.4.2.1.1.2-3: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL editors, *Harrison's Principles of Internal Medicine (16th edition)*, McGraw-Hill, 2366-2372, 2005
- 5.4.2.1.1.2-4: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM editors, *Pediatric Neurology: Principles & Practice (4th edition)*, Mosby Elsevier, 1096-1104, 2006
- 5.4.2.1.1.2-5: Wasterlain CG, Treiman DM editors, *Status Epilepticus: Mechanisms and Management*, MIT Press, 597-605, 2006
- 5.4.2.1.1.2-6: Wyllie E editor, *The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice (4th edition)*, Lippincott Williams & Wilkins, 610-621, 2006
- 5.4.2.1.1.2-1: Andreoli TE editor, *Cecil Essentials of Medicine (6th edition)*, Saunders, 1057-1059, 2004
- 5.4.2.1.1.3-1: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors, *Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition)*, Saunders, 2005-2009, 2004
- 5.4.2.1.1.2-2: Engel J, Pedley TA editors, *Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Vol 2*, Lippincott-Raven, 1317-1323, 1997

(国内)

- 5.4.2.1.2.2-1: 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編, *国立精神・神経センター 小児神経科 診断・治療マニュアル*, 診断と治療社, 279-289, 2003
- 5.4.2.1.2.2-2: 松下正明総編集, *臨床精神医学講座 第9巻*, 中山書店, 118-129, 1998

2) 海外医薬品集等における記載

てんかん重積状態に対し、初回投与量として小児では 15~20 mg/kg 又は 100~400 mg、成人では 10~20 mg/kg 又は 200~600 mg を 10~15 分かけて静脈内投与し、治療域血中濃度は 15~40 µg/mL であること等が記載されている。また、必要に応じて維持投与を行うことが記載されてい

る。

【提出された資料】

- 5.4.2.1.3.2-2: Sweetman SC editor, *Matindale: The Complete Drug Reference (35th edition)*, Pharmaceutical Press, 422-427, 2007
- 5.4.2.1.3.3-1: American Society of Health-System Pharmacists, *AHFS Drug Information*, American Hospital Formulary Service, 2177-2178, 2457-2458, 2006
- 5.4.2.1.3.2-3: *USP-DI 2006 Vol.1: Drug Information for the Health Care Professional (26th edition)*, Thomson Micromedex, 533-535, 2006
- 5.4.2.1.3.2-1: *British National Formulary No.51 (BNF)*, BMJ Publishing Group and RPS Publishing, 242-249, 2006
- 5.4.2.1.3.3-2: *British National Formulary for Children (BNFC)*, BMJ Publishing Group and RPS Publishing, 261, 272, 2006
- 5.4.2.1.3.2-4: *ViDAL (82th edition)*, Vidal, 891-893, 2006
- 5.4.2.1.3.3-4: *Rote Liste*, Editio Cantor Verlag, 2006
- 5.4.2.1.4.3-1: Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM editors, *Pediatric Dosage Handbook (12th edition)*, Lexi-Comp, 1000-1003, 2005

3) 国内外の総説、ガイドライン等

小児及び成人のてんかん重積状態に対し、フェノバルビタールはベンゾジアゼピン系薬剤、フェニトインに続く第2又は第3選択薬として使用すること、その際の用法・用量は初回投与として15～20 mg/kgを100 mg/分以下の速度で静脈内投与すること等が記載されている。なお、国内ガイドライン（5.4.2.2.2.2-2）では、静脈内投与ができる薬剤がなく、皮下投与又は筋肉内投与に使用する薬剤を用いざるを得ないことから、PBが結晶化して析出し、微細血管の塞栓症が起こる可能性があるため、緊急の場合以外は使用しないことが注意喚起されている。

【提出された資料】

- 5.4.2.2.1.2-4: Kälviäinen R et al, *CNS Drugs*, 19: 759-768, 2005
- 5.4.2.2.1.2-6: Manno EM, *Mayo Clin Proc*, 78: 508-518, 2003
- 5.4.2.2.1.2-1: The Status Epilepticus Working Party, *Arch Dis Child*, 83: 415-419, 2000
- 5.4.2.2.1.2-5: Lowenstein DH et al, *N Engl J Med*, 338: 970-976, 1998
- 5.4.2.2.1.2-3: Epilepsy Foundation of America, *JAMA*, 270: 854-859, 1993
- 5.4.2.2.1.2-2: DeLorenzo RJ, *Semin Neurol*, 10: 396-405, 1990
- 5.4.2.2.2.2-1: 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究研究班（H14-小児-004、主任研究者：大澤真木子）、小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）、2005.3.27版, Ver.8.2
- 5.4.2.2.2.2-2: 日本神経学会治療ガイドライン, *臨床神経学*, 42: 557-597, 2002
- 5.4.2.3.2-2: Prasad K et al, *The Cochrane Database of Sys Rev*, 4: CD003723, 2005
- 5.4.2.3.2-1: Appleton R et al, *The Cochrane Database of Sys Rev*, 4: CD001905, 2002

4) 臨床報告等

海外で実施された小児及び成人てんかん重積状態の患者を対象とした PB の臨床試験成績、国内外の患者を対象とした症例報告及び後向き研究等が提出された。

小児のてんかん重積状態に対する検討（申請用法・用量範囲内）

i) Kokwaro GO et al, *Br J Clin Pharmacol*, 56: 453-457, 2003 (5.4.2.4.2.1-3)

ジアゼパム又はパラアルデヒド投与で効果が認められない重症の熱帯熱マラリア及びてんかん重積状態の患児を対象に、本薬の有効性及び薬物動態を検討するために非盲検試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験の概略」参照）。

用法・用量は、ジアゼパム又はパラアルデヒド投与に続き、第 2 選択薬として本薬を、初回用量として 15 mg/kg を 20 分以上かけて点滴静脈内投与し、初回投与 24 及び 48 時間後に維持用量として 5 mg/kg を静脈内投与すると設定された。

総投与症例数は 12 例であった。年齢（中央値）は生後 25 ヶ月（範囲: 7～62 ヶ月）、平均体重は 10.7 kg（95 %信頼区間: 9.6～11.7 kg）であった。

12 例の被験者のうち、66 %（8/12 例）で発作がコントロール¹⁰された。

安全性について、本薬投与後に死亡 1 例が認められ、当該症例は本薬投与 23 時間後に血圧上昇を伴う呼吸不全が出現し、呼吸不全出現 30 分後に心停止に至った。また、本薬投与後に低酸素症が 1 例認められたが、当該症例では本薬投与前より低酸素症（酸素飽和度 94 %）、低体温（直腸内体温 35.2℃）及びアシドーシス（塩基欠乏-16.7）が認められていた。なお、本薬投与後に、呼吸抑制、血圧、心拍数、中大脳動脈血流における著しい変化は認められなかった。本資料では有害事象及び副作用に関する定義は記載されていない。

以上より、小児のけいれん重積状態に対して、本薬 15 mg/kg の初回投与により、治療域血中濃度（15～40 µg/mL）の確保が可能であり、発作のコントロールに有効であることが示唆された。

ii) 杉田隆博ら, *小児内科*, 19: 1329-1334, 1987 (5.4.2.5.2.1-4)

けいれん及びけいれん重積症で入院した患児を対象に、救急治療の実態調査を目的として、後向き研究が実施された。

総調査対象例は 501 例であり、このうちけいれん重積症は 56 例であった。

けいれん重積症 56 例に対し、最も有効であった薬剤は、ジアゼパムが 26 例、フェニトインが 6 例、PB が 6 例、抱水クロラルが 4 例、チオペンタールが 1 例であった。

有害事象等の安全性については、評価されていない。

以上より、けいれん重積症に対する PB の有用性が示唆された。

小児のてんかん重積状態に対する検討（申請用法・用量範囲以外）

小児のてんかん重積状態に対して PB 高用量投与（非経静脈投与を含む）に関する公表文献として、下記の国内 5 報及び海外 4 報が提出された。また、国内において、てんかん重積状態以外

10) PB の点滴静脈内投与開始から 30 分以内に持続性けいれん発作が消失したとき、発作が抑制されたとみなす。また、PB の投与 24 時間後に、別の抗けいれん薬を必要としなかったとき、発作はコントロールされたとみなす。

の疾患を対象とした PB 大量療法に関する報告 1 例が提出された。バルビツレート昏睡による重症の血圧低下を伴う敗血症ショックが認められた（5.4.2.4.2.1-5）との報告もあったが、多くの報告で、本薬の薬理作用による昇圧剤を必要とする血圧低下や呼吸困難は認められていないと報告されている。

【提出された資料】

- 5.4.2.5.2.1-7: 林泰佑ら, *脳と発達*, 38: 359-362, 2006
 5.4.2.5.2.1-3: 阪上由子ら, *小児科臨床*, 57: 2259-2267, 2004
 5.4.2.5.2.1-5: 須藤章ら, *脳と発達*, 34: 23-29, 2002
 5.4.2.5.2.1-1: Sugai K et al, *Epilepsia*, 43: 65-66, 2002
 5.4.2.5.2.1-6: 田草雄一ら, *脳と発達*, 33: 351-356, 2001
 5.4.2.5.2.1-8: 山岡久泰ら, *臨床麻酔*, 7: 94-98, 1983
 5.4.2.4.2.1-4: Lee WK et al, *Pediatr Neurol*, 34: 63-65, 2006
 5.4.2.4.2.1-6: Sahin M et al, *Epilepsia*, 42: 1461-1467, 2001
 5.4.2.4.2.1-5: Mirski MA et al, *Crit Care Med*, 23: 400-404, 1995
 5.4.2.4.2.1-1: Crawford TO et al, *Neurology*, 38: 1035-1040, 1988

成人のてんかん重積状態に対する検討について

i) Treiman DM et al, *N Engl J Med*, 339: 792-798, 1998 (5.4.2.4.2.2-3)

成人の全般けいれん性てんかん重積状態の患者を対象に、PB を含む抗けいれん薬 4 剤の有効性及び安全性を比較するために、無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、PB 15 mg/kg (PB 群、投与速度 100 mg/分以下)、ジアゼパム 0.15 mg/kg (投与速度 5 mg/分以下) 投与後にフェニトイン 18 mg/kg (投与速度 50 mg/分以下) (DZP 及び PHT 併用群)、ロラゼパム 0.1 mg/kg (LZP 群、投与速度 2 mg/分以下)、又はフェニトイン 18 mg/kg (PHT 群、投与速度 50 mg/分以下) を静脈内投与すると設定された。

総登録症例数 570 例全例が ITT 解析対象集団であり、診断が確定した解析対象は 518 例 (PB 群 124 例、DZP 及び PHT 併用群 131 例、LZP 群 136 例、PHT 群 127 例) であり、有効性解析対象集団であった。診断が確定した解析対象のうち、明らかな全般けいれん性てんかん重積状態 (明らかな重積状態)¹¹⁾ は 384 例 (PB 群 91 例、DZP 及び PHT 併用群 95 例、LZP 群 97 例、PHT 群 101 例)、微細な全般けいれん性てんかん重積状態 (微細な重積状態)¹²⁾ は 134 例 (PB 群 33 例、DZP 及び PHT 併用群 36 例、LZP 群 39 例、PHT 群 26 例) であった。

各薬剤群の投与量、初回投与後の血清中濃度及び薬剤投与時間は下表のとおりであった。

表 各群の投与量、初回投与後の血清中濃度及び薬剤投与時間 (平均値 ± 標準偏差)

投与群	PB 群	DZP 及び PHT 群		LZP 群	PHT 群
投与薬剤	PB	DZP	PHT	LZP	PHT
投与量 (mg/kg)	14.96 ± 2.53	0.15 ± 0.02	15.08 ± 4.84	0.10 ± 0.01	16.02 ± 3.21
血清中濃度 (µg/mL)	31.2 ± 37.2	0.245 ± 0.307	31.8 ± 19.2	0.231 ± 0.299	30.0 ± 13.6
投与時間 (分)	16.6 ± 11.5	42.0 ± 38.1		4.7 ± 7.2	33.0 ± 20.1

11) 発作と発作間に完全な回復のない反復性のけいれんと定義

12) 昏睡状態が持続しているが、微細なけいれん運動のみ認められる場合の全般けいれん状態の段階と定義

有効性について、明らかな重積状態患者における初回治療成功率は、下表のとおりであり、PHT 群よりも LZP 群で有意 ($p = 0.002$ 、 χ^2 検定) に高値であったが、それ以外の治療群間において統計的な有意差は認められなかった ($p > 0.01$ 、 χ^2 検定)。

表 各群の治療成功率 (%)

	PB 群	DZP 及び PHT 併用群	LZP 群	PHT 群
明らかな重積状態	58.2 (91)	55.8 (95)	64.9 (97)	43.6 (101)

治療成功：薬剤投与開始 20 分以内における全ての臨床的及び脳波的発作活動の消失し、かつ投与開始後 20～60 分にわたって再発がない状態と定義

()：解析対象例数

安全性について、副作用は下表のとおりであり、明らかな重積状態又は微細な重積状態のいずれにおいても、治療を要した低血圧、呼吸抑制及び心調律異常の発現率は各治療群間で差は認められなかった。

表 診断が確定した解析対象集団における主な副作用

	PB 群	DZP 及び PHT 併用群	LZP 群	PHT 群
明らかな重積状態 解析対象例数	91	95	97	101
換気低下 (%)	13.2	16.8	10.3	9.9
低血圧 (%)	34.1	31.6	25.8	27.0
不整脈 (%)	3.3	2.1	7.2	6.9
微細な重積状態 解析対象例数	33	36	39	26
換気低下 (%)	15.2	2.9	12.8	7.7
低血圧 (%)	48.5	58.3	59.0	57.7
不整脈	9.1	5.6	7.7	0.0

以上より、明らかな全般けいれん性てんかん重積状態患者に対し、ロラゼパムはフェニトインと比較して効果的であり、PB 又はジアゼパム及びフェニトインの併用投与とは同程度であることが示唆された。

ii) Shaner DM et al, *Neurology*, 38: 202-207, 1988 (5.4.2.4.2.2-2)

全般けいれん性てんかん重積状態の患者を対象に、PB 及びジアゼパムとフェニトインの併用投与時の有効性及び安全性を検討するために、無作為化非盲検試験が実施された。

用法・用量は、PB 群は PB 10 mg/kg を 100 mg/分で静脈内投与し、投与開始 10 分後に発作が持続する場合、フェニトインを 40 mg/分で投与し、血清中フェニトイン濃度が不明又は 0～4 mg/L の場合初回投与量 18 mg/kg を、血清中フェニトイン濃度が 5～9、10～15 又は 16～20 mg/L の場合、それぞれ予定初回投与量の 75、50 又は 25 %を投与すると設定された。ジアゼパム・フェニトイン併用群では、ジアゼパムを 2 mg/分でけいれんの停止又は 20 mg まで静脈内投与し、同時にフェニトインを PB 群と同様の用法・用量で投与すると設定された。また、ジアゼパム 20 mg 投与後も発作が持続する場合、フェニトインの投与終了時まで、継続してジアゼパムを 8 mg/時で静脈内投与すると設定された。

総投与症例数は 36 例 (PB 群 18 例、ジアゼパムとフェニトインの併用投与群 18 例) であった。

全被験者で、発作は 7 時間以内にコントロールされ、累積けいれん時間及び反応潜時 (薬剤投与開始から最終のけいれん終了までの時間) は PB 群でジアゼパム・フェニトイン併用群よりも

短い傾向が認められたが、有意差は認められなかった。PB 群では 11/18 例が PB 単剤投与で発作がコントロールされ、18 例の平均血清中濃度は 17.3 µg/mL、単剤投与有効例 11 例での平均血清中濃度は 18.3 µg/mL であった。

安全性について、不整脈及び低血圧の発現率は両群で同程度であり、各群でそれぞれ 6 例に気管挿管が行なわれ、呼吸抑制に起因しない気管挿管も認められた。

以上より、PB 投与は、ジアゼパムとフェニトインの併用投与と比較して、効果発現が速い傾向にあり、安全性についても同程度であることが示唆された。

iii) Czapinski P, *J Neurol*, 242: S83, 1995 (5.4.2.4.2.3-1)

てんかん重積状態を繰り返す患者を対象に、ジアゼパムと PB 又はフェニトインを併用投与した際の有効性及び安全性を検討するために、無作為化試験が実施された。

用法・用量は、ジアゼパム 10 mg を静脈内投与し、その後 PB 10~20 mg/kg 又はフェニトイン 12~18 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与する（投与量の 50 %を投与開始 15 分で投与する）と設定された。

総投与症例数は 60 例であった。

てんかん重積状態は、PB 群で 83.3 %、フェニトイン群で 86.6 %の症例で抑制された（平均反応潜時は、それぞれ 18 分及び 23 分）。血漿中薬物濃度の半減期は PB 及びフェニトインでそれぞれ 101 ± 25 及び 84.3 ± 43.2 時間であり、投与 12 時間後の脳脊髄液中の平均薬物濃度は PB 及びフェニトインにおいて、それぞれ血漿中濃度の 62 及び 15 %であった。

安全性について、副作用は両群で 23.3 %に発現したが、いずれも投与中止を必要とするものではなかった。

以上より、PB はフェニトインとほぼ同等の有効性及び忍容性を有することが示唆された。

iv) その他の成人のてんかん重積状態に対する臨床報告

上記以外にも公表文献として、成人のてんかん重積状態を対象とした後方視的研究 1 報が提出され、PB は第 3 選択薬として投与されている。

【提出された資料】

5.4.2.4.2.2-1: Mayer SA et al, *Arch Neurol*, 59: 205-210, 2002

5) 臨床使用経験

小児のてんかん重積状態に対するフェノバルビタールの使用実態に関する調査 (5.4.2.6.2-3: 林北見ら, *脳と発達*, 40: 83-85, 2008)

日本小児神経学会評議員及び日本てんかん学会評議員 329 名（うち小児科医 222 名）に対して、PB の使用状況に関する実態調査が実施された。その結果、回答者のうち小児科医 79 名からの回答が集計された。PB 製剤の使用経験者は 53.2 %（42/79 名）であり、静注用製剤を静脈内投与した経験ありが 13 名、皮下・筋注用製剤を筋肉内投与した経験ありが 20 名及び皮下・筋注用製剤を静脈内投与した経験ありが 12 名であった。PB の用量は、2~30 mg/kg の範囲であった（回答者 23 名）。PB での治療対象となった発作型（回答者 31 名、重複回答あり）は、27 名が二次性全般

化を含む全身性强直間代発作、7名が部分発作、2名がその他の発作型であった。PBの有効性（回答者30名）は、15名が75%以上の症例で「有用」、7名が50%以上75%未満の症例で「有用」、6名が25%以上50%未満の症例で「有用」、残り2名が25%未満の症例で「有用」又は「有用」を認めなかったと回答した。

本邦における成人のてんかん重積状態に対するPBの使用経験

成人のてんかん重積状態におけるPBの国内の使用経験として、下記の9報（小児及び成人を対象とした報告1報が含まれる）が提出された。

【提出された資料】

- 5.4.2.5.2.1-2: 奥村彰久ら, *小児科臨床*, 59: 1938-1942, 2006
- 5.4.1.2-6: 齋藤潤ら, *島根県中病医誌*, 29: 3-6, 2004
- 5.4.1.2-7: 末永貴美ら, *臨床精神医学*, 36: 327-331, 2007
- 5.4.1.2-11: 柳川洋一ら, *脳神経*, 58: 509-513, 2006
- 5.4.1.2-5: 井出文子ら, *中毒研究*, 19: 407-408, 2006
- 5.4.1.2-9: 道具伸浩ら, *日本神経救急学会雑誌*, 18: 69-72, 2005
- 5.4.1.2-12: 山下真理子ら, *脳神経*, 53: 1057-1062, 2001
- 5.4.1.2-8: 水島靖明ら, *日救急医会誌*, 7: 197-201, 1996
- 5.4.1.2-10: 向井誠ら, *精神医学*, 29: 1351-4, 1987

<審査の概略>

（１）新生児けいれん

1) フェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性について

機構は、医師主導治験（5.3.5.2-1）における有効性が、提出された臨床報告（5.4.2.4.1-1、5.4.2.4.1-7、5.4.2.4.1-4、5.4.2.4.3-5、5.4.2.5.1-1 及び 5.4.2.5.1-3）での結果よりも高くなった原因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医師主導治験（5.3.5.2-1）での有効性が、提出した臨床報告での結果よりも高くなった原因として、有効性評価指標及び被験者背景の相違が影響したと考えられることを説明した。まず、有効性評価指標については、臨床的な発作と脳波上の発作活動には乖離があり、抗てんかん薬投与後に臨床的な発作が消失したにも関わらず脳波上の発作活動が持続することが25～30%の頻度で認められたことが報告されているため（5.4.2.4.1-9）、臨床的な発作を有効性評価指標とした医師主導治験（5.3.5.2-1）では、脳波上の発作活動を指標とした臨床報告（5.4.2.4.1-1 及び 5.4.2.4.1-7）での結果よりも有効率が高くなったと考えられたことを説明した。次に、医師主導治験（5.3.5.2-1）及び臨床報告（5.4.2.4.1-1、5.4.2.4.1-7、5.4.2.5.1-1 及び 5.4.2.5.1-3）の被験者では、原因疾患として中枢神経系疾患が多く大きな差は認められなかったが、下表のように医師主導治験（5.3.5.2-1）におけるアプガースコアの平均値は1及び5分値ともに7以上と正常又はほぼ正常であったのに対し、臨床報告（5.4.2.4.1-1、5.4.2.4.1-7 及び 5.4.2.5.1-1）ではいずれも3～5の範囲で、医師主導治験（5.3.5.2-1）における患児よりも出生状態が悪かったと考えられ、詳細な検討は不可能であるが、原因疾患の重症度及び原因疾患に関連する脳機能又は器質障害の

程度の差により、医師主導治験（5.3.5.2-1）における有効率が臨床報告（5.4.2.4.1-1、5.4.2.4.1-7、5.4.2.5.1-1 及び 5.4.2.5.1-3）での結果よりも高くなったと考えられることを説明した。

表 医師主導治験及び臨床報告の有効性評価指標、アプガースコア及び PB の有効率

資料名	有効性 評価指標	アプガースコア	PB の有効率及び原因疾患による層別結果
医師主導治験 (5.3.5.2-1)	臨床発作	1 分値*: 7.6 ± 2.5 (範囲 3~10)、中央値 8.5 5 分値*: 8.3 ± 2.6 (範囲 3~10)、中央値 9.0 *: 平均値 $\pm$ 標準偏差	全体: 100.0 % (10/10 例) 原因疾患による層別結果: 低酸素性虚血性脳症 100.0 % (2/2 例) 頭蓋内出血 100.0 % (1/1 例) 新生児脳梗塞 100.0 % (1/1 例) その他 100.0 % (1/1 例) 不明 100.0 % (5/5 例)
Boylan らの報告 (5.4.2.4.1-1)	脳波検査 所見	全被験者 (22 例) 1 分値: 平均値 3.9 (範囲 0~ 9)、中央値 3.5 5 分値: 平均値 5.0 (範囲 0~10)、中央値 5 PB 反応例 (11 例) 1 分値: 平均値 3.5 (範囲 0~ 9)、中央値 4 5 分値: 平均値 4.7 (範囲 0~9)、中央値 5 PB 非反応例 (11 例) 1 分値: 平均値 4.3 (範囲 0~ 9)、中央値 3 5 分値: 平均値 5.4 (範囲 0~10)、中央値 6	全体: 50.0 % (11/22 例) 原因疾患による層別結果: 低酸素性虚血性脳症 38.5 % (5/13 例) 頭蓋内出血 66.7 % (2/3) 子宮内胎児発育不全 100.0 % (2/2 例) 拡張末期血流量減少、未熟児 0.0 % (0/1 例) 動静脈奇形 0.0 % (0/1 例) ミオパチー、換気抑制 100.0 % (1/1 例) 良性新生児けいれん 100.0 % (1/1 例)
Painter らの報告 (5.4.2.4.1-7)	脳波検査 所見	選択基準: 5 分値 5 未満 (塩基欠乏 10mmol/L 以上)	全体: 43.3 % (13/30 例) 原因疾患による層別結果: 記載なし
Gilman らの報告 (5.4.2.4.1-4)	臨床発作	記載なし	全体: 76.7 % (92/120 例) 原因疾患による層別結果: 出生児仮死 72.6 % (45/62 例) 特発性 86.7 % (26/30 例) 脳出血 88.9 % (16/18 例) 感染性 55.6 % (5/9 例) 代謝性 0.0 % (0/1 例)
Gal らの報告 (5.4.2.4.3-5)	臨床発作	記載なし	全体: 84.5 % (60/71 例) 原因疾患による層別結果: 仮死 80.6 % (29/36 例) 中枢神経系出血 84.6 % (11/13 例) 感染症 50.0 % (1/2 例) その他 87.5 % (7/8 例) 不明 100.0 % (12/12 例)
柴田らの報告 (5.4.2.5.1-1)	臨床発作	1 分値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) : 5.0 ± 3.1	100.0 % (22/22 例) 体重 1kg 以上かつ PB 20 mg/kg 投与例のみ が評価された
武部らの報告 (5.4.2.5.1-3)	臨床発作	記載なし	全体: 58.8 % (10/17 例) 原因疾患による層別結果: 産後無酸素脳症 53.8 % (7/13 例) 化膿性髄膜炎 100.0 % (1/1 例) 良性家族性新生児けいれん 0.0 % (0/1 例) 不明 100.0 % (2/2 例)

機構は、医師主導治験（5.3.5.2-1）での成績を一般的な新生児けいれん患児に外挿できると考える根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、新生児けいれんの原因疾患は、低酸素性虚血性脳症が原因として最も多く、その他には頭蓋内出血、脳血管障害、中枢神経系感染症、低カルシウム血症等の代謝異常及び先天性脳異常等があり多彩であること（5.4.2.1.1.1-4、5.4.2.1.1.2-4、5.4.2.1.1.1-6）を説明した。そして申請者は、医師主導治験（5.3.5.2-1）に組み入れられた新生児けいれん患児における原因疾患は 5 例で不明と診断されたが、2 例で胎児仮死、1 例で脳奇形と推察され、虚血性低酸素性脳症が約半数、頭蓋内出血及び代謝障害が約 10 %の頻度であり、医師主導治験（5.3.5.2-1）に組み入れられた患児は、一般集団を概ね反映していると考えられることを説明した。

機構は、医師主導治験（5.3.5.2-1）に組み入れられた症例は少数であるが、新生児けいれんに対

する本剤の有効性は示唆されており、他の提出された教科書、医薬品集、総説及び臨床報告等の情報も踏まえると、本剤の新生児けいれんに対する有効性は示されたと判断して差し支えないと考える。しかしながら機構は、けいれんを引き起こす原因疾患の種類やその重症度は様々であると考えられ、患者背景が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

2) 新生児けいれんに対する本剤の用法・用量について

機構は、新生児けいれんに対する本剤の初回投与量、追加投与量及び維持投与量の設定の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PB の治療域血中濃度の下限は、国内外臨床報告 (5.4.2.4.3-5、5.4.2.5.1-1 及び 5.4.2.5.1-3) を踏まえ、15 µg/mL 以上であると考えられたこと、治療域血中濃度の上限については、PB の有効性は血中濃度 40 µg/mL までは用量依存的であり、50 µg/mL 以上では摂食減少及び鎮静が認められるとの報告 (5.4.2.4.1-4) があること、40 µg/mL を超える血中濃度では有効率の増加は少ないと報告されていること (5.4.2.4.3-5) から、治療域血中濃度の上限は 40 µg/mL と考えられることを説明した。また申請者は、海外臨床報告 (5.4.2.4.3-9) では、速やかな発作抑制のために、治療域血中濃度を達成することの重要性が説明されており、治療域血中濃度の下限 (15 µg/mL) を達成するには、国内臨床報告 (5.4.2.5.1-1、5.4.2.5.1-3) も踏まえると、静脈内投与による初回投与量を 20 mg/kg、けいれんが消失しない場合には、同量を追加投与することを用法・用量として設定することが妥当と考え、医師主導治験 (5.3.5.2-1) は当該用法・用量で実施したことを説明した。また申請者は、医師主導治験 (5.3.5.2-1) において、PB の血中濃度は、初回 PB 20 mg/kg 投与 (9 例) では 18.8~25.8 µg/mL、PB 20 mg/kg を追加投与した 2 例では 42.8 及び 36.9 µg/mL であったことから、PB 20 mg/kg の初回投与により、けいれんがコントロールできない場合は、同量を追加投与することが妥当であると考えられたことを説明した。さらに申請者は、維持投与量について、初回投与により消失したけいれんの再発防止を目的に PB の治療域血中濃度 (15~40 µg/mL) を維持できる用量を投与することが必要であり、海外の教科書 (5.4.2.1.1.1-3、5.4.2.1.1.3-1) では 5 mg/kg/日が推奨されていること、投与経路として筋肉内投与を含むものであるが、日本人の新生児けいれん患児で 3 mg/kg/日の維持投与量により、血漿中 PB 濃度を 15.0~42.5 µg/mL に維持したとの報告 (5.4.2.5.1-3) があることを説明した。以上を踏まえ申請者は、医師主導治験 (5.3.5.2-1) では、PB の維持投与量を 2.5~5 mg/kg/日と設定した結果、維持投与最終投与前又は中止時の PB 血中濃度 (10 例) は 18.7~45.3 µg/mL であったことから、申請用量として、PB の初回投与の用量を 20 mg/kg、けいれんが消失しないときには同量を追加投与し、維持投与量を 2.5~5 mg/kg/日と設定することが妥当であると考えたことを説明した。

機構は、新生児けいれんに対する本剤の投与期間について、6 日間をめどとすることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医師主導治験 (5.3.5.2-1) では、海外臨床報告 (5.4.2.4.1-7) 及び Pediatric Neurology (5.4.2.1.1.1-5) での記載を参考に維持投与期間を 6 日間と設定したことを説明した。また申請者は、Avery's Neonatology, Pathophysiology & Management of the Newborn (5.4.2.1.1.1-2) では、けいれんのコントロールが可能となった場合、可能な限り速やかに PB の投与を中止することが提案されているが、Pediatric Neurology (5.4.2.1.1.1-5) では維持療法の中止時期は明確に規定されてい

ないことから、新生児けいれんに対し、抗てんかん薬をどの程度投与するかは標準化されておらず、臨床使用目的に応じた使用が必要と考えられ、維持投与期間を一律に設定しないことが妥当であると考えたことを説明し、用法・用量として維持投与の期間を申請時には「6 日間をめどに」と設定しているが、この記載についても削除することが適切と考える旨を説明した。

機構は、新生児けいれんに対する用法・用量について、申請者から提出された文献より示されており、医師主導治験の結果を踏まえると、申請された用法・用量で設定された初回投与量、追加投与量及び維持投与量については特に大きな問題はないと考える。また、維持投与の期間については、PB の長期投与による安全性は明確になっておらず、本剤を漫然と投与しないことが適切と考えられるが、個々の症例の状況により PB を維持投与する期間は異なると考えられることから、一律に投与期間を限定する必要はないと考える。しかしながら、医師主導治験では維持投与期間が 6 日間と設定されており、さらなる長期間の投与は実施されていないこと、けいれん発作がコントロール可能となった時点で、可能な限り速やかに投与を中止することが提案されている

(5.4.2.1.1.1-2) ことから、本剤を継続して投与する際には血中濃度モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) を実施し、血中 PB 濃度を測定しながら、安全性に十分に注意を払うことが必要であると考ええる。なお、本剤の投与量並びに投与期間と有効性及び安全性との関係については、製造販売後調査でさらに検討が必要であると考ええる。

(2) てんかん重積状態

1) PB のてんかん重積状態に対する投与が医学薬学上公知とすることの妥当性について

機構は、PB のてんかん重積状態に対する投与が、医学薬学上公知であると考えた根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者はてんかん重積状態に対する PB 静注用製剤の投与は、欧米においては承認されており、国際的な教科書 (5.4.2.1.1.2-1、5.4.2.1.1.2-2、5.4.2.1.1.2-3、5.4.2.1.1.2-4、5.4.2.1.1.2-5、5.4.2.1.1.2-6、5.4.2.1.1.3-1 及び 5.4.2.1.4.3-1) では、てんかん重積状態の治療薬として記載され、PB は第 2 又は第 3 選択薬として長年の使用実績があること、② 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る文献 (5.4.2.4.2.2-2、5.4.2.4.2.2-3) 及び総説 (5.4.2.2.1.2-1、5.4.2.2.1.2-2、5.4.2.2.1.2-3、5.4.2.2.1.2-4、5.4.2.2.1.2-5、5.4.2.2.1.2-6) が存在すること、③ 国内における使用経験があること (5.4.2.6.2-3、5.4.2.5.2.1-2、5.4.1.2-6、5.4.1.2-7、5.4.1.2-11、5.4.1.2-5、5.4.1.2-9、5.4.1.2-12、5.4.1.2-8、5.4.1.2-10) から、PB のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性については医学薬学上公知と考えられることを説明した。また申請者は、本剤は日本小児科学会及び日本小児神経学会から共同で要望書 (5.4.2.6.2-4) が提出されており、医学的にも必要と考えられていることを説明した。

機構は、小児及び成人のてんかん重積状態に対する PB の有効性及び安全性については、国内外の成書、公表文献及びガイドライン等での記載から、広くコンセンサスが得られていると考えられ、PB のてんかん重積状態に対する有効性は、医学薬学上公知と判断することについては特に大きな問題はないと考える。

2) てんかん重積状態に対する PB の用法・用量について

機構は、てんかん重積状態に対する本剤の用法・用量の設定の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず小児てんかん重積状態における用法・用量の設定について、Kokwaro らの報告 (5.4.2.4.2.1-3) から、PB 15 mg/kg の初回静脈内投与を行ったとき、66 % (8/12 例) で発作がコントロールされ、コントロールされた症例での血漿中 PB 濃度の C_{max} は 19.9 $\mu\text{g/mL}$ (中央値、範囲: 17.9~27.9) であり、15 $\mu\text{g/mL}$ を超える血漿中 PB 濃度が維持されたことから、治療域血中濃度の下限を 15 $\mu\text{g/mL}$ とすることは適切と考えられたことを説明した。また申請者は、治療域血中濃度の上限については、具体的なデータは認められなかったが、Booker らは「40 $\mu\text{g/mL}$ を超える血中濃度を達成することで有効性は最大化するが、個々の患者では副作用発現の可能性が増加する」と述べており (Woodbury DM, Penry JK, Piggenger CE editors, *Antiepileptic drugs*, 2nd edition, Raven Press, 341-350, 1982)、当該記載は、PB 投与によるてんかん治療では一般的な情報であり、治療域血中濃度上限を 40 $\mu\text{g/mL}$ とすることは適切と考えられたことを説明した。また申請者は、小児てんかん重積状態における初回投与量として、日本人で本薬 15~20 mg/kg を投与したとき、ジアゼパムに次いで有効であるとの報告 (5.4.2.5.2.1-4) があること、国内外の教科書、医薬品集、総説等に、15~20 mg/kg の静脈内投与を推奨していることを踏まえ、初回投与量を 15~20 mg/kg とすることが妥当と判断したことを説明した。

次に申請者は、成人てんかん重積状態における用法・用量の設定について、海外教科書、医薬品集 (5.4.2.1.3.2-2、5.4.2.1.3.3-3、5.4.2.1.3.2-1、5.4.2.1.3.3-2、5.4.2.1.3.2-4、5.4.2.1.4.3-1、5.4.2.1.1.2-3、5.4.2.1.1.2-2) 等で治療域血中濃度は、10~40 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で記載されており、15~40 $\mu\text{g/mL}$ との記載が最も多いこと、てんかん重積状態は致死的であり、本薬は第 2 又は第 3 選択薬の位置付けであることを踏まえると、小児と同様に治療域血中濃度を 15~40 $\mu\text{g/mL}$ とすることは妥当と判断したことを説明した。また、初回投与量については、PB 15 mg/kg 投与時の有効性及び安全性がジアゼパム・フェニトインを併用投与時と同程度であったとの報告 (5.4.2.4.2.2-3) があること、海外成書、医薬品集及び総説等で 10~20 mg/kg の範囲で推奨されており、多くは 20 mg/kg であったことから、投与量は 15~20 mg/kg と設定することが適切と判断したことを説明した。

以上から申請者は、てんかん重積状態において 15~20 mg/kg を用量とすることは妥当と判断したこと、維持投与については、てんかん重積状態がコントロールできた場合、抗てんかん薬の経口投与が可能となると考えられることから、設定する必要はないと考えたことを説明した。

機構は、てんかん重積状態における本剤の用法・用量について、15~20 mg/kg を初回投与量とし、治療域血中濃度を 15~40 $\mu\text{g/mL}$ と設定することは、海外教科書、医薬品集等でも述べられており、特に大きな問題はないと考えられる。しかしながら、本剤の投与量と有効性及び安全性の関係については、製造販売後調査でさらに検討する必要があると考える。

(3) 安全性について

1) 本薬の血中濃度と安全性について

機構は、PB の血中濃度と安全性の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医師主導治験 (5.3.5.2-1) において、初回投与 2 時間後、1 回目の維持投与 2 時間後及び維持投与最終投与前 (中止時) の PB 血中濃度は 18.7~45.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、血中濃度が 30 $\mu\text{g/mL}$ を超えた 3 例及び 30 $\mu\text{g/mL}$ を超えなかった 7 例では、有害事象プロファイルには差異はなく、いずれも非重篤であったことを説明した。また申請者は、医師主導治験 (5.3.5.2-1) 及び臨床報告 (5.4.2.4.1-4、5.4.2.4.1-7、5.4.2.4.3-5、Pippenger CE et al, *Clin Perinatol*, 2: 111-115, 1975、DeCarolis MP

et al, *Dev Pharmacol Ther*, 14: 84-89, 1990、Shany E, *Eur J Paediatr Neurol*, 8: 323-325, 2004、Wehner J et al, *Kinderarztl Prax*, 59: S31-34, 1991、Amitai Y et al, *J Emerg Med*, 8: 449-450, 1990) において、新生児けいれんにおける PB 血中濃度と安全性の関係は下表のとおりであり、50 µg/mL 以上では鎮静・摂食（哺乳）減少、傾眠、眼振、筋緊張の低下、呼吸抑制、嗜眠、呼吸停止、徐脈、体温低下、胃・腸の蠕動運動の低下等の副作用の発現が起こる可能性があることを説明した。

表 PB 血中濃度と副作用に関する報告（新生児）

PB 血中濃度	発現した副作用
40 µg/mL 以下	呼吸抑制、酸素飽和度低下、血圧の低下を伴う自発運動低下等（報告例数は低い）
50 µg/mL 以上	心拍数への影響、鎮静・摂食（哺乳）減少、傾眠、眼振
60 µg/mL 以上	筋緊張の低下、哺乳減少
70 µg/mL 以上	重篤な嗜眠
80 µg/mL 以上	呼吸不規則、換気量の低下
90 µg/mL 以上	一時的な呼吸の停止、徐脈、低換気、嗜眠、筋緊張の低下等
高用量投与 (過半数が 60 µg/mL 以上)	胃・腸の蠕動運動の低下

次に申請者は、臨床報告（5.4.2.5.2.1-5、5.4.2.5.2.1-7、5.4.2.6.2-1、5.4.2.6.2-5、Pippenger CE et al, *Clin Perinatol*, 2: 111-115, 1975）において、小児及び成人のてんかん重積状態における PB 血中濃度と安全性の関係は下表のとおりであり、小児に認められた中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis: TEN）は、治療域血中濃度近くで発現しているものであったが、血中濃度との関係が明らかであった報告のみを抽出したものであり、小児において特に注意すべき事象であるかどうか不明であること、てんかん重積状態の場合は、複数の抗てんかん薬が併用されることから、血中濃度が低い場合でも有害事象の発現に注意すべきと考えられたが、小児又は成人で特に懸念すべき副作用は認められなかったことを説明した。

表 PB 血中濃度と副作用に関する報告（小児及び成人）

PB 血中濃度	発現した副作用	
	小児	成人
40 µg/mL 以下	中毒性表皮壊死融解症	眠気、せん妄、過鎮静、鎮静、骨密度減少、心気抑うつ状態、幻覚妄想状態
50 µg/mL 以上	呼吸抑制	γ-GTP 一過性上昇、Reye 症候群
60 µg/mL 以上	筋緊張の低下、哺乳減少（幼児）	—
70 µg/mL 以上	強い眠気、γ-GTP 上昇、軽度血圧低下	眠気、γ-GTP 上昇、軽度呼吸抑制、軽度血圧低下
80 µg/mL 以上	眠気、γ-GTP 上昇	—
90 µg/mL 以上	喀痰力低下、再生不良性貧血	知的退行、小脳失調

機構は、新生児けいれん及びてんかん重積状態に対し設定された治療域濃度（15～40 µg/mL）においても、呼吸抑制、血圧低下及び意識水準の低下等の重篤な有害事象が発現する可能性はあるが、本剤は、医師による十分な観察下で投与されることが考えられることから、これらの事象が発現した場合においても対処は可能と考えられ、十分な注意喚起を行うことで本剤のベネフィットはリスクを上回るもの考える。また、患者の状態により PB の血中濃度が変動する可能性は否定できず、特に新生児においては定期的な TDM の実施が必要であり、それ以外の患者においても必要に応じて TDM を実施すべきと考える。

なお、本剤の安全性については、製造販売後調査において、引き続き検討が必要と考える。

2) フェノバルビタール静脈内投与における投与速度と安全性について

機構は、PB の投与速度と安全性の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、新生児けいれんについて、PB の静脈内投与における投与速度と安全性を検討

した報告は認められなかったが、国際的に標準とされている教科書（5.4.2.1.1.1-4）では投与時間として10～15分（PB投与量20 mg/kg）を推奨していること、医薬品集（5.4.2.1.3.3-3、5.4.2.1.3.3-2）ではPB 20 mg/kgを1 mg/kg/分以下の速度で20分かけて静注することが推奨されていること、国内外の臨床報告（5.4.2.4.1-7、5.4.2.4.1-4、5.4.2.5.1-1、5.4.2.5.1-3）では5～20分（PB投与量15～25 mg/kg）と設定されていたことを説明した。その上で申請者は、医師主導治験（5.3.5.2-1）における投与速度は5～10分（PB 20 mg/kg）と設定されており、初回投与時の副作用として軽度及び中等度の呼吸抑制が2例に認められ、維持投与期には血圧低下が認められたものの、いずれも非重篤であったことから、新生児けいれんに対するPBの投与速度は5～10分（20 mg/kg）と設定することが妥当と考えることを説明した。

次に申請者は、てんかん重積状態について、PBの静脈内投与における投与速度と安全性を検討した報告は認められず、教科書、医薬品集、総説及び臨床報告での投与速度の設定は下表のとおりであり、小児及び成人ともに投与速度は100 mg/分以下と設定されていることから、てんかん重積状態に対するPBの静脈内投与の投与速度は10分以上かつ100 mg/分以下と設定することが妥当であると考えられることを説明した。

表 教科書、医薬品集、総説及び臨床報告での投与速度の設定

投与速度	初回投与量	小児	成人
30mg/分以下	20 mg/kg	Treat Epilepsy（教科書、5.4.2.1.1.2-6）	
50mg/分以下	20 mg/kg	Ped Neurol（教科書、5.4.2.1.1.2-4） DeLorenzo 1990（総説、5.4.2.2.1.2-2）	
60mg/分以下	100～400 mg 又は 20 mg/kg	AHFS（医薬品集、5.4.2.1.3.3-1）	AHFS（医薬品集、5.4.2.1.3.3-1）
50～75mg/分以下	20 mg/kg	Lowenstein 1998（総説、5.4.2.2.1.2-5）	Harrison（教科書、5.4.2.1.1.2-3） Lowenstein 1998（総説、5.4.2.2.1.2-5）
100mg/分未満	20 mg/kg		Epilepsy Comp Text（教科書、5.4.2.1.1.2-2）
100mg/分以下	10 mg/kg		Martindale（医薬品集、5.4.2.1.3.2-2、5.4.2.1.3.3-3） BNF/BNFC（医薬品集、5.4.2.1.3.2-1、5.4.2.1.3.3-2）
	15 mg/kg		Treiman 1998（臨床報告、5.4.2.4.2.2-3）
	15～20 mg/kg	Kalivainen 2005（総説、5.4.2.2.1.2-4）	
	20 mg/kg	Treat Epilepsy（教科書、対象：年長児）	Treat Epilepsy（教科書、5.4.2.1.1.2-6） DeLorenzo 1990（総説、5.4.2.2.1.2-2）
100mg/分	10 mg/kg*		Shaner 1988（臨床報告 5.4.2.4.2.2-2）
	15～20 mg/kg	杉田 1987（臨床報告、5.4.2.5.2.1-4）	
	20 mg/kg	Cecil（教科書、5.4.2.1.1.2-1） Epilepsy Foundation of America 1993（総説、5.4.2.2.1.2-3） 日本神経学会治療ガイドライン 2002（5.4.2.2.2.2-2）	
10分以上	20 mg/kg	Appleton 2000（総説、5.4.2.2.1.2-1）	
10～15分	15～20 mg/kg	USP DI（医薬品集、5.4.2.1.3.2-3）	
10～30分	15～20 mg/kg	Nelson Ped（教科書、5.4.2.1.1.3-1）	
20分	15 mg/kg	Kokwaro 2003（臨床報告、5.4.2.4.2.1-3）	
1時間	10～20 mg/kg	Czapinski 1995（臨床報告、5.4.2.4.2.3-1）	
1 mg/kg/分以下	20 mg/kg	BNF/BNFC（12～18歳、5.4.2.1.3.2-1、5.4.2.1.3.3-2）	
低速	10～20 mg/kg		USP DI（医薬品集、5.4.2.1.3.2-3）
	200 mg**		Rote Liste（医薬品集、5.4.2.1.3.3-4,5）

*: 10 mg/kg まで投与速度 100 mg/分、けいれんが持続する場合は、投与速度は 50 mg/kg に減速し、追加投与する。

**: 200 mg 投与、場合によって 1 日 2～3 回投与可、1 日最大量 800 mg

機構は、新生児けいれんにおいて、PBの投与速度と安全性の関係は明確になっておらず、医師主導治験（5.3.5.2-1）で設定された投与速度（5～10分（20 mg/kg））についても、少数例の検討であり、十分な検討が行われたとは言えないものの、これらの症例において、特に重篤な事象は認

められておらず、本剤は医師の観察下でのみ投与されること、海外の臨床報告（5.4.2.4.3-9）では速やかに治療域濃度に到達させることが重要であるとされていることなどを踏まえると、新生児けいれんに対する PB の投与速度を 5～10 分と設定することについて、特に大きな問題はないと考える。

また機構は、てんかん重積について、PB の投与速度と安全性の関係は明確になっていないものの、国内外の教科書、総説等から、てんかん重積状態においては、10 分以上かけて投与すると示されていること、国内のガイドライン（5.4.2.2.2-2）では 100 mg/分で投与すると記載されていることなどを踏まえると、小児及び成人におけるてんかん重積に対する投与速度を、本剤を 10 分以上かけて緩徐に投与すること（100 mg/分を超えないこと）と設定することは妥当と考える。

なお、投与速度と安全性との関係については、製造販売後調査において、さらに検討が必要であると考える。

3) 本薬による皮膚障害について

機構は、本薬の投与により皮膚障害が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、成人における抗てんかん薬による皮疹の発現頻度は、フェニトイン（5.9 %）、ラモトリギン（4.8 %）及びカルバマゼピン（3.7 %）では高く、レベチラセタム（0.6 %）、ガバペンチン（0.3 %）、バルプロ酸（0.7 %）では低い発現頻度であり、PB における発現頻度はその中間（約 1.0 %¹³⁾）であったと報告されていること（Arif H et al, *Neurology*, 68: 1701-1709, 2007）、また重篤な皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome: SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN））については、抗てんかん薬の新規投薬患者 10,000 人に対する発現危険率は、PB 8.1 人、フェニトイン 8.3 人、ラモトリギン 2.5 人、カルバマゼピン 1.4 人、バルプロ酸 0.4 人とフェニトインと同程度に高い頻度であったと報告（Mockenhaupt M et al, *Neurology*, 64: 1134-1138, 2005）されていることから、PB による SJS 及び TEN の発現には注意を要するが、他の抗てんかん薬より皮膚障害の発現頻度が著しく高いものではないと考えられることを説明した。また申請者は、SJS 及び TEN の発現時期は、PB では 63 日以内に認められ、少なくとも投与開始 6 週間は十分な観察が必要との報告（Mockenhaupt M et al, *Neurology*, 64: 1134-1138, 2005）があること、投与経路別の発現頻度については、国内外の文献調査結果（5.4.2.6.2-5、5.4.2.6.2-1）では、使用頻度が高い経口投与でこれらの事象が多く認められているが、発現頻度が明らかではなく、投与経路による発現頻度の差を考察することは困難であったことを併せて説明した。

機構は、本剤投与による皮膚障害について、十分な注意が必要であるが、そのリスクは他の抗てんかん薬と同様と考えられ、現時点においては、注意喚起についても、PB の筋肉内注射用製剤と同様に行うことで問題ないと考える。なお、重篤な皮膚障害（SJS 及び TEN）の発現状況については、製造販売後調査においても検討が必要であると考ええる。

4) 超低出生体重児に対するフェノバルビタール静脈内投与の安全性について

機構は、超低出生体重児に対する PB 静脈内投与の安全性について説明するよう申請者に求めた。

13) 報告中に提示されているグラフより目視にて算出

申請者は、医師主導治験（5.3.5.2-1）においては、超低出生体重児は組み込まれておらず、極低出生体重児 1 例（登録番号 KNG02、出生体重 1144 g）が組み込まれ、重篤な有害事象（動脈管開存症）が認められたが、先天性のものであると考えられたことから因果関係は否定されていること、その他の有害事象として腎不全、低 Na 血症、体温上昇、CRP 上昇、膿痂疹が認められたが、因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、Ruth ら（5.4.2.4.1-8）は、早産児 47 例（体重 1160 ± 210 g（平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様））に対して PB を静脈内投与（初回投与量: 30 mg/kg、維持投与量: 5 mg/kg、維持投与前の血清中濃度: 43 $\mu\text{g/mL}$ ）した時、ビリルビン低下以外には問題となる副作用は認められなかったと報告していること、山本ら（5.4.2.5.1-4）は、極低出生体重児 18 例（体重 1075.5 ± 298.9 g）の頭蓋内出血の予防のために PB を投与（20 mg 1 回投与、24 時間後平均血中濃度: 25.3 ± 4.2 $\mu\text{g/mL}$ ）した時、副作用は認められなかったと報告していることを述べ、限られた情報ではあるものの、本剤静脈内投与の安全性は、申請用法・用量の範囲において、超低出生体重児と他の新生児との間で、大きな差異はないと考えられることを説明した。

機構は、超低出生体重児における本剤の安全性は十分に検討されていないと考えるが、このような症例に対して本剤を投与する場合には、特に慎重に投与することが必要であり、患者の状態を十分に観察しながら投与すべきと考える。なお、これらの患児に対する有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

（４）新生児けいれん及びてんかん重積状態の治療における本剤の位置付けについて

機構は、新生児けいれんの治療における本剤の位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、新生児けいれんの治療薬として、本剤以外にフェニトイン、リドカイン、ベンゾジアゼピン系薬剤が存在するが、本剤については、① 投与量と血中濃度の関係及び治療域血中濃度が明らかにされていること（5.4.2.5.1-3、5.4.2.5.1-1、5.4.2.5.3-2、5.4.2.4.3-8、5.4.2.4.3-3、5.4.2.4.3-13）、

他剤と比較して血中濃度の半減期が長く、効果が長時間持続すること（5.4.2.1.1.1-5）、③ 医師主導治験（5.3.5.2-1）や研究報告（5.4.2.5.1-3、5.4.2.5.1-1、5.4.2.5.3-2、5.4.2.4.3-8、5.4.2.4.3-3、5.4.2.4.1-4、5.4.2.4.1-1、5.4.2.4.1-9、5.4.2.4.1-7）があり、安全性プロファイルが明らかになっていると考えられることから、国内外の教科書（5.4.2.1.1.1-5、5.4.2.1.1.1-1、5.4.2.1.1.1-2、5.4.2.1.1.1-6、5.4.2.1.1.1-4、5.4.2.1.2.1-2、5.4.2.1.2.1-3）及び総説（5.4.2.2.1.1-2、5.4.2.2.1.1-1）で示されているように、新生児けいれんに対する治療の第 1 選択薬になるものと考えていることを説明した。

機構は、てんかん重積状態の治療における本剤の位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、てんかん重積状態の第 1 選択薬は国内ではジアゼパム、海外ではロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤であり、速効性がありけいれん抑制作用も強力であるが、持続時間が短いこと及び急速静脈内投与により呼吸抑制が生じることがあり、安全性に問題があると考えられていることを説明した。また第 2 選択薬として、国内ではフェニトイン、海外では PB 又はフェニトインが使用されており、PB の有効性は、ロラゼパムと同程度で、フェニトインよりも高かったとの報告（5.4.2.4.2.2-3）や、ジアゼパム及びフェニトイン併用投与と比較して PB では効果発現が早かったとの報告（5.4.2.4.2.2-2）があること、また安全性については、フェニトインは PB と比較して呼吸抑制及び意識水準の低下の発現は少ない（5.4.2.1.1-6、5.4.2.2.1.2-1）ものの、血管に対する刺激性が高いため静脈内投与での投与速度を遅くする必要があることから初期治療とし

ての有効性が低く、ベンゾジアゼピン系薬剤との併用が有用であると考えられていることを説明した。以上を踏まえ申請者は、てんかん重積状態の治療において、本剤は患者の治療状況に応じて第2又は第3選択薬の位置付けとなると考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における新生児けいれん及びてんかん重積状態の治療において、貴重な選択肢を与えるものとする。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1: JNR-NP）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において実施医療機関の長が受け取ったモニタリング報告書及び監査報告書について治験審査委員会の意見を聴いていなかったこと、治験実施計画書からの逸脱（投与量の体重換算の誤り）が認められたが、特に重大な問題は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、新生児けいれん及びてんかん重積状態に対し、本剤を使用した際の有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、患者背景、維持投与における本剤の投与期間及び本剤の投与速度などが本剤の有効性及び安全性等に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 20 年 8 月 1 日作成

専門協議では、機構の考え方は支持された。専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に新生児けいれん及びてんかん重積状態を対象とした使用成績調査を実施し、本剤の投与状況（投与量、投与速度）と安全性及び有効性との関係、血中濃度と安全性及び有効性との関係、脳波と本剤の有効性との関係、本剤投与による重篤な皮膚障害の発現状況等について調査するとともに、新生児けいれんにおいては、出生体重と安全性及び有効性との関係、てんかん重積状態においては、てんかん治療に用いられていた薬剤、てんかん重積状態における前治療薬と安全性及び有効性との関係について検討するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、上記内容について新生児けいれんについては登録された施設における本剤を使用した全症例を対象に製造販売後調査を実施すること、てんかん重積状態については、成人 200 例及び小児 200 例の計 400 例を対象に製造販売後調査を実施することを説明し、調査項目、調査票等について上記内容を検討できるよう配慮し作成することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

なお、その他の点として、本剤の投与速度については、医師主導治験では初回投与時に 5～10 分かけて投与することと設定されていたが、実際には 2～8 分かけて投与され（5 分未満で投与された症例は 2 分投与の 1 例のみ）、投与時間が 2～6 分の症例で呼吸抑制又は酸素飽和度低下の有害事象が認められていることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項で、「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」と記載し、注意喚起することが適切と判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は、新生児けいれんについては希少疾病用医薬品であることから 10 年、てんかん重積状態については新投与経路医薬品であり、新規に開発された製剤であることを考慮して 6 年を設定することが適切と判断する。また、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

新生児けいれん、てんかん重積状態

[用法・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、20 mg/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、2.5～5 mg/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、15～20 mg/kg を1日1回静脈内投与する。