

ゾニサミド錠 100mg EX「KO」

Zonisamide Tablets 100mg EX「KO」




承認番号	23100AMX00234000
薬価収載	2019.06
販売開始	2019.06

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に記載

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ゾニサミド錠 100mg EX「KO」		
成分・含量	1錠中 日局 ゾニサミド 100mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、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、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	約 8	約 3.6	約 183
識別コード	K078		

【効能・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〕

【用法・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2～4 mg/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4～8 mg/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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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。〕

2. 重要な基本的注意

(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。

なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

(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) 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**注意すること。

(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。

(5) **発汗減少**があらわれることがあり、特に夏季に体温の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。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕

(6) 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ので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

(7) 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。〔「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。**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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 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）**：観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、掻痒感、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。
- 2) **過敏症症候群**：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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 3) **再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆、血小板減少**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **急性腎障害**：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎**：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。
- 6) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **横紋筋融解症**：観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。

- 8) **腎・尿路結石**：観察を十分に行い、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。
- 9) **発汗減少に伴う熱中症**：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。〔「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照〕
- 10) **悪性症候群**：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。観察を十分に行い、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（CPK）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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 11) **幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状**：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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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

注 1) 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。

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど用量に留意すること。〔高齢者では、生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。〕

なお、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

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のみ投与すること。〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形（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、妊娠中にゾニサミド製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。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 1歳未満の乳児への投与に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕
- (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。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

8. 過量投与

- 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。
- 処置：**特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入など適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- (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。
- (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。
- (3) 海外で実施されたゾニサミド製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%であり、プラセボ群では0.23%であった。
- (4) 他社が実施した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。

【薬物動態】

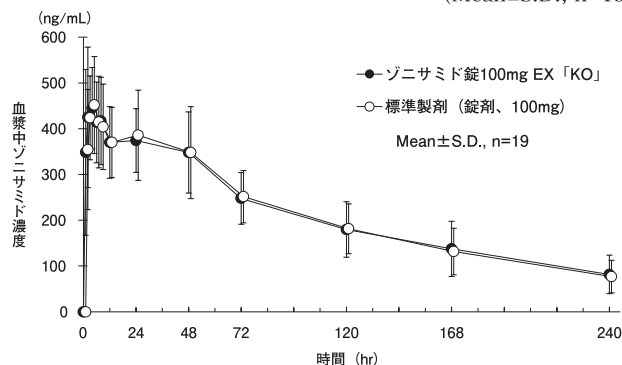
生物学的同等性試験¹⁾

ゾニサミド錠100mg EX「KO」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ゾニサミドとして100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未

変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUCt、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ゾニサミド錠 100mg EX「KO」	50751±13271	479±94	2.2±1.2	104.2±37.5
標準製剤 (錠剤、100mg)	50622±13336	471±109	6.0±10.3	97.7±25.0

(Mean±S.D., n=19)



血漿中濃度並びにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

溶出挙動²⁾

ゾニサミド錠100mg EX「KO」は、日本薬局方医薬品各条に定められたゾニサミド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】³⁾

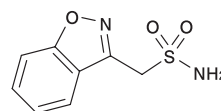
ゾニサミドはT型のCa²⁺電流を抑制する。さらに、ゾニサミドは脊髄ニューロンの持続性の反復発火を、電位依存性のNa⁺チャネルの不活性化の状態を延長することにより抑制する。ゾニサミドは最大電撃ショックによる強直性の後肢伸展を抑制し、キンドリングモデルで部分発作と二次性の全般性発作を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゾニサミド (Zonisamide)

化学名：1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide

構造式：



分子式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

性状：本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は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。

融点：164～168℃

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ゾニサミド錠 100mg EX「KO」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

【包 装】

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×50)
(バラ) 500 錠

【主要文献】

- 1) 寿製薬株式会社社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 寿製薬株式会社社内資料：溶出試験
- 3) 高折修二, 他監訳. グッドマン・ギルマン薬理書 (上). 第 12 版. 廣川書店; 2013. p.762-763.
- 4) 寿製薬株式会社社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

寿製薬株式会社 くすり相談窓口
〒 389-0606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198
TEL : 0120-996-156 FAX : 0268-82-2215

製造販売元 **寿製薬株式会社**
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198

19.6 B