

再審査報告書

平成 29 年 11 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ノーベルバル静注用 250 mg
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 新生児けいれん ② <u>てんかん重積状態</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 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。 ② <u>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。</u>
承 認 年 月 日	① ②平成 20 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② <u>6 年</u>
備 考	今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号、医薬審第 104 号）」に基づく申請のため、新たな臨床試験は実施されていない。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ノーベルバル静注用 250 mg（以下、「本剤」）について、使用実態下における安全性の情報を収集するとともに、有効性についても把握することを目的に、目標症例数を 400 例とし、平成 21 年 2 月から平成 24 年 1 月までの 3 年間に連続調査方式にて実施され、国内 132 施設より 982 例の症例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 982 例から、計 148 例（契約書記載医師未確認症例 107 例、契約症例数超過症例 14 例、連続調査違反症例 8 例、重複症例 6 例等）を除外した 834 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 12.8%（107/834 例）であった。本調査において発現した主な副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（12 件）、傾眠及び血圧低下（各 11 件）、肝機能異常（8 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加（6 件）、脱水、呼吸抑制、ヘモグロビン減少及び白血球数増加（各 5 件）、ストレス潰瘍、舌根沈下及び赤血球数減少（各 4 件）であった。使用成績調査で発現した副

作用について、申請者は以下のように説明した。

てんかん重積状態の重症度等、患者背景が異なるため、直接の比較は困難であるが、国内外の文献では、副作用発現率は20%程度、あるいはそれより高値であり、本調査の副作用発現率(12.8%)が高くなる傾向は認められなかった。

AST 増加、ALT 増加については、本剤を含め他のフェノバルビタール含有製剤いずれにも記載があり、血圧低下についても、本剤を含めほとんどの製剤で、「慎重投与」の項に「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。]」との記載や、「利尿薬との相互作用」の項に血圧低下との記載がある。脱水、ストレス潰瘍については、詳細情報が不明であり、本剤との因果関係を評価することは困難であった。白血球数増加については本剤との因果関係を完全には否定できない症例もあるが、肺炎等の感染症の影響が大きいと考えられた。また、舌根沈下については、本剤との因果関係は否定できないと評価したが、現時点では症例数も少なく、他剤の影響等もあることから、使用上の注意の改訂等の新たな注意喚起は不要と考えた。その他の副作用についても、現時点で集積も少なく、本剤との因果関係を特定することは困難であること等から、新たな対応は不要と考え、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとする。

なお、安全性解析対象除外例 148 例のうち、有害事象の有無が確認できない 2 例を除いた 146 例における副作用発現率は 17.1% (25/146 例) であった。発現した主な副作用は、AST 増加 (12 件)、血圧低下 (8 件)、ALT 増加 (5 件) であり、特定の副作用の発現は認められず、また、重篤な副作用もなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来、アレルギー体質の有無、妊娠の有無、合併症の有無、既往歴の有無、現疾患分類、発作原因、発作後時間、重症度、発作前てんかん治療の有無、投与前てんかん重積治療の有無、本剤初回投与量、本剤総投与量、本剤投与期間、併用薬剤の有無、併用療法の有無、初回投与時間、初回投与速度及びフェノバルビタール血中濃度について検討された。その結果、入院・外来、合併症の有無、発作後時間、重症度、投与前てんかん重積治療の有無、併用薬剤の有無及び併用療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

重症度別における副作用発現率は、重度 13.7% (40/291 例)、中等度 15.4% (63/409 例) 及び軽度 3.1% (4/131 例) であり、重度、中等度に比べ軽度で低かった (不明 3 例を除く)。中等度以上の重症度の症例で発現した副作用は、傾眠、血圧低下、AST 増加等の肝機能異常であり、特徴的な副作用は認められなかった。なお、AST 及び ALT 増加については、重症度に比例して発現率の増加が認められたが、その他の副作用については重症度との関係は明確ではなかった。その他の背景因子についても検討したが、いずれも重症度の影響を受けている可能性が示唆され、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から適応外の投与症例 3 例 (いずれもてんかん重積状

態が確認できなかった症例)を除いた 831 例が解析対象とされた。担当医師により、本剤投与による発作の消失・抑制状況を勘案し、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価され、「有効」の症例比率が有効率とされた。なお、解析に際して判定不能例 (27 例) は除外されている。その結果、本調査における有効率は 94.9% (763/804 例) であった。本調査における有効率について申請者は以下のように説明した。

国内のてんかん重積状態に対するフェノバルビタール静注剤を含む公表文献における有効率は 25.8%~95%で、海外の Treiman らの報告 (Treiman DM, et al., N Engl J Med. 339(12): 792-798, 1998) では 43.6%~64.9%であり、本調査における成績に特段の問題はないと考える。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同様の項目に脳波異常所見を加えた項目について検討が行われた。その結果、年齢、重症度、本剤総投与量、併用薬剤の有無、フェノバルビタール血中濃度及び脳波異常所見の解析で有効率に有意差が認められた。

これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

重症度別における有効率は、重度 90.6% (250/276 例)、中等度 97.0% (385/397 例) 及び軽度 97.7% (127/130 例) であり、重度の症例で低かった (「不明」1 例を除く)。重度のてんかん重積症例では難治性になる確率が高く、軽度及び中等度に比べ有効率が低下すると考えられた。

併用薬剤の有無別の有効率は、それぞれ 94.2% (650/690 例) 及び 99.1% (113/114 例) であり、併用薬剤「あり」症例で低かった。てんかん重積状態の治療で併用薬剤のない症例は重症度が低い患者であることが予想され、このことが有効率に影響を及ぼした可能性が考えられた。

その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦の症例は収集されなかった。

小児 (15 歳未満) : 安全性解析対象症例として 306 例が収集され、副作用発現率は 13.4% (41/306 例) であり、成人 (15~65 歳未満) の 10.8% (32/296 例) 及び高齢者 (65 歳以上) の 15.0% (34/227 例) と同程度であった。小児で発現した主な副作用は、脱水及び傾眠 (各 5 件)、AST 増加 (4 件)、呼吸抑制 (3 件) であり、臨床上特段問題となる副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 304 例が収集され、小児における有効率は 91.0% (262/288 例、「判定不能」16 例を除く) で、成人の 97.2% (282/290 例、「判定不能」5 例を除く) 及び高齢者の 96.8% (215/222 例、「判定不能」5 例を除く) と比較して低かった (「年齢不明」5 例を除く)。申請者は、年齢別難治性てんかん重積の発症率が、成人及び高齢者と比較して小児において高いことが、小児における有効率が低かった要因と推察されると説明した。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性及び有効性解析対象症例として 227 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 15.0% (34/227 例) であり、非高齢者の副作用発現率 12.1% (73/602 例) と同程度

であった（「年齢不明」5例を除く）。申請者は、高齢者において発現した主な副作用は、AST増加及び血圧低下（各5件）、肝機能異常（4件）で、重篤な副作用として血圧低下（4件）等が認められたが、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかったこと、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に記載して注意を喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えるとして説明した。また、高齢者の有効率は96.8%（215/222例、「判定不能」5例を除く）であり、非高齢者の有効率94.1%（544/578例、「判定不能」21例を除く）と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として26例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ23.1%（6/26例）及び12.5%（101/807例）であり、大きな差はなかった（「不明」1例を除く）。腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、血圧低下（3件）、AST増加（2件）等であり、腎機能障害を有する患者に特有な副作用の発現は認められなかった。申請者は、腎機能障害を有する患者への投与に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に記載していること、血圧低下、AST増加についても、既に使用上の注意の「副作用」の項等に記載し注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えるとして説明した。また、腎機能障害の有無別の有効率は、それぞれ87.5%（21/24例、「判定不能」2例を除く）及び95.1%（741/779例、「判定不能」25例を除く）であり、大きな差はなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として25例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ20.0%（5/25例）及び12.6%（102/808例）であり、大きな差はなかった（「不明」1例を除く）。肝機能障害を有する患者で発現した副作用は、肝機能異常（2件）、他は各1件であった。申請者は、肝機能障害を有する患者への投与に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に記載し注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えるとして説明した。また、肝機能障害の有無別の有効率は、それぞれ96.0%（24/25例）及び94.9%（738/778例、「判定不能」27例を除く）であり、同程度であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、てんかん重積状態に係る使用成績調査で63例93件、新生児けいれんに係る使用成績調査で6例7件、自発報告で48例70件の計117例170件であった。このうち、主な重篤な副作用は、血圧低下（12件）、呼吸抑制（10件）、意識変容状態、低血圧及び誤嚥性肺炎（各4件）であった。なお、再審査期間中に感染症発現症例の報告はなかった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

誤嚥性肺炎以外については、既に使用上の注意への記載など必要な対応が行われていることから、新たな対応は必要ないと考える。また、誤嚥性肺炎については、原疾患（白質ジストロフィー）や患者体質（喘息性気管支炎）等他の要因の影響も考えられ、本剤との関連性が明確ではないことから、現時点では使用上の注意への記載は行わず、今後も同様の副作用に留意して情報収集・評価に努めることとする。なお、誤嚥性肺炎4件の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関して、自発報告 1 件及び文献報告 2 件の計 3 件の情報が収集された。申請者は以下のように説明した。

自発報告の 1 件は、レベチラセタムとの併用例で薬疹が発現し、ステロイド治療により軽快した症例であった。本剤とレベチラセタムの相互作用については、報告件数も少なく、現時点では使用上の注意への追記は行わず、今後、同様の安全性情報の収集に努めることとする。

文献報告の 1 件は、難治性症候性てんかんの患者で、フェノバルビタールを含む複数の薬剤を併用しており、ラモトリギン増量時に一過性のふらつき及びフェノバルビタールの血中濃度上昇が認められ、ラモトリギンとフェノバルビタールの相互作用が示唆された症例であった。ラモトリギンが本剤の血中濃度を上昇させる可能性については、報告件数が少なく、機序も不明であり、現時点では使用上の注意への追記は行わず、今後、同様の安全性情報の収集に努めることとする。

文献報告の他の 1 件は、症候性局在関連てんかんの患者で、フェノバルビタールを含む複数の薬剤を併用しており、ラモトリギンの血中濃度が低値を示したことから、ラモトリギンとフェノバルビタールの相互作用の可能性が示唆された症例であった。本剤がラモトリギンの血中濃度を低下させる可能性については、既に使用上の注意の「相互作用」の項に記載し注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

フェノバルビタール静注用製剤は、平成 29 年 8 月時点で、米国、英国をはじめ世界 60 カ国以上の国又は地域で承認されている。再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等に該当する措置はなく、また、海外を含め、有効性に関する研究報告はなかった。なお、再審査期間中に、海外における措置報告 2 件が機構に報告された。申請者は、これら措置報告について、以下のように説明した。

措置報告の 1 件は、抗てんかん薬治療が自殺念慮及び自殺企図のリスクを有するという米国食品医薬品局による警告である。本措置は 11 成分の抗てんかん薬に関する 199 のプラセボ対照臨床試験のメタ解析結果に基づくものであり、フェノバルビタールは含まれていなかった。また、本解析では 5 歳未満の患者を対象とした臨床試験及び本薬の投与期間が 7 日未満の臨床試験が除外されていることから、効能・効果が新生児けいれん及びてんかん重積状態である本剤は米国での警告の措置対象となっておらず、使用上の注意の改訂は行わず、今後、同様な情報の収集に留意することとする。他の 1 件は、フェノバルビタール錠 (60 mg) で規格含量以上の錠剤がカナダ国内で発見され、当該製品全ロットの回収が行われているとの報告であったが、カナダ国内で販売されている製品は国内では流通していないことから特段の措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に、安全性に関する 18 報（有効性に関する報告はなし）の研究報告が機構に報告された。申請者は、これらの研究報告について、以下のように説明した。

フェノバルビタールとの相互作用を有する可能性を示唆する研究報告 3 報（スチリペントール、ゾニサミド及びアルベンダゾール）については、これらの報告等を踏まえ、平成 25 年 10 月に、使用上の注意の「相互作用」の項に追記し注意喚起を行った。フェノバルビタールを含む抗てんかん薬による皮膚粘膜眼症候群（以下、「SJS」）及び中毒性表皮壊死融解症（以下、「TEN」）の発症に関する 2 報を報告したが、SJS 及び TEN については既に「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。妊娠中の抗てんかん薬等の影響を検討した研究報告 4 報を報告したが、既に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起している。その他の研究報告については、本剤の使用実態とは異なる長期間投与による結果であること、あるいはフェノバルビタールとの関連性が明確ではないことから、現時点では使用上の注意への追記は行わず、今後も同様の安全性情報の収集に留意することとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上