

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

日本薬局方 ゾニサミド錠

エクセグラン[®]錠100mg

ゾニサミド散

エクセグラン[®]散20%EXCEGRAN[®] Tablets, Powders

剤形	フィルムコート錠、散剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エクセグラン錠 100mg : 1錠 中日局ゾニサミド 100mg エクセグラン散 20% : 1g 中日局ゾニサミド 200mg
一般名	和名：ゾニサミド 洋名：Zonisamide
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： 1989年3月31日（錠 100mg） 2004年1月19日（散 20%、販売名変更による） 薬価基準収載年月日： 1989年5月26日（錠 100mg） 2004年7月9日（散 20%、販売名変更による） 販売開始年月日： 1989年6月16日（錠 100mg/散 20%）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10

VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
4. 吸収	15
5. 分布	15
6. 代謝	16
7. 排泄	16
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	17
10. 特定の背景を有する患者	17
11. その他	17
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
5. 重要な基本的注意とその理由	18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
7. 相互作用	20
8. 副作用	21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	30
12. その他の注意	30
IX. 非臨床試験に関する項目	31
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	32
X. 管理的事項に関する項目	34
1. 規制区分	34
2. 有効期間	34
3. 包装状態での貯法	34
4. 取扱い上の注意	34
5. 患者向け資材	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	34
9. 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	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
11. 再審査期間	35
12. 投薬期間制限に関する情報	35
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35
XI. 文献	36
1. 引用文献	36

2. その他の参考文献.....	37
XII. 参考資料.....	38
1. 主な外国での発売状況.....	38
2. 海外における臨床支援情報.....	39
XIII. 備考.....	40
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	40
2. その他の関連資料.....	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾニサミドは当社における一連のベンズイソキサゾール系化合物の研究の結果、1974年に合成され、開発された抗てんかん薬である。ゾニサミドは benzisoxazole 骨格を基本として methanesulfonamide 構造を有し、多くの抗てんかん薬にみられる ureide 構造を含まないという特徴をもっている。

1989年に承認を取得した後、1998年3月に再審査結果の通知を受け、適応症に対する有用性が確認された。なお、エクセグラン散は、医療事故防止対策の一環として、2004年にエクセグラン散 20%に名称変更している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ゾニサミドは、薬効薬理試験により抗けいれん作用が示されており、抗けいれん作用機序として、発作活動の伝播過程の遮断、てんかん原性焦点の抑制等が示唆されている。（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」及び「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 臨床試験において、本剤は部分てんかん及び全般てんかんの各発作型、及びこれらの混合発作型に対して効果が認められている。さらに、本剤の単独投与においても有効性が認められている。また、多剤併用の難治症例に対しても効果が認められている。（「V-5-(7)その他」の項参照）
- (3) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、過敏症症候群、再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆、血小板減少、急性腎障害、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、腎・尿路結石、発汗減少に伴う熱中症、悪性症候群及び幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状が報告されている。（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エクセグラン錠 100mg
エクセグラン散 20%

(2) 洋名

EXCEGRAN Tablets, Powders

(3) 名称の由来

excellent (優れた) grand (偉大な) 抗てんかん剤という意味を表す。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ゾニサミド (JAN)

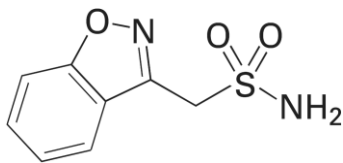
(2) 洋名 (命名法)

Zonisamide (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_8H_8N_2O_3S$

分子量: 212.23

5. 化学名 (命名法) 又は本質

1, 2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: AD-810N、CI-912

略号: ZNS

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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められていない（40℃、93.6%RH、30日間）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：164～168℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.66（25℃）

(6) 分配係数

1.04（クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温）

(7) その他の主な示性値

吸光度（濃度 1w/v%、層長 1cm、284nm）：174～179（乾燥後、3mg、メタノール、100mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋（二重）、 金属製ドラム	5年	変化なし	
苛酷試験	温度	ガラス瓶（密栓）	40℃	12ヵ月	変化なし
			50℃	6ヵ月	変化なし
	湿度	30℃、90%RH	ガラス瓶（開栓）	6ヵ月	変化なし
	光	蛍光灯(8,000lx)	シャーレ上	30日間光照射 (580万 lx・hr)	変化なし

試験項目

長期保存試験：性状、確認試験（IR法、UV法）、融点、類縁物質、乾燥減量、含量

苛酷試験：性状、確認試験（IR法）、融点、溶状、類縁物質（TLC）、乾燥減量、含量（HPLC）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ゾニサミド」による。

定量法

日局「ゾニサミド」による。

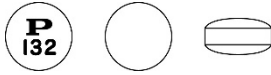
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠、散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エクセグラン錠 100mg			エクセグラン散 20%
色・剤形	白色のフィルムコート錠			白色の散剤
におい・味	—			においはなく、味は初めないが、後にわずかに苦い。
外形				—
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	—
	約 8.1	約 3.7	約 185	

(3) 識別コード

エクセグラン錠 100mg : P132 [本体、PTP シート、ボトルに記載]

エクセグラン散 20% : —

(4) 製剤の物性

エクセグラン散 20%

粒度：日局散剤の粒度の規定に適合

見掛け密度：0.63g/mL

安息角：39°

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エクセグラン錠 100mg	エクセグラン散 20%
有効成分	1 錠中日局ゾニサミド 100mg	1g 中日局ゾニサミド 200mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク	乳糖水和物、エチルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

エクセグラン錠 100mg

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP シート	36 ヶ月	変化なし	
		ポリエチレン瓶		変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	PTP シート/アルミピロー	6 ヶ月	変化なし	
		PTP シート		変化なし	
		ポリエチレン瓶		変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	ポリエチレン瓶 (密栓)	6 ヶ月	変化なし
				50℃	3 ヶ月
	湿度	25℃、75%RH	ポリエチレン瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯 (8000lx)	シャーレ上	120 万 lx・hr	変化なし

試験項目 長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、溶出性、含量
 苛酷試験：性状、崩壊試験、含量

エクセグラン散 20%

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン瓶	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン瓶	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	ポリエチレン瓶 (密栓)	6 ヶ月	変化なし
				50℃	3 ヶ月
	湿度	25℃、75%RH	ポリエチレン瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
	光	蛍光灯 (8000lx)	シャーレ上	120 万 lx・hr	変化なし

試験項目 長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、溶出性、粒度、含量
 苛酷試験：性状、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

エクセグラン散 20%：「XⅢ-2. その他の関連資料（エクセグラン散 20%の配合変化試験結果）」を参照

9. 溶出性

エクセグラン錠 100mg：日局「ゾニサミド錠」に適合する。
 エクセグラン散 20%：局外規「ゾニサミド散」に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈エクセグラン錠 100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

500錠 [瓶、バラ]

〈エクセグラン散 20%〉

100g [瓶、バラ]

500g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

エクセグラン錠 100mg :

PTP 包装

PTP	PVC (ポリ塩化ビニル)、アルミニウム箔
アルミピロー	ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム

バラ包装

瓶	PE (ポリエチレン)
キャップ	金属 (ブリキ)、ゴム

エクセグラン散 20% :

瓶	PE (ポリエチレン)
キャップ	PP (ポリプロピレン)
パッキン/中蓋	PE (ポリエチレン)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

部分てんかんおよび全般てんかんの下記発作型

部分発作

単純部分発作 [焦点発作 (ジャクソン型を含む)、自律神経発作、精神運動発作]

複雑部分発作 [精神運動発作、焦点発作]

二次性全般化強直間代けいれん [強直間代発作 (大発作)]

全般発作

強直間代発作 [強直間代発作 (全般けいれん発作、大発作)]

強直発作 [全般けいれん発作]

非定型欠伸発作 [異型小発作]

混合発作 [混合発作]

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

ゾニサミドとして、通常、成人は最初 1 日 100~200mg を 1~3 回に分割経口投与する。以後 1~2 週ごとに増量して通常 1 日量 200~400mg まで漸増し、1~3 回に分割経口投与する。

なお、最高 1 日量は 600mg までとする。

小児に対しては、通常、最初 1 日 2~4mg/kg を 1~3 回に分割経口投与する。以後 1~2 週ごとに増量して通常 1 日量 4~8mg/kg まで漸増し、1~3 回に分割経口投与する。

なお、最高 1 日量は 12mg/kg までとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

臨床第一相試験は健康成人 12 例を対象に、本剤 200mg 1 回投与、200mg 1 日 1 回 2 日間投与、400mg 1 日 1 回 2 日間投与及び 400mg 1 日 1 回 2 日間に引き続き 200mg 1 日 1 回 3 日間の計 5 日間反復投与に分けて実施された^{1,2)}。その結果、全例において耐薬性は良好であり、安全性においても問題となる所見は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

臨床試験^{3,4,5)}において、本剤の 1 日用量と血中濃度の間には良好な相関がみられ、成人では約 6mg/kg、小児では約 7mg/kg の 1 日用量でほぼ 20µg/mL の血中濃度が得られた。

成人では 1 日用量 100~400mg の投与例が全体の 83.1%、401~600mg が 13.4%、600mg を超えたものは 2.5%、100mg 未満は 0.8%であった。1 日用量と総合改善度の間には用量反応関係がみられ、100mg 未満では改善率が 20%と低かった。また、600mg を超えると副作用が 8 割の症例で認められたことから、最高 1 日用量は 600mg を超えないこととした。

小児では1日用量2.0～8.0mg/kgの投与例が全体の58.6%、8.1～12.0mg/kgが23.3%、12.1mg/kg以上が11.4%、2.0mg/kg未満は4.5%であった。1日用量2.0mg/kg未満では改善率が20%と低かった。12.1～14.0mg/kgでは副作用が半数を超える症例で認められたことから、最高1日用量は12mg/kgを超えないこととした。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、

「ゾニサミドとして、通常、成人は最初1日100～200mgを1～3回に分割経口投与する。以後1～2週ごとに増量して通常1日量200～400mgまで漸増し、1～3回に分割経口投与する。なお、最高1日量は600mgまでとする。小児に対しては、通常、最初1日2～4mg/kgを1～3回に分割経口投与する。以後1～2週ごとに増量して通常1日量4～8mg/kgまで漸増し、1～3回に分割経口投与する。なお、最高1日量は12mg/kgまでとする。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

主として部分てんかん患者を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験において、本剤の有用性が確認された³⁾。また、全般てんかん患者を対象とした多施設共同群間比較試験においても、本剤の有用性が確認された⁴⁾。

2) 安全性試験

臨床試験^{3,4,5)}において、1年以上投与継続された症例は271例であり、うち2年以上投与例は42例であった。総合改善度の改善以上の割合は55.2% (149/270)、やや改善を含めると78.9% (213/270)であった。また、投与1年以降に副作用が発現した症例は16例 (5.9%)、臨床検査値異常が発現した症例は4例 (1.5%)であった。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査及び特別調査（長期使用例調査）5,368例中、副作用は1,058例 (19.7%)にみられた。器官別大分類別には精神障害が最も多く616例 (11.48%)、次いで消化管障害が268例 (4.99%)、中枢・末梢神経系障害が192例 (3.58%)、一般的全身障害が159例 (2.96%)、肝臓・胆管系障害が87例 (1.62%)、皮膚・皮膚付属器障害が82例 (1.53%)、代謝・栄養障害が41例 (0.76%)、視覚障害が34例 (0.63%)、泌尿器系障害が32例 (0.60%)、白血球・網内系障害が24例 (0.45%)にみられた。

使用成績調査における部分てんかんの改善率は小児69.2% (502/725)、成人66.0% (707/1,072)であり、全般てんかんの改善率は小児60.8% (259/426)、成人では75.9% (944/1,244)であった。改善以上の症例での投与量は小児で平均5.4～6.5mg/kg、成人では平均263～279mgであり、血中濃度の平均は小児で13.1～15.4μg/mL、成人では14.5～16.7μg/mLであった。

また、特別調査（長期使用例調査）における部分てんかんの改善率は小児64.1% (350/546)、成人48.8% (168/344)であり、全般てんかんの改善率は小児48.2% (110/228)、成人52.9% (64/121)であった。改善以上の症例での投与量は小児で平均5.1～6.8mg/kg、成人では平均286～323mgであり、血中濃度の平均は小児で18.1～19.9μg/mL、成人では17.0～18.2μg/mLであった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験

二重盲検比較試験³⁾及び比較試験⁴⁾を含む総計 965 例についての臨床成績は次のとおりである。

対象疾患		改善率
部分てんかん	単独投与例	77%(47/61)
	他剤併用の難治例	39%(239/620)
原発性全般てんかん	単独投与例	73%(8/11)
	他剤併用の難治例	38%(12/32)
続発性全般てんかん	単独投与例	40%(4/10)
	他剤併用の難治例	23%(54/231)

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

フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、フェノバルビタール、クロナゼパム等
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：脳内神経伝達部位

作用機序：本剤の作用機序については、まだ完全に解明されていないが、発作活動の伝播過程の遮断、てんかん原性焦点の抑制等が示唆されている^{6,7)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 最大電撃けいれん〔強直性伸展けいれん抑制作用〕^{6,8)}

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに被験薬を経口投与後、各被験薬の最高作用時間に電気刺激し、強直性伸展けいれん相及び間代性けいれん相に対する作用を観察した。

ゾニサミド経口投与により、強直性伸展けいれん相は抑制（後肢の強直性伸展けいれんの消失）されたが、500mg/kg まででは間代性けいれん相は抑制されなかった。

また、ラットにおけるけいれん抑制作用は、ゾニサミド投与後 2 時間でピークに達し、10 時間以上持続した。24 時間後の効果を ED₅₀ 値で比較すると、ゾニサミドはカルバマゼピンやフェニトインに比べ作用持続性があることがわかる。

ウサギ及びイヌにおいては、ゾニサミド 20~50mg/kg 経口投与により抑制作用を示した。この作用はフェニトイン及びカルバマゼピンに比べ強力であった。

表 マウス及びラットにおける最大電撃けいれん抑制作用

被験薬	最高作用時間	ED ₅₀ 値 (mg/kg, 経口)		
		マウス		ラット
		強直性伸展けいれん相	間代性けいれん相	強直性伸展けいれん相
ゾニサミド	2	19.6 (16.1~23.9)	>500	11.9 (9.3~14.7)
フェニトイン	4	7.9 (5.8~9.7)	>500	18.0 (12.0~28.0)
カルバマゼピン	1	13.3 (9.6~17.6)	>500	18.3 (14.0~24.0)
フェノバルビタール	4	11.9 (9.0~15.3)	43.1 (35.8~56.5)	10.9 (8.4~14.3)
バルプロ酸 Na	1	591 (487~715)	1,414 (1,324~1,523)	—

ED₅₀ 値は Litchfield-Wilcoxon 法で算出した。() 内は 95% 信頼限度を示す。

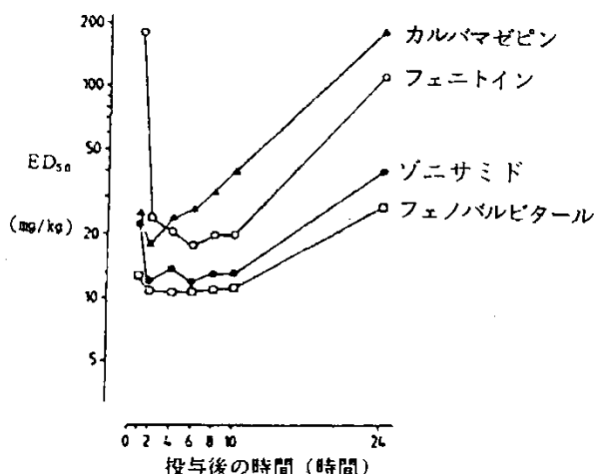


図 ラットにおける最大電撃けいれんの強直性伸展けいれん相抑制作用

2)ペンテトラゾールによるけいれん⁸⁾

マウスに被験薬を経口投与後、各被験薬の最高作用時間にペンテトラゾールを注射し、最大けいれん及び最小けいれんに対する作用を観察した。最大けいれんは、ペンテトラゾール腹腔内投与により発現する強直性伸展けいれんを指標として、また最小けいれんは、ペンテトラゾール皮下投与により発現する間代性けいれん（顔面、下顎及び前肢の反復性微細けいれん）の5秒間以上の持続を指標として判定した。

ゾニサミドは、最小けいれんに対して 500mg/kg 経口投与の高用量でも抑制作用を示さなかったが、最大けいれんに対しては著明な抑制作用を示した。

表 マウスにおけるペンテトラゾール誘発けいれんに対する作用

薬 物	最高作用時間	ED ₅₀ 値 (mg/kg、経口)	
		最大けいれん	最小けいれん
ゾニサミド	2	9.3 (5.2～ 16.5)	>500
フェニトイン	4	3.7 (2.5～ 5.6)	>500
カルバマゼピン	1	10.3 (6.7～ 15.8)	>500
フェノバルビタール	4	8.0 (5.8～ 11.1)	28.5 (22.2～ 36.5)
バルプロ酸 Na	1	483.0 (416.0～547.0)	316.0 (226.0～442.0)

ペンテトラゾール最大けいれん発現量：175mg/kg 腹腔内投与

ペンテトラゾール最小けいれん発現量：85mg/kg 皮下投与

ED₅₀ 値は Litchfield-Wilcoxon 法で算出した。

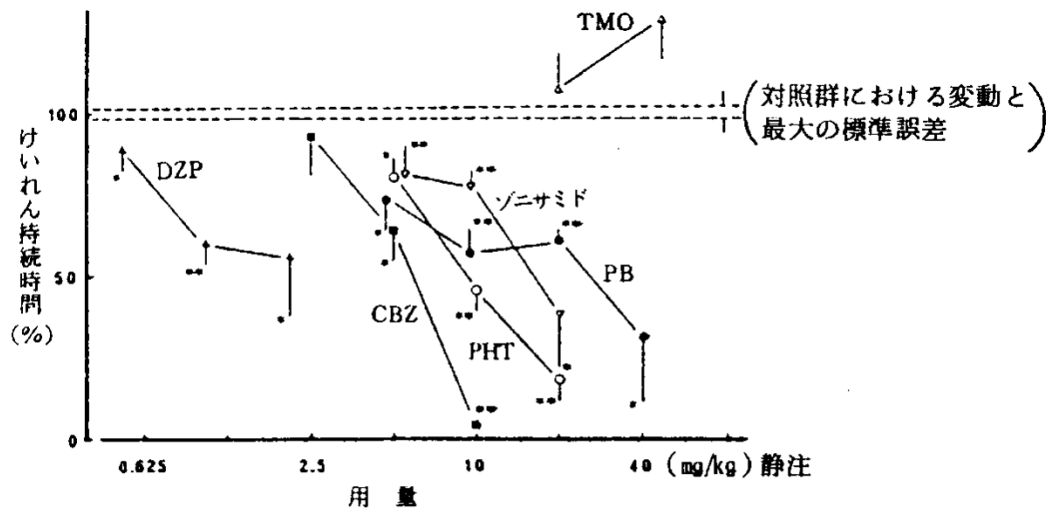
() 内は 95%信頼限度を示す。

3)その他の実験的てんかんモデル

①皮質限局けいれんに対する作用⁷⁾

ネコの視覚領皮質を電気刺激すると、刺激部位の皮質に限局したけいれん波が発現する。

ゾニサミドは 20mg/kg 静脈内投与でけいれん持続時間を短縮した。その効力はフェニトインやフェノバルビタールと同程度であった。



縦軸：投与5分前の値に対する%として表わした持続時間。

各点は4例の平均および標準誤差を示す。 * P<0.05, ** P<0.01

図 ネコの皮質限局けいれんに対する作用

②抱合エストロゲン誘発棘徐波結合に対する作用⁹⁾

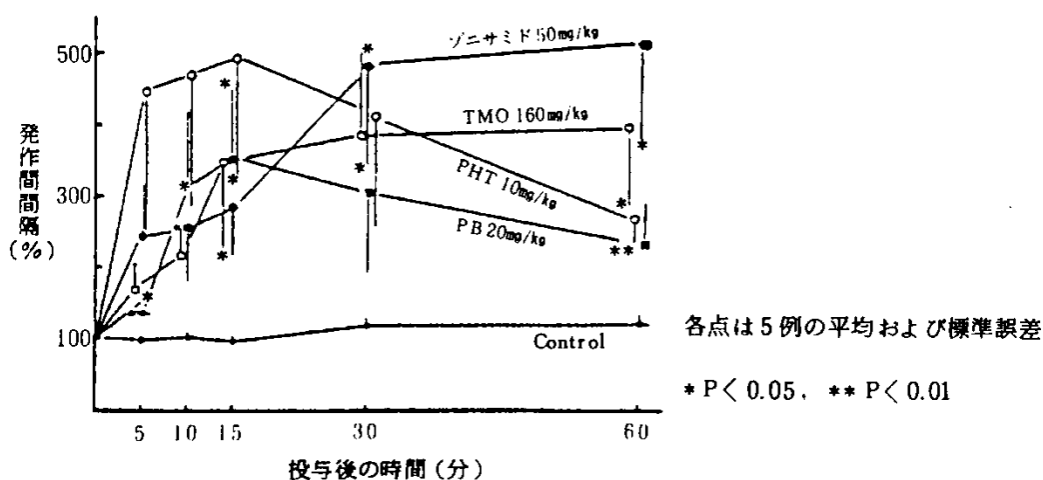
ネコの一側視覚領皮質に抱合エストロゲンを塗布すると、皮質に局限した棘徐波結合が発現し、塗布を繰り返すことにより安定した頻度でけいれん波が反復発現する。

ゾニサミドは 20mg/kg 静脈内投与で棘徐波結合を消失させた。また、薬物を 15 分間隔で累積的に投与し、発作消失の有無を検討すると、ゾニサミドは 5mg/kg 静脈内投与より発作消失作用を示し、この作用はフェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタールより軽度に弱かったが、バルプロ酸より強かった。

③タングステン酸ゲル誘発皮質性全般けいれんに対する作用⁷⁾

ラットの皮質にタングステン酸ゲルを適用すると、皮質に始まる二次性全般けいれん波が発現し、安定した頻度でこのけいれん波は反復する。

ゾニサミドは 50mg/kg 静脈内投与でけいれん波は消失し、発作間隔にみられる棘波も消失した。また、けいれん持続時間の短縮や振幅の減少が認められ、発作間隔は延長した。フェニトイン及びフェノバルビタールはけいれん波を抑制したが、発作間棘波を抑制しなかった。



縦軸：投与前値に対する%として表した発作間隔
けいれん波が消失した場合は 180 秒として算出

図 ラットのタングステン酸ゲル皮質適用によるてんかん様脳波に対する作用

④皮質凍結による棘波及び二次性全般けいれんに対する作用⁷⁾

ネコの視覚領皮質をジクロロジフルオロメタンスプレーで局所的に凍結すると、両側の皮質より反復性の棘波が発現する。

ゾニサミドは 20mg/kg 静脈内投与で棘波抑制作用を示し、80mg/kg では顕著で持続性の棘波抑制作用が認められた。

また、皮質凍結により棘波発現に続いて二次性全般けいれんに発展する例が 1/10~1/20 例で認められる。一度二次性全般けいれんに発展すると、5~15 分間隔で反復するけいれんとなる。

ゾニサミドは 2.5mg/kg 静脈内投与で二次性全般けいれん抑制作用を示した。ゾニサミドの抑制作用は 2.5~10mg/kg の累積用量でみられ、フェニトインやフェノバルビタールと同程度の効力であった。

⑤キンドリングモデルにおける作用¹⁰⁾

大脳皮質、海馬、扁桃核の 3 部位で反復電気刺激を 1 日 1 回行い、キンドリングを完成させたラットで、ゾニサミドの作用を検討した。

皮質キンドリングラットでは、ゾニサミドは 200 及び 500mg/kg 経口投与で後発射の持続時間を短縮させ、けいれん閾値を上昇させた。海馬キンドリングラットでは 50mg/kg の経口投与で後発射の持続時間を短縮し、100mg/kg で持続時間の短縮に加え閾値の上昇が認められた。しかし、扁桃核キンドリングラットでは 500mg/kg 経口投与で閾値の上昇が認められたにすぎなかった。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般に $20\mu\text{g/mL}$ 前後が目安として示されている¹¹⁾。
また、小児については $15\sim 40\mu\text{g/mL}$ とする報告¹²⁾や、成人については $10\sim 30\mu\text{g/mL}$ とする報告¹³⁾もある。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性 3 例、 200mg 1 回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ¹⁾

T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
5.3 ± 1.3	2.9 ± 0.3	62.9 ± 1.4

平均値 \pm 標準誤差

健康成人男性各 3 例にゾニサミド 200mg を 1 回投与又は 24 時間間隔で 2 回投与、及び 400mg を 24 時間間隔で 2 回投与したとき、5~6 時間後に最高血漿中濃度に達し、消失半減期 60 時間前後でゆっくりと減少した¹⁾。

また、健康成人男性 3 例にゾニサミドを 1 日 1 回 5 日間反復投与（第 1、2 日は 400mg 、第 3~5 日目は 200mg ）したとき、血漿中濃度は投与後 3~5 日目に定常状態（高値 $11.5\sim 11.7\mu\text{g/mL}$ 、低値 $9.4\sim 9.7\mu\text{g/mL}$ ）となり、以後半減期 61.7 時間で消失した¹⁴⁾。これらの値は 200mg 1 回投与時の薬動学的パラメータから求めた推定値とほぼ一致していた。この時に用いたモデル式から同一用量を 1 日 1 回反復投与すると、血漿中濃度が定常状態に達するのに、ほぼ 14~17 日を要すると推定される。

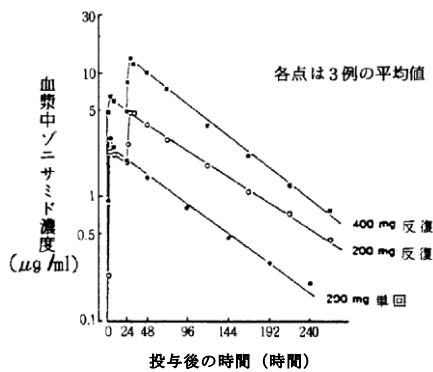


図 ゾニサミド 1 回投与後の血漿中濃度

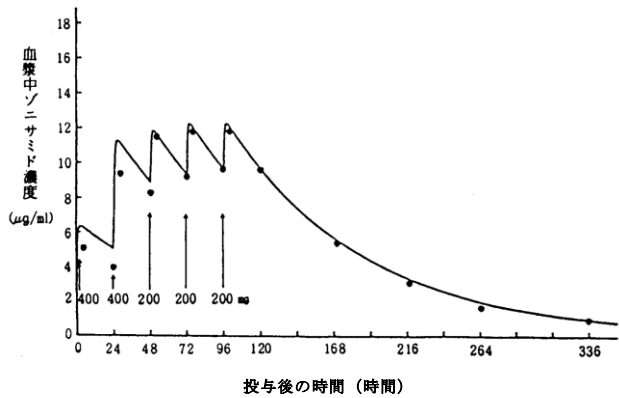


図 ゾニサミド反復投与後の血漿中濃度
 400mg 2 回、 200mg 3 回投与時の推定（線）、
実測（点）血漿中濃度

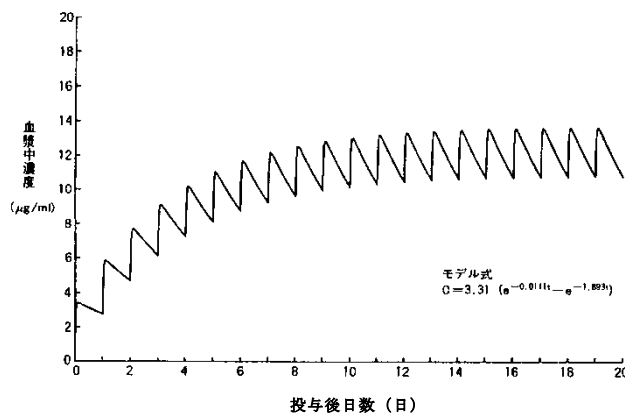


図 ゾニサミド $200\text{mg}/\text{日}$ 反復投与時の推定血漿中濃度推移

7日以上にわたってゾニサミドが投与され、投与期間中、併用薬剤の変動が少なく、血清中濃度がほぼ定常状態となっているてんかん患者 22 例について、投与量と血清中濃度との関係をみた¹⁵⁾。その結果、治療用量範囲においては、投与量と血清中濃度には直線的な関係があることが確認された。投与量 (X) と血清中濃度 (Y) との関係は $Y=3.561X-0.843745$ ($r=0.7965$) であった。

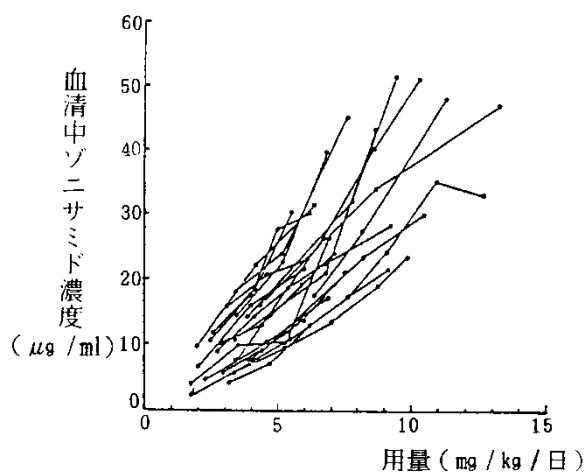


図 個々の患者におけるゾニサミド投与量と血中濃度との関係

(3) 中毒域

マウス 74.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁶⁾、ウサギ 117.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁶⁾

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男子 2 例にゾニサミド 100mg を絶食後及び食事後に投与し、クロスオーバー法で薬物速度論的パラメータを比較した。統計学的解析の結果、ゾニサミド投薬後の C_{\max} 、 T_{\max} 、 λZ (消失速度定数) 及び $AUC_{(0,\infty)}$ において、絶食後ならびに食事後で有意差は認められなかった¹⁷⁾。

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

吸収速度定数：1-コンパートメントモデル解析

消失速度定数：モデルに依存しない解析

(2) 吸収速度定数

$k_a=1.8933\text{h}^{-1}$ (健康成人、200mg 1 回投与)¹⁾

(3) 消失速度定数

$k_e=0.0111\text{h}^{-1}$ (健康成人、200mg 1 回投与)¹⁾

(4) クリアランス

$CL/F=13.6\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$ (健康成人、200mg 1 回投与)¹⁾

(5) 分布容積

$V_d/F=0.94\text{L}/\text{kg}$ (健康成人、200mg 1 回投与)¹⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

$AUC_{0-\infty} = 226 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ （健康成人男性 3 例、200mg 1 回投与）¹⁾

表 健康成人男性 3 例における 1 回、反復投与後の薬物速度論的パラメータ¹⁾

用量	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
200mg 単回	2.9 ± 0.3	5.3 ± 1.3	62.9 ± 1.4	226 ± 5
200mg 反復※	5.1 ± 0.1	6.0 ± 0.0	68.2 ± 6.6	524 ± 52
400mg 反復※	13.0 ± 0.5	5.3 ± 1.3	56.7 ± 2.7	1197 ± 67

※24 時間間隔で 2 回

(2) 吸収量、吸収部位^{18,19)}

ラットに ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg を経口投与後と静脈内投与後との尿中排泄率の比は約 0.97 で、経口投与したゾニサミドはほぼ全量が消化管より吸収されることが示唆された。また、胆管、幽門部、十二指腸下端部、回腸下端部をそれぞれ結紮したラットの胃、十二指腸、空腸に ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg を投与したところ、6 時間後にはどの部位においても放射活性は大部分消失しており、ゾニサミドは胃、小腸全域で吸収されることが考えられる。

ラットでの胆汁中排泄量は、 ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg 経口投与後 48 時間で 22.4%であった。胆汁中放射活性は再吸収され、48.3%が尿中に、11.2%が胆汁中に再排泄された。すなわち、腸肝循環による再吸収は合計 59.5%であるが投与量の 13.3%と少ない。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ラットに ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg を経口投与したとき、脳内濃度は血漿中濃度とほぼ同じであった。また、血漿中濃度とほぼ並行して減少した^{18,20)}。

(2) 血液—胎盤関門通過性

ゾニサミドの臍帯血/母体血濃度比は 1.22（単独投与例、臍帯血： $16.6 \mu\text{g/mL}$ 、出産直前母体血清中濃度： $13.6 \mu\text{g/mL}$ ）²¹⁾、0.92（併用投与例、ゾニサミド 400mg/日、臍帯血： $14.4 \mu\text{g/mL}$ 、分娩時母体血漿中濃度： $15.7 \mu\text{g/mL}$ ）²²⁾、0.98（併用投与例、ゾニサミド 300mg/日、臍帯血： $16.7 \mu\text{g/mL}$ 、出生前日母体血中濃度： $17.1 \mu\text{g/mL}$ ）²³⁾の 3 症例が報告されている。

妊娠ラットに ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg を 1 回経口投与 3 時間後、胎仔血漿中濃度 ($16.8 \mu\text{g}$ 当量/mL) と母体血漿中濃度 ($17.2 \mu\text{g}$ 当量/mL) はほぼ同じであった。投与 48 時間後には母体血漿中濃度に対応して胎仔血漿中濃度も低下した^{18,19)}。

(3) 乳汁への移行性

ゾニサミド 300mg/日を投与されていた患者の臍帯血及び出産後 3、6、14、30 日目における服薬後 1.5～2.5 時間のゾニサミドの母乳及び血漿中濃度を測定した。母乳中濃度は $8.25 \sim 10.5 \mu\text{g/mL}$ 、血漿中濃度は $9.52 \sim 10.6 \mu\text{g/mL}$ であり、平均母乳中濃度 (M) /血漿中濃度 (P) 比は 0.93 となり、母乳中濃度と血漿中濃度はほぼ同程度であった。他の抗てんかん剤の M/P 比はカルバマゼピン：0.64、フェニトイン：0.29、フェノバルビタール：0.64 であり、ゾニサミドの乳汁移行率はこれらの抗てんかん剤よりも高かった²⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

脳外科手術例において、髄液ドレナージより採取したゾニサミド髄液中濃度は、血中濃度の約 75%であった²⁵⁾。

(5) その他の組織への移行性

ラットにおける ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg 経口投与後の体内分布を、ラジオメトリー及びオートラジオグラフィーで検討した^{18~20)}。 ^{14}C -標識ゾニサミドのラット組織中濃度は投与3時間後で最高となり、血漿中濃度とほぼ並行して減少した。中枢神経系を含めた大部分の組織中濃度は血漿中濃度の1/2~2倍の範囲を示したが、特に赤血球、腎臓包皮腺、肝臓で高かった。また、ラットにおける ^{14}C -標識ゾニサミド反復投与後の体内での分布傾向は1回投与後とほぼ同様であった。

・赤血球への移行性²⁶⁾

ラットに ^{14}C -標識ゾニサミド 20mg/kg を1回経口投与後の赤血球中濃度は投与3時間後で血漿中濃度の約2倍となり、24時間後でも血漿中濃度の約10倍であった。ゾニサミドの赤血球への顕著で可逆的な移行については、スルホンアミド誘導体(アセタゾラミド等)と同様に、炭酸脱水素酵素に高い親和性を有するためであると考えられる。

(6) 血漿蛋白結合率

48.6% (*in vitro*、ヒト血清、限外ろ過法)¹⁸⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ゾニサミドは主として肝臓で代謝され、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¹⁾。

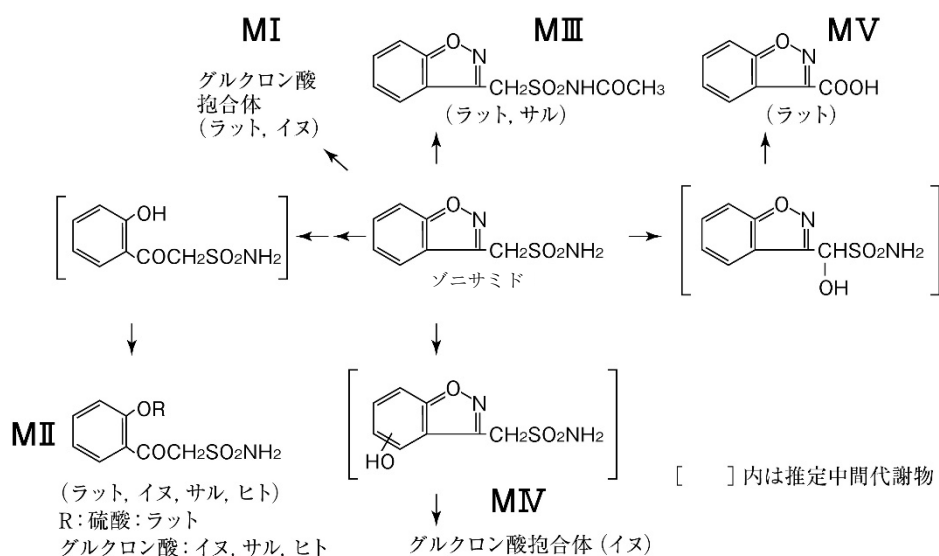


図 ゾニサミドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

チトクローム P-450 分子種: 主として CYP3A²⁷⁾

(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活性比、存在比率

代謝物は 300mg/kg の投与量においても抗けいれん作用を示さなかった²⁸⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中

(2)排泄率

経口投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9～47.8%、主代謝物（イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体）として12.4～18.7%であった。これらは投与量の47.6～60.2%であった¹⁾。
(健康成人、200mg 1回、200mg/日又は400mg/日2日間投与)

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：腹膜透析を行っているてんかん患者1例におけるゾニサミドの平均透析クリアランス及び除去率は、50mg/日投与時には0.298L/h、18.7%、100mg/日投与時には0.231L/h、18.7%であった²⁹⁾。

血液透析：血液透析を行っているてんかん患者1例（ゾニサミド血漿蛋白結合率23～37%）において、ゾニサミドは1回の透析により50～70%除去された³⁰⁾。また、ゾニサミド血中濃度が13µg/mL以下の場合、50%程度除去されたのに対して、それ以上の濃度では70%が除去された。

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）³¹⁾

腎機能障害患者において、空腹時にゾニサミド300mg 1回経口投与後の血漿中濃度及び尿中排泄量を測定した。その結果、クレアチニンクリアランス60mL/min以上（正常）8例、20～60mL/min 8例、20mL/min以下7例の3群において、腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

クレアチニンクリアランス (mL/min)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg・h/mL)	CLr (mL/min)	Ae (%)
>60	3.3	3.64	58	282	3.42	16.8
20～60	4.3	3.73	58	282	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	383	2.23	13.3

CLr：腎クリアランス

Ae：尿中排泄率（投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率）

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔9.1.1、9.8.2 参照〕

8.2 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。〔11.1.3 参照〕

8.3 眠気、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など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。

8.4 用量調整をより適切に行うためには本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。

8.5 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、減量又は中止など適切な処置を行うこと。〔9.7.2、11.1.9 参照〕

8.6 投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔15.1.3、15.1.4 参照〕

（解説）

8.1 服用中の抗てんかん剤を急激に減量あるいは中止すると、てんかん重積状態があらわれることがある。てんかん重積状態は、「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は短い発作でも反復してその間の意識の回復がない状態」と定義され、いずれの場合でも発熱、呼吸循環障害などの重篤な全身症状を示し、生命の危険にさらされることがある。

投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。

8.2 本剤投与により、白血球減少、血小板減少、肝機能検査値の異常等が報告されている。これらの異常を含め、本剤服用中に生ずる副作用を防止するためには、肝・腎機能、血液検査を定期的に行う必要がある。

8.3 一般に、抗てんかん剤は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、その投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下があらわれることがある。

8.4 一般に抗てんかん剤の使用に際しては、症例ごとの用量調整が重要とされている。本剤は血中消失半減期が長い（約 60 時間）こともあり、より慎重に用量調整を行うため本剤の血中濃度を測定することが望ましい。

8.5 発汗減少は体温調節に係わる副作用であり、高体温の持続につながるおそれがある。特に夏季には体温が上昇しやすいため、高温環境下をできるだけ避けることが必要である。また、発汗減少から高体温や意識障害等の臨床症状を示し、熱中症をきたした症例^{32,33)}が報告されている。このため、夏季や高温環境下では、観察を十分に行い、発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等の熱中症の臨床症状の発現に留意する。

ゾニサミドによる発汗減少の発現機序については十分解明されていないが、ゾニサミドによる汗腺の発汗機能の抑制が示唆されている^{32,33)}。

発汗減少は可逆的であると推測されており^{32,33)}、本剤の減量、中止により軽快、回復している。しかし、熱中症をきたした場合には、直ちに体冷却や対症療法など適切な処置を行う。

これらの症例は小児での報告が多いため、特に小児では体温の上昇に留意することが必要である。

8.6 ゼニサミド製剤をパーキンソン病治療薬として使用した場合、関連が否定できない自殺関連の副作用が認められており自殺リスクについて注意喚起するため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚弱者

連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。 [8.1 参照]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠中に本剤を投与された患者が心室中隔欠損、心房中隔欠損等を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中に本剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。

(解説)

妊娠中にエクセグランを服用した女性から出産した26例の胎児について調査した報告³⁴⁾では、本剤を単独投与されていた4例では奇形はみられなかったが、その他の抗てんかん剤を併用投与されていた22例のうち2例に奇形がみられ、奇形の発現率は7.7% (2/26)であった。1例は無脳児と診断され、妊娠16週に人工流産したが、妊娠中、本剤とフェニトインを併用投与されていた。他の1例では心房中隔欠損がみられた。本例は、本剤の他にフェニトインとバルプロ酸を投与されていた。これらの例では本剤の血中濃度は6.1~6.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と一般的に認められている治療濃度（~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の範囲内であった。その後、本剤単独投与で、心室中隔欠損を有する児を出産した例が報告された。

また、妊娠中に本剤を含む複数の抗てんかん剤を投与していた患者の児で、出産直後に無呼吸や多呼吸等の呼吸障害がみられた症例がある^{35,36)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

(解説)

「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 1歳未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 発汗減少があらわれることがある。小児での報告が多い。 [8.5、11.1.9 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

- 9.8.1 少量から投与を開始するなど用量に留意すること。生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。
- 9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。 [8.1 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。 [16.4.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸 等	併用中の他の抗てんかん剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールでは CYP が誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。
フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリン（パーキンソン病治療薬）において、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。

(解説)

- (1) ゾニサミドを投与されている患者において、他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸など）が、ゾニサミドの血中濃度/投与量比に及ぼす影響を検討した結果、ゾニサミドの血中濃度/投与量比は他剤が併用されることで低下し、また併用薬数の増加に伴い低下したと報告されている^{37,38}。
本剤を追加投与する際、他剤を減量・中止する際には血中濃度測定を行うなどの十分な注意が必要である。
- (2) フェニトインとゾニサミドの併用により、フェニトインの血中濃度が上昇した症例が報告^{39~41}されている。これらの症例の中には、フェニトインの血中濃度の上昇に伴うフェニトイン中毒症状（消化器症状：悪心、嘔吐など、中枢神経症状：眠気、運動失調、眼振など）が出現している症例も報告されている。特に、フェニトイン投与中の患者にゾニサミドを追加する場合には、血中濃度の推移、フェニトイン急性中毒症状の発現に注意する必要がある。
- (3) ゾニサミドの抗パーキンソン作用の機序は明らかではないが、MAO-B 阻害作用を有することから MAO-B 阻害作用を有するセレギリン及び四環系抗うつ剤（マプロチリン）の使用上の注意に準じて設定した。
ゾニサミドと三環系、四環系抗うつ剤の相互作用の報告はない。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) (いずれも頻度不明)

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.3 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆 (いずれも頻度不明)、血小板減少 (1%未満) [8.2 参照]

11.1.4 急性腎障害 (頻度不明)

11.1.5 間質性肺炎 (頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.8 腎・尿路結石 (頻度不明)

腎痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 発汗減少に伴う熱中症 (頻度不明)

発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、減量又は中止し、体冷却など適切な処置を行うこと。[8.5、9.7.2 参照]

11.1.10 悪性症候群 (頻度不明)

投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.11 幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状 (いずれも頻度不明)

(解説)

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)

一般的に、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 及び皮膚粘膜眼症候群 (SJS) の発現時期は原因医薬品の服用後 2 週間以内に多いことが知られており、投与開始初期には特に注意が必要である。なお、本剤による SJS/TEN についても、ほとんどの症例が投与開始から 2 ヶ月以内に発現している。

11.1.2 過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome、DIHS) と呼ばれることもある。本剤の投与により DIHS を発症した例が報告され、原因薬物の一つと考えられている^{42,43}。

本剤による発症例で、投与開始 3~6 週後に発疹や発熱がみられており、ステロイドの減量に伴って発疹、発熱が再燃した例⁴²が報告されている。また、呼吸障害を合併した例⁴³や紅皮症

を起こして、肝機能障害や腎障害、つづいて腎不全となった例⁴⁴⁾があり、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 抗体価の上昇した例^{42,43,44)}も認められている。

本剤投与2～6週間後に、発疹、発熱等がみられた場合には、DIHSの可能性も考慮して、肝機能検査値の異常や異型リンパ球出現等、DIHSに特徴的な症状の発現に十分注意する必要がある。

11.1.8 腎・尿路結石

ゾニサミド投与中に、腎痙攣、血尿、結晶尿、乏尿等を伴う腎・尿路結石がみられて結石摘出術を必要とした症例が報告⁴⁵⁾されている。通常の結石における危険因子と同様、ゾニサミドでも結石の既往歴のある患者や尿路感染を合併している患者で結石がみられているが、結石摘出術を行った症例のうち2例⁴⁵⁾は寝たきりの重症心身障害児であった。一般に重症心身障害者では、尿路結石の発症率が高く、特に寝たきりの症例や運動障害が重い患者ほど結石発生率が高く、自然排石率も低い傾向がある。本剤の投与においても、このような患者では特に結石の発現に注意が必要である。

11.1.9 発汗減少に伴う熱中症

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.10 悪性症候群

てんかん患者において、本剤の中止後に悪性症候群を発症した症例の報告がある⁴⁶⁾。

ゾニサミド製剤をパーキンソン病治療薬として使用した場合、承認までの臨床試験において、副作用として、悪性症候群が3例報告されている。

11.1.11 幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状

てんかん患者において、本剤の投与による幻覚、妄想の他、精神障害に関する重篤な副作用の報告がある。本剤を投与する際には、幻覚、妄想などの精神症状に注意し、発現した場合には投与を中止するなどの対応が必要である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹・そう痒感		
皮膚				多形紅斑、脱毛
精神神経系	眠気 (24.3%)、運動失調 (12.7%)、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化	記憶・判断力低下、易刺激性・焦燥、抑うつ・不安・心気、頭痛・頭重、不随意運動・振戦、感覚異常、眩暈、構音障害	精神病様症状、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、被害念慮、離人症、意識障害、平衡障害	行動異常、不機嫌、睡眠障害、しびれ感
眼		複視・視覚異常、眼振		眼痛
消化器	食欲不振 (11.0%)、悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、流涎、下痢	口渇、便秘	口内炎、しゃっくり
血液		白血球減少	貧血、血小板減少	好酸球増多、顆粒球減少
腎・泌尿器			排尿障害・失禁、蛋白尿	頻尿、血尿、結晶尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇
その他		倦怠・脱力感、体重減少、ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇	発熱、発汗減少、胸部圧迫感、浮腫	動悸、味覚異常、喘鳴、乳腺腫脹、代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、高アンモニア血症、CK 上昇、免疫グロブリン低下 (IgA、IgG 等)、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下

(解説)

1)過敏症

本剤投与により、開発治験時には24例に発疹等がみられており、重症例が6例、中等度症例が9例であった。これらの症状は、本剤の投与中止ないしは副腎皮質ホルモン投与等の処置により、いずれも回復している。

2)精神神経系—高次中枢機能障害（記銘・判断力低下等）

抗てんかん剤の多剤併用が認知機能障害をもたらしているとする報告がなされており、多剤から減薬することにより、活発的・社会的になる、疲労感の消失、抑うつ症状・不安感の消失等がみられたとしている⁴⁷⁾。

一方、本剤の副作用として特殊な認知機能の障害を指摘する報告がなされている⁴⁸⁾。本剤の開発治験時にも高次中枢機能障害を示唆する症状がいくつかみられており、十分注意する必要がある。

記銘力低下、意欲低下が出現し、本剤の減量により症状の改善が認められた報告⁴⁹⁾もある。

3)眼—複視・視覚異常、眼振

本剤投与により、これらの症状が認められているが、ほとんどの症例が多剤併用例であり、必ずしも本剤のみの影響とは言いきれない。

しかし、臨床的に過量投与を知る手掛かりともなりうるため、十分な注意が必要である。

また、特に小児においては、これらの眼症状を実際の症状として訴えることがないことも考えられるため、特に十分な観察が必要である。

4)消化器—食欲不振等

本剤投与により、開発治験時には比較的高率に食欲不振、悪心・嘔吐が認められている。

5)その他—代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス

本剤によりアシドーシスを来す機序については、ゾニサミドのスルホンアミド基が炭酸脱水素酵素活性を阻害する作用が関与すると考察されているが、その阻害作用は同じスルホンアミド基を有するアセタゾラミドに比較すると1/100程度である⁵⁰⁾。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	市販後調査			合計
		使用成績調査	特別調査(注1)	小計(注2)	
評価例数	1,008	3,906	1,512	5,368	6,376
副作用発現例数	517	585	476	1,058	1,575
副作用発現件数	1,101	1,174	1,089	2,257	3,358
副作用発現率(%)	51.29	14.98	31.48	19.71	24.70

副作用の種類	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
皮膚・皮膚付属器障害	26	2.60	49	1.25	33	2.18	82	1.53	108	1.69
発疹・痒痒感	24	2.38	0		0		0		24	0.38
発疹	0		43	1.10	21	1.39	64	1.19	64	1.00
痒痒感	0		12	0.31	8	0.53	20	0.37	20	0.31
多毛(症)	1	0.10	0		0		0		1	0.02
脱毛(症)	0		1	0.03	1	0.07	2	0.04	2	0.03
発汗減少	1	0.10	0		14	0.93	14	0.26	15	0.24
多形紅斑	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
皮膚粘膜眼症候群	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
蕁麻疹	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
筋・骨格系障害	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03
関節痛	0		3	0.08	0		3	0.06	3	0.05
中枢・末梢神経系障害	204	20.24	106	2.71	88	5.82	192	3.58	396	6.21
平衡障害	3	0.30	7	0.18	15	0.99	22	0.41	25	0.39
運動失調	128	12.70	20	0.51	24	1.59	43	0.80	171	2.68
運動異常	1	0.10	0		0		0		1	0.02
痙攣悪化	0		2	0.05	1	0.07	3	0.06	3	0.05
眩暈	14	1.39	12	0.31	13	0.86	25	0.47	39	0.61
構音障害	14	1.39	7	0.18	9	0.60	16	0.30	30	0.47
意識障害	4	0.40	2	0.05	2	0.13	4	0.07	8	0.13
多動	2	0.20	0		0		0		2	0.03
腓腹筋攣縮	2	0.20	0		0		0		2	0.03
腱反射亢進	1	0.10	0		0		0		1	0.02
異常感覚	7	0.69	4	0.10	3	0.20	7	0.13	14	0.22
不随意運動・振戦	23	2.28	0		0		0		23	0.36
不随意運動	0		0		3	0.20	3	0.06	3	0.05
振戦	0		6	0.15	7	0.46	13	0.24	13	0.20
頭痛・頭重	31	3.08	0		0		0		31	0.49
頭痛	0		16	0.41	20	1.32	36	0.67	36	0.56
頭重(感)	0		4	0.10	9	0.60	13	0.24	13	0.20
INDUCED MICROSEIZURE	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
ミオクロニー発作	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
四肢のしびれ・しびれ感・冷感	15	1.49	0		0		0		15	0.24
筋緊張低下	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
歩行異常	0		3	0.08	3	0.20	6	0.11	6	0.09
よろめき歩行	0		2	0.05	1	0.07	3	0.06	3	0.05
めまい	0		9	0.23	3	0.20	12	0.22	12	0.19
ふらつき(感)	0		16	0.41	7	0.46	23	0.43	23	0.36
緊張亢進	0		1	0.03	1	0.07	1	0.02	1	0.02
痙攣	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03
舌しびれ	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
口唇しびれ(感)	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
しびれ感	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03
ふらふら感	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
運動能遅延	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03
発作回数の増加	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03
発作型の変化	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
発作持続時間の延長	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02

副作用の種類	承認時迄の調査		市販後調査						合計	
			使用成績調査		特別調査(注1)		小計(注2)			
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
視覚障害	46	4.56	17	0.44	17	1.12	34	0.63	80	1.25
眼振	10	0.99	3	0.08	0		3	0.06	13	0.20
複視・視覚異常	39	3.87	0		0		0		39	0.61
複視	0		11	0.28	17	1.12	28	0.52	28	0.44
視覚異常	0		1	0.03	4	0.26	5	0.09	5	0.08
眼症状	3	0.30	0		0		0		3	0.05
羞明	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
流涙	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
眼球充血	0		3	0.08	0		3	0.06	3	0.05
眼痛	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
精神障害	354	35.12	324	8.29	293	19.38	616	11.48	970	15.21
無気力・自発性低下	55	5.46	0		0		0		55	0.86
無気力	0		58	1.48	41	2.71	99	1.84	99	1.55
自発性欠如	0		46	1.18	41	2.71	87	1.62	87	1.36
ぼんやり	0		1	0.03	1	0.07	2	0.04	2	0.03
眠気	245	24.31	249	6.37	246	16.27	495	9.22	740	11.61
幻覚・妄想状態	7	0.69	0		0		0		7	0.11
幻覚	0		8	0.20	3	0.20	11	0.20	11	0.17
妄想	0		7	0.18	3	0.20	10	0.19	10	0.16
幻視・幻聴	3	0.30	0		0		0		3	0.05
幻視	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03
幻聴	0		3	0.08	4	0.26	7	0.13	7	0.11
記憶・判断力低下	38	3.77	0		0		0		38	0.60
記憶力低下	0		19	0.49	11	0.73	30	0.56	30	0.47
判断障害	0		18	0.46	2	0.13	20	0.37	20	0.31
迂遠思考	2	0.20	0		0		0		2	0.03
精神活動減退	53	5.26	50	1.28	33	2.18	83	1.55	136	2.13
おこりっぽい	0		2	0.05	3	0.20	5	0.09	5	0.08
興奮	0		2	0.05	2	0.13	4	0.07	4	0.06
易刺激性・焦躁	35	3.47	0		0		0		35	0.55
刺激性	0		11	0.28	30	1.98	40	0.75	40	0.63
焦躁感	0		7	0.18	10	0.66	17	0.32	17	0.27
不機嫌	0		2	0.05	3	0.20	5	0.09	5	0.08
表情の変化	2	0.20	0		0		0		2	0.03
精神病状態	4	0.40	10	0.26	8	0.53	18	0.34	22	0.35
抑うつ・不安・心気	16	1.59	0		0		0		16	0.25
抑うつ症	0		8	0.20	8	0.53	16	0.30	16	0.25
不安	0		4	0.10	7	0.46	11	0.20	11	0.17
心気症	0		0		4	0.26	4	0.07	4	0.06
不眠(症)	12	1.19	4	0.10	2	0.13	6	0.11	18	0.28
睡眠障害	0		5	0.13	11	0.73	16	0.30	16	0.25
発語減少	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
離人症	2	0.20	1	0.03	0		1	0.02	3	0.05
情緒消退	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
被害念慮	3	0.30	4	0.10	2	0.13	6	0.11	9	0.14
性格変化	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
夢幻症	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
不穏	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
記憶力低下	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
傾眠	0		3	0.08	0		3	0.06	3	0.05
焦躁多動	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
集中力低下	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
独語	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02

副作用の種類	承認時迄の調査		市販後調査						合計	
			使用成績調査		特別調査(注1)		小計(注2)			
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
消化管障害	165	16.37	137	3.51	132	8.73	268	4.99	433	6.79
流涎	13	1.29	8	0.20	3	0.20	11	0.20	24	0.38
口渇	4	0.40	1	0.03	1	0.07	2	0.04	6	0.09
悪心・嘔吐	62	6.15	0		0		0		62	0.97
悪心	0		42	1.08	33	2.18	75	1.40	75	1.18
嘔吐	0		17	0.44	20	1.32	37	0.69	37	0.58
下痢	10	0.99	2	0.05	1	0.07	3	0.06	13	0.20
嚥下困難	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
口内炎	0		3	0.08	1	0.07	4	0.07	4	0.06
上腹部痛	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
粘質唾液	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
食欲不振	111	11.01	102	2.61	99	6.55	200	3.73	311	4.88
腹痛・胃痛	19	1.88	0		0		0		19	0.30
腹痛	0		5	0.13	1	0.07	6	0.11	6	0.09
胃痛	0		2	0.05	7	0.46	9	0.17	9	0.14
胃不快感	6	0.60	4	0.10	0		4	0.07	10	0.16
便失禁	0		1	0.03	1	0.07	2	0.04	2	0.03
便秘	1	0.10	1	0.03	4	0.26	5	0.09	6	0.09
イレウス	1	0.10	0		0		0		1	0.02
しゃっくり	0		0		2	0.13	2	0.04	2	0.03
胸やけ	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
口内乾燥	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
排便回数増加	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
歯肉増生	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
軟便	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
肝臓・胆管系障害	46	4.56	51	1.31	36	2.38	87	1.62	133	2.09
血清GOT上昇	13	1.29	17	0.44	21	1.39	38	0.71	51	0.80
血清GPT上昇	21	2.08	28	0.72	24	1.59	52	0.97	73	1.14
γ-GTP上昇	43	4.27	14	0.36	38	2.51	52	0.97	95	1.49
肝機能障害	0		11	0.28	0		11	0.20	11	0.17
肝機能低下	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
肝機能検査異常	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
肝機能異常	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
代謝・栄養障害	23	2.28	19	0.49	22	1.46	41	0.76	64	1.00
ALP上昇	23	2.28	16	0.41	17	1.12	33	0.61	56	0.88
LDH上昇	0		1	0.03	1	0.07	2	0.04	2	0.03
PHTとの相互作用	0		1	0.03	3	0.20	4	0.07	4	0.06
高アンモニア血症	0		0		2	0.13	2	0.04	2	0.03
CPK上昇	0		0		2	0.13	2	0.04	2	0.03
血清無機リン低下	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
低カルシウム血症	0		0		5	0.33	5	0.09	5	0.08
LAP上昇	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
内分泌障害	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
低身長	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
心拍数・心リズム障害	0		2	0.05	3	0.20	5	0.09	5	0.08
動悸	0		2	0.05	1	0.07	3	0.06	3	0.05
心悸亢進	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
頻脈	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
呼吸器系障害	3	0.30	2	0.05	2	0.13	4	0.07	7	0.11
呼吸器症状	3	0.30	0		0		0		3	0.05
息苦しい	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
息切れ	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
喀痰増加	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03

副作用の種類	承認時迄の調査		市販後調査						合計	
			使用成績調査		特別調査(注1)		小計(注2)			
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
赤血球障害	4	0.40	3	0.08	2	0.13	5	0.09	9	0.14
貧血	4	0.40	3	0.08	2	0.13	5	0.09	9	0.14
白血球・網内系障害	18	1.79	18	0.46	6	0.40	24	0.45	42	0.66
白血球減少(症)	18	1.79	8	0.20	4	0.26	12	0.22	30	0.47
IgA減少	0		11	0.28	1	0.07	12	0.22	12	0.19
IgG減少	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
抗核因子試験陽性	0		3	0.08	0		3	0.06	3	0.05
顆粒球減少(症)	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
血小板・出血凝血障害	3	0.30	3	0.08	6	0.40	9	0.17	12	0.19
血小板減少(症)	3	0.30	3	0.08	7	0.46	10	0.19	13	0.20
泌尿器系障害	9	0.89	18	0.46	14	0.93	32	0.60	41	0.64
血尿	0		2	0.05	3	0.20	5	0.09	5	0.08
蛋白尿	3	0.30	3	0.08	0		3	0.06	6	0.09
排尿障害・失禁	6	0.60	0		0		0		6	0.09
排尿障害	0		1	0.03	1	0.07	2	0.04	2	0.03
尿失禁	0		3	0.08	4	0.26	7	0.13	7	0.11
夜尿(症)	0		3	0.08	4	0.26	7	0.13	7	0.11
尿路結石	0		1	0.03	2	0.13	3	0.06	3	0.05
BUN上昇	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
結晶尿	0		2	0.05	0		2	0.04	2	0.03
頻尿	0		3	0.08	0		3	0.06	3	0.05
急性腎不全	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
腎機能障害	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
女性生殖(器)障害	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
乳腺腫脹	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
胎児障害	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
無脳(症)	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
一般的全身障害	81	8.04	80	2.05	80	5.29	159	2.96	240	3.76
胸部圧迫感	3	0.30	2	0.05	2	0.13	4	0.07	7	0.11
体重減少	34	3.37	23	0.59	42	2.78	65	1.21	99	1.55
発熱	7	0.69	7	0.18	9	0.60	15	0.28	22	0.35
浮腫	1	0.10	0		0		0		1	0.02
腰痛	1	0.10	0		0		0		1	0.02
倦怠・脱力感	38	3.77	0		0		0		38	0.60
倦怠(感)	0		36	0.92	27	1.79	63	1.17	63	0.99
脱力(感)	0		26	0.67	13	0.86	39	0.73	39	0.61
筋力低下	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
眼瞼浮腫	0		0		1	0.07	1	0.02	1	0.02
易疲労感	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
胸ぐるしさ	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02
顔面感覚異常	0		1	0.03	0		1	0.02	1	0.02

承認時+再審査結果(使用成績調査+特別調査)(1998年3月)

太字は器官別分類による症例数

注1: 特別調査は、エクセグラン単剤投与例および長期投与例での有効性・安全性の調査

注2: 使用成績調査と特別調査での重複例が50例存在するが、そのうち副作用が発現した3例(6件)については小計より差し引いている。

◆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

要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
総症例		3,906	585	1,174	15.0
性別	男性	2,166	320	636	14.8
	女性	1,740	265	538	15.2
年齢 (歳) (小児)	0～1	43	2	2	4.7
	2～6	364	44	79	12.1
	7～9	302	39	70	12.9
	10～15	534	101	203	18.9
年齢 (歳) (成人)	16～19	351	69	151	19.7
	20～29	602	112	222	18.6
	30～39	440	89	200	20.2
	40～49	432	63	135	14.6
	50～59	343	25	42	7.3
	60～69	289	26	46	9.0
	70～79	161	10	17	6.2
	80～ 不明・未記載	34 11	4 1	6 1	11.8 9.1
年齢	16歳未満	1,243	186	354	15.0
	16歳以上	2,652	398	819	15.0
	不明・未記載	11	1	1	9.1
入院・外来	入院	570	69	161	12.1
	外来	2,517	414	805	16.4
	入院・外来	674	79	164	11.7
	不明・未記載	145	23	44	15.9
罹病期間	初めて診断	363	20	31	5.5
	3年未満	1,040	119	220	11.4
	5年未満	312	47	82	15.1
	10年未満	594	115	228	19.4
	15年未満	378	87	172	23.0
	20年未満	268	55	140	20.5
	30年未満	318	65	151	20.4
	30年以上	217	40	85	18.4
	不明・未記載	416	37	65	8.9
使用期間 (累積)	～30日	3,894	310	640	7.9
	31～90日	3,747	128	253	3.4
	91～180日	3,411	71	143	2.1
	181～360日	2,737	50	95	1.8
	361～540日	1,325	11	20	0.8
	541～720日	671	4	5	0.6
	721～900日	326	3	3	0.9
	901日～	147	8	15	5.4
	不明・未記載	12	0	0	0.0
判定時の 併用抗てんかん薬	なし	1,440	152	321	10.6
	あり	2,466	433	852	17.6
	剤数 1	1,130	168	319	14.9
	2	869	164	315	18.9
	3	379	79	163	20.8
	4	75	16	40	21.3
	5	12	5	14	41.7
≥6	1	1	2	100.0	
併用薬の有無	なし	572	45	87	7.9
	あり	3,313	538	1,085	16.2
	未記載	21	2	2	9.5
合併症の有無	なし	1,936	265	574	13.7
	あり	1,908	303	566	15.9
	未記載	62	17	34	27.4

要因		症例数	副作用発現			
			症例数	件数	症例率 (%)	
合併症 注1	合併症なし	1,936	265	574	13.7	
	精神障害（除知能障害）	168	22	39	13.1	
	知能障害	635	132	262	20.8	
	神経系疾患	326	56	102	17.2	
	新生物	131	17	25	13.0	
	血液疾患	84	11	23	13.1	
	循環器疾患	402	35	69	8.7	
	呼吸器系疾患	87	12	28	13.8	
	消化器系疾患（除肝疾患）	41	7	9	17.1	
	肝疾患	88	15	21	17.0	
	腎疾患	9	2	3	22.2	
	先天異常	163	31	57	19.0	
	損傷・中毒	95	8	14	8.4	
1日投与量	小児	≤ 2mg/kg	70	17	42	24.3
		2 < ≤ 4mg/kg	243	45	80	18.5
		4 < ≤ 6mg/kg	315	38	76	12.1
		6 < ≤ 8mg/kg	243	26	45	10.7
		8 < ≤ 10mg/kg	145	23	39	15.9
		10 < ≤ 12mg/kg	69	10	21	14.5
		12mg/kg <	68	12	21	17.6
		不明・未記載	90	15	30	16.7
	成人	≤ 100 mg	289	78	196	27.0
		100 < ≤ 200mg	1,052	137	265	12.9
		200 < ≤ 300mg	824	107	204	13.0
		300 < ≤ 400mg	341	53	101	15.5
		400 < ≤ 500mg	42	9	11	21.4
		500 < ≤ 600mg	95	14	41	14.7
600mg <	9	1	1	11.1		
総投与量（累積）	≤ 30.0g	3,894	491	982	12.6	
	30.0 < ≤ 60.0g	2,649	50	107	1.9	
	60.0 < ≤ 90.0g	1,617	17	34	1.1	
	90.0 < ≤ 120.0g	1,033	6	15	0.6	
	120.0g <	710	12	18	1.7	
不明・未記載	12	9	17	75.0		
てんかん 類型	部分てんかん	1,807	329	655	18.2	
	側頭葉てんかん	707	156	325	22.1	
	非側頭葉てんかん	974	155	294	15.9	
	その他	126	18	36	14.3	
	全般てんかん	1,677	216	435	12.9	
	原発性全般てんかん	906	83	158	9.2	
	ウエスト症候群	52	8	13	15.4	
	レンノックス症候群	198	53	115	26.8	
	症候性てんかん	41	6	6	14.6	
	外傷性てんかん	19	2	5	10.5	
	重症ミオクロニーてんかん	4	2	3	50.0	
	その他統発性全般てんかん	457	62	136	13.6	
	その他	422	40	83	9.5	
	分類不能てんかん	79	16	33	20.3	
	けいれん予防	149	6	10	4.0	
	適応外	189	17	39	9.0	
未記載	5	1	1	20.0		
発作数	1種類	2,947	372	679	12.6	
	2	780	164	383	21.0	
	3	151	39	89	26.0	
	4	23	8	18	34.8	
	5	5	2	5	40.0	

注1：副作用の有無の未記載例を除く

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。

13.2 処置

特異的解毒剤は知られていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ゾニサミド製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 血清免疫グロブリン (IgA、IgG 等) の異常があらわれることがある。

15.1.3 海外で実施された本剤を含む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1,000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1,000人あたり2.4人多いと計算されている。なお、海外臨床試験における本剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は0.45%であり、プラセボ群では0.23%であった。[8.6 参照]

15.1.4 パーキンソン病患者（承認外効能・効果）を対象とした国内臨床試験において、ゾニサミド製剤を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の発現割合は0.24%（2/842例）であった。[8.6 参照]

(解説)

15.1.1 原因不明の突然死

ゾニサミド製剤をパーキンソン病治療薬として使用した場合の臨床試験において、原因不明の突然死の症例が1例報告されたことから設定した。

てんかん患者に使用した場合、国内において突然死の症例は報告されていない。

15.1.2 血清免疫グロブリン (IgA、IgG 等) の異常

本剤の投与により血清免疫グロブリン (IgA、IgG 等) の異常があらわれるとの報告があることから設定した。

15.1.3 抗てんかん薬による自殺関連行動リスクの上昇

米国食品医薬品局 (FDA) のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから設定した。

なお、上記の解析結果におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は0.45% (3/672) であり、プラセボ群では0.23% (1/438) であった。

15.1.4 パーキンソン病患者における自殺関連行為の発現割合

ゾニサミド製剤をパーキンソン病患者に投与した場合に、関連が否定できない自殺関連の副作用が発現したことから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

① 一般行動⁵¹⁾

ゾニサミドは 100mg/kg 経口投与により、マウスで尾や腰の位置ならびに姿勢の低下、眼瞼下垂及び軽度な体温下降を示した。

② 脳波活動に対する影響（ネコ）^{7,51)}

ゾニサミドは 40mg/kg 静脈内投与で自発脳波及び坐骨神経刺激による脳波覚醒反応に影響を及ぼさなかった。80mg/kg 投与では脳波覚醒の促進傾向、軽度で一過性の脳波振幅の減少、徐波成分の増加が認められた。

ゾニサミドは 40mg/kg 静脈内投与では漸増反応（視床－皮質系の興奮性）、尾状核紡錘波誘発反応（抑制性尾状核－視床－皮質系の興奮性）に影響を与えなかったが、80mg/kg 投与では漸増反応、尾状核紡錘波誘発反応ともに抑制された。

③ 運動能、催眠作用及び睡眠増強作用に対する影響（マウス）^{8,51)}

ゾニサミドの協調運動能抑制作用〔ED₅₀（経口）：228mg/kg〕、催眠作用〔ED₅₀（経口）：934mg/kg〕及びヘキシバルビタール睡眠増強作用〔ED₅₀（経口）：895mg/kg〕は、フェニトイン、フェノバルビタール及びカルバマゼピンより弱く、ゾニサミドではこれらの作用と抗けいれん作用との分離は大きかった。

また、条件回避反応、自発交替行動及びステップダウン型受動的回避反応に対して、ゾニサミドは抗けいれん作用を示す用量ではほとんど影響しなかった。

2) 自律神経系に対する作用

ゾニサミドは高用量・高濃度でも自律神経系に対してほとんど作用しなかった（ラット、モルモット、ウサギ、ネコ）^{52,53)}。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

ゾニサミドは 30mg/kg 静脈内投与により、イヌで一過性の血圧下降及び頸動脈と大腿動脈の血流量を減少させたが、ラットでは 300mg/kg 経口投与しても、心拍数は軽度減少したけれども、血圧には作用を示さなかった。また、ゾニサミドは 10⁻⁴g/mL で摘出モルモット心房標本の自発運動及び摘出ウサギ動脈の静止張力に作用しなかった。ゾニサミドが抗けいれん作用を示す投与量と心血管系に作用を示す投与量の間にかなりの幅があることが示唆された^{52,53)}。

4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

ゾニサミドは 100mg/kg 経口投与により、ラットの胃排出能を抑制し、100mg/kg 十二指腸内投与により、幽門結紮ラットの胃液量、酸排出量及び pH の減少を示した。また、マウスの小腸炭末輸送能を 300mg/kg 経口投与で抑制した⁵²⁾。

5) 血液系に対する作用

ゾニサミドは高用量・高濃度でも血小板凝集及び血液凝固系に作用せず、溶血作用も示さなかった（ラット、モルモット）^{52,53)}。

6) 腎機能に対する作用

ゾニサミドは 10mg/kg 経口投与でラットの尿量の増加傾向とともに、尿中 pH 及び K⁺排泄量を増加させ、高用量投与では、用量依存的に尿量、尿中 pH、Na⁺及び K⁺排泄量を増加させた。同様に、1～30mg/kg 静脈内投与により、イヌで用量依存的に尿量の増加、尿中 pH の上昇及び Na⁺、K⁺排泄量の増加を示した。また、100mg/kg 静脈内投与により、イヌの腎血流量を減少させたが、糸球体ろ過率には影響しなかった⁵²⁾。

7) その他の作用

ゾニサミドは 100mg/kg 皮下投与でラットの胆汁分泌に、100mg/kg 静脈内投与でネコの神経筋接合部における神経伝達に影響を及ぼさなかった^{51,53)}。

また、ゾニサミドは 10⁻³g/mL 点眼でウサギ角膜反射を指標とした局所麻酔作用や眼粘膜刺激作用を示さなかった⁵³⁾。

(3) 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

動物種	性	LD ₅₀ 値 (95%信頼限界) (mg/kg)		
		静脈内	皮下	経口
マウス ⁵⁴⁾ (ICR)	♂	854 (758~963)	1,195 (1,002~1,425)	1,917 (1,593~2,306)
	♀	816 (725~917)	1,009 (848~1,200)	2,134 (1,760~2,588)
ラット ⁵⁴⁾ (SD)	♂	705 (665~747)	1,128 (981~1,296)	1,992 (1,683~2,358)
	♀	672 (628~719)	925 (743~1,150)	2,049 (1,668~2,516)
イヌ ⁵⁴⁾ (ビーグル)	♂・♀	—	—	約 1,000
サル ⁵⁴⁾ (アカゲ)	♂・♀	—	—	>1,000

非経口投与には Na 塩を用いた。

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 1 ヶ月間亜急性毒性試験⁵⁵⁾

ラットに 20、60、200、600mg/kg を 1 ヶ月間経口投与した。60mg/kg で尿中 Na⁺排泄量の増加、雌で血中 ALP の増加が、200mg/kg あるいは 600mg/kg ではそれらに加えて尿量、BUN、血中総ビリルビンの増加、腎臓、肝臓重量の増加などがみられ、腎臓と肝臓への影響が示唆された。しかし、病理組織学的所見に異常は認められなかった。その他 200mg/kg 以上では体重増加の抑制、摂餌量の減少が、600mg/kg では自発運動の低下、歩行失調、腹部筋の緊張度低下、貧血、途中死亡例がみられた。無影響量は 20mg/kg/日、中毒量は 60mg/kg/日であった。

ラットにおける 3 ヶ月間亜急性毒性試験⁵⁶⁾

ラットに 20、60、200mg/kg を 3 ヶ月間経口投与した。200mg/kg では摂水量の増加、尿量と尿中 Na⁺、Cl⁻排泄量の増加、BUN の増加、腎臓重量の増加など腎臓への影響、血中総コレステロールの増加、肝臓重量増加など肝臓への影響がみられた。また、体重増加の抑制、摂餌量の減少がみられた。無影響量は 20mg/kg/日、中毒量は 200mg/kg/日であった。

イヌにおける 2 ヶ月間亜急性毒性試験⁵⁷⁾

イヌに 10、30、100mg/kg を 2 ヶ月間経口投与した。30mg/kg 以上で血中 Cl⁻の増加が認められた。100mg/kg では血中 ALP と総コレステロールの増加、アルブミンの減少、肝臓重量の増加がみられ、肝臓への軽度な影響が示唆された。その他、嘔吐、体重の減少、食欲低下などがみられた。無影響量は 10mg/kg/日、中毒量は 30mg/kg/日であった。

ラットにおける 9 ヶ月間慢性毒性試験⁵⁸⁾

ラットに 10、30、100、300mg/kg を 9 ヶ月間経口投与した。30mg/kg の雄では尿中 Na⁺/K⁺比と BUN の増加がみられた。30mg/kg の雌では全ての検査において異常はみられなかった。100 及び 300mg/kg の雌雄で、尿中 Na⁺排泄量、尿量、BUN、腎臓重量の増加などの腎臓への影響と、血中総ビリルビン、肝臓重量の増加などの肝臓への影響がみられた。また、体重増加の抑制と軽度な貧血がみられた。無影響量は雄 10mg/kg/日、雌 30mg/kg/日、中毒量は 100mg/kg/日であった。

イヌにおける 1 年間慢性毒性試験⁵⁹⁾

イヌに 10、30、75mg/kg を 1 年間経口投与した。30mg/kg では摂餌量の減少が少数例にみられた。75mg/kg では体重の減少、摂餌量の減少がみられた。その他、血中 ALP の増加、アルブミンの減少、肝臓重量の増加傾向と肝細胞の腫大・空胞化への影響、腎臓重量の増加傾向、膀胱粘膜のうっ血がみられた。無影響量は 10mg/kg/日、中毒量は 75mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験

ゾニサミドの変異原性をネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA100、TA98 及び大腸菌 WP2uvrA 株を用いた復帰変異試験⁶⁰⁾及びチャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞株を用いた *in vitro* 染色体

異常試験⁶¹⁾により検討した。その結果、S-9mix 添加（代謝活性化試験）及び非添加いずれの場合にも、ゾニサミドは変異原性を示さなかった。したがって、ゾニサミドには変異原性はないと考えられる。

(4) がん原性試験

ゾニサミドのがん原性をマウス及びラットに 20、40、80mg/kg を 2 年間投与して検討した⁶²⁾。いずれの動物種においても、40、80mg/kg で軽度な体重増加抑制を示したが、症状、死亡率、血液検査値、非腫瘍性病変の発生率、腫瘍の発生率にゾニサミドの影響は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験⁶³⁾

ラットに 20、60、200mg/kg を経口投与した。60mg/kg で親動物の体重、摂餌量に影響を及ぼして排卵数及び着床数の減少を起こし、200mg/kg でさらに性周期の乱れ及び生存胎児数の減少が認められたが、交尾能力や受胎能力に影響は認められなかった。また、20mg/kg で催奇形性は認められなかった。

ラット、マウス、イヌ及びサルにおける胎仔の器官形成期投与試験^{64,65)}

ラットに 20、60、200mg/kg、マウスに 125、250、500mg/kg、イヌに 10、30、60mg/kg 及びサルに 10、20mg/kg を経口投与した。ラットにおいて 200mg/kg で胸腺の頸部残留、心室中隔欠損の奇形発生、マウスにおいて 500mg/kg で口蓋裂、眼瞼開存、脳室拡張、腎盂拡張、骨格異常の奇形発生、イヌにおいて 30mg/kg で心室中隔欠損、騎乗大動脈、大動脈の縮窄など心大血管奇形、脾臓の低形成又は異形成、胸骨の異常、60mg/kg でさらに尾の異常、胸腺の低形成又は異形成などの奇形発生が認められた。しかしサルでは 10、20mg/kg で流産が認められたのみで、催奇形性は認められなかった。

ラットにおける周産期及び授乳期投与試験⁶⁶⁾

ラットに 10、30、60mg/kg を経口投与した。60mg/kg で親動物の妊娠維持、分娩、哺育に影響せず、出生仔の成長、発達、機能に対しても影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

ゾニサミドは、薬理的には中枢神経系に作用する薬物であるが、依存性に関してはそれを示唆する薬理作用は前臨床試験において全く認められていない。さらに、ゾニサミドの抗けいれん作用プロフィールは、従来より依存性や乱用のないことが明らかにされているフェニトインやカルバマゼピンに類似し、バルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系と明確に異なる。

以上の事実からゾニサミドの依存性の懸念はなく、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

ゾニサミドの抗原性をウサギ（IgG 型抗体産生）、モルモット（全身性アナフィラキシー反応、PCA 反応、遅延型皮膚反応及び IgG 型抗体産生）、マウス（IgE 型抗体産生）を用いて検討した⁶⁷⁾。その結果、ゾニサミドをフロインド完全アジュバントあるいはアラムなどの免疫増強剤とともに投与しても、IgG 型及び IgE 型抗体はいずれも産生されなかった。また、ゾニサミドと蛋白との非可逆的結合物で免疫し感作状態になったモルモットにゾニサミドを静注あるいは皮内注射しても、全身性アナフィラキシー反応及び遅延型皮膚反応は惹起されなかった。さらに、ゾニサミド-蛋白結合物で免疫して得た抗血清を用いて PCA 反応を行っても、ゾニサミド単独注射ではすべて陰性反応であった。

以上より、ゾニサミドには抗原性はないと考えられる。

3) 尿路結石の発生に及ぼす影響

尿路結石の実験的発生動物モデルを用いて、ゾニサミドの尿路結石発現への影響を検討した⁶⁸⁾。ラットに 0.5% エチレングリコール水を飲水として 2、4 週間与えるとともに、ビタミン D₃（アルファロール）0.5mL/body を週 1 回経口投与した。この期間中毎日、ゾニサミド 60、200mg/kg を経口投与したが、尿路結石発生及び尿潜血反応に対して影響を及ぼさなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エクセグラン錠 100mg、エクセグラン散 20% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ゾニサミド 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり、トレリーフ OD 錠 25mg [パーキンソン病治療薬・レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬（レボドパ賦活剤）]、トレリーフ OD 錠 50mg [パーキンソン病治療薬（レボドパ賦活剤）]

同 効 薬：フェニトイン、バルプロ酸、カルバマゼピン、フェノバルビタール、クロナゼパム等

7. 国際誕生年月日

1989年3月31日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

エクセグラン錠 100mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エクセグラン錠 100mg	1989年3月31日	20100AMZ00199	1989年5月26日	1989年6月16日

エクセグラン散 20%

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 エクセグラン散	1989年3月31日	(01AM) 第0198号	1989年5月26日	1989年6月16日
販売名変更 エクセグラン散 20%	2004年1月19日 (代替新規承認)	21600AMZ00022	2004年7月9日	2004年7月

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年3月12日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間：6年（再審査終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
エクセグラン錠100mg	1139005F1023	1139005F1023	100668101	611130087
エクセグラン散20%	1139005B1048	1139005B1048	100667401	620001972

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)Ito T., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1982; 32: 1581-1586 (PMID: 6891599)
- 2)Yagi K., et al.: *Epilepsy International Congress (1985) Abstracts.*: 1
- 3)清野昌一ほか: *医学のあゆみ.* 1988; 144: 275-291
- 4)小国弘量ほか: *小児科臨床.* 1988; 41: 439-450
- 5)小野常夫ほか: *精神医学.* 1988; 30: 471-482
- 6)Masuda Y., et al.: *J. Pharm. Dyn.* 1980; 3: 526-531 (PMID: 7205534)
- 7)Ito T., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1980; 30: 603-609 (PMID: 7190399)
- 8)Masuda Y., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1980; 30: 477-483 (PMID: 7387759)
- 9)Ito T., et al.: *Epilepsia.* 1986; 27: 367-374 (PMID: 3720695)
- 10)Kamei C., et al.: *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.* 1981; 249: 164-176 (PMID: 7224718)
- 11)河合逸雄: *老化と疾患.* 1990; 3: 833-838
- 12)三浦寿男: *小児科診療.* 1992; 55: 2690-2696
- 13)山口成良ほか: *日本医事新報.* 1990; (3468): 10-13
- 14)社内資料: ヒトにおける反復投与後の体内動態
- 15)八木和一ほか: *精神医学.* 1987; 29: 111-119
- 16)Masuda Y., et al.: *Epilepsia.* 1979; 20: 623-633 (PMID: 115675)
- 17)社内資料: 健常人の生物学的利用率に及ぼす食事の影響
- 18)Matsumoto K., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1983; 33: 961-968 (PMID: 6138046)
- 19)社内資料: ラットにおける単回投与時の体内動態
- 20)社内資料: ラットにおける反復投与時の体内動態
- 21)木村滋: *脳と発達.* 1998; 30: 350-351 (PMID: 9734979)
- 22)河田興ほか: *日本小児臨床薬理学会雑誌.* 1998; 11: 91
- 23)峯村純子ほか: *TDM 研究.* 2000; 17: 161-162
- 24)下山律子ほか: *第7回日本臨床精神神経薬理学会.* 1997: 66
- 25)岩永充人ほか: *第28回日本てんかん学会.* 1994: 165
- 26)社内資料: 赤血球への移行に関する研究
- 27)Nakasa H., et al.: *Mol. Pharmacol.* 1993; 44: 216-221 (PMID: 8341274)
- 28)社内資料: 代謝物の抗けいれん作用
- 29)田中直美ほか: *日本薬学会第116年会.* 1996: 298
- 30)井尻好雄ほか: *第8回日本病院薬学会年会.* 1998: 413
- 31)社内資料: ゴニサミドの腎機能障害患者における薬物動態
- 32)奥村彰久ほか: *脳と発達.* 1996; 28: 44-47 (PMID: 8579857)
- 33)藤田之彦ほか: *日大医学雑誌.* 1995; 54: 658-662
- 34)Kondo T., et al.: *Epilepsia.* 1996; 37: 1242-1244 (PMID: 8956859)
- 35)内田英夫ほか: *日本新生児学会雑誌.* 2001; 37(2): 379
- 36)夜船展子ほか: *広島医学.* 1999; 52(6): 597
- 37)篠田正彦ほか: *病院薬学.* 1995; 21: 185-190
- 38)福岡憲泰ほか: *病院薬学.* 1997; 23: 312-318
- 39)岡部稔ほか: *てんかんをめぐって.* 1991; 11: 31-40
- 40)兼子直ほか: *てんかん研究.* 1993; 11: 31-35
- 41)Mimaki T., et al.: *TDM 研究.* 1992; 9: 49-55
- 42)藤山幹子: *臨床皮膚科.* 1999; 53 (5 増): 45-49
- 43)木下恵美ほか: *西日本皮膚科.* 2001; 63: 605-608
- 44)須磨升美ほか: *日本皮膚アレルギー学会雑誌.* 2001; 9(2): 102
- 45)西村正明: *日本重症心身障害学会誌.* 2001; 26(2): 41
- 46)Azuma H., et al.: *Epilepsia.* 2007; 48(10): 1999-2001 (PMID: 17922775)
- 47)Thompson P. J., et al.: *Epilepsia.* 1982; 23: 531-544 (PMID: 7140665)
- 48)Berent S., et al.: *Epilepsia.* 1987; 28: 61-67 (PMID: 3098556)
- 49)高橋泉ほか: *てんかん研究.* 1987; 5: 100-105
- 50)杉本達哉ほか: *大阪てんかん研究会雑誌.* 2001; 12(1): 19-22
- 51)Hori M., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1987; 37: 1124-1130 (PMID: 3435583)
- 52)Nakatsuji K., et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1987; 37: 1131-1136 (PMID: 3435584)

- 53)社内資料: 一般薬理作用 (摘出臓器に対する作用等)
- 54)竹本勇一ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4337-4346
- 55)竹本勇一ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4347-4360
- 56)社内資料: ラットにおける亜急性毒性試験
- 57)社内資料: イヌにおける亜急性毒性試験
- 58)竹本勇一ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4361-4385
- 59)社内資料: イヌにおける慢性毒性試験
- 60)社内資料: 微生物における変異原性試験
- 61)社内資料: 培養細胞を用いた染色体異常試験
- 62)社内資料: ラットにおけるがん原性試験
- 63)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4387-4398
- 64)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4435-4451
- 65)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4399-4416
- 66)寺田芳規ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 4417-4433
- 67)社内資料: 抗原性試験 (ウサギ、モルモット、マウス)
- 68)社内資料: ラットにおける尿路結石発生に対する影響

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年9月現在、米国、英国、ドイツ、韓国を含む32カ国で発売されている。

出典	米国添付文書（2016年4月）	英国添付文書（2018年1月）
会社名	Concordia Pharmaceuticals Inc.	Eisai Ltd.
販売名	ZONEGRAN	Zonegran
販売年	100mg：2000年4月、25mg：2004年1月	2005年6月
剤形・規格	カプセル 25mg、100mg	カプセル 25mg、50mg、100mg
効能又は効果	<p>INDICATIONS AND USAGE ZONEGRAN is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial seizures in adults with epilepsy.</p>	<p>4.1 Therapeutic indications Zonegran is indicated as: ・ monotherapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalisation, in adults with newly diagnosed epilepsy (see section 5.1) ・ adjunctive therapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalisation, in adults, adolescents, and children aged 6 years and above.</p>
用法及び用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Adults over Age 16: The initial dose of ZONEGRAN should be 100 mg daily. After two weeks, the dose may be increased to 200 mg/day for at least two weeks. It can be increased to 300 mg/day and 400 mg/day, with the dose stable for at least two weeks to achieve steady state at each level. (抜粋)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration Adults Monotherapy – Newly diagnosed adult patients Starting dose: 100 mg/day (once a day) Usual Maintenance Dose: 300 mg per day (once a day). If a higher dose is required: increase at two-weekly intervals in increments of 100 mg up to a maximum of 500 mg. Adjunctive therapy Starting dose: 50 mg/day (in two divided doses) Usual Maintenance Dose: 300 to 500 mg per day (once a day or two divided doses). Paediatric population (aged 6 years and above) Starting dose: 1 mg/kg/day (once a day) Usual Maintenance Dose: Patients of weight 20 to 55 kg: 6 to 8 mg/kg/day (once a day) Patients of weight > 55 kg 300 - 500 mg/day (once a day) (抜粋)</p>

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

部分てんかんおよび全般てんかんの下記発作型

部分発作

単純部分発作 [焦点発作 (ジャクソン型を含む)、自律神経発作、精神運動発作]

複雑部分発作 [精神運動発作、焦点発作]

二次性全般化強直間代けいれん [強直間代発作 (大発作)]

全般発作

強直間代発作 [強直間代発作 (全般けいれん発作、大発作)]

強直発作 [全般けいれん発作]

非定型欠神発作 [異型小発作]

混合発作 [混合発作]

6. 用法及び用量

ゾニサミドとして、通常、成人は最初1日100～200mgを1～3回に分割経口投与する。以後1～2週ごとに増量して通常1日量200～400mgまで漸増し、1～3回に分割経口投与する。

なお、最高1日量は600mgまでとする。

小児に対しては、通常、最初1日2～4mg/kgを1～3回に分割経口投与する。以後1～2週ごとに増量して通常1日量4～8mg/kgまで漸増し、1～3回に分割経口投与する。

なお、最高1日量は12mg/kgまでとする。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	D (2018年5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.

なお、本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は、次のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠中に本剤を投与された患者が心室中隔欠損、心房中隔欠損等を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中に本剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

(2)小児等に関する海外情報

米国添付文書 (2016年4月)	PRECAUTIONS Pediatric Use: The safety and effectiveness of ZONEGRAN in children under age 16 have not been established. Cases of oligohydrosis and hyperpyrexia have been reported (see WARNINGS, Oligohydrosis and Hyperthermia in Pediatric Patients subsection). Zonisamide commonly causes metabolic acidosis in pediatric patients (see WARNINGS, Metabolic Acidosis subsection). Chronic untreated metabolic acidosis in pediatric patients may cause nephrolithiasis and/or nephrocalcinosis, osteoporosis and/or osteomalacia (potentially resulting in rickets), and may reduce growth rates. A reduction in growth rate may eventually decrease the maximal height achieved. The effect of zonisamide on growth and bone-related sequelae has not been systematically investigated.
英国添付文書 (2018年1月)	4.2 Posology and method of administration The safety and efficacy of Zonegran in children aged below 6 years or those below 20 kg have not yet been established. There are limited data from clinical studies in patients with a body weight of less than 20 kg. Therefore children aged 6 years and above and with a body weight less than 20 kg should be treated with caution. (抜粋)

なお、本邦における「9.7 小児等」の項の記載は、次のとおりである。

9.7 小児等

9.7.1 1歳未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 発汗減少があらわれることがある。小児での報告が多い。[8.5、11.1.9 参照]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし（散あり）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

【エクセグラン散 20%配合変化表】

『エクセグラン散の配合変化試験結果』 (1992.12.16、1993.2.12 報告)

※薬剤名は試験実施当時の名称とした。「エクセグラン散」は「エクセグラン散 20%」の旧名称である。

試験条件

配合方法 エクセグラン散及び各対象相手薬を表に示す配合比（エクセグラン散：配合相手薬）に従い、調剤ミキサーで混合又は精秤した後、ラミネート加工グラシン紙でヒートシール分包して、25°C/75%RH、遮光の条件下で90日間保存し、経時変化を観察した。
なお、単味薬剤についてもヒートシール分包して、対照とした。

測定項目 ①外観変化

湿潤状態、流動性、色及びにおいを検査し、日本薬剤師会調剤技術委員会配合変化試験法に準じて次のように判定した。

- － : 変化の全く認められないもの
- ± : 変化の有無の疑わしいもの
- ＋ : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの
- ++ : 調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

②吸湿増量

分包品の保存前後の重量の差より吸湿増量（%）を算出した。

③ゾニサミド含量

分包品のゾニサミド含量を HPLC 法により定量し、開始時のゾニサミド含量を 100 としたときの残存率（%）を算出した（[] の数値はゾニサミドの期待含量に対する%）。なお、7日、14日及び21日は測定を省略した。

エクセグラン散20%の配合変化試験結果

配合薬剤	配合比	試験項目	保存期間 (25-75%RH, グラン紙分包, 遮光)							備考
			開始時	7日	14日	21日	30日	60日	90日	
エクセグラン散	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0	0	0	0	0	0.1	
アクセノン	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	
	1:1 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	
	含量 (残存率, %)	[104.8] 100				96.6	98.0	97.2		
アスコルビン酸	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0	0	0	0	0.1	0.1	
	1:1 配合	外観変化	-	-	-	++	++	++	++	21日目から色が黄色味を帯びた。
		吸湿増量 (%)		0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	
	含量 (残存率, %)	[100.7] 100				96.0	98.3	95.9		
アルサルミン細粒	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		10.9	12.4	12.5	13.0	13.4	13.1	
	1:2 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		6.9	8.0	8.2	8.8	8.9	9.2	
	含量 (残存率, %)	[97.7] 100				101.6	103.0	101.4		
S・M散	単味	外観変化	淡灰色～灰褐色, 特異臭	-	-	-	-	-	±	90日目で色がごくわずかに濃くなった。
		吸湿増量 (%)		0.9	1.0	0.8	1.3	0.9	0.7	
	1:2 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	±	90日目で色がごくわずかに濃くなった。
		吸湿増量 (%)		0.6	0.8	0.6	1.0	0.8	0.7	
	含量 (残存率, %)	[102.6] 100				100.4	103.3	99.6		
クランボール	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	
	5:4 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	
	含量 (残存率, %)	[101.6] 100				98.2	98.0	98.9		
コランデル顆粒	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		5.5	6.2	6.5	7.2	8.1	8.3	
	1:2 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		3.5	4.0	4.0	4.6	5.2	5.5	
	含量 (残存率, %)	[99.1] 100				101.6	101.9	102.6		
酸化マグネシウム	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		2.1	3.9	5.2	6.8	9.5	11.4	
	5:4 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		1.1	2.3	3.0	3.9	5.8	6.7	
	含量 (残存率, %)	[98.5] 100				99.3	97.5	98.8		
シナール	単味	外観変化	淡黄色, 無臭	-	-	-	-	-	±	90日目で色がごくわずかにだいたい味を帯びた。
		吸湿増量 (%)		0.8	1.2	1.3	1.4	1.5	1.7	
	1:2 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0.9	0.9	0.8	0.8	1.0	1.2	
	含量 (残存率, %)	[98.4] 100				102.3	101.0	102.9		
ダイアモックス	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0	0	0.2	0.2	0.3	0.1	
	5:2 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0.1	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	
	含量 (残存率, %)	[100.2] 100				97.4	98.5	100.0		
調剤用パンピタン末	単味	外観変化	だいたい黄色, レモンよう臭	+	+	+	+	+	+	21日目から色がわずかに濃くなった。
		吸湿増量 (%)		0	0	0	0	0.1	0.1	
	1:1 配合	外観変化	-	-	-	+	+	+	+	21日目から色がわずかに濃くなった。
		吸湿増量 (%)		0	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	
	含量 (残存率, %)	[98.7] 100				102.5	101.2	102.3		
テグレート細粒	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		6.9	7.5	7.5	8.0	8.0	8.0	
	5:6 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		3.8	4.0	4.0	4.4	4.3	4.3	
	含量 (残存率, %)	[97.3] 100				101.5	103.7	103.6		

配合薬剤	配合比	試験項目	保存期間 (25-75%RH, グラシン紙分包, 遮光)							備考
			開始時	7日	14日	21日	30日	60日	90日	
デバケン細粒200	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	-
		吸湿増量 (%)		13.4	15.0	15.5	16.5	16.9	16.5	
	1:4 配合	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		8.5	10.7	11.1	12.3	12.8	12.7	
		含量 (残存率, %)	[99.9] 100				96.7	98.6	97.5	
デバケン細粒400	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		16.1	21.3	22.4	24.0	25.2	24.6	
	1:2 配合	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		9.4	12.7	13.4	15.3	15.8	15.8	
		含量 (残存率, %)	[98.7] 100				96.1	97.9	99.5	
ハイセレン細粒20	単味	外観変化	白色, 特異臭	-	-	-	-	+	+	60日目から特異臭が消失した。
		吸湿増量 (%)		7.5	8.2	8.1	9.1	9.4	8.8	
	1:4 配合	外観変化	-	-	-	-	-	+	+	60日目から特異臭が消失した。
		吸湿増量 (%)		5.1	6.5	6.9	6.8	8.2	7.9	
		含量 (残存率, %)	[100.8] 100				98.9	99.1	104.0	
ハイセレン細粒	単味	外観変化	白色, 無臭	+	+	+	+	+	+	7日目からわずかに湿潤し、わずかに分包紙に付着した。
		吸湿増量 (%)		15.7	19.0	19.5	21.4	22.8	21.7	
	1:2 配合	外観変化	-	-	+	+	+	+	+	14日目からわずかに湿潤し、わずかに分包紙に付着した。
		吸湿増量 (%)		8.1	11.3	12.3	13.9	14.6	14.6	
		含量 (残存率, %)	[101.9] 100				100.0	100.6	100.2	
セレンカR顆粒	単味	外観変化	白色, 無臭	-	+	++	++	++	++	14日目からわずかに、21日目から大きく湿潤し、完全に分包紙に付着した。
		吸湿増量 (%)		9.6	16.5	20.3	22.6	27.0	27.1	
	1:2 配合	外観変化	-	-	-	-	+	++	++	30日目からわずかに、60日目から大きく湿潤し、完全に分包紙に付着した。
		吸湿増量 (%)		4.7	8.2	9.9	14.2	17.0	17.3	
		含量 (残存率, %)	[98.5] 100				102.1	103.4	103.0	
バントシン5倍散	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		4.2	4.5	4.5	5.1	5.1	5.0	
	5:1 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0.8	0.9	0.9	1.2	1.1	1.2	
		含量 (残存率, %)	[99.1] 100				100.7	100.8	100.8	
ピオフェルミン	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		8.8	9.9	10.2	10.8	11.4	11.4	
	1:3 配合	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		5.7	7.1	7.4	8.2	8.5	8.6	
		含量 (残存率, %)	[98.1] 100				99.9	100.2	98.0	
フェノパール末	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0	0	0.1	0	0.1	0	
	10:1 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0.1	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	
		含量 (残存率, %)	[100.1] 100				99.8	100.6	99.6	
マーズレンS顆粒	単味	外観変化	帯青色, 無臭	±	±	±	±	±	±	7日目から色がわずかにくすんだ。
		吸湿増量 (%)		0	0	0.1	0.1	0.2	0.1	
	2:3 配合	外観変化	-	±	±	±	±	±	±	7日目から色がわずかにくすんだ。
		吸湿増量 (%)		0.1	0.2	0.2	0	0.2	0.2	
		含量 (残存率, %)	[99.1] 100				100.8	101.4	100.6	
ミノ・アレピアチン散	単味	外観変化	白色, バニラよう臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		1.2	1.3	1.2	1.1	0.2	0	
	2:3 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		1.0	1.0	0.9	1.0	0.6	0.3	
		含量 (残存率, %)	[100.8] 100				103.5	103.4	104.2	
ラックビー	単味	外観変化	白色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		9.5	10.0	10.2	10.5	10.9	10.8	
	1:3 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		6.6	7.5	7.5	8.0	8.2	8.2	
		含量 (残存率, %)	[97.3] 100				103.2	104.0	104.5	
リボトリール細粒0.5	単味	外観変化	淡いだいだい色, 無臭	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		1.0	1.2	1.4	1.4	1.6	1.5	
	5:3 配合	外観変化	-	-	-	-	-	-	-	
		吸湿増量 (%)		0.4	0.6	0.6	0.8	0.6	0.7	
		含量 (残存率, %)	[99.6] 100				102.1	102.7	104.8	



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>