

再審査報告書

令和2年6月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ホストイン静注 750 mg
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	- 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
承 認 の 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。 - 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。 - 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。 - 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。
承 認 年 月 日	平成23年7月1日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、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

ホストイン静注 750 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～表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査－てんかん重積状態－の概要

使用成績調査－てんかん重積状態－（以下、「てんかん重積調査」）	
目的	てんかん重積状態に本剤を使用した患者における使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録連続調査方式
対象患者	てんかん重積状態に対し、本剤が使用された患者
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 27 年 3 月
目標症例数	400 例以上
観察期間	本剤投与開始 5 日前から投与終了 5 日後まで
実施施設数	107 施設
収集症例数	447 例
安全性解析対象症例数	447 例
有効性解析対象症例数	431 例
備考	

表 2 使用成績調査

－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－の概要

使用成績調査－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－（以下、「発現抑制調査」）	
目的	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本剤を使用した患者における使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録連続調査方式
対象患者	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のために、本剤が使用された患者
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 27 年 3 月
目標症例数	1,000 例以上
観察期間	本剤投与開始 5 日前から投与終了 5 日後まで
実施施設数	138 施設
収集症例数	1,171 例
安全性解析対象症例数	1,170 例
有効性解析対象症例数	1,127 例
備考	

表 3 使用成績調査

－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－の概要

使用成績調査－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－（以下、「代替療法調査」）	
目的	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を行った患者を対象に本剤を使用した患者における使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録連続調査方式
対象患者	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を行った患者に対し、本剤が使用された患者
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 29 年 3 月

目標症例数	50 例以上
観察期間	本剤投与開始 5 日前から投与終了 5 日後まで
実施施設数	18 施設
収集症例数	45 例
安全性解析対象症例数	45 例
有効性解析対象症例数	34 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：てんかん重積調査

本調査における副作用発現割合は 6.7% (30/447 例) であり、てんかん患者及びてんかん重積状態患者を対象とした承認時までの国内第Ⅲ相試験の副作用発現率 69.2% (18/26 例) と比較して高くはなかった。

発現した主な副作用（基本語で 2 例以上）を表 4 に示すが、承認時までの臨床試験、本調査ともに同様な傾向であり、主に血圧低下及び器官別大分類で神経系障害に属する事象（傾眠等）が認められた。

表 4 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合%）
全体	30 (6.7)
血圧低下	6 (1.3)
落ち着きのなさ	3 (0.7)
傾眠	3 (0.7)
徐脈	2 (0.4)
低血圧	2 (0.4)
肝機能異常	2 (0.4)

MedDRA/J version (22.0)

4.2 使用成績調査：発現抑制調査

本調査における副作用発現割合は 2.9% (34/1,170 例) であり、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相試験の副作用発現割合 52.4% (11/21 例) と比較して高くはなかった。

発現した主な副作用（基本語で 3 例以上）を表 5 に示す。承認時までの試験では血圧低下が副作用発現割合の上位で、本調査では肝機能障害に関する事象が上位であったが、肝機能障害関連の副作用については承認時より添付文書に記載し注意喚起済みである。

表 5 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合%）
全体	34 (2.9)
肝機能異常	12 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.4)

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)
-----------------------	---------

MedDRA/J version (22.0)

4.3 使用成績調査：代替療法調査

本調査における副作用発現割合は 6.7% (3/45 例) であり、発現した副作用は、傾眠、血圧異常及び血小板数減少が各 1 例（いずれも非重篤）であった。承認時までの国内臨床試験では、本効能を対象とした試験は行われておらず比較はできないが、本調査で発現した副作用の種類及び発現割合等から判断して特段の問題はないと考える。

4.4 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、添付文書の「使用上の注意」から予測できない（未知）・重篤 53 例 85 件、「使用上の注意」から予測できる（既知）・重篤 126 例 174 件、未知・非重篤 40 例 59 件であった。感染症報告はなかった。

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」から予測できない副作用は 85 例 145 件（このうち重篤な副作用は 54 例 86 件）であり、主な副作用（基本語で総数 3 件以上）を表 6 に示す。原疾患や併用薬等他の要因の影響が考えられる症例、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係が不明である症例等であることから、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用に留意して情報収集に努めることとする。

表 6 「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	85	145	54	86	40	59
神経系障害	15	23	11	16	7	7
てんかん重積状態	3	3	3	3	0	0
痙攣発作	6	6	2	2	4	4
心臓障害	11	13	11	13	0	0
洞結節機能不全	3	3	3	3	0	0
肝胆道系障害	3	4	3	4	0	0
劇症肝炎	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9	4	4	5	5
薬物相互作用	3	3	1	1	2	2
臨床検査	43	55	19	22	27	33
血圧低下	5	5	5	5	0	0
抗痙攣剤濃度減少	3	3	0	0	3	3
脳波異常	4	4	3	3	1	1
薬物濃度減少	11	11	0	0	11	11
傷害・中毒および処置合併症	7	7	3	3	4	4
各種物質毒性	5	5	3	3	2	2

MedDRA/J version (22.0)

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：てんかん重積調査

有効性は、判定基準（てんかん重積状態が消失した、又は、発作回数が 50%以上減少したもの）

を基に、調査担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」の3区分で評価され、判定不能症例（14例）を除いた症例における「有効」症例数の割合を有効率とした。その結果、本調査の有効率は94.5%（394/417例）であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験での初回投与日における本剤投与前後、初回投与前後2日間での発作消失又は50%以上の発作回数減少を認めた症例の割合は、それぞれ64.0%（16/25例）、65.4%（17/26例）であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

5.2 使用成績調査：発現抑制調査

有効性は、判定基準（本剤投与前に発作なしの場合は、本剤投与開始から5日後までの間に1回も発作がなかったもの、本剤投与前に発作ありの場合は、本剤投与前後のてんかん発作の頻度、けいれん性又は非けいれん性の別、種類を考慮したとき、本剤による予防効果が認められたもの）を基に、調査担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」の3区分で評価され、判定不能症例（29例）を除いた症例における「有効」症例数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98.2%（1,078/1,098例）であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験では、初回投与前後7日間において、投与前後ともにてんかん発作が認められなかった症例の割合は66.7%（14/21例）で、てんかん発作の消失又は減少が認められた症例の割合は28.6%（6/21例）であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

5.3 使用成績調査：代替療法調査

有効性は、判定基準（本剤投与前後のてんかん発作の頻度、けいれん性又は非けいれん性の別、種類を考慮したとき、本剤によりてんかん発作が減少したか、又は、変わらなかったもの）を基に、調査担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」の3区分で評価され、判定不能症例（4例）を除いた症例における「有効」症例数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100%（30/30例）であった。

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5件、研究報告は4件であった。それらの概要を表7に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国添付文書が改訂され、ホスフェニトインナトリウム注射剤の投与速度に関連した心血管系リスク等が追記されたとの情報（2件） ② 海外提携企業の企業中核データシートが改訂され、妊婦や授乳婦へのフェニトインの曝露による胎児の発達又は形成不全が発現すること等が追記されたとの情報（2件） ③ 仏医薬品安全庁が、抗てんかん薬の妊娠中の曝露による奇形のリスクに関して医療従事者に注意喚起を行ったとの情報（令和元年5月）
------	---

研究報告	① フェニトイン誘因性重症薬疹が薬物代謝酵素 CYP2C9*3 を持つ患者で起こる可能性が示唆されたとの研究報告（平成 27 年 12 月） ② 本剤を投与した患者における副作用発現頻度を後方視的に調査した研究報告（平成 28 年 2 月） ③ 本剤はフェノバルビタール（以下、「PB」）等比べて意識抑制作用が少ないことが示唆されたとの研究報告（平成 28 年 6 月） ④ 本剤及び PB の有効性、安全性、至適血中濃度到達率を後方視的に比較検討した研究報告（平成 28 年 6 月）
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