

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 7 月 28 日

医薬品名	フォスフェニトイン（米での販売名：Cerebyx、英での販売名：Pro-Epanutin）
概要	抗てんかん薬（注射剤）
対象疾病	てんかん重積症他
外国承認状況	米国（全般性のもてんかん重積症、脳外科手術時のてんかんの予防及び治療、他のフェニトイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合の短期投与）、 英国（間代性強直性のもてんかん重積症、脳外科手術又は頭部外傷時のてんかんの予防及び治療、経口フェニトイン投与が不可能又は禁忌の場合の代替）
<p>[対象疾病について]</p> <p>てんかんは、大脳皮質細胞の過剰な異常放電によって、多彩な中枢神経症状が発作的に反復する慢性の症候群である。てんかんに苦しむ成人および小児は世界中で 5,000 万人にも及んでいるといわれ、本邦でも約 100 万人が罹患している（日本てんかん協会）。てんかんの発作がコントロールできないと、発作の際に外傷を受ける危険性がある、学校生活も含めた日常生活上の制限を受ける等の問題があるのみならず、いじめなどの精神的な苦痛も経験することになる。発作が持続するけいれん重積においては生命の危険が存在する。また、発作を反復することで、てんかんが難治化することも知られている。以上のように、てんかんは日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、発作をコントロールすることはきわめて重要である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>フォスフェニトインは、フェニトインのプロドラッグであり、静脈内・筋肉内投与後、速やかに血中・組織中でフェニトインへと代謝され効果を発揮する。</p> <p>フェニトインは水に難溶性であるため、静注用製剤には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が添加され pH12 に調整されている。このフェニトイン静注製剤は、急速な投与による心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあることが知られている。また組織障害性が強く、静脈炎を起こすために、末梢血管確保の難しい小児に対する使用は容易ではない。フォスフェニトインは、静脈炎をおこさず、血圧低下等も軽く、フェニトインに比べて投与しやすいと言われている。このために、米国の多くの施設では、実質的に、痙攣重積症の標準的治療薬のひとつとして小児及び成人に使用されるようになっている（The Treatment of Epilepsy. 14th ed.）。</p> <p>米国添付文書には、loading dose（15-20mg PE [phenytoin- equivalent] /kg）としてフォスフェニトインを 150 mg PE /min で静脈内投与した場合とフェニトインを 50 mg/min で静脈内投与した場合の、投与部位における認容性を比較した二重盲検比較試験の結果が掲載されている（実施時期不明）。投与部位の痛みと灼熱感、フェニトイン群（22 例）では 90% に認められたのに対し、フォスフェニトイン群（90 例）ではわずか 9% であり、投与中断の頻度はフェニトイン群 67% に対してフォスフェニトイン群 21%、平均投与時間はフェニトイン群 44 分に対してフ</p>	

オスフェニトイン群 13 分であった。フォスフェニトイン群での投与中断の多くは、全身性の灼熱感、掻痒、知覚異常によるものであった。

米国では小児におけるフォスフェニトインの安全性は確立していないとされているが、英国においては 5 歳以上の小児に対して承認されており、フォスフェニトイン静脈内投与後の小児 PK データが成人と同様であったことから、PK データから予測された小児用量が添付文書に記載されている。

FDA は、フォスフェニトインの小児治験についての **Written Request** を発出ししており、また EMEA の **Paediatric Working Party** も 5 歳未満の小児への適応拡大が必要であると考えている (**Assessment of the Paediatric Needs: Epilepsy, 2005 年 12 月**) ことから、本剤の小児科領域における必要性の高さが示唆される。

〔検討結果〕

本剤はフェニトインのプロドラッグであり、フェニトインと比較して安全性プロファイルに勝るとされており、米国の多くの施設では標準的治療薬のひとつとして小児及び成人に使用されるようになってきている。末梢血管への刺激性がなく循環動態への影響が少ない等の安全性プロファイルと、より短時間での投与が可能であることは、点滴の確保が困難な小児にとっては非常に重要である。筋肉内投与も可能である。これらの点から総合的に判断すると、医療上の重要性は高いと判断する。対象疾患としては、てんかん重積症のみならず、海外で承認されている、1) 脳外科手術及び頭部外傷時のてんかんの予防及び治療、2) 経口フェニトイン製剤を含む他のフェニトイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合の投与の適応も必要であると考えられる。国内における本剤の治験が早急に開始されるよう検討すべきである。