



技術資料

エピレス[®]錠

技術資料

エピレス®錠

Contents.

目次

■ はじめに	p.01
■ 有効成分	p.01
■ 製剤	p.01
■ 薬理作用	p.02
■ 薬物動態	p.02
■ 毒性試験	p.05
■ 安全性試験	p.06
■ 臨床試験	p.06
■ 参考文献	p.09
■ 製品概要	p.10

■ はじめに

犬の特発性てんかんは、繰り返す発作を特徴とする脳疾患で、犬における重要な神経疾患のひとつです。反復する発作を放置すると、神経細胞の長時間の過剰興奮によって神経細胞死(興奮毒)が生じ、発作性二次性脳損傷により死に至る危険性があります。そのため、抗てんかん薬を毎日服用することで発作の頻度および重症度を低減させる必要があります。

ゾニサミドは、脳内神経伝達部位に作用し、Naチャンネル及び低濃度作動性Caチャンネルを阻害することにより、神経細胞の過剰な興奮を抑制して抗てんかん作用を発揮します。

このたび、共立製薬はゾニサミドを有効成分とする新たな抗てんかん薬「エピレス®錠」を動物用医薬品として承認取得しました。

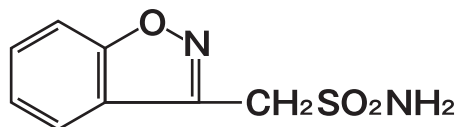
- ◇エピレス®錠は犬の特発性てんかんの治療に有用な動物用医薬品です。
- ◇エピレス®錠は臨床試験において有効性と安全性が検証されています。
- ◇エピレス®錠はモニタリングを通して個体毎に投与量を調整します。

■ 有効成分

一般名：ゾニサミド (Zonisamide)

化学名：1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide

構造式：



化学式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

■ 製剤

製品名	成分・分量 / 性状	錠径(mm)	錠厚(mm)
エピレス錠 10mg	1錠中ゾニサミド10mg 白色～微黄白色の円板状の錠剤(素錠)	7.0～7.2	2.3～2.5
エピレス錠 20mg	1錠中ゾニサミド20mg 黄色の円板状の錠剤(素錠)	7.0～7.2	2.3～2.5
エピレス錠 40mg	1錠中ゾニサミド40mg 淡紅色の円板状の錠剤(素錠)	7.0～7.2	2.3～2.5
エピレス錠 80mg	1錠中ゾニサミド80mg 緑色～黄緑色の円板状の錠剤(素錠)	8.0～8.2	2.8～3.0

「エピレス錠」には犬の嗜好性を高めるためメープルフレーバーを配合している。

■ 薬理作用

神経細胞の過剰興奮抑制

脳内神経伝達部位に作用し、Naチャンネル及び低濃度作動性Caチャンネルを阻害することにより神経細胞の過剰興奮を抑制し、てんかんの焦点活性や過剰興奮の伝播を抑制することで抗てんかん作用を発揮する。

神経保護作用

フリーラジカルスカベンジャーであるMnSOD(マンガンスーパーオキシドディスムターゼ)を発現増加させることで神経保護作用を示す。

セロトニン増加作用

セロトニンを分解する働きを持つモノアミン酸化酵素(MAO)の活性を阻害することで、セロトニンを増加させる。

■ 薬物動態

吸収(犬)

エピレス錠を14日間非絶食条件下でそれぞれ8mg/kg/回を1日2回、16mg/kg/回を1日1回投与し、血清中濃度(トラフ値)を経時的に測定したところ、投与4~5日で定常状態に達し、1日2回投与の方が高値を示した(図1)。

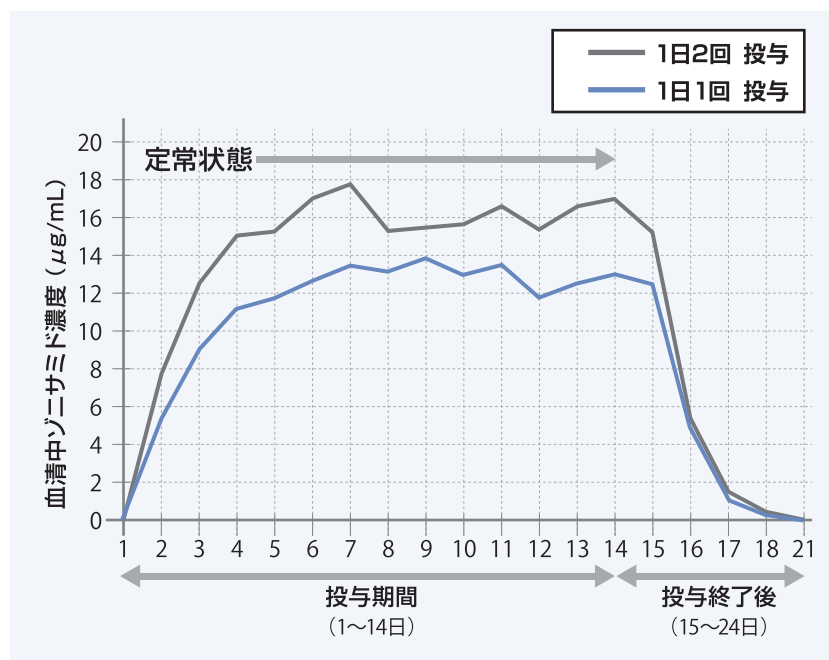


図1. 1日2回、1日1回投与時の血清中ゾニサミド濃度(トラフ値)の推移(各群n=12)
共立製薬社内資料

線形性(犬)

エピレス錠を非絶食条件下でそれぞれ20、40、80、160mg/boby 単回投与し、経時的に血清中ゾニサミド濃度(トラフ値)を測定したところ、ゾニサミドの吸収性は用量によく相関して上昇することが示された(図2)。

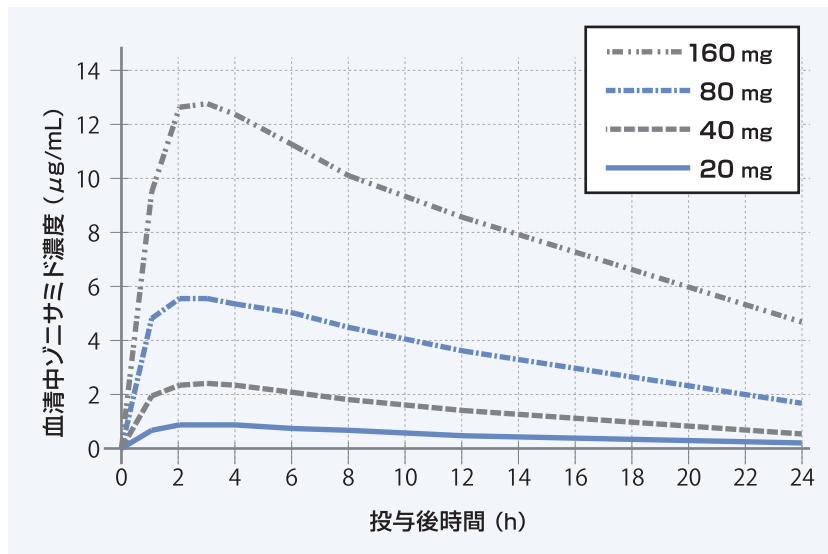


図2. 投与量別の血清中ゾニサミド濃度の推移(各群n=12)
共立製薬社内資料

血清中及び脳脊髄液中の濃度(犬)

エピレス錠を非絶食条件下でそれぞれ5、15mg/kg/回を1日2回、3ヵ月間投与し、投与期間終了後の血清中及び脳脊髄液中のゾニサミド濃度(トラフ値)を測定したところ、概ね投与量に比例して上昇が認められた(表1)。

表1 エピレス錠3ヵ月投与後の血清中及び脳脊髄液中のゾニサミド濃度(トラフ値)(各群n=4)

投与量	5.0mg/kg/回×2回/日	15.0mg/kg/回×2回/日
血清中 ゾニサミド濃度 (μg/mL)	10.1±2.3 (7.2~12.3)	33.0±5.5 (29.6~41.2)
脳脊髄液中 ゾニサミド濃度 (μg/mL)	5.4±2.6 (1.7~7.1)	20.7±10.6 (7.1~32.4)

(): 個体値

共立製薬社内資料

分布¹⁾(ラット)

[¹⁴C]ゾニサミド投与後の組織中放射能分布は、投与3時間後に各臓器とも最も高値を示し、96時間後にはほぼすべての臓器から消失したが、赤血球中では消失の遅延がみられた。

排泄¹⁾(犬)

[¹⁴C]ゾニサミド20mg/kg投与後、83%が尿中に、17%が糞中に排泄され、主排泄経路は尿中排泄であった。

代謝²⁾ (犬)

ゾニサミドは主に肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。
 [14C]ゾニサミド投与後の主排泄経路である尿中の放射活性をみると、未変化体ゾニサミド(UD)が主に検出され、その他、代謝物として開環体抱合体(MII)、水酸化体抱合体(MIV)、グルクロン酸抱合体(MI)、カルボキシル体(MV)が認められた(図3)。

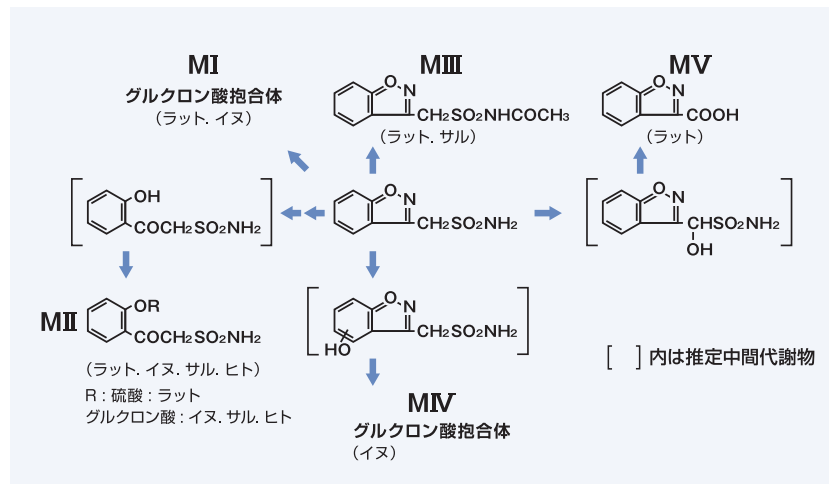


図3. ゾニサミドの推定代謝経路

食事による影響 (犬)

エピレス錠を絶食、非絶食条件下でそれぞれ8.0mg/kg単回投与し、ゾニサミドの血清中濃度を経時的に測定したところ、明らかな食事の影響は認められなかった(図4)。

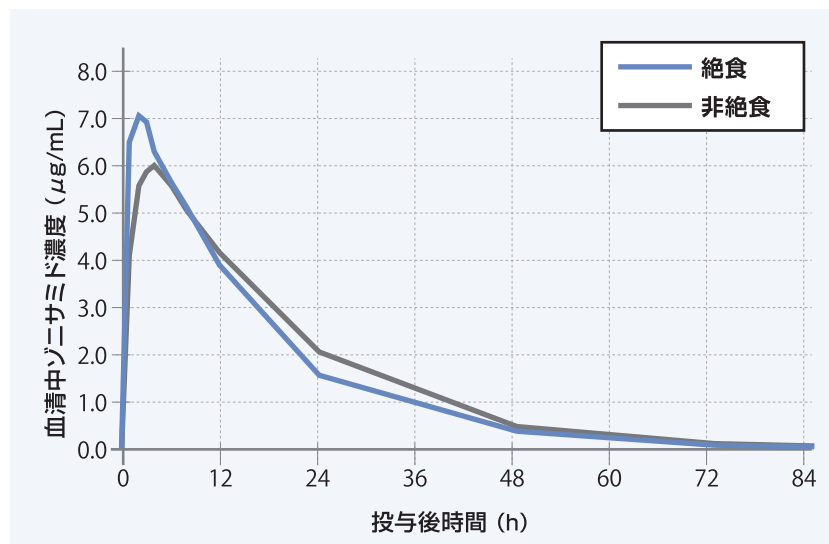


図4. 絶食または非絶食条件下における血清中ゾニサミド濃度の推移(各群n=20)

また、投薬時の薬物学的パラメーターは表2の通りである。

表2 エピレス錠投与後の薬物学的パラメーター(n=40)

Cmax(μg/mL)	Tmax(h)	T1/2(h)	AUC(μg・h/mL)
7.085±0.793	2.3±1.4	10.71±1.86	130.2±22.6

共立製薬社内資料

■ 毒性試験

各試験において、ゾニサミドを経口投与し一般臨床観察、血液検査、病理学的検査を行い毒性量を検討した(表3、4)。

表3 急性・亜急性・慢性毒性試験

試験項目	急性毒性試験 ³⁾	慢性毒性試験 ⁴⁾
動物種	犬	犬
投与期間	単回投与	1年間投与
投与量	1000mg/kg	10、30、75mg/kg/日
結果	LD ₅₀ 1000mg/kg	無影響量 10mg/kg/日 無毒性量 30mg/kg/日 毒性量 75mg/kg/日: 体重減少、食欲低下、血中ALPの高値、アルブミンの低値、肝臓重量の増加、肝細胞の腫大・空胞化、腎重量の増加、膀胱粘膜のうっ血

表4 生殖発生毒性試験

試験項目	妊娠前及び妊娠初期投与試験 ⁵⁾	器官形成期投与試験 ⁶⁾
動物種	ラット	犬
投与期間	交配15日前～妊娠7日まで	妊娠6日～15日まで
投与量	20、60、200mg/kg/日	10、30、60mg/kg/日
結果	60mg/kg/日: 体重減少、食欲低下、黄体数・着床数の減少 200mg/kg/日: 性周期の乱れ、生存胎仔数の減少	30mg/kg/日: 心室中隔欠損、騎乗大動脈・大動脈の狭窄など 心大血管奇形、脾臓の低形成・異形成、胸骨の異常 60mg/kg/日: 尾の異常、胸腺の低形成・異形成

■ 安全性試験

エピレス錠をビーグル犬に対し、初期投与の上限である5.0mg/kg/回（初期投与量 n=4）、15mg/kg/回（投与量上限 n=4）、30mg/kg/回（投与量上限の2倍 n=3）をそれぞれ1日2回、3ヵ月間経口投与し、一般臨床観察、血液検査、病理検査を実施し安全性を検討した。

結果

初期投与量群では変化は認められなかったが、投与量上限群、投与量上限の2倍群では四肢や頭部等の部分的震え、運動失調、食欲低下、アルブミンの低値が認められたが、いずれも散発的かつ一過性な変化であった。
血液検査、病理検査においては異常は認められなかった。

共立製薬社内資料

■ 臨床試験

特発性てんかんと診断された犬68頭に対して、エピレス錠を24週間投与しその有効性と安全性を検討した。

対象

特発性てんかんと診断された犬：臨床症状（発作）が3ヵ月に2回以上の頻度で認められ、かつCTまたはMRIによる頭蓋内の画像診断で器質変化が認められない68症例

方法

初期投与量として2.5～5.0mg/kg /回を1日2回食事と共に経口投与し、投与期間中の発作、副作用の発現に応じて増量/減量における投与方法及び投与用量（表5、6）に従い、投与量を変更した。

表5 初期投与量と増量方法

体 重	初期投与量 (2.5～5.0mg/kg BID)	増量1回目 (5.0～10.0mg/kg BID)	増量2回目 (7.5～15.0mg/kg BID)
2.0～4.0kg未満	10mg BID	20mg BID	30mg BID
4.0～8.0kg未満	20mg BID	40mg BID	60mg BID
8.0～16.0kg未満	40mg BID	80mg BID	120mg BID
16.0～32.0kg未満	80mg BID	160mg BID	240mg BID
32.0～64.0kg未満	160mg BID	320mg BID	480mg BID

表6 減量方法

体 重	現在の投与量 (7.5～15.0mg/kg BID)	減量1回目 (5.0～10.0mg/kg BID)	減量2回目 (2.5～5.0 mg/kg BID)
2.0～4.0kg未満	30mg BID	20mg BID	10mg BID
4.0～8.0kg未満	60mg BID	40mg BID	20mg BID
8.0～16.0kg未満	120mg BID	80mg BID	40mg BID
16.0～32.0kg未満	240mg BID	160mg BID	80mg BID
32.0～64.0kg未満	480mg BID	320mg BID	160mg BID

有効性の評価

有効性の評価は64症例を対象に、投与前6週間と投与12~24週後における6週間の発作頻度が50%未満まで低減された犬を有効と判定した。

▶ 投与量

試験期間中のエピレス錠の投与量をみると、開始時は $3.78 \pm 0.81 \text{ mg/kg}$ 、投与後12~18週では $5.39 \pm 2.91 \text{ mg/kg}$ 、投与後18~24週では $5.57 \pm 3.30 \text{ mg/kg}$ であった(図5)。

なお、プロトコルにおいては減量方法も設定されているが、全症例が初期投与量の維持または増量であった。

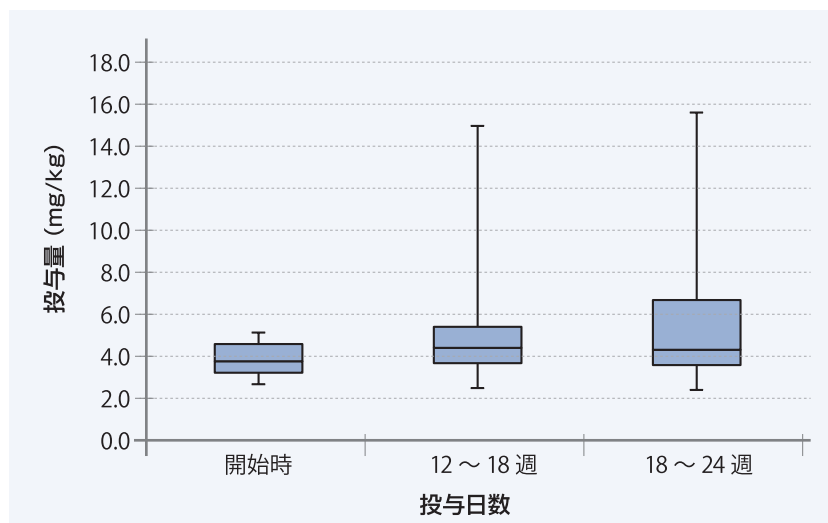


図5 エピレス錠投与量の変化
共立製薬社内資料

▶ 発作回数

投与前後の発作頻度は、投与前6週間では 3.44 ± 1.98 回であったが、投与後12~18週の6週間では 0.32 ± 0.89 回、投与後18~24週の6週間では、 0.30 ± 0.76 回まで低下した(図6)。

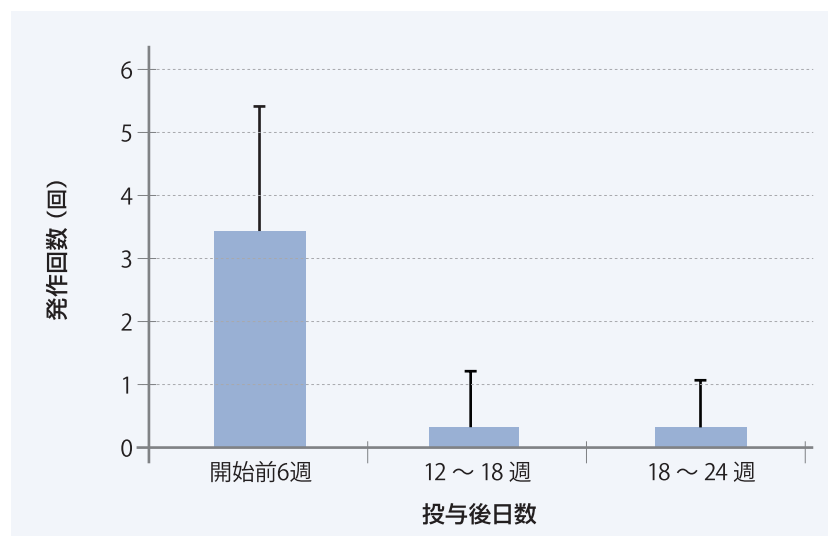


図6 エピレス錠投与前後の発作回数
共立製薬社内資料

▶ 発作型別の有効率

発作型別の有効率をみると、全般発作では、強直間代発作が92.3%、強直発作が95.0%、間代発作が100%であった。焦点性発作(部分発作)では、運動発作が100%、感覚発作が100%、二次性全般化発作が100%であった。全般発作(欠神発作)と焦点性発作(運動発作)との併有では100%であった(表7)。全体での有効率は95.3%であり、エピレス錠は犬の「特発性てんかんの発作の低減」に有用であることが確認された。

表7 エピレス錠のてんかん発作型別の有効率 (n=64)

発作型		症例数	有効率 (%)
全般発作	強直間代発作	26	92.3
	強直発作	20	95.0
	間代発作	11	100
	ミオクロニー発作	0	—
	欠神発作	0	—
焦点性発作	運動発作	2	100
	感覚発作	1	100
	二次性全般化発作	3	100
全般/焦点性	欠神発作+運動発作	1	100
総計		64	95.3

共立製薬社内資料

安全性の評価

安全性の評価として、投与期間中に問診、身体検査及び血液検査を実施した。

臨床試験に組み入れられた68症例において、6頭の有害事象が報告され、症状別には嘔吐が3症例、流涎、軟便、食欲低下、興奮、震え、跛行及び活力低下がそれぞれ1症例でみられたが、いずれも一過性かつ軽度で治療・処置を要することなく消失又は軽快した(表8)。

また、血液検査においては異常は認めなかった。

表8 エピレス錠投与期間中に認められた有害事象 (n=68)

有害事象	発現頭数	発現率 (%)
嘔吐	3	4.4
流涎	1	1.5
軟便	1	1.5
食欲低下	1	1.5
興奮	1	1.5
震え	1	1.5
跛行	1	1.5
活力低下	1	1.5

共立製薬社内資料

参考文献

- 1) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*33(II),Nr.7(1983)
- 2) *薬物動態*,Vol.4,No.4,pp.11(411)-18(418),1989.
- 3) *薬理と治療*,Vol.15,No.11,Nov.,pp.11(4337)-20(4346),1987.
- 4) *Fundamental and Applied Toxicology II*,pp.333-342,1988.
- 5) *薬理と治療*,Vol.15,No.11,Nov.,pp.61(4387)-72(4398),1987.
- 6) *薬理と治療*,Vol.15,No.11,Nov.,pp.109(4435)-125(4451),1987.

製品概要

劇 動物用医薬品 指定

エピレス®錠 10mg エピレス®錠 20mg
 エピレス®錠 40mg エピレス®錠 80mg

【効能又は効果】

犬の特発性てんかんに伴う発作の低減

【有効成分】

ゾニサミド (Zonisamide)

エピレス錠 10mg、20mg、40mg 及び 80mg 製剤情報

製品名	性状	錠径 (mm)	錠厚 (mm)	割線	刻印
エピレス錠 10mg	本品 1 錠中 ゾニサミド 10mg 本品は白色～微黄白色の円板状の錠剤 (素錠) である。	7.0～7.2	2.3～2.5	有	有
エピレス錠 20mg	本品 1 錠中 ゾニサミド 20mg 本品は黄色の円板状の錠剤 (素錠) である。	7.0～7.2	2.3～2.5	有	有
エピレス錠 40mg	本品 1 錠中 ゾニサミド 40mg 本品は淡紅色の円板状の錠剤 (素錠) である。	7.0～7.2	2.3～2.5	有	有
エピレス錠 80mg	本品 1 錠中 ゾニサミド 80mg 本品は緑色～黄緑色の円板状の錠剤 (素錠) である。	8.0～8.2	2.8～3.0	無	有

【用法及び用量】

本剤の投与は体重 2.0kg 以上の犬を対象とし、体重 1kg あたり、ゾニサミドとして 2.5～15mg を 1 日 2 回、食餌と共に投与、投与後直ちに給餌、食後直ちに投与、のいずれかで経口投与する。投薬中は 1～6 週間毎を目安に、モニタリングとして臨床症状 (発作又は副作用) の問診、生理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血清中ゾニサミド濃度測定 (定常状態最低血中濃度) を行い、これらを指標に適宜投与量を増減する (下記「初期投与量 (最低投与量)」、「増量/減量」並びに「投与中止・中止時の他剤への変更」参照)。

1) 初期投与量 (最低投与量)

初期投与量として最低投与量 (2.5～5.0mg/kg/回) を 1 日 2 回、食餌と共に投与、投与後直ちに給餌、食後直ちに投与、のいずれかで経口投与する (表 1)。

2) 増量/減量

発作の低減がみられず増量が必要と認められる場合や副作用が発現し減量が必要と認められる場合は、「増量/減量における投与方法及び投与用量」(表 2) を参考に増量又は減量する。投与量の下限は 2.5mg/kg/回 の 1 日 2 回、上限は 15.0mg/kg/回 の 1 日 2 回とする。

投与量の増減後は発作又は副作用について経時的かつ注意深く観察する。また、至適投与量はモニタリングの結果を総合的に判断し個体毎に適宜増減する。

なお、ゾニサミドの治療的有効血中濃度 (定常状態最低血中濃度) の指標は 10～40 µg/mL とする。

3) 投与中止・中止時の他剤への変更

投与量の上限 (15.0mg/kg/回 の 1 日 2 回) でも発作が減少せず、あるいは最低投与量 (2.5～5.0mg/kg/回 の 1 日 2 回) でも副作用が消失せず、本剤の投与継続が好ましくないと判断された場合は、投与を漸減中止して他の抗てんかん薬 (フェノバルビタールあるいは臭化カリウム) に変更する。

表 1 初期投与量 (最低投与量) における投与方法及び投与用量

体重	用量及び投与方法	体重 1kg 当たりの投与用量
2.0kg 以上 4.0kg 未満	10mg を 1 日 2 回 (10mg(1 錠)/回を 1 日 2 回)	2.5～5.0mg/kg/回 1 日 2 回
4.0kg 以上 8.0kg 未満	20mg を 1 日 2 回 (20mg(1 錠)/回を 1 日 2 回)	2.5～5.0mg/kg/回 1 日 2 回
8.0kg 以上 16.0kg 未満	40mg を 1 日 2 回 (40mg(1 錠)/回を 1 日 2 回)	2.5～5.0mg/kg/回 1 日 2 回
16.0kg 以上 32.0kg 未満	80mg を 1 日 2 回 (80mg(1 錠)/回を 1 日 2 回)	2.5～5.0mg/kg/回 1 日 2 回
32.0kg 以上 64.0kg 未満	160mg を 1 日 2 回 (80mg(2 錠)/回を 1 日 2 回)	2.5～5.0mg/kg/回 1 日 2 回

表 2 増量/減量における投与方法及び投与用量

体重	初期投与量 (最低投与量)	増量/減量	体重 1kg 当たりの投与用量
2.0kg 以上 4.0kg 未満	10mg を 1 日 2 回	20mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 30mg を 1 日 2 回	5.0～10mg/kg/回 1 日 2 回
		7.5～15mg/kg/回 1 日 2 回	
4.0kg 以上 8.0kg 未満	20mg を 1 日 2 回	40mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 60mg を 1 日 2 回	5.0～10mg/kg/回 1 日 2 回
		7.5～15mg/kg/回 1 日 2 回	
8.0kg 以上 16.0kg 未満	40mg を 1 日 2 回	80mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 120mg を 1 日 2 回	5.0～10mg/kg/回 1 日 2 回
		7.5～15mg/kg/回 1 日 2 回	
16.0kg 以上 32.0kg 未満	80mg を 1 日 2 回	160mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 240mg を 1 日 2 回	5.0～10mg/kg/回 1 日 2 回
		7.5～15mg/kg/回 1 日 2 回	
32.0kg 以上 64.0kg 未満	160mg を 1 日 2 回	320mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 480mg を 1 日 2 回	5.0～10mg/kg/回 1 日 2 回
		7.5～15mg/kg/回 1 日 2 回	

【使用上の注意】

【一般的注意】

- 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- 本剤は効能・効果において定められた目的にのみ使用すること。
- 本剤の 1 回来院での処方日数は、症状が安定するまでは 1～2 週間分、症状が安定した以降は 4～6 週間分を目安とする。
- 本剤は「初期投与量 (最低投与量)」で使用する製品名と錠剤数 (表 1) 及び「増量/減量」で使用する製品名と錠剤数 (表 2) を参考に、定められた用法・用量を厳守すること。

表 1 初期投与量 (最低投与量) で使用する製品名と錠剤数

体重	用量及び投与方法	製品名と錠剤数
2.0kg 以上 4.0kg 未満	10mg を 1 日 2 回	エピレス錠 10mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
4.0kg 以上 8.0kg 未満	20mg を 1 日 2 回	エピレス錠 20mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
8.0kg 以上 16.0kg 未満	40mg を 1 日 2 回	エピレス錠 40mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
16.0kg 以上 32.0kg 未満	80mg を 1 日 2 回	エピレス錠 80mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
32.0kg 以上 64.0kg 未満	160mg を 1 日 2 回	エピレス錠 80mg(2 錠)/回を 1 日 2 回

表 2 増量/減量で使用する製品名と錠剤数

体重	増量/減量	製品名と錠剤数
2.0kg 以上 4.0kg 未満	20mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 30mg を 1 日 2 回	エピレス錠 20mg(1 錠)/回を 1 日 2 回 又は エピレス錠 10mg(1 錠) + エピレス錠 20mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
		エピレス錠 40mg(1 錠)/回を 1 日 2 回 又は エピレス錠 20mg(1 錠) + エピレス錠 40mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
4.0kg 以上 8.0kg 未満	40mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 60mg を 1 日 2 回	エピレス錠 40mg(2 錠)/回を 1 日 2 回 又は エピレス錠 80mg(1 錠)/回を 1 日 2 回 + エピレス錠 40mg(1 錠)
		エピレス錠 80mg(1 錠)/回を 1 日 2 回 + エピレス錠 80mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
8.0kg 以上 16.0kg 未満	80mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 120mg を 1 日 2 回	エピレス錠 80mg(2 錠)/回を 1 日 2 回 又は エピレス錠 40mg(1 錠) + エピレス錠 80mg(1 錠)/回を 1 日 2 回
		エピレス錠 80mg(2 錠)/回を 1 日 2 回 又は エピレス錠 80mg(3 錠)/回を 1 日 2 回
16.0kg 以上 32.0kg 未満	160mg を 1 日 2 回 (増量) ↓ ↑ (減量) 240mg を 1 日 2 回	エピレス錠 80mg(4 錠)/回を 1 日 2 回 又は エピレス錠 80mg(6 錠)/回を 1 日 2 回
		エピレス錠 80mg(4 錠)/回を 1 日 2 回 又は エピレス錠 80mg(6 錠)/回を 1 日 2 回

【使用者に対する注意】

- ヒトで催奇形性を誘発する薬剤であるため、妊娠している可能性のある女性や妊婦、授乳婦は可能な限り本剤を取り扱わないこと。他に投与できる者がいない場合には、素手では触らず取り扱いは十分注意すること。
- 本剤は主に尿中に排泄されるので、妊娠している可能性のある女性や妊婦、授乳婦は可能な限り本剤を投与された犬の尿の処理を行わないこと。他に処理できる者がいない場合には、素手で触らず処理には十分注意すること。

- (3) ゾニサミドは、脳内のドーパミン増強作用、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害によるセロトニン増加作用を有する。ゾニサミドのドーパミン増強作用及びセロトニン増加作用は、フェネルジンやトラニルシプロミン等 (抗うつ薬) のようなモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤や、その影響をうける成分を有効成分とする薬剤との併用によってさらに増強される。このため、MAO 阻害剤 [フェネルジンやトラニルシプロミン等 (抗うつ薬)] の投与を受けているヒトが本剤を取り扱う場合には、特に注意すること。
- (4) 小児にはこの薬剤を取り扱わないこと。
- (5) 誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- (6) 使用した後、あるいは使用者の皮膚・粘膜に付着したときは、直ちに水洗いすること。

【犬に対する注意】

1. 制限事項

- (1) 5 ヶ月齢未満の犬には使用しないこと。
- (2) 妊娠、授乳中及び繁殖を予定している犬への投与を行わないこと。
- (3) 貧血を呈する犬には投与しないこと。
- (4) 重度の腎不全又は重度の肝障害がある犬には慎重に投与すること。
- (5) ゾニサミドに対して過敏症の既往症を持つ犬への投与は行わないこと。
- (6) ゾニサミドはスルホンアミド基を有することから、スルホンアミド系薬剤 [サルファ剤、SU 剤、炭酸脱水酵素阻害剤 (アセタゾラミド) など] に対して、重篤な副作用又は過敏症の既往症がある犬には慎重に投与すること。

2. 副作用

- (1) 副作用が認められた場合には速やかに獣医師の診察を受けること。
- (2) 本剤の投与により、ときに嘔吐、流涎、軟便、食欲低下、興奮、震え、跛行、活力低下がみられることがある。
- (3) 安全性試験及び毒性試験において以下のような報告がある。
 - 1) 安全性試験において、臨床投与量の上限 (15.0mg/kg/ 回の 1 日 2 回) 以上で、軽度かつ一過性の四肢や頭部等の部分的震え、運動失調、食欲低下、アルブミンの低値がみられた。
 - 2) 反復投与毒性試験において、過剰投与では嘔吐、体重の減少、食欲低下、血中 ALP と総コレステロールの高値、アルブミンの低値、肝臓重量の増加、肝細胞の腫大・空胞化、腎重量の増加傾向、膀胱粘膜のうっ血がみられたとの報告がある。
 - 3) 生殖発生毒性試験において、黄体数及び着床数の減少、性周期の乱れや生存胎仔数の減少、催奇形性や流産が報告されている。
- (4) 本剤の連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、さらに強い発作が発現することがあるので、投与を中止する場合は、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (5) 本剤により、貧血、赤血球及び白血球の減少、血小板の減少が見られることがあるので投与期間中十分に観察を行い、この様な場合には必要に応じ投与中止等の適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

- (1) 本剤と他の抗てんかん薬 (フェノバルビタールあるいは臭化カリウム) を併用する場合、併用中の他の抗てんかん薬を減量又は中止する場合、他の抗てんかん薬から本剤に変更する場合には、慎重に投与すること。
- (2) 脳神経系 (血液脳関門) に関与する MDR 1 遺伝子 (p 糖蛋白) の先天的欠損 (MDR 1 遺伝子変異) を有するコーリー犬系統の犬は、アベルメクチン [フィラリア予防薬 (有効成分: イベルメクチン)] による神経毒性を示すとの報告がある。このため、アベルメクチンに高感受性を示すコーリー犬系統の犬には、慎重に投与すること。
- (3) インターフェロン製剤 (有効成分: インターフェロン)、シクロスポリン製剤 (有効成分: シクロスポリン)、ニューキノロン系抗菌薬 (有効成分: エンロフロキサシン、メシル酸ダノフロキサシン、オルビフロキサシン、マルボフロキサシン) 及びノミ・マダニ駆除剤 (有効成分: スピノサド) の副作用として、てんかん発作や痙攣など神経障害や意識障害が報告されている。このため、前記薬剤と本剤の併用により、てんかん発作や痙攣などの症状の悪化をみることがあるので、慎重に投与すること。また、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 抗生物質 (有効成分: クロラムフェニコール) や合成抗真菌薬 (有効成分: ケトコナゾール) は、本剤が代謝される肝薬物代謝酵素 (CYP2C 及び 3A) を阻害するため、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。このため、クロラムフェニコールやケトコナゾールと本剤を併用する場合には、慎重に投与すること。
- (5) ゾニサミドは、脳内のドーパミン増強作用、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害によるセロトニン増加作用を有する。ゾニサミドのドーパミン増強作用及びセロトニン増加作用は、アミトラスのようなモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤や、その影響をうける成分を有効成分とする薬剤との併用によってさらに増強される。このため、本剤を MAO 阻害剤 (アミトラス) と併用する際は、本剤による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ併用すること。

4. 適用上の注意

- (1) 本剤の投与開始前に、下記事項について飼い主に十分説明し同意を得ること。
『本剤の投与継続が好ましくないと判断した場合は、本剤による単独療法から他の抗てんかん薬との組み合わせによる多剤併用療法に変更するか、本剤の投与を中止して他の抗てんかん薬に切り替える可能性がある。』
- (2) 本剤の投与期間中に、発作あるいは副作用が生じた場合、原則として、その 1 週間以内に来院し、臨床症状 (発作)、副作用の問診、身体検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を行う。発作あるいは副作用により、投与量を増減する場合には、血清中ゾニサミド濃度の測定を行う。また、その 2 週間にも来院し、問診を行ない、血液学的検査並びに血液生化学的検査、血清中ゾニサミド濃度の測定を行う。さらに、至適投与量に到達した後も 1~6 週間毎の経時的なモニタリングを行う。なお、モニタリングの際、問診、身体検査、血液検査 (赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数、ALT、AST、 γ -GTP、クレアチニン、BUN、血中ゾニサミド濃度) について注意深い経過観察を行うことが重要である。
- (3) 本剤の血中濃度は、個体差等によるばらつきが認められるとともに、大型犬ほど高くなる傾向がある。
- (4) 臨床試験において、22kg を超える大型犬に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- (5) 本剤の治療的有効血中濃度 (定常状態最低血中濃度: 10 ~ 40 μ g/ml) 到達時間は、投与開始後約 7 日間を要する。
- (6) てんかん症例では夜間に発作が起こりやすいなど、発作と時間帯の関連を示す報告もある。
このことから、獣医師が、犬の発作が起こりやすい時間帯に合わせて、給餌及び投薬の時間を設定する可能性がある。
- (7) 本剤を投与する前には、犬の健康状態を確認すること。普段と異なる状態を発見した時には、獣医師に投薬の可否について指示を仰ぐこと。
- (8) 本剤を犬に投与する時は、PTP 包装シートから取り出して投与すること。また、PTP 包装シートの誤飲によって硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、PTP 包装シートは犬が誤飲しないよう、適切に廃棄すること。
- (9) 使用期限を過ぎたものは使用しないこと。

【取扱上の注意】

- (1) 錠剤は使用前まで PTP 包装シートから出さないこと。
- (2) 本剤を投与する際、錠剤を割錠しないこと、また、粉砕しないこと。
- (3) 本剤を処分する場合は、処方された動物医療機関に持参し、当該医療機関において処分すること。
- (4) 本剤の PTP 包装シートは、地方公共団体条例等に従って処分すること。

【保管上の注意】

- (1) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (2) 本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。
- (3) 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れ替えないこと。

【その他の注意】

- (1) 獣医師は、獣医師向け解説文書「犬の特発性てんかんの診断と治療」* として
 - 【1】犬の特発性てんかんの診断の概要、【2】犬の特発性てんかん治療の概要、【3】重積の治療手順を、飼い主は、「飼い主様向け医薬品ガイド」* 及び「飼い主様へのお願ひ文書」* を参考に、本剤を使用すること。

* 情報提供: 製造販売業者 共立製薬株式会社

注意—獣医師等の処方箋・指示により使用すること。

【貯法及び有効期間】

1. 室温保存
2. 24 ヶ月 (使用期限は外箱に表示)

【包装】

エピレス錠 10mg : 100 錠 (PTP 包装 10 錠 \times 10 シート)
 エピレス錠 20mg : 100 錠 (PTP 包装 10 錠 \times 10 シート)
 エピレス錠 40mg : 100 錠 (PTP 包装 10 錠 \times 10 シート)
 エピレス錠 80mg : 100 錠 (PTP 包装 10 錠 \times 10 シート)

memo

A series of horizontal dashed lines for writing.





お問い合わせ先

 共立製薬株式会社

東京都千代田区九段南 1-5-10
tel. 03(3264)7556
営業技術部