

### 2.7.3.2.2 個々の国内外参考資料の要約

#### (1) 教科書、医薬品集、薬用量ハンドブック及び総説

新生児及び小児の疾患を対象とした国際的に標準とされる教科書 5 報、日本における新生児の疾患を対象とした教科書 2 報、欧米で一般的に使用されている医薬品集 6 報、小児に対する医薬品の薬用量ハンドブック 1 報及び国際的な学術雑誌に掲載された総説 2 報を選択し、フェノバルビタールの新生児けいれんに対する記載内容をまとめた。

フェノバルビタールは、新生児けいれんの薬物療法において、抗てんかん薬の第一選択薬として位置付けられており、各参考資料における使用方法の記載は以下の範囲であった。

初回投与量：15～40 mg/kg

維持投与量：2～5 mg/kg/日

治療域血中濃度：20～40 µg/mL

#### 1) 教科書

##### (a) 国外

##### a) Nelson Textbook of Pediatrics (添付資料番号：5.4.2.1.1.1-3、5.4.2.1.1.3-1)

###### [要旨]

抗けいれん薬は、低酸素性虚血性脳症又は急性頭蓋内出血からの二次的なけいれんを伴う新生児の治療に使用されるべきである。

###### [フェノバルビタールの使用方法]

初回投与量：20 mg/kg を静脈内投与、

必要に応じて総投与量 40～50 mg/kg まで 10 mg/kg ずつ追加静脈内投与

維持投与量：初回投与 24 時間後、血中フェノバルビタール濃度測定を実施し、5 mg/kg/日の維持投与を開始

治療域血中濃度：20～40 µg/mL

##### b) Pediatric Neurology (添付資料番号：5.4.2.1.1.1-5)

###### [要旨]

新生児けいれんに対する最も確立した治療戦略は、維持投与として引き続き投与できる抗てんかん薬を急速投与してけいれんを治療することである。多くの場合、フェノバルビタールが使用される。最初にフェノバルビタールは初回投与として静脈内投与され、必要に応じて追加の静脈内投与を、許容される最高用量又は最高治療域血中濃度まで急速投与するとされている。Boylan 2004 は前方視的に脳波ビデオモニタリングを用いた評価検討を行い、14 例中 4 例の新生児のみがフェノバルビタール投与により反応（脳波上の発作活動（以下、「脳波的発作」という）の完全消失）したことを報告している。一方、残りの患児では、脳波上の発作活動及び臨床上の発作（以下、「脳波臨床的発作」という）は減少したが、脳波的発作の増加が認められている。

###### [フェノバルビタールの使用方法]

初回投与量：20 mg/kg を静脈内投与（総投与量 40 mg/kg まで投与可）

維持投与量：3～4 mg/kg/日を 1 日 2 分割で投与

治療域血中濃度：20～40 µg/mL

（生後 5～7 日のフェノバルビタールの半減期：100 時間）

## c) Avery's Neonatology (添付資料番号 : 5.4.2.1.1.1-1、5.4.2.1.1.1-2)

## [要旨]

新生児けいれんの治療は、生理的、代謝的異常を最小限に抑えること及びけいれんの再発防止を目的とする。速やかに呼吸及び循環補助を行い、必要に応じて低血糖、低カルシウム又はその他代謝異常の補正を行う。

けいれんが持続する場合、フェノバルビタールの投与を行う。

## [フェノバルビタールの使用方法]

初回投与量 : 20 mg/kg を静脈内投与、

心臓抑制がない場合は、必要に応じて、総投与量 40 mg/kg (初回投与量を含む) まで 5 mg/kg 毎の追加静脈内投与

維持投与量 : 2~5 mg/kg/日 (下記参照)

治療域血中濃度 : 20~40 µg/mL (下記参照)

フェノバルビタールについては、さらに以下の記載がある。

フェノバルビタールは、新生児においては抗けいれん薬治療の中心であり、軽度の発作及び比較的正常に近い背景脳波を有する患児の約 1/3 に効果的である。一方、背景脳波の異常が著しいけいれんを有する新生児においてフェノバルビタールは、抗けいれん薬の第一選択として効果が認められないことがある。

フェノバルビタールに関しては血中濃度 15 µg/mL で効果の認められる患者もいるが、最小治療域血中濃度としては 20 µg/mL と考えるべきであり、大部分の患者ではけいれんコントロールのためには血中濃度を 40 µg/mL まで上げることが必要となる。新生児の分布容積は約 0.9 L/kg であるので、20 µg/mL の血中濃度に達するには 15~20 mg/kg の初回投与量が必要となる。40 mg/kg までの総投与量で速やかに治療域血中濃度に達することができる。ただし、単回での初回投与量 40 mg/kg は無呼吸症を発現する可能性があるため、人工呼吸を行っていない新生児においては注意が必要である。このため、20 mg/kg を 2 回に分けて投与することが推奨される。

新生児におけるフェノバルビタールの半減期は 43~217 時間である。生後 1 週間においては、フェノバルビタールの維持投与量は低用量 (2~3 mg/kg/日) とする。なお、フェノバルビタールのクリアランスは新生児期に有意に増加し、半減期は生後 28 日には約 45 時間まで減少する。このため、維持投与量は生後数週間以内に 3~5 mg/kg/日に増量する必要があるがしばしば認められる。

## d) Robertson's Textbook of Neonatology (添付資料番号 : 5.4.2.1.1.1-6)

## [要旨]

フェノバルビタールは新生児けいれんの第一選択薬である。フェノバルビタールはヒトにおける多くの使用経験があり、短時間に 1/3~1/2 の患者の臨床的及び脳波的発作のコントロールが可能である。著者らの経験では、背景脳波が正常で、発作が軽度の場合により効果的である。

## [フェノバルビタールの使用方法]

初回投与量 : 20~40 mg/kg を静脈内投与

維持投与量 : 4~5 mg/kg/日を経口投与

治療域血中濃度 : 20~40 µg/mL

(半減期 : 100~200 時間)

## e) Neurology of the Newborn (添付資料番号 : 5. 4. 2. 1. 1. 1-4)

## [要旨]

新生児けいれんの通常の治療方法は、低血糖が認められない場合、フェノバルビタールの投与を行う。

## [フェノバルビタールの使用方法]

初回投与量 : 20 mg/kg を 10~15 分かけて静脈内投与する。発作が消失しない場合は、発作が消失するか総投与量が 40 mg/kg に達するまで、5 mg/kg ずつ追加静脈内投与する。

維持投与量 : 3~4 mg/kg/日 を静脈内、筋肉内又は経口投与、重篤な病気の患児には、非経口的投与を用いるべき。維持投与は初回投与 12 時間後から開始し、1 日 2 分割にして投与

治療域血中濃度 : 記載なし。

(Painter 1978 を引用し、フェノバルビタール 20 mg/kg の投与量が、20 µg/mL の血中濃度を得るために必要であることが記載されている。)

## (b) 国内

## a) ベッドサイドの新生児の診かた (添付資料番号 : 5. 4. 2. 1. 2. 1-2、5. 4. 2. 1. 2. 1-3)

## [要旨]

## [フェノバルビタールの使用方法]

初回投与量 : 20 mg/kg を直腸内投与

維持投与量 : 3~5 mg/kg/日 を 1 日 2 回に分割して投与。

治療域血中濃度 : 15~25 (40) µg/mL (「鎮痛・鎮静薬としてのフェノバルビタール」の項に記載)

けいれんがコントロールされない時はフェニトイン 10~20 mg/kg、ミダゾラム 0.1~0.3 mg/kg/時間又はジアゼパム 0.3 mg/kg の静脈内投与を考慮する。脳浮腫に対してはグリセオールを投与する。

フェノバルビタール (フェノバル®) [注 : 100 mg/1 mL/1A、坐薬 : ルピアール® 25 mg/1 本、ワコビタール® 15 mg/1 本、散 : 10%、エリキシル : 4 mg/mL (0.4%)]

鎮痛薬、抗けいれん薬として最も基本的な薬剤として知られている。静注用製剤は安全性が高いことが知られているが、日本では入手が困難である (静注用製剤は、以前は日本ワイス (現ワイス) を通して輸入したものを使用。現在は静注製剤が日本ワイスレダリー (現ワイス) と厚生労働省との協議の結果、希少疾病用医薬品の扱いを受けることになった)。呼吸管理中の鎮静以外に仮死、分娩外傷、感染、先天奇形、頭蓋内出血、代謝異常症などによるけいれんに対する抗けいれん薬としては第一選択薬。

## b) 新生児学 (添付資料番号 : 5. 4. 2. 1. 2. 1-1)

## [要旨]

新生児けいれんに対するフェノバルビタール製剤 (フェノバル®、フェノバルビタール、ワコビタール®) の使用方法を以下に示した。

## [フェノバルビタールの使用方法]

初回投与量：15～20 mg/kg を筋肉内投与、けいれんが消失しない場合、30 分後に同量を追加投与

維持投与量：生後 12 時間から 2.5～4 mg/kg/日、生後 2 週以降 5 mg/kg/日を筋肉内又は経口投与。ワコビタール®坐薬でも可。

## 2) 国外の医薬品集

欧米の医薬品集 6 報 (Martindale、AHFS、USP DI、BNFC、ViDAL 及び Rote Liste) を調査したところ、新生児の記載があるものは Martindale、BNFC 及び Rote Liste の 3 報のみであった。その他の医薬品集には小児の記載はあるものの、新生児に限定した記載は認められない。本項では、新生児けいれんに対する Martindale、BNFC 及び Rote Liste の要約を記載した (その他の医薬品集の小児に対する記載は「てんかん重積状態 2.7.3.2.1 (1) 2) 国外の医薬品集」の項参照)。

## (a) Martindale 2007 (米国、英国) (添付資料番号：5.4.2.1.3.3-3)

## [要旨]

次項の BNFC に記載されているフェノバルビタールナトリウムの投与量を引用し、新生児のフェノバルビタールナトリウムの抗けいれん薬としての投与量について次のような記載がある。

初回投与量：20 mg/kg を緩徐に静脈内投与

維持投与量：2.5～5 mg/kg を 1 日 1～2 回静脈内投与

投与速度：1 mg/kg/分以下の速度で 20 分かけて静脈内投与

治療域血中濃度：15～40 µg/mL

新生児けいれんに対してさらに次の記載がある。

フェノバルビタールは、すべてのタイプの新生児けいれん治療において主流である。多様な原因による臨床発作を有する新生児 120 例を対象とした試験 (Gilman 1989) で、48 例がフェノバルビタール初回投与量 15～20 mg/kg、10～15 分の静脈内投与によって発作が抑制され、37 例では、それに続くフェノバルビタール 5～10 mg/kg 20～30 分間隔の逐次ボース投与によって 40 µg/mL の血清濃度が得られ、けいれんが抑制された。残りの 35 例では、7 例が血清中フェノバルビタール濃度を 100 µg/mL まで上昇させることにより発作抑制効果が得られたが、13 例は第二選択の抗てんかん薬 (フェニトイン又はロラゼパム) の追加投与を必要とし、4 例はさらに第三選択の抗てんかん薬の追加を必要とした。したがって、フェノバルビタール単剤投与により、けいれんが再発する多くの新生児けいれん患児のけいれん抑制に有効である。

重度の周産期仮死を生じた正期産新生児を対象として、フェノバルビタール単回静脈内投与 (約 40 mg/kg、投与時間：1 時間) による新生児けいれんの発現予防効果が検討された (Hall 1998)。フェノバルビタール投与により、重症周産期仮死 15 例で発作発現率は減少した。さらに、その後 3 年間の追跡で、フェノバルビタールの予防的投与により、以後の神経学的転帰も改善された。

## (b) BNFC 2006 (英国) (添付資料番号：5.4.2.1.3.3-2)

## [要旨]

フェノバルビタールナトリウムを使用。

欠神発作を除く全ての発作型を適応として、新生児での使用について以下の記載がある。

初回投与量：20 mg/kg を緩徐に静脈内投与  
維持投与量：2.5～5 mg/kg を1日1～2回静脈内投与  
投与速度：1 mg/kg/分以下の速度で20分かけて静脈内投与  
治療域血中濃度：15～40 µg/mL

(c) Rote Liste 2006 (ドイツ) (添付資料番号：5.4.2.1.3.3-4、5.4.2.1.3.3-5)

[要旨]

フェノバルビタールナトリウムを使用。

新生児のけいれんに対して以下の記載がある。

投与量：フェノバルビタールナトリウム注0.1～0.3 mL (フェノバルビタールとして、20～60 mg) をゆっくり静脈内又は筋肉内投与。

3) 薬用量ハンドブック

(a) Pediatric Dosage Handbook 2005 (添付資料番号：5.4.2.1.4.3-1)

[要旨]

新生児の抗けいれん薬としてフェノバルビタールナトリウムを投与する。

初回投与量：15～20 mg/kg を単回又は分割静脈内投与

注意：患者により、けいれんが消失するまで、又は総投与量として30 mg/kg まで、15～30分毎に5 mg/kg ずつ静脈内投与可能。

維持投与量：3～4 mg/kg/日を1日1回、経口又は静脈内投与する。血中濃度を測定し、必要に応じて5 mg/kg/日を投与する (通常、治療の2週目)。

注意：維持投与は初回投与後12時間に開始する。

治療域血中濃度：15～40 µg/mL

4) 総説

(a) Rennie 2003 (添付資料番号：5.4.2.2.1.1-2)

[要旨]

フェノバルビタールに関しては、以下の記載がある。

フェノバルビタールは新生児けいれんの中心的治療法であり、約1/3の症例で有効である。フェノバルビタールに反応する患児は、小さなけいれん発作及び比較的正常な背景脳波を有する傾向がある。これらの患児の予後は、第二選択治療を必要とする患児より良好である。

第二選択薬の治療を必要とする患児は、低酸素性虚血性脳症、異常な背景脳波及び大きな発作を有する傾向があり、フェノバルビタール単剤投与が有効な患児と比較すると予後が悪い。大部分は追跡調査において明らかな障害を有する。

フェノバルビタールについては、さらに以下の記載がある。

フェノバルビタールは新生児けいれんの治療に対する第一選択薬であり続けている。40 mg/kg までの投与量により、短時間に血清中フェノバルビタール濃度を治療域血中濃度の20～40 mg/L を達成することができる。人工呼吸を施行されていない患児では、40 mg/kg の単回初回投与により無呼吸に陥ることがあるため、通常20 mg/kg 2回の分割投与が有用である。新生児けいれん患児の約1/3～1/2においてフェノバルビタールが有効であり、発作コントロールは、てんかん重積状態のない患児及び軽度～中等度の背景脳波異常を有する患児においてより効果的である。これらの患児の予後は、新生児けいれんがフェノバルビタール単独治療群でコントロールで

きなかった患児よりも良好であった。

フェノバルビタールは臨床上の発作活動と脳波上の発作活動の乖離を増加させることが報告されている。また、フェノバルビタールで治療された新生児は、脳波的発作は不変で持続しているが、鎮静化に伴い発現している異常運動がなくなることがしばしばある。

(b) Painter 2001 (添付資料番号 : 5.4.2.2.1.1-1)

[要旨]

新生児けいれんの初期の研究により、フェノバルビタールの初回投与量は 15~20 mg/kg、それに続く維持投与量は 3~4 mg/kg/day、維持血漿中濃度は 15~20 µg/mL の範囲が推奨された。様々な原因の臨床的発作活動を有する新生児 120 例の研究において、48 例がフェノバルビタール初回投与量 15~20 mg/kg (投与時間 : 10~15 分) の静脈内投与により発作がコントロールされた。他の 37 例は、血清中濃度 40 mg/L を指標としたの 5~10 mg/kg 逐次ボラス投与 (20~30 分毎) により発作がコントロールされた。残る新生児 35 例のうち、7 例のみが血清中フェノバルビタール濃度が 100 mg/L に増加した時に有効性が認められた。

また、フェノバルビタール 40 mg/kg の投与量を 1 時間かけて予防的に単回静脈内投与した試験において、フェノバルビタールは対照と比較して重症の出生時仮死の新生児 15 例における発作頻度減少に有効であった。

新生児けいれんにおけるフェノバルビタールとフェニトインの比較 (新生児 59 例を 2 群に割り付けて比較) に評価指標として脳波を用いた試験では、けいれんに対する有効性は同等であった。ただし、フェノバルビタール及びフェニトインの単剤での有効率はそれぞれ約 43% 及び 45% であり、さらに最初にフェノバルビタールを投与し効果が認められなかった場合はフェニトイン、最初にフェニトインを投与し効果が認められなかった場合はフェノバルビタールの追加投与を行い、有効率はそれぞれ 57% 及び 62% であった。この時のフェノバルビタールの投与量は、25 mg/L の血漿中遊離型フェノバルビタール濃度達成を指標とした。 *in vitro* の結合特性がフェノバルビタール及びフェニトイン投与前に新生児血液を用いて測定され、目標とする血漿中濃度達成のための投与量 (mg/kg) 決定において非常に有用であった。血漿中遊離型フェノバルビタール濃度 25 µg/mL を達成するための投与量は、24~37 mg/kg であった。著者 (Painter 1999) らは、現在 35 µg/mL の血漿中遊離型フェノバルビタール濃度達成を指標とした投与量を使用している。

(2) コクランレビュー (添付資料番号 : 5.4.2.3.1-1)

表題 : Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures (review)

新生児の確認された発作の治療を目的として投与された様々な抗けいれん薬を、ベネフィットとリスクの観点から比較評価しており、表 2.7.3-23 に示した 4 報が採用されていた。

評価はフルテキストで公表された 2 報の臨床報告 Boylan 2004 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-1) 及び Painter 1999 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-7) について行われているが、メタアナリシスに基づいたフェノバルビタールの有効性及び安全性の評価は行われていない。また、レビューからは、新生児の発作治療に対する抗けいれん薬療法の選択を支持するエビデンスは、ランダム化比較試験で利用可能なデータから見出せなかったと記載している。また、発作治療に関するエビデンスレベルの不足については、さらなるプラセボ比較試験又は抗けいれん薬の高用量、低用量等を用いた代替法による検討の必要性を指摘している。

以下に本レビューの概要を記載した。

表 2.7.3-23 レビューに採用された文献

添付資料番号	文献名
5.4.2.4.1-1	Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. Neurology. 2004;62(3):486-8.
	Rennie JM, Boylan GB, Chorley G, Pressler R, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: an open comparative study using video-EEG monitoring. Early Human Development. 2003;71:92.
5.4.2.4.1-7	Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. N Engl J Med. 1999;341(7):485-9.
5.4.2.4.1-9	Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. Pediatr Neurol. 2003;28(4):277-80.

【結果】

フルテキストで公表されたわずか2つのランダム化比較試験 (Boylan 2004 及び Painter 1999) の2報) が確認できた。なお、具体的な記載はないが、Rennie 2003 は Boylan 2004 を学会発表した会議録であり、Scher 2003 は Painter 1999 と被験者数及び薬剤割付が同じであることから別報告と認識されなかったものと推察された。

1. Painter 1999 は、最も一般的に使用されている2剤の抗けいれん薬 (フェノバルビタールとフェニトイン) は同様に有効であり [相対危険度 (RR) : 1.03、95%信頼区間 (95%CI) : 0.65 ~ 1.62] (図 2.7.3-8)、新生児における発作のコントロールはフェノバルビタール 43%、フェニトイン 45%であったことを報告した。Painter 1999 は、死亡率又は神経発達障害の転帰に関しては報告していない。

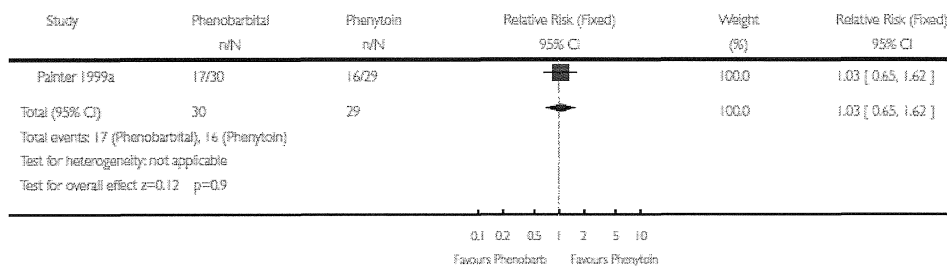


図 2.7.3-8 フェニトイン対フェノバルビタールの比較-けいれんコントロールの失敗

2. Boylan 2004 は、フェノバルビタールに反応しなかった患児を、第二選択薬としてリドカイン又はミダゾラム投与にランダムに割り付けを行った。リドカインは発作の抑制において、より効果的な傾向があったものの (RR : 0.40、95%CI : 0.14~1.17)、1年後に評価された長期的転帰ではいずれの群も同様に良好な結果は得られなかった。

**【レビューアの結論】**

ランダム化比較試験からは、新生児の発作治療に対する抗けいれん薬療法の採用を支持する又は支持しないエビデンスはない。また、文献において比較的低い評価のエビデンスしかないにもかかわらず、発作はそれ自身が有害であるので治療されるべきであるという多数の報告がある。発作の治療が有益かどうかという点に関しては、けいれん発作の短期間の減少に加えて死亡や重度な神経発達障害のような臨床上の重要な転帰の発生率に関する変化を検出できるパワーをもつ、十分な規模の更なるランダム化比較試験の実施が必要と考える。

なお、本レビューに採用された Boylan 2004 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-1)、Scher 2003 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-9) 及び Painter 1999 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-7) については、次項の 2.7.3.2.2 (3) 1) にそれぞれ要約を記載した。

**(3) 臨床報告**

国内外の臨床報告として採用した国外 4 報及び国内 2 報の概要を以下に示した。また、これら以外にフェノバルビタールの高用量投与に関する国内外臨床報告を参考情報として本項 3) に示した。

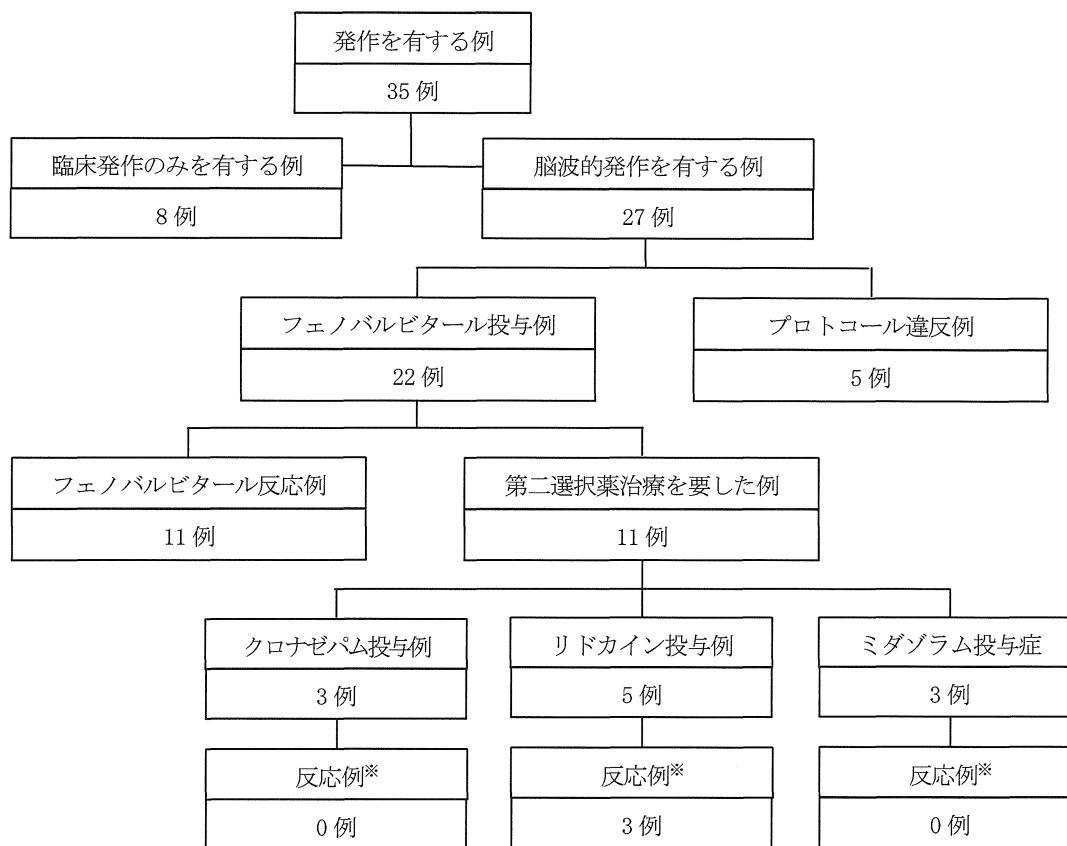
**1) 国外臨床報告****(a) Boylan 2004 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-1)**

本報告は、新生児けいれんに対して、第一選択薬のフェノバルビタール投与に反応しなかった新生児を対象とした、第二選択薬の抗けいれん薬の効果を評価するために行われたものであるが、けいれんの評価がビデオ脳波による継続的なモニタリングに基づき行われているため、評価対象とした。

脳波検査により発作が確認された 27 例の新生児のうち、プロトコール違反のために除外された 5 例を除いた 22 例が対象とされた。

第一選択薬としてフェノバルビタール (投与量 : 40 mg/kg まで) が投与された。フェノバルビタール投与において脳波的発作のコントロール (発作活動の完全消失又は投与前発作の 80%以上減少) が得られなかった場合、第二選択薬として、ミダゾラム、リドカイン又はクロナゼパムの投与が行われた。

結果の概略を図 2.7.3-9 に示した。



※：反応例は、発作活動の完全消失又は投与前発作の80%以上減少した被験者を示す。フェノバルビタール反応例は全例発作完全消失、リドカインは発作完全消失2例、80%以上減少1例であった。

図 2.7.3-9 試験フローチャート

第一選択薬のフェノバルビタールの投与により 22 例中 11 例で発作がコントロール(発作完全消失)された。

残る 11 例に対する第二選択薬の投与においては、クロナゼパム 3 例中 0 例、リドカイン 5 例中 3 例(発作完全消失 2 例、80%以上発作減少 1 例)、ミダゾラム 3 例中 0 例で発作がコントロールされた。

結論：

ミダゾラム又はクロナゼパムでは、高度の発作活動を有する新生児の発作コントロールはできない。リドカインでは、発作を減少させるが、転帰は改善しない可能性がある。

(b) Scher 2003 (添付資料番号：5.4.2.4.1-9)

本報告は後述の(c) Painter 1999 (添付資料番号：5.4.2.4.1-7) と被験者数及び薬剤割付が同様であるが、新生児けいれんに関して抗てんかん薬使用後の脳波的発作と臨床発作の乖離の観点より検討された。

脳波検査において発作が確認された 59 例の新生児が対象者とされた。

59 例の患児は、最初にフェノバルビタールを投与する群 30 例と最初にフェニトインを投与する群 29 例にランダムに割り付けられた。フェノバルビタール又はフェニトインは、それぞれ血中遊離型薬物濃度 25 mg/L 又は 3 mg/L を指標として投与され、それぞれの薬剤の指標濃度又はそ

れ以上で反応しなかったと判断された場合、フェノバルビタールが最初の薬剤として投与されていれば次にフェニトインを、フェニトインが最初の薬剤として投与されていれば次にフェノバルビタールが追加投与された。

被験者 59 例のうち、9 例は最初の抗てんかん薬（フェノバルビタール又はフェニトイン）投与前後とも脳波的発作のみ確認された。薬剤投与前に脳波的発作並びに臨床発作が確認された 50 例のうち、24 例が最初の抗てんかん薬（フェノバルビタール又はフェニトイン）の投与により、それ以後発作が認められなかった。

発作が持続した残る 26 例のうち 5 例は、最初又は 2 番目の抗てんかん薬投与後、脳波的発作は持続したが、臨床発作は消失した。10 例は、脳波的発作は持続したが、臨床発作は薬剤投与前に比し 50%以上の抑制が認められた。11 例は、脳波的発作の持続とともに、臨床発作の抑制も 50%未満であった。

本検討においては、抗てんかん薬投与前に脳波的発作及び臨床的発作の両方を有し、最初又は 2 番目の抗てんかん薬投与後も発作が持続した 26 例中 15 例（58%）で、脳波発作のみ又は脳波的発作発現が優位となる臨床発作との乖離が認められた。なお、抗てんかん薬投与前に脳波的発作及び臨床的発作の両方を有していた被験者における抗てんかん薬投与後の脳波的発作と臨床発作が乖離した症例の割合は、30%（15/50 例）であった。

(c) Painter 1999（添付資料番号：5.4.2.4.1-7）

新生児けいれんに対する治療には通常フェノバルビタール又はフェニトインが使用されるが、この 2 つの薬剤の効果を直接比較した試験がないことから、両薬剤の比較試験が実施された。

脳波検査でけいれんを確認された 59 例の新生児をフェノバルビタール静脈内投与（30 例）又はフェニトイン静脈内投与（29 例）にランダムに割り付けを行い、フェノバルビタールの血漿中遊離型濃度 25 µg/mL、フェニトインの血漿中遊離型濃度 3 µg/mL を指標として投与した。双方の薬剤単独でけいれんがコントロール出来ない際はもう一方の薬剤の投与が行われた。

フェノバルビタール治療群及びフェニトイン治療群における被験者背景を表 2.7.3-24、治療割付及び転帰を図 2.7.3-10 に示した。

最初の割り付け薬剤の投与により、フェノバルビタール投与群の 13/30 例（43%）、フェニトイン投与群の 13/29 例（45%）で発作が完全にコントロールされた。さらに、発作が完全にコントロールされなかった患児に対する他方の薬剤の追加投与により、最終的に最初にフェノバルビタールを投与された群として 17/30 例（57%）、最初にフェニトインを投与された群として 18/29 例（62%）において発作が完全にコントロールされた。

解析の結果、発作重症度が、治療薬剤の違いよりも新生児けいれんの治療効果に強く関連していた。最初の薬剤治療にかかわらず、軽度の発作及び試験前発作重症度の減少傾向の患児において発作が消失しやすいと考えられた。

なお、考察において、本検討での平均の全血漿中フェノバルビタール濃度は、40 µg/mL に近いものであったと記載されていた。

表 2.7.3-24 被験者背景

項目	初回 PB 投与群 30 例	初回 PHT 投与群 29 例	p 値
在胎週数			0.47*
≤28 週	4 (13)	1 (3)	
29~32 週	2 (7)	3 (10)	
33~37 週	5 (17)	6 (21)	
37 週<	19 (63)	19 (66)	
性別			0.02**
男	14 (47)	22 (76)	
女	16 (53)	7 (24)	
人種			0.92***
白人	19 (63)	18 (62)	
黒人	10 (33)	10 (34)	
アジア人	1 (3)	1 (3)	
発作の主要原因			0.08****
仮死、脳出血、脳梗塞	22 (73)	27 (93)	
中枢神経系先天異常	4 (13)	0 (0)	
中枢神経系感染症	2 (7)	1 (3)	
不明	2 (7)	1 (3)	

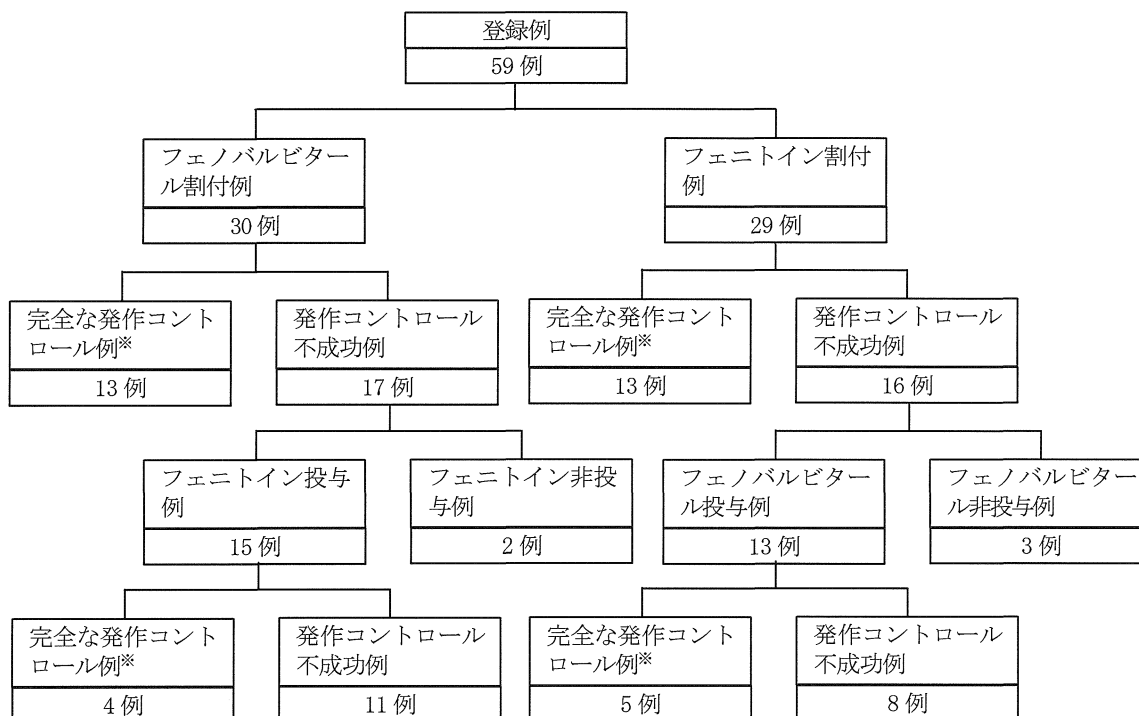
PB：フェノバルビタール、PHT：フェニトイン、( )：構成率%

\*：治療群間の在胎週数（33 週未満/33~37 週及び 37 週以上）の分布比較（ $\chi^2$  検定）

\*\*：治療群間の男性/女性の分布比較（ $\chi^2$  検定）

\*\*\*：治療群間の白人/非白人の分布比較（ $\chi^2$  検定）

\*\*\*\*：治療群間の仮死、出血又は梗塞/他の全ての原因の分布比較（Fisher の正確確率検定）



\*：完全な発作コントロール例は、脳波記録で判定された発作の完全消失した被験者を示す。

図 2.7.3-10 発作を有する新生児 59 例のフェノバルビタール又はフェニトイン治療割付及び転帰

## (d) Gilman 1989 (添付資料番号：5.4.2.4.1-4)

新生児けいれんに対するフェノバルビタール高用量単独療法と第二選択薬の抗けいれん薬追加投与の効果について検討が行われた。

120 例の新生児けいれん患児を対象として、フェノバルビタール 15～20 mg/kg の初回投与が行われた。反応のみられなかった症例には、けいれんが消失又は 40 µg/mL の血清中濃度に達するまでフェノバルビタール 5～10 mg/kg のボーラス投与を繰り返した。なおも発作がコントロールされない患児には、さらに最高血清中濃度 100 µg/mL までの高用量フェノバルビタール投与が行われた。

結果の概略を図 2.7.3-11 に示した。

120 例中 48 例 (40%) でフェノバルビタール初回投与によりけいれんがコントロールされた。残る 72 例のうち 37 例 (51%) で 40 µg/mL までの血清中フェノバルビタール濃度で反応した。また、なおも発作が持続した 35 例に対する高用量フェノバルビタール投与において 7 例 (20%) で発作がコントロールされた。

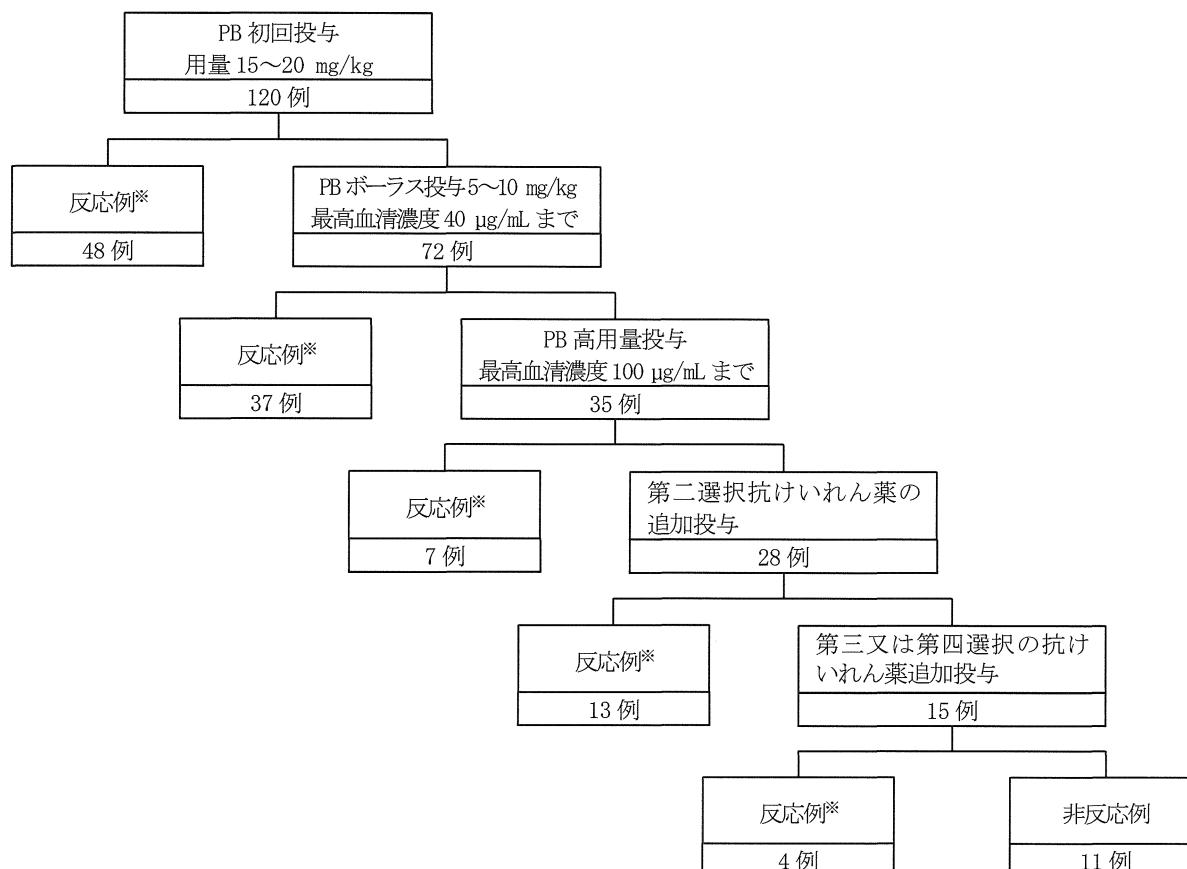
フェノバルビタール単剤投与全体として、120 例中 92 例 (77%) でけいれんがコントロールされた。

全ての反応例の血清中濃度は 60 µg/mL 未満であり、正期産児及び早期産児のいずれにおいてもフェノバルビタール静脈内投与による良好な薬剤反応性が認められた。この用量依存的な治療効果は 40 µg/mL の血中濃度でプラトーに達するものであり、より高用量で反応がみられなかった例には第二選択薬を使用すべきであると考えられた。

なお、フェノバルビタール治療に抵抗性の発作を有した 28 例中 13 例 (46%) で、第二選択薬 (フェニトイン又はロラゼパム) により発作がコントロールされた。

在胎週数 32 週未満の患児は、32 週以上の患児よりもフェノバルビタール単剤治療に対して良好な反応性が認められたが、その原因は不明であった。また、原因疾患は、フェノバルビタールに対する反応性の有意な決定因子ではなかった。

フェノバルビタール血中濃度 50 µg/mL 以上において、数例で摂食減少及び鎮静が認められた。



PB : フェノバルビタール

\* : 反応例は、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を示す。

図 2.7.3-11 新生児けいれんの治療に対する治療結果

## 2) 国内臨床報告

本項では、参考資料として採用した静脈内投与報告の 2 報（柴田 1991、武部 1988）の概要を記載した。

国内で販売されているフェノバルビタール製剤の新生児けいれんに対する治療報告については、2.7.3.6 付録の項に、一覧表として記載した。

### (a) 静脈内投与報告

#### a) 柴田 1991（添付資料番号：5.4.2.5.1-1）

本報告は、フェノバルビタールナトリウム静脈内投与時における至適投与量、薬物動態の検討を行ったものである。

新生児けいれん患児 29 例（男児 17 例、女児 12 例）を対象とした。

患児の体重（平均値±SD）は、 $2.61 \pm 0.89$  kg、範囲は 0.61~3.61 kg で、その内訳は 1,000 g 未満 4 例、1,000 以上 1,500 g 未満 1 例、1,500 以上 2,500 g 未満 4 例、2,500 g 以上 20 例であった。また、在胎週数（平均値±SD）は  $37 \pm 5.26$  週、範囲は 24~41.1 週であった。

フェノバルビタール投与に関しては、患児を体重別に 2 群に分け、1 kg 未満の患児には 5 又は 10 mg/kg（結果として 20 mg/kg 投与例を含む）、1 kg 以上の患児には 10~20 mg/kg の投与量を

数分かけて静脈内投与した。

フェノバルビタール 20 mg/kg を単回投与した体重 1 kg 以上の患児では、22 例中 21 例で有効血清中濃度 (15 µg/mL) が得られ、22 例全例において投与後にけいれんの発現もなく、追加投与の必要もなかった。体重 1 kg 未満の患児 4 例は、血清中濃度のばらつきが大きいため、解析対象外とされ、有効性などに関する記載も省略されている。

b) 武部 1988 (添付資料番号 5.4.2.5.1-3)

本報告は、新生児におけるフェノバルビタールの薬物動態とともに、フェノバルビタール初回投与量として 20~25 mg/kg 投与後の有効性及び有効の有無と予後との関係を検討した。

新生児けいれん患児 25 例 (男児 13 例、女児 12 例) を、フェノバルビタール静脈内投与群 17 例及び筋肉内投与群 8 例に分けて投与を行った。

フェノバルビタールは、20~25 mg/kg を初回投与量として 20 分かけて静脈内又は筋肉内投与し、以後 12 時間毎に 1.5 mg/kg を維持投与量として、静脈内又は筋肉内投与した。静脈内投与群においては、初回投与 4 時間後、12 時間後、その後初回投与より 24 時間毎に維持投与直前に 11~14 日間の採血を行った。

フェノバルビタール投与のけいれんに対する効果の判定は、以下の基準で行われた。

著効：投与 12 時間以内に微細発作も含めて発作の消失したもの

有効：投与 12 時間以内に発作回数が 50% 以下に減少し、次いで 24 時間以内に消失したもの

無効：著効及び有効以外のもの

フェノバルビタール投与のけいれんに対する効果は、25 例中著効 11 例 (44.0%)、有効 5 例 (20.0%)、無効 9 例 (36.0%) であった。このうち、フェノバルビタール静脈内投与による効果は 17 例中著効 7 例 (41.2%)、有効 3 例 (17.6%)、無効 7 例 (41.2%) であり、筋肉内投与による効果は、8 例中著効 4 例 (50.0%)、有効 2 例 (25.0%)、無効 2 例 (25.0%) であった。静脈内投与 17 例における初回投与後 4 及び 12 時間の血漿中濃度 (平均値±SD) は、全く差はなく 26.5±5.1 µg/mL であった。なお、結果的に静脈内投与及び筋肉内投与間の初回投与量、維持投与量、ゼロ時間のフェノバルビタール血漿 (血清) 中濃度及び分布容積に差がなかったため、両群を合わせて薬物動態を検討した。有効例 (16 例) では、血漿 (血清) 中フェノバルビタール濃度は 17.2~32.0 µg/mL の範囲にあり、平均値±SD は 25.9±4.1 µg/mL、無効例 (9 例) では 16.5~34.6 µg/mL の範囲にあり、平均値±SD は 26.3±4.7 µg/mL で両者間に差はなかった。予後に関して、評価時点で月齢が 10 ヶ月以上の患児は 15 例で、生後 33 日での突然死が 1 例認められた (静脈内投与群、詳細不明)。15 例中フェノバルビタール投与が有効であった 10 例は全例神経学的に異常はなく発達も正常と判定されたが、無効であった 5 例では正常と考えられたのは 2 例のみで、3 例が重度の精神薄弱を伴う脳性麻痺であった。フェノバルビタール有効群に有意に正常発達例が多かった ( $p < 0.05$ )。

c) その他臨床報告

国内で販売されているフェノバルビタール製剤の新生児けいれんに対する治療報告の概要を 2.7.3.6 付録の項に一覧表として記載した。

## 3) 高用量投与

## (a) 国外

新生児けいれんに対する 40 mg/kg を超えるフェノバルビタールの投与報告については、2.7.3.2 項に記載した前記 Gilman 1989 (本項 2) (d) ; 添付資料番号 : 5.4.2.4.1-4) 以外に確認できなかった。

なお、新生児のてんかん重積状態に対する超高用量投与については、「てんかん重積状態 2.7.3.2、3) (a) 項 (Crawford 1988、添付資料番号 : 5.4.2.4.2.1-1)」に記載した。

## (b) 国内

国内における新生児けいれんを対象としたフェノバルビタールの高用量投与例の報告は、認められなかった。なお、新生児に対する高用量投与に関しては、新生児頭蓋内圧亢進例を対象としたフェノバルビタールの急速大量静脈内投与療法 (高橋 1990、添付資料番号 : 5.4.2.5.1-2) が報告されているので、以下にその概要を示した。

## (目的及び試験方法)

外科的治療で頭蓋内圧管理が困難な新生児低酸素脳症中、頭蓋内圧亢進を認めた又は亢進が予想された 25 例を対象とし、10 例にフェノバルビタールを常用量 (初回投与量 20~30 mg/kg/日を静脈内投与、その後 2~5 mg/kg/日を経口投与)、15 例に大量投与 (1~2 日間 40~90 mg/kg/日の静脈内投与、その後 1~2 日間 10 mg/kg/日を投与又は投与中止) を行い、頭蓋内圧下降作用、至適血中濃度及び有効投与法の検討を行った。

## (試験結果)

大量投与を受けた 15 例のうち 11 例は、1 日目に 60~90 mg/kg/日の投与を受け、極めて重症であった 1 例を除き、頭蓋内圧は下降し安定であったことから、フェノバルビタールの頭蓋内圧下降作用は、大量投与、とりわけ血中濃度が 60 µg/mL 以上となる 60~90 mg/kg/日の投与法でなければ認められないと考えられた。

フェノバルビタール高用量投与による影響としては、循環器系の抑制 (80~90 mg/kg/日の投与を受けた患児)、呼吸の不規則又は換気量の低下 (血中濃度 80 µg/mL 以上) 及び胃・腸の蠕動運動の低下が認められた。循環器系の抑制は、輸液の増量又は昇圧剤で容易に改善がみられ、呼吸障害に関しては、挿管、調節呼吸を要したが、1 例の重症例を除き、投与中止後 3~5 日で自発呼吸が安定し抜管可能となった。また、胃・腸の蠕動運動の低下に関しても、フェノバルビタール投与中止後 2~5 日で腸管の蠕動を認め、経管栄養可能となった。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、国内において本薬を用い実施された医師主導治験と、文献検索により参考資料として選択した臨床報告（国外4報、国内2報）に基づいて、有効性の評価を行った。試験の評価方法に関する概略を表2.7.3-25に示した。

試験の対象は、いずれの試験においても新生児けいれんを有する患児であり、選択基準の記載は、評価指標（臨床上又は脳波上の発作活動）により差異が認められたが、本質的に異なる被験者が選択されたものとは考えられなかった。

医師主導治験の試験デザインに関しては、新生児けいれんの罹患患者数が希少であること、本薬に対する適切な比較対照薬が存在しないこと、さらに疾患の重篤性を勘案するとプラセボ対照試験の実施が倫理的に困難であるとの判断より、非対照、非盲検の多施設共同試験として実施された。当該領域における比較試験は、前述の理由により極めて限られたものであり、選択した臨床報告においてもランダム化比較試験は1報（Painter 1999、添付資料番号：5.4.2.4.1-7）のみであった。

なお、医師主導治験（添付資料番号：5.3.5.2-1）は、評価方法に関してGilman 1989（添付資料番号：5.4.2.4.1-4）を参考に設定していることから、以下の記述における有効性の比較検討においては、これを主たる対象とすることが適切と考えた。

表 2.7.3-25 国内外の臨床報告における新生児けいれんの評価方法の概略

資料名 (添付資料番号)	試験デザイン・対象	選択基準	除外基準	有効性 (新生児けいれん) の評価	有効性の評価基準
医師主導治験 (5.3.5.2-1)	試験デザイン： 非対照、非盲検、多施設共同臨床試験 対象： 以下のすべての条件を満たす新生児けいれん患児 1. 2名以上の観察者（小児科医師）が判定する刺激誘発が2度以上継続する。 2. その運動には、足クローヌス、又は未熟児無呼吸発作を含まない。 3. けいれんは、自発性であり、強直性、ミオクローニー、焦点性、又は多焦点性いずれかの四肢運動、もしくは顔面、眼瞼のびくつきや吸嚥、咀嚼運動からなる。 4. これらの運動は頻回で定型的である。	次の1から4のいずれか患者で、実際に新生児けいれんを発症した患者、及び5)の患者で、低血糖、電解質異常を補正しても新生児けいれんを疑わせる異常な動きが継続する新生児けいれん患者 1. 新生児けいれんを疑わせる異常な動きが認められる患者 2. 新生児仮死の患者(生後5分のアプガースコアが5点未満で、入院時の塩基欠乏が10 mmol/L以上の患者) 3. 分娩外傷の患者 4. 中枢神経系感染症又は中枢神経系の奇形の患者 5. 低血糖、電解質異常で新生児けいれんを疑わせる異常な動きが認められる患者	以下の基準のいずれか該当する患児 1. フェノバルビタール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 3. 抗けいれん薬又はバルビツール酸系製剤が既に投与されている患者 4. 分娩外傷以外の明らかな外傷のある患者 5. 脳低温療法を受けている患者 6. 同意取得時に、他の治験に参加している患者 7. 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が不適当と判断する患者	評価指標：臨床発作の消失	初回投与後30分又は追加投与30分のけいれんの消失(評価書：2名以上の小児科医師) 「著効」：新生児けいれんが消失 「有効」：新生児けいれんは頻しないが、程度又は頻度が約半分に改善 「無効」：新生児けいれんが消失せず、程度又は頻度も約半分に改善しない。
Gilman 1989 (5.4.2.4.1-4)	試験デザイン： 記載なし 対象： 新生児けいれんを有する患児	以下の発作診断に基づく臨床発作活動を有する新生児 1. 脳波確認を行うことなく、臨床観察に基づき診断を行う。 2. 発作の診断基準は、新生児専門医及び/又は小児神経専門医を含む2名以上の臨床医により確認された一連の自発運動のエピソードが2つ以上発現したことを含めて考える。 3. 発作は、自発性の強直、ミオクローニー、焦点性又は多焦点性肢運動、顔面又は眼瞼収縮(れん縮)、吸乳及び咀嚼運動とした。	以下の基準に該当する患児 1. 足クローヌス又は無呼吸(脳波確認のない単独の発作徴候として)のような刺激誘発性運動を有する患児は除外	評価指標：臨床発作の消失	反応例：フェノバルビタールの最終投与後1時間以内にけいれんの消失した被験者

表 2.7.3-25 国内外の臨床報告における新生児けいれんの評価方法の概略 (続き)

資料名 (添付資料番号)	試験デザイン・対象	選択基準	除外基準	有効性 (新生児けいれん) の評価	有効性の評価基準
Boylan 2004 (5.4.2.4.1-1)	試験デザイン： ランダム化試験 対象： 新生児けいれんを有する患児	出生時発育抑制又は臍帯血アシドーシスのため発作発症の高リスク状態にある新生児、発作が示唆される異常運動を有する新生児又は髄膜炎の新生児に関して登録後、速やかに脳波検査を実施する。脳波検査により発作が確認された新生児のうち、フェノバルビタール 40 mg/kg までの用量による治療により、登録の 12 時間以内に発作が消失又は少なくとも 80% 減少しなかった患児を対象として、第二選択薬の抗けいれん薬を投与する。	記載なし	評価指標：脳波上での発作活動 (脳波的発作) の消失	脳波的発作：発作コントロールは、脳波的発作の完全消失と定義した。また、著明改善は投与前発作の 80% 以上減少と定義した。評価に係わる発作持続時間は、投与 2 時間後のそれぞれ 1 時間測定する。  神経発達評価：生存した新生児に関して 1 年後にアミール-タイン (Amiel-Tison) 及びグリフィス (Griffiths) の神経発達評価を行う。
Scher 2003 (5.4.2.4.1-9)	試験デザイン： ランダム化試験 対象： 新生児けいれんを有する患児	以下の 7 つの臨床基準に基づき連続脳波記録による脳波スクリーニングを最高 3 回行い、脳波的発作が確認されたものを対象とする。 1. 発作を疑わせる臨床的運動 2. 分娩時の初期動脈ガスにおける仮死 (pH7.0 以上で塩基欠乏 10 以上を伴う) 3. 中枢神経系の感染 4. 脳形成異常、中枢神経系外傷 5. 違法薬物曝露 6. 外傷性脳障害 7. 呼吸管理不良のための薬理的麻痺	記載なし	評価指標：脳波的発作の消失	脳波的発作：24 時間脳波モニタリングにおいて、被験者が 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、並びにフェノバルビタール及びフェニトインの遊離成分の濃度が、それぞれ 25 mg 及び 3 mg/L と等しいかそれ以上になった場合、被験者は最初の薬剤に反応しなかったとみなした。

表 2.7.3-25 国内外の臨床報告における新生児けいれんの評価方法の概略 (続き)

資料名 (添付資料番号)	試験デザイン・対象	選択基準	除外基準	有効性 (新生児けいれん) の評価	有効性の評価基準
Painter 1999 (5.4.2.4.1-7)	試験デザイン： ランダム化比較試験 対象： 新生児けいれんを有する患児	以下の基準の 1 つ又はそれ以上 適合していることを確認した患 児のうち、登録時 (又は次の 2 日間) の脳波検査により何らかの 脳波的発作が確認された患児 1. 異常運動の報告 2. 塩基欠乏 10 mmol/L 以上で 5 分後におけるアプガースコア 5 未満 3. 分娩外傷 4. 違法麻薬性医薬品、アンフェタ ミン又はバルビツレート之母 体曝露 5. 中枢神経系感染又は形成異常	記載なし	評価指標：脳波的発作の消失	完全な発作コントロール：脳波的 発作の完全消失 80%以上発作コントロール：適格 性確認時の脳波的重症度とを比 較して、80%以上の減少を 80% 以上発作コントロールと定義
柴田 1991 (5.4.2.5.1-1)	試験デザイン： オープン試験 対象： 新生児けいれんを有する患児	記載なし	記載なし	(評価指標：臨床発作の消失)： 当該資料に関して、資料中に評価 方法は明記されていなかったが、 記載より判断した。	記載なし
武部 1988 (5.4.2.5.1-3)	試験デザイン： オープン試験 対象： 新生児けいれんを有する患児	生後 5 日以内にフェノバルビタ ール投与を開始したものの	低血糖及び低カルシウム血症な ど明らかに代謝障害が原因と思 われるもの、脳奇形によるもの	評価指標：臨床発作の消失	けいれんに対する効果 「著効」：12 時間以内に微細発作 も含めて発作が消失し たもの 「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」：上記以外のもの

### 2.7.3.3.1 試験対象集団

#### (1) 被験者背景

医師主導治験（添付資料番号：5.3.5.2-1）及び国内外の臨床報告の被験者背景要約を表 2.7.3-26 に示した。

医師主導治験と Gilman 1989（添付資料番号：5.4.2.4.1-4）との比較では、出生時体重及び在胎週数に関して、当該報告が医師主導治験に比し広範囲であったが、それ以外については記載の範囲内で年齢及び原因疾患等大きな差は、ないと考えられた。

医師主導治験と他の臨床報告との比較に関しては、年齢に関して、武部 1988（添付資料番号：5.4.2.5.1-3）において「生後 5 日以内」の記載があったが、他の臨床報告では新生児、という以外に詳細な記載がなかった。出生時体重は、臨床報告で記載のあったものの平均値は、2,610～2,971 g、範囲は、610～4,796 g であった。臨床報告で医師主導治験に比して出生時体重が広範囲であったが、大きな差は、なかった。原因疾患に関して、臨床報告においては低酸素性虚血性脳症、頭蓋内出血などの中枢神経系疾患が多く認められており、医師主導治験においても原因のほとんどが中枢神経系疾患であったので、この点でも大きな差はなかった。在胎週数は、臨床報告において平均値は、36～39 週、範囲は、24～43 週で、医師主導治験と比較すると平均値に関しやや広範囲あったが、大きな差は、なかった。

その他、比較可能な被験者背景として、新生児仮死の評価に用いられるアプガースコアの比較を表 2.7.3-27 に示した。なお、Gilman 1989 ではアプガースコアの記載は、なかった。医師主導治験では、1 及び 5 分値ともに 7 以上と正常又は正常に近いものであったのに対して、記載があった臨床報告 3 報 Boylan 2004（添付資料番号：5.4.2.4.1-1）、Painter 1999（添付資料番号：5.4.2.4.1-7）、柴田 1991（添付資料番号：5.4.2.5.1-1）では、いずれも 3～5 の範囲で、特に 5 分値が低い 2 報（Boylan 2004、Painter 1999）は、医師主導治験に比して出生時の状態が悪いと考えられた（軽症仮死：4～7、重症仮死 3 以下）。

上記の項目以外に、新生児けいれんに対する抗てんかん薬の治療効果の予測指標とされる原因疾患又は脳損傷の程度、発作の重症度等については、比較可能なデータがなかった。

以上、被験者背景に関しアプガースコアを除き、医師主導治験及び国内外の臨床報告間に大きな差はないと考えられた。

表 2.7.3-26 国内外の臨床報告における被験者背景

資料名 (添付資料番号)	被験者数 (性別)	被験者背景			
		年齢	出生時体重(g)	原因疾患	在胎週数(週)
医師主導治験 (5.3.5.2-1)	10例 (男8、女2)	2.5±1.4日 (1~5日)	2,867.7±814.3 (1,144~3,796)	低酸素性虚血性脳症 (2例) 頭蓋内出血 (1例) 脳梗塞 (1例) その他 (1例) 不明 (5例)	38.23±2.50 (33.1~41.1)
Gilman 1989 (5.4.2.4.1-4)	120例 (性別記載なし)	生後72時間に 発作が発現し た新生児(そ の他、記載な し)	2,340±1,140 (500~4,600)	出生時仮死 (62例) 特発性 (30例) 脳出血 (18例) 感染 (9例) 代謝性 (1例)	35.3±5.0 (26~42)
Boylan 2004 <sup>*1</sup> (5.4.2.4.1-1)	22例 (性別記載なし)	新生児(そ の他、記載なし)	記載なし (684~4,796)	低酸素性虚血性脳症 (13例) (重症胎便吸引症候群合併1例 を含む) 頭蓋内出血 (3例) (重症呼吸困難合併1例、髄膜 炎合併1例を含む) 子宮内胎児発育遅延 (2例) ミオパチー、換気抑制 (1例) 良性新生児けいれん (1例) 動静脈奇形 (1例) 拡張末期血流量減少 (1例)	記載なし (25~42)
Scher 2003 (5.4.2.4.1-9)	59例(性別記 載なし): このうちPB初回 投与30例	新生児(そ の他、記載なし)	記載なし	記載なし	記載なし(24~ 43): 早期産20例 (24~37) 正期産39例 (38~43)
Painter 1999 (5.4.2.4.1-7)	59例(男36、 女23): このうちPB初回 投与30例 (男14、女16)	新生児(そ の他、記載なし)	記載なし	PB投与例の内訳: 仮死、脳出血又は脳梗塞 (22例) 中枢神経系先天異常 (4例) 中枢神経系感染症 (2例) 不明 (2例)	PB投与例の内訳: ≤28 (4例) 29~32 (2例) 33~37 (5例) 37< (19例)
柴田 1991 (5.4.2.5.1-1)	29例 (男17、女12)	新生児(そ の他、記載なし)	2,610±890 (610~3,610)	脳室内出血 (10例) (その他、記載なし)	37.0±5.26 (24.0~41.1)
武部 1988 <sup>*1</sup> (5.4.2.5.1-3)	25例 (男13、女12)  <内訳> 静脈内投与: 17/25例 (男8、女9) 筋肉内投与: 8/25例 (男5、女3)	生後5日以内	記載なし (1,700~3,880)	静脈内投与例の内訳: 周産期無酸素性脳症 (13例) :低血糖症又は頭蓋内出血の 合併例各1例を含む) 化膿性髄膜炎 (1例) 良性家族性新生児けいれん (1例) 不明 (2例) (一部重複)	静脈内投与例の 内訳: 記載なし (28.3~42.9)

年齢、体重、在胎週数: 平均値±SD、括弧内は範囲

\*1: ノーベルファーマ社における集計結果(原著の症例一覧に基づき集計、括弧内は範囲)

- Boylan 2004 (5.4.2.4.1-1) 出生時体重: 平均2,918 g (684~4,796 g)、在胎週数: 平均36.6週 (25~42週)
- 武部 1988 (5.4.2.5.1-3)  
<全体> 出生時体重: 平均3,009 g (1,700~3,880 g)、在胎週数: 平均39.2週 (28.3~42.9週)  
<静脈内投与> 出生時体重: 平均2,971 g (1,700~3,880 g)、在胎週数: 平均38.7週 (28.3~42.9週)

表 2.7.3-27 国内外の臨床報告におけるアプガースコア

資料名 (添付資料番号)	アプガースコア
医師主導治験 (5.3.5.2-1)	1 分値 (平均値±SD) : 7.6±2.5 (範囲 3~10)、中央値 8.5 5 分値 (平均値±SD) : 8.3±2.6 (範囲 3~10)、中央値 9.0
Boylan 2004* (5.4.2.4.1-1)	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 フェノバルビタール反応例 (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 フェノバルビタール非反応例 (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
Scher 2003 (5.4.2.4.1-9)	記載なし (選択基準における「分娩時の初期動脈ガスにおける仮死 (pH≤7.0 で塩基欠乏 10 以上)」の記載のみ)
Painter 1999 (5.4.2.4.1-7)	選択基準 : 5 分値 5 未満 (塩基欠乏 10mmol/L 以上)
柴田 1991 (5.4.2.5.1-1)	1 分値 (平均値±SD) : 5.0±3.1
武部 1988 (5.4.2.5.1-3)	記載なし

\* : ノーバルファーマ社における集計結果 (原著の症例一覧に基づき集計)

## (2) 評価方法

新生児時けいれんの診断、評価方法には、臨床上の発作活動 (臨床発作) を指標とするものと、脳波上の発作活動 (脳波的発作) を指標とするものがあつた (表 2.7.3-25)。

医師主導治験 (添付資料番号 : 5.3.5.2-1) は、Gilman 1989 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-4) の評価方法を参考に作成されており、評価方法は臨床発作のみを指標としているが、両試験の評価方法は、同様であつた。医師主導治験が、新生児のけいれんについて脳波検査を必須としていない理由については、脳波検査があくまでも補助診断の位置付けにあり、現在の臨床の現場では臨床発作に基づく評価が主として用いられている方法であること及び新生児けいれんが緊急治療を要する病態であることを考慮したことによる。

脳波所見に基づく新生児けいれんの評価については、教科書及び Scher 2003 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-9) においてその必要性が指摘されているが、実際の治療における反映は未だ十分にはなされておらず、加えて臨床発作消失後の脳波上の発作活動に対する治療の是非についてもコンセンサスを得るに至っていない。さらに、新生児けいれんの評価を臨床発作に基づき実施することについては、治験開始前に実施した治験相談において以下の助言を受けている (添付資料番号 : 5.4.2.6.1-3)。

- ・ 初回投与、追加投与に係わらず、投与終了 30 分後の有効性評価を主要評価項目として設定し、さらに投与終了 1 時間後の有効性も副次的に評価する当該評価方法では、症例による有効性評価期間の相違を回避できるとともに、本薬無効例において早期に他の治療法に切り替えることができること、さらに Gilman 1989 の試験成績との比較検討も可能になることから、最も合理的な方策と考える。
- ・ 臨床所見に基づく有効性評価に際しては、明確な判定が困難な場合もあると思われるため、治験実施施設間及び観察者間の評価のばらつきを防ぐために、何らかの対策を講じておく必要があると考える。
- ・ 脳波測定による新生児けいれんの診断及び有効性評価については、医療現場において本薬が臨床所見に基づき投与されることが想定されるのであれば、必須項目とする必要はなく、可能な限り実施することとし、副次的にその有効性を評価することで良いと考える。

このうち、臨床所見に基づく有効性評価に関しては、新生児けいれんには種々の発作型があるた

め、各々のケースについて具体的な評価基準を設定することは困難であるが、勉強会等を開催して可能な限り評価方法の統一を図ること、各実施医療機関における有効性評価は2名以上の観察者（小児科医師）が行うこと、第三者機関としての動画判定委員会が撮影された動画に基づき、新生児けいれんの診断けいれんの有効性評価を実施すること（各実施医療機関及び動画判定委員会の評価の独立性を確保）で、対応可能と考えた。

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

医師主導治験（添付資料番号：5.3.5.2-1）及び臨床試験6報（国外4報、国内2報）の被験者背景、有効性及び安全性の概略を表2.7.3-28に示した。

2.7.3.3.1(2)で記載したように、医師主導治験と有効性が比較可能な試験は、評価方法においてほぼ同様である Gilman 1989（添付資料番号：5.4.2.4.1-4）の1報のみと考えられた。

医師主導治験と Gilman 1989 の検討結果を以下に示した。

有効性に関し、その評価指標は、医師主導治験及び Gilman 1989 とともに臨床発作の消失であり、脳波検査は必須としていなかった。有効率（臨床発作の消失）に関して、医師主導治験は症例数が10例と少なかったが、初回投与後（又は追加投与（I）後）30分及び1時間における著効率は100%で、全例でけいれん消失が確認された。一方、Gilman 1989 において医師主導治験の治療域血中濃度上限に相当する40 µg/mLまでの有効率は71%（85/120例）であった。当該報告の記載範囲内からは両試験の有効性の差に関する明らかな理由は不明であるが、本疾患の特性として抗てんかん薬の有効性及び予後に原因疾患又は脳損傷の程度、発作の重症度が影響することが国際的に標準とされる教科書である Nelson Ped.（添付資料番号：5.4.2.1.1.1-3）等においても示されていることから、認められた有効性の差についてはこれらの影響が推測される。

安全性に関し、Gilman 1989 において血清中濃度40 µg/mL以下でのフェノバルビタールに起因する副作用及び中止例の記載はなかった。高用量（50 µg/mL以上）において認められた鎮静、摂食減少等の副作用を勘案しても、薬理作用から予測される副作用に注意を要する以外に安全性上特に問題はないと考える。

なお、Gilman 1989 においては、15～20 mg/kgの初回投与は低い反応率であること、新生児けいれんに関する有効性は連続したフェノバルビタール投与でより増加すること、治療効果は用量依存的であるが、血清中濃度40 µg/mLでプラトーに達すること、更に血清中濃度が増加（50 µg/mL以上）すると鎮静、摂食減少を誘発することが記載されている。当該報告における15～20 mg/kgの初回投与での血清中濃度は10.1～31 µg/mLで、医師主導治験における17.5～20.8 µg/mLと比較すると最小値は明らかに低かったことから、本報告の考察においても示唆されているように、血清中濃度の低かったことが本報告の15～20 mg/kgでの初回投与後の有効率が40%（48/120例）と低反応率であった一因と考えられる。

両試験は、被験者選択に関してほぼ同様であるとともに、評価方法に関しても医療実態に則したものであったことから、これらにおける有効性の成績は新生児けいれんに対するフェノバルビタールの投与を支持するものと考えられた。

医師主導治験と他の臨床報告に関する比較検討を以下に示した。

脳波検査所見を指標とした臨床報告3報 Boylan 2004（添付資料番号：5.4.2.4.1-1）、Scher 2003（添付資料番号：5.4.2.4.1-9）、Painter 1999（添付資料番号：5.4.2.4.1-7）は、いずれも国外報告で、脳波検査所見において発作が完全消失した被験者の割合の範囲は43～50%、3報全体の平均では47%（48/102例）であった。評価指標が異なるので、医師主導治験の有効率との単純な比較は困難である

が、脳波検査所見を指標とした有効性評価に関連して、抗てんかん薬投与後臨床発作が消失したにもかかわらず、脳波上の発作活動（脳波的発作）が持続する乖離が報告されている。（Scher 2003、添付資料番号：5.4.2.4.1-9、Avery's Diseases）。その頻度について、Scher 2003 は、抗てんかん薬投与前に脳波的及び臨床的発作の両方を有していた被験者の 30%（15/50 例）、Avery's Diseases は、抗てんかん薬を 1 回以上投与された新生児の 25% に認められたと報告している。これより、臨床発作を指標とした場合の発作消失に関する有効率は、脳波検査を指標としたものよりも 25～30% 程度高いことが考えられる。さらに、臨床報告における被験者背景に関する情報が十分ではなかったことから詳細な比較検討は困難であるが、新生児けいれんにおいて抗てんかん薬の有効性に影響を及ぼすと指摘されている被験者背景の差（原因疾患又は脳損傷の程度、発作の重症度等）の存在を考え合わせると、臨床発作を指標とした医師主導治験と脳波検査を指標とした国外臨床報告との有効率の違いは、合理的な範囲内と考えられた。

臨床症状を指標とした臨床報告 2 報の柴田 1991（添付資料番号：5.4.2.5.1-1）、武部 1988（添付資料番号：5.4.2.5.1-3）は、いずれも国内報告で、臨床発作の消失例はそれぞれ 100% 及び 59%、2 報全体の平均では 74%（29/39 例）であった。武部 1988 において、発作消失例が医師主導治験に比して低率であった理由の詳細は不明であるが、無効例に対する追加投与が行われていなかったこと及び当該報告の考察においても指摘されているように脳障害の程度等を反映した効果の違いが考えられる。一方、投与量と血中濃度との関係は、医師主導治験を含む国内及び国外の報告ともほぼ同様であり、投与量 15～40 mg/kg に対して血中フェノバルビタール濃度は 15～40 µg/mL であった。なお、Painter 1999 で、血漿中遊離型フェノバルビタール濃度の 25 µg/mL に対応する投与量は 24～37 mg/kg と報告している。医師主導治験及び参考資料として選択した国内外の臨床報告の投与量と血中濃度及び有効性の関係は、Lockman 1979（添付資料番号：5.4.2.4.3-9）及び Gal 1982（添付資料番号：5.4.2.4.3-5）による報告とよく一致するものであった。

維持投与について、医師主導治験及び武部 1988 の報告において実施され、2.5～5 mg/kg/日投与で血中濃度の維持は良好であった。

以上より、限られた報告ではあるが、フェノバルビタール投与により臨床上的発作活動の消失を指標とした臨床報告及び脳波上の発作活動の消失を指標とした臨床報告のいずれにおいても医師主導治験で用いられた用法・用量の範囲内で発作抑制効果が認められ、医師主導治験との有効率の違いは、上記同様合理的な範囲内と考えられた。

以下に医師主導治験と各臨床報告との有効性に関する比較を示した。

(1) Boylan 2004（添付資料番号：5.4.2.4.1-1）

医師主導治験との有効性の比較に関しては、本報告は発作消失率 50% と医師主導治験の 100% に比して劣るものであるが、評価指標等が異なることから単純な比較は困難と考える。前述のとおり臨床発作と脳波上の発作活動の乖離が 25～30% 程度存在すること、本報告の考察における「高度の発作及び重度の異常背景脳波の複合に関しては、フェノバルビタールは無効」との記載から推測される被験者背景の違い等考慮すると、有効率の差は十分予測され得るものであり、医師主導治験で用いられた用法・用量の範囲内でのフェノバルビタールの有効性が確認されたものと考えられる。

安全性についての記載はなかった。

(2) Scher 2003（添付資料番号：5.4.2.4.1-9）

本検討の結果、抗てんかん薬投与前に臨床発作及び脳波上の発作活動の両方を有していた 50 例中 15 例（30%）\*において抗てんかん薬投与後に脳波上の発作活動のみ又は脳波上の発作活動が主

となる乖離現象が認められた。前述のとおり有効率に関する評価指標の違い、薬剤の効果に影響を及ぼすとされる原因疾患及び発作重症度の存在を考慮すると、今回認められた医師主導治験との有効率の差は予測される範囲内のものであり、医師主導治験で用いられた用法・用量の範囲内でのフェノバルビタールの有効性が確認されたものと考ええる。

安全性についての記載はなかった。

※：抗てんかん薬投与前に脳波的発作及び臨床的発作の両方を有し、最初又は 2 番目の抗てんかん薬投与後も発作が持続していた被験者では 58% (15/26 例)。

(3) Painter 1999 (添付資料番号：5.4.2.4.1-7)

医師主導治験との有効性の比較に関しては、前述のとおり、評価指標が異なることから単純な比較は困難と考えるが、臨床発作と脳波上の発作活動の間に乖離が存在すること、発作重症度を始めとする被験者背景の差異等考慮すると十分予測され得る有効率の差であり、医師主導治験で用いられた用法・用量の範囲内でのフェノバルビタールの有効性が確認されたものと考ええる。

安全性に関して、フェノバルビタールの血漿中濃度に関連した心拍数、不整脈、平均動脈圧又は呼吸状態の変化は認められなかった。

(4) 柴田 1991 (添付資料番号：5.4.2.5.1-1)

医師主導治験との有効性の比較に関しては、評価指標も同様に、有効性についても同様に臨床発作の消失が 100%において認められている。本報告においては、アプガースコア 1 分値 (平均値 5.0) から軽度の新生児仮死状態の患児が多くいたことを示唆しており、脳障害の程度が軽度であったことが高い臨床発作消失率に関与していることも考えられた。この点に関して、医師主導治験 (アプガースコア：1 分値平均 7.6、5 分値平均 8.3) との類似性が考えられた。

安全性についての記載はなかった。

(5) 武部 1988 (添付資料番号：5.4.2.5.1-3)

医師主導治験との有効性の差に関しては、評価指標は同様であるが、本報告の考察における「PB 投与の効果の有無は、一般に脳障害の程度を表していると考えてよいと思われる」との記載から推測される被験者背景の違い、無効例に対する追加投与が行われていなかったこと等に基づくものと考えられ、医師主導治験で用いられた用法・用量の範囲内でのフェノバルビタールの有効性が確認されたものと考ええる。

安全性についての記載はなかった。

表 2.7.3-28 国内外の臨床報告における投与方法、有効性、安全性の概略

資料名 (添付資料番号)	被験者数 (性別)	フェノバルビタールの用法・用量		有効性	安全性 (有害事象)
		初回投与	維持投与		
医師主導治験 (5.3.5.2-1)	10 例 (男 8、女 2)	20 mg/kg (静脈内投与、投与時間：5～10 分) けいれんが消失しない場合、20 mg/kg を 5～10 分かけて追加静脈内投与 けいれん再発など症状に応じ、血中濃度が 40 µg/mL を超えないよう 5～20 mg/kg を 5～10 分かけて追加静脈内投与可	2.5～5 mg/kg/日 (静脈内投与、1 日 1 回 6 日間)	(評価指標：臨床発作の消失 <sup>※1</sup> ) 著効率：100% (10/10 例)	<副作用：60.0% (6/10 例)> 徐脈 呼吸抑制 気管支分泌増加 血圧低下 体温低下 酸素飽和度低下 尿量減少
Gilman 1989 (5.4.2.4.1-4)	120 例 (性別記載なし)	<第一選択薬> 初回投与量として 15～20 mg/kg (静脈内投与、投与時間：10～15 分)、必要に応じ 5～10 mg/kg を追加投与。発作がコントロールされなかった場合、最高血清中濃度 100 µg/mL まで追加投与。	記載なし	(評価指標：臨床発作の消失 <sup>※2</sup> ) 初回投与 (15～20 mg/kg 単回) における発作消失例： 48/120 例(40%) ボラス投与 (40 µg/mL まで) における発作消失例： 37/72 例(51%) 高用量投与 (100 µg/mL まで) における発作消失例： 7/35 例(20%) PB 単剤投与での発作消失例合計： 92/120 例(77%)	PB 投与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 を超えた時に鎮静及び摂食減少が認められたが、血清中 PB 濃度が減少すると消失した。 フェニトイン投与中の 1 例に低血圧がみられ、ドパミン静脈内投与を受けた。

※1 初回投与又は追加投与後 30 分時点でのけいれんの有無を評価。著効：新生児けいれんが消失、有効：新生児けいれんが消失しないが、程度又は頻度が約半分に改善、無効：新生児けいれんは消失せず、程度又は頻度も約半分に改善しない

※2 抗てんかん薬の最終投与後 1 時間以内における発作の消失を評価。

表 2.7.3-28 国内外の臨床報告における投与方法、有効性、安全性の概略 (続き)

資料名 (添付資料番号)	被験者数 (性別)	フェノバルビタールの用法・用量			有効性	安全性 (有害事象)
		初回投与	維持投与	治療域血中濃度		
Boylan 2004 (5.4.2.4.1-1)	22 例 (性別記載なし)	〈第一選択薬〉 40 mg/kg まで (静脈内投与)	記載なし	記載なし	(評価指標:脳波上の発作活動) 50% (11/22 例) (転帰の内訳) 正常: 5 例、中等度の神経発達異常: 2 例、死亡: 4 例	記載なし
Scher 2003 (5.4.2.4.1-9)	59 例 (性別記載なし): このうち PB 初回投与 30 例	〈第一/二選択薬〉 血中遊離型濃度 25 mg/L を指標として投与 (静脈内投与)	記載なし	血中遊離型濃度の指標: 25 mg/L	(評価指標:脳波上の発作活動) 薬剤投与前に脳波的発作並びに臨床発作が確認された 50 例のうち、最初の抗てんかん薬投与後、発作が認められなかった反応例は 24 例であった。	記載なし
Painter 1999 (5.4.2.4.1-7)	59 例 (男 36、女 23): このうち PB 初回投与 30 例 (男 14、女 16)	〈第一/二選択薬〉 血漿中遊離型濃度 25 µg/mL を指標として投与 (静脈内投与、投与時間: 5~15 分)	記載なし	血漿中遊離型濃度の指標: 25 µg/mL (平均の全血漿中濃度は、40 µg/mL に近いのもであった)	(評価指標:脳波上の発作活動) PB 初回投与での完全な発作コントロール: 43% (13/30 例)	遊離型 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、平均動脈圧又は呼吸状態の変化は、認められなかった。
柴田 1991 (5.4.2.5.1-1)	29 例 (男 17、女 12)	静脈内投与: 体重 1 kg 未満 5、10、20 mg/kg 体重 1 kg 以上 20 mg/kg 投与時間: 数分	実施せず	体重 1kg 以上の 22 例中 21 例 (PB 20 mg/kg 単回投与): 15 µg/mL 以上 体重 1kg 未満の患児 4 例: 16.1 µg/mL (5 mg/kg)、9.0 µg/mL (10 mg/kg)、9.5 µg/mL (10 mg/kg)、13.7 µg/mL (20 mg/kg)	(評価指標: 臨床発作) 体重 1kg 以上の 22 例全例で投与後にけいれんの発現もなく、追加投与の必要なし。	記載なし

表 2.7.3-28 国内外の臨床報告における投与方法、有効性、安全性の概略 (続き)

資料名 (添付資料番号)	被験者数 (性別)	フェノバルビタールの用法・用量			有効性	安全性 (有害事象)
		初回投与	維持投与	治療域血中濃度		
武部 1988 (5.4.2.5.1-3)	25 例 (男 13、女 12) (内訳) 静脈内投与： 17/25 例 (男 8、女 9) 筋肉内投与： 8/25 例 (男 5、女 3)	静脈内投与： 21.9 ± 2.7 mg/kg (18.0 ~ 29.4) 筋肉内投与： 20.6 ± 0.8 mg/kg (20.0 ~ 22.0) 投与時間：20 分	維持投与 静脈内投与： 3.0 ± 0.1 mg/kg/日 (2.9 ~3.2) 筋肉内投与： 3.0 ± 0.1 mg/kg/日 (3.0 ~3.3)	静脈内投与： (初回投与後 4 時間値) 26.4 ± 5.1 µg/mL (初回投与後 12 時間値) 26.4 ± 5.1 µg/mL 筋肉内投与 (初回投与後 4 時間値) 25.4 ± 3.2 µg/mL (初回投与後 12 時間値) 25.8 ± 3.2 µg/mL	(評価指標：臨床発作) ・静脈内投与+筋肉内投与 著効：11 例 (44%)、有効： 5 例 (20%)、無効：9 例 (36%) ・静脈内投与 著効：7 例 (41%)、有効： 3 例 (18%)、無効：7 例 (41%) ・筋肉内投与 著効：4 例 (50%)、有効： 2 例 (25%)、無効：2 例 (25%) (転帰) 短期予後のみではあるが、著 効例も含め有効例は全例予 後良好。無効例での正常は 2 例のみ。	記載なし

### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

医師主導治験（添付資料番号：5.3.5.2-1）に関しては、被験者数が10例と少なかったため、被験者背景に基づく詳細な層別解析はできなかった。

なお、超低出生体重児（出生時体重：1,000 g未満）についての薬物動態及び有効性、安全性に関する知見は限られていることより、医師主導治験の目的の一つに、超低出生体重児の有効性の確認と安全性の評価があげられていた。しかし、医師主導治験に組み入れられた被験者において超低出生体重児の被験者はなく、極低出生体重児（出生時体重：1,500 g未満）の被験者が1例（1,144 g）のみ認められたので、これについて以下に示す。

当該被験者（登録番号KNG02）における初回投与（投与量：17.5 mg/kg、投与時間：6分間）後の有効性評価は著効であった。本治験において、日齢6日までの患児の初回投与量は、出生体重を用いて算出することと規定していたが、本症例においては投与時体重で算出したため、規定された20 mg/kgを下回るものとなった。本症例は、初回投与後約12時間で発作が発現したため、その処置として初回投与と同量の追加投与（II）が実施され、追加投与後は約9時間で同様の発作が発現するまでけいれんは抑制された。維持投与は、2.2 mg/kg/日を6日間実施した。なお、血中フェノバルビタール濃度は、初回投与後2時間、追加投与後2時間、1回目の維持投与後2時間及び維持投与最終投与前において、それぞれ18.8、36.9、36.6及び31.8 µg/mLであり、安定していた。また、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。国外臨床報告においても、超低出生体重児を始めとする新生児の部分集団における薬力学的な相違の指摘はないことから、医師主導治験を踏まえた用法・用量の設定は、妥当であると考えられた。

また、新生児の出生体重又は在胎週数とフェノバルビタールの投与量に関しては、国内外において以下の報告があるが、いずれの報告からも、フェノバルビタールの薬物動態は、新生児の在胎週数又は出生体重による影響を受けにくいものと推察された。なお、フェノバルビタール5 mg/kg/日以上維持投与では、超低出生体重児だけではなく、反復投与することにより血中濃度が上昇することもあり（Painter 1999、添付資料番号：5.4.2.4.1-7）、投与量の設定に注意を要すると考えられた。

#### (1) フェノバルビタールの分布容積と在胎週数との関係

Painter 1978（添付資料番号：5.4.2.4.1-6）によれば、けいれんを有する新生児59例の分布容積は、在胎週数27～30週で $0.96 \pm 0.2$  L/kg、在胎週数31～36週で $0.96 \pm 0.12$  L/kg、37週以降で $0.88 \pm 0.16$  L/kgであり、在胎週数の違いによる分布容積の差はほとんど認められないと報告されている（いずれも平均値±SD）。

武部 1988（添付資料番号：5.4.2.5.1-3）も、臨床報告の中で分布容積を検討している。それによると、在胎週数28～41週（平均35.3週）の新生児17例での分布容積は $0.85 \pm 0.15$  L/kgと報告しており、国内及び国外で報告された新生児の分布容積は類似していた。

#### (2) 出生体重とフェノバルビタールクリアランスとの関係

Grasela 1985（添付資料番号：5.4.2.4.1-5）によれば、出生体重600～3,260 gの新生児59例に対してフェノバルビタールを投与しpopulation PKを行った結果、クリアランスは在胎週数、性、仮死又は治療期間のいずれの影響も受けないこと、分布容積は在胎週数や性による影響はなく、5分時のアプガースコアが5点以下の場合にのみ影響を受けることが報告されている。

#### (3) 超低出生体重児に対する投与

##### 1) Ruth 1988（添付資料番号：5.4.2.4.1-8）

出生体重1,500 g未満で在胎週数が25週以上の超低出生体重時を対照群とフェノバルビタール群

に分け、フェノバルビタール群 47 例にフェノバルビタールの 30 mg/kg 静脈内初回投与（2 分割）し、その 24 時間後から 5 日間 5 mg/kg の静脈内投与による維持投与を実施することにより、早期の頭蓋内出血及び後期の低酸素性虚血性脳障害を軽減できるか否かについて検討した。対照群 54 例にはグルコースを投与した。その結果、維持投与前の平均血中フェノバルビタール濃度は 43 µg/mL、最初の週の平均血中フェノバルビタール濃度は 55 µg/mL に達した。そのうち 2 例の患児は血中フェノバルビタール濃度が 70 µg/mL 以上に達したため、投与を中止した。早期の頭蓋内出血及び後期の低酸素性虚血性脳障害の発現率とも、対照群と有意差は認められなかった。フェノバルビタール投与群において、血清ビリルビン値が対照群に比較して有意に低かったこと以外は、臨床検査値、脳障害の危険性を示唆する指標を含め、対照群と差は認められなかった。

## 2) 山本 1986 (添付資料番号 : 5.4.2.5.1-4)

頭蓋内出血の予防を目的として、日本人超低出生体重児 18 例(平均出生体重±SD:1,075.5±298.5 g) に対してフェノバルビタールナトリウム (Wyeth 社製) 20 mg/kg をの静脈内投与した。対照はフェノバルビタール無投与の 15 例 (平均出生体重±SD : 1,051.3±254.2 g) であった。

フェノバルビタール投与群では、対照群に比較して、重度の頭蓋内出血及び死亡のいずれも有意に少なかった。血中フェノバルビタール濃度は、投与後 24 時間で測定し得た 12 例の平均値が 25.3 ±4.2 µg/mL、投与後 48 時間で測定し得た 14 例の平均値が 22.7±3.8 µg/mL であった。本検討において、副作用は認められなかった。

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

#### (1) 教科書、医薬品集、薬用量ハンドブック及び総説

各資料に記載された用法・用量の一覧を表 2.7.3-29 に示した。

フェノバルビタールの位置付けとしては、ほぼ全ての教科書及び総説において、新生児けいれんの治療の中心、多くの場合使用される薬剤など第一選択薬として記載されていた。

初回投与に関しては、国外の教科書及び医薬品集のいずれにおいてもフェノバルビタールの静脈内投与が推奨されていた。

投与量の内訳は、教科書 1 報 ; Robertson's Text. (添付資料番号 : 5.4.2.1.1.1-6) において 20 ~40 mg/kg、医薬品集 1 報 ; Rote Liste (添付資料番号 : 5.4.2.1.3.3-4、5) において 20~60 mg 及び薬用量ハンドブック 1 報 ; Ped. Dosage Handbook (添付資料番号 : 5.4.2.1.4.3-1) において 15~20 mg/kg と記載されていた以外、いずれも 20 mg/kg が推奨されていた ; Nelson Ped. (添付資料番号:5.4.2.1.1.1-3、5.4.2.1.1.3-1)、Ped. Neurol. (添付資料番号:5.4.2.1.1.1-5)、Avery's Neonatol. (添付資料番号:5.4.2.1.1.1-1、2)、Neurol. Newborn (添付資料番号:5.4.2.1.1.1-4)、Martindale (添付資料番号 : 5.4.2.1.3.3-3)、BNFC (添付資料番号 : 5.4.2.1.3.3-2)。

初回投与によりけいれんが消失しない場合の追加投与に関しては、薬用量ハンドブックで総投与量 30 mg/kg までの投与、教科書 1 報 (Nelson Ped.) で総投与量 40~50 mg/kg までの投与、医薬品集 3 報 (Martindale、BNFC、Rote Liste) で記載がなかった以外は、いずれも総投与量 40 mg/kg までの投与 (Ped. Neurol.、Avery's Neonatol.、Robertson's Text.、Neurol. Newborn) であった。

維持投与量に関しては、5 mg/kg/日 (Nelson Ped.)、3~4 mg/kg/日 (Ped. Neurol.、Neurol. Newborn)、2~5 mg/kg/日 (Avery's Neonatol.)、4~5 mg/kg/日 (Robertson's Text.)、3~5 mg/kg/日 (ベ

ッドサイドの新生児の診かた、Ped. Dosage Handbook) 又は 2.5~5 mg/kg/日 (新生児学)、2.5~5 mg/kg を1日1~2回 (Martindale、BNFC) 等記載範囲に若干の差異はあるものの、複数の報告があったものを包括すると 2.5~5 mg/kg/日の用量範囲が推奨されていた。投与経路に関しては、静脈内投与以外 (経口投与又は筋肉内投与) を推奨する記載があり (Robertson's Text.、新生児学)、静脈内投与に限定されないものと考えられた。

また、国外の総説においては、初回投与に関して最大投与量 (40 mg/kg まで) での記載 (Rennie 2003、添付資料番号: 5.4.2.2.1.1-2) 又は治療域血中濃度 (25 µg/mL) を指標とした投与の記載 (Painter 2001、添付資料番号: 5.4.2.2.1.1-1) が認められた。維持投与に関する記載は、なかった。

一方、国内の教科書では、初回投与に関して筋肉内投与による 15~20 mg/kg 投与; 新生児学 (添付資料番号: 5.4.2.1.2.1-1)、直腸内投与による 20 mg/kg 投与; ベッドサイドの新生児の診かた (添付資料番号: 5.4.2.1.2.1-2、3) を推奨する記載があった。初回投与によりけいれんが消失しない場合の追加投与に関しては、1報 (新生児学) で初回投与と同量の追加投与が記載されていた。国内の教科書における筋肉内又は直腸内投与の記載に関しては、本邦において静注用フェノバルビタール製剤が承認されていない状況を反映したものと考えられた。

初回投与の投与時間に関しては3報において記載があり、その内訳は10~15分 (Neurol. Newborn)、20分又は1 mg/分以下で20分投与 (Martindale、BNFC) であった。

治療域血中濃度に関しては、15~40 µg/mL (ベッドサイドの新生児の診かた、Martindale、BNFC、Ped. Dosage Handbook) 又は 20~40 µg/mL (Nelson Ped.、Ped. Neurol.、Avery's Neonatol.、Robertson's Text.、Rennie 2003) の記載が約半数ずつにあった。なお、20~40 µg/mL を推奨する教科書において、臨床報告を踏まえ治療域血中濃度の下限を 20 µg/mL と考えるべきとする一方で、15 µg/mL で発作が抑制される患者もみられるとの記載があった (Avery's Neonatol.)。

表 2.7.3-29 参考資料におけるフェノバルビタールの用法・用量一覧

資料の種類	資料名 (添付資料番号)	フェノバルビタールの用法・用量		
		初回投与	維持投与	治療域血中濃度
教科書 (国外)	Nelson Ped. (5.4.2.1.1.1-3、 5.4.2.1.1.3-1)	20 mg/kg (静脈内投与) 総投与量 40~50 mg/kg まで 10 mg/kg 毎の追加 投与可	5 mg/kg/日	20~40 µg/mL
教科書 (国外)	Ped. Neurol. (5.4.2.1.1.1-5)	〈第一選択薬〉 20 mg/kg (静脈内投与) 総投与量 40 mg/kg まで 投与可	3~4 mg/kg/日 (分2)	20~40 µg/mL
教科書 (国外)	Avery's Neonatol. (5.4.2.1.1.1-1、2)	〈第一選択薬〉 20 mg/kg (静脈内投与) 総投与量 40 mg/kg まで 5 mg/kg 毎の追加投与可	2~5 mg/kg/日 (分2)	20~40 µg/mL
教科書 (国外)	Robertson's Text. (5.4.2.1.1.1-6)	〈第一選択薬〉 20~40 mg/kg (静脈内投 与)	4~5 mg/kg/日 (経口投 与)	20~40 µg/mL
教科書 (国外)	Neurol. Newborn (5.4.2.1.1.1-4)	〈第一選択薬〉 20 mg/kg (静脈内投与、 投与時間: 10~15分) 追加投与は 5 mg/kg 毎、 総投与量 40 mg/kg まで 投与可	3~4 mg/kg/日 (静脈内、 筋肉内又は経口投与)	20 mg/kg 静脈内投与はお おおね血中濃度 20 µg/mL に対応と記載

表 2.7.3-29 参考資料におけるフェノバルビタールの用法・用量一覧（続き）

資料の種類	資料名 (添付資料番号)	フェノバルビタールの用法・用量		
		初回投与	維持投与	治療域血中濃度
教科書 (国内)	ベッドサイドの新生児の診かた (5.4.2.1.2.1-2、3)	〈第一選択薬〉 20 mg/kg (直腸内投与)	3~5 mg/kg/日 (分2)	15~25 (40) µg/mL
教科書 (国内)	新生児学 (5.4.2.1.2.1-1)	15~20 mg/kg (筋肉内投与) けいれんが消失しない場合は 30 分後に同量追加投与	2.5~4 mg/kg/日 (筋肉内又は経口投与、12 時間後から)、生後 2 週以降 5 mg/kg/日	記載なし
医薬品集 (国外)	Martindale (5.4.2.1.3.3-3)	20 mg/kg (静脈内投与、投与速度：1 mg/kg/分以下で 20 分)	2.5~5 mg/kg (静脈内投与、1 日 1~2 回) 投与速度：1 mg/kg/分以下で 20 分)	15~40 µg/mL
医薬品集 (国外)	BNFC (5.4.2.1.3.3-2)	20 mg/kg (静脈内投与、投与速度：1 mg/kg/分以下で 20 分)	2.5~5 mg/kg (静脈内投与、1 日 1~2 回) 投与速度：1 mg/kg/分以下で 20 分)	15~40 µg/mL
医薬品集 (国外)	Rote Liste (5.4.2.1.3.3-4、5)	20~60 mg (静脈内又は筋肉内投与)	記載なし	記載なし
薬用量ハンドブック (国外)	Ped. Dosage Handbook (5.4.2.1.4.3-1)	15~20 mg/kg (単回又は分割静脈内投与) けいれん消失又は総投与量 30 mg/kg まで 5 mg/kg ずつ追加投与可	3~4 mg/kg/日 (1 日 1 回経口又は静脈内投与)、 必要に応じて 5 mg/kg/日を同様に投与	15~40 µg/mL
総説 (国外)	Rennie 2003 (5.4.2.2.1.1-2)	〈第一選択薬〉 40 mg/kg まで初回投与可能 (人工呼吸の施行されていない患児は、20 mg/kg を 2 回投与)	記載なし	20~40 µg/mL
総説 (国外)	Painter 2001 (5.4.2.2.1.1-1)	〈第一選択薬〉 標準投与量：24~37 mg/kg (血中遊離型濃度 25 mg/L、を得るために必要な投与量) なお、著者らは現在、血中遊離型濃度 35 mg/L を達成する投与量を使用	記載なし	血中遊離型濃度 25 µg/mL (現在の指標：血中遊離型濃度 35 µg/mL)

## (2) 臨床報告

国外の臨床報告 4 報は、いずれも静脈内投与によるものであった。初回投与に関しては、最大投与量 (40 mg/kg まで) を指標とした投与 ; Boylan 2004 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-1)、血中濃度 (25 µg/mL) を指標とした投与 ; Scher 2003 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-9)、Painter 1999 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-7)、及び 15~20 mg/kg から開始し必要に応じて 100 µg/mL までの連続的な追加投与 ; Gilman 1989 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-4) が行われていた。維持投与に関しては、いずれの報告においても記載がなかった。

このうち Gilman 1989 は、新生児けいれんに対する高用量フェノバルビタール単剤療法の有効性の検討を目的としたものであった。用法・用量は、初回投与としてフェノバルビタール 15~20 mg/kg 静脈内投与 (投与時間 : 10~15 分間)、発作が持続していた場合は発作が止まるまで最高血清中濃度 100 µg/mL を指標とした連続的なフェノバルビタール単剤投与を規定していた。目的、用法・用量に関しては医師主導治験と異なる点があるが、追加投与の過程で血清中フェノバルビタール濃度 40 µg/mL を指標として設けていたことから、医師主導治験で用いられた用法・用量範

囲内の資料と考えた。ただし、追加投与の指標である最高血清中濃度の設定は国内外の教科書及び臨床報告等と大きく異なるものであり、当該投与方法のコンセンサスは有効性及び安全性の観点より未だ得られていないと考え、今回の申請用法・用量に含めないことが適当と考えた。

国内の臨床報告は、静脈内投与（柴田 1991、添付資料番号：5.4.2.5.1-1）、静脈内及び筋肉内投与（武部 1988、添付資料番号：5.4.2.5.1-3）各 1 報であり、初回投与に関してはいずれも 20 mg/kg 静脈内投与を主とするものであった。維持投与に関しては、武部 1988 において静脈内投与 2.9～3.2 mg/kg/日及び筋肉内投与 2.9～3.3 mg/kg/日（投与期間は記載なし）が実施されていたが、他の 1 報（柴田 1991）は初回投与のみ実施されたものであった。

初回投与の投与時間に関しては 4 報において記載があり、その内訳は 5～15 分（Painter 1999）、10～15 分（Gilman 1989）、数分（柴田 1991）及び 20 分（武部 1988）であった。

有効性に関しては、前述のとおり脳波検査所見を指標とした国外臨床報告 3 報では、脳波検査所見において発作が完全消失した被験者の割合の範囲は 43～50%、3 報全体では 47%（48/102 例）であった。一方、臨床症状を指標とした臨床報告 3 報（国外 1 報、国外 2 報）の臨床発作の消失例はそれぞれ 59～100%、3 報全体としては 73%（117/159 例）であった。前述（2.7.3.3.2 全有効性試験結果の比較検討）のとおり臨床発作と脳波上の発作活動の乖離が 25～30%程度存在すること、被験者背景については記載されている範囲内では著しい差異はないものの、抗てんかん薬の有効性に影響を及ぼすと指摘されている被験者背景の差（原因疾患又は脳損傷の程度、発作の重症度等）の存在等を考え合わせると、臨床発作を指標とした医師主導治験と脳波検査所見を指標とした国外臨床報告並びにこれらと医師主導治験の有効率の差異は大きいものではなく、少なくともフェノバルビタールの新生児けいれんに対する有効性を否定するものではないと考えられた。以上、医師主導治験の用法・用量の範囲内で実施されている臨床試験（国外 4 報、国内 2 報）より、当該用法・用量範囲における有効性が確認できたと考える。

- (3) 参考資料（医師主導治験で用いた用法・用量以外）における用法・用量の妥当性に関する検討  
上記（1）及び（2）の国内外の教科書、臨床報告等の参考資料における用法・用量のうち、医師主導治験で用いた用法・用量以外の資料について、初回投与に主眼を置いて検討を行い、これらの資料を今回の申請用法・用量の検討に含める必要がないと考えた根拠を表 2.7.3-30 に示した。該当する参考資料は、国内教科書 2 報、国外医薬品集 1 報であった。

表 2.7.3-30 参考資料（医師主導治験で用いた用法・用量以外）におけるフェノバルピタールの用法・用量の妥当性

資料の種類	資料名 (添付資料番号)	フェノバルピタールの用法・用量		今回の申請用法・用量の検討に含める必要がないと考えた根拠
		初回投与	維持投与	
臨床試験 (国内第Ⅲ相)	医師主導治験 (5.3.5.2-1)	20 mg/kg (静脈内投与、 投与時間：5～10分) けいれんが消失しない場 合、20 mg/kg を5～10分 かけて追加静脈内投与 けいれん再発など症状に 応じ、血中濃度が40 µg/mLを超えないよう5～ 20 mg/kg を5～10分かけ て追加静脈内投与可	2.5～5 mg/kg/日 (静脈内 投与、1日1回6日間)	15～40 µg/mL
教科書 (国内)	ベツサイドの新 生児の診かた (5.4.2.1.2.1-2、3)	《第一選択薬》 20 mg/kg (直腸内投与)	3～5 mg/kg/日 (分2)	15～25 (40) µg/mL
教科書 (国内)	新生児学 (5.4.2.1.2.1-1)	15～20 mg/kg (筋肉内投 与) けいれんが消失しない 場合は30分後に同量追 加投与	2.5～4 mg/kg/日 (筋肉 内又は経口投与、12時間 後から)、生後2週以降5 mg/kg/日	記載なし
医薬品集 (国外)	Rote Liste (5.4.2.1.3.3-4、5)	20～60 mg (静脈内又は 筋肉内投与)	記載なし	記載なし

下線部：申請用法・用量と異なる箇所。その理由については、「今回の申請用法・用量の検討に含める必要がないと考えた根拠」に記載した。

(4) 参考資料（医師主導治験で用いた用法・用量の範囲内）における用法・用量の妥当性に関する検討  
国内外の教科書、臨床報告等の参考資料における用法・用量の記載から、前述のとおり初回投与に  
主眼を置いて検討を行い、医師主導治験で用いた用法・用量の範囲内と判断したものを表  
2.7.3-31 に示した。なお、記載の中に部分的に今回の申請用法・用量に含める必要がないと判断  
した箇所（下線部分）に関して、備考にその根拠を合わせて記載した。

該当する参考資料は、国外教科書 5 報、国外医薬品集 2 報、薬用量ハンドブック 1 報、国外総説  
2 報、臨床報告 6 報（国外：4 報、国内 2 報）であった。

該当する臨床報告に関する個々の有効性、安全性の概略については「2.7.3.2.2 個々の国内外参  
考資料の要約 (3)」、被験者背景及び医師主導治験との比較をについては、「2.7.3.3 全試験を通  
しての結果の比較と解析」にそれぞれ示した。以下に、医師主導治験との比較に関する要約を記  
載した。

被験者背景に関しては、「2.7.3.3.1 試験対象集団 (1) 被験者背景」に記載したとおり、医師主  
導治験と他の国内外の臨床報告との比較で、出生時体重及び在胎週数において、国内外の臨床報  
告が広範囲であったが、それ以外に記載の範囲内で大きな差は、ないと考えられた。

年齢に関しては、Gilman 1989（添付資料番号：5.4.2.4.1-4）で「生後 72 時間に発作が発現した  
新生児」、武部 1988（添付資料番号：5.4.2.5.1-3）で「生後 5 日以内」の記載があったが、他の  
臨床報告では「新生児」以外に詳細な記載がなかった。しかし、新生児けいれんは、一般的に生  
後 1 週以内、多くは生後 2～3 日以内に発現するものであることから、年齢に関して医師主導治験  
及び臨床報告の間に大きな差は、ないと考えられた。原因疾患に関して、医師主導治験、国内外  
の臨床報告ともに新生児けいれんの主な原因として一般的に指摘されている低酸素性虚血性脳症、  
頭蓋内出血などの中枢神経系疾患が多く、これに関しても大きな差は、なかった。

その他、新生児仮死の評価に用いられるアプガースコアに関して、医師主導治験では、1 及び 5  
分値ともに 7 以上と正常又は正常に近いものであったのに対して、記載があった臨床報告 3 報；  
Boylan 2004（添付資料番号：5.4.2.4.1-1）、Painter 1999（添付資料番号：5.4.2.4.1-7）、柴田  
1991（添付資料番号：5.4.2.5.1-1）では、いずれも 3～5 の範囲であった。特に 5 分値が低い 2  
報（Boylan 2004、Painter 1999）は、医師主導治験に比して出生時の状態が悪いと考えられた。  
なお、Gilman 1989、柴田 1991 及び武部 1988 では、アプガースコアの記載は、なかった。  
以上より、被験者背景に関したは、アプガースコアを除き、医師主導治験及び国内外の臨床報告  
間に大きな差は、ないと考えられた。

有効性に関しては、医師主導治験、Gilman 1989 及び国内臨床報告 2 報（柴田 1991、武部 1988）  
の評価指標が臨床発作の消失であった。有効率（臨床発作の消失）に関して、医師主導治験の初  
回投与後（又は追加投与（I）後）30 分及び 1 時間における著効率は 100%であった。一方、Gilman  
1989 において医師主導治験の治療域血中濃度上限に相当する 40 µg/mL までの有効率は 71%  
（85/120 例）、国内臨床報告の 2 報は、それぞれ 100%（柴田 1991）及び 59%（武部 1988）で  
あった。それぞれの試験の記載において有効性の差に関する明らかな理由は不明であるが、前述  
のとおり原因疾患又は脳損傷の程度、発作の重症度の影響が推測される。

脳波上の発作活動（脳波的発作）を指標とした国外臨床報告 3 報（Boylan 2004、Scher 2003、Painter  
1999）では、脳波検査所見において発作が完全消失した被験者の割合の範囲は 43～50%であった。  
評価指標が異なるので、医師主導治験の有効率との単純な比較は困難であるが、脳波的発作を指  
標とした有効性評価に関連して、抗てんかん薬投与後臨床発作が消失したにもかかわらず、脳波  
的発作が持続する乖離（頻度：25～30%）が報告されている（Scher 2003、Avery's Diseases）。  
これより、臨床発作を指標とした場合の発作消失に関する有効率は、脳波的発作を指標としたも

のよりも 25～30%程度高いことが考えられる。これに、新生児けいれんにおいて抗てんかん薬の有効性に影響を及ぼすと指摘されている被験者背景の差の存在を考え合わせると、臨床発作を指標とした医師主導治験と脳波検査を指標とした国外臨床報告との有効率の違いは、合理的な範囲内と考えられた。

安全性に関し、Gilman 1989 において血清中濃度 40  $\mu\text{g/mL}$  以下でのフェノバルビタールに起因する副作用及び中止例の記載はなかった。高用量 (50  $\mu\text{g/mL}$  以上) において認められた鎮静、摂食減少等の副作用を勘案しても、薬理作用から予測される副作用に注意を要する以外に安全性上特に問題はないと考える。医師主導治験においても、安全性に関して同様の結論が得られている。その他の臨床報告において安全性に関する特記すべき記載は、なかった。

一方、投与量と血中濃度との関係は、医師主導治験を含む国内外の報告ともほぼ同様であり、投与量 15～40 mg/kg に対して血中フェノバルビタール濃度は 15～40  $\mu\text{g/mL}$  であった。医師主導治験及び参考資料として選択した国内外の臨床報告の投与量と血中濃度及び有効性の関係は、フェノバルビタールの薬力学的検討を行った報告 (添付資料番号 : 5.4.2.4.3-9、5.4.2.4.3-5) とよく一致するものであった。

維持投与について、医師主導治験及び武部 1988 の報告において実施され、2.5～5 mg/kg/日投与で血中濃度の維持は良好であった。

以上より、フェノバルビタール投与により臨床発作を指標とした臨床報告及び脳波的発作を指標とした臨床報告のいずれにおいても医師主導治験で用いられた用法・用量の範囲内で発作抑制効果が認められ、医師主導治験との有効率の違いは、上記のとおり同様合理的な範囲内と考えられた。したがって、これら臨床報告における有効性の成績は新生児けいれんに対するフェノバルビタールの投与を支持するものと考えられた。

表 2.7.3-31 参考資料（医師主導治験で用いた用法・用量の範囲内）におけるフェノバルビタールにおけるフェノバルビタールの用法・用量の妥当性

資料の種類	資料名 (添付資料番号)	フェノバルビタールの用法・用量		備考
		初回投与	維持投与	
臨床試験 (国内第Ⅲ相)	医師主導治験 (5.3.5.2-1)	20 mg/kg (静脈内投与、 投与時間：5～10分) けいれんが消失しない場 合、20 mg/kg を 5～10 分 かけて追加静脈内投与 けいれん再発など症状こ ゆじ、血中濃度が 40 µg/mL を超えないよう 5～ 20 mg/kg を 5～10 分かけ て追加静脈内投与可	2.5～5 mg/kg/日 (静脈内 投与、1日1回6日間)	治療域血中濃度 15～40 µg/mL
教科書 (国外)	Nelson Ped. (5.4.2.1.1.1-3、 5.4.2.1.1.1.3-1)	20 mg/kg (静脈内投与) 総投与量 40～50 mg/kg まで 10 mg/kg 毎の追加 投与可	5 mg/kg/日	20～40 µg/mL
教科書 (国外)	Ped. Neuro1. (5.4.2.1.1.1-5)	〈第一選択薬〉 20 mg/kg (静脈内投与) 総投与量 40 mg/kg まで 投与可	3～4 mg/kg/日 (分2)	20～40 µg/mL
教科書 (国外)	Avery's Neonatol. (5.4.2.1.1.1-1、2)	〈第一選択薬〉 20 mg/kg (静脈内投与) 総投与量 40 mg/kg まで 5 mg/kg 毎の追加投与可	2～5 mg/kg/日 (分2)	20～40 µg/mL
教科書 (国外)	Robertson's Text. (5.4.2.1.1.1-6)	〈第一選択薬〉 20～40 mg/kg (静脈内投 与)	4～5 mg/kg/日 (経口投 与)	20～40 µg/mL
教科書 (国外)	Neuro1. Newborn (5.4.2.1.1.1-4)	〈第一選択薬〉 20 mg/kg (静脈内投与、 投与時間：10～15分) 追加投与は 5 mg/kg 毎、 総投与量 40 mg/kg まで 投与可	3～4 mg/kg/日 (静脈内、 筋肉内又は経口投与)	20 mg/kg 静脈内投与はお おびぬ血中濃度 20 µg/mL に対応と記載

下線部：申請用法・用量と異なる箇所。今回の申請用法・用量の検討に含める必要がないと考えた根拠については、「備考」に記載した。

表 2.7.3-31 参考資料 (医師主導治験で用いた用法・用量の範囲内) におけるフェノバルビタールの用法・用量の妥当性 (続き)

資料の種類	資料名 (添付資料番号)	フェノバルビタールの用法・用量			備考
		初回投与	維持投与	治療域血中濃度	
医薬品集 (国外)	Martindale (5.4.2.1.3.3-3)	20 mg/kg (静脈内投与、 投与速度 1 mg/kg/分以下)	2.5~5 mg/kg (静脈内投 与、1日1~2回) 投与速度: 1 mg/kg/分以下)	15~40 µg/ml	維持投与のうち投与回数については、医師主導治験の結果より1日1回2.5~5 mg/kgの投与により血中濃度の確保が可能と考えることから今回の用法・用量に含める必要がないと判断した。また、投与時間に関しては、緊急性及び安全性を考慮し、医師主導治験での5~10分間が適切と考える。投与時間及び維持投与に関する投与回数に関しては、Martindaleと同様と考えた。
医薬品集 (国外)	BNFC (5.4.2.1.3.3-2)	20 mg/kg (静脈内投与、 投与速度: 1 mg/kg/分以下)	2.5~5 mg/kg (静脈内投 与、1日1~2回) 投与速度: 1 mg/kg/分以下)	15~40 µg/ml	
薬用量ハン ドブック (国外)	Ped. Dosage Handbook (5.4.2.1.4.3-1)	15~20 mg/kg (単回又は 分割静脈内投与) けいれん消失又は総投 与量 30 mg/kg まで 5 mg/kg ずつ追加投与可	3~4 mg/kg/日 (1日1 回経口又は静脈内投 与)、 必要に応じて 5 mg/kg/ 日を同様に投与	15~40 µg/ml	医師主導治験の検証結果等を踏まえ、維持投与量については当該用量で初回投与後の血中濃度維持が可能と考えるが、初回投与量の下限 15 mg/kg に関しては、本用量をもって迅速かつ確実な治療域血中濃度域の確保が困難と考えた。また、総投与量に關しても、治療域血中濃度 (15~40 µg/mL) を考慮すると初回投与量と同量の追加投与 (総投与量 40 mg/kg まで) が可能と考えられることから、今回の申請用法・用量に含める必要がないと判断した。
総説 (国外)	Rennie 2003 (5.4.2.2.1.1-2)	〈第一選択薬〉 40 mg/kg まで初回投与可 能 (人工呼吸の施行され ていない患児は、20 mg/kg を 2 回投与)	記載なし	20~40 µg/ml	維持用量に關しては記載がないため、今回の用法・用量に含める必要がないと判断した。
総説 (国外)	Painter 2001 (5.4.2.2.1.1-1)	〈第一選択薬〉 標準投与量: 24~37 mg/kg (血中遊離型濃度 25 mg/L を得るために必 要な投与量) なお、著者らは現在、血 中遊離型濃度 35 mg/L を 達成する投与量を使用	記載なし	遊離型血中濃度 25 µg/mL (現在の指標: 遊離型血 中濃度 35 µg/mL)	記載されている標準投与量に關して追加投与を加味した総投与量と考えると、初回投与量は今回の申請用法・用量範囲内と考えられる。しかし、初回投与量としては、未だコンセンサスの得られていないものであり、医師主導治験の検証結果等を考慮し、今回の用法・用量に含める必要がないと判断した。

下線部: 申請用法・用量と異なる箇所。今回の申請用法・用量の検討に含める必要がないと考えた根拠については、「備考」に記載した。

表 2. 7. 3-31 参考資料 (医師主導治験で用いた用法・用量の範囲内) におけるフェノバルビタールにおけるフェノバルビタールの用法・用量の妥当性 (続き)

資料の種類	資料名 (添付資料番号)	フェノバルビタールの用法・用量			備考
		初回投与	維持投与	治療域血中濃度 記載なし	
臨床報告 (国外)	Boylan 2004 (5. 4. 2. 4. 1-1)	(第一選択薬) 40 mg/kg まで (静脈内投 与)	記載なし	記載なし	維持用量及び治療域血中濃度に関しては記載がないため、今回の 用法・用量に含める必要がないと判断した。
臨床報告 (国外)	Scher 2003 (5. 4. 2. 4. 1-9)	(第一/二選択薬) 血中遊離型濃度 25 mg/L を指標として投与 (静脈 内投与)	記載なし	血中遊離型濃度の指 標: 25 mg/L	治療域血中濃度に関しては、今回の申請用法・用量範囲内である が、本薬は緊急時に使用されることから医療実態を考慮すると血 中濃度を指標とするよりも体重あたりの投与量記載が適切である と考え、当該記載は今回の申請用法・用量に含める必要がないと 判断した。維持用量に関しては記載がないため、今回の用法・用 量に含める必要がないと判断した。
臨床報告 (国外)	Painter 1999 (5. 4. 2. 4. 1-7)	(第一/二選択薬) 血漿中遊離型濃度 25 µg/mL を指標として投与 (静脈内投与、投与時 間: 5~15分)	記載なし	血漿中遊離型濃度の指 標: 25 µg/mL (平均的全 血漿中濃度は、40 µg/mL に近いのもであった)	治療域血中濃度に関しては、今回の申請用法・用量範囲内である が、本薬は緊急時に使用されることから医療実態を考慮すると血 中濃度を指標とするよりも体重あたりの投与量記載が適切である と考え、当該記載は今回の申請用法・用量に含める必要がないと 判断した。維持用量に関しては記載がないため、今回の用法・用 量に含める必要がないと判断した。投与時間に関しては、緊急性 及び安全性を考慮し、医師主導治験での 5~10 分間が適切と考え る。
臨床報告 (国外)	Gilman 1989 (5. 4. 2. 4. 1-4)	(第一選択薬) 初回投与量として 15~20 mg/kg (静脈内投与、投与 時間: 10~15分)、必要に 応じ 5~10 mg/kg を追加 投与。発作がコントロール されなかった場合、最 高血漿中濃度 100 µg/mL まで追加投与	記載なし	初回投与 (15~20 mg/kg 単回): 10. 1~31 µg/mL 追加投与 (5~10 mg/kg): 40 µg/mL まで 高用量投与: 100 µg/mL まで 全ての反応例: 60 µg/mL 未満	本報告の用法・用量は、初回投与としてフェノバルビタール 15~ 20 mg/kg を静脈内投与、発作が持続していた場合は発作が止まる まで最高血漿中濃度 100 µg/mL を指標とした連続的なフェノバル ビタール単剤投与を規定していた。目的、用法・用量に関しては 医師主導治験と異なる点があるが、追加投与の過程で血漿中フェ ノバルビタール濃度 40 µg/mL を指標として設けていたことから、 医師主導治験で用いられた用法・用量範囲内の資料と考えた。た だし、追加投与の指標である最高血漿中濃度の設定は国内外の教 科書及び臨床報告等と大きく異なるものであり、当該投与方法の コンセンサスは有効性及び安全性の観点より未だ得られていない と考え、今回の申請用法・用量に含める必要がないと判断した。

下線部: 申請用法・用量と異なる箇所。今回の申請用法・用量の検討に含める必要がないと考えた根拠については、「備考」に記載した。

表 2.7.3-31 参考資料 (医師主導治験で用いた用法・用量の範囲内) におけるフェノバルビタールの用法・用量の妥当性 (続き)

資料の種類	資料名 (添付資料番号)	フェノバルビタールの用法・用量		備考
		初回投与	維持投与 実施せず	
臨床報告 (国内)	柴田 1991 (5.4.2.5.1-1)	静脈内投与： 体重 1 kg 未満 5、10、 20 mg/kg 体重 1 kg 以上 20 mg/kg 投与時間：数分	治療域血中濃度 体重 1kg 以上の 22 例中 21 例 (PB 20 mg/kg 単回投 与)：15 µg/mL 以上 体重 1kg 未満の患児 4 例： 16.1 µg/mL (5 mg/kg)、 9.0 µg/mL (10 mg/kg)、 9.5 µg/mL (10 mg/kg)、 13.7 µg/mL (20 mg/kg)	医師主導治験の検証結果等を踏まえて、初回投与量が今回の申請 用法・用量以下のものについては有効性の確保困難と考え、用法・ 用量に反映する必要があると判断した。投与時間に関しては、数 分といった不明瞭な記載よりも緊急性及び安全性を考慮し、医師 主導治験での 5～10 分間と明記することが適切と考える。
臨床報告 (国内)	武部 1988* (5.4.2.5.1-3)	静脈内投与： 21.9 ± 2.7 mg/kg (18.0 ～29.4) 筋肉内投与： 20.6 ± 0.8 mg/kg (20.0 ～22.0) 投与時間：20分	静脈内投与： (初回投与後 4 時間値) 26.4 ± 5.1 µg/mL (初回投与後 12 時間値) 26.4 ± 5.1 µg/mL 筋肉内投与 (初回投与後 4 時間値) 25.4 ± 3.2 µg/mL (初回投与後 12 時間値) 25.8 ± 3.2 µg/mL	投与方法のうち筋肉内投与に関しては、剤型が異なることから今 回の用法・用量の検討に含める必要がないと判断した。投与時間 に関しては、緊急性及び安全性を考慮し、医師主導治験での 5～10 分間が適切と考える。

\* 投与量、治療域血中濃度：平均値 ± SD、括弧内は範囲

下線部：申請用法・用量と異なる箇所。今回の申請用法・用量の検討に含める必要がないと考えた根拠については、「備考」に記載した。

## (5) 推奨される用法・用量

国内外の教科書、臨床報告等の参考資料における用法・用量の記載から、フェノバルビタール静脈内投与が新生児けいれんに対する第一選択薬であることはほぼ共通していた。静脈内投与に関しては、筋肉内又は直腸内投与における吸収が不安定であること、新生児においては筋肉量が少ないこと等の点から、新生児けいれんに対して最善な処置であることが示されている；Robertson's Text. (添付資料番号：5. 4. 2. 1. 1. 1-6)。

本領域における治療方法に関しては、フェノバルビタール以外に用いられる治療薬がフェニトイン、ベンゾジアゼピン系薬剤など限られたものであることから、国内外でほとんど差異はないと考えられる。

用法・用量のうち初回投与量は、国内外の標準的な教科書、医薬品集及び臨床報告等のほとんどで、15～20 mg/kg (静脈内投与) の範囲内にあり、追加投与を含め、初回投与の最大投与量を 40 mg/kg とする記載が多かった。

維持投与は、参考資料間で投与量の記載に関して若干の記載の差異はあったが、教科書、医薬品集及び臨床報告を包括すると 2. 5～5 mg/kg/日の範囲が推奨されていた。日本人の新生児けいれん患児では、3 mg/kg/日の維持投与量により、筋肉内投与の症例を含むものではあるが、血漿中フェノバルビタール濃度は 15. 0～42. 5 µg/mL (静脈内投与 13 例、筋肉内投与 4 例、計 17 例) で推移していた；武部 1988 (添付資料番号：5. 4. 2. 5. 1-3)。維持投与については、初回投与により消失したけいれんを再発させないことを目的に、治療域血中濃度を維持できる用量が必要とされる。

治療域血中濃度に関して、上記の初回投与量 (15 ～20 mg/kg) は、治療域血中濃度の下限である 15～20 µg/mL を達成するために必要な最小投与量と位置付けられていた。これに関連して Lockman 1979 (添付資料番号：5. 4. 2. 4. 3-9) は、新生児 39 例を対象とした新生児けいれんの停止成功例及び不成功例の検討を行い、初回投与量はそれぞれ 16. 2±2. 6 mg/kg 及び 12. 3±3. 3 mg/kg、血中フェノバルビタール濃度は、それぞれ 19. 8±2. 7 µg/mL 及び 14. 3±5. 1 µg/mL で、いずれにおいてもけいれん停止成功例と不成功例の間に有意差 ( $p < 0. 002$  : t 検定) が認められたことを示し、速やかな発作抑制のための治療域血中濃度達成の重要性を報告している。また、Gal 1982 (添付資料番号：5. 4. 2. 4. 3-5) も、新生児 71 例における検討で、フェノバルビタール単剤投与により発作が消失した 60 例のうち約 90% (社内集計) の被験者で血中フェノバルビタール濃度が 15 µg/mL 以上であったことを報告している。なお、20～40 µg/mL を推奨する教科書 (Avery's Neonatol.、添付資料番号：5. 4. 2. 1. 1. 1-2) において、臨床報告を踏まえ治療域血中濃度の下限を 20 µg/mL と考えるべきとする一方で、15 µg/mL で発作が抑制される患者もみられると指摘している。日本人の新生児けいれん患児での検討においても、武部 1988 (添付資料番号：5. 4. 2. 5. 1-3) はフェノバルビタール 20～25 mg/kg 初回投与 (静脈内投与) で有効例の血中濃度が 16. 5～34. 6 µg/mL、柴田 1991 (添付資料番号：5. 4. 2. 5. 1-1) はフェノバルビタール 20 mg/kg 初回投与 (静脈内投与) により有効例の血中濃度が 15 µg/mL 以上であったことを報告しており、いずれにおいても国外の臨床報告における有効例の血中濃度と同程度の結果であった。これより、フェノバルビタールの治療域血中濃度の下限は、15 µg/mL 以上と考えられた。

一方、最大投与量に関わる治療域血中濃度の上限に関して、Gilman 1989 (添付資料番号：5. 4. 2. 4. 1-4) は、フェノバルビタールの治療効果が血中フェノバルビタール濃度 40 µg/mL までは用量依存的で、50 µg/mL 以上では摂食減少及び鎮静が認められることを報告している。これよりフェノバルビタールの治療域血中濃度の上限は、40 µg/mL と考えられた。なお、フェノバルビタールの薬物動態学的特性に関する検討の結果、日本人と外国人の新生児で新生児けいれん治療

における投与量、血中濃度及びその推移、消失半減期及び分布容積はほぼ同程度であり、フェノバルビタールの薬物動態には民族差はないと推察された（「2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析」の項参照）。

以上より、新生児けいれん治療における本薬の治療域血中濃度は、15～40 µg/mL が適切と考えた。国内外の教科書、医薬品集、薬用量ハンドブック、総説等において記載のあった治療域血中濃度は、全てこの範囲に包括されるものであった。ただし、新生児期では、フェノバルビタールの代謝活性が加齢とともに変化することが報告されている（添付資料番号：5.4.2.4.3-2）ので、この時期は特に薬物血中濃度モニタリングを実施することが望ましいと考え、添付文書中で適切に注意喚起することとした。

投与速度（時間）は、収集した資料において5～20分の範囲内であり、下記の医師主導治験における5～10分で投与速度に起因した安全性上の問題も認められなかったことから、これにより有効性及び安全性の確保は可能と考えた。ただし、急速な投与で心血管系副作用の発現することは一般的に認識されていることから、安全性の観点より投与速度について適切に注意喚起することとした。

こうした背景を踏まえ医師主導治験（添付資料番号：5.3.5.2-1）は、用法・用量を「初回投与量 20 mg/kg（投与時間 5～10 分）、けいれんが抑制されなかった場合には、さらに同量を追加投与、維持投与量 2.5～5 mg/kg/日を最長 6 日間」と設定され、10 例の新生児を対象として実施された。その結果、有効率（臨床発作の消失）は 100%、血中フェノバルビタール濃度は初回投与（9 例）で 18.8～25.8 µg/mL、初回投与量と同量が投与された追加投与（2 例）で 42.8 及び 36.9 µg/mL、維持投与最終投与前又は中止時（10 例）において 18.7～45.3 µg/mL であった。これにより、国内外の教科書等の参考資料を基に設定された上記用法・用量をもって治療域血中濃度並びに有効性の確保が可能であることが確認されたと考える。安全性では、有害事象が 10 例中 9 例に認められた。複数の患児で認められた有害事象は、呼吸抑制 4 例、徐脈、湿疹、酸素飽和度低下が各 2 例であった。副作用は 10 例中 6 例に発現し、複数の患児で認められた副作用は呼吸抑制 3 例、酸素飽和度低下 2 例であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、中等度の有害事象として呼吸抑制、腎不全、高度の有害事象として動脈管開存症が各 1 例に認められた。このうち副作用と判定されたのは呼吸抑制の 1 例のみであった。また、バイタルサインでは、初回投与後 1 時間及び 2 時間に血圧（収縮期血圧）の有意な低下が認められたことから、本薬投与時には、呼吸抑制及び血圧低下に対して、十分にモニタリングする必要があると考えられた。医師主導治験において認められた副作用は、その薬理作用から予測される既知のものであり、新たな対策を講じる必要のある事象の発現は認められなかった。フェノバルビタール投与による心血管系を主とする同様の副作用は国内外の臨床報告及び教科書等においても指摘されているが、記載されている事象はいずれも既知の副作用として認識されているものであった。

以上の結果から、国内外の教科書等を踏まえ設定された医師主導治験の用法・用量で、日本人症例に対する有効性及び安全性が検証されたと考える。

反復性又は持続性の新生児けいれんは、幼弱な脳の発達に有害であることが示唆されている。けいれんを可能な限り速やかに消失させるためには、迅速、かつ確実に治療域血中濃度（15～40 µg/mL）に上げる必要があると考える。国際的に標準的とされる小児科教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition（添付資料番号：5.4.2.1.1.1-3、5.4.2.1.1.3-1）においても初回投与量 20 mg/kg（静脈内投与）、維持投与量 5 mg/kg/日が推奨されていること、日本人を対象としたフェノバルビタール静脈内投与の臨床報告（柴田 1991、武部 1988）及び医師主導治験（添付資料番号：5.3.5.2-1）における検証結果等を踏まえ、新生児において安全性を確保し、

迅速かつ確実に治療域血中濃度 15 µg/mL を達成するためには、初回投与を 20 mg/kg (投与時間：5～10 分、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) と設定するとともに、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ことが適切と判断した。また、維持投与量に関しても 2.5～5 mg/kg/日とすることで治療域血中濃度範囲内 (15～40 µg/mL) の適切な血中濃度維持が可能と考えた。なお、維持投与の期間については、2.7.3.5 (3) 投与期間の項に示すように明確な設定が困難であることから、用法・用量として設定しなかった。

以上より、本薬の新生児けいれんに対する推奨用法・用量を以下のとおりとすることが妥当であると判断した。

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。

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

#### (1) 効果の持続

フェノバルビタールの新生児での半減期は 70～200 時間と長いため、効果の持続時間も長い (武部 1988、添付資料番号：5.4.2.5.1-3)。

医師主導治験 (添付資料番号：5.3.5.2-1) の維持投与では、1 日 1 回の 2.5～5.0 mg/kg 静脈内投与で本薬の有効性は持続し、維持投与開始時と終了時の血中濃度に大きな変化は認められなかった。

#### (2) 耐薬性

一般に薬剤の耐薬性 (経時的な効果の減弱) については、代謝性耐性と機能性耐性が考えられる。フェノバルビタールの代謝性耐性については、フェノバルビタールが他の薬剤の代謝に関与する酵素の強力な誘導物質であることから、フェノバルビタール自体の代謝を促進することが懸念される点ではあるが、それを裏付ける決定的な証拠はない (AHFS、添付資料番号：5.4.2.1.3.3-1)。健康成人男性 24 例におけるデータによると (Reidenberg 1995)、フェノバルビタール 29 日間反復経口投与の検討において、代謝性耐性を示唆するような結果は得られていない。新生児 25 例に対するフェノバルビタール静脈内投与の反復投与試験 (平均維持投与量 4 mg/kg/日：2.6～5.0 mg/kg/日) (Gherpelli 1993：添付資料番号：5.4.2.4.1-3) においても、投与開始 4～21 日で安定した治療域血中濃度 (15～40 µg/mL) が得られている。ラット及びイヌでは、フェノバルビタールの反復投与によりフェノバルビタール自身の代謝が促進されると報告されている (添付資料番号：4.3.2.4-12～14) ことから、高用量のフェノバルビタールを反復投与した場合には、ヒトにおいても代謝性耐性が発現する可能性は否定できないものの、検討を行った臨床報告の限りにおいては臨床用量での代謝性耐性は低いものと推察された。

一般にフェノバルビタールの長期投与を行う場合には、患者に高度の障害がない限り、簡便で苦痛の少ない経口剤、坐薬などの投与選択が優先され、静脈内投与剤を用いた長期間の維持投与は行われないと考えられる。これらを考え合わせると、代謝性耐性が危惧されるような長期にわた

る本薬の使用は考え難く、使用の考えられる範囲内の長期投与に関しては大きな問題はないもの  
と考える。

一方、機能的耐性については、バルビツレート誘導体に対する神経細胞の感受性が低下すること  
によって起こることが知られており、フェノバルビタール慢性投与において鎮静や嗜眠状態が減  
弱することが報告されている (Perucca 1981)。しかし、抗けいれん作用に対する耐性は報告され  
ていない。

以上より、新生児けいれんの治療においては、本薬の耐薬性に関して大きな問題はないもの  
と考えられた。

### (3) 投与期間

新生児けいれんが発現した場合、まずフェノバルビタールを静脈内投与してけいれんの発現を抑  
制する。フェノバルビタールの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 (Ped.  
Neurol.、添付資料番号：5.4.2.1.1.1-5)。通常、1週間程度静脈内投与を行い、その後フェノバ  
ルビタール内服や、他の抗けいれん薬に変更又は中止する。

フェノバルビタールの長期投与については、認知機能などに対する懸念が解決されないまま残っ  
ているため、フェノバルビタールを投与してもけいれんが抑制できない場合は速やかに他の抗け  
いれん薬に変更すること、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が提案されている (Avery's Neonatol.、添付資料番号：  
5.4.2.1.1.1-2)。

Neurol. Newborn (添付資料番号：5.4.2.1.1.1-4) では、新生児の抗けいれん薬の治療期間は、  
新生児の神経学的検査結果、新生児けいれんの病因、及び脳波所見を考慮して決定することを推  
奨している。同書において推奨された抗けいれん薬の治療期間ガイドラインを表 2.7.3-32 に示し  
た。

表 2.7.3-32 抗けいれん薬の治療期間ガイドライン

<p>新生児期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新生児の神経学的検査で正常になった場合、治療を中止する。</li> <li>・新生児の神経学的検査が異常のままであった場合、その病因を調べ、脳波を測定する。</li> </ul> <p>そのような場合の多くは、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フェノバルビタールの投与を続行する。</li> <li>フェニトインの投与を中止する。</li> </ul> <p>1ヶ月後に再評価する。</p>
<p>けいれん発症後1ヶ月</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・神経学的検査が正常になった場合、フェノバルビタールの投与を中止する。</li> <li>・神経学的検査が異常のままであった場合、脳波を測定する。</li> <li>・脳波で発作活動が認められない場合、フェノバルビタールの投与を中止する。</li> </ul>

### (4) 予後

Hall 1998 は、ランダム化比較試験において、重症仮死の正期産新生児 31 例に対する高用量フェ  
ノバルビタール (40 mg/kg) 静脈内投与を行い、その中で新生児期におけるけいれんの発現頻度  
と神経学的予後への改善効果を検討している。その結果、けいれん発症頻度を 27%低下させると  
ともに、3 歳における神経学的予後の有意な改善が認められた。国内におけるランダム化比較試

験は実施されていないが、武部 1988 (添付資料番号 : 5.4.2.5.1-3) によって同様の予後改善が報告されている。

一方、フェノバルビタールの予後に関しては、改善効果を否定する Farwell 1990 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-2)、Meador 1990、Ruth 1988 (添付資料番号 : 5.4.2.4.1-8) 及び American Academy of Pediatrics 1985 の報告もあり、一定の結論が得られているとは言い難い。

## 2.7.3.6 付録

日本で販売されているフェノバルビタール製剤の新生児けいれんに対する治療報告について各報告の概要を表 2.7.3-33 に記載した。

フェノバルビタールの用法・用量が記載されている報告は少なく、確認できた報告は、新生児けいれんに対する使用実績をまとめた報告 2 報 (2.7.3.6 付録文献番号:1,2)、症例報告例 11 報 18 例 (2.7.3.6 付録文献番号:3~13) であった。

これらの報告での投与方法は、坐薬、筋肉内投与、経口又は静脈内投与と異なるものの、投与量は初回投与量が 10~20 mg/kg、維持投与量がおおむね 2.5~5 mg/kg の範囲内であり、国内外の教科書、薬用量ハンドブック、医薬品集などに記載されている投与量と大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3-33 その他臨床報告の概要

文献番号	項目	内容
1	文 献	河口修子, 他. 脳と発達. 2006;38(1):5-9.
	患 者	1996年1月から2003年6月までに獨協医科大学NICUに入院した新生児2,174例のうち新生児けいれんと診断・治療された39例
	日齢・性別・出生体重	記載なし・記載なし・2,501±1,015 g
	アプガースコア	記載なし
	薬物療法	39例中24例に対してフェノバルビタール坐薬が第一治療薬として投与され、初回投与量(平均値±SD)は14.5±5.2 mg/kgであった。そのうちフェノバルビタール坐薬が最終有効薬と判定されたのは4例であった。これら新生児けいれんの直接的原因の内訳は、低酸素性虚血性脳症2例、不明2例であった。当該症例には、その後、静脈内投与用の抗けいれん薬の使用は施行しなかった。
	有害事象	明らかな有害事象は推定されなかった。
2	文 献	若松章夫, 他. 臨床小児医学. 1985;33(6):359-62.
	患 者	北海道立小児総合保健センターNICUに入院し、非代謝性疾患を基礎にもつけいれんを起こした新生児17例
	日齢・性別・出生体重	1.64±1.94日・17例(男児10例、女児7例)・出生体重:1,440~4,800 g
	アプガースコア	記載なし
	薬物療法	フェノバルビタールは、初回投与量 15 mg/kg を筋肉内投与、維持投与量 5 mg/kg をエリキシルで1日1回投与した。 初回投与後の平均血中濃度は 15.8 µg/mL、投与後7日目では 26 µg/mL にまで上昇した。半減期の平均値は 54.7 時間。フェノバルビタール投与後 24 時間以内に効果があったものは 10 例、そのうち 2 例はバルプロ酸ナトリウムとフェニトインを併用。フェノバルビタール投与後 24 時間以降も効果のないものは 7 例、うち 2 例はフェニトイン、2 例はバルプロ酸ナトリウム投与にてけいれんはおさまった。初回投与量 15 mg/kg 筋肉内投与後、数時間しても効果のない 4 例に、さらにフェノバルビタール 5 mg/kg を追加したが、効果は認められなかった。血中濃度は 21~30 µg/mL であった。
	有害事象	考察における以下の事項以外の記載なし。「CPK などの酵素の上昇又は注射部位の癢痕形成などは 1 例も観察されなかった。」

表 2.7.3-33 その他臨床報告の概要（続き）

文献番号	項目	内容
3	文献	高橋信也, 他. 日本小児科学会雑誌. 2006;110(6):789-93.
	患者	症候性低血糖によりけいれん及び脳障害を来した完全母乳栄養児
	日齢・性別・出生体重	日齢3日・男児・3,106 g
	アプガースコア	1分値:10点、5分値:10点
	薬物療法	妊娠経過中に異常を認めず、在胎40週4日、遅延分娩のため吸引分娩で出産した。出生後、特に異常なく、完全母乳栄養で管理されていたが、日齢3日から間代けいれんが出現し、低血糖を認めた。グルコースとともに繰り返し出現するけいれんにジアゼパムを静脈内投与し、同日転院した。転院後、グルコースを増量したがけいれんを繰り返すため、日齢3日よりフェノバルビタール筋肉内投与(15 mg)及びミダゾラム持続静脈内投与(0.1 mg/kg/時)を行いけいれんは消失した。日齢8日から輸液を中止し、経口哺乳のみとしたが低血糖及びけいれんの再発は認められなかった。
有害事象	記載なし。	
4	文献	鈴木康浩, 他. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2005;41(4):854-8.
	患者	啼泣によりていれんが誘発された新生児特発性脳梗塞患児
	日齢・性別・出生体重	日齢3日・男児・3,718 g
	アプガースコア	1分値:8点、5分値:9点
	薬物療法	在胎週数40週、緊急帝王切開で出産、日齢3日にけいれんを発症し入院。入院同日からフェノバルビタール坐薬(初回投与:14 mg/kg、以後:2.5 mg/kg、1日2回)を投与した。投与翌日以降けいれんは認められなくなった。日齢14日に投与を中止。日齢19日の脳波検査においては、投与前に認められた啼泣後の突発波(脳波)の出現なし。
有害事象	記載なし	
5	文献	柴崎 淳, 他. こども医療センター医学誌. 2004;33(2):101-5.
	患者	新生児仮死を起こし、NICUに入院した患児。本患者は、入院後、新生児遷延性肺高血圧と判断された。
	日齢・性別・出生体重	日齢1日・男児・3,315 g
	アプガースコア	1分値:3点、5分値:3点
	薬物療法	生後2時間で入院後、筋緊張亢進と凝視が認められたため新生児けいれんと考え、フェノバルビタール160 mgを筋肉内投与し、改善した。本患者は、人口呼吸管理、循環管理、鎮静・筋弛緩、脳低温療法などを実施したが、脳死状態となり、日齢18日に死亡した。
有害事象	記載なし	
6	文献	辻 知美, 他. 日本新生児学会雑誌. 2003;39(3):542-4.
	患者	フルボキサミンによる新生児薬物離脱症候群を発症した患児
	日齢・性別・出生体重	日齢1日・男児・2,784 g
	アプガースコア	1分値:7点、5分値:8点
	薬物療法	フルボキサミンを経口投与している妊婦から出生した新生児薬物離脱症候群を発症した患児で、出生直後から傾眠傾向、振戦を認め、生後24時間に振戦が強くなりNICU入院。入院直後にフェノバルビタール20 mg/kgを筋肉内投与。4時間後に脱力、無呼吸及びチアノーゼとなる発作を認めたためフェノバルビタール10 mg/kgを追加投与した。発作はその後みられず、症状は改善し、後遺症も認めていない。
有害事象	記載なし	

表 2.7.3-33 その他臨床報告の概要 (続き)

文献番号	項目	内容
7	文献	愛波秀男, 小児内科, 2002;34(6):919-23.
	患者	日齢6日より上肢の間代性けいれんを1日数回認めた患児
	日齢・性別・出生体重	日齢10日・男児・3,050 g
	アプガースコア	1分値:8点
	薬物療法	日齢10日に静注用フェノバルビタール 30 mg (10 mg/kg) を静脈内投与し、けいれんは消失した。その後、フェノバルビタール 8 mg (2.6 mg/kg) を12時間毎2日間静脈内投与し、投与を中止した。けいれんの再発は認められなかった。日齢17日での脳波は異常なし。1歳2ヶ月時点でけいれんの再発なく、神経学的所見、脳波ともに正常。
	患者	上肢屈曲、下肢伸展しチアノーゼを生じる発作発現のため入院し、その後間代性けいれん発現した患児
	日齢・性別・出生体重	日齢13日・男児・3,338 g
8	アプガースコア	1分値:8点
	薬物療法	日齢12日に転院後、日齢13日よりフェノバルビタール 14 mg/日 (4 mg/kg/日) 分2の経口投与を開始した。日齢14日に間代性けいれんを認め、フェノバルビタールを18 mg/日 (5 mg/kg/日) 分2に増量した。日齢15日よりけいれんは消失し、日齢19日に退院した。 退院後もフェノバルビタールの経口投与は続けたが、生後3ヶ月に全身の間代性けいれんが発現したためフェノバルビタール 20 mg/日に増量及びゾニサミド 45 mg/日分2追加。その後はけいれん発現なく、月齢11ヶ月でフェノバルビタールを中止した。
	有害事象	記載なし
	文献	塩島健, 他, 日本新生児学会雑誌, 2002;38(1):94-8.
8	患者	治療抵抗性のけいれん及び高アンモニア血症を合併した低ホスファターゼ症の患児
	日齢・性別・出生体重	日齢4日・男児・2,776 g
	アプガースコア	1分値:10点、5分値:10点
	薬物療法	哺乳不良が続き、日齢4日にけいれんが認められ入院。フェノバルビタール坐薬(初回 18 mg/kg、維持投与 3.6 mg/kg/日)の投与を開始した。しかし、間欠的に脳性啼泣を伴う全身性強直性間代性けいれんを繰り返したため、ジアゼパムの静脈内投与、ビタミンB6、さらにバルプロ酸を投与したが、けいれんは抑制されなかった。けいれんに対してリドカインの投与でも効果はみられず、フェノバルビタール坐薬及びビタミンB6の投与を継続し、日齢26日よりクロナゼパム 0.025 mg/kg/日を併用したところ、日齢34日以降けいれんは消失した。
	有害事象	高アンモニア血症に関してはバルプロ酸の関与が強く疑われる旨記載があるが、他の有害事象の特定は行われていない。

表 2.7.3-33 その他臨床報告の概要 (続き)

文献 番号	項目	内容
9	文 献	増永健, 他. 日本新生児学会雑誌. 1997;33(2):272-7.
	患 者	新生児特発性脳梗塞と診断された患児
	日齢・性別・出生体重	日齢1日・男児・3,508 g
	アプガースコア	1or5 分値:9点
	薬物療法	日齢1日に突然右上下肢の間代性けいれんを発現し、入院。フェノバルビタール坐薬投与(初回投与15 mg/kg、以後2.5 mg/kg 1日2回)とともに、脳圧降下薬グリセオールの投与を開始した。右上下肢の間代性けいれんが頻発したため、チオペンタールの持続注入を開始し、日齢5日にけいれんが消失した。その後はけいれんの再発はなし。生後9ヶ月でフェノバルビタールの経口投与を中止。生後12ヶ月時点で、けいれんや麻痺はなく、精神運動発達も良好。
	有害事象	記載なし
	患 者	新生児突発性脳梗塞と診断された患児
	日齢・性別・出生体重	日齢2日・男児・3,202 g
	アプガースコア	1又は5分値:9点
薬物療法	日齢2日に突然右上下肢の間代性けいれんを発現し、入院。フェノバルビタール坐薬投与(初回投与15 mg/kg 投与、以後2.5 mg/kg 1日2回)とともに、脳圧降下薬グリセオールの投与を開始した。けいれんは速やかに消失し、その後再発はなし。生後6ヶ月時点で、けいれんや麻痺はなく、精神運動発達も良好。	
有害事象	記載なし	
10	文 献	横山俊之, 他. 小児内科. 1995;27(4):597-600.
	患 者	てんかんの既往があり、抗てんかん薬(フェノバルビタール、メチルフェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸)を服用している母親から生まれた患児
	日齢・性別・出生体重	日齢1日・男児・2,734 g
	アプガースコア	1分値:8点、5分値:9点
	薬物療法	生後8時間に口周囲のチアノーゼを伴い、両眼球を上転、四肢を不規則に動かす動作が発現したため、入院。出生時の薬物血中濃度は、フェノバルビタール26.8 µg/mL、バルプロ酸23 µg/mL、フェニトイン2 µg/mL以下であった。フェノバルビタール坐薬15 mgを投与したが、生後17時間でけいれんが再発した。その後フェノバルビタール15 mg/日の服薬を継続し、けいれんは認められなかった。日齢21日に退院した。月齢8ヶ月での発育発達は順調で、脳波異常もなく、フェノバルビタールは中止された。
	有害事象	記載なし

表 2.7.3-33 その他臨床報告の概要 (続き)

文献番号	項目	内容
11	文献	秋田裕司, 他. IRYO 1994;48(5):376-80.
	患者	新生児特発性脳梗塞と診断された患児
	日齢・性別・出生体重	日齢1日・男児・4,352 g
	アプガースコア	1分値:8点、5分値:8点
	薬物療法	日齢1日に眼瞼及び口唇に始まる右上下肢の間代性けいれんを発現し、頭部CT及びMRIにて脳梗塞の所見が認められた。フェノバルビタール坐薬 15 mg/kg 及びフェニトイン 10 mg/kg を投与した。脳波検査で、左中心部から後頭部にかけて反復性の部分性の棘波を認めたため、当院入院。入院後も右上下肢の間代性けいれんが認められたため、フェノバルビタール坐薬 7.5 mg/kg/日、フェニトイン 5 mg/kg/日及びデキサメサゾン 0.4 mg/kg/日を投与したところ、日齢4日以降には消失し、全身状態も良好となった。フェノバルビタール 4 mg/kg/日及びフェニトイン 10 mg/kg/日を継続投与し日齢30日に退院。引き続き経過観察中。
	有害事象	記載なし。
12	文献	家田訓子, 他. 日本新生児学会雑誌. 1993;29(1):138-42.
	患者	1989年4月～1990年12月までに名古屋第一赤十字病院内小児医療センターNICUに入院し、新生児けいれんの認められた正常産児
	日齢・性別・出生体重	発症日齢0～11日・記載なし・2,812～3,850 g
	アプガースコア	1分値:1～6点、5～8分値:2～10点
	薬物療法	対象6例におけるフェノバルビタールの蛋白結合率の検討を行った。けいれんの原因疾患としては、5例では新生児仮死が考えられたが、1例では不明で、髄膜炎、頭蓋内出血はいずれにおいても認められなかった。 フェノバルビタールは、初回投与量 20 mg/kg を筋肉内投与、12時間後から維持投与量 5 mg/kg/日を1～2週間筋肉内又は経口投与した。脳波でけいれんの存在が確認された5例では、全例脳波によりフェノバルビタール投与翌日にけいれん消失が確認された(発作消失時の血清中総フェノバルビタール濃度:13.9～26.8 µg/mL、血清中遊離型フェノバルビタール濃度:9.0～16.0 µg/mL)。フェノバルビタール蛋白結合率は、9～45%で症例毎にかなり異なり、同一症例でも投与後大幅に変動がみられ、特に出生直後から投与された児に著しかった。
	有害事象	記載なし。
13	文献	渡部準, 他. 小児科診療. 1984;47(11):1915-9.
	患者	長期抗生物質投与中、血液凝固障害を呈した新生児化膿性髄膜炎の患児
	日齢・性別・出生体重	日齢4日・男児・2,776 g
	アプガースコア	1分値:10点、5分値:10点
	薬物療法	生後5日目に哺乳不良、発熱が認められ入院。入院時、数秒間の四肢伸展、全身強直、眼球を上転させるけいれんを頻回に認めた。検査の結果、グラム陰性桿菌による髄膜炎と診断された。頻回のけいれんに対してリナーゼン(フェノバルビタールナトリウム)初回投与量 20 mg/kg を静脈内投与、24時間後から維持投与量 1.5 mg/kg を12時間毎に筋肉内投与し、生後11日目からは5mg/kgの経口投与とした。けいれんは、フェノバルビタール投与翌日には完全に消失した。生後90日目の脳波検査において正常であったため、その時点でフェノバルビタールを中止した。
	有害事象	経過中に認められたビタミンK欠乏による血液凝固障害がみられたが、これに関しては経口摂取されたビタミンKの吸収障害、腸内細菌叢からのビタミンK供給低下、抗生物質(ラタモキシセフ)の関与が強く疑われる旨記載があるが、他の有害事象の特定は行われていない。