

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

抗てんかん剤

処方箋医薬品

## ザロンチン<sup>®</sup>シロップ<sup>®</sup>5%

ZARONTIN<sup>®</sup> SYRUP

エトスクシミドシロップ

剤形	シロップ剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1mL 中にエトスクシミド（日局） 50mg を含有
一般名	和名：エトスクシミド（JAN） 洋名：Ethosuximide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2008年6月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 提携：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本 IF は 2014 年 3 月改訂（第 8 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	5
1. 販売名	2	14. その他	5
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	6
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	6
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	6
2. 一般名	2	3. 臨床成績	6
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	6
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	6
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	6
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	6
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	6
7. CAS 登録番号	2	3) 安全性試験	6
8. 患者・病態別試験	6	4) 患者・病態別試験	6
III. 有効成分に関する項目	3	(6) 治療的使用	6
1. 物理化学的性質	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	6
(1) 外観・性状	3	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	6
(2) 溶解性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	7
(3) 吸湿性	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	7
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2. 薬理作用	7
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 作用部位・作用機序	7
(6) 分配係数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	7
(7) その他の主な示性値	3	(3) 作用発現時間・持続時間	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII. 薬物動態に関する項目	8
3. 有効成分の確認試験法	3	1. 血中濃度の推移・測定法	8
4. 有効成分の定量法	3	(1) 治療上有効な血中濃度	8
5. 有効成分の溶解性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	8
6. 有効成分の浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定な pH 域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	8
7. 有効成分の分配係数	4	(4) 中毒域	8
8. 有効成分の溶解性	4	(5) 食事・併用薬の影響	8
9. 有効成分の安定性	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	9
10. 有効成分の溶解性	4	2. 薬物速度論的パラメータ	9
11. 有効成分の溶解性	4	(1) 解析方法	9
12. 有効成分の溶解性	4	(2) 吸収速度定数	9
13. 有効成分の溶解性	4	(3) バイオアベイラビリティ	9
14. 有効成分の溶解性	4	(4) 消失速度定数	9
15. 有効成分の溶解性	4	(5) クリアランス	9
16. 有効成分の溶解性	4	(6) 分布容積	9
17. 有効成分の溶解性	4	(7) 血漿蛋白結合率	9
18. 有効成分の溶解性	4		
19. 有効成分の溶解性	4		
20. 有効成分の溶解性	4		
21. 有効成分の溶解性	4		
22. 有効成分の溶解性	4		
23. 有効成分の溶解性	4		
24. 有効成分の溶解性	4		
25. 有効成分の溶解性	4		
26. 有効成分の溶解性	4		
27. 有効成分の溶解性	4		
28. 有効成分の溶解性	4		
29. 有効成分の溶解性	4		
30. 有効成分の溶解性	4		
31. 有効成分の溶解性	4		
32. 有効成分の溶解性	4		
33. 有効成分の溶解性	4		
34. 有効成分の溶解性	4		
35. 有効成分の溶解性	4		
36. 有効成分の溶解性	4		
37. 有効成分の溶解性	4		
38. 有効成分の溶解性	4		
39. 有効成分の溶解性	4		
40. 有効成分の溶解性	4		
41. 有効成分の溶解性	4		
42. 有効成分の溶解性	4		
43. 有効成分の溶解性	4		
44. 有効成分の溶解性	4		
45. 有効成分の溶解性	4		
46. 有効成分の溶解性	4		
47. 有効成分の溶解性	4		
48. 有効成分の溶解性	4		
49. 有効成分の溶解性	4		
50. 有効成分の溶解性	4		
51. 有効成分の溶解性	4		
52. 有効成分の溶解性	4		
53. 有効成分の溶解性	4		
54. 有効成分の溶解性	4		
55. 有効成分の溶解性	4		
56. 有効成分の溶解性	4		
57. 有効成分の溶解性	4		
58. 有効成分の溶解性	4		
59. 有効成分の溶解性	4		
60. 有効成分の溶解性	4		
61. 有効成分の溶解性	4		
62. 有効成分の溶解性	4		
63. 有効成分の溶解性	4		
64. 有効成分の溶解性	4		
65. 有効成分の溶解性	4		
66. 有効成分の溶解性	4		
67. 有効成分の溶解性	4		
68. 有効成分の溶解性	4		
69. 有効成分の溶解性	4		
70. 有効成分の溶解性	4		
71. 有効成分の溶解性	4		
72. 有効成分の溶解性	4		
73. 有効成分の溶解性	4		
74. 有効成分の溶解性	4		
75. 有効成分の溶解性	4		
76. 有効成分の溶解性	4		
77. 有効成分の溶解性	4		
78. 有効成分の溶解性	4		
79. 有効成分の溶解性	4		
80. 有効成分の溶解性	4		
81. 有効成分の溶解性	4		
82. 有効成分の溶解性	4		
83. 有効成分の溶解性	4		
84. 有効成分の溶解性	4		
85. 有効成分の溶解性	4		
86. 有効成分の溶解性	4		
87. 有効成分の溶解性	4		
88. 有効成分の溶解性	4		
89. 有効成分の溶解性	4		
90. 有効成分の溶解性	4		
91. 有効成分の溶解性	4		
92. 有効成分の溶解性	4		
93. 有効成分の溶解性	4		
94. 有効成分の溶解性	4		
95. 有効成分の溶解性	4		
96. 有効成分の溶解性	4		
97. 有効成分の溶解性	4		
98. 有効成分の溶解性	4		
99. 有効成分の溶解性	4		
100. 有効成分の溶解性	4		

3. 吸 収 .....	9	13. 過量投与 .....	15
4. 分 布 .....	9	14. 適用上の注意 .....	15
(1) 血液－脳関門通過性 .....	9	15. その他の注意 .....	16
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	9	16. その他 .....	16
(3) 乳汁への移行性 .....	10		
(4) 髄液への移行性 .....	10		
(5) その他の組織への移行性 .....	10		
5. 代 謝 .....	10	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	17
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	10	1. 薬理試験 .....	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種 .....	11	(1) 薬効薬理試験 .....	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	11	(2) 副次的薬理試験 .....	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	11	(3) 安全性薬理試験 .....	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	11	(4) その他の薬理試験 .....	17
6. 排 泄 .....	11	2. 毒性試験 .....	17
(1) 排泄部位及び経路 .....	11	(1) 単回投与毒性試験 .....	17
(2) 排泄率 .....	11	(2) 反復投与毒性試験 .....	17
(3) 排泄速度 .....	11	(3) 生殖発生毒性試験 .....	17
7. トランスポーターに関する情報 .....	11	(4) その他の特殊毒性 .....	17
8. 透析等による除去率 .....	11	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	18
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	12	1. 規制区分 .....	18
1. 警告内容とその理由 .....	12	2. 有効期間又は使用期限 .....	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	12	3. 貯法・保存条件 .....	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	12	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	12	5. 承認条件等 .....	18
5. 慎重投与内容とその理由 .....	12	6. 包 装 .....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	12	7. 容器の材質 .....	18
7. 相互作用 .....	12	8. 同一成分・同効薬 .....	18
(1) 併用禁忌とその理由 .....	12	9. 国際誕生年月日 .....	18
(2) 併用注意とその理由 .....	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	18
8. 副作用 .....	13	11. 薬価基準収載年月日 .....	19
(1) 副作用の概要 .....	13	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	19
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	19
(3) その他の副作用 .....	14	14. 再審査期間 .....	19
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	19
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 .....	14	16. 各種コード .....	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	14	17. 保険給付上の注意 .....	19
9. 高齢者への投与 .....	15	<b>XI. 文 献</b> .....	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	15	1. 引用文献 .....	20
11. 小児等への投与 .....	15	2. その他の参考文献 .....	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	15	<b>XII. 参考資料</b> .....	21
		1. 主な外国での発売状況 .....	21
		2. 海外における臨床支援情報 .....	21
		<b>XIII. 備 考</b> .....	25
		その他の関連資料 .....	25

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

てんかんは、慢性に経過する難治性疾患であり、抗てんかん剤を長期使用して、対症的に抑制を図ることが重要である。しかし、一般に抗てんかん剤は眠気、運動失調、発疹、肝機能障害などの副作用を起こすことが多く、また耐薬性を生ずる傾向が強い。副作用を少なくし、耐薬性を小さくすることが課題であった。

本剤は1927年 Sircar により最初に合成され、米国パーク・デービス社（現：ファイザー株式会社）で開発されたコハク酸イミドの誘導体であり毒性、副作用が少なく、耐薬性も生じにくい小発作用の抗てんかん薬として、1964年9月に「ザロンチンシロップ」の販売名で承認された。1975年6月に再評価結果が公表され、効能・効果の表現方法の変更と成人及び小児用量の一部変更を行った。

また、医療事故防止対策として、「ザロンチンシロップ」から「ザロンチンシロップ5%」に販売名変更を申請し、2008年3月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、経口投与により大脳皮質の運動領の異常な興奮による発作を抑制することにより、いろいろな型の小発作に有効である。
- (2) 本剤投与により脳波所見の改善が認められ、また耐薬性が生じにくい。
- (3) 使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として頻度不明であるが、皮膚粘膜眼症候群、SLE 様症状、再生不良性貧血、汎血球減少が報告されている。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ザロンチン®シロップ 5%

#### (2)洋名

ZARONTIN® SYRUP 5%

#### (3)名称の由来

不明

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

エトスクシミド (JAN)

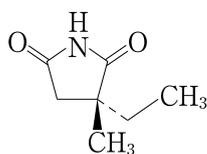
#### (2)洋名(命名法)

Ethosuximide (JAN)

#### (3)ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_7H_{11}NO_2$

分子量 : 141.17

### 5. 化学名(命名法)

(2*RS*)-2-Ethyl-2-methylsuccinimide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CI-366 (治験番号)

### 7. CAS 登録番号

77-67-8

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色のパラフィン状の固体又は粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

## (2) 溶解性

メタノール、エタノール (95)、ジエチルエーテル又は *N,N*-ジメチルホルムアルデヒドに極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

## (3) 吸湿性

該当資料なし

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 48°C

## (5) 酸塩基解離定数

pKa：約 9.3

## (6) 分配係数

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

沸点：129°C

旋光度： $[\alpha]_D^{50}$  1.4703

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

夏季の通常の保存では外観などの変化は認められていない。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「エトスクシミド」による

## 4. 有効成分の定量法

日局「エトスクシミド」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：シロップ剤

販売名	1mL中の有効成分	におい	外観
ザロンチンシロップ5%	エトスクシミド（日局） 50mg	芳香	だいたい色～だいたい赤色澄明 の粘性の液

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH5.0～6.5

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

クエン酸ナトリウム水和物、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、白糖、グリセリン、pH 調節剤、香料、バニリン、エチルバニリン、プロピレングリコール、赤色三号、黄色五号

## (3) その他

該当資料なし

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	5年	褐色ガラス瓶・シュリンク	変化なし

試験項目：外観、pH、含量

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

一部のクレマスチンフマル酸塩シロップ剤との混合で、経時的に混濁し色調の変化を生じることがあり、配合不適とされる。ただし、変化を生じない製剤もある。

## 7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による
- (2)呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

定型欠伸発作（小発作）

小型（運動）発作 [ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）]

### 2. 用法及び用量

エトスクシミドとして、通常成人 1 日 0.45～1.0g を 2～3 回に分割経口投与する。小児は 1 日 0.15～0.6g を 1～3 回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

本剤の一般臨床試験は、15 施設 243 例の患者を対象に実施された。総有効率 66.3%（161/243）で、定型欠伸発作（小発作）、小型（運動）発作、混合小発作に対する有効率は、それぞれ 88.0%（95/108）、36.3%（33/91）、75.0%（33/44）であった<sup>1,2,3</sup>。

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験

該当資料なし

#### (5)検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6)治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

サクシニミド誘導体、トリメタジオン等

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

Cl<sup>-</sup>チャンネルを開口させ、GABA ニューロンなどの抑制性ニューロンの機能を亢進すると考えられている<sup>4)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗痙攣作用

ラットを用い、ペンテトラゾール(95mg/kg 皮下投与)により誘発した間代性痙攣発作に対して、125mg/kg (経口)の用量で筋痙攣を完全に抑制し、この抗痙攣作用は、トリメタジオンの作用に類似している<sup>4)</sup>。

##### 2) 脳波

特有の脳波(3/sec spike & wave)を呈する定型欠伸発作の脳波所見を改善する<sup>5)</sup>。

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

40~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$

<参考：外国人データ><sup>6)</sup>

40~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$

(2)最高血中濃度到達時間

1~4 時間 (成人)

3~7 時間 (小児)

<参考：外国人データ>

健康成人にエトスクシミド 1g を経口投与した際に、投薬後 1~4 時間で最高血中濃度 18~24 $\mu\text{g}/\text{mL}$  に達し、生物学的半減期は約 60 時間である <sup>7)</sup>。

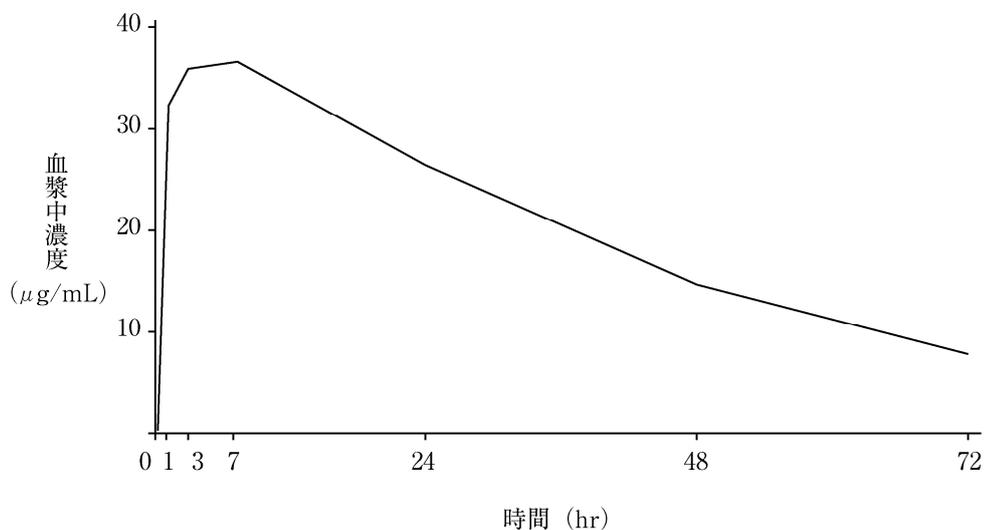
小児にエトスクシミド 500mg を経口投与した際に、投薬後 3~7 時間で最高血中濃度に達し、生物学的半減期は、33.4 時間である <sup>8)</sup>。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>8)</sup>

小児 5 例に 500mg 投与時の血漿中濃度 (単位： $\mu\text{g}/\text{mL}$ )



時間 (hr)	1	3	7	24	48	72
血漿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	32.4	36.3	36.8	26.6	14.8	8.0

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

## (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>9)</sup>

0.034/min（イヌ、40mg/kg 単回経口投与）

0.012/min（ラット、100mg/kg 単回経口投与）

## (3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## (4)消失速度定数

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>9)</sup>

0.04/hr（イヌ、40mg/kg 単回経口投与）

0.069/hr（ラット、100mg/kg 単回経口投与）

0.66/hr（マウス、200mg/kg 単回経口投与）

## (5)クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>10)</sup>

0.008±0.002 L/h/kg

## (6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>11)</sup>

約 0.7L/kg

(7)血漿蛋白結合率<sup>11)</sup>

ほとんどない

## 3. 吸 収

胃腸管<sup>12)</sup>

## 4. 分 布

## (1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>11)</sup>

脳脊髄液中における濃度は、血漿中の濃度と同様である。

## (2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>13)</sup>

エトスクシミド 1g 及びプリミドン 500mg を 12 時間毎に 1 日 2 回に分けて服用した母親の出産直後の新生児



## (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>14)</sup>

エトスクシミドは、*in vitro*において CYP3A4 の基質となることが示唆されている。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排 泄

## (1)排泄部位及び経路

尿及び糞便中

## (2)排泄率

該当資料なし

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

## (3)排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

## (1)腹膜透析

該当資料なし

## (2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>15)</sup>

慢性腎不全患者 4 名（血清クレアチニン値 17.0~21.7mg/dL、クレアチンクリアランス 0~5mL/min）に対するエトスクシミドの透析による除去率を検討した。患者には、血液透析施行の 4 時間前にエトスクシミド 500mg を経口投与し、透析による除去率は平均 84.9%であった。

## (3)直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な血液障害のある患者〔症状を悪化させることがある。〕

解説：1. 過敏症の副作用のある薬剤に共通の注意である。過去に本剤の成分による過敏症を起こした患者は、再投与によって重篤な過敏症を起こす可能性があるため本剤の投与は禁忌である。  
2. このような患者では本剤投与により血液障害を悪化させるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害、腎障害のある患者〔肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。〕
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者〔過敏症（発疹等の皮膚症状）を再発させるおそれがある。〕

解説：(1) 腎障害等、糸球体ろ過率が 10mL/min の場合、投与量を 25%減量する<sup>16)</sup>。

(2) 「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 混合発作型では、単独投与により**大発作の誘発又は増悪**を招くことがある。
- (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (3) ねむけ、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように**注意すること。

### 7. 相互作用

#### (1)併用禁忌とその理由

該当しない

## (2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝が阻害されると考えられる。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制されると考えられる。
カルバマゼピン、 ルフィナミド	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の代謝が促進されると考えられる。

## 解説：バルプロ酸ナトリウム

バルプロ酸ナトリウムとの併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強されることが報告されている<sup>17)</sup>。

## フェニトイン

フェニトインとの併用により、フェニトインの作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与する<sup>18)</sup>。

## カルバマゼピン

カルバマゼピンとの併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の作用が減弱されることが報告されている<sup>19)</sup>。

## ルフィナミド

本剤は、*in vitro*においてチトクローム P450 CYP3A4 の基質となることが示唆されており、ルフィナミドと併用した場合、ルフィナミドによる CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血中濃度が低下することが考えられる<sup>14)</sup>。

## 8. 副作用

## (1)副作用の概要

4. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用
(1) 重大な副作用（頻度不明）
1) 皮膚粘膜眼症候群：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrome）（発熱、皮膚・粘膜の発疹又は紅斑、壊死性結膜炎等の症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
2) SLE 様症状：SLE 様症状（発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
3) 再生不良性貧血、汎血球減少：再生不良性貧血、汎血球減少があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

4. 副作用	
(2) その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、光線過敏症
血液 <sup>注2)</sup>	白血球減少、好酸球増多、顆粒球減少
精神神経系	眠気、眩暈、頭痛、妄想、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、抑うつ、幻覚、夜驚、焦燥多動、攻撃性、多幸福感、疲労感
眼 <sup>注3)</sup>	羞明
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、胃痙攣
その他	しゃっくり

注1) 投与を中止すること。  
 注2) 減量するなど適切な処置を行うこと。  
 注3) 定期的に視力検査を行うことが望ましい。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

症 状		総症例数		2,103 例			
		発現件数	発現率	症 状	発現件数	発現率	
消 化 器	悪心・嘔吐	72	3.42%	血 液	白血球減少	28	1.33%
	食欲不振	57	2.71		好酸球増加	7	0.33
	腹 痛	10	0.48		顆粒球減少	2	0.10
	下 痢	6	0.29		汎血球減少	1	0.05
	その他の消化器系障害	85	4.04		再生不良性貧血	1	0.05
精 神 神 経 系	頭 痛	35	1.66	眼	その他の血液系障害	13	0.62
	眠 気	26	1.24		蓋 明	1	0.05
	眩 暈	23	1.09	その他の眼系障害	1	0.05	
	疲労感	13	0.62	そ の 他	発 疹	18	0.86
	多幸福感	3	0.14		SLE 様症状	5	0.24
	妄 想	2	0.10		しゃっくり	2	0.10
	幻 覚	2	0.10		リンパ腺腫脹	1	0.05
	運動失調	2	0.10		その他	11	0.52
	その他の精神神経系障害	55	2.62	計		481	22.87

(再評価時集計)

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者 [過敏症（発疹等の皮膚症状）を再発させるおそれがある。]

## 4. 副作用

## (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、光線過敏症

注1) 投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

## 5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

解説：高齢者では一般に腎機能が低下しているため慎重に投与する旨記載されている。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔胎盤を通過することが報告されており、本剤を妊娠中に投与された患者において、奇形を有する児（口唇裂等）を出産したとの報告がある。また、新生児に離脱症状又は鎮静症状が認められたとの報告がある<sup>20)</sup>。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>20)</sup>。〕

解説：胎盤の通過、乳汁中への分泌が知られている（「VII.4.(2)血液－胎盤関門通過性」、「VII.4.(3)乳汁への移行性」参照）。

## 11. 小児等への投与

該当資料なし

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

7. その他の注意

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6–3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

解説：海外で実施された複数の抗てんかん薬におけるプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスによる検討結果から、他の抗てんかん薬と同様に、自殺企図の発現リスクに関する注意を記載した。

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) 脳糖代謝に及ぼす影響

マウスにおいて、エトスクシミド 250mg/kg 腹腔投与は、脳グルコースレベルを上昇させ、血糖値を有意に上昇させる。

2) 自発運動に及ぼす作用

マウスにおいて、エトスクシミド 200~600mg/kg 経口投与後の運動量は著明な亢進が認められたが、この興奮症状は中枢興奮作用によるものではなく、中枢抑制薬の発揚期に相当する見せかけの興奮と考えられる。

3) 腸管輸送運動に及ぼす作用

マウスにおいて、エトスクシミド 200mg/kg 及び 500mg/kg 経口投与では影響がみられない。

4) 血圧、呼吸、心拍数に及ぼす作用

家兎において、エトスクシミド 50~100mg/kg 静注により 3~20 分間にわたる血圧上昇（20~30mmHg）がみられ、ラットにおいて心拍数、呼吸数のわずかな減少がみられる。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験<sup>4)</sup>

マウス経口投与による LD<sub>50</sub> 値は 1.530±40mg/kg である。

(2)反復投与毒性試験

1) ラット 151、311、676mg/kg/日 26 週 経口

いずれの投与群においても肝臓の肥大、腎の膨張が、676mg/kg 投与群で腎に刷子縁と細胞質の形態変異が認められた以外、本剤によると考えられる異常は認められていない。

2) イヌ 25、50、100mg/kg/日 6 ヶ月 経口

サル 50、100、200mg/kg/日 6 ヶ月 経口

サル 200mg/kg 群で軽度運動失調が、イヌ、サルいずれかの投与群においても体重増加が認められた以外、本剤によると考えられる異常は認められていない。

(3)生殖発生毒性試験<sup>21)</sup>

マウスの器官形成期に 60、180、360mg/kg/日を経口投与したところ、母動物に対する影響はみられなかったが、胎児において軽度の催奇形性が観察された。

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」参照

くすりのしおり：有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

ザロンチンシロップ5% （瓶） 500mL

### 7. 容器の材質

瓶（褐色ガラス）、キャップ・中栓（ポリエチレン）

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：エピレオプチマル散 50%

同 効 薬：トリメタジオン等

### 9. 国際誕生年月日

1960年6月24日（米国）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による）

承 認 番 号 ：22000AMX01470

注：旧販売名：ザロンチンシロップ 承認年月日：1964年9月4日

## 11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1975年6月26日

内容：効能・効果の一部変更

表現方法がかわり、定型欠伸発作と小型（運動）発作に分類された。

用法・用量の一部記載変更

成人用量「1日0.45～1.0g」、小児用量「1日0.15～0.6g」となった。

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ザロンチンシロップ5%	1006247010102	1139001Q1042	620006918

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 大田原俊輔ほか：小児科臨床 1964;17(8):1084-1092
- 2) 岸 嘉典、安藤次郎：脳と神経 1965;17(8):831-840
- 3) 水野 隆ほか：小児の精神と神経 1965;5(3):177-183
- 4) Chen G, et al. : Epilepsia 1963;4:66-76
- 5) 丸山 博、丸山和子：小児外科・内科 1972;4(4):415-424
- 6) Browne TR, et al. : Neurology 1975;25(6):515-524
- 7) Dill WA, et al. : Abstr Pap ACS 1965:30N
- 8) Buchanan RA, et al. : J Clin Pharmacol J New Drugs 1969;9(6):393-398
- 9) el Sayed MA, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther 1978;234(2):180-192
- 10) Bachmann KA and Jauregui L : Xenobiotica 1993;23(3):307-315
- 11) 高折修二ほか監訳 小野秀樹訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第12版—薬物治療の基礎と臨床—〔上巻〕  
2013:753-754, 廣川書店
- 12) Wechselberg K and Hübel G : Z Kinderheilkd 1967;100(1):10-19
- 13) Koup JR, et al. : Epilepsia 1978;19(6):535-539
- 14) Bachmann K, et al. : Xenobiotica 2003;33(3):265-276
- 15) Marbury TC, et al. : Am J Hosp Pharm 1981;38(11):1757-1760
- 16) Bennett WM, et al. : Am J Kidney Dis 1983;3(3):155-193
- 17) Mattson RH and Cramer JA : Ann Neurol 1980;7(6):583-584
- 18) Dawson GW, et al. : Ann Neurol 1978;4(6):583-584
- 19) Warren JW Jr, et al. : Clin Pharmacol Ther 1980;28(5):646-651
- 20) Kuhn W, et al. : Br J Clin Pharmacol 1984;18(5):671-677
- 21) Sullivan FM and McElhatton PR : Toxicol Appl Pharmacol 1977;40(2):365-378

### 2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方解説書 2011, 廣川書店

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

Zarontin としてアルゼンチン、ベルギー、カナダ、フランス、ギリシャ、アイルランド、イタリア、ニュージーランド、南アフリカ、英国、米国で販売されている。また、他の販売名でオーストリア、ブラジル、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、メキシコ、オランダ、ポーランド、ロシア、スウェーデン、スイス、トルコで販売されている。

(Martindale 38th ed. 2014)

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類基準	D [ZARONTIN Pfizer Australia Pty Ltd, 2016年2月]	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
-------------	---	---

## &lt;参考：妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載&gt;

米国添付文書において FDA 分類の記載はないが、「WARNINGS」及び「PRECAUTIONS」には下記の記載がある。英国添文についても参考として記載する。

出典	記載内容
米国の添付文書 [ZARONTIN (ethosuximide) solution: Parke-Davis Div of Pfizer Inc, 2015年12月]	<p><b>WARNINGS</b></p> <p><b>Usage in Pregnancy</b></p> <p>Ethosuximide crosses the placenta.</p> <p>Reports suggest an association between the use of anticonvulsant drugs by women with epilepsy and an elevated incidence of birth defects in children born to these women. Data are more extensive with respect to phenytoin and phenobarbital, but these are also the most commonly prescribed anticonvulsants; less systematic or anecdotal reports suggest a possible similar association with the use of all known anticonvulsant drugs.</p> <p>Cases of birth defects have been reported with ethosuximide. The reports suggesting an elevated incidence of birth defects in children of drug-treated epileptic women cannot be regarded as adequate to prove a definite cause and effect relationship. There are intrinsic methodological problems in obtaining adequate data on drug teratogenicity in humans; the possibility also exists that other factors, e.g., genetic factors or the epileptic condition itself, may be more important than drug therapy in leading to birth defects. The great majority of mothers on anticonvulsant medication deliver normal infants. It is important to note that anticonvulsant drugs should not be discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life. In individual cases where the severity and frequency of the seizure disorder are such that the removal of medication does not pose a serious threat to the patient, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy, although it cannot be said with any confidence that even minor seizures do not pose some hazard to the developing embryo or fetus.</p>

	<p>The prescribing physician will wish to weigh these considerations in treating or counseling epileptic women of childbearing potential.</p> <p>Ethosuximide is excreted in human breast milk. Because the effects of ethosuximide on the nursing infant are unknown, caution should be exercised when ethosuximide is administered to a nursing mother. Ethosuximide should be used in nursing mothers only if the benefits clearly outweigh the risks.</p> <p><b>PRECAUTIONS</b></p> <p><b>Pregnancy</b></p> <p>To provide information regarding the effects of <i>in utero</i> exposure to Zarontin, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking Zarontin enroll in the (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888- 233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website: <a href="http://www.aedpregnancyregistry.org/">http://www.aedpregnancyregistry.org/</a>.</p> <p>See WARNINGS.</p>
<p>英国の SPC (Zarontin Syrup 250mg/ 5ml : Pfizer Limited, 2014 年 7 月</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Ethosuximide crosses the placenta. Reports suggest an association between the use of other anticonvulsant drugs by women with epilepsy and an elevated incidence of birth defects in children born to those women. Cases of birth defects have been reported with ethosuximide. The prescribing physician should weigh the benefit versus risk of ethosuximide in treating or counselling epileptic women of childbearing potential.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Ethosuximide is excreted in breast milk. Because the effects of ethosuximide on the nursing infant are unknown, caution should be exercised when ethosuximide is administered to a nursing mother. Ethosuximide should be used in nursing mothers only if the benefits clearly outweigh the risks. Breast feeding is best avoided.</p>

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔胎盤を通過することが報告されており、本剤を妊娠中に投与された患者において、奇形を有する児（口唇裂等）を出産したとの報告がある。また、新生児に離脱症状又は鎮静症状が認められたとの報告がある<sup>20)</sup>。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>20)</sup>。〕

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [ZARONTIN (ethosuximide) solution: Parke-Davis Div of Pfizer Inc, 2015 年 12 月]	<p><b>PRECAUTIONS</b></p> <p><b>Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 3 years have not been established. (See DOSAGE AND ADMINISTRATION section.)</p> <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p>Zarontin is administered by the oral route. The <i>initial</i> dose for patients 3 to 6 years of age is one teaspoonful (250 mg) per day; for patients 6 years of age and older, 2 teaspoonfuls (500 mg) per day. The dose thereafter must be individualized according to the patient's response. Dosage should be increased by small increments. One useful method is to increase the daily dose by 250 mg every four to seven days until control is achieved with minimal side effects. Dosages exceeding 1.5 g daily, in divided doses, should be administered only under the strictest supervision of the physician. The <i>optimal</i> dose for most pediatric patients is 20 mg/kg/day. This dose has given average plasma levels within the accepted therapeutic range of 40 to 100 mcg/mL. Subsequent dose schedules can be based on effectiveness and plasma level determinations.</p> <p>Zarontin may be administered in combination with other anticonvulsants when other forms of epilepsy coexist with absence (petit mal). The optimal dose for most pediatric patients is 20 mg/kg/day.</p>
英国の SPC (Zarontin Syrup 250mg/ 5ml : Pfizer Limited, 2014 年 7 月)	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>For oral use.</p> <p>Adults, the Elderly and Children over 6 Years:</p> <p>Start with a small dose - 500mg (2 × 5ml) daily with increments of 250mg every five to seven days until control is achieved with 1000 - 1500 mg daily. Occasionally 2000 mg in divided doses may be necessary.</p> <p>Children aged 0-6 years:</p> <p>Begin with a daily dose of 250 mg (5ml) and increase the dose gradually by small increments every few days until control is achieved. The optimal dose in most children is 20mg/kg/day. The maximum dose should be 1000 mg.</p> <p>Effective plasma levels of ethosuximide normally lie between 40 and 100 mcg per ml, but the clinical response should be the criteria for the regulation of the dosage. The half-life of ethosuximide in the plasma is more than 24 hours but the daily dose if large is more comfortably divided between morning and evening.</p> <p>Older children and adults will normally take ethosuximide in capsule form.</p> <p>Currently available clinical trial data regarding the use of ethosuximide in the paediatric population are described in section 5.1</p>

	<p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p><b><u>Autoimmune Disorders</u></b></p> <p>Cases of systemic lupus erythematosus have been reported with the use of ethosuximide. The physician should be alert to this possibility. Additionally, lupus-like reactions have been reported in children given ethosuximide. They vary in severity from systemic immunological disorders, which include the nephrotic syndrome, to the asymptomatic presence of antinuclear antibodies. The nephrotic syndrome is rare and a complete recovery has usually been reported on drug withdrawal</p> <p><b>5. Pharmacological properties</b></p> <p><b>5.1 Pharmacodynamic properties</b></p> <p>In a double-blind, randomized trial of 20 week duration in 453 children aged 2.5 to 13 years old with newly diagnosed childhood absence epilepsy, the efficacy, tolerability, and neuropsychological effects of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine as monotherapy in childhood absence epilepsy were investigated. Those treated with either ethosuximide or valproic acid had higher freedom-from-failure rates (53% and 58%, respectively) than those given lamotrigine (29%; odds ratio with ethosuximide vs. lamotrigine, 2.66; 95% confidence interval [CI], 1.65 to 4.28; odds ratio with valproic acid vs. lamotrigine, 3.34; 95% CI, 2.06 to 5.42; P&lt;0.001 for both comparisons). In both prespecified and post hoc analyses, ethosuximide resulted in fewer attentional effects as compared with valproic acid (at week 16 and week 20, the percentage of subjects with a Confidence Index score of 0.60 or higher in the Conners' Continuous Performance Test was greater in the valproic acid group than in the ethosuximide group (49% vs. 33%; odds ratio, 1.95; 95% CI, 1.12 to 3.41; P=0.03) and the lamotrigine group (49% vs. 24%; odds ratio, 3.04; 95% CI, 1.69 to 5.49; P&lt;0.001).</p> <p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p>Ethosuximide is given by mouth. It is completely and rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. Peak serum levels occur 1 to 7 hours after a single oral dose. Ethosuximide is not significantly bound to plasma proteins and therefore the drug is present in saliva and CSF in concentrations that approximate to that of the plasma. Therapeutic concentrations are in the range of 40 to 100 micrograms/ml. Ethosuximide is extensively metabolised to at least 3 plasma metabolites. Only between 12% and 20% of the drug is excreted unchanged in the urine. The elimination half life of ethosuximide is long, 40 to 60 hours in adults and 30 hours in children.</p>
--	--

本邦における、小児に関する用法・用量及び薬物動態の記載は以下のとおりである。

**【用法・用量】**

小児は1日0.15～0.6gを1～3回に分割経口投与する。

**【薬物動態】**

1. 血中濃度

小児にエトスクシミド 500mg を経口投与した際に、投薬後 3～7 時間で最高血中濃度に達し、生物学的半減期は、33.4 時間である<sup>8)</sup>。(外国人のデータ)

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132