

(別添様式 1 - 1)

未承認薬の要望

要 望 者	日本てんかん学会	
優 先 順 位	5 位 (全 12 要望中)	
医 薬 品 名	成 分 名	ホスフェニトインナトリウム
	販 売 名	米国 : Cerebyx、英国 : Pro-Epanutin
会 社 名	Pfizer (販売は、米国は Eisai、仏国は Keocyto)	
承 認 国	米国、英国、仏国、独国等 22 カ国 (独国は未発売)	
効能・効果	米国 : Cerebyx [®] 1) 全般けいれん性てんかん重積状態のコントロール 2) 脳外科手術に伴う発作の予防及び治療 3) 短期間、経口フェニトインの代替 英国 : Pro-Epanutin [®] 1) 強直間代 (大発作) 性てんかん重積状態のコントロール 2) 脳外科手術及び/又は頭部外傷に伴う発作の予防及び治療 3) 経口フェニトイン投与が不可能及び/又は禁忌である場合の代替	
用法・用量	ホスフェニトインの海外における用量は、添付文書、教科書、ガイドライン等の原文では、いずれもフェニトイン当量に換算して記載してあるが、本資料ではホスフェニトイン量 (換算しない量) として記載した。 1. 負荷投与量 (投与速度) a) てんかん重積状態 米国 : 成人 22.5~30mg/kg (150~225mg/分) 英国 : 成人 22.5mg/kg (150~225mg/分)、小児 22.5mg/kg (3~4.5mg/kg/分) b) 緊急でない場合 米国 : 成人 15~30mg/kg (150mg/分以下) 英国 : 成人 15~22.5mg/kg (75~150mg/分)、小児 15~22.5mg/kg (1.5~3mg/kg/分) 2. 維持投与量 (投与速度) 米国成人 6~9mg/kg/日 (225mg/分以下)、英国成人 6~7.5mg/kg/日 (75~150mg/分)、英国小児 6~7.5mg/kg/日 (1.5~3mg/kg/分)	

文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性の評価	(1) 無作為化比較試験等の公表論文（論文ごと） ①「CEREBYX」（ホスフェニトイン米国添付文書 2002 年 6 月改定版） ホスフェニトインの有効性を検証した報告は見当たらない。本剤は、体内ですみやかにかつ完全にフェニトインに変換されることから有効性及び安全性（投与局所を除く）は当量のフェニトイン静脈内投与時と同じと考えられている。 ホスフェニトイン 1800mg（フェニトイン 1200mg 当量）を 150～225mg/分で静脈内投与したときの血漿中遊離フェニトイン濃度は、フェニトイン 1200mg を 50mg/分で投与した場合と同等であることが検証されている。 有効性については、参考としてフェニトインで検討された結果を以下に提示した。 ②Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowman AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mandani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. N Engl J Med 1998;339(12):792-798 全般性てんかん重積状態患者を対象に、5 年間かけてランダム化二重盲検法により次の 4 薬剤を投与し、比較検討した。(a) ジアゼパム (0.15mg/kg) 投与後、フェニトイン (15mg/kg) 投与する群（ジアゼパム・フェニトイン投与群とする）、(b) ロラゼパム (0.1mg/kg) 投与群、(c) フェノバルビタール (15mg/kg) 投与群、(d) フェニトイン (18mg/kg) 投与群 全般性てんかん重積状態が確認され、治験に組み入れられた 570 例の患者のうち、518 例のデータが解析の対象として組み入れられた。明らかな全般性てんかん重積状態と診断された患者は 384 例であった。このグループにおける各薬剤の有効率は、ロラゼパム投与で 64.9%、フェノバルビタール投与で 58.2%、フェニトイン・ジアゼパム投与で 55.8%、フェニトイン投与で 43.6%であった。2 群間比較において、ロラゼパムはフェニトインに比して有意に優れていた (P=0.002)。ITT 解析結果 (570 例) については、4 群間に有意差は認められなかった。投与後 12 時間中に発現したけいれんの再発、副作用発現率、投与後 30 日時点の評価については、4 群間で差は認められなかった。 ③Temkin NR, Dikmen SS, et al.: A randomized double-blind study of
-------------------------------------	---

	phenytoin for prevention of post-traumatic seizures. N Engl J Med 1990;323:497-502. Post-traumatic epilepsy (PTE)を発症しやすい患者（皮質挫傷、硬膜下、硬膜外あるいは脳内血腫、陥没骨折、穿通性頭部外傷、外傷後 24 時間以内にけいれんを認めた患者及び Glasgow Coma Scale でスコア10 以下）404 例を対象に、二重盲検法によりフェニトイン（受傷から 24 時間以内に 20mg/kg を静注、その後経口投与可能となった時点で経口に切り替え）とプラセボを 1 年間投与し、観察した。その結果、図 2 に示すとおり、受傷後 7 日以内の PTE は、フェニトイン群でプラセボ群に比し有意（Cox regression model : $p < 0.001$）に減少し、相対リスクは 0.27 と計算された。ただし、8 日以降では有意差は認められなかった。 (2)教科書等（標準的治療としての記載のあるものごと） てんかん重積状態に関するいずれの教科書においても、標準的治療（通常、第 2 選択薬）としてホスフェニトイン及び／又はフェニトインが記載されている。 • Harrison's Internal Medicine 16th ed. • CECIL Essential of Medicine 6th ed. • Merck manual 18th ed. • The treatment of epilepsy :principles and practice.4th ed. • Epilepsy A Comprehensive Textbook. • NCNP 小児神経科診断・治療マニュアル (3)peer-review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと） Cochran library 2009 で「fosphenytoin status spilepticus」を Key word に検索したが、ヒットする文献はなかった。フェニトインに関する総説等は、以下の通りである。 ①Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2005, Issue 4. てんかん重積状態に対するフェニトインの有効性については、ジアゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、フェニトイン、フェノバルビタールのメタアナリシスを行い、ロラゼパムが最も優れていた。この中で、フェニトインについては、ジアゼパムとの併用で、ロラゼパムと有意差がなかったこと（相対リスク 95%CI : 0.56-1.13）、フェノバルビタールと有意差がなかったこと（相対
--	--

	リスク 95%CI : 0.57-1.06) を明らかにしている。 ② Temkin NR, : Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. Epilepsy Currents 2002;2(4):105-7. 脳外科手術時の抗てんかん薬によるけいれん発作の予防効果を、プラセボ又は無治療のコントロール群と比較検討した6つの試験の結果をメタアナリシスによりレビューした。この結果、フェニトインでは、受傷後1週間の相対リスクが0.56 ($p < 0.01$) と、44%の抑制が認められた。しかしながら、晩期てんかん発作の抑制効果を検討したメタアナリシスでは、11%の抑制がみられたのみであった。 (4) 学会又は組織・機構の診療ガイドライン (ガイドラインごと) ① てんかん重積状態 欧米及び国内のガイドラインは概ね一致しており、成人及び小児高年齢ではロラゼパム注を第1選択薬とし、フェニトイン又はホスフェニトインを第2選択薬としている。フェニトイン又はホスフェニトインの投与量は、それぞれ 20mg/kg、30mg/kg を推奨している。発作が続く場合には、さらにフェニトイン又はホスフェニトインをそれぞれ 5~10mg/kg、7.5~15mg/kg を投与するとしている。以下に、標準的療法として記載されているガイドラインを示す。 • Manno EM. New management strategies in the treatment of status epilepticus. Mayo Clin Proc. 2003;78(4):508-18. • The Status Epilepticus Working Party: The treatment of convulsive status epilepticus in children. Arch Dis Child 2003;83:415-9. • Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA 1993;270:854-9. • DeLorenzo RJ. Status epilepticus - Concepts in diagnosis and treatment -. Semin Neurol. 1990;10(4):396-405. • 日本神経学会治療ガイドライン てんかん治療ガイドライン 2002 VII. てんかん重積状態の治療. 臨床神経学. 2002;42(6):557-97. 27) ② 脳外科手術、頭部外傷に伴うけいれん発作の予防 (The brain trauma foundation. The American Association of Neurological Surgeon. The Joint section on neurotrauma and critical care. Role of antiseizure prophylaxis following head injury. J Neurotrauma 2000;17:549-553.) 米国神経外科学会のガイドラインでは、受傷後1週間に限ってフェニトイン又はカルバマゼピンを推奨しているが、ホスフェニト
--	--

	インの記載はない。 (5) (1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価 てんかん重積状態における治療の選択肢として、フェニトインは複数の二重盲験比較試験等により、その有効性・安全性が明らかにされている。一方、ホスフェニトインは体内で速やかにフェニトインに変換されるプロドラッグであることから、その有効性についてあらためて検証された報告はない。しかしながら、フェニトインと同様の有効性を示すことは公知である。従って、海外では、てんかん重積状態、脳外科手術及び頭部外傷時のてんかん発作の予防及び治療、並びに経口フェニトイン製剤の短期代替として、米国、英国、フランス等で承認されており、10年以上の使用経験を有している。また、てんかん重積状態に対しては、セシル、メルクマニュアルなどの教科書及び欧米の治療ガイドラインにおいて第2選択薬としてフェニトインと併記され、推奨されている。 (6) 追加すべき試験の種類とその実施方法案 ホスフェニトインは体内ですみやかに、かつほぼ 100%フェニトインに変換されることが欧米人において確認されているが、日本人においてもフェニトインと同等の生物学的利用率や、欧米人と類似の薬物動態を示すことの検討が必要であろう。また、国内で既に承認されているフェニトイン注射剤の用法・用量は海外における用法・用量との差異が大きいことから、日本人患者における本剤の安全性を確認することも必要である。また、本剤の有効性の検証は必要ないと考える。 なお、既に国内では上記観点からの治験が開始されている。
医療上の必要性に係る基準への該当性	1. 適応疾病の重篤性：(ア) 致死的な疾患 てんかん重積状態は、てんかん以外の種々の原因によっても起こる重篤で救急対応が必要な疾患である。てんかん重積状態の原因にはてんかん患者での抗てんかん薬の服薬中断のほか、様々の急性疾患、慢性疾患があり、急性疾患としては、熱性疾患、中枢神経感染症(髄膜炎、脳炎、脳症)、頭部外傷、低酸素症、低血糖、薬物中毒(特にコカイン)等、慢性疾患としては、脳卒中、脳腫瘍、脳性まひ等がある。神経学的後遺症は20～40%発生することが報告されており、一般に年齢が低いほど後遺症が高率に発現するとされている。また、てんかん重積状態の持続は、神経学的後遺症

	を残すだけでなく、高死亡率につながる。てんかん重積状態の死亡率は、米国Richmondにおける前方視的に2年間調査した疫学研究によると全体で22% (高齢者で38%、成人で14%、小児で2.5%)、であり、これまでの研究から3～35%と考えられている。以上の如く、てんかん重積状態が持続すれば、生命の危機に陥る可能性があるだけでなく、脳障害の後遺症が起こる危険性も高まるため、救急の集中治療が必要とされる。 また、脳外科手術又は頭部外傷時てんかん発作は、術後又は受傷後直ちに発生する直後てんかん、7日以内の早期に発症する早期てんかんと、8日目以降に発症する晩期てんかんに分類され、早期てんかんは、脳虚血を誘発し、脳浮腫を増強し、脳実質ヘルニア、意識障害・麻痺などを増強させ患者の回復を遅延させるだけでなく予後に重大な影響を及ぼす。また、術後及び外傷後に発症するてんかん発作は重積状態に移行することもあり、生命を脅かす危険に繋がる。従って、脳外科手術及び頭部外傷時、発作リスクの高い患者では抗てんかん薬による発作回避が重要である。 2. 医療上の有用性：(ウ) 欧米における標準的療法 フェニトインの静注用製剤は、てんかん重積状態の治療においてジアゼパムの効果持続時間の短さを補い、他の治療薬で抑制後の維持療法や他剤無効例に対する選択肢として用いられる有用な薬剤である。また、脳外科手術及び頭部外傷時、発作リスクの高い患者では抗てんかん薬による発作回避が重要であり、経口投与が可能になるまでの期間は静注薬が使用され、意識低下を来さないことからフェニトインが選択されることが多い。しかしながら、フェニトインは、水に難溶性であるため pH12 に調整した強アルカリ性の注射薬であり、注射部位に疼痛、発赤、腫脹等の炎症を生じたり、血管外漏出による重度の壊死が起こることが報告されている。また、血管外漏出が明らかでなくても purple glove syndromeと言われる注射部位から遠位部に重度の皮膚の変色、浮腫、疼痛が生じることがある。そのためフェニトインは慎重に投与することが求められており、特に血管確保が難しい小児、高齢者等に対しては、注意が必要である。 従って、フェニトイン静注用製剤の安全性上の欠点を改善した本剤は、てんかん重積状態の治療において、医療上の必要性は高いと考える。
--	---