

再審査報告書

令和2年3月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ノーベルバル静注用 250 mg
有 効 成 分 名	フェノバルビタールナトリウム
申 請 者 名	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① <u>新生児けいれん</u> ② てんかん重積状態
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① <u>初回投与：フェノバルビタールとして、20 mg/kg を静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。</u> <u>維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5 mg/kg を1日1回静脈内投与する。</u> ② フェノバルビタールとして、15～20 mg/kg を1日1回静脈内投与する。
承 認 年 月 日	①② 平成20年10月16日
再 審 査 期 間	① <u>10年</u> ② 6年
承 認 条 件	なし
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果、用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ノーベルパール静注用 250 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握
調査方法	連続調査方式
対象患者	新生児けいれん患者
実施期間	平成 21 年 2 月～平成 23 年 8 月
目標症例数	200 例
観察期間	本剤初回投与から維持投与を含めて本剤の投与終了後 1 週間程度
実施施設数	85 施設
収集症例数	343 例
安全性解析対象症例数	329 例
有効性解析対象症例数	299 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 5.2% (17/329 例) で、承認時までの国内臨床試験の 60.0% (6/10 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。

器官別大分類別の主な副作用（2 例以上発現）の発現割合は、臨床検査が 2.7% (9/329 例) と最も高く、次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害 1.2% (4/329 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 0.6% (2/329 例) であった。基本語別の主な副作用（2 例以上発現）の発現割合は、血圧低下が 1.2% (4/329 例) と最も高く、次いで呼吸抑制、C-反応性蛋白増加各 0.6% (2/329 例) であった。国内臨床試験（10 例）における主な副作用は呼吸抑制（3 例）、酸素飽和度低下（2 例）であり、本調査においても呼吸抑制等が認められたが、発現割合は臨床試験と比較して高くはなかった。

また、本調査における投与区分別の副作用の発現状況は、初回投与後が 10 例 (3.0%、10/329 例)、追加投与後が 2 例 (1.5%、2/133 例) 及び維持投与後が 5 例 (3.3%、5/153 例) であった。呼吸抑制、血圧低下、低血圧等の呼吸、循環抑制に関する副作用は、追加投与後の血圧低下（1 例）、維持投与後の無気肺（1 例）を除き、いずれも初回投与後の発現であった。なお、本調査において重篤な副作用が 2 例に 2 件（無呼吸及び低血圧各 1 件、いずれも初回投与後）認められたが、いず

れも既知の副作用で、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 156 例 246 件（既知・重篤：61 例 88 件、未知・重篤：38 例 47 件、未知・非重篤：79 例 111 件）であった。感染症症例はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 111 例に 159 件認められ、主な副作用（基本語で総数 3 件以上）は表 2 のとおりであった。これら未知の副作用については、情報が不十分であり、本剤との明確な因果関係が認められないこと等より、現時点では「使用上の注意」の改訂は必要ないと判断した。

表 2 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	111	159	39	48	79	111
感染症および寄生虫症	5	5	3	3	2	2
肺炎	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	12	15	1	1	11	14
脱水	5	5	0	0	5	5
神経系障害	17	17	8	8	9	9
筋緊張低下	3	3	0	0	3	3
けいれん発作	5	5	1	1	4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	12	7	9	3	3
誤嚥性肺炎	7	7	7	7	0	0
胃腸障害	12	13	3	3	9	10
ストレス潰瘍	4	4	0	0	4	4
舌根沈下	4	4	2	2	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	14	14	5	5	9	9
疼痛	3	3	0	0	3	3
分泌物分泌	3	3	0	0	3	3
臨床検査	38	55	6	8	32	47
血中アルブミン減少	3	3	0	0	3	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3	1	1	2	2
血中乳酸脱水素酵素増加	3	3	1	1	2	2
C-反応性蛋白増加	5	5	0	0	5	5
薬物濃度増加	5	5	0	0	5	5
脳波異常	4	4	4	4	0	0
ヘモグロビン減少	5	5	0	0	5	5
赤血球数減少	4	4	0	0	4	4
白血球数増加	6	6	2	2	4	4

MedDRA/J version (21.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本剤投与による新生児けいれんの発作の程度の推移を勘案し、調査担当医師により「有効、無効、判定不能」の 3 区分で有効性が評価され、有効性解析対象症例（299 例）から「判定不能」例（23 例）を除いたときの「有効」例の割合を有効率とした。その結果、本調査における有効率は 94.2%（260/276 例）であった。新生児けいれんを有する患児 10 例を対象に、臨床所見に基づくけ

いれんの有無を主要評価項目として実施された承認時までの臨床試験の結果は全例で「著効」であった。評価方法、患者背景等が異なるため比較は困難であるが、本調査における本剤の有効性に臨床上の問題点はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した措置報告は2件、研究報告は36件（安全性：34件、有効性：5件、3件重複）であった。これらの措置報告及び研究報告の概要を表3に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表3 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局が抗てんかん薬による自殺念慮及び自殺企図のリスクに関して医療関係者に警告を発したことに関する措置報告（平成21年1月） ② カナダにおいてフェノバルビタール錠（60 mg）で規格含量以上の錠剤が発見されたため、カナダ保健省が消費者に対して緊急通報を発したことに関する措置報告（平成21年7月）
研究報告	① 有効性に関する研究報告（5件） ② 薬物相互作用に関する研究報告（3件） ③ 重篤な皮膚障害に関する研究報告（6件） ④ 妊娠中曝露による先天異常や副作用に関する研究報告（6件） ⑤ 有害事象のメカニズムに関する研究報告（5件） ⑥ その他、安全性に関する研究報告（14件）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上