

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ホストイン静注750mg
[一 般 名] ホスフェニトインナトリウム水和物
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成22年6月21日

[審 議 結 果]

平成 23 年 6 月 1 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 8 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

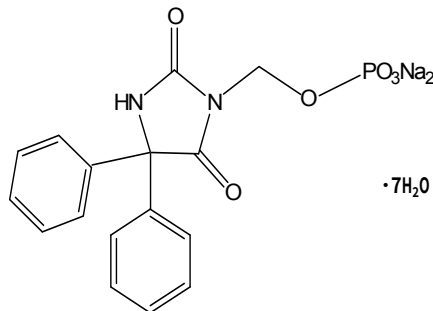
平成 23 年 5 月 13 日

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] ホストイン静注 750 mg
[一 般 名] ホスフェニトインナトリウム水和物
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル (10 mL) 中にホスフェニトインナトリウム水和物 982.8 mg (ホスフェニトインナトリウムとして 750 mg) を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P \cdot 7H_2O$

分子量： 532.34

化学名：

(日 本 名) リン酸(2,5-ジオキソ-4,4-ジフェニルイミダゾリジン-1-イル)メチルエステル ニナトリウム塩七水和物

(英 名) Disodium (2,5-dioxo-4,4-diphenylimidazolidin-1-yl) methyl phosphate heptahydrate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 5 月 13 日

[販 売 名] ホストイン静注 750 mg
[一 般 名] ホスフェニトインナトリウム水和物
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のてんかん重積状態、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制、フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、患者背景別の本剤の有効性及び安全性、前治療薬及び併用薬別の有効性及び安全性、投与量及び投与速度別の有効性及び安全性、血中濃度と有効性及び安全性の関係、神経系有害事象、心血管系有害事象、そう痒症に関連する有害事象及び注射部位有害事象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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. てんかん重積状態
 2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制
 3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

[用法・用量] 通常、成人又は 2 歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

 1. てんかん重積状態
 初回投与
 ホスフェニトインナトリウムとして 22.5 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 3 mg/kg/分又は 150 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
 維持投与
 ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5 mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

 2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制
 初回投与
 ホスフェニトインナトリウムとして 15～18 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
 維持投与
 ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5 mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5
倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又
は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 23 年 3 月 8 日

I. 申請品目

- [販 売 名] アンセジャー注 750 mg (申請時)
- [一 般 名] ホスフェニトインナトリウム水和物
- [申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 6 月 21 日
- [剤型・含量] 1 バイアル (10 mL) 中にホスフェニトインナトリウム水和物 982.8 mg (ホスフェニトインナトリウムとして 750 mg) を含有する注射剤
- [申請時効能・効果]
- てんかん重積状態 (けいれん重積状態を含む)、てんかん発作頻発状態
 - 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作 (けいれん発作を含む) の予防及び治療
 - フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合
- [申請時用法・用量]
- てんかん重積状態 (けいれん重積状態を含む)、てんかん発作頻発状態
負荷投与 (初回投与)
成人又は 2 歳以上の小児には、本剤 22.5 mg/kg (フェニトインナトリウムとして 15 mg/kg) を静脈内投与する。
投与量は症状に応じて適宜増減するが、30 mg/kg (フェニトインナトリウムとして 20 mg/kg) を超えない。
投与速度は、通常、3 mg/kg/分とし、150 mg/分を超えない。
維持投与
負荷投与後およそ 12 時間以上あけて、本剤 5~7.5 mg/kg/日 (フェニトインナトリウムとして 3.3~5 mg/kg/日) を静脈内投与する。
投与速度は、通常、1 mg/kg/分とし、50 mg/分を超えない。
 - 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作 (けいれん発作を含む) の予防及び治療
負荷投与 (初回投与)
成人又は 2 歳以上の小児には、本剤 18 mg/kg (フェニトインナトリウムとして 12 mg/kg) を静脈内投与する。
投与速度は、通常、1 mg/kg/分とし、50 mg/分を超えない。
維持投与
負荷投与後およそ 12 時間以上あけて、本剤 5~7.5 mg/kg/日 (フェニトインナトリウムとして 3.3~5 mg/kg/日) を静脈内投与する。
投与速度は、通常、1 mg/kg/分とし、50 mg/分を超えない。
 - フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合
成人又は 2 歳以上の小児には、経口フェニトイン 1 日量の 1.5 倍量の本剤を、経口フェニトイン療法時と同じ 1 日投与回数で分割投与又は 1 日 1 回投与する。投与速度は、通常、1 mg/kg/分とし、50 mg/分を超えない。

II. 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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

本剤の有効成分であるホスフェニトインナトリウム水和物は、フェニトイン（PHT）のプロドラッグとして合成された、*N*-ヒドロキシメチルフェニトインリン酸エステルであり、生体内で加水分解されて PHT となり薬理作用を発揮すると考えられている。既承認のフェニトインナトリウム（PHTNa）注射剤は、原薬が水に難溶性であるため、プロピレングリコール、エタノール及び水酸化ナトリウムを添加物として含有する強アルカリ性（pH 12）の薬剤であり、注射部位の疼痛、発赤、腫脹等の炎症や血管外漏出による壊死等が生じることが知られているが、本剤は PHTNa 注射剤と比較して原薬の水溶性が高く、生理食塩水等により溶解した場合、pH 8 程度の溶液になることから、これらの組織傷害性の回避が期待できると考えられている。

本剤は、米国 DuPont Critical Care 社により開発が開始され、1996 年 8 月に米国で承認されて以来、2011 年 1 月現在、米国及び英国等 24 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2006 年 7 月に開催された第 9 回未承認薬使用問題検討会議において早期に治験が開始されるべきとされ、2008 年 8 月から臨床試験が開始された。今般申請者は、てんかん重積状態並びに脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の予防及び治療に対する有効性及び安全性が確認されたこと、フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合の一時的な代替投与における海外での試験成績等を踏まえ有効性及び安全性は示されていると判断したことから、製造販売承認申請を行った。

なお、販売名「アンセジャー注」については、効能・効果の一部を過大に連想させる可能性があること、本剤の用法は静脈内投与とされていること等を踏まえ、リスクマネジメントの観点から変更するよう指示したところ、申請者より「ホストイン静注」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるホスフェニトインナトリウム水和物（本薬）は、白色から微黄色の結晶性の粉末であり、一般特性として性状（外観）、溶解性、分配係数、吸湿性、熱分析、pH、解離定数（pKa）、光学活性及び紫外吸収（UV）スペクトルが検討されている。本薬には、無水物及び 2 種の水和物（■水和物及び七水和物）が存在するが、原薬である七水和物は 25℃、■%RH、5 日間又は安定性試験（長期保存試験、加速試験）の条件下においても水分含量の変化を認めず、また最終乾燥工程において水分測定が工程内試験として設定されていること、規格及び試験方法において七水和物の水分理論量が設定されていることから、実生産においてはホスフェニトインナトリウム七水和物のみが製造され、通常の保存条件では七水和物の状態で安定であることが確認されている。

原薬の製造工程¹⁾は、審査の過程においてフェニトインの合成工程が追加され、[]を出発物質として、Step 1 ([]の合成工程)、Step 2 (中間体 [] < [] >の合成工程)、Step 3 (中間体 [] < [] >の合成工程)、Step 4 (中間体 [] < [] >の合成工程)、Step 5 (中間体 [] < [] >の合成工程)、Step 6 ([]の合成工程)及びStep 7 ([]工程)からなる。Step 7 ([]工程)以外の工程が重要工程、Step []、Step []、Step []及びStep []で得られる中間体が重要中間体とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収 (IR) スペクトル、質量スペクトル (EI-MS、ESI-MS)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR、³¹P-NMR、HETCOR-NMR、HETLR-NMR) により確認されている。なお、本薬は分子中に不斉炭素有さず、光学異性体は存在しない。また、不純物として、類縁物質、残留溶媒 ([]及び[]) 及び []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、[])、pH、純度試験 (重金属、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) >)、水分、含量 <HPLC> が設定されている。強熱残分、ヒ素及び []についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、フェニトイン []% 以下、その他の個々の類縁物質 []% 以下、類縁物質総量 []% 以下と設定されていたが、審査の過程において、フェニトインについては長期保存試験等の成績を踏まえて []% 以下に変更された。

原薬の安定性について、実生産で製造された原薬について、二重のポリエチレン袋を一次包装、ファイバードラムを二次包装として、長期保存試験 (25 ± 2°C/60 ± 5 %RH/暗所、24 ヶ月)、加速試験 (40 ± 2°C/75 ± 5 %RH/暗所、6 ヶ月) 及び苛酷試験 (温度²⁾ <45 ± 2°C/なりゆき湿度/暗所、6 ヶ月>、光³⁾ <ガラスシャーレ、25 ± 2°C/なりゆき湿度、総照度 120 万 lux・h 以上 + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上>) が実施された。これらの試験では、性状 (外観)、類縁物質 (HPLC)、水分、含量 (HPLC) が試験項目であり、加速試験では pH、水溶液の澄明性及び水溶液の色、苛酷試験 (光) では pH 及び水溶液の色も試験項目とされた。これらの安定性試験において、苛酷試験 (温度) では、規格を逸脱する類縁物質 ([]) の増加及び水分の減少が認められた。その他の安定性試験ではいずれの測定項目においても明確な変化は認められなかった。以上より、原薬の貯蔵方法は気密容器で室温保存と設定され、リテスト期間は [] 年と設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬、緩衝剤、溶剤及び pH 調整剤より構成される静脈内投与用注射剤であり、サルファー処理を施した無色透明ガラスバイアル/ゴム栓/シール付きフリップ-オフキャップを容器及び施栓系とする。申請製剤は、1 バイアル (10 mL) あたりホスフェニトインナトリウム七水和物として 982.8 mg (ホスフェニトインナトリウム (無水物) として 750.0 mg) を含有する。製剤の開発過程において、アンプル入り注射剤の [] について検討されたが、[]、

¹⁾ 原薬の製造所は、20 [] 年に [] 社 [] ([] 社、米国) から [] 社、米国) に変更されている。製造所の変更に伴い、合成ルートの変更を伴わない製造方法の見直しが実施されているが、変更バリデーション及び長期保存試験の結果、原薬の品質に差異はないことが確認されている。

²⁾ 苛酷試験 (温度) のみ、実生産及びパイロットスケールの [] 社製原薬を用いて実施されている。

³⁾ 申請時に提出された苛酷試験 (光) は、ICHQ1B に基づいて実施されていなかったことから、追加試験が実施された。

滅菌にはろ過滅菌法が採用されている。

製剤の製造工程は、第1工程（ ）工程）、第2工程（ろ過滅菌工程）、第3工程（ ）工程）及び第4工程（ ）工程）からなる。第 工程、第 工程及び第 工程が重要工程、また第 工程で得られる が重要中間体とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

製剤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、 ）、pH、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量＜HPLC＞が設定されている。類縁物質については、ジフェニルヒダントイン酸 %以下、フェニトイン %以下、ジフェニルグリシン %以下、その他個々の類縁物質 %以下、総量 %以下と設定されている。なお、ジフェニルヒダントイン酸については、 %含有する製剤を用いた安全性試験及びジフェニルヒダントイン酸をラットに反復静脈内投与した毒性試験が実施されている（「3. 非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）。

製剤の安定性⁴⁾について、実生産及びパイロットスケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験⁵⁾（ $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 又は $7.5 \pm 2^\circ\text{C}$ /なりゆき湿度、正立/倒立、暗所、24 ヶ月）、 $8 \pm 2^\circ\text{C}$ /なりゆき湿度、倒立、暗所、24 ヶ月）、加速試験（ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ /なりゆき湿度、倒立、暗所、 ヶ月）及び苛酷試験（温度 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ /なりゆき湿度、倒立、 ヶ月）、光³⁾＜ガラスバイアル、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ /なりゆき湿度、総照度120 万 lx・h 以上＋総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上、横倒し＞）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、pH、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）及び含量（HPLC）が試験項目とされ、長期保存試験では水溶液の色（ $8 \pm 2^\circ\text{C}$ 条件下のみ）、エンドトキシン（ $8 \pm 2^\circ\text{C}$ 条件下のみ）、発熱性物質（ $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 又は $7.5 \pm 2^\circ\text{C}$ 条件下のみ）、不溶性微粒子及び無菌、加速試験では不溶性微粒子、苛酷試験（光）においては水溶液の色及び不溶性異物についても試験項目とされた。加速試験及び苛酷試験（温度）では、類縁物質（ ）が増加し、規格の逸脱が認められた。長期保存試験及び苛酷試験（ ）でも、類縁物質（ ）の経時的な増加が認められたが、その他の測定項目も含めて、いずれも規格値の範囲内であった。なお、正立及び倒立状態での検討の結果、いずれの試験項目にも差異はなく、審査の過程において実施された凍結・融解試験においても品質への影響はないことが確認されている。以上の試験結果から、製剤の有効期間は、密封容器で、冷蔵保存（ $2 \sim 8^\circ\text{C}$ ）で2年間と設定された。

なお、本剤を静脈内投与する際に使用される希釈液との物理的・化学的な適合性が検討され、生理食塩液及び5 %ブドウ糖注射液にそれぞれ30 倍（2.5 mg/mL）、1.9 倍（40 mg/mL）に希釈したとき、室内散光下では8時間まで、冷蔵（ $5 \sim 8^\circ\text{C}$ ）下では24時間まで安定であることが確認されている。

＜審査の概略＞

（1）原薬

機構は、原薬の製造工程の出発物質は、申請時にはフェニトインとされていたが、本薬はフェニトインのプロドラッグであること、フェニトインの品質が本薬の品質に影響を及ぼす可能性があり、その品質確保が重要と考えられることから、フェニトインの製造管理の適切性を確認できるよう、承認申請書における製造方法の記載変更等の対応を行うよう申請者に求めた。

⁴⁾ 評価資料として、 社製原薬を用いた 社製製剤及び （ 、アイルランド）社製製剤の安定性試験成績が提出されている。なお、市販予定製剤は、 社製原薬を用いた 社製製剤であり、現在、長期安定性試験（ $8 \pm 2^\circ\text{C}$ 、倒立、12 ヶ月（24 ヶ月まで継続予定））、加速試験（ $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ 、倒立、 ヶ月）が実施されている。

⁵⁾ 長期保存試験（ $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 又は $7.5 \pm 2^\circ\text{C}$ ）のみ、 社製製剤を用いて実施されている。

申請者は、原薬の製造所と[]において []を原料としてフェニトインを製造、管理していることから、当該製造工程を承認申請書に記載するとともに、本薬の製造工程の出発物質を「[]」に変更することを説明した。

(2) 製剤

機構は、本剤は生理食塩液及び 5 %ブドウ糖注射液以外にも、各種輸液と配合又はラインを用いて投与されることが想定されることから、これら以外の薬剤についても希釈時の安定性を確認し、医療関係者に情報提供する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は使用直前に適宜希釈することが適切と考えることから、添付文書の適用上の注意において、その旨を注意喚起すること、生理食塩液及び 5 %ブドウ糖注射液の配合変化試験結果については添付文書の調製方法欄に記載すること、これら以外の各種輸液（乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液及び維持液）についても配合変化試験⁶⁾を実施し、その結果を製品情報概要及びインタビューフォーム等に記載し、情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、上記の(1)及び(2)について了承し、原薬の規格及び試験方法、貯蔵方法及びリテスト期間並びに製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法及び有効期間を適切と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬、PHT 又は PHTNa を使用した試験成績及び関連する公表文献が参考資料として提出された。なお、数値については特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準誤差で記載している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 最大電撃けいれん法における抗けいれん作用

マウスに本薬 (11.9 mg/kg、静脈内投与 (i.v.)) 又は PHTNa (8 mg/kg、i.v.) を投与し、最大電撃けいれんに対する影響を検討したとき、抗けいれん作用発現のピークはいずれも投与 30 分後であった。また、本薬 (3~22.5 mg/kg、i.v.) 又は PHTNa (2~15.2 mg/kg、i.v.) を投与したとき、投与 30 分後における抗けいれん作用の 50 %有効用量 (ED₅₀) は、PHTNa 換算でそれぞれ 6.8 及び 6.6 mg/kg であった (参考 4.2.1.1-1)。

マウスに本薬又は PHTNa を投与し、投与 30 分後における最大電撃けいれんに対する抗けいれん作用を検討したとき、ED₅₀ は PHT 換算で、経口投与 (p.o.) ではそれぞれ 11.8 及び 9.04 mg/kg、腹腔内投与 (i.p.) ではそれぞれ 10.3 及び 9.50 mg/kg であった (参考 4.2.1.1-2)。

マウス及びラットにおける最大電撃けいれんに対する PHT 及び他の抗てんかん薬 (p.o.) の、投与 1 時間後における抗けいれん作用の ED₅₀ (mg/kg) は下表のとおりであり、マウスではカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム及びフェノバルビタールと比較して低かったが、ラットではカルバマゼピン及

⁶⁾ 試験条件は以下のとおり。

希釈倍率: 5 倍 (15 mg/mL)

保存条件: 室温 (25°C) 散光下

測定時期: 開始時、1、6 及び 24 時間

試験項目: 性状 (外観)、pH、類縁物質、不溶性異物、含量

びフェノバルビタールと比較して高い値を示した（参考 4.2.1.1-3）。

表 マウス及びラットにおける PHT と他剤の経口投与時の抗けいれん作用（ED₅₀）

	マウス	ラット
PHT	11.0 (7-20)	26.0 (6-36)
カルバマゼピン	13.0 (11-25)	8.0 (5-10)
バルプロ酸ナトリウム	220 (160-500)	450 (400-600)
フェノバルビタール	16.5 (13-20)	5.5 (4-6)

mg/kg、（ ）内は最小値-最大値

ウサギにおける最大電撃けいれんに対する PHTNa (i.v.) の抗けいれん作用は、投与 1 時間後で最大効果を発揮し、ED₅₀ は 1.03 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-4）。

2) ラットキンドリングモデルにおける抗けいれん作用

けいれん重篤度スコア⁷⁾が 5 になるまで電気刺激を繰り返したラットキンドリングモデルに PHT (75 mg/kg, i.p.) を投与し、電気刺激に対するけいれん反応の違いによりラットを選択した。このラットに電気刺激を与えたとき、対照群の重篤度スコアは 5 であったのに対し、PHT 群の重篤度スコアは 0.9 ± 0.6 に減少した。また、けいれん持続時間及び後発射持続時間（After Discharge Duration: ADD）も対照群と比較して減少した（参考 4.2.1.1-5）。

20 秒以上の間代性けいれんを伴うけいれん重篤度スコア⁷⁾が 3 以上を示すまで電気刺激を繰り返したラットキンドリングモデルに PHT (12.5、25 及び 50 mg/kg, i.v.) を投与し、間代性けいれん発現時間及び ADD に対する影響を検討したとき、溶媒群と比較して 12.5 mg/kg 群ではそれぞれ 53 及び 44 % 短縮し、25 mg/kg 群及び 50 mg/kg 群では間代性けいれんが消失し、ADD が 95 % 以上短縮した（参考 4.2.1.1-6）。

3) ペンチレンテトラゾール（PTZ）誘発けいれんに対する抗けいれん作用（参考 4.2.1.1-4）

ラットに PHTNa (i.p.) を投与し、PTZ (80 mg/kg, i.v.) による後肢の強直性けいれん、前肢の後方への強直性けいれん、全般化間代性けいれん及び振戦に対する抗けいれん作用を検討したとき、投与 1 時間後の ED₅₀ (mg/kg) はそれぞれ、6.44、75.6、260 超及び 260 超であった。

ラットに PHTNa (p.o.) を投与し、PTZ (100 mg/kg, i.v.) による全身性強直性けいれんに対する抗けいれん作用を検討したとき、投与 1、2 及び 4 時間後の ED₅₀ (mg/kg) はそれぞれ、10.1、8.2 及び 26.2 であった。

4) Homocysteine thiolactone（HT）誘発けいれんに対する抗けいれん作用（参考 4.2.1.1-7）

ラットに PHT (100、120 及び 150 mg/kg, i.p.) を投与し、HT 誘発けいれんに対する影響を検討したとき、血清中 PHT 濃度の増加に伴いけいれん発作の抑制作用の増強が認められた。

5) 作用機序（参考 4.2.1.1-8、参考 4.2.1.1-9）

PHT は不活性化状態のナトリウムチャンネルに結合し、不活性化状態を延長することにより Na⁺の流入を抑制し、神経細胞の脱分極及び軸索内の神経伝達を生じにくくする結果、神経の異常な発射頻度のみを特異的に抑制するため、発射頻度の少ない通常の神経活動は抑制しないと考えられている。

(2) 副次的薬理試験

⁷⁾ 1～5 の 5 段階でけいれん重篤度を分類したもの。

- 1: 不動化、眼を閉じる、鼻を震えさせる、間代性の顔面けいれん
- 2: より強い間代性の顔面けいれんと頭部の揺れ
- 3: 前肢（一肢）の間代性けいれん
- 4: 前肢（二肢）の間代性けいれんを伴った後屈
- 5: 1～4 の全ての症状、さらにバランスを失い倒れ、全般化間代性けいれんを伴う

1) 虚血時脳細胞保護作用 (参考 4.2.1.2-1)

全身虚血負荷麻酔ラットに本薬 30 mg/kg を筋肉内投与 (i.m.) したとき、脳正常錐体細胞数の減少を抑制した。

2) 脳梗塞層縮小作用 (参考 4.2.1.2-2)

中大脳動脈閉塞塞栓麻酔ラットに本薬 (17、30、56 及び 100 mg/kg、i.v.) を投与したとき、脳梗塞層縮小作用 (変化率 22~39 %) が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

3) 抗不整脈作用

モルモット摘出右心房に本薬又は PHTNa を添加し、acetylstrophanthidin 誘発不整脈に対する影響を検討したとき、本薬は 162.8 µg/mL (400 µM) においても抗不整脈作用を示さなかったが、PHTNa は 6.0 ± 2.3 µg/mL (20 µM) で抗不整脈作用を示した (参考 4.2.1.2-3)。

麻酔モルモットに PHTNa (6 mg/kg、i.v.) を投与した後、不整脈が発現するまでウアバイン (100 mg/mL、i.v.) を定速投与 (16 µg/kg/分) したとき、本薬投与により期外収縮及び心室細動の発現並びに死亡までのウアバイン投与量が増加した (参考 4.2.1.2-4)。

麻酔イヌに本薬 (2.96 mg/kg/分、i.v.) 又は PHTNa (2 mg/kg/分、i.v.) を持続投与し、ウアバイン (40 µg/kg、その後 15 分間隔で 20、10 及び 5 µg/kg、i.v.) 投与による心室性頻脈に対する影響を検討したとき、いずれもウアバインによる頻脈及び平均動脈圧の上昇を抑制した (参考 4.2.1.2-5)。

4) 低酸素負荷時の血行動態改善及び致死抑制作用 (参考 4.2.1.2-6)

低酸素負荷麻酔ウサギに PHT (15 mg/kg、i.v.) を投与した後、サクシニルコリン (2 mg/kg、i.m.) 投与による筋肉弛緩時の血行動態に対する影響を検討したとき、PHT 群では低酸素負荷により頻脈、動脈圧低下発現の遅延及び徐脈発現時間の延長が認められ、PHT 群及び対照群の試験後の生存数はそれぞれ 8/12 例及び 0/12 例であった。

(3) 安全性薬理試験

本薬を用いて実施された安全性薬理試験に相当する試験は、安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非準拠で実施された試験であり、参考資料として提出された。機構は、試験が実施された時期等を考慮し、提出された試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

1) 中枢系に対する作用

マウスに本薬 (50~1000 mg/kg、i.p.) 又は PHTNa (33~675 mg/kg、i.p.) を投与し、中枢系に対する影響を検討したとき、本薬群では 100 mg/kg 以上で用量依存的な呼吸数減少、虚脱症状、立毛、けいれん、運動失調、鎮静、瞳孔反射減少、正向反射減少、正の屈地性低下及び体温低下が認められた。また、PHTNa 群においても 69 mg/kg 以上で同様の症状が認められた (参考 4.2.1.3-1)。

マウスに PHTNa (20 及び 50 mg/kg、i.p.) を投与したとき、チオペンタール誘発睡眠の増強が認められた。また、ラットに PHTNa (20 及び 50 mg/kg/日、i.p.) を 4 日間反復投与したとき、ペントバルビタール誘発睡眠の短縮が認められた (参考 4.2.1.2-4)。

2) 平滑筋に対する作用 (参考 4.2.1.2-4)

PHTNa は、ヒスタミンによるモルモット小腸収縮を抑制せず (50% 阻害濃度 (IC_{50}): 4.0×10^{-5} M 超)、アセチルコリンによるマウス小腸収縮 (30% 阻害濃度 (IC_{30}): 2.0×10^{-5} M)、エピネフリンによるラット精囊収縮 (IC_{30} : 4.0×10^{-6} M) 及びセロトニンによるラット結腸収縮 (40% 阻害濃度 (IC_{40}): 4.0×10^{-5} M) に対して弱い抑制作用を示した。

3) 循環器系に対する作用

麻酔イヌに本薬（60 mg/kg、i.v.）又は PHTNa（40 mg/kg、i.v.）を 2 分間持続投与したとき、PHTNa 群では、投与直後に収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）及び左心室内圧上昇速度（LV dP/dt）が低下し、投与開始後 4 分以内に死亡例（3/6 例）が認められた。一方、本薬群では DBP 及び LV dP/dt の低下が認められ、投与 5 分後に最大の変化が認められたが死亡例は認められなかった。また、本薬（31.5 mg/kg、i.v.）を 15～30 分かけて持続投与又は PHTNa（21 mg/kg、i.v.）を 30 分かけて持続投与したとき、SBP の有意な低下は認められなかった（参考 4.2.1.3-2）。

ネコに PHTNa（2～16 mg/kg）を投与したとき、SBP、DBP、平均血圧、心拍数及び心収縮力を用量依存的に低下させた（参考 4.2.1.3-3）。

モルモット摘出心房に本薬又は PHT を添加し、レセルピン未処理の右心房の収縮頻度及びレセルピン処理した左心房の収縮力に対する影響を検討したとき、右心房に対する EC_{50} はそれぞれ 535 ± 218 及び $41 \pm 10 \mu M$ であり、左心房に対する EC_{50} はそれぞれ 91 ± 12 及び $98 \pm 14 \mu M$ であった（参考 4.2.1.3-4）。

モルモット摘出心房に本薬又は PHT を添加し、レセルピン処理した右心房の収縮頻度に対する影響を検討したとき、本薬及び PHT の右心房に対する EC_{50} (μM) とその 95 %信頼区間はそれぞれ 144 [90, 246] 及び 23 [17, 32] であり、本薬の影響は PHT より弱かった。また、本薬及び PHT のレセルピン未処理の左心房に対する EC_{50} (μM) とその 95 %信頼区間はそれぞれ 190 [167, 218] 及び 363 [167, 1767]、 β 遮断薬であるナドロールを処理した左心房に対する EC_{50} (μM) とその 95 %信頼区間はそれぞれ 175 [153, 200] 及び 70 [58, 83] であり、本薬群ではナドロール処理による変化は認められなかったが、PHT 群ではナドロール処理により EC_{50} は約 1/5 に低下した（参考 4.2.1.3-5）。

4) 消化器系に対する作用

PHT (8.6 ± 3 mg、p.o.) を 20 日間反復投与したラット摘出十二指腸において、 $^{45}Ca^{2+}$ の吸収阻害が認められ、漿膜部 (S) 及び粘膜部 (M) のカルシウム取込み比 (S/M ratio) は、対照群で 4.9 ± 0.4 であったが、PHT 群では 2.9 ± 0.3 であった。また、当該作用は 20 日間の休薬により消失した（参考 4.2.1.3-6）。

3H -葉酸（40 $\mu g/kg$ ）を挿管カテーテルから投与した麻酔ラットの結紮腸管において、PHTNa（5 及び 20 mg/kg）を投与したときの葉酸の吸収率は、対照群で 56.1 ± 6.8 % であったが、PHTNa 群ではそれぞれ 60.5 ± 7.8 及び 43.6 ± 4.3 % であり、20 mg/kg 群において吸収阻害が認められたが、肝臓及び腎臓における 3H -葉酸の取込みに影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-7）。

ニワトリ小腸上皮細胞に PHT（25 及び 100 $\mu g/mL$ ）を添加したとき、pH 5.8 及び pH 7.4 とともに 3H -葉酸 (10^{-6} M) の取込みを用量依存的に阻害した（参考 4.2.1.3-8）。

ラットに PHT（50～100 mg/kg、p.o.）を投与し、葉酸（5 mg/kg、p.o.）投与による最大電撃けいれん、血中及び脳内 PHT 濃度に対する影響を検討したとき、葉酸により PHT 濃度が減少し、抗けいれん作用の減弱が認められた。また、脳内 PHT 濃度が 8 $\mu g/g$ 以上では、葉酸の有無に関わらず抗けいれん作用が認められたが、8 $\mu g/g$ 未満では葉酸により作用が減弱した（参考 4.2.1.3-9）。

5) その他の作用（参考 4.2.1.2-4）

PHT（50 及び 100 mg/kg、p.o.）は、カラゲニン足浮腫法により炎症を惹起したラットにおいて抗炎症作用を示さなかった。

PHT（50 mg/kg、p.o.）は、phenylquinone（2.5 mg/kg、i.p.）を投与したマウスにおいて鎮痛作用を示さなかった。

PHT（50 mg/kg、p.o.）は、20 %ビール酵母溶液（0.1 mL）を右足踵に注入したラットにおいて鎮痛

作用を示さなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬理作用について

機構は、本薬自身の薬理作用について PHT と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、*in vitro* では、モルモット摘出心房を用いた acetylthiocholine 誘発不整脈モデルにおいて、PHT では抗不整脈作用が認められたが、本薬では認められなかったこと（参考 4.2.1.2-3）、モルモット摘出右心房において PHT 30 μ M 以上で心筋収縮頻度の抑制が認められたが、本薬では 1000 μ M 以上になるまで認められなかったこと（参考 4.2.1.3-4）から、本薬自身は薬理作用を示さないと考えられる一方で、レセルピン処理したモルモット摘出左心房において本薬は PHT と同様に収縮力抑制作用を示したとの報告（参考 4.2.1.3-4）、本薬と PHT で左右心房に対する作用の違いや、収縮力抑制作用に対するレセルピン又はナドロールの影響の違い等が観察された（参考 4.2.1.3-5）との報告もあることから、本薬自身が薬理作用を有する可能性も考えられることを説明した。その上で申請者は、*in vivo* では、マウス及びラットを用いた薬理試験（参考 4.2.1.1-1、参考 4.2.1.2-1、参考 4.2.1.2-2、参考 4.2.1.3-1）において、本薬は PHT とモル換算で同程度の量を投与したときに、PHT と同様の作用を示していることから、生体内では速やかに代謝され PHT に変換されることで薬理作用を示すと考えられることを説明した。

機構は、本薬自身の薬理作用について完全には明らかになっていないものの、現在得られている知見に基づき説明がなされていると考え、申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績及び関連する公表文献が参考資料として提出された。

イヌ（参考 4.2.2.2-2、参考 4.2.2.2-3、参考 4.2.2.2-4、参考 4.2.2.2-6、参考 4.2.2.3-3、参考 4.2.2.4-4、参考 4.2.2.4-5、参考 4.2.2.5-1）における血液、血漿及び尿中未変化体及び代謝物（PHT、*p*-HPPH（5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin）及び *m*-HPPH（5-(3'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin））濃度は、高速液体クロマトグラフィー-UV 検出（HPLC/UV）法により、バリデートされた方法で測定された（定量下限はいずれも血中及び血漿中で 0.10 μ g/mL、尿中で 0.50 μ g/mL）。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験（参考 4.2.2.2-6、参考 4.2.2.3-1、参考 4.2.2.3-3、参考 4.2.2.5-1）における生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに本薬 14.8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 3 時間後までの血液中 PHT 濃度推移は、PHTNa 10 mg/kg を単回静脈内投与したときと同様であった（参考 4.2.2.2-1）。

雄性イヌに本薬 14.8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中未変化体は 2.53 ± 0.24 分の消失半減期 ($t_{1/2}$) で消失し、投与 30 分後には血液中から検出されなかった。また血液中 PHT 濃度は、投与 3.28 分後に最高血液中濃度 (C_{max}) 6.98 ± 0.265 μ g/mL に達し、0 から無限大時間までの血液中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は 1399 ± 255 μ g $\cdot$ min/mL であり、 137 ± 24.5 分の $t_{1/2}$ で消失したことから、本薬の

ほとんどは速やかに PHT に代謝されたと考えられた。本薬投与時の PHTNa (10 mg/kg) 投与時に対する血液中 PHT の $AUC_{0-\infty}$ の比は約 97 % であり、本薬投与時と PHTNa 投与時で、血液中 PHT の薬物動態パラメータに顕著な差異は認められなかった (参考 4.2.2.2-2)。

雌雄ウサギに本薬 14.8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与約 10 分後には検出限界以下まで急速に減少した。また血漿中 PHT の $AUC_{0-180 \text{ min}}$ (1023.1 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$) は、PHTNa (10 mg/kg) 投与時の 90.2 % であり、本薬はそのほとんどが PHT に加水分解されることが示唆された (参考 4.2.2.2-5)。

雄性イヌに本薬又は ^{14}C 標識体 (本薬) 14.8 mg/kg を右後肢に、また、PHTNa 又は ^3H -PHTNa 10 mg/kg を左後肢にそれぞれ 8 日間反復筋肉内投与したとき、初回投与後の血漿中未変化体、 ^{14}C -PHT 及び ^3H -PHT の C_{max} はそれぞれ 15.98 ± 1.85 、 5.77 ± 0.93 及び $1.66 \pm 0.52 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 624 ± 66.8 、 1771 ± 516 及び $867 \pm 395 \mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であり、最終投与後の血漿中未変化体、 ^{14}C -PHT 及び ^3H -PHT の C_{max} はそれぞれ 10.72 ± 3.62 、 5.33 ± 0.81 及び $1.67 \pm 0.69 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、また $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 399 ± 92.6 、 987 ± 249 及び $417 \pm 153 \mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であったこと、本薬又は PHTNa の反復投与により PHT のクリアランスが単回投与時と比較して 77~80 % 増加したことから、PHT 代謝酵素の自己誘導が示唆された (参考 4.2.2.2-6)。

(2) 分布

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後に放射能が分布した組織は、肝臓、皮膚/毛、血液、腸管及び腎臓の順であった。投与 24 時間後には腸管に投与放射エネルギーの 4.7 % が残存していたが、他の組織ではほとんど消失した (参考 4.2.2.3-1)。

雄性ラットに本薬 48.5 及び 96.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中タンパク非結合型 PHT/総 PHT 濃度比は 0.26~0.31 であった。脳脊髄液 (CSF) 中 PHT 濃度は投与 9~13 分後に C_{max} に達し、用量の増加に伴い増加した。また、前頭皮質及び海馬における細胞外液 (ECF) 中の PHT 濃度 (60 mg/kg 投与時) は投与 29~34 分後に C_{max} に達し、 C_{max} 及び AUC はそれぞれ 9~10 μM (2.3~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び 41~67 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr}/\text{L}$ (10.3~16.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) であり、部位によらず同程度であった (参考 4.2.2.3-2)。

妊娠マウスに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 mg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより測定したとき、胎盤及び胎児組織においても放射能が認められ、その大部分 (88~96 %) が ^{14}C -PHT であった (参考 4.2.2.3-4)。

妊娠中 (器官形成期末期) のラット、マウス、ハムスター及びウサギに ^{14}C -PHT 50 mg/kg を単回静脈内投与したとき、母動物の血漿中放射能濃度はマウス及びラットで同程度であり、ハムスター及びウサギの約半分であった。また、胎児及び胎盤中の放射能濃度はマウスで最も高く、次いでハムスター、ウサギ、ラットの順であったが、マウスとラットで胎児及び胎盤中の放射能濃度が異なった要因は、胎盤構造 (母胎側血液腔と胎児血管の接触面積) の種差と考えられている (参考 4.2.2.3-5)。

妊娠ラットに PHTNa 100~150 mg/kg/日を 7 日間反復皮下投与したとき、最終投与 2 時間後における胎児の脳及び肝臓中の PHT 濃度は、母動物のラットの血液中よりも高く、胎盤中 PHT 濃度と同程度であり、PHT は胎盤を通過することが示唆された (参考 4.2.2.3-6)。

授乳中のウサギに PHTNa 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中 PHT 濃度は投与 1 時間後に C_{max} に達し、約 3.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した (参考 4.2.2.3-7)。

イヌ血漿において、 ^{14}C 標識体 (本薬) の *in vitro* (限外ろ過法) における血漿タンパク結合率は約 91.3 % であった (参考 4.2.2.3-8)。

(3) 代謝

マウス、ラット、ネコ、イヌ及びサルでの代謝を検討した結果、本薬は体内で速やかに PHT に代謝され、その主要代謝物は、*p*-HPPH、*m*-HPPH、それらのグルクロン酸抱合体及び DPHA (Diphenylhydantoic acid) であり、その他の代謝物として、3',4'-diHPPH (5-(3',4'-dihydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin) とそのグルクロン酸抱合体等が検出された (参考 4.2.2.4-1~9)。なお、本薬から PHT への代謝時には、リン酸及びホルムアルデヒドが生成し、ホルムアルデヒドはさらにギ酸に代謝される (参考 5.3.3.1-4)。

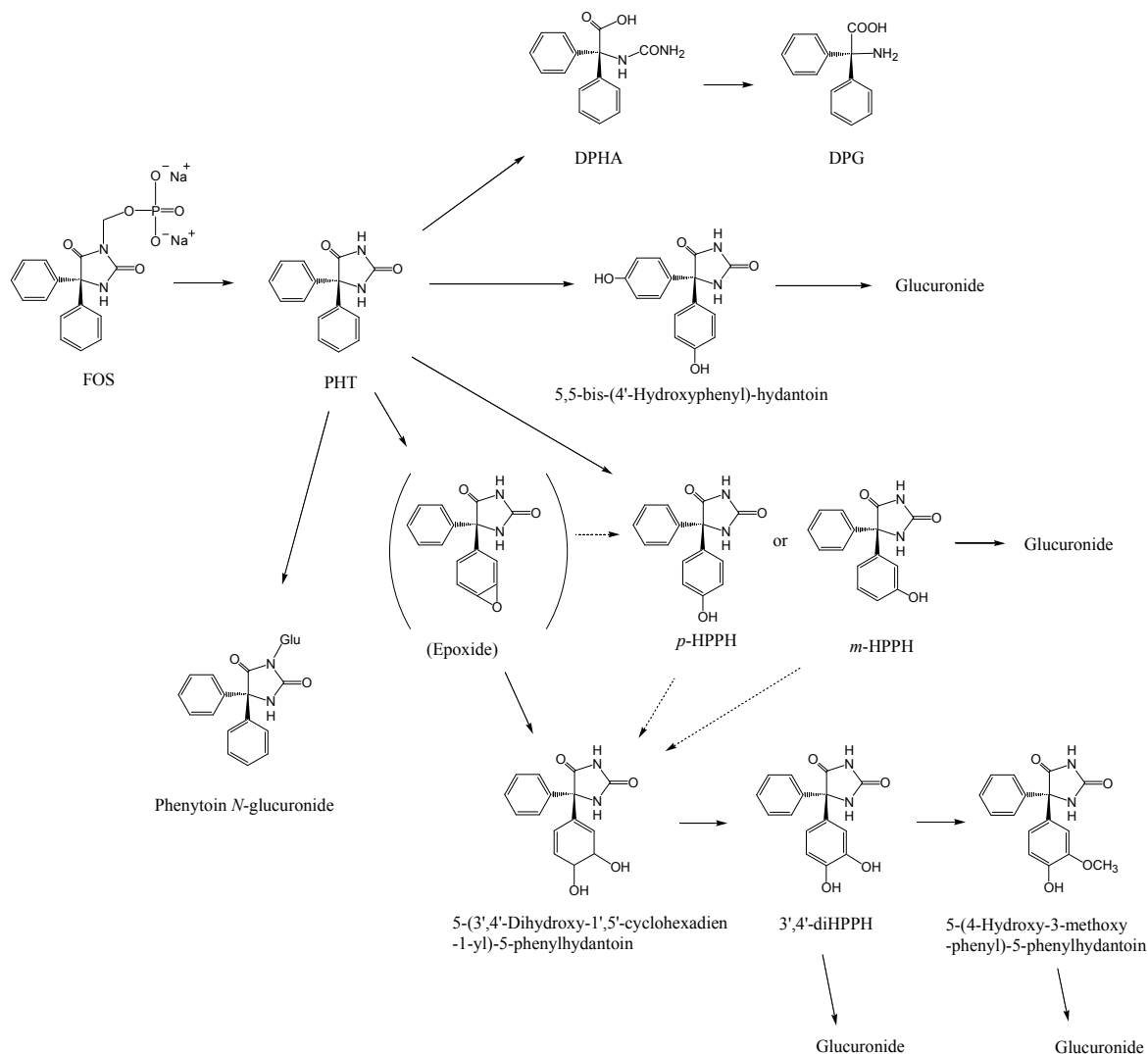


図 本薬の代謝経路

in vitro において、本薬は、ラット及びイヌの臓器（腎臓、小腸、肝臓及び脾臓等）又は血漿により加水分解され PHT が生成した。また、本薬は部分精製されたアルカリホスファターゼ（ウシ肝臓、イヌ腸管）及び酸ホスファターゼ（ウシ前立腺）により加水分解され、PHT に変換されたが、その活性はアルカリホスファターゼの方が高く、本薬はアルカリホスファターゼの基質であると考えられた (参考 4.2.2.4-4)。

ラット組換え CYP 分子種を用いて、PHT 及び *p*-HPPH の酸化活性を検討した結果、PHT から *p*-HPPH 及び *m*-HPPH への代謝には CYP2C6 が最も高い活性を示し、次いで CYP2C11 でも活性が認められた。また *p*-HPPH から 3',4'-diHPPH への代謝には CYP2C11 が最も高い活性を示し、次いで CYP2C6 でも活性が認められた。ラット肝ミクロソームにおいて、PHT から *p*-HPPH 及び *p*-HPPH から 3',4'-diHPPH

への代謝はそれぞれ、抗 CYP2C 抗体により 56 及び 72 %阻害され、また、抗 CYP3A 抗体により 19 及び 30 %阻害された（参考 4.2.2.4-9）。

ウサギ肝ミクロソーム及び CYP 分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP2B4、CYP2C3、CYP3A6 及び CYP4B1) に PHT を添加したとき、*p*-HPPH の生成は CYP2C3 でのみ認められ、ウサギ肝ミクロソームにおける *p*-HPPH の生成は抗 CYP2C3 抗体によって完全に阻害された（参考 4.2.2.4-10）。

雄性ラットに PHT 300 mg/kg/日を 20 日間反復経口投与したとき、総 CYP、CYP2B、CYP3A 及び NPR (NADPH-P450 reductase)量がそれぞれ約 1.9、14.4、2.0 及び 1.5 倍増加し、7-ethoxycumarin *O*-deethylation、Ethoxyresorufin *O*-deethylation、Testosterone 16 β -hydroxylation、Testosterone 16 α -hydroxylation、Testosterone 6 β -hydroxylation 及び Styrene oxide hydration 活性がそれぞれ 2.5、1.4、22、2.7、3.5 及び 2.2 倍増加した。PHT の酸化に関与する CYP2C が誘導されなかったことから、ラットにおいて自己代謝誘導の関与は小さいと考えられている（参考 4.2.2.4-9）。

雌雄イヌに PHT 10~20 mg/kg/日を 7 又は 9 日間反復経口投与⁸⁾した後、PHT 10 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中 PHT の $t_{1/2}$ は単回静脈内投与時と比較して 1.2~3.6 時間短縮されたことから、イヌにおいて自己代謝誘導が示唆された（参考 4.2.2.4-11）。

ウサギに PHTNa を血漿中 PHT 濃度が 15~30 μ g/mL の範囲で維持されるように持続静脈内投与し、持続投与開始 16 及び 40 時間後の薬物動態を比較した結果、注入速度はそれぞれ 177 ± 8 及び 296 ± 42 μ g/分、クリアランスはそれぞれ 3.1 ± 0.5 及び 5.1 ± 1.1 mL/min/kg であり、PHTNa 注入時間の延長に伴い、注入速度が約 1.7 倍増加し、クリアランスが約 1.6 倍増加したことから、血漿中 PHT の消失が促進され、ウサギにおいて自己代謝誘導が示唆された（参考 4.2.2.4-12）。

(4) 排泄

雄性ラットに 14 C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 46.7 及び 40.2 %が排泄され、主に *p*-HPPH 及びそのグルクロン酸抱合体として排泄された。なお、未変化体は尿及び糞中から検出されず、PHT は尿中にわずかに認められた（参考 4.2.2.5-1）。

雄性イヌに本薬 14.8 mg/kg 又は PHTNa 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までにそれぞれ投与量の約 63.9 及び 61.2 %が尿中に排泄された。尿中の主な代謝物は共に *m*-HPPH グルクロン酸抱合体（56.1~58.4 %）であり、PHT 及び *p*-HPPH の尿中排泄率はそれぞれ 1 及び 5 %以下で、未変化体は検出されなかった（参考 4.2.2.2-2）。

胆管カニューレを装着した雄性ラットに、 14 C-PHT 又は 14 C-*p*-HPPH をそれぞれ 1 及び 10 mg/kg で単回静脈内投与したとき、 14 C-PHT 投与時では投与 6 時間後までに、投与放射能のそれぞれ 54 及び 28 %が胆汁中に排泄され、高用量では投与 1 時間後までに胆汁中排泄が飽和することが示唆された。一方、 14 C-*p*-HPPH 投与時では投与 6 時間後までにいずれの用量でも 73~74 %が胆汁中に排泄され、高用量でも胆汁中排泄の飽和は示唆されなかったことから、高用量での PHT の胆汁中排泄の飽和は *p*-HPPH への代謝の飽和によるものと考えられている（参考 4.2.2.5-2）。

<審査の概略>

(1) 幼若動物における薬物動態について

⁸⁾ 7 日間投与: 1~7 日まで PHT 20 mg/kg/日を 1 日 3 回経口投与。

9 日間投与: 1~3 日は PHT 10 mg/kg/日、4~6 日は PHT 15 mg/kg/日、7~9 日は PHT 20 mg/kg/日を 1 日 3 回経口投与。

機構は、提出された試験成績はすべて成熟動物における薬物動態について検討されたものであるが、本剤の投与対象に2歳以上の小児が含まれていることを踏まえ、幼若動物における本薬の薬物動態について成熟動物と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は、投与後アルカリホスファターゼにより PHT に代謝されるが、ラットではアルカリホスファターゼ活性が8週齢までに最も高くなり、加齢に従い急激に減少すること（Fujise H et al, *Nippon Juigaku Zasshi*, 46: 607-614, 1984）、イヌでも5ヶ月齢と比較して12ヶ月齢ではアルカリホスファターゼ活性が1/3に減少することから（Watanabe D et al, *J Toxicol Sci*, 33: 241-244, 2008）、本薬投与後の PHT 生成は、成熟期と比較して幼若期でより速やかであると考えられるが、成熟動物においても本薬は静脈内投与後速やかに PHT に変換されたことから、本薬から PHT への代謝に幼若～成熟期で差異はないと考えられることを説明した。次に申請者は、PHT の消失について、幼若動物では血清アルブミン量が低く、PHT のタンパク結合率も成熟動物と比較して低いものの、ラットでは生後3週齢で成熟動物と同程度となること（Kato Y et al, *J Pharmacobiodyn*, 10: 166-172, 1987）、PHT の主要代謝酵素である CYP2C6 の発現は、ラットでは日齢の増加に伴い上昇し、生後約50日で成熟動物とほぼ同程度になると考えられること（Imaoka S et al, *Biochim Biophys Acta*, 1097: 187-192, 1991）から、幼若動物では代謝が遅延し、血中 PHT 濃度が上昇するものと考えられることを説明した。さらに申請者は、ラット及びウサギの生後30日までの幼若動物では血液脳関門の形成が不完全であるため、脳実質内への PHT の取り込みが増大すること（Cornford EM et al, *Fed Proc*, 45: 2065-2072, 1986、Cornford EM et al, *J Cereb Blood Flow Metab*, 3: 280-286, 1983）を説明し、7日齢と6週齢のラットを用いた単回腹腔内投与毒性試験では、6週齢と比較して7日齢で本薬の毒性が強く認められたことを説明した。

その上で申請者は、通常ヒトでは、満1歳になる頃に薬物代謝酵素活性及び血中アルブミン濃度は成人と同程度となること（Sonnier M et al, *Eur J Biochem*, 251: 893-898, 1998、Koukouritaki SB et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 308: 965-974, 2004、de Wildt SN et al, *Clin Pharmacokinet*, 37: 485-505, 1999、Onishi S et al, *Biochem J*, 184: 705-707, 1979、田中順子ら、*小児科臨床*, 37: 2329-2333, 1984、Ehrnebo M et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 3: 189-193, 1971）、血液脳関門が成人レベルに達する時期は1～2歳とされていること（加藤隆一、*臨床薬物動態学 改訂第4版*, 南江堂, 255-257, 2009）、腎機能（糸球体ろ過量、腎尿細管分泌及び再吸収）についても、1歳までに成人と同程度になること（Rhodin MM et al, *Pediatr Nephrol*, 24: 67-76, 2009、加藤隆一、*臨床薬物動態学 改訂第4版*, 南江堂, 255-257, 2009）を踏まえると、本薬の薬物動態が成人と2歳以上の小児の間で顕著に異なる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、幼若動物では成熟動物よりも PHT の代謝が遅延し、血中 PHT 濃度が上昇する可能性及び PHT の脳への移行性が増大する可能性が否定できず、ヒト小児でも同様の事象が懸念されることから、小児へは慎重に投与することが必要であると考え、ヒト小児における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＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性試験）の成績が、参考資料として提出されている。なお、本薬は長期にわたって連用されることはなく、遺伝毒性についても生体内で問題となる可能性は低いと判断されたことから、がん原性試験は実施されていない。また、本申請で提出された毒性試験は、原資料を直接確認することができないが、試験実施者より信頼性については保証されてい

ること、海外の承認申請時に提出された資料であるとの説明があったことから、申請者としても試験の信頼性は担保可能と判断している旨の説明がなされた。機構は、以上の状況を考慮すると、これらの試験成績を参考として評価することは可能と判断するが、承認申請に際しては原資料を直接確認できることを担保すべきであり、今後の開発においては留意すべきと考える。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウス、ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験成績が提出された。いずれの動物種においても運動失調や虚脱、けいれん等の類似した中枢神経症状が認められており、高用量では死亡例も発現した。その毒性の発現用量は同モル換算の PHTNa と同等であった。

1) マウス単回持続静脈内投与試験（参考 4.2.3.1-1）

マウス（雌雄各 5 例/群）に本薬（50、95、180、345 及び 650 mg/kg）又は PHTNa（33、63、120、233 及び 440 mg/kg）をいずれも 30 分かけて単回静脈内投与したとき、本薬群では 180 mg/kg 以上の群で死亡例が認められた。主な毒性症状として、投与 5 分後頃から運動失調、鎮静、振戦、虚脱、運動低下、呼吸困難及び間代性けいれんが認められた。PHTNa 群では 120 mg/kg 以上の群で死亡例が認められた。主な毒性症状については本薬と同様であったが、症状の発現は高用量（233mg/kg 以上）で本薬より早期であり、投与直後から認められた。LD₅₀ は本薬で 234 mg/kg（0.58 mmol/kg）、PHTNa で 192 mg/kg（0.70 mmol/kg）であり、モル換算で同等であった。

2) ラット単回持続静脈内投与試験（参考 4.2.3.1-2）

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬（75、110、160、230、350 及び 500 mg/kg）又は PHTNa（45、65、95、145、210 及び 300 mg/kg）をいずれも 30 分かけて単回静脈内投与したとき、本薬群では 350 mg/kg 以上の群で死亡例が認められ、主な毒性症状として、投与直後から虚脱、運動失調、運動低下、頭部振戦、立毛、後肢硬直、振戦、呼吸困難及びけいれんが認められた。体重については 110 mg/kg 以上の群で投与 1 日から 3 日の間に減少又は増加抑制が認められたが、その後回復した。PHTNa 群では 300 mg/kg 群で死亡例が認められ、本薬と同様な毒性症状が認められた。なお、剖検所見では本薬及び PHTNa 群において共に異常所見は認められなかった。LD₅₀ は本薬で 363 mg/kg（0.89 mmol/kg）、PHTNa で 275 mg/kg（1.00 mmol/kg）であり、モル換算で同等であった。

3) ラット単回静脈内投与試験（参考 4.2.3.1-3）

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬（75、110、160、230、350 及び 500 mg/kg）又は PHTNa（45、65、95、145、210 及び 300 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、本薬群では 350 mg/kg 以上の群で死亡例が認められ、主な毒性症状として、投与 5 分後頃から虚脱、運動失調、けいれん及び呼吸困難が認められた。体重については 110 mg/kg 以上の群で投与 1 日から 3 日の間に減少又は増加抑制が認められたが、その後回復した。PHTNa 群では 300 mg/kg 群で死亡例が認められ、本薬と同様な毒性症状が認められたが、症状は投与直後から認められた。なお、剖検所見では本薬及び PHTNa 群において共に異常所見は認められなかった。LD₅₀ は本薬で 319.2 mg/kg（0.79 mmol/kg）、PHTNa で 90.4 mg/kg（0.33 mmol/kg）と PHTNa で低値を示したが、この要因としては本薬が PHT への変換過程を必要とすることから、投与後の血中 PHT 濃度の上昇が緩徐になるためと考察されている。

4) イヌ単回持続静脈内投与試験（参考 4.2.3.1-4）

イヌ（雌雄各 2 例/群）に本薬（10、20、40 及び 60 mg/kg）又は PHTNa（6、12、24 及び 36 mg/kg）

を、各用量を 30 分かけて漸増法⁹⁾により単回静脈内投与したとき、本薬及び PHTNa 群のいずれの群でも死亡例は認められず、致死量は本薬で 60 mg/kg 超、PHTNa で 36 mg/kg 超と判断されている。主な毒性症状として、本薬 40 mg/kg 以上の群で嘔吐、60 mg/kg 群で運動失調、虚脱、強直性けいれん及び下痢が認められた。PHTNa 群においても本薬と同様な毒性症状が認められ、その投与量はモル換算で本薬と同等と判断されている。なお、剖検所見では本薬群及び PHTNa 群のいずれの群でも異常所見は認められなかった。

5) イヌ単回静脈内投与試験（参考 4.2.3.1-5）

イヌ（雌雄各 2 例/群）に本薬（10、20、40 及び 60 mg/kg）又は PHTNa（6、12、24 及び 36 mg/kg）を漸増法⁹⁾により単回静脈内投与したとき、本薬及び PHTNa 群のいずれの群でも死亡例は認められず、致死量は本薬で 60 mg/kg 超、PHTNa で 36 mg/kg 超と判断されている。主な毒性症状として、本薬 40 mg/kg 以上の群で嘔吐及び流涎、60 mg/kg 群で運動失調、虚脱、もがき反応、強直性けいれん、間代性けいれん及び脱糞等が認められている。PHTNa 群でも本薬と同様な毒性症状が認められ、その投与量はモル換算で本薬と同等と判断されている。なお、剖検所見では本薬群及び PHTNa 群のいずれの群でも異常所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット及びイヌを用いていずれも 2 及び 4 週間の静脈内投与毒性試験成績が提出された。主な所見として、ラット及びイヌのいずれにおいても、運動失調、活動性低下及び流涎等の中樞神経毒性所見が認められている。また、肝臓への影響を示唆する所見やラットにおいて糖尿が認められており、これらの所見についてはいずれも PHT による代謝酵素誘導又は高血糖に起因するものと考えられている。ラット及びイヌの 2 週間投与試験における無毒性量（それぞれ 50 及び 15 mg/kg/日）における血中 PHT 濃度はラットで 31.8 µg/mL、イヌで 7.3 µg/mL であり、本剤の臨床での治療域の目安である血中 PHT 濃度 10~20 µg/mL と大きく変わらないと考えられているが、ラット及びイヌの 4 週間投与試験では無毒性量が得られていないことから、本薬の投与においては毒性の発現に注意が必要と考えられている。

1) ラット 2 週間静脈内投与試験（参考 4.2.3.2-2）

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬（20、50 及び 150 mg/kg/日）を 2 週間静脈内投与したとき、150 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で死亡例が認められたが、雄の死亡例は事故によるとされている。150 mg/kg/日群では活動性低下、呼吸困難、散瞳、四肢脱力、運動失調、摂餌量の減少等が認められ、雄では体重増加抑制も認められた。また、雌雄の数例で糖尿及び尿量増加が認められた。剖検及び病理組織学的検査において異常所見は認められなかったが、150 mg/kg/日群の雌雄で胸腺重量の低値、雄で腎臓及び脾臓重量の低値が認められた。以上より無毒性量は、50 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 4 週間静脈内投与試験（参考 4.2.3.2-3）

ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬（30、60 及び 150 mg/kg/日）を 4 週間静脈内投与したとき、死亡例は認められず、60 mg/kg/日以上群で運動失調、活動性低下及び流涎、150 mg/kg/日群で尿による被毛の汚れ及び呼吸困難が認められ、雄で摂餌量低下を伴う体重増加抑制が、雌で摂餌量の増加が認められた。雌では 30 mg/kg/日以上群、雄では 150 mg/kg/日群で肝臓重量（体重比）の高値が認められ、150 mg/kg/日群の雌雄で ALT（GPT）の高値が認められた。病理組織学的検査では全ての本薬群で門脈

⁹⁾ 漸増は、20 及び 40 mg/kg の投与時には 1 日、60 mg/kg の投与時には 2 日の間隔をあけて実施した。

周囲肝細胞の空胞増加が認められたが、空胞はグリコーゲンの蓄積によるものと考えられている。また 150 mg/kg/日群で投与部位（尾）の炎症及び壊死所見が認められた。なお、雌雄各 5 例/群では投与終了後に 4 週間の休薬期間が設定されており、認められたこれらの変化は回復性のあるものと考えられている。以上より無毒性量は、30 mg/kg/日未満と判断されている。

3) イヌ 2 週間静脈内投与試験（参考 4.2.3.2-6）

イヌ（雌雄各 4 例/群）に本薬（15、30 及び 50 mg/kg/日）を 2 週間静脈内投与したとき、死亡例は認められず、30 mg/kg/日以上群で、運動失調、流涎、活動性低下、嘔吐及び歯肉紅斑が、50 mg/kg/日群で、緩慢な正向反射、強膜充血、振戦及び軟便/下痢が認められた。以上より無毒性量は、15 mg/kg/日と判断されている。

4) イヌ 4 週間静脈内投与試験（参考 4.2.3.2-7）

イヌ（雌雄各 4 例/群）に本薬（15、30 及び 50 mg/kg/日）を 4 週間静脈内投与したとき、死亡例は認められず、すべての本薬群で嘔吐及び粘液便、30 mg/kg/日以上群では流涎、歯肉及び鼻孔の一過性紅斑等、50 mg/kg/日群では強膜充血、散瞳、活動性低下及び振戦が認められた。また 50 mg/kg/日群で ALP の高値、雄では心臓重量の高値も認められた。さらに流涎に伴うと考えられる顎下腺の変化が一部の動物で認められた。なお、雌雄各 1 例/群には投与終了後に 4 週間の休薬期間が設定されており、認められたこれらの所見はいずれも回復性のものと判断されている。以上より無毒性量は、15 mg/kg/日未満と判断されている。

（3）遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、細菌を用いる復帰突然変異試験（参考 4.2.3.3.1-1）、ほ乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験（参考 4.2.3.3.1-2）、ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験（参考 4.2.3.3.1-3）及びマウス小核試験（参考 4.2.3.3.2-1）の試験成績が提出された。ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験において代謝活性下で陽性結果が得られており、これは本薬の加水分解により生じるホルムアルデヒドの影響であると考えられているが、*in vitro* で 1000 µg/mL 以上の高用量で認められた所見であり、マウス骨髄小核試験では陰性結果が得られていることから、この染色体異常誘発能が生体内で問題となる可能性は低いと判断されている。

（4）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績が提出された。母動物では中枢神経症状、体重増加抑制及び妊娠期間の延長が認められている。胚・胎児では胚致死作用、胎児体重の低値及び催奇形性を示唆する所見が認められ、出生児においては行動異常等の所見も認められている。次世代動物に対する毒性は本薬の治療域の薬物曝露量と同等以下の投与量から認められていることから、臨床使用において十分な注意が必要と考えられている。なお、本薬はラット、マウス、ハムスター及びウサギにおいて胎児移行性（参考 4.2.2.3-4～6）、ウサギにおいて乳汁移行性（参考 4.2.2.3-7）が認められている（「（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞」の項参照）。

1) 受胎能及び胚・胎児・出生児の発生に関する試験

① 雄性ラットにおける試験（参考 4.2.3.5.1-2）

雄性ラット（40 例/群）に本薬（25、75 及び 150 mg/kg/日）を交配前 75 日から交配期間終了まで筋

肉内投与したとき、150 mg/kg/日群の雄 2 例が死亡した。75 mg/kg/日以上群で投与部位の引っかかり傷、流涎及び体重増加抑制、150 mg/kg/日群で運動失調、衰弱、色素性流涎過多及び脱水症状等が認められた。胚・胎児及び出生児では本薬の影響は認められなかった。以上より無毒性量は、雄親動物の一般毒性について 25 mg/kg/日、胚・胎児発生、出生児の成長及び発達並びに生殖能については 150 mg/kg/日と判断されている。

② 雌性ラットにおける試験（参考 4.2.3.5.1-4）

雌性ラット（40 例/群）に本薬（25、75 及び 150 mg/kg/日）を交配前 15 日から授乳期間終了まで筋肉内投与したとき、150 mg/kg/日群の雌 2 例が死亡し、3 例が切迫屠殺された。また、25 及び 75 mg/kg/日群でも各 1 例が切迫屠殺され、当該動物では分娩遅延又は死亡胎児の遺残が認められた。75 mg/kg/日以上群で流涎、運動失調、虚脱、体重増加抑制及び交配前の摂餌量減少、150 mg/kg/日群で性周期に変化が認められ、着床数及び生存胎児数の低値、吸収胚数の高値、妊娠期間の延長及び分娩児数の減少が認められた。胎児では 75 mg/kg/日以上群で胎児体重の低値、150 mg/kg/日群で化骨遅延が認められ、催奇形性を示唆する所見として、25 mg/kg/日群で終脳の欠損及び動脈弓の異常が各 1 例、150 mg/kg/日群で欠指及び動脈弓の異常が各 2 例、後頭葉/側頭葉の欠損及び心室中隔欠損が各 1 例に認められた。新生児では、75 mg/kg/日群で雄の体重増加抑制、150 mg/kg/日群で生後 4 日目の生存率の低値、体重増加抑制及び体重の低値、眼瞼開裂の遅延が認められた。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 25 mg/kg/日、生殖能について 25 mg/kg/日未満、胚・胎児発生について 25 mg/kg/日未満、新生児の成長及び発達については 25 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験（参考 4.2.3.5.2-3）

妊娠ラット（40 例/群）に本薬（10、50 及び 100 mg/kg/日）を妊娠 7～17 日に静脈内投与したとき、100 mg/kg/日群の 4 例が死亡した。50 mg/kg/日以上群で流涎、100 mg/kg/日群で活動性の低下、四肢の硬直、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制及び妊娠期間の延長が認められた。胎児では 100 mg/kg/日群で体重の低値及び骨格異常の増加傾向が認められた。新生児では 100 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び旋回行動等の行動異常の増加傾向が認められている。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、生殖能について 50 mg/kg/日、胚・胎児発生、新生児の成長及び発達について 50 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験（参考 4.2.3.5.2-7）

妊娠ウサギ（20 例/群）に本薬（10、25 及び 50 mg/kg/日）を妊娠 6～18 日に静脈内投与したとき、死亡例は認められず、25 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制傾向、50 mg/kg/日群で運動失調及び四肢の硬直が認められた。胚・胎児では本薬の影響は認められなかった。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、生殖能について 50 mg/kg/日、胚・胎児発生について 50 mg/kg/日と判断されている。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（参考 4.2.3.5.3-1）

妊娠ラット（25 例/群）に本薬（25、50 及び 100 mg/kg/日）を妊娠 15 日から授乳 20 日まで静脈内投与したとき、母動物では 50 mg/kg/日群で 1 例、100 mg/kg/日群で 8 例が死亡し、100 mg/kg/日群の 1 例が切迫屠殺された。50 mg/kg/日以上群で妊娠期間の延長、100 mg/kg/日群で摂餌量の減少及び妊娠 15～21 日の体重増加抑制が認められた。新生児では 100 mg/kg/日群において生存率及び体重の低値が認められた。また、行動学的な変化として 50 mg/kg/日以上群で回避行動の増加傾向が認められた。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 25 mg/kg/日、出生後の成長及び発達、行

動並びに生殖能について 25 mg/kg/日と判断されている。

(5) 局所刺激性試験

1) ウサギ血管刺激性及び血管周囲組織の刺激性試験（参考 4.2.3.6-1）

ウサギ（6 例/群）の耳介静脈（i.v.）又は耳介静脈周囲組織（皮下投与）に本薬（10、25、50 及び 75 mg/mL）又は PHTNa（6.7、16.9、33.7 及び 50 mg/mL）を投与したとき、本薬の血管刺激性及び血管周囲組織への刺激性は生理食塩液とほぼ同等であったが、PHTNa では 16.9 mg/mL 以上の群で生理食塩液より強い刺激性が認められ、その刺激性は溶媒（40 %プロピレングリコール及び 10 %エタノール、pH 12）に起因するものと考えられている。

(6) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性

本薬に含有される不純物のうち、安全性確認の必要な閾値を超える不純物としてジフェニルヒダントイン酸（DPHA）があるが、ラット及びイヌの 2 週間静脈内投与毒性試験（参考 4.2.3.2-2 及び参考 4.2.3.2-6）における無毒性量（それぞれ 50 及び 15 mg/kg/日）の本薬に DPHA が規格上限値（ %）まで含まれるとした場合、ラット及びイヌでの DPHA 摂取量（それぞれ 及び mg/kg）は、ヒトにおける最大摂取量¹⁰⁾（ mg/kg/日）とほぼ同等であり、PHT 代謝物でもあることから、すでに実施された毒性試験成績より、安全性は担保できると考えられている。また、ラットに DPHA（4、7.5 及び 15 mg/kg/日）を 14 日間反復静脈内投与したとき、15 mg/kg/日群で毒性所見は認められていない（Manca D et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 29: 1-14, 1999）ことから、安全性上の問題はないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 本薬のがん原性について

機構は、本薬の活性代謝物である PHT について、米国 National Toxicology Program により遺伝毒性（sister chromatid exchange）及び発がん性がともに陽性との報告がなされており（<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=BCA444F4-123F-7908-7BA4F103D0B79CE8>）、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer: IARC）においても Group 2B（Possibly Carcinogenic）に分類される物質であること（<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7-127.pdf>）から、本薬のがん原性リスクとそれに対する対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、PHT では姉妹染色分体交換試験において陽性を示す結果が多く認められ（Kulkarni PS et al, *Food Chem Toxicol*, 22: 1009-1012, 1984、Shaumann B et al, *Environ Mutagen*, 7: 711-714, 1985、Maurya AK et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 7: 109-112, 1985、Kaul A et al, *Teratog Carcinog Mutagen*, 19: 61-72, 1999）、マウス及びラットのがん原性試験では、主に肝細胞腫瘍が認められており（NTP, *Toxicology and carcinogenesis studies of 5,5-diphenylhydantoin (CAS No.57-41-0) (phenytoin) in F344/N rats and B6C3F1 mice(feed studies)*, NTP study report, 1993）、肝発がん物質を前投与した後に PHT を投与した実験で、肝細胞腺腫を誘発したこと（Diwan BA et al, *Int J Toxicol*, 20: 81-87, 2001）から、PHT による肝発がんはプロモーター作用による可能性が考えられるが、ヒトではリンパ腫の報告が多く（Li FP et al, *Cancer*,

¹⁰⁾ 最大臨床用量（1800 mg/日）を 60 kg の成人に投与した場合を想定。

36: 1359-1362, 1975、Schwinghammer TL et al, *Drug Intell Clin Pharm*, 17: 460-462, 1983)、げっ歯類とヒトでは発がん作用が異なる可能性があること、ヒトにおけるリンパ腫の発現と PHT との因果関係は必ずしも明らかではないが、本薬の長期連用に際しては悪性リンパ腫、リンパ節腫脹に十分注意する必要があると考えることを説明した。

機構は、PHTNa 注射剤（アレビアチン®注）と同様に、添付文書の「重大な副作用」の項に、悪性リンパ腫、リンパ節腫脹について注意喚起する予定であることを考慮し、申請者の説明を了承するが、現状のデータからは、ヒトにおけるリンパ腫以外の腫瘍の発生が否定できるものではないことから、本薬及び PHT による発がんリスクについては、今後とも新たな情報の入手に努め、適切に対応することが必要であると考ええる。

(2) 妊娠条件下における本薬の毒性の増強について

機構は、ラットにおける生殖発生毒性試験と反復投与毒性試験を比較すると、妊娠動物においてより低用量から死亡が認められていると考えることから、妊娠条件下において本薬の毒性が増強する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬を周産期に投与した場合、分娩の遅延に伴って、母動物の死亡が生じる可能性が示唆されることから、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項でその旨を記載し、注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承した。

その他機構は、本薬の毒性は、活性代謝物である PHT と基本的に同様と考えられ、毒性試験から予測される所見として、中枢神経症状、肝毒性、高血糖等の発現には、PHT と同様に注意する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人対象の PHTNa 注射剤を対照とした薬物動態に関する試験(5.3.1.2-1: NPC-06-1 試験)の成績が提出され、参考資料として、外国人健康成人対象の PHTNa 注射剤を対照とした薬物動態に関する試験(参考 5.3.1.2-2: 982-02 試験、参考 5.3.1.2-3: 982-20 試験、参考 5.3.1.2-4: 982-24 試験)の成績が提出された。血漿中未変化体及び PHT の総濃度又は血漿タンパク非結合型濃度(以下、非結合型濃度)は、液体クロマトグラフ-タンデム質量分析(LC/MS/MS)法(定量下限: 総濃度(未変化体 0.4 µg/mL、PHT 0.1 µg/mL)、非結合型濃度(未変化体及び PHT いずれも 0.04 µg/mL))又は高速液体クロマトグラフ(HPLC)法(定量下限: 総濃度(未変化体 0.250 µg/mL、PHT 0.100 µg/mL)、非結合型濃度(PHT 0.100 µg/mL))により、バリデートされた方法で測定された。また、尿中未変化体及び代謝物(PHT 及び *p*-HPPH)は、HPLC 法(定量下限: 未変化体 1.00 µg/mL、PHT 0.100 µg/mL、*p*-HPPH 1.00 µg/mL)によりバリデートされた方法で測定された。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) 本剤と PHT の薬物動態

<日本人における成績>

日本人健康成人（薬物動態評価例 9 例）を対象に、本剤 375 mg（投与速度: 12.5 mg/分）又は PHTNa 注射剤 250 mg（投与速度: 8.3 mg/分）を 30 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態について、交叉比較法により検討された。血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT に関して、PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の最終測定可能時点までの AUC（AUC_t）の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は 0.98 [0.92, 1.05] 及び 1.02 [0.89, 1.16] であり、同程度であった。また、血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT に関して、PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の幾何平均値とその 90 %信頼区間は 0.83 [0.74, 0.94] 及び 0.89 [0.74, 1.06] であり、本剤で低値を示した（5.3.1.2-1）。

<外国人における成績>

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 375 mg（投与速度: 12.5 mg/分）又は PHTNa 注射剤 250 mg（投与速度: 8.3 mg/分）を 30 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態について、交叉比較法により検討された。PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の血漿中総 PHT の AUC_t の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は 1.00 [0.93, 1.06] であり、同程度であった。また、PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の血漿中総 PHT の C_{max} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は 0.81 [0.74, 0.87] であり、本剤で低値を示した（参考 5.3.1.2-2）。

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 1800 mg（投与速度: 75 mg/分）又は PHTNa 注射剤 1200 mg（投与速度: 50 mg/分）を 24 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態について、交叉比較法により検討された。血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT に関して、PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の AUC_t の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.92 [0.90, 0.93] 及び 0.87 [0.83, 0.92] であり、同程度であった。また、血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT に関して、PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.65 [0.57, 0.76] 及び 0.65 [0.54, 0.78] であり、いずれも本剤で低値を示した（参考 5.3.1.2-3）。

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 1800 mg（投与速度: 150 又は 225 mg/分、投与時間: 12 又は 8 分）及び PHTNa 注射剤 1200 mg（投与速度: 50 mg/分、投与時間: 24 分）を単回静脈内投与したときの薬物動態について、交叉比較法により検討された。血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT に関して、PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の AUC_t の幾何平均値とその 90 %信頼区間は、150 及び 225 mg/分でそれぞれ 0.90 [0.87, 0.94] 及び 0.96 [0.92, 0.99]（総 PHT）並びに 0.92 [0.88, 0.96] 及び 0.99 [0.95, 1.03]（非結合型 PHT）であり、同程度であった。また、血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT に関して、PHTNa 注射剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の幾何平均値とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.77 [0.71, 0.84] 及び 0.80 [0.74, 0.88]（総 PHT）並びに 0.85 [0.73, 0.99] 及び 0.96 [0.82, 1.12]（非結合型 PHT）であり、本剤でやや低値を示した（参考 5.3.1.2-4）。

(2) イムノアッセイによる薬物測定時期について

イムノアッセイ法（TDx/TDxFLx[®] 偏光蛍光イムノアッセイ及び Emit 2000[®] Enzyme Multiplied Immunoassay）では、血漿試料中の未変化体と PHT との間で交差反応を示すことにより、未変化体存在下では、血漿中 PHT 濃度を過大評価することが報告されている（Kugler AR et al, *Clin Chem*, 44: 1474-1480, 1998、Datta P et al, *Clin Chem*, 44: 696-697, 1998）。そのため、本剤投与後、未変化体から PHT への代謝がほぼ完了する投与約 2 時間後まではイムノアッセイ法により測定された血漿中濃度は信頼性がないと考えられるため、申請者より、添付文書において、その旨を注意喚起することが説明されている。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(5.3.1.2-1: NPC-06-1 試験)及び日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: NPC-06-2 試験)の成績が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした試験(参考 5.3.3.1-1: 982-01 試験、参考 5.3.3.1-2: 982-03 試験及び参考 5.3.3.1-3: 982-18 試験)、外国人患者を対象とした試験(参考 5.3.3.2-1: 982-05 試験、参考 5.3.3.2-2: 982-10 試験、参考 5.3.5.1-1: 982-15 試験、参考 5.3.5.2-2: 982-16 試験、参考 5.3.5.1-3: 982-26 試験及び参考 5.3.5.2-3: 982-28 試験)、特別な集団に関する試験(参考 5.3.3.3-1: 982-07 試験)、薬物相互作用試験(参考 5.3.3.4-1: 982-11 試験)の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験(参考 4.2.2.3-8、参考 4.2.2.4-1 及び参考 5.3.2.1-1)の成績が提出された。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) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿、ヒトアルブミン及びヒト α 1-酸性糖タンパク (AGP) に ^{14}C 標識体(本薬)を 20 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、*in vitro* (限外ろ過法)でのヒト血漿タンパク結合率は、それぞれ 95.7、88.4 及び 13.3 %であり、ヒト血漿との結合の大部分はアルブミンであることが示唆された。また、ヒト血漿に ^{14}C 標識体(本薬)を 250 又は 500 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加し、種々の抗てんかん薬(カルバマゼピン、ジアゼパム、フェノバルビタール及びバルプロ酸)の *in vitro* (限界ろ過法)でのヒト血漿タンパク結合に及ぼす本薬の影響を検討したとき、タンパク非結合率は各薬剤単独時と比較して、本薬存在下で 1.10~1.55 倍上昇した(参考 4.2.2.3-8)。

ヒト血漿に本薬及び PHT をそれぞれ 0~800 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0~80 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で添加し、それぞれの血漿タンパク結合に及ぼす影響を検討したとき、PHT の血漿タンパク非結合率は、本薬非存在下、本薬 100 及び 200 $\mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 14.1、22.5 及び 27.7 %であり、本剤の臨床投与量における血漿中未変化体濃度の範囲(約 200 $\mu\text{g/mL}$ 以下)では、本薬添加濃度の上昇により PHT の血漿タンパク非結合率は増加した。一方、本薬の血漿タンパク非結合率は、本薬添加濃度の上昇により増加したが、PHT による影響は認められなかった(参考 5.3.2.1-1)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 33 例(本剤投与例は 23 例)を対象に、本剤 375 mg(投与速度: 12.5 mg/分)又は PHTNa 注射剤 250 mg(投与速度: 8.3 mg/分)を 30 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態を交叉比較法により検討し、また、本剤 563 mg(投与速度: 18.8 又は 56.3 mg/分)を 30 又は 10 分かけて単回静脈内投与後、750 mg(投与速度: 25 又は 75 mg/分)を 30 又は 10 分かけて単回静脈内投与したときの血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。本剤投与時の血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT の t_{max} は、PHTNa 注射剤投与時と比較して 10~20 分遅延したが、 t_{max} 以降の経時推移は両薬剤で同様であった。血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT の C_{max} 及び AUC_t は投与量の増加に伴い上昇し、 AUC_t の上昇は投与量比よりも高かった。また、血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT の AUC_t に投与速度の影響は認められなかった。なお、血漿中未変化体はいずれの投与量及び投与速度においても 14.4~18.6 分の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 2 時間以降で定量下限未満となった。

(5.3.1.2-1)。

表 本剤又は PHTNa 注射剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	投与群	投与量 (mg)	投与速度 (mg/分)	投与時間 (分)	例数	未変化体	総 PHT	非結合型 PHT
$C_{\max}^a$ ($\mu\text{g/mL}$)	PHTNa 注射剤	250	8.3	30	10	—	7.6 ± 2.0	0.55 ± 0.16
	本剤	375	12.5	30	10	49.4 ± 6.4	6.0 ± 0.7	0.46 ± 0.08
		563	18.8	30	6	67.2 ± 9.4	9.1 ± 0.6	0.70 ± 0.07
		563	56.3	10	6	115.7 ± 7.6	11.3 ± 1.9	0.89 ± 0.19
		750	25	30	6	90.4 ± 14.6	11.8 ± 1.2	1.14 ± 0.16
		750	75	10	5	161.0 ± 15.3	13.7 ± 3.5	1.33 ± 0.24
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	PHTNa 注射剤	250	8.3	30	10	—	118 ± 32	6.9 ± 2.4
	本剤	375	12.5	30	10	30.8 ± 5.6	104 ± 27	5.4 ± 1.7
		563	18.8	30	6	42.3 ± 6.8	199 ± 41	11.0 ± 3.0
		563	56.3	10	6	36.0 ± 2.6	189 ± 18	10.0 ± 2.1
		750	25	30	6	56.1 ± 6.3	290 ± 59	19.9 ± 3.8
		750	75	10	5	50.4 ± 4.9	283 ± 33	19.8 ± 1.3
$t_{\max}^a$ (h)	PHTNa 注射剤	250	8.3	30	10	—	0.45 ± 0.11	0.43 ± 0.09
	本剤	375	12.5	30	10	0.40 ± 0.09	0.82 ± 0.17	0.77 ± 0.16
		563	18.8	30	6	0.47 ± 0.07	0.72 ± 0.09	0.58 ± 0.09
		563	56.3	10	6	0.17 ± 0.00	0.36 ± 0.07	0.33 ± 0.00
		750	25	30	6	0.53 ± 0.07	0.75 ± 0.09	0.53 ± 0.07
		750	75	10	5	0.17 ± 0.00	0.33 ± 0.00	0.30 ± 0.08
$t_{1/2}$ (h)	PHTNa 注射剤	250	8.3	30	10	—	16.0 ± 3.8	17.7 ± 5.5
	本剤	375	12.5	30	10	0.24 ± 0.06	12.6 ± 2.9	15.9 ± 3.8
		563	18.8	30	6	0.26 ± 0.05	14.5 ± 3.9	15.9 ± 3.2
		563	56.3	10	6	0.31 ± 0.07	13.8 ± 3.0	17.7 ± 3.8
		750	25	30	6	0.28 ± 0.04	15.7 ± 3.9	17.3 ± 3.5
		750	75	10	5	0.30 ± 0.07	16.5 ± 1.8	16.4 ± 2.2

a) 本剤の投与開始時から投与終了時まで（10～30 分）を含めて算出しているため、未変化体の $C_{\max}$ 及び $t_{\max}$ が算出されている

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、本剤 150、300、600 及び 1200 mg を 30 分かけて単回静脈内投与（投与速度：それぞれ 5、10、20 及び 40 mg/分）したとき、投与終了直後の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 20 ± 3 、 36 ± 4 、 75 ± 12 及び $129 \pm 13 \mu\text{g/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は 7.6～8.9 分であった。血漿中総 PHT はそれぞれ投与 51、76、64 及び 109 分後に $C_{\max}$ （それぞれ 2.2 ± 0.4 、 4.0 ± 0.4 、 7.4 ± 1.3 及び $17.2 \pm 2.5 \mu\text{g/mL}$ ）を示し、 AUC_t はそれぞれ 35 ± 15 、 67 ± 29 、 136 ± 41 及び $481 \pm 123 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（参考 5.3.3.1-1）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 28 例）を対象に、本剤 375、750 及び 1125 mg を 75～225 mg/分の投与速度で単回静脈内投与したとき、投与終了直後の血漿中未変化体濃度は投与量又は投与速度の増加に伴い上昇し、 AUC_t は投与量の増加に伴って上昇したが、 $t_{1/2}$ にはいずれの影響も認められなかった。血漿中総 PHT の $C_{\max}$ 及び AUC_t は投与量の増加に伴って上昇したが、投与速度の影響は認められず、 $t_{1/2}$ は投与量の増加に伴い延長した（参考 5.3.3.1-2）。

外国人健康成人男性 20 例を対象に、本剤 600、1200 及び 1800 mg を 18.75～225 mg/分の投与速度で単回静脈内投与したときの薬物動態について、交叉比較法により検討された。血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は投与量及び投与速度に関わらず約 15 分であった。血漿中総 PHT の $C_{\max}$ 及び AUC_t は投与量の増加に伴い上昇したが、投与速度の影響は認められず、血漿中非結合型 PHT の $C_{\max}$ は投与量の増加に伴い上昇した。PHT 及び *p*-HPPH の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 2 %未満及び 11.7～19.3 %であり、未変化体は尿中から検出されなかった（参考 5.3.3.1-3）。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

PHT の投与が必要な患者（てんかん重積状態患者及び発作頻発状態等のてんかん患者＜発作治療例＞並びに脳外科手術患者及び頭部外傷患者＜発作予防例＞）47 例（発作治療例 26 例、発作予防例 21 例）を対象に、発作治療例には本剤 18 又は 22.5 mg/kg（投与速度: 3 mg/kg/分）、発作予防例には本剤 15 又は 18 mg/kg（投与速度: 1 mg/kg/分）を初回投与し、初回投与 12～24 時間後に必要に応じて本剤 5 又は 7.5 mg/kg/日（投与速度: 1 mg/kg/分）を維持投与¹¹⁾ したとき、初回投与時の血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。いずれの投与群においても、血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT は投与開始後速やかに最大値に達し、血漿中未変化体は投与 2 時間後にほとんどの症例で定量下限未満となった。いずれの投与群でも血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT の C_{max} 及び AUC_t は投与量の増加に伴って上昇した。

表 本剤を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（対象患者及び投与量別）

	対象患者	投与量 (mg/kg)	未変化体	総 PHT	非結合型 PHT
$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	発作治療例	18	50.8 ± 25.2 (13)	11.5 ± 3.0 (13)	1.4 ± 0.3 (13)
		22.5	75.0 ± 34.4 (13)	17.9 ± 3.9 (13)	2.1 ± 0.5 (13)
	発作予防例	15	36.3 ± 15.2 (10)	11.9 ± 3.1 (10)	1.4 ± 0.4 (10)
		18	40.3 ± 23.9 (11)	13.9 ± 3.4 (11)	1.8 ± 0.8 (10)
AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	発作治療例	18	16.9 ± 11.5 (13)	125.4 ± 40.6 (13)	12.3 ± 4.2 (13)
		22.5	32.9 ± 20.5 (13)	223.3 ± 74.9 (13)	19.4 ± 8.9 (13)
	発作予防例	15	15.7 ± 7.5 (10)	117.0 ± 45.0 (10)	11.2 ± 3.5 (10)
		18	18.2 ± 11.7 (11)	124.4 ± 28.5 (11)	12.3 ± 4.3 (10)
$t_{max}^a)$ (h)	発作治療例	18	0.27 ± 0.06 (13)	0.8 ± 0.7 (13)	0.4 ± 0.5 (13)
		22.5	0.31 ± 0.03 (13)	0.6 ± 0.5 (13)	0.6 ± 1.1 (13)
	発作予防例	15	0.44 ± 0.07 (10)	1.2 ± 1.2 (10)	1.0 ± 1.3 (10)
		18	0.48 ± 0.08 (11)	0.5 ± 0.1 (11)	0.8 ± 1.0 (10)
$t_{1/2}$ (h)	発作治療例	18	0.21 ± 0.09 (9)	22.9 ± 21.4 (13)	17.9 ± 9.6 (13)
		22.5	0.30 ± 0.19 (12)	23.7 ± 19.2 (13)	19.2 ± 8.1 (12)
	発作予防例	15	0.18 ± 0.05 (8)	22.0 ± 14.5 (9)	21.4 ± 13.2 (9)
		18	0.20 ± 0.06 (9)	29.4 ± 15.0 (11)	15.5 ± 6.8 (9)

() 内は評価例数

a) 本剤の投与開始時から投与終了時までを含めて算出しているため、未変化体の C_{max} 及び t_{max} が算出されている

また、初回維持投与直前並びに最終投与翌日の血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT の血漿中濃度は下表のとおりであり、最終投与翌日では、各投与群とも初回維持投与直前とほぼ同様であった(5.3.5.2-1)。

表 本剤の初回維持投与直前及び最終投与翌日の血漿中総 PHT 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

維持投与量	採血時期	例数	総 PHT	非結合型 PHT
5 mg/kg	初回維持投与直前	3	11.2 ± 0.4 (10.9–11.6)	1.03 ± 0.36 (0.79–1.44)
	最終投与翌日		10.1 ± 2.3 (7.5–11.7)	0.77 ± 0.03 (0.74–0.80)
7.5 mg/kg	初回維持投与直前	19	5.6 ± 3.0 (0.3–12.4)	0.5 ± 0.2 (0.0–1.0)
	最終投与翌日		4.7 ± 3.3 (0.2–11.5)	0.4 ± 0.3 (0.0–1.1)

() 内は最小値–最大値

＜外国人における成績＞

経口 PHT 製剤 300 mg/日以上を少なくとも 30 日間服用しているてんかん患者 6 例を対象に、 $^{13}\text{C}_3$ 標識体（本薬）208 mg 及び $^{15}\text{N}_2$ - $^{13}\text{C}_3$ -PHT 144 mg を 12 分間かけて同側腕の異なる部位から同時に単回静脈内投与し、本薬及び PHT 由来の血漿中総 PHT の薬物動態を比較したとき、本薬では t_{max} が遅延し（それぞれ 34.8 ± 30.0 及び 12.7 ± 1.0 分）、 C_{max} がやや低値（それぞれ 3.25 ± 0.82 及び 4.51 ± 1.07 $\mu\text{g/mL}$ ）を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ （それぞれ 75.7 ± 18.5 及び 80.2 ± 20.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）及び $t_{1/2}$ （それぞれ 26.4 ± 6.2 及び 25.4 ± 6.0 時間）に大きな差異は認められなかった。また、PHT 及び *p*-HPPH の投与開始 96 時間後までの尿中累積排泄率は、本薬でそれぞれ 4.3 及び 45.7 %、PHT でそれぞれ 1.2 及び 50.0 %であり、

¹¹⁾ 初回投与後の最低血漿中濃度が 12 $\mu\text{g/mL}$ 未満の場合 7.5 mg/kg/日、12–15 $\mu\text{g/mL}$ の場合 5 mg/kg/日を投与し、投与期間は原則として最大 5 日間（初回投与日＋原則として維持投与 4 日）と設定されたが、実際に維持投与されたのは、発作治療例 20 例及び発作予防例 2 例であり、維持投与の回数は 1 又は 2 回であった。

本薬で尿中 PHT 排泄率が高値を示した。なお、未変化体は尿中から検出されなかった(参考 5.3.3.2-2)。

てんかん重積状態の患者(薬物動態評価例数 43 例)を対象に、血漿中総 PHT 濃度の目標値が 20 $\mu\text{g/mL}$ となるように本剤(推奨用量 27 mg/kg、総投与量: 3000 mg を超えない)を単回静脈内投与¹²⁾したとき、血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT の C_{max} はそれぞれ 8.5~46.1 及び 1.2~24.4 $\mu\text{g/mL}$ の範囲であった(参考 5.3.5.2-2)。

PHT の投与を必要とする患者(てんかん患者、てんかん重積状態患者、脳外科手術患者、頭部外傷患者等) 112 例を対象に、本剤 30 mg/kg (投与速度: 225 mg/分) 又は PHTNa 注射剤 20 mg/kg (投与速度: 50 mg/分) を単回静脈内投与¹³⁾したとき、血漿中非結合型 PHT の C_{max} は、本剤群では投与前の PHT 存在下及び非存在下¹⁴⁾ でそれぞれ 4.95 ± 3.00 及び 5.74 ± 2.98 $\mu\text{g/mL}$ 、PHT 群ではそれぞれ 3.85 ± 1.23 及び 5.11 ± 1.59 $\mu\text{g/mL}$ であり、両群ともに投与前の血漿中 PHT の有無により、本剤又は PHTNa 注射剤投与後の血漿中非結合型 PHT 濃度が異なる傾向は認められなかった(参考 5.3.5.1-3)。

脳外科手術の待機又は術後患者を対象に、本剤又は PHTNa 注射剤を等モル相当で初回投与¹⁵⁾し、その後 3~14 日間維持投与¹⁶⁾したとき、血漿中総 PHT の最低濃度の推移は下図のとおりであり、投与期間の延長とともに低下を示す傾向が認められたが、これは PHT の自己代謝酵素誘導により PHT のクリアランスが増加したことによるものと考えられている。また、本剤投与終了後、経口 PHT 製剤(用法・用量の規定なし)に切り替えた患者 58 例において、本剤の維持投与終了後と経口 PHT 製剤投与 2~4 日後の血漿中総 PHT の最低濃度は同程度であった(参考 5.3.5.1-1)。

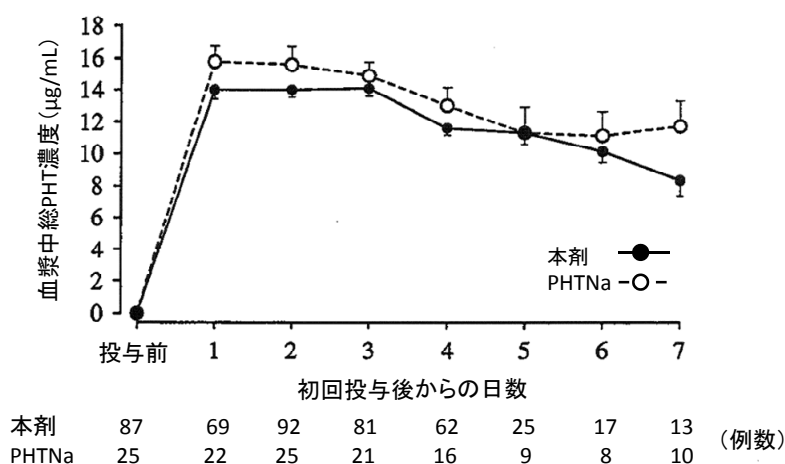


図 本剤又は PHTNa 注射剤を静脈内投与したときの血漿中総 PHT の最低濃度の推移(平均値 $\pm$ 標準誤差)

経口 PHT 製剤でコントロールされているてんかん患者¹⁷⁾(薬物動態評価例数 38 例)を対象に、経口 PHT 製剤の投与 12 時間後に、経口 PHT 製剤 1 回量(1 日投与量の半分)の 1.5 倍量相当の本剤(150~450 mg、投与速度: 75 mg/分)を単回静脈内投与したとき、本剤投与直前及び投与 12 時間後の血漿中 PHT 濃度に明確な変化は認められなかった(参考 5.3.3.2-1)。

¹²⁾ 投与量の平均値(最小値~最大値)は 24.6 mg/kg (12.8~38.1 mg/kg) であり、投与速度は 150 mg/分以下が 19 例、150 mg/分超が 35 例であった。

¹³⁾ 投与前血漿中 PHT 濃度が 2 $\mu\text{g/mL}$ 超又は 65 歳超の患者には、本剤 22.5 mg/kg 又は PHT 15 mg/kg を投与した。

¹⁴⁾ 投与前の血漿中総 PHT 濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上を PHT 存在下、1 $\mu\text{g/mL}$ 未満を PHT 非存在下と定義。

¹⁵⁾ 本剤及び PHTNa 注射剤の初回投与時の平均投与量はそれぞれ 22.5 及び 14.6 mg/kg、平均投与速度はそれぞれ 55.7 及び 35.7 mg/分であった。

¹⁶⁾ 本剤及び PHTNa 注射剤の維持投与時の平均投与量はそれぞれ 8.3 及び 5.8 mg/kg、平均投与速度はそれぞれ 50.9 及び 31.2 mg/分であった。

¹⁷⁾ 治験開始 2 週間以上前から、治験終了まで経口 PHT 製剤を 1 日 2 回(本剤投与時のみ 1 回休業)経口投与した。

表 経口 PHT 製剤から本剤に切り替えたときの血漿中総 PHT 濃度 (μg/mL)

本剤投与量 (mg)	例数	本剤投与直前	本剤投与 12 時間後
150	7	12.0 ± 1.6	12.0 ± 1.5
195	1	22.8	21.3
240	9	11.3 ± 1.7	10.4 ± 1.6
300	16	13.9 ± 1.9	14.3 ± 2.0
345	4	12.9 ± 1.8	16.3 ± 3.3
450	1	7.2	6.0

平均値 ± 標準誤差

PHT の投与が必要な新生児～16 歳までの患者(薬物動態評価例数 91 例)を対象に、本剤 15～30 mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて最長 14 日間静脈内投与¹⁸⁾したとき、各年齢¹⁹⁾における血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は平均 7.57～9.88 分であった。また、血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT 濃度の投与 120 分後までの経時推移は下図のとおりであり、未変化体及び総 PHT に関して、新生児では低い傾向が認められたが、非結合型 PHT については、各年齢で大きな差異は認められなかった(参考 5.3.5.2-3)。

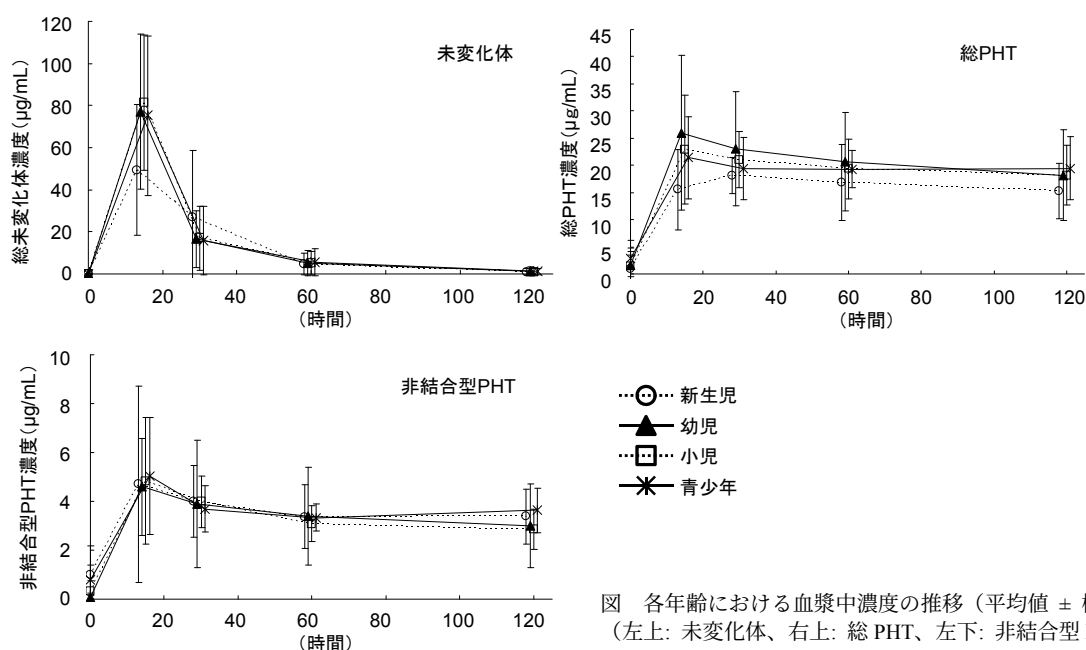


図 各年齢における血漿中濃度の推移(平均値 ± 標準偏差)
(左上: 未変化体、右上: 総 PHT、左下: 非結合型 PHT)

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能及び肝機能の影響

外国人健康成人、腎不全患者及び肝硬変患者の男性各 4 例を対象に、本剤 375 mg (投与速度: 12.5 mg/分) を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体及び総 PHT の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中未変化体は投与終了直後に最高値を示し、健康成人、腎不全患者、肝硬変患者の順に高かった。また、血漿中未変化体の AUC_t についても健康成人、腎不全患者、肝硬変患者の順に高かったが、血中アルブミン濃度が健康成人と比較して腎不全患者及び肝硬変患者で低く(アルブミン: それぞれ 4.6 ± 0.3 、 3.4 ± 0.7 及び 2.9 ± 0.7 g/dL)、未変化体の血漿中タンパク非結合率が上昇したことによると考えられている。血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は健康成人及び腎不全患者で同程度であったが、肝硬変患者では短かった。また、血漿中総 PHT の t_{max} は健康成人と比較して、腎不全患者及び肝硬変患者で短かったが、 C_{max} 及び AUC_t に大きな差異は認められなかった(参考 5.3.3.3-1)。

¹⁸⁾ 維持用量及び投与頻度は医師の判断により個別に設定され、本剤の初回投与及び維持投与の投与速度は 1.5～4.5 mg/kg/分(最大 225 mg/分)とされた。

¹⁹⁾ 新生児(生後 1～28 日まで)、幼児(生後 29 日から 2 歳未満)、小児(2 歳から 12 歳未満)、青少年(12 歳から 16 歳)で分類。

表 健康成人、腎不全患者及び肝硬変患者における血漿中未変化体及び総 PHT の薬物動態パラメータ

	未変化体			総 PHT		
	健康成人	腎不全患者	肝硬変患者	健康成人	腎不全患者	肝硬変患者
$C_{\max}^a$ (μg/mL)	43.4 ± 8.9	35.6 ± 13.2 ^{b)}	25.9 ± 10.5	4.20 ± 0.62	4.59 ± 1.20 ^{b)}	4.41 ± 1.33
$t_{\max}^a$ (h)	0.53 ± 0.02	0.50 ± 0.00 ^{b)}	0.48 ± 0.10	1.38 ± 0.51	0.79 ± 0.39 ^{b)}	0.71 ± 0.22
$t_{1/2}$ (h)	0.16 ± 0.05	0.14 ± 0.07	0.07 ± 0.03	21.3 ± 4.8	17.6 ± 5.0	26.5 ± 11.2
AUC _t (μg·h/mL)	25.5 ± 6.2	17.8 ± 8.0	12.9 ± 5.7	62.2 ± 9.4	59.9 ± 17.4	50.4 ± 11.1

各群 4 例

a) 本剤の投与開始時から投与終了時 (30 分) までを含めて算出しているため、未変化体の $C_{\max}$ 及び $t_{\max}$ が算出されている

b) 3 例

(5) 薬物相互作用

1) ジアゼパム

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 9 例) を対象に、本剤 1125 mg (投与速度: 75 mg/分) 及びジアゼパム 10 mg (投与時間: 5 分) をそれぞれ単独又は併用 (ジアゼパム投与後本剤投与) にて単回静脈内投与したときの薬物動態が交叉比較法により検討された。血漿中総 PHT の $C_{\max}$ 及び AUC_t の幾何平均値の比 (本剤及びジアゼパム併用時/本剤単独投与時) とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.93 [0.87, 1.00] 及び 0.98 [0.96, 1.01]、血漿中ジアゼパムの $C_{\max}$ 及び AUC_t の幾何平均値の比 (本剤及びジアゼパム併用時/ジアゼパム単独投与時) とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.90 [0.58, 1.40] 及び 1.16 [0.99, 1.37] であり、本剤とジアゼパムとの併用により、血漿中ジアゼパム濃度が生物学的同等性基準 (0.8 ~ 1.25) の範囲を逸脱したが、個人差が大きく、平均値は生物学的同等性基準の範囲内であったことから、臨床的に問題とならないものと考えられている (参考 5.3.3.4-1)。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響について

機構は、本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響について、国内外臨床試験に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1) における年齢区分別の血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、評価例数が少なく個体間のばらつきが大きいものの、血漿中総 PHT ではいずれの投与量においても概ね 17 歳以上の年齢区分で AUC_t が大きく、 $t_{1/2}$ も延長する傾向が認められたこと、非結合型 PHT では一定の傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、血漿中未変化体はいずれの年齢でも速やかに消失したことを併せて説明した。また申請者は、投与量あたりの血漿中総 PHT の $C_{\max}$ 及び AUC_t と年齢の間に、明確な相関は認められなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験の各投与群における年齢区分別の血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT の薬物動態パラメータ

投与群			発作治療例		発作予防例	
			18 mg/kg	22.5 mg/kg	15 mg/kg	18 mg/kg
総 PHT	C _{max} (µg/mL)	2～4 歳	10.7 ± 0.6 (3)	14.9 ± 2.9 (3)	10.6 (1)	12.5 ± 1.0 (3)
		5～11 歳	11.3 ± 2.3 (4)	20.0 ± 4.2 (5)	10.2 ± 0.8 (3)	12.4 ± 2.8 (3)
		12～16 歳	10.9 (2)	14.3 (2)	6.5 (1)	17.3 ± 4.9 (3)
		17 歳以上	12.5 ± 5.3 (4)	19.7 ± 1.3 (3)	14.2 ± 2.2 (5)	12.9 (2)
	AUC _t (µg·h/mL)	2～4 歳	114.9 ± 18.2 (3)	141.8 ± 58.2 (3)	68.9 (1)	120.4 ± 39.2 (3)
		5～11 歳	112.8 ± 18.8 (4)	232.4 ± 73.4 (5)	90.8 ± 8.1 (3)	112.0 ± 37.6 (3)
		12～16 歳	90.5 (2)	231.3 (2)	80.7 (1)	145.6 ± 3.6 (3)
		17 歳以上	163.2 ± 53.9 (4)	284.1 ± 57.4 (3)	149.6 ± 42.1 (5)	117.1 (2)
	t _{max} (h)	2～4 歳	0.3 ± 0.2 (3)	0.3 ± 0.1 (3)	0.4 (1)	0.6 ± 0.2 (3)
		5～11 歳	0.6 ± 0.4 (4)	0.4 ± 0.2 (5)	0.8 ± 0.5 (3)	0.5 ± 0.1 (3)
		12～16 歳	0.7 (2)	1.6 (2)	4.2 (1)	0.5 ± 0.1 (3)
		17 歳以上	1.4 ± 0.9 (4)	0.4 ± 0.1 (3)	1.0 ± 0.8 (5)	0.5 (2)
	t _{1/2} (h)	2～4 歳	18.7 ± 7.9 (3)	12.4 ± 6.3 (3)	14.8 (1)	30.0 ± 13.3 (3)
		5～11 歳	14.0 ± 7.6 (4)	18.5 ± 3.4 (5)	10.2 ± 3.9 (3)	25.4 ± 14.0 (3)
		12～16 歳	12.5 (2)	20.4 (2)	—(0)	40.9 ± 19.4 (3)
		17 歳以上	40.2 ± 33.6 (4)	45.9 ± 33.7 (3)	30.5 ± 14.4 (5)	17.2 (2)
非結合型 PHT	C _{max} (µg/mL)	2～4 歳	1.7 ± 0.1 (3)	1.7 ± 0.1 (3)	1.8 (1)	1.5 ± 0.1 (3)
		5～11 歳	1.4 ± 0.4 (4)	2.5 ± 0.3 (5)	1.1 ± 0.2 (3)	1.4 ± 0.4 (3)
		12～16 歳	1.3 (2)	1.5 (2)	0.9 (1)	2.6 ± 1.0 (3)
		17 歳以上	1.1 ± 0.3 (4)	2.2 ± 0.2 (3)	1.5 ± 0.5 (5)	1.8 (1)
	AUC _t (µg·h/mL)	2～4 歳	16.6 ± 3.4 (3)	10.7 ± 6.3 (3)	9.6 (1)	11.0 ± 5.2 (3)
		5～11 歳	12.3 ± 3.3 (4)	20.7 ± 4.4 (5)	8.2 ± 1.8 (3)	9.8 ± 4.6 (3)
		12～16 歳	7.0 (2)	17.2 (2)	12.5 (1)	15.4 ± 2.2 (3)
		17 歳以上	11.6 ± 1.0 (4)	27.6 ± 12.8 (3)	13.2 ± 3.7 (5)	14.6 (1)
	t _{max} (h)	2～4 歳	0.3 ± 0.2 (3)	0.3 ± 0.0 (3)	0.4 (1)	1.5 ± 1.8 (3)
		5～11 歳	0.3 ± 0.0 (4)	0.4 ± 0.1 (5)	0.5 ± 0.1 (3)	0.5 ± 0.1 (3)
		12～16 歳	0.3 (2)	0.4 (2)	4.2 (1)	0.5 ± 0.0 (3)
		17 歳以上	0.7 ± 0.9 (4)	1.6 ± 2.2 (3)	0.8 ± 0.8 (5)	0.5 (1)
	t _{1/2} (h)	2～4 歳	26.0 ± 12.1 (3)	11.7 ± 6.2 (3)	14.5 (1)	10.4 (2)
		5～11 歳	12.5 ± 5.5 (4)	21.0 ± 4.5 (5)	9.8 ± 4.3 (3)	17.1 ± 11.1 (3)
		12～16 歳	11.9 (2)	18.4 (2)	—(0)	18.3 ± 4.3 (3)
		17 歳以上	20.2 ± 8.6 (4)	26.8 (2)	29.7 ± 11.8 (5)	12.9 (1)

() 内は評価例数

また申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.2-3）において、新生児（28 日齢以下）、幼児（29 日齢～2 歳未満）、小児（2～12 歳未満）及び青少年（12～16 歳）における本剤静脈内投与時の血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、新生児における血漿中未変化体及び総 PHT の C_{max} が他の年齢層と比較して低かったが、それ以外の各年齢層では、血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT の C_{max} に差異は認められず、t_{max} 及び t_{1/2} では各年齢層で大きな差異は認められなかったことから、新生児以外の年齢層では、体重あたりの投与量及び投与速度が同一であれば、本剤の薬物動態に対する年齢の影響は小さいと考えられることを説明した。

表 海外臨床試験における年齢区分別の血漿中未変化体、総 PHT 及び非結合型 PHT の薬物動態パラメータ

年齢区分	体重あたりの 平均初回投与量 (投与速度)	C _{max} ^{a)} (µg/mL)			t _{max} ^{a)} (分)			t _{1/2} (分)
		未変化体	総 PHT	非結合型 PHT	未変化体	総 PHT	非結合型 PHT	未変化体
新生児	27.2 ± 5.7 mg/kg (3.2 ± 1.2 mg/kg/分)	52.2 ± 32.2 (17)	18.3 ± 7.5 (17)	4.3 ± 3.2 (15)	13.5 ± 8.5 (17)	38.7 ± 22.0 (17)	28.8 ± 30.1 (15)	9.9 ± 5.2 (13)
幼児	26.9 ± 9.5 mg/kg (3.6 ± 1.1 mg/kg/分)	70.7 ± 39.4 (17)	27.2 ± 12.9 (17)	5.1 ± 2.7 (15)	13.0 ± 9.4 (17)	20.2 ± 15.8 (17)	21.0 ± 21.6 (15)	9.1 ± 3.8 (16)
小児	25.4 ± 4.7 mg/kg (3.3 ± 1.5 mg/kg/分)	76.6 ± 36.1 (30)	24.5 ± 9.1 (30)	4.7 ± 2.4 (27)	13.3 ± 8.5 (30)	25.0 ± 19.2 (30)	19.9 ± 14.6 (27)	7.6 ± 3.2 (28)
青少年	23.1 ± 5.1 mg/kg (2.4 ± 1.7 mg/kg/分)	75.2 ± 37.8 (10)	23.5 ± 7.3 (10)	5.1 ± 2.4 (10)	18.6 ± 10.8 (10)	38.5 ± 27.3 (10)	20.1 ± 10.9 (10)	8.7 ± 3.1 (9)

() 内は評価例数

a) 本剤の投与開始時から投与終了時までを含めて算出しているため、未変化体の C_{max} 及び t_{max} が算出されている

機構は、国内外臨床試験における血漿中総 PHT 及び非結合型 PHT 濃度は 2 歳未満である新生児以

外で大きな差異が認められていないこと等を踏まえると、2 歳以上の集団における本剤の薬物動態に大きな差異はないとの申請者の見解に特に大きな問題はないと考えるが、年齢別の有効性及び安全性については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える。なお、年齢による本剤の有効性及び安全性については、製造販売後においても検討する必要があると考える。

(2) 薬物相互作用について

機構は、本剤の薬物相互作用について、ジアゼパム以外に検討されていないが、その他に併用される可能性のある薬剤について、本剤と薬物相互作用が生じる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、てんかん重積状態においては、第 1 選択薬としてジアゼパムを投与することが国内ガイドラインで推奨されていること（日本神経学会治療ガイドライン、*臨床神経学*, 42: 550-597, 2002、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）から、本剤と併用される可能性が高いと考えられるジアゼパムとの薬物相互作用を検討したことを説明した。また申請者は、本剤はアルカリホスファターゼにより体内で速やかに PHT に代謝されるが、本剤から PHT への代謝を阻害する併用薬は知られていないことから、本剤投与後の薬物相互作用は PHT と同様と考えることで問題ないと考えられることを説明し、PHTNa 注射剤（アレビアチン[®]注）の添付文書において記載されている PHT との相互作用を示す可能性のある薬剤については、本剤についても同様に注意喚起することが必要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、併用薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後においてさらに検討することが適切と考える。

(iii) 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>

本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として国内で実施されたてんかん重積状態患者、てんかん患者、脳外科手術患者及び頭部外傷患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: NPC-06-2 試験）の成績が、安全性に関する評価資料として健康成人における国内第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1: NPC-06-1 試験）の成績が提出された。また参考資料として、ファイザー社²⁰⁾により海外で実施された臨床試験の成績、国内外のガイドライン、教科書及び公表文献等が提出された。

なお、本剤の国内臨床試験は静脈内投与で実施されており、本剤の用法・用量は静脈内投与と規定されていることから、評価に用いた国内外臨床試験成績は、本剤又は PHTNa 注射剤の静脈内投与に基づく試験データに限定した。また、海外臨床試験及び教科書・ガイドラインにおける記載について、申請効能・効果別の資料の概略においては、「てんかん重積状態（けいれん重積状態を含む）、てんかん発作頻発状態」は「てんかん発作治療」、「脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作（けいれん発作を含む）の予防及び治療」は「てんかん発作抑制」、「フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合」は「経口 PHT 製剤からの切り替え」と記載した。

(1) 国内臨床試験

1) 第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1: NPC-06-1 試験<2008 年 8 月～2008 年 11 月>）

²⁰⁾ 海外における本剤の承認取得者。

日本人健康成人男性（目標症例数 24 例（交叉比較試験及び漸増投与試験それぞれ 12 例））を対象に、本剤 375 mg 又は PHTNa 注射剤（アレビアチン[®]注）250 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。また、本剤 563 mg を単回静脈内投与後、750 mg を単回静脈内投与（漸増投与）し、本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検漸増投与試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、交叉比較試験では本剤 375 mg（投与速度: 12.5 mg/分）又は PHTNa 注射剤 250 mg（投与速度: 8.3 mg/分）を 30 分かけて単回静脈内投与すると設定され、休薬期間は 12 日以上と設定された。漸増投与試験では本剤 563 mg（投与速度: 18.8 又は 56.3 mg/分）及び 750 mg（投与速度: 25 又は 75 mg/分）をそれぞれ 30 又は 10 分かけて単回静脈内投与すると設定され、休薬期間は 12 日以上と設定された。

本剤投与例数は 25 例（交叉比較試験 12 例、漸増投与試験 13 例）であり、各投与量及び投与速度での評価対象例数は下表のとおりであった。

表 各薬剤群における投与量及び投与速度別評価例数

試験	薬剤	投与量 (mg)	投与速度 (mg/分)	投与時間 (分)	評価対象例数 (例)
交叉比較試験	PHTNa 注射剤	250	8.3	30	12 ^{a)}
	本剤	375	12.5	30	10
漸増投与試験	本剤	563→750	18.8→25.0	30→30	6 ^{c)}
	本剤	563→750	56.3→75.0	10→10	5 ^{d)}

a) 1 例は有害事象により投与途中 4 分間中断し、再開後中止した（最終投与量: PHTNa 注射剤 50 mg）

b) 1 例は有害事象により投与中断後、再開なく中止した（最終投与量: PHTNa 注射剤 45 mg）

c) 750 mg/30 分投与時、1 例は治験薬の希釈調整ミスにより投与速度に誤りがあったが（最終投与時間: 38 分 26 秒）、調整ミスの影響は無視できると考えられたことから評価対象とされた

d) 4 例が本剤 563 mg/10 分から漸増し、1 例は新規に組み入れられ、750 mg/10 分投与が実施された 5 例が評価対象とされた

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、交叉比較試験では、PHTNa 注射剤 100 %（12/12 例）及び本剤 375 mg 10.0 %（1/10 例）、漸増投与試験では、本剤 563 mg（投与速度: 18.8 mg/分）33.3 %（2/6 例）、本剤 563 mg（投与速度: 56.3 mg/分）83.3 %（5/6 例）、本剤 750 mg（投与速度: 25 mg/分）66.7 %（4/6 例）、本剤 750 mg（投与速度: 75 mg/分）80.0 %（4/5 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、交叉比較試験では、PHTNa 注射剤 100 %（12/12 例）に認められ、主な事象は注射部位疼痛 12 例、注射部位知覚消失及び注射部位紅斑各 4 例、注射部位刺激感 3 例、注射部位そう痒感 2 例等であったが、本剤 375 mg 投与時には認められなかった。漸増投与試験では、本剤 563 mg（投与速度: 18.8 mg/分）33.3 %（2/6 例）、本剤 563 mg（投与速度: 56.3 mg/分）83.3 %（5/6 例）、本剤 750 mg（投与速度: 25 mg/分）66.7 %（4/6 例）、本剤 750 mg（投与速度: 75 mg/分）60.0 %（3/5 例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい 5 例（本剤 563 mg（投与速度: 56.3 mg/分）及び本剤 750 mg（投与速度: 75 mg/分）各 2 例、本剤 750 mg（投与速度: 25 mg/分）1 例）、異常感 4 例（本剤 563 mg（投与速度: 18.8 及び 56.3 mg）各 1 例、本剤 750 mg（投与速度: 25 mg/分）2 例）、頭痛 3 例（本剤 563 mg（投与速度: 56.3 mg/分）2 例、本剤 563 mg（投与速度: 18.8 mg/分）1 例）、注射部位そう痒感及び眼振各 2 例（本剤 563 mg（投与速度: 56.3 mg/分）及び本剤 750 mg（投与速度: 75 mg/分）各 1 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）について、PHTNa 注射剤で脈拍異常、血圧上昇及び血圧低下各 1 例が認められた。

心電図について、臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

注射部位反応について、疼痛 VAS の最大スコア(平均値 ± 標準偏差)は、PHTNa 注射剤で 6.36 ± 2.98 cm で、本剤 375 mg では 0.00 ± 0.00 cm であった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 375～750 mg を単回静脈内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: NPC-06-2 試験<2009 年 4 月～2010 年 3 月>)

PHT の非経口投与が必要な脳外科手術患者、頭部外傷患者、てんかん重積状態の患者及びてんかん患者を対象に、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(薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

用法・用量は、てんかん重積状態の患者及びてんかん患者(てんかん発作治療例)には、初回投与として本剤 18 又は 22.5 mg/kg(投与速度: 3 mg/kg/分、ただし 150 mg/分を超えない)を 1 日 1 回静脈内投与すると設定され、脳外科手術患者及び頭部外傷患者(てんかん発作予防例)には初回投与として本剤 15 又は 18 mg/kg(投与速度: 1 mg/kg/分)を 1 日 1 回静脈内投与することと設定された。また、いずれの患者でも、翌日から必要に応じ維持投与量として 5 又は 7.5 mg/kg/日(投与速度: 1 mg/kg/分)を 1 日 1～2 回静脈内投与²¹⁾すると設定され、投与期間は原則として最大 5 日(初回投与日+維持投与 4 日)と設定された。

総投与症例 47 例全例(てんかん発作治療例 26 例(てんかん重積状態 5 例、てんかん発作頻発状態 20 例、血中 PHT 濃度を急速に上げる必要のある患者 1 例)、てんかん発作予防例 21 例(脳神経外科手術患者 20 例、頭部外傷患者 1 例))が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目であるてんかん発作治療例における本剤初回投与日前後²²⁾、初回投与前後 2 日間²³⁾のてんかん発作頻度の変化は下表のとおりであり、発作消失は、それぞれ 48.0 % (12/25 例)及び 38.5 % (10/26 例)に認められた。なお、投与量別の初回投与日前後における発作消失は、本剤 18 mg/kg 群で 61.5 % (8/13 例)及び本剤 22.5 mg/kg 群²⁴⁾で 33.3 % (4/12 例)に認められた。

表 てんかん発作治療例における初回投与日前後及び初回投与前後 2 日間でのてんかん発作回数の変化

対象疾患	例数	消失	減少		不変	増加
			減少率 50 %以上 ^{b)}	減少率 50 %未満		
初回投与日前後						
てんかん重積状態	5	60.0 (3)	20.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	20.0 (1)
てんかん発作頻発状態 ^{a)}	19	42.1 (8)	15.8 (3)	5.3 (1)	15.8 (3)	21.1 (4)
血漿中総 PHT 濃度を早急に上げる必要のある状態	1	100.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
合計	25	48.0 (12)	16.0 (4)	4.0 (1)	12.0 (3)	20.0 (5)
初回投与前後 2 日間						
てんかん重積状態	5	60.0 (3)	20.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	20.0 (1)
てんかん発作頻発状態	20	30.0 (6)	30.0 (6)	20.0 (4)	10.0 (2)	10.0 (2)
血漿中総 PHT 濃度を早急に上げる必要のある状態	1	100.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
合計	26	38.5 (10)	26.9 (7)	15.4 (4)	7.7 (2)	11.5 (3)

割合 (%) (例数)

a) てんかん発作頻発状態の 1 例は初回投与日の投与前後の発作回数が 0 回であったため、集計から除外

b) 消失例は含まれない

てんかん発作予防例における初回投与前後 7 日間において、てんかんを合併している 6/12 例では初回投与前後でてんかん発作が認められず、初回投与前にてんかん発作が発現していた 6 例のうち、4

²¹⁾ 初回投与後、初回維持投与直前の血漿中総 PHT 濃度により、① 12 µg/mL 未満: 7.5 mg/kg を維持投与、② 12～15 µg/mL: 5 mg/kg を維持投与、③ 15 µg/mL 超: 初回維持投与せず 12～14 時間後に維持投与を検討すると設定された。

²²⁾ 初回投与日の投与前までの発作回数を前値、初回投与日の投与後の発作回数を後値として比較。

²³⁾ 初回投与前日及び初回投与日の投与前までの発作回数を前値、初回投与日の投与後及び初回投与翌日の発作回数を後値として比較。

²⁴⁾ 1 例は初回投与日のみ投与前後で発作を認めなかったため、初回投与日の評価から除外された。

例で発作消失が認められ、残る 2 例では発作回数が減少した。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 91.5 %（43/47 例）に認められ、疾患別では発作治療例で 84.6 %（22/26 例）、発作予防例で 100 %（21/21 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 61.7 %（29/47 例）に認められ、疾患別では発作治療例で 69.2 %（18/26 例）、発作予防例で 52.4 %（11/21 例）に認められ、主な事象は発作治療例で血圧低下 5 例、浮動性めまい及び眼振各 4 例、尿中タンパク陽性 3 例、異常感、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び運動失調各 2 例等であり、発作予防例では血圧低下 3 例、発熱、口喝及び ALT（GPT）増加各 2 例等であった。

バイタルサイン²⁵⁾について、初回投与後に生体情報モニター中に認められた異常所見は 13 例（延べ 16 例、血圧低下 6 例、血圧上昇 4 例、酸素飽和度低下 3 例、呼吸数上昇、心拍数上昇及び心電図異常各 1 例）であり、血圧上昇 2 例、心拍数上昇及び酸素飽和度低下各 1 例は投与前から認められた所見であった。維持投与後に認められた異常所見は 4 例（延べ 5 例、呼吸数減少、心拍数上昇、血圧上昇、血圧低下及び酸素飽和度低下各 1 例）であった。また、心電図について、本剤投与後に I 度房室ブロック、QTc 延長及び心室性期外収縮各 1 例が認められたが、I 度房室ブロック及び QTc 延長が認められた 2 例（てんかん発作治療例及びてんかん発作予防例各 1 例）には本剤投与前から異常所見が認められており、心室性期外収縮が認められた 1 例は、本剤との関連性は否定されている。

以上より申請者は、PHT の非経口投与が必要な患者に対し、本剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

（2）海外臨床試験

1) てんかん発作治療

① 非盲検非対照投与速度漸増試験（参考 5.3.5.2-2: 982-16 試験＜1992 年 6 月～1994 年 9 月＞）

5 歳以上のけいれん性全般てんかん重積状態²⁶⁾の患者（目標症例数 20 例以上）を対象に、本剤の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（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、推奨用量 27 mg/kg（総投与量: 3000 mg を超えない）の本剤を、各施設最初の 10 例は 150 mg/分未満の投与速度で単回静脈内投与し、その後の患者では 225 mg/分の投与速度まで漸増すると設定された。また、体重 50 kg 以下の小児では 3 mg/kg/分の投与速度から開始し、患者の安全性が確認された場合に 4.5 mg/kg/分の投与速度まで漸増すると設定された。

総投与症例 54 例全例が安全性解析対象であり、実施計画不遵守の 1 例を除く 53 例が有効性解析対象であった²⁷⁾。また、77.8 %（42/54 例）の患者で前治療薬としてベンゾジアゼピン系薬剤が投与されていた。

有効性評価項目であるてんかん発作の発現頻度について、有効率²⁸⁾は 94.3 %（50/53 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 83.3 %（45/54 例）に認められ、死亡が 4 例（無呼吸・心停止、

²⁵⁾ 本剤の初回投与開始前から初回投与終了後 4 時間、維持投与前から維持投与終了 1 時間後まで、呼吸数、血圧、心拍数、酸素飽和度及び心電図を生体情報モニターにより評価した。

²⁶⁾ 意識が回復しないまま 2 回以上の連続する発作又は 1 回の発作が 10 分以上持続する発作と定義。

²⁷⁾ 当該試験成績は 1992 年 6 月～1994 年 9 月（カットオフ）の中間解析結果が提出された。なお、当該試験は 1996 年 4 月まで実施され、死亡及び重篤な有害事象のみ本剤未投与例 1 例を除く 85 例での成績が提出されている。

²⁸⁾ てんかん重積状態が 30 分以内に消失し、投与終了 12 時間後まで再発が認められない場合を有効と定義。

過量投与、無呼吸及び頭蓋内出血各 1 例)に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 9 例(精神病性障害 2 例、硬膜下血腫、浮動性めまい・眼振・運動失調、脳症・筋力低下・ミオパチー、無呼吸・うっ血性心不全・肺水腫、錯乱状態・運動失調、低血圧症及び脳炎・脳浮腫各 1 例)に認められ、精神病性障害、眼振、運動失調については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は 46.3 % (25/54 例)に認められ、主な事象は眼振 13 例、運動失調 7 例、傾眠及びそう痒症各 5 例、構語障害及び嘔吐各 4 例、頭痛及び疼痛各 3 例等であった。

以上より、本剤をけいれん性全般てんかん重積状態の患者に投与したとき、安全性に大きな問題は認められなかったことが示唆された。

② PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(参考 5.3.5.1-2: 982-21 試験<1992 年 9 月~1993 年 2 月>)

てんかん発作の治療又は予防のために PHT の非経口投与を必要とする 12 歳以上の患者(目標症例数 60 例)を対象に、本剤の安全性を PHTNa 注射剤と比較検討するため、PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は PHTNa 注射剤を PHT 換算で 10 mg/kg (ただし総投与量が 2000 mg を超えない)で単回静脈内投与すると設定され、投与速度は本剤群で 150 mg/分、PHTNa 注射剤群で 50 mg/分を超えないと設定された。

総投与症例 52 例(本剤群 39 例、PHTNa 注射剤群 13 例)全例が安全性及び有効性解析対象であった。また、本剤及び PHTNa 注射剤の投与量並びに投与速度(最小値~最大値)は、それぞれ 14.1~27.6 及び 4.0~15.0 mg/kg 並びに 45~228.3 及び 10.4~45.5 mg/分であった。また、本剤群 56.4 % (22/39 例)、PHTNa 注射剤群 61.5 % (8/13 例)において、抗てんかん薬が前治療薬として投与されており、本剤投与~後観察期までの期間で本剤群 97.4 % (38/39 例)、PHTNa 注射剤群 92.3 % (12/13 例)において経口 PHT 製剤が投与された。

有効性評価項目であるてんかん発作の発現頻度について、本剤又は PHTNa 注射剤投与開始前 7 日間のてんかん発作は、本剤群 92.3 % (36/39 例)及び PHTNa 注射剤群 100 % (13/13 例)に認められ、本剤又は PHTNa 注射剤投与 2 時間後までのてんかん発作は、本剤群 5.1 % (2/39 例)及び PHTNa 注射剤群 7.7 % (1/13 例)に認められた。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群 92.3 % (36/39 例)、PHTNa 注射剤群 84.6 % (11/13 例)に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群 79.5 % (31/39 例)、PHTNa 注射剤群 84.6 % (11/13 例)に認められ、主な事象は眼振(本剤群 17 例、PHTNa 注射剤群 5 例)、そう痒症(本剤群 12 例、PHTNa 注射剤群 0 例)、浮動性めまい(本剤群 9 例、PHTNa 注射剤群 5 例)、運動失調(本剤群 5 例、PHTNa 注射剤群 2 例)、回転性めまい(本剤群 4 例、PHTNa 注射剤群 3 例)、錯感覚(本剤群 4 例、PHTNa 注射剤群 0 例)、頭痛(本剤群 4 例、PHTNa 注射剤群 1 例)、疼痛(本剤群 4 例、PHTNa 注射剤群 1 例)、弱視(本剤群 4 例、PHTNa 注射剤群 3 例)等であった。

以上より、PHT の非経口投与が必要なたんかん患者の発作治療及び予防において、本剤を PHTNa 注射剤の推奨速度の約 3 倍の投与速度で投与しても、本剤の安全性に大きな問題はなく、PHTNa 注射剤と同様に使用できることが示唆された。

③ PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(参考 5.3.5.1-3: 982-26 試験<1995 年 4 月~1995

年7月>)

てんかん発作の治療又は予防のために PHT の非経口投与を必要とする 12 歳以上（1 施設では 5 歳以上）の患者（目標症例数 100～150 例）を対象に、本剤を高速度（225 mg/分）で単回静脈内投与したときの薬物動態、安全性を PHTNa 注射剤と比較検討するため、PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、血漿中総 PHT 濃度が 2 µg/mL 以下でかつ 65 歳未満の患者には、本剤 30 mg/kg（投与速度: 225 mg/分）又は PHTNa 注射剤 20 mg/kg（投与速度: 50 mg/分）を単回静脈内投与すると設定され、それ以外の患者には、本剤 22.5 mg/kg（投与速度: 225 mg/分）又は PHTNa 注射剤 15 mg/kg（投与速度: 50 mg/分）を単回静脈内投与すると設定された。

総投与症例 112 例（本剤群 90 例、PHTNa 注射剤群 22 例）全例が安全性解析対象であり、投与開始前 7 日間のてんかん発作発現状況が不明である 1 例を除く 111 例（本剤群 89 例、PHTNa 注射剤群 22 例）が有効性解析対象であった²⁹⁾。また、試験開始前の血漿中総 PHT 濃度（平均値 ± 標準偏差（最小値～最大値））は、本剤群 3.5 ± 1.8 （1～8）及び PHTNa 注射剤群 3.6 ± 1.5 （1～6）µg/mL であり、本剤群 83.3 %（75/90 例）、PHTNa 注射剤群 95.5 %（21/22 例）において経口 PHT 製剤が投与された。

有効性評価項目であるてんかん発作の発現頻度について、本剤又は PHTNa 注射剤投与前 7 日間のてんかん発作は、本剤群 65.2 %（58/89 例、脳外科手術患者: 12.5 %（3/24 例）、それ以外の患者: 84.6 %（55/65 例））及び PHTNa 注射剤群 45.5 %（10/22 例、脳外科手術患者: 0 %（0/5 例）、それ以外の患者: 58.8 %（10/17 例））に認められ、本剤又は PHTNa 注射剤投与後 7 日間のてんかん発作は、本剤群 10.5 %（8/76 例、脳外科手術患者: 0 %（0/24 例）、それ以外の患者: 15.4 %（8/52 例））及び PHTNa 注射剤群 23.5 %（4/17 例、脳外科手術患者: 0 %（0/5 例）、それ以外の患者: 33.3 %（4/12 例））に認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 90.0 %（81/90 例）、PHTNa 注射剤群 81.8 %（18/22 例）に認められ、死亡は本剤群で 4 例（溺死、昏睡・胃腸出血、脳浮腫及びクリプトコッカス症各 1 例）認められ、昏睡については、本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は本剤群 1 例（カルバマゼピン過量投与 1 例）に認められ、本剤との因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 83.3 %（75/90 例）、PHTNa 注射剤群 81.8 %（18/22 例）に認められ、主な事象はそう痒症（本剤群 43 例、PHTNa 注射剤群 1 例）、眼振（本剤群 39 例、PHTNa 注射剤群 13 例）、浮動性めまい（本剤群 28 例、PHTNa 注射剤群 6 例）、傾眠（本剤群 18 例、PHTNa 注射剤群 6 例）、運動失調（本剤群 9 例、PHTNa 注射剤群 4 例）、悪心（本剤群 6 例、PHTNa 注射剤群 3 例）等であった。

以上より、てんかん発作の治療又は予防のために PHT の投与が必要な患者に、本剤を 225 mg/分で投与したときの安全性に大きな問題はなく、PHTNa 注射剤と同様に使用できることが示唆された。

④ 反復投与試験（参考 5.3.5.2-3: 982-28 試験<1996 年 9 月～1997 年 11 月>）

てんかん発作の治療又は予防のために PHT の非経口投与を必要とする新生児から 16 歳までの患者（目標症例数 60～100 例）を対象に、本剤を静脈内又は筋肉内投与したときの安全性、忍容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³⁰⁾（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」

²⁹⁾ 有効性解析対象のうち、投与後データが欠損又は発作発現状況が不明な 18 例（本剤群 13 例、PHT 群 5 例）を除いた 64 例（本剤群 76 例、PHT 群 17 例）が投与後 7 日間の有効性解析対象であった。

³⁰⁾ 有効性については、静脈内及び筋肉内投与を併合した成績が提示され、安全性については、投与経路別の成績が提示されたことから、有効性については静脈内及び筋肉内投与を併合した成績、安全性については、静脈内投与での成績のみを記載した。

の項参照)。

用法・用量は、本剤 15～30 mg/kg を静脈内又は筋肉内に初回投与し、必要に応じ最長 14 日間維持用量を投与（維持用量及び投与頻度は、必要な血漿中総 PHT 濃度が維持されるよう担当医師が個別に設定）すると設定され、投与速度は初回投与及び維持投与ともに 1.5～4.5 mg/kg/分（最高 225 mg/分）と設定された。

総投与症例 115 例³¹⁾（初回投与時静脈内投与 91 例、筋肉内投与 24 例）全例が安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。また、約 60 %の患者で前治療薬として抗てんかん薬が経口投与され、約 80 %の患者で本剤投与～後観察期までの期間に抗てんかん薬が併用薬として経口投与された。

有効性評価項目である投与前 7 日間及び本剤投与期間及び後観察期における発作型別の発作発現率は下表のとおりであった。

表 本剤投与前後における発作の発現率 (%)

	新生児	幼児	小児	青少年	合計
評価例数	21	33	47	14	115
治験開始 7 日以内の発作型					
複雑部分発作	9.5 (2)	36.4 (12)	17.0 (8)	14.3 (2)	20.9 (24)
原発性強直間代発作	38.1 (8)	6.1 (2)	12.8 (6)	35.7 (5)	18.3 (21)
部分発作（二次性全般化発作）	4.8 (1)	6.1 (2)	10.6 (5)	7.1 (1)	7.8 (9)
ミオクロームス発作	9.5 (2)	9.1 (3)	4.3 (2)	0 (0)	6.1 (7)
部分間代発作	14.3 (3)	9.1 (3)	2.1 (1)	0 (0)	6.1 (7)
微細発作	9.5 (2)	12.1 (4)	0 (0)	0 (0)	5.2 (6)
その他	14.3 (3)	3.0 (1)	0 (0)	0 (0)	3.5 (4)
単純部分発作	0 (0)	3.0 (1)	4.3 (2)	0 (0)	2.6 (3)
部分強直発作	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)
なし	14.3 (3)	12.1 (4)	31.9 (15)	35.7 (5)	23.5 (27)
治験中の発作型					
複雑部分発作	9.5 (2)	15.2 (5)	25.5 (12)	0 (0)	16.5 (19)
原発性強直間代発作	23.8 (5)	15.2 (5)	27.7 (13)	42.9 (6)	25.2 (29)
部分発作（二次性全般化発作）	4.8 (1)	12.1 (4)	12.8 (6)	7.1 (1)	10.4 (12)
ミオクロームス発作	19.0 (4)	12.1 (4)	4.3 (2)	0 (0)	8.7 (10)
部分間代発作	23.8 (5)	9.1 (3)	4.3 (2)	0 (0)	8.7 (10)
微細発作	23.8 (5)	9.1 (3)	0 (0)	0 (0)	7.0 (8)
その他	9.5 (2)	9.1 (3)	0 (0)	0 (0)	4.3 (5)
単純部分発作	0 (0)	9.1 (3)	2.1 (1)	0 (0)	3.5 (4)
部分強直発作	4.8 (1)	3.0 (1)	0 (0)	7.1 (1)	2.6 (3)
なし	4.8 (1)	18.2 (6)	19.1 (9)	28.6 (4)	17.4 (20)

() 内は発現例数

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 45.1 %（41/91 例）、年齢区分別では新生児（誕生～29 日未満）19.0 %（4/21 例）、幼児（29 日～2 歳未満）57.1 %（16/28 例）、小児（2 歳～12 歳未満）46.9 %（15/32 例）、青少年（12 歳～16 歳）60.0 %（6/10 例）に認められ、死亡が 1 例（心停止）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、38.5 %（35/91 例）、年齢区分別では新生児 4.8 %（1/21 例）、幼児 53.6 %（15/28 例）、小児 43.8 %（14/32 例）、青少年 50.0 %（5/10 例）に認められ、主な事象は眼振 15 例（新生児 0 例、幼児 6 例、小児 5 例及び青少年 4 例）、嘔吐 14 例（新生児 0 例、幼児 8 例、小児 5 例及び青少年 1 例）、運動失調 9 例（新生児 0 例、幼児 3 例、小児 4 例及び青少年 2 例）、神経過敏 6 例（新生児 0 例、幼児 5 例、小児 0 例及び青少年 1 例）、傾眠 6 例（新生児 0 例、幼児 3 例、小児 2 例及び青少年 1 例）、そう痒感 6 例（新生児 0 例、幼児 0 例、小児 6 例及び青少年 0 例）、低血圧 5 例（新生児 1 例、幼児 1 例、小児 3 例及び青少年 0 例）及び発

³¹⁾ 投与症例は 113 例であるが、そのうち 2 例が 2 度登録され、2 例ともに静脈内投与及び筋肉内投与が行われたため、総投与例数は 115 例（静脈内投与 91 例、筋肉内投与 24 例）として算出した。

疹 5 例（新生児 0 例、幼児 2 例、小児 2 例及び青少年 1 例）等であった。

以上より、新生児から青少年に対し本剤を投与したときの安全性は良好であると考えられた。

2) てんかん発作抑制

① PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1-1: 982-15 試験＜1992 年 7 月～1993 年 2 月＞）

脳外科手術の術前又は術後のてんかん発作予防が必要な 12 歳以上の患者（目標症例数 120 例）を対象に、本剤の反復静脈内投与したときの薬物動態、安全性を PHTNa 注射剤と比較検討するため、PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、血漿中総 PHT 濃度が 10 µg/mL 以上に到達・維持するように投与量を調節し、投与速度は本剤群 75 mg/分、PHTNa 注射剤群 50 mg/分を超えず、本剤又は PHTNa 注射剤を 1 日 1 又は 2 回静脈内投与すると設定され、投与期間は 3～14 日と設定された。

総投与症例 116 例（本剤群 88 例、PHTNa 注射剤群 28 例）全例が安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

有効性評価項目であるてんかん発作の発現頻度について、本剤又は PHTNa 注射剤投与開始前 28 日間では、本剤群 5.7 %（5/88 例）、PHTNa 注射剤群 10.7 %（3/28 例）に認められ、本剤又は PHTNa 注射剤投与期間中では、本剤群 3.4 %（3/88 例）、PHTNa 注射剤群 7.1 %（2/28 例）に認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 86.4 %（76/88 例）、PHTNa 注射剤群 89.3 %（25/28 例）に認められ、死亡は本剤群 1 例（髄膜炎・敗血症・ショック 1 例）、PHTNa 注射剤群 1 例（無呼吸 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は PHTNa 注射剤群 1 例（敗血症 1 例）に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は本剤群 31.8 %（28/88 例）、PHTNa 注射剤群 39.3 %（11/28 例）に認められ、主な事象は眼振（本剤群 9 例、PHTNa 注射剤群 1 例）、浮動性めまい（本剤群 4 例、PHTNa 注射剤群 3 例）、注射部位反応（本剤群 4 例、PHTNa 注射剤群 2 例）、注射部位疼痛（本剤群 2 例、PHTNa 注射剤群 5 例）等であった。

以上より、脳外科手術の術前又は術後のてんかん発作予防が必要な患者に、本剤を投与したときの安全性に大きな問題はなく、PHTNa 注射剤と同様に使用できることが示唆された。

② PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1-3: 982-26 試験＜1995 年 4 月～1995 年 7 月＞）

本試験の成績については、「1) てんかん発作治療、③ PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1-3: 982-26 試験＜1995 年 4 月～1995 年 7 月＞）」の項参照。

3) 経口 PHT 製剤からの切り替え

① 薬物動態試験（参考 5.3.3.2-1: 982-05 試験＜1987 年 6 月～1987 年 11 月＞）

1 日 2 回経口 PHT 製剤の長期単剤療法を受けている成人てんかん患者（静脈内投与 43 例、筋肉内投与 42 例）を対象に、本剤を静脈内及び筋肉内投与したときの本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、臨床薬理試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。なお、本項では、静脈内投与に限定して記載する。

用法・用量は、経口 PHT 製剤を 1 回休薬し、経口 PHT 製剤の 1 回投与量に相当する本剤を単回静脈内投与（投与速度: 75 mg/分）すると設定された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 72.1 %（31/43 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な

有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 39.5 %（17/43 例）に認められ、主な有害事象は、錯感覚 9 例、浮動性めまい 7 例、そう痒症 4 例、傾眠 3 例等であった。

以上より、1 日 2 回の経口 PHT 製剤の長期単剤療法を受けている成人てんかん患者において、本剤に切り替えて投与したときの安全性に大きな問題はないことが示唆された。

② PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1-1: 982-15 試験<1992 年 7 月～1993 年 2 月>）

本試験の成績については、「2）てんかん発作抑制、① PHTNa 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1-1: 982-15 試験<1992 年 7 月～1993 年 2 月>）」の項参照。

（3）国際的に標準とされている教科書、ガイドライン、海外添付文書等における記載

1) てんかん発作治療

本剤をてんかん重積状態に対して使用する場合、海外の教科書、治療ガイドライン及び添付文書において、初回投与量は小児及び成人ともに多くの場合、22.5～30 mg/kg を静脈内投与するとされ、投与速度は成人で 150～225 mg/分、小児では 3～4.5 mg/kg/分（最大でも 4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えない）と記載されている。維持投与量は 6～9 mg/kg/日、投与速度は、成人では 75～150 mg/分、小児では 1.5～3 mg/kg/分（150 mg/分を超えない）と記載されている。

その他、PHTNa 注射剤に関する国内外の教科書、治療ガイドライン及び添付文書が、参考資料として提出された。

【本剤に関して提出された資料】

参考 5.4.3.1.1.1-1: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF editors, *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th edition), Saunders, 2465-2475, 2007

参考 5.4.3.1.1.1-2: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM editors, *Pediatric Neurology Principles & Practice* (4th edition), Mosby, 1096-1104, 2006

参考 5.4.3.1.1.1-4: Wyllie E editor, *The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice* (4th edition), Lippincott Williams & Wilkins, 610-621, 2006

参考 5.4.3.1.1.1-5: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J editors, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th edition), Mc Graw Hill Medical, 2506-2512, 2008

参考 5.4.3.1.1.1-6: Wasterlain CG, Treiman DM editors, *Status epilepticus Mechanisms and Management*, The MIT Press, 597-605, 2006

参考 5.4.3.1.1.1-7: Engel J, Pedley TA editors, *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (2nd edition), Lippincott Williams & Wilkins, 1357-1363, 2008

参考 5.4.3.2.1-1: 米国添付文書 Cerebyx[®]

参考 5.4.3.2.1-2: 英国添付文書 Pro-Epanutin

参考 5.4.3.2.1-3: 仏国添付文書 Prodilantin 75 mg/ml sol inj

参考 5.4.3.3.1.1-1: Meierkord H et al, *Eur J Neurol*, 13: 445-450, 2006

参考 5.4.3.3.1.1-2: Kälviäinen R et al, *CNS Drugs*, 19: 759-768, 2005

参考 5.4.3.3.1-1-3: National Collaborating Centre for Primary Care, *NICE Clinical Guideline CG20*, 2004, Appendix C (Guidelines for treating status epilepticus in adults and children)

2) てんかん発作抑制

本剤を脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の予防に対して使用する場合、海外の教科書及び添付文書において、初回投与量は、成人及び小児に対して 15～30 mg/kg を静脈内投与すると記載されている。投与速度は成人では 75～225 mg/分、小児では 1.5～3 mg/kg/分（最大でも 4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えない）と記載されている。維持投与量は 6～10.5 mg/kg/日の範囲であり、投与速度は、成人では 75～150 mg/分、小児では 1.5～3 mg/kg/分（150 mg/分を超えない）と記載されている。

その他、PHTNa 注射剤に関する国内外の教科書、ガイドライン及び添付文書が、参考資料として提出された。

【本剤に関して提出された資料】

参考 5.4.3.1.1.1-8: Wyllie E editor, *The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice* (4th edition), Lippincott Williams & Wilkins, 786-803, 2006

参考 5.4.3.1.2.1-1: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM editors, *Pediatric Neurology Principles & Practice* (4th edition), Mosby, 1427-1429, 2006

参考 5.4.3.1.2.1-3: Rowland LP editor, *Merritt's Neurology* (11th edition), Lippincott Williams & Wilkins, 990-995, 2005

参考 5.4.3.2.1-1: 米国添付文書 Cerebyx[®]

参考 5.4.3.2.1-2: 英国添付文書 Pro-Epanutin

参考 5.4.3.2.1-3: 仏国添付文書 Prodilantin 75 mg/ml sol inj

3) 経口 PHT 製剤からの切り替え

本剤を PHT の経口投与から切り替えて使用する場合、海外の教科書及び添付文書において、経口 PHT 製剤の投与が不可能な患者に対して、経口 PHT 製剤の投与に代えて本剤を非経口投与すること（参考 5.4.3.1.3.1-1、参考 5.4.3.1.1.1-8）、投与量及び投与回数は経口 PHT 製剤と同じ（PHT 相当量）とすること（参考 5.4.3.1.1.1-8）と記載されている。なお、投与速度は 75～150 mg/分以下又は 225 mg/分以下、小児では 1.5～3 mg/kg/分（ただし、75～150 mg/分を超えない）と記載されている。

その他、PHTNa 注射剤に関する国内外の治療ガイドライン及び添付文書が、参考資料として提出された。

【本剤に関して提出された資料】

参考 5.4.3.1.3.1-1: Engel J, Pedley TA editors, *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (2nd edition), Walters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 1620-1622, 2008

参考 5.4.3.1.1.1-8: Wyllie E editor, *The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice* (4th edition), Lippincott Williams & Wilkins, 786-803, 2006

参考 5.4.3.2.1-1: 米国添付文書 Cerebyx[®]

参考 5.4.3.2.1-2: 英国添付文書 Pro-Epanutin

参考 5.4.3.2.1-3: 仏国添付文書 Prodilantin 75 mg/ml sol inj

参考 5.4.3.3.3-1: ACEP Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee on Seizures, *Ann Emerg Med*, 43: 605-625, 2004

<審査の概略>

以下の項において、申請効能・効果別に議論している箇所については、「てんかん重積状態（けい

れん重積状態を含む）、てんかん発作頻発状態」は「てんかん発作治療」、「脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作（けいれん発作を含む）の予防及び治療」は「てんかん発作抑制」、「フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合」は「経口 PHT 製剤からの切り替え」と記載した。

（1）本剤の有効性について

1) てんかん発作治療

機構は、国内外臨床試験で認められたてんかん重積状態等に対する本剤の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、てんかん重積状態に対する有効性について、海外 982-16 試験（参考 5.3.5.2-2）では、本剤投与終了後 30 分以内にてんかん発作が消失し、12 時間再発しなかった症例を有効例と定義したこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）では、消失までの時間について考慮せずに、てんかん重積状態の消失の有無で有効例を定義したことを説明し、当該 2 試験の有効率の定義が異なり、比較することは適切ではないと考えるが、各試験における有効率はそれぞれ 94.3 %（50/53 例）及び 100 %（5/5 例）であり、いずれの試験においてもてんかん重積状態に対する有効性は認められたと考えることを説明した。また申請者は、てんかん発作の治療又は抑制のため PHT の非経口投与が必要なたんかん患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1-2、参考 5.3.5.1-3 及び参考 5.3.5.2-3）と国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）におけるてんかん発作に対する本剤の有効性は下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）、海外 982-21 試験（参考 5.3.5.1-2）及び 982-26 試験（参考 5.3.5.1-3）においては、本剤投与によりてんかん発作発現率が減少したこと、海外 982-28 試験（参考 5.3.5.2-3）においては本剤投与後にてんかん発作発現率が増加しており、評価期間が投与前後で異なっていたこと（投与前：試験開始前 7 日間、投与後：本剤投与～後観察期までの最長 14 日間）が評価に影響を与えた可能性があるが、明確な理由は不明と考えていることを説明した。以上を踏まえ申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）及び海外臨床試験 2 試験（参考 5.3.5.1-2: 982-21、参考 5.3.5.1-3: 982-26）では、本剤投与後のてんかん発作発現率が減少しており、本剤の有効性は示されたと考えられることを説明した。

表 国内外臨床試験における本剤又は PHTNa 注射剤投与前後のてんかん発作発現率

	国内第Ⅲ相試験	海外 982-21 試験		海外 982-26 試験 ²⁹⁾		海外 982-28 試験 ³¹⁾
	本剤	本剤	PHTNa 注射剤	本剤	PHTNa 注射剤	本剤
試験開始前 7 日間	100 % (26/26 例)	92.3 % (36/39 例)	100 % (13/13 例)	84.6 % (55/65 例)	58.8 % (10/17 例)	76.5 % (88/115 例)
初回投与後	50.0 % (13/26 例)	5.1 % (2/39 例)	7.7 % (1/13 例)			
初回投与後 ～後観察期まで	76.9 % (20/26 例)			15.4 % (8/52 例)	33.3 % (4/12 例)	82.6 % (95/115 例)

また、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-2: 982-21、参考 5.3.5.1-3: 982-26、参考 5.3.5.2-3: 982-28）における本剤又は PHTNa 注射剤投与前後に使用された主な抗てんかん薬の使用状況は下表のとおりであり、本剤投与前後における抗てんかん薬の使用傾向は比較的類似していたと考えており、使用された抗てんかん薬が本剤の有効性及び安全性に与える影響は少ないものと推察されたことを説明した。

表 国内外臨床試験における本剤又は PHTNa 注射剤投与前後の抗てんかん薬の使用状況

使用された抗てんかん薬		国内第Ⅲ相試験	海外 982-21 試験		海外 982-26 試験 ²⁹⁾		海外 982-28 試験 ³¹⁾
		本剤	本剤	PHTNa 注射剤	本剤	PHTNa 注射剤	本剤
併用なし	投与前	0 % (0/26 例)	43.6 % (17/39 例)	38.5 % (5/13 例)	-	-	39.8 % (45/113 例)
	初回投与後	0 % (0/26 例)	2.6 % (1/39 例)	0 % (0/13 例)	15.6 % (14/90 例)	4.5 % (1/22 例)	19.5 % (22/113 例)
PHT	投与前	11.5 % (3/26 例)	38.5 % (15/39 例)	30.8 % (4/13 例)	-	-	8.0 % (9/113 例)
	初回投与後	30.8 % (8/26 例)	97.4 % (38/39 例)	92.3 % (12/13 例)	83.3 % (75/90 例)	95.5 % (21/22 例)	12.4 % (14/113 例)
CBZ	投与前	30.8 % (8/26 例)	17.9 % (7/39 例)	23.1 % (3/13 例)	-	-	11.5 % (13/113 例)
	初回投与後	30.8 % (8/26 例)	17.9 % (7/39 例)	15.4 % (2/13 例)	8.9 % (8/90 例)	9.1 % (2/22 例)	29.2 % (33/113 例)
VPA	投与前	50.0 % (13/26 例)	5.1 % (2/39 例)	23.1 % (3/13 例)	-	-	-
	初回投与後	46.2 % (12/26 例)	7.7 % (3/39 例)	23.1 % (3/13 例)	0 % (0/90 例)	4.5 % (1/22 例)	-
PB	投与前	34.6 % (9/26 例)	5.1 % (2/39 例)	0 % (0/13 例)	-	-	31.9 % (36/113 例)
	初回投与後	34.6 % (9/26 例)	10.3 % (4/39 例)	0 % (0/13 例)	6.7 % (6/90 例)	0 % (0/22 例)	38.1 % (43/113 例)

PHT：フェニトイン、CBZ：カルバマゼピン、VPA：バルプロ酸、PB：フェノバルビタール

機構は、本剤の有効性について、無作為化二重盲検比較試験として実施された海外臨床試験（参考 5.3.5.1-2、参考 5.3.5.1-3）では、本剤又は PHTNa 注射剤投与の前後で、抗てんかん薬が使用されているものの、対照である PHTNa 注射剤と同様にてんかん発作頻度が減少する傾向が認められ、非盲検非対照試験として実施された国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）においても、本剤初回投与後にてんかん発作発現頻度は減少することが認められていること、海外の教科書及びガイドライン等において、本剤は PHTNa 注射剤と同様に、てんかん重積状態等に対する第 2 又は第 3 選択薬として記載されており、本剤は PHT のプロドラッグであることを踏まえると、てんかん重積状態を含むてんかん発作に対する本剤の有効性は期待できると判断して差し支えないと考える。なお、てんかん重積状態等のてんかん発作に対する本剤の有効性及び安全性については、検討された症例が限られていることから、製造販売後においても、引き続き検討することが必要と考える。

2) てんかん発作抑制

機構は、脳外科手術及び意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制に対する本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）におけるてんかん発作予防目的で本剤が投与された患者は 21 例であり、初回投与前 7 日間にてんかん発作の発現が認められなかった患者は 15 例で、初回投与前にてんかん発作の発現が認められた 6 例において、本剤投与後、4 例にてんかん発作は認められず、2 例にてんかん発作回数が減少したことを説明した。また申請者は、脳外科手術前 14 日以内又は術後にてんかん発作発現予防のために PHT の投与が必要な患者を対象として実施された海外 982-15 試験（参考 5.3.5.1-1）では、試験期間中（初回投与日及び維持投与期間（14 日以内））にてんかん発作が認められなかった患者は本剤群で 96.6 %（85/88 例）、PHTNa 注射剤群で 92.9 %（26/28 例）であり、国内外臨床試験ともに、本剤投与後のてんかん発作予防効果が認められていると考えることを説明した。

機構は、脳外科手術患者又は頭部外傷患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）及び海外臨床試験試験（参考 5.3.5.1-1）において、本剤のてんかん発作の抑制効果については極めて限定的な検討しか行われていないものの、無作為化二重盲検比較試験として実施された海外 982-15 試験（参考 5.3.5.1-1）

において、対照である PHTNa 注射剤とほぼ同様に、本剤によりてんかん発作の発現は抑制されており、非盲検非対照試験として実施された国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）においても、てんかん発作回数が抑制されていること、国内外の教科書及びガイドライン等において PHTNa 注射剤の脳外科手術及び意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制に対する有効性について記載されており、本剤は PHT のプロドラッグであることを踏まえると、本剤についてもてんかん発作の発現抑制に対する有効性は期待できると判断して差し支えないと考える。なお、脳外科手術及び意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制に対する本剤の有効性及び安全性については、検討された症例が限られていることから、製造販売後においても、引き続き検討することが必要と考える。

3) 経口 PHT 製剤からの切り替え

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、経口 PHT 製剤からの切り替え時における有効性及び安全性は検討されていないが、当該効能・効果を設定することを可能と判断した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）では、PHT の非経口投与が必要な患者に本剤を静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的としたため、経口 PHT 製剤からの切り替え患者を対象としなかったことを説明した上で、日本人と外国人で本剤静脈内投与時の薬物動態が類似していること（5.3.1.2-1、参考 5.3.1.2-2）、海外で実施された臨床試験において、経口 PHT 製剤から本剤静脈内投与及び本剤静脈内投与から経口 PHT 製剤への切り替え時に血漿中総 PHT 濃度が維持され、安全性に特に問題がなかったこと（参考 5.3.3.2-1、参考 5.3.5.1-1）、本効能・効果において予測される投与量³²⁾を超える初回投与量を用いた国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において安全性が確認されたことから、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性を推測することは可能と考え、本効能・効果を設定することが可能と考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、経口 PHT 製剤から本剤への切り替え並びに本剤から経口 PHT 製剤への切り替え時の有効性及び安全性については検討されていないものの、海外臨床試験において血漿中総 PHT 濃度は切り替え前後で類似しており、安全性上特に大きな問題は認められていないこと等を踏まえると、経口 PHT 製剤から本剤への切り替え並びに本剤から経口 PHT 製剤への切り替え時の有効性及び安全性は期待できると判断して差し支えないと考えるが、本剤の有効性及び安全性については、製造販売後において検討することが必要と考える。

(2) 用法・用量について

1) 本剤の初回投与量について

① てんかん発作治療

i) 本剤 30 mg/kg を初回投与量に含めることについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、本剤 30 mg/kg については有効性、安全性及び薬物動態が検討されていないにもかかわらず、初回投与量の最大用量として設定することが可能と考えた根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外における多くの教科書及び海外 PHTNa 注射剤の添付文書において、血中総 PHT 濃度の治療濃度域として 10～20 µg/mL が設定されていること（参考 5.4.3.1.1.1-1、参考 5.4.3.1.1.1-3、参考 5.4.3.1.1.1-5、参考 5.4.3.1.1.1-7）を踏まえ、本剤投与時においても血中総 PHT 濃度として 10 µg/mL

³²⁾ 経口 PHT 製剤の成人における承認用法・用量は、1 日 200～300 mg/日であるため、50 kg のヒトでは 4～6 mg/kg となる。

以上を可能な限り維持できることが望ましいと考えたことを説明した上で、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1)で効果不十分³³⁾であった3例では、本剤 22.5 mg/kg を初回投与したときに十分な血漿中総 PHT 濃度が得られておらず、本剤の増量により症状が改善する可能性があったと考えたこと、てんかん発作治療例 13 例に本剤 22.5 mg/kg を投与したときの血漿中総 PHT 濃度の C_{max} は、体重 20 kg 以下の小児患者で低値を示したことを説明した。また申請者は、欧州の承認用法・用量では成人及び小児を問わず 22.5 mg/kg が最大用量と設定されているが、一部の成書では小児における用量として 30 mg/kg が推奨されており(参考 5.4.3.1.1.1-1、参考 5.4.3.1.1.1-2、参考 5.4.3.1.1.1-4)、臨床現場ではこれらを参考として小児に対する治療が行われていることが考えられることを説明し、成人における本剤の最大用量は 22.5 mg/kg とすることが適切と考えるが、小児については、より高用量である 30 mg/kg を最大用量とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、本剤は米国では小児に対する適応を有していないことを併せて説明した。

機構は、小児における本剤の初回投与時の最大用量を 30 mg/kg と設定することの適切性について、薬物動態及び安全性の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を対象とした国内臨床試験 2 試験(5.3.1.2-1、5.3.5.2-1)の血漿中総 PHT 濃度データを用いた母集団薬物動態解析³⁴⁾において、体重を共変量としたモデルを構築し、本モデルに基づいて国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1)で得られた患者の体重分布に基づいて、成人(17 歳以上)及び小児(2～16 歳)の血漿中総 PHT 濃度のシミュレーションを実施した結果、30 mg/kg 投与時の血漿中総 PHT 濃度は成人では多くの症例で長時間にわたって 20 µg/mL を超えていたが、小児では多くが 20 µg/mL 前後を最大値とする推移であることが推測されたことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1)のてんかん発作治療例 26 例における血漿中総 PHT の C_{max} は体重あたりの分布容積(Vd/kg)に依存しており、体重 30 kg 以上の患者では血漿中総 PHT 濃度が 20 µg/mL を上回り中毒域に達すると考えられたことから、体重 30 kg 未満の患者においてのみ本剤 30 mg/kg を最大用量とすることが適切と考えることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1)では 30 mg/kg は投与していないことから、本剤 30 mg/kg を投与した海外 982-26 試験(参考 5.3.5.1-3)における安全性について考察した結果、本剤 22.5 及び 30 mg/kg 投与したときに認められた有害事象は下表のとおりであり、本剤 30 mg/kg で特異的な事象は認められないものの、有害事象の重症度は中等度から重度が多く認められていることを説明し、本剤の初回投与時には体重 30 kg 未満の患者において、患者の症状等に応じて 22.5 mg/kg を超える用量を必要とする場合に限り本剤 30 mg/kg を投与することが適切と考えることを説明した。

³³⁾ 発作回数が 50 %未満の減少、発作回数不変及び発作回数増加を効果不十分と定義。

³⁴⁾ 血漿中総 PHT 濃度データ 71 例 923 時点(第Ⅰ相試験のべ 33 例(被験者数 24 例): 638 時点及び第Ⅲ相試験 47 例: 285 時点)を用いて、2-コンパートメントモデルを適用した。

表 海外 982-26 試験（参考 5.3.5.1-3）における本剤 22.5 mg/kg 及び 30 mg/kg 投与時の有害事象発現状況

有害事象名	22.5 mg/kg				30 mg/kg			
	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
評価例数	24				60			
発現率	79.2 (19)	45.8 (11)	4.2 (1)	87.5 (21)	68.3 (41)	61.7 (37)	20.0 (12)	90.0 (54)
眼振	41.7 (10)	8.3 (2)	0 (0)	50.0 (12)	33.3 (20)	10.0 (6)	0.0 (0)	43.3 (26)
浮動性めまい	29.2 (7)	16.7 (4)	0 (0)	41.7 (10)	13.3 (8)	13.3 (8)	1.7 (1)	28.3 (17)
運動失調	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	10.0 (6)	3.3 (2)	1.7 (1)	15.0 (9)
傾眠	16.7 (4)	8.3 (2)	0 (0)	25.0 (6)	5.0 (3)	13.3 (8)	1.7 (1)	18.3 (11)
そう痒症	29.2 (7)	8.3 (2)	4.2 (1)	41.7 (10)	25.0 (15)	18.3 (11)	5.0 (3)	46.7 (28)
昏迷	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	5.0 (3)	3.3 (2)	1.7 (1)	10.0 (6)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (5)	1.7 (1)	1.7 (1)	11.7 (7)
耳鳴	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7 (4)	5.0 (3)	0.0 (0)	11.7 (7)
低血圧	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	5.0 (3)	5.0 (3)	0.0 (0)	10.0 (6)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、日本人患者（成人及び小児）における本剤 30 mg/kg 投与時の安全性は検討されておらず、海外 982-26 試験（参考 5.3.5.1-3）において、本剤 22.5 mg/kg と比較して本剤 30 mg/kg では有害事象の重症度が悪化していること、本剤 30 mg/kg の投与が必要となる患者集団を特定することは困難であること等を踏まえると、本剤の最大用量として 30 mg/kg を設定することは困難と考えることから、申請者に再考するよう求めたところ、申請者は最大用量を 22.5 mg/kg とすることを説明し、機構はこれを了承した。

ii) 本剤の初回投与量を 22.5 mg/kg のみとすることについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）においては、てんかん重積状態に対する初回投与量として 18 及び 22.5 mg/kg が検討されているが、本剤の初回投与時の推奨用量として 22.5 mg/kg のみを設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、本剤 18 及び 22.5 mg/kg 投与時の血漿中総 PHT の C_{max} はそれぞれ 11.5 ± 3.0 及び 17.9 ± 3.9 $\mu\text{g/mL}$ であり、血漿中総 PHT 濃度は、本剤 22.5 mg/kg 投与時に、治療濃度域内（10～20 $\mu\text{g/mL}$ ）でより維持されやすいと考えられることを説明したが、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）におけるてんかん発作治療例 26 例での初回投与日の投与量別のてんかん発作減少率は下表のとおりであり、用量相関性は認められなかったが、てんかん発作の種類、抗てんかん薬の種類、投与前発作回数等の患者背景に大きな違いはなく、その要因を特定することはできなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）のてんかん発作治療例における初回投与日のてんかん発作減少率

投与量	例数 ^{a)}	てんかん発作治療効果（発作回数）				
		消失	減少		不変	増加
			減少率 50 %以上	減少率 50 %未満		
18 mg/kg	13	61.5 (8)	15.4 (2)	0.0 (0)	7.7 (1)	15.4 (2)
22.5 mg/kg	12	33.3 (4)	16.7 (2)	8.3 (1)	16.7 (2)	25.0 (3)
合計	25	48.0 (12)	16.0 (4)	4.0 (1)	12.0 (3)	20.0 (5)

a) 22.5 mg/kg 群の 1 例は、投与前後の発作回数が 0 回であったため集計から除外された。

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）におけるてんかん発作治療例における有害事象発現率は 18 及び 22.5 mg/kg 投与時でいずれも 84.6 % (11/13 例) であったこと、有害事象の重症度については、ほとんどが軽度～中等度であり、18 mg/kg 投与時の 2 件で重度の事象が認められたのみであり、臨床的に問題となる事象は認められなかったことを説明し、本剤 18 及び 22.5 mg/kg 投与時の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、てんかん重積状態の治療では、速やかにてんかん発作を抑制することが重要であり、確実に治療濃度域の血漿中総 PHT 濃度を確保することが重要であること、本剤は初回投与後の追加投与が困難であること（「4）本剤の追加投与について」の項参照）を踏まえると、緊急の対

応を要するてんかん重積状態の治療では、効果不十分となることを避けるため、安全性に特段の問題が生じない範囲で高い用量を投与することが必要であり、血漿中総 PHT 濃度がより高く得られる 22.5 mg/kg のみを初回投与量とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、海外の教科書及び治療ガイドラインでは、本剤のてんかん重積状態に対する初回投与量として 22.5～30 mg/kg が推奨されていること、国内のガイドライン（日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編、てんかん治療ガイドライン 2010、医学書院、2010、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）において、PHTNa 注射剤の投与量として 5～20 mg/kg が推奨されていることを考慮すると、本剤の初回投与量として 22.5 mg/kg（PHTNa として 15 mg/kg）を設定することは矛盾しないと考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、本剤 18 及び 22.5 mg/kg 投与時の有効性及び安全性に大きな差異は認められず、てんかん重積状態では速やかに血中総 PHT 濃度を上昇させる必要があることを踏まえると、てんかん重積状態における本剤の初回投与量を 22.5 mg/kg とすることに大きな問題はないと考える。なお機構は、本剤 22.5 mg/kg 投与時の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ことが必要と考える。

② てんかん発作抑制

機構は、てんかん発作の発現抑制に対する初回投与量として 15～18 mg/kg を設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、てんかん発作予防例 21 例に対する初回投与前 7 日間及び初回投与後 7 日間のてんかん発作発現率は、15 mg/kg 投与時でそれぞれ 30.0 %（3/10 例）及び 10.0 %（1/10 例）、18 mg/kg 投与時でそれぞれ 27.3 %（3/11 例）及び 18.2 %（2/11 例）であり、いずれの用量においてもてんかん発作発現率が減少したが、本試験は非盲検非対照試験として実施されており、適切な対照が設定されていないため、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）の結果から本剤のてんかん発作の発現予防に対する用量別の効果を検討することは困難と考えることを説明した。

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、てんかん発作予防例における有害事象発現率は、本剤 15 及び 18 mg/kg 投与時のいずれにおいても 100 %（それぞれ 10/10 例及び 11/11 例）であり、重症度はいずれの群でも軽度～中等度であったことから、両用量で大きな差異はないと考えることを説明した。

さらに申請者は、本剤 15 及び 18 mg/kg 群における血漿中総 PHT の C_{max} （平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 11.9 ± 3.1 及び 13.9 ± 3.4 µg/mL であり、15 mg/kg 投与時の C_{max} は治療域下限に近く、治療域濃度を維持できる時間を考慮すると、推奨用量としては不十分な場合も考えられるが、てんかん発作治療とは異なりてんかん発作の発現抑制においては、ベネフィット・リスクの観点から、必要以上の血漿中総 PHT 濃度上昇による中毒症状の発現は避けるべきであり、特に経口 PHT 製剤が前投与されている患者では、必要以上の血漿中総 PHT 濃度の上昇につながる可能性があることから、全てのてんかん発作予防例に本剤 18 mg/kg を投与することは必ずしも適切ではないと考えることを説明し、本剤の初回投与量を 15～18 mg/kg とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、海外の教科書及び治療ガイドラインにおいて、本剤の脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の予防に対する初回投与量として、本剤 15～30 mg/kg が推奨されており、本剤の推奨用量として 15～18 mg/kg を設定することは矛盾しないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑

制に対する本剤の初回投与量を 15～18 mg/kg とすることに大きな問題はないと考えるが、当該用量における有効性及び安全性については、引き続き製造販売後調査で検討する必要があると考える。

③ 経口 PHT 製剤からの切り替え

機構は、PHT の経口投与からの切り替え時に本剤を静脈内投与する際の用量として、経口 PHT 製剤の投与量の 1.5 倍量の本剤を投与することで安全に切り替えることができるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬及び PHT の分子量はそれぞれ 406.24 及び 252.27 で、本剤の分子量は PHT の 1.61 倍となり、理論的には経口 PHT 製剤の投与量の 1.5 倍量の本剤を投与した場合には PHT として約 7 %減少することとなるが、経口 PHT 製剤のバイオアベイラビリティが約 90 %であること（参考 5.4.3.2.1-1: 米国添付文書 Cerebyx[®]）を考慮すると大きな問題とはならないと考えられること、実際に経口 PHT 製剤と本剤（経口 PHT 投与量の 1.5 倍量）の切り替えを検討した海外 982-05 試験（参考 5.3.3.2-1）において、経口 PHT 製剤の 1.5 倍量の本剤を単回静脈内投与したときの切り替え前後における血漿中総 PHT 濃度に大きな変動は認められなかったことを説明した。また申請者は、当該海外臨床試験においては小児患者が含まれていなかったことを説明した上で、本剤から PHT への代謝に影響を及ぼす要因としてアルカリホスファターゼ及び血中アルブミンが考えられ、アルカリホスファターゼ値は成人よりも小児において高値を示すが（沢田誠二ら、*臨床病理*, 28: 808-811, 1980）、国内外臨床試験（5.3.5.2-1、参考 5.3.5.2-2、参考 5.3.5.2-3）では血漿中未変化体の $t_{1/2}$ と年齢との相関関係は認められなかったこと、血清アルブミン値は生後 4 ヶ月以上の小児と成人でほぼ同様であること（田中順子ら、*小児科臨床*, 37: 2329-2333, 1984）から、本剤の投与対象である 2 歳以上の小児と成人の間で、本剤の代謝に大きな差異は認められないと考えられ、2 歳以上の小児においても成人と同様に本剤と経口 PHT 製剤の切り替えが可能と考えることを説明した。

機構は、国内臨床試験では経口 PHT 製剤を使用している患者に対し、本剤への切り替え時の有効性及び安全性は検討されていないものの、海外臨床試験（参考 5.3.3.2-1）において、本剤に切り替えた際の血漿中総 PHT 濃度に大きな差異は認められなかったこと、本効能・効果において予測される投与量³²⁾は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において安全性が確認された初回投与量より低いと考えられることを踏まえると、本剤を経口 PHT 製剤の用量の 1.5 倍量投与することに大きな問題はないと考えるが、経口 PHT 製剤から本剤又は PHTNa 注射剤へ切り替える際に推奨される用法・用量に関する報告は限られており、個別症例における血漿中総 PHT 濃度のバラツキ等を考慮すると、切り替え時には予め血中総 PHT 濃度を測定した上で、慎重に投与量を調節することが適切と考える。また機構は、経口 PHT 製剤から本剤へ切り替えた際の安全性については、国内臨床試験で検討されていないことから、製造販売後調査においてさらに検討することが必要と考える。

2) 本剤の維持用量及び維持投与の方法について

機構は、てんかん発作の治療及び発現抑制における本剤の維持投与時の用量及び投与間隔の設定根拠及びその適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の維持投与時の用量及び投与間隔の設定根拠について、① てんかん発作治療例について、国内第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1）の血漿中総 PHT 濃度のシミュレーション結果に基づき、本剤（15、18 又は 22.5 mg/kg、投与速度 150 mg/分）を初回投与し、投与 24 時間後に維持投与（5 又は 7.5 mg/kg、投与速度 50 mg/分）した際の血漿中総 PHT 濃度を推定したところ、初回最大用量である 22.5 mg/kg を投与した場合の維持投与時の血漿中総 PHT 濃度の最大値は約 14～17 µg/mL であり、維持投与 24 時間後の血漿中総 PHT 濃度は初回投与 24 時間後の血漿中総 PHT 濃度をやや下回ったことから、本剤の維

持投与の投与間隔として 12～24 時間と設定することで適切な血漿中総 PHT 濃度を維持できると考えられたこと、② てんかん発作予防例について、てんかん発作治療例と同様に、本剤（15 又は 18 mg/kg、投与速度 50 mg/分）を初回投与し、投与 24 時間後に維持投与（5 又は 7.5 mg/kg、投与速度 50 mg/分）したとき、推定される血漿中総 PHT 濃度の最大値は 11～15 µg/mL であり、てんかん発作治療例よりも低値を示したが、てんかん発作の発現抑制を目的としていることから大きな問題とはならないと考え、てんかん発作治療例と同一の維持用量及び投与間隔を設定することは適切と考えたことを説明した。

その上で申請者は、当該用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験³⁵⁾（5.3.5.2-1）において、維持投与により血漿中総 PHT 濃度がほぼ維持されたことから、上述の設定が適切であったと考えることを説明するとともに、国内臨床試験 2 試験（5.3.1.2-1、5.3.5.2-1）の血漿中総 PHT 濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施し、得られた薬物動態学的パラメータに基づく維持投与後の血漿中総 PHT 濃度のシミュレーションを実施した結果、いずれの初回投与量（15、18 及び 22.5 mg/kg、投与速度: 1 又は 3 mg/kg/分）においても、維持投与（7.5 mg/kg、投与速度: 1 mg/kg/分）を実施するまでに 12 時間以上の間隔をあけることにより、本剤 7.5 mg/kg を維持投与しても初回投与時の血漿中総 PHT の C_{max} を超えなかったことを説明した。

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）における初回投与時と維持投与時の有害事象発現状況は下表のとおりであり、有害事象発現率に大きな差異は認められないこと、認められた事象もほぼ同様であったことを併せて説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）における初回投与時及び維持投与時における有害事象発現率

対象疾患・初回投与量		初回投与時 ^{a)}	維持投与時 ^{b)}			合計
			5 mg/kg	7.5 mg/kg	合計	
てんかん 発作治療	18 mg/kg	76.9 (10/13)	-	62.5 (5/8)	62.5 (5/8)	84.6 (11/13)
	22.5 mg/kg	69.2 (9/13)	66.7 (2/3)	66.7 (6/9)	66.7 (8/12)	84.6 (11/13)
	小計	73.1 (19/26)	66.7 (2/3)	64.7 (11/17)	65.0 (13/20)	84.6 (22/26)
てんかん 発作予防	15 mg/kg	100.0 (10/10)	-	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (10/10)
	18 mg/kg	100.0 (11/11)	-	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (10/10)
	小計	100.0 (21/21)	-	100.0 (2/2)	100.0 (2/2)	100.0 (21/21)
合計		85.1 (40/47)	66.7 (2/3)	68.4 (13/19)	68.2 (15/22)	91.5 (43/47)

発現率 (%)（発現例数/評価例数）

a) 初回投与開始～維持投与開始前まで

b) 維持投与開始～後観察期終了時まで

なお申請者は、海外の教科書及び治療ガイドラインにおいて本剤の維持投与に関する記載はほとんど認められなかったが、PHTNa 注射剤の維持投与について、国内外の教科書及び治療ガイドライン等（参考 5.4.3.1.1.1-1、参考 5.4.3.1.2.1-1、参考 5.4.3.3.1.2-1、参考 5.4.3.1.2.2-4）における記載を確認した結果、PHTNa 注射剤の維持用量は 3～9 mg/kg/日（本剤 4.5～13.5 mg/kg/日に相当）であり、当該用量は本剤の申請用量（5～7.5 mg/kg/日）の範囲内であったこと、投与間隔についても、12～24 時間後と記載されているものがあり、本剤の申請用法と同様であることを併せて説明した。

以上を踏まえ申請者は、てんかん発作の治療及び発現抑制のいずれにおいても、本剤の維持用量は 5～7.5 mg/kg と設定するとともに、本剤の初回投与から 12 時間以内に維持投与が行われた場合には、過量投与となる可能性があることから、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、維持投与は、初回投与から 12～24 時間あけて行うよう注意喚起するとともに、PHTNa 注射剤（アレビアチン[®]注）と同様に、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、投与前には血漿中総 PHT 濃度を測定することが望ましい旨を記載し、注意喚起を行うことを説明した。

³⁵⁾ 初回投与後、初回維持投与直前の血漿中総 PHT 濃度により、12 µg/mL 未満の場合は 7.5 mg/kg を、12～15 µg/mL の場合は 5 mg/kg をそれぞれ維持投与量として投与し、15 µg/mL 超の場合は初回維持投与せず 12～24 時間後に維持投与を検討することとされた。

機構は、維持用量として 5～7.5 mg/kg と設定すること、投与間隔として初回投与 12～24 時間と設定することについては、血漿中総 PHT 濃度のシミュレーション結果において、初回投与時の C_{max} を超えることはないと考えられることから、現時点で特に問題はないと考えるが、初回投与後に維持投与を行う場合には、血漿中総 PHT 濃度を測定した上で、過量投与とならないよう慎重に実施することが必要と考える。なお機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）における情報は限定的であることから、維持投与時の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ことが必要と考える。

3) 本剤の投与速度について

機構は、本剤の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）における投与速度の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の海外添付文書における投与速度は下表のとおりであり、てんかん重積状態に対する初回投与速度として成人では 150～225 mg/分、小児では 3～4.5 mg/kg/分（4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えない）と設定されていることを参考とし、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）では本剤のてんかん発作治療における初回投与時の投与速度として、安全性確保の観点から、重篤な心リズム異常のリスクがより小さいと考えられる 3 mg/kg/分を投与速度として設定したが、その場合、体重が 50 kg を超える患者では 150 mg/分を超えること、体重が 75 kg を超える患者では海外での最大投与速度である 225 mg/分を超えることから、投与速度の上限として「150 mg/分を超えない」ことを併せて設定したことを説明した。また申請者は、本剤のてんかん発作治療及びてんかん発作予防における維持投与速度については、米国では 225 mg/分を超えないことと規定されており、英国では成人で 75～150 mg/分、小児で 1.5～3 mg/kg/分（150 mg/分を超えない）と規定されていることを参考とし、国内第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1）及び海外臨床試験（参考 5.3.5.1-1）で検討された投与速度を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）では 1 mg/kg/分と設定したこと、てんかん発作予防における初回投与速度は、てんかん発作治療と比較して急速に血漿中総 PHT 濃度を上げる必要性はないと考えられたことから、てんかん発作治療及びてんかん発作予防の維持投与速度と同様に、1 mg/kg/分と設定し、最大投与速度は特に設定しなかったことを説明した。

表 米国及び英国添付文書における本剤の初回投与速度及び維持投与速度

国	対象	初回投与速度	維持投与速度
米国	成人	てんかん重積状態：150～225 mg/分（225 mg/分を超えない） 緊急でない場合：－（225 mg/分を超えない）	－（225 mg/分を超えない）
英国	成人	てんかん重積状態：150～225 mg/分（225 mg/分を超えない） てんかん発作の予防又は治療：75～150 mg/分（225 mg/分を超えない）	75～150 mg/分
	小児	てんかん重積状態：3～4.5 mg/kg/分（4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えない） てんかん発作の予防又は治療：1.5～3 mg/kg/分（4.5 mg/kg/分又は 225 mg/分を超えない）	1.5～3 mg/kg/分（150 mg/分を超えない）

また申請者は、海外での承認申請時に、本剤を初回投与量 22.5 mg/kg かつ投与速度 225 mg/分以上で静脈内投与した症例を「高投与量及び高投与速度」と規定し、それ以外の「低投与量又は低投与速度」と比較した結果は下表のとおりであり、発現した有害事象の種類は同様であったが、眼振、傾眠、運動失調、疼痛、悪心、耳鳴及びそう痒症の発現率は、「低投与量又は低投与速度」と比較して「高投与量及び高投与速度」で 2～3 倍であったことから、国内臨床試験（5.3.5.2-1）では最大投与速度として 150 mg/分と設定することで、有害事象発現リスクをより小さくできると考えたことを併せて説明した。

表 海外臨床試験^{a)}における「低投与量又は低投与速度」及び「高投与量及び高投与速度」別有害事象発現率

	低投与量又は低投与速度 (22.5 mg/kg 未満又は 225 mg/分未満)	高投与量及び高投与速度 (22.5 mg/kg 以上及び 225 mg/分以上)
評価例数	378 ^{b)}	137 ^{b)}
有害事象全体	74.3 (281)	89.1 (122)
眼振	24.3 (92)	46.7 (64)
浮動性めまい	22.5 (85)	29.2 (40)
錯感覚	17.2 (65)	15.3 (21)
そう痒症	14.3 (54)	39.4 (54)
頭痛	10.3 (39)	8.8 (12)
傾眠	8.5 (32)	16.1 (22)
運動失調	6.3 (24)	16.1 (22)
悪心	6.6 (25)	12.4 (17)
耳鳴	6.9 (26)	15.3 (21)
疼痛	2.9 (11)	8.8 (12)

発現率 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.3.1-1: 982-01、参考 5.3.1.2-2: 982-02、参考 5.3.3.1-2: 982-03、参考 5.3.3.2-1: 982-05、参考 5.3.3.3-1: 982-07、参考 5.3.3.2-2: 982-10、参考 5.3.3.4-1: 982-11、参考 5.3.3.1-5: 982-12、参考 5.3.5.1-1: 982-15、参考 5.3.5.2-2: 982-16、参考 5.3.3.1-3: 982-18、参考 5.3.1.2-3: 982-20、参考 5.3.5.1-2: 982-21、参考 5.3.1.2-4: 982-24、参考 5.3.5.1-3: 982-26 及び参考 5.3.3.1-4: 982-27

b) 参考 5.3.3.1-3: 982-18 及び参考 5.3.1.2-4: 24 の 11 例は「低投与量又は低投与速度」及び「高投与量及び高投与速度」のいずれにも含まれる。

機構は、てんかん発作治療における維持投与時並びにてんかん発作の発現抑制における初回投与時及び維持投与時にも、てんかん発作治療における初回投与時と同様に最大投与速度を設定する必要があるか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1) における初回投与時及び維持投与時の投与速度は、てんかん発作治療例でそれぞれ 29.4～150 及び 9.8～72.2 mg/分、てんかん発作予防例でそれぞれ 7.8～62.5 及び 40.4～56 mg/分であったこと、初回投与速度別の有害事象発現状況は、各投与速度において検討された例数は少ないものの、投与速度が 125 mg/分以上で運動失調、浮動性めまい及び眼振等の神経系有害事象が認められ、75 mg/分までの投与速度では、投与速度による有害事象発現状況に差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1) において、維持投与が実施された 20 例における維持投与速度別の維持投与時以降に認められた有害事象の発現状況は、神経系の有害事象を除き投与速度の違いによる差異は認められず、眼振、運動失調等の神経系の有害事象については、50～75 mg/kg/分の最も速い投与速度で投与した患者でのみ認められたが、いずれも軽度であったこと、これら神経系の有害事象が発現した患者では、初回投与が規定の最大速度である 150 mg/分で実施されており、初回投与時にも眼振、ふらつき及び浮遊感等の神経系有害事象が発現していたため、維持投与期のこれらの事象の発現には初回投与の影響が考えられたことから、維持投与の投与速度の上限を 75 mg/分としても安全に投与できると考えるが、初回投与時に神経系有害事象が発現した患者では、維持投与時に投与速度を減速する等の対応が必要と考えることを説明した。

以上より申請者は、本邦における投与速度について、てんかん重積状態の初回投与では国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1) で検討した「3 mg/kg/分とし、150 mg/分を超えない」と設定することとし、維持投与及びてんかん発作予防症例における初回投与では「1 mg/kg 分とし、75 mg/分を超えない」と設定することを説明し、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、初回投与中に神経症状等が発現している患者では、投与速度の減速を考慮する旨を記載することにより、本剤を安全に投与できると考えることを説明した。

機構は、経口 PHT 製剤からの切り替え時の本剤の投与速度について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外臨床試験 (参考 5.3.3.2-1: 982-05 試験、参考 5.3.5.1-1: 982-15 試験) における投与速度は、75 mg/分又は 75 mg/分を超えない速度と設定されており、75 mg/分を超えて投与された症例は認

められなかったこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）の成績より、75 mg/分までの投与速度では安全に投与できると考えられることから、国内での使用経験がないものの、本剤の投与速度は「1 mg/kg/分とし、75 mg/分を超えない」と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の各効能・効果における初回投与及び維持投与時の投与速度が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する必要があると考える。

4) 本剤の追加投与について

機構は、PHTNa 注射剤の添付文書では発作の抑制が認められない場合に追加投与することが許容されているが、本剤における追加投与は可能であるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro* 試験結果から、PHT 存在下で本薬の血漿中未変化体濃度が上昇した場合、血漿タンパクとの結合部位における本薬と PHT との置換が生じることにより、血漿中非結合型 PHT 濃度が上昇することから（参考 5.3.2.1-1、「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）ヒト生体試料を用いた試験」の項参照）、初回投与後に間隔をおかずに追加投与すると血漿中非結合型 PHT 濃度が過剰に上昇する可能性があること、国内外臨床試験において本剤初回投与後に追加投与を行った臨床試験は実施されておらず、追加投与時の安全性が確立されていないことから、本剤の追加投与は推奨できないと考えることを説明し、本剤の米国及び英国における添付文書での記載を踏まえ、本邦においても「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、本剤を投与しても発作が消失しない場合には、本剤の追加投与ではなく、他の抗てんかん薬の投与を考慮する旨を記載し、本剤の追加投与を行わないよう注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、当該情報を適切に臨床現場に提供することが必要と考える。

（3）本剤の安全性について

1) 血漿中 PHT 濃度と安全性の関係について

機構は、血漿中 PHT 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、国内第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1）において本剤を投与した際に認められた有害事象及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）で発現した有害事象について、有害事象発現例における血漿中総 PHT の C_{max} は下表のとおりであり、症例数が少なく明確なことは言えないものの、国内第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1）では有害事象が発現しなかった症例よりも C_{max} が高い傾向が認められたこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）では発現した有害事象別の血漿中総 PHT の C_{max} は有害事象が発現しなかった症例とほぼ同様であったと考えることを説明した。

表 国内臨床試験で有害事象を発現した症例における各有害事象別の血漿中総 PHT の C_{max} (μg/mL)

		第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1）		第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）	
		例数	C_{max} （範囲）	例数	C_{max} （範囲）
有害事象なし		17	7.9（4.6～12.8）	4	14.9（10.0～22.3）
有害事象 発現例	異常感	4	11.3（9.4～13.7）	2	20.9（20.6～21.1）
	眼振	2	13.1（12.4～13.8）	4	14.3（12.4～18.7）
	めまい	6	11.9（9.7～13.8）	9	15.7（9.4～21.9）
	他の神経症状	5	10.8（9.6～12.1）	9	13.7（9.3～21.9）
	血圧低下	-	-	8	13.4（10.6～18.0）
	そう痒症 ^{a)}	3	13.8（9.7～19.6）	6	17.2（12.4～21.1）
その他の有害事象		4	12.6（5.1～19.6）	22	12.5（5.7～23.0）

a) 第Ⅰ相試験：注射部位そう痒感2例、そう痒症1例、第Ⅲ相試験：肛門そう痒症、陰部そう痒症、全身性そう痒症各1例、そう痒症3例を含む。

また申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-3: 982-26、参考 5.3.5.2-3: 982-28）において、血漿中総 PHT

の C_{max} が治療域上限とされている 20 $\mu\text{g/mL}$ により層別した結果は下表のとおりであり、982-26 試験（参考 5.3.5.1-3）では血漿中総 PHT の C_{max} が 20 $\mu\text{g/mL}$ よりも高い患者では浮動性めまい、運動失調及び傾眠が認められ、眼振の発現率が上昇したこと、982-28 試験（参考 5.3.5.2-3）では、血漿中総 PHT の C_{max} が 20 $\mu\text{g/mL}$ よりも高い患者で嘔吐、神経過敏、低血圧及び血管拡張が多く認められたことから、本剤投与により血漿中総 PHT 濃度が上昇した場合、神経症状や血圧低下等の有害事象の発現率が高くなる可能性があることを説明した。

表 982-26 試験（参考 5.3.5.1-3）及び 982-28 試験（参考 5.3.5.2-3）における血漿中総 PHT の C_{max} 別の有害事象発現率

有害事象名	982-26 試験		982-28 試験		
	20 $\mu\text{g/mL}$ 以下	20 $\mu\text{g/mL}$ 超	20 $\mu\text{g/mL}$ 以下	20 $\mu\text{g/mL}$ 超	不明
評価例数	6	54	46	44	25
有害事象全体	83.3 (5)	90.7 (49)	54.3 (25)	75.0 (33)	60.0 (15)
眼振	16.7 (1)	46.3 (25)	15.2 (7)	18.2 (8)	28.0 (7)
浮動性めまい	0 (0)	31.5 (17)	2.2 (1)	2.3 (1)	0 (0)
傾眠	0 (0)	20.4 (11)	8.7 (4)	4.5 (2)	8.0 (2)
運動失調	0 (0)	16.7 (9)	10.9 (5)	9.1 (4)	24.0 (6)
悪心	16.7 (1)	11.1 (6)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	3.7 (2)	10.9 (5)	31.8 (14)	12.0 (3)
そう痒症	50.0 (3)	46.3 (25)	4.3 (2)	9.1 (4)	0 (0)
神経過敏	0 (0)	0 (0)	2.2 (1)	11.4 (5)	4.0 (1)
耳鳴	0 (0)	13.0 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
昏迷	16.7 (1)	9.3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血圧	16.7 (1)	9.3 (5)	4.3 (2)	6.8 (3)	0 (0)
血管拡張	0 (0)	9.3 (5)	0 (0)	2.3 (1)	4.0 (1)

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、投与に際しては、バイタルサインのモニタリングを実施する等、慎重に患者を観察すべきであること、投与前に血漿中総 PHT 濃度を測定することが望ましく、過量投与にならないよう注意する必要があること、初回投与中に神経症状等が発現した患者では、投与速度の減速を考慮することを記載し、慎重に患者の状態を観察しながら投与するよう注意喚起することを説明した。

機構は、国内臨床試験において検討された症例数が十分ではないものの、海外臨床試験では血漿中総 PHT の C_{max} が 20 $\mu\text{g/mL}$ 未満の症例と比較して、20 $\mu\text{g/mL}$ を超えた症例で、神経症状及び血圧低下等の有害事象の発現が多く認められており、本剤投与に際しては十分に注意する必要があると考えるが、本剤の添付文書において、「過量投与」の項にも過量投与時の症状、対処等について注意喚起がなされる予定であること等を踏まえると、現時点での対応に大きな問題はないと考える。なお機構は、本剤投与時の血中 PHT 濃度と有害事象発現との関連性については、製造販売後調査においても、引き続き検討することが必要と考える。

2) PHTNa 注射剤との安全性の比較について

機構は、本剤と PHTNa 注射剤を静脈内投与したときの安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 I 相試験(5.3.1.2-1)及び海外 PHTNa 対照試験(参考 5.3.5.1-1: 982-15、参考 5.3.5.1-2: 982-21、参考 5.3.5.1-3: 982-26)において、本剤及び PHTNa 注射剤の投与量は、国内第 I 相試験(5.3.1.2-1)ではそれぞれ 5.04～12.91 mg/kg (23 例) 及び 3.36～4.39 mg/kg (12 例)、海外ではそれぞれ 4.05～33.63 mg/kg (217 例) 及び 3.97～20.18 mg/kg (63 例) であったことを説明した上で、国内外臨床試験における主な有害事象は下表のとおりであり、本剤投与時の有害事象の種類及び発現頻度は、PHTNa 注射剤と概ね同様であったが、本剤ではそう痒症が多く、PHTNa 注射剤では注射部位有害事象が多く認められたことを説明した。

表 国内外臨床試験における本剤又は PHTNa 注射剤での有害事象発現率

	国内		海外	
	本剤	PHTNa 注射剤	本剤	PHTNa 注射剤
評価例数	23	12	217	63
有害事象全体	52.2 (12)	100 (12)	88.9 (193)	85.7 (54)
浮動性めまい	21.7 (5)	8.3 (1)	20.3 (44)	22.2 (14)
頭痛	13.0 (3)	8.3 (1)	5.5 (12)	6.3 (4)
注射部位疼痛	4.3 (1)	100 (12)	0.9 (2)	11.1 (7)
眼振	4.3 (1)	8.3 (1)	32.3 (70)	34.9 (22)
発熱	4.3 (1)	8.3 (1)	6.0 (13)	9.5 (6)
そう痒症	4.3 (1)	0 (0)	28.1 (61)	1.6 (1)
嘔吐	0 (0)	8.3 (1)	3.7 (8)	11.1 (7)
傾眠	0 (0)	0 (0)	12.0 (26)	15.9 (10)
運動失調	0 (0)	0 (0)	9.7 (21)	12.7 (8)
悪心	0 (0)	0 (0)	8.3 (18)	14.3 (9)
低血圧	0 (0)	0 (0)	7.4 (16)	7.9 (5)
末梢性ニューロパチー	0 (0)	0 (0)	6.5 (14)	6.3 (4)
昏迷	0 (0)	0 (0)	5.1 (11)	3.2 (2)
便秘	0 (0)	0 (0)	5.1 (11)	4.8 (3)
会話障害	0 (0)	0 (0)	3.2 (7)	6.3 (4)
注射部位反応	0 (0)	0 (0)	3.7 (8)	7.9 (5)
顔面浮腫	0 (0)	0 (0)	3.7 (8)	6.3 (4)
肺炎	0 (0)	0 (0)	3.2 (7)	9.5 (6)
弱視	0 (0)	0 (0)	3.2 (7)	7.9 (5)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤投与による注射部位有害事象の発現リスクについて、日本人患者において PHTNa 注射剤を対照とした本剤の比較臨床試験が実施されていないことから、健康成人を対象とした国内臨床試験並びに海外臨床試験における本剤及び PHTNa 注射剤投与時の注射部位有害事象の発現状況の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤又は PHTNa 注射剤が静脈内投与された国内第 I 相試験及び患者を対象とした海外比較臨床試験³⁶⁾における注射部位有害事象の発現状況は下表のとおりであり、いずれの試験においても、PHTNa 注射剤による注射部位有害事象発現率は本剤よりも高かったことを説明した。なお申請者は、認められた注射部位有害事象の重症度は、国内第 I 相試験 (5.3.1.2-1) ではいずれの薬剤でも軽度であったが、海外臨床試験では PHTNa 注射剤投与時に重度の事象が 2 例に認められ、本剤群では軽度～中等度であったことを併せて説明した。

表 国内第 I 相試験 (5.3.1.2-1) における注射部位有害事象の発現状況

	本剤	PHTNa 注射剤
対象例数	23	12
注射部位有害事象	13.0 (3)	100 (12)
注射部位疼痛	4.3 (1)	100 (12)
注射部位紅斑	0.0 (0)	33.3 (4)
注射部位そう痒感	8.7 (2)	16.7 (2)
注射部位腫脹	0.0 (0)	8.3 (1)
注射部位知覚消失	0.0 (0)	33.3 (4)
注射部位刺激感	0.0 (0)	25.0 (3)

発現率 (%) (発現例数)

³⁶⁾ 解析対象とした試験は、以下のとおり。

国内: 第 I 相試験 (5.3.1.2-1)

海外: 982-10 試験 (参考 5.3.3.2-2)、982-15 試験 (参考 5.3.5.1-1)、982-21 試験 (参考 5.3.5.1-2) 及び 982-26 試験 (参考 5.3.5.1-3)

表 患者を対象とした海外臨床試験における注射部位有害事象の発現状況

試験名	982-10 (参考 5.3.3.2-2)		982-15 (参考 5.3.5.1-1)		982-21 (参考 5.3.5.1-2)		982-26 (参考 5.3.5.1-3)	
	本剤	PHTNa 注射剤	本剤	PHTNa 注射剤	本剤	PHTNa 注射剤	本剤	PHTNa 注射剤
評価例数	7	7	88	28	39	13	90	22
注射部位有害事象	14.3 (1)	28.6 (2)	10.2 (9)	32.1 (9)	2.6 (1)	15.4 (2)	1.1 (1)	0.0 (0)
注射部位反応	0.0 (0)	14.3 (1)	6.8 (6)	17.9 (5)	2.6 (1)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)
注射部位疼痛	14.3 (1)	28.6 (2)	2.3 (2)	17.9 (5)	0.0 (0)	15.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
注射部位浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1-1: 982-15、参考 5.3.5.1-2: 982-21 及び参考 5.3.5.1-3: 982-26）では、有害事象とは別に投与速度の減速理由のうち投与局所に限局した事象（疼痛、灼熱感及び刺激性）について検討しており、いずれの試験でも本剤は PHTNa 注射剤よりもこれらの事象の発現率が低かったことを説明した。

機構は、本剤投与時に認められた有害事象は、事象の種類及び発現頻度において PHTNa 注射剤とほぼ同様であるとの申請者の説明について大きな問題はないと考える。なお機構は、本剤では PHTNa 注射剤と比較して注射部位への刺激性の改善が期待されると考えるが、日本人患者における注射部位有害事象については、製造販売後においても、さらに検討することが必要と考える。

3) 年齢別の安全性について

機構は、小児及び成人における安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1)及び海外非盲検非対照試験(参考 5.3.3.2-1: 982-05、参考 5.3.3.2-2: 982-10、参考 5.3.5.2-2: 982-16 及び参考 5.3.5.2-3: 982-28)における小児（17 歳未満）及び成人（17 歳以上 65 歳未満）の本剤投与時の有害事象発現率は下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）での検討は少数例であるが、海外臨床試験成績を踏まえると小児と成人で大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験及び海外非盲検非対照試験における年齢別の本剤静脈内投与時の有害事象発現率

	国内		海外	
	小児	成人	小児	成人
評価例数	33	13	101	112
有害事象全体	87.9 (29)	100.0 (13)	63.4 (64)	73.2 (82)
発熱	36.4 (12)	23.1 (3)	6.9 (7)	4.5 (5)
浮動性めまい	21.2 (7)	7.7 (1)	2.0 (2)	10.7 (12)
悪心	18.2 (6)	23.1 (3)	1.0 (1)	2.7 (3)
嘔吐	15.2 (5)	15.4 (2)	20.8 (21)	5.4 (6)
傾眠	12.1 (4)	7.7 (1)	9.9 (10)	5.4 (6)
頭痛	9.1 (3)	38.5 (5)	1.0 (1)	8.9 (10)
そう痒症	6.1 (2)	7.7 (1)	7.9 (8)	8.0 (9)
激越	3.0 (1)	0 (0)	3.0 (3)	10.7 (12)
眼振	3.0 (1)	23.1 (3)	16.8 (17)	17.9 (20)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	8.9 (10)
運動失調	0 (0)	15.4 (2)	9.9 (10)	9.8 (11)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、小児（17 歳未満）における年齢の違いにより、本剤の安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1)及び海外臨床試験(参考 5.3.5.2-2: 982-16、参考 5.3.5.2-3: 982-28)における 17 歳未満の小児患者において、年齢区分（小児（2～4 歳、5～11 歳）及び青少年（12～16 歳））別の有害事象発現状況は下表のとおりであり、いずれの年齢区分においても症例数が少なく、比較検討することは困難であるが、国内外とも神経系障害の有害事象が多く認められ、各年齢区分での発現状況に国内外で大きな差異はないと考えることを説明した。

表 小児患者（17 歳未満）を対象とした国内外非盲検非対照試験における本剤の静脈内投与時の有害事象

年齢群	国内第Ⅲ相試験			海外試験		
	2～4 歳	5～11 歳	12～16 歳	2～4 歳	5～11 歳	12～16 歳
評価例数	10	15	8	19	22	11
有害事象全体	90.0 (9)	80.0 (12)	100.0 (8)	52.6 (10)	59.1 (13)	90.9 (10)
眼振	-	-	12.5 (1)	15.8 (3)	18.2 (4)	45.5 (5)
浮動性めまい	-	26.7 (4)	37.5 (3)	5.3 (1)	-	9.1 (1)
運動失調	-	-	-	10.5 (2)	13.6 (3)	18.2 (2)
頭痛	-	6.7 (1)	25.0 (2)	-	4.5 (1)	-
傾眠	10.0 (1)	6.7 (1)	25.0 (2)	10.5 (2)	13.6 (3)	18.2 (2)
発熱	30.0 (3)	33.3 (5)	50.0 (4)	15.8 (3)	-	-
注射部位疼痛	-	6.7 (1)	-	-	4.5 (1)	27.3 (3)
口渇	-	13.3 (2)	-	-	-	-
注射部位血腫	10.0 (1)	6.7 (1)	-	-	-	-
悪心	10.0 (1)	13.3 (2)	37.5 (3)	-	-	-
嘔吐	20.0 (2)	20.0 (3)	-	26.3 (5)	18.2 (4)	18.2 (2)
そう痒症	-	13.3 (2)	-	10.5 (2)	22.7 (5)	9.1 (1)
紅斑	10.0 (1)	6.7 (1)	25.0 (2)	-	-	-
白血球増加	-	26.7 (4)	37.5 (3)	-	-	-
C 反応性蛋白増加	-	13.3 (2)	50.0 (4)	-	-	-
血中ブドウ糖増加	-	26.7 (4)	12.5 (1)	-	-	-
血圧低下	20.0 (2)	13.3 (2)	37.5 (3)	-	-	-
血中アルブミン減少	20.0 (2)	20.0 (3)	-	-	-	-
総蛋白減少	20.0 (2)	20.0 (3)	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	10.0 (1)	26.7 (4)	-	-	-	-
赤血球数減少	10.0 (1)	26.7 (4)	-	-	-	-
ヘマトクリット減少	10.0 (1)	20.0 (3)	-	-	-	-
白血球分画異常	10.0 (1)	20.0 (3)	12.5 (1)	-	-	-
尿中ケトン体陽性	20.0 (2)	6.7 (1)	-	-	-	-
低血圧	-	-	-	10.5 (2)	4.5 (1)	-
呼吸困難	-	-	12.5 (1)	5.3 (1)	-	-
肝機能異常	-	13.3 (2)	25.0 (2)	-	-	-

発現率 (%) (発現例数)

-: 発現せず

機構は、本剤は米国において小児に対する投与は承認されておらず、米国以外の承認国（英国等）における小児での適応年齢は 5 歳以上とされていることから、本邦での本剤の投与対象を 2 歳以上の小児と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国では 1996 年 8 月に成人に対する適応が承認された際に Phase IV Commitment として、小児を対象とした臨床試験の実施が求められたため、海外 982-28 試験（参考 5.3.5.2-3）を実施し、1998 年 12 月に小児適応に関する申請を行ったが、1999 年 10 月に本剤の小児に対する適応は承認できない旨の通知が発出されており、その理由として 2 歳未満の新生児又は幼児における薬物動態及び安全性に懸念があることが主因と考えられること、2010 年 8 月時点で、FDA は Written Request³⁷⁾ において本剤の小児試験を進める必要性を指摘しているが、米国の承認取得者であるファイザー社では臨床試験を実施する計画はないことを説明した。また申請者は、欧州において本剤の投与対象が 5 歳以上とされた経緯について、欧州における本剤の申請時には、5 歳未満の患者における試験成績が存在しなかったことから、5 歳以上の制限が設けられたことを説明した上で、欧州当局（European Medicines Agency）の Pediatric Working Party³⁸⁾ では 5 歳未満のデータの必要性が指摘されたことから、乳幼児を含む小児領域への適応拡大への関心の高さが窺えることを説明した。

その上で申請者は、本邦における本剤の開発について、2006 年 7 月 28 日に開催された第 9 回未承

³⁷⁾ Written Requests Issued: Approved Active Moieties to which FDA has issued a Written Request for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 08/11/2010
(<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm050002.htm>)

³⁸⁾ EMEA Assessment of the paediatric needs epilepsy. September 20, 2006 (Doc. Ref.: EMEA/377174/2006)

認薬使用問題検討会議において、特に末梢血管の確保の難しい小児や高齢者に対して PHTNa 注射剤による注射部位の疼痛や軟部組織損傷の問題を解決するために本剤の開発が要望されたことに伴い、2 歳未満の小児では PHTNa 注射剤を投与した場合の半減期が長く個体間のバラツキが大きいことが報告されていること（Loughnan PM et al, *Arch Dis Child*, 52: 302-309, 1977）を踏まえ、本剤の開発対象を 2 歳以上として、2008 年 8 月より臨床試験を開始し、その結果、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、2 歳以上の小児に関する薬物動態、安全性及び有効性は、年齢により大きな影響を受けないと考えられたこと、海外で実施された 982-28 試験（参考 5.3.5.2-3）と比較しても特に大きな差異は認められず、安全性上大きな問題はないと考えられたことから、本剤の投与対象として 2 歳以上の小児を設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）における本剤の有効性及び安全性に関して、十分に検討されていないと考えるものの、2 歳以上の患者における本剤の薬物動態に年齢による影響は大きくなく（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響について」の項参照）、各年齢区分において有害事象の発現プロファイルに大きな差異は認められていないと考えるが、本剤の投与対象を 2 歳以上とすることの是非については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。なお、本剤の年齢別の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ことが必要と考える。

（4）効能・効果について

1) てんかん発作治療

機構は、てんかん発作の治療に関する申請時効能・効果は「てんかん重積状態（けいれん重積状態を含む）、てんかん発作頻発状態」とされているが、「てんかん発作頻発状態」を記載することの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、「てんかん発作頻発状態」について、国内の小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）（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）、2005.3.27 版, Version 8.2）において、重積状態とは別に、発作と発作の間には意識が回復するが、発作が一日のうちに数回～数十回「頻発」する病態があり、重積状態に準じた対応が必要であると記載されており、「てんかん重積状態」と「てんかん発作頻発状態」の両疾患が区別されていることを説明した。また申請者は、海外では「てんかん発作頻発状態」に対する治療法として、てんかん重積状態と同じ方法が推奨されていること（Mitchell WG, *Epilepsia*, 37(Suppl 1): S74-80, 1996、Bebin EM, *J Child Neurol*, 13(Suppl 1): S23-26, discussion S30-32, 1998）、類薬の PHTNa 注射剤（アレビアチン[®]注）では効能・効果として「急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合」が記載されており、てんかん発作頻発状態を含むと考えられること、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1）において、てんかん発作頻発状態に対しても有効性及び安全性が確認されたことを踏まえ、申請時には「てんかん発作頻発状態」を効能・効果に含めたことを説明した。しかしながら申請者は、その適切性について再度検討した結果、現時点では「てんかん発作頻発状態」が国内外で明確に定義されていないと考えられること、効能・効果に「てんかん発作頻発状態」と記載することにより、類薬と異なる効能・効果を有すると誤解される可能性があることから、効能・効果に「てんかん発作頻発状態」を記載することは適切ではないと考えることを説明した。一方で申請者は、PHTNa 注射剤（アレビアチン[®]注）では、てんかん発作頻発状態に使用できると考えられることから、本剤の効能・効果に「てんかん発作頻発状態」を設定しない場合、本剤は「てんかん発作頻発状態」等では使

用できないと解釈され、医療現場での混乱が懸念されることから、「効能・効果に関する使用上の注意」の項に「てんかん重積状態に準じて治療を行う必要がある場合には、てんかん重積状態に移行する恐れのある患者（てんかん発作頻発状態）に限定すること」を記載することが適切と考えることを説明した。

機構は、てんかん発作の治療に対する効能・効果に「てんかん重積状態（けいれん重積状態を含む）」を記載することの適切性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」に「けいれん重積状態」が含まれることは理解するものの、医療現場では「てんかん重積状態」と「けいれん重積状態」との関係が十分理解されておらず、本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」と記載した場合、けいれん重積状態が含まれるか否かという混乱が生じる可能性が否定できないことから、申請時には、効能・効果として「てんかん重積状態（けいれん重積状態を含む）」と設定したことを説明した。しかしながら申請者は、効能・効果における記載の適切性について再度検討した結果、「けいれん重積状態」は「てんかん重積状態」に含まれること、効能・効果に「てんかん重積状態（けいれん重積状態を含む）」と記載した場合、「てんかん重積状態」と記載している類薬では、「けいれん重積状態」は含まれないと誤解される可能性があることから、効能・効果は「てんかん重積状態」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、てんかん重積状態には、てんかん以外の原因によるけいれん重積状態も含まれる旨を記載することが適切と考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「てんかん発作頻発状態」及び「けいれん重積状態」に対しても本剤の使用が可能であることを記載することが適切と考えることを説明した。

機構は、現時点において、国内外で明確な定義がされていない「てんかん発作頻発状態」を添付文書に記載することにより、類薬と異なる効能・効果を有すると誤解される可能性もあることから、「てんかん発作頻発状態」を効能・効果として設定することは適切ではないと考える。また、「てんかん重積状態」には、けいれん性重積状態及び非けいれん性重積状態が含まれることは、教科書等にも記載されている基礎的な疾患概念であることから、添付文書において「てんかん重積状態にはけいれん重積状態が含まれる」旨の記載をする必要はなく、現場での混乱を懸念するのであれば、疾患概念を適切に理解し、普及させるような資料を作成の上、関連学会等と協力して周知すべきと考える。以上を考慮すると、機構は、てんかん発作の治療に係る効能・効果については、「てんかん重積状態」とすることが適切と考えるが、具体的な効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の項の記載については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

2) てんかん発作抑制

機構は、てんかん発作の発現抑制に係る申請時効能・効果は「脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作（けいれん発作を含む）の予防及び治療」とされているが、その適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作には、術後又は頭部外傷後 1 週間以内に発現する早期発作と 1 週間を越えた時期に発現する晩期発作があり、早期発作では最初の 24 時間における発症率が最も高く、そのうち 1 時間以内の発作が全体の発作回数の約半数を占めることが報告されており（杉山健ら, *神経外傷*, 21: 165-168, 1998, De Santis A et al, *Epilepsia*, 43: 175-182, 2002）、これらの発作を予防するには、早期に治療域血中濃度を確保可能な抗けいれん薬の静脈内投与が適切と考えられることを説明した。また申請者は、国内外の教科書及びガイドライン等で、意識

障害（頭部外傷等）時のてんかん発作に対し、PHT は早期発作に有効とされていること、脳外科手術に伴うてんかん発作に対して、メタ解析（Temkin NR, *Epilepsia*, 42: 515-524, 2001）では、いずれも開頭手術患者を対象に、PHT の静脈内投与に限定した解析が行われ、脳外科手術後の早期発作に対する有効性が確認されているが、コクランレビュー（Tremont-Lukats IW, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2: CD004424, 2008）及び米国神経学会ガイドライン（Glantz MJ et al, *Neurology*, 54: 1886-1893, 2000）では、PHT の脳外科手術後の早期発作に対する有効性が確認されておらず、その要因として採用された文献では PHT が経口投与されていたこと等が考えられること、PHT の静脈内投与に限定したメタ解析（Temkin NR, *Epilepsia*, 42: 515-524, 2001）では、脳外科手術後の早期発作に対する有効性が示されていることを踏まえると、本剤は PHT のプロドラッグであり、PHT と同等の有効性を示すと考えられることから、本剤の意識障害（頭部外傷等）時の早期発作のみならず、脳外科手術後の早期発作の予防及び治療においても、有効性を示すと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、申請時には、本剤の効能・効果として「脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作（けいれん発作を含む）の予防及び治療」と設定したことを説明した。

しかしながら申請者は、本効能・効果の適切性について再度検討した結果、けいれん発作はてんかん発作に含まれると考えられることから、記載を削除することが適切と判断したこと、本剤は効能により用法・用量が異なることから、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）の患者がてんかん重積状態になった場合には、てんかん重積状態に対する用法・用量を選択する必要があること、本効能・効果に「治療」を含めることにより臨床現場で混乱が生じる可能性があることから、「治療」を削除し、「脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の予防」に変更することを説明した。また申請者は、てんかん発作の出現が疑われなくてもてんかん発作の予防に本剤が漫然と使用される懸念があることから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、てんかん発作の出現が疑われる場合に限定して使用する旨を記載すること、てんかん発作の出現が疑われる場合を一律に規定することは困難であり、最終的には個々の患者の原因疾患、手術部位又は受傷部位、患者の状態から医師が判断するものと考えられることを説明した。

機構は、脳外科手術に伴うてんかん発作の発現抑制に対する本剤の投与時期について、申請者に説明を求めた。

申請者は、術後早期に発現する発作を予防するためには、術後速やかに有効成分を治療域血中濃度に到達させることが重要であり、本剤の血漿中半減期（平均 0.2～0.3 時間）並びに PHT の血漿中半減期（平均 10.7～28.9 時間）及び有効血漿中濃度持続時間を考慮すると、全身麻酔下ではてんかん発作が発現しないことから、術後の発作発現を予防するために、術中及び術後に投与することが適切と考えること、PHTNa 注射剤（アレビアチン[®]注）の添付文書において、術前の投与について記載はなく、術中及び術後投与については記載されていることから、本剤でも術中及び術後に投与することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の効能・効果について、「脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制」とすることが適切と考えるが、てんかん発作の発現が疑われる場合がどのような場合かは明確ではないことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、てんかん発作の発現が疑われる場合に限定して使用すると記載を行うことは適切ではないと考える。なお、最終的な記載については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

3) 経口 PHT 製剤からの切り替え

機構は、経口 PHT 製剤からの切り替えに係る申請時効能・効果は「フェニトインの経口投与が不可

能又は不適切である場合」とされているが、その適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、PHT の経口投与によりてんかん発作がコントロールされている患者において、合併症等の手術や嘔吐、下痢等により PHT を経口投与できない場合には、血漿中 PHT 濃度低下によるてんかん発作の発現を回避するため、非経口的に PHT を投与することが必要と考えられることを説明し、PHTNa 注射剤に関する使用実態調査（日本てんかん学会薬事委員会，*てんかん研究*, 27: 51-58, 2009）においては、約 6 割の医師が、経口 PHT 製剤を服用している患者が何らかの理由で経口投与をできなくなった場合に、PHTNa 注射剤の静脈内投与を行うと回答されていることを説明した。また申請者は、海外においては、PHT の経口投与ができない場合に、本剤を短期間投与できるとされており、当該患者では、他の効能・効果と異なる用法・用量が設定されていることも踏まえると、経口 PHT 製剤からの切り替えについて個別に効能・効果として設定する必要があると考え、申請時には「フェニトインの経口投与が不可能又は不適切である場合」を設定するとともに、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、具体的事例を記載したことを説明した。しかしながら申請者は、本効能・効果について再度検討した結果、当初設定した効能・効果は疾患名ではないため、「フェニトインの経口投与でコントロールされているてんかん患者で、フェニトインの経口投与が不可能又は不適切となった患者」と設定し、効能・効果に関連する注意の項において、PHT の経口投与が不可能又は不適切な場合の具体的な事例は削除することを説明した。

機構は、本効能・効果について、PHT の経口投与が不適切である患者は明確に定義されていないことから、「フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法」とすることが適切と考えるが、具体的な効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の項の記載については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(5) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、てんかん重積状態の治療では、成人及び小児ともに、海外の教科書等では第 1 選択薬としてロラゼパム又はジアゼパム、発作が抑制されない場合には、第 2 選択薬として PHTNa 注射剤又は本剤の投与が推奨されること（Editors of Merck Manual: Neurologic disorders, Seizure disorders, *Merck Manual 18th edition*, Goldman L et al, *Cecil Textbook of Medicine 23rd Edition*, 2676-2687, 2007）、PHTNa 注射剤又は本剤が第 2 選択薬として位置付けられている理由として、効果発現までの時間が遅いが、効果持続時間が長く呼吸抑制や中枢神経系の抑制が少ないことが挙げられていること（The Status Epilepticus Working Party, *Arch Dis Child*, 83: 415-419, 2000）を説明した。さらに申請者は、国内においては、日本神経学会によるガイドラインでは第 1 選択薬としてジアゼパム、発作が持続する場合には第 2 選択薬として PHTNa 注射剤、第 1 又は第 2 選択薬のオプションとしてフェノバルビタールが推奨されていること（日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編，*てんかん治療ガイドライン 2010*, 医学書院, 2010）、小児に対しては第 1 選択薬としてジアゼパム、第 2 選択薬としてミダゾラム、第 3 選択薬として PHTNa 注射剤の投与が推奨されていること（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）から、本剤はてんかん重積状態に対し第 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。

また申請者は、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の予防について、海外のガイドライン（The brain trauma foundation, *J Neurotrauma*, 17, 549-553, 2000）では、頭部外傷後最初の 1

週間はハイリスク患者に対して、てんかん発作予防のために PHT を投与することが治療のオプションの一つとなっており、それ以降の抗てんかん薬の投与は推奨されていないこと、国内のガイドライン（日本神経外傷学会, *神経外傷*, 29(suppl), 1-51, 2006）では早期てんかんは脳損傷を増悪させるため、抗てんかん薬で予防することが望ましく、抗てんかん薬には脳保護作用があるため、脳損傷がある場合は積極的に使用することが望ましいとされており、使用薬剤として PHT、カルバマゼピン、ゾニサミド及びフェノバルビタールが用いられることが多いとされていることを説明した。なお、脳外科手術後のてんかん発作予防のためのガイドラインについては、国内外とも見いだせなかったが、脳外科手術後における抗てんかん薬予防投与の有効性を検討した試験成績のメタ解析（Temkin NR, et al, *N Engl J Med*, 323, 497-502, 1990）では、使用された薬剤は PHT が 5 試験と最も多く、それ以外ではカルバマゼピン及びバルプロ酸が各 1 試験であったことを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦におけるてんかん重積状態及び脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制に対し、新た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た。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。

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）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、治験実施計画書からの逸脱（妊娠検査の未実施）が認められたが、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、てんかん重積状態、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制及びフェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に対し、本剤はフェニトインと同様の有効性が示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断しており、てんかん患者の治療に新たな治療の選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の効能・効果及び投与対象年齢については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、本剤の用法・用量及び投与速度別の有効性及び安全性、各年齢層におけ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引き続き検討することが必要と考える。

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 23 年 5 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ホストイン静注 750 mg
〔一 般 名〕	ホスフェニトインナトリウム水和物
〔申 請 者 名〕	ノーベルファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 6 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の効能・効果及び用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、本剤の投与対象を 2 歳以上とすることに関する機構の考え方については専門協議で支持されたことから、本剤の用法・用量を成人又は 2 歳以上の小児とするよう申請者に指示し、申請者は了承した。

また機構は、本剤の効能・効果について、審査報告（1）において検討したとおり、① てんかん重積状態、② 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制及び③ フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法とすることが適切とする機構の考え方について、専門協議でも支持されたことから、本剤の効能・効果を上記のように修正するとともに、フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法については、投与対象となる患者を適切に選択するため、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインが経口投与不可能となった場合にのみ投与することを記載するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

（2）製造販売後調査について

機構は、てんかん重積状態、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制、フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法の患者を対象として、患者背景（性別、年齢、使用目的、てんかん発作の種類等）別の有効性及び安全性、前治療薬及び併用薬別の有効性及び安全性、投与量及び投与速度別の本剤の有効性及び安全性、維持投与時の有効性及び安全性、血中濃度と有効性及び安全性の関係、神経系有害事象、心血管系有害事象、そう痒症関連有害事象及び注射部位有害事象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記について検討するため、てんかん重積状態では 400 例以上、脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制については 1000 例以上、フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法については 50 例以上を対象として製造販売後調査を実施することを説明し、1 症例あたり投与前後 5 日間を観察期間とすること、経口抗てんかん薬から本剤、本剤から経口抗てんかん薬への切り替え時の有効性及び安全性についても検討すること、年齢別の有効性及び安全性については、各年齢別の症例数を設定し検討する予定であること、本剤及び併用抗てんかん薬の血中濃度についても収集し、検討する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の① てんかん重積状態、② 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制及び③ フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に対する有効性及び安全性を確認するとともに、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。

(3) 製剤の有効期間について

機構は、GMP 適合性調査において、本剤の保管品（製造後 31 ヶ月）の目視検査で微粒子が認められたことに関連する指摘が行われていることから、微粒子生成に係る検討内容を説明するとともに、製剤の有効期間の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該微粒子がバイアルから抽出したガラスフレークであることを等にて確認したことを説明した上で、20 年以降に製造された本剤 ロットの保管品について微粒子の発現状況を調査したところ、有効期間（製造後 24 ヶ月）を過ぎた ロットのうち ロット（それぞれ 及び ヶ月保存品）で目視可能な微粒子の生成が認められたものの、有効期間内の ロットでは認められていないこと、国内臨床試験で使用した ロットの残余サンプル全数について目視検査を実施したところ、ガラスフレークの生成は認められていないことを説明し、欧米において本剤は 19 年の製造承認以降、有効期間を 24 ヶ月として市販されていること等も勘案すると、製剤の有効期間を 24 ヶ月と設定することは可能と考えることを説明した。なお申請者は、全バイアルに対して注射剤の不溶性異物検査に準拠した目視による微粒子確認試験を実施するとともに、全ロットの保管品について経時的な微粒子生成が認められないか確認する予定であることを説明した上で、使用するバイアルの変更等も含め、より高品質の製剤を提供できるよう更なる検討を行う計画であることを説明した。

機構は、以上について了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
47	7	本薬及び PHT の分子量は	ホスフェニトインナトリウム及び PHT の分子量は
50	10～11	維持投与が実施された 20 例における	てんかん発作治療例で維持投与が実施された 20 例における
53	9～10	国内第 I 相試験 (5.3.1.2-1) ではいずれの薬剤でも軽度であったが、	国内第 I 相試験 (5.3.1.2-1) ではいずれの薬剤でも軽度～中等度であったが、

IV. 総合評価

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、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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]

1. てんかん重積状態
2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

[用法・用量]

1. てんかん重積状態

初回投与

ホスフェニトインナトリウムとして 22.5 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 3 mg/kg/分又は 150 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与

ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5 mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制

初回投与

ホスフェニトインナトリウムとして 15～18 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与

ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5 mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの 1 日投与量の 1.5 倍量を、1 日 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。