

2017年3月改訂(第2版)
2014年10月作成

動物用医薬品

貯法 室温保存

犬用抗てんかん剤 劇薬 要指示医薬品 指定医薬品 コンセーブ錠 25mg コンセーブ錠 100mg

	コンセーブ錠 25mg	コンセーブ錠 100mg
承認指令書 番号	24 動薬 第 2349 号	24 動薬 第 2350 号
販売開始	2014年10月	

®登録商標

【本質の説明又は製造方法】

コンセーブ錠は、DSファーマアニマルヘルス株式会社で創製された新しい抗てんかん剤である。有効成分のゾニサミドは、大日本住友製薬株式会社で合成・開発されたベンズイソキサゾールを基本骨格としてスルホンアミド構造を有する化合物である。ゾニサミドは、薬効薬理試験により顕著な抗けいれん作用が示されている。臨床試験により犬の特発性てんかんの治療において有効であり、安全性においても臨床的に特に問題となる所見は認められないことが確認された。

【成分及び分量】

品名	コンセーブ錠25mg	コンセーブ錠100mg
有効成分	ゾニサミド	
含量	1錠(65mg)中 25mg	1錠(260mg)中 100mg

【効能又は効果】

犬：特発性てんかんにおける部分発作(二次性全般化発作を含む)及び全般発作のコントロール

【用法及び用量】

通常ゾニサミドとして、初回投与量は、体重1kg当たり、2.5~5mgを1回量とし、1日2回、おおよそ12時間間隔で経口投与する。以後、臨床徴候により必要に応じて漸増する。なお増量後の用量は、通常10mg/kg/回までとする。

体重別初回投与量：

体重	25mg 錠	100mg 錠	用量 (mg/kg/回)
1.25kg以上 ~ 2.5kg未満	1/4錠		2.5~5.0
2.5kg以上 ~ 5kg未満	1/2錠		2.5~5.0
5kg以上 ~ 10kg未満	1錠		2.5~5.0
10kg以上 ~ 20kg未満		1/2錠	2.5~5.0
20kg以上 ~ 40kg未満		1錠	2.5~5.0
40kg以上 ~ 80kg未満		2錠	2.5~5.0

【使用上の注意】

(基本的事項)

1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- 本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- 本剤は、効能・効果において定められた目的にのみ使用すること。
- 本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。

2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- 誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- 人用ゾニサミド製剤を服用した妊婦が奇形を有する児を出産したとの報告があるため、妊娠している可能性のある女性や妊婦は、誤飲しないように十分注意すること。

(3) 小児は本剤を取り扱わないこと。

(4) 本剤を投与された犬の尿中には、ゾニサミドが含まれているので、適切に尿を処理し、処理後には手を洗うこと。

(犬に関する注意)

(1) 副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。

(専門的事項)

1. 対象動物の使用制限等

- 本剤は、生後6ヵ月未満の犬には投与しないこと。
- 本剤は、妊娠中又は授乳中の犬には投与しないこと。なお、犬の生殖発生毒性試験において、30mg/kg/日の用量で、心大血管異常(心室中隔欠損、騎乗大動脈、大動脈狭窄等)、脾臓の異常、胸骨の異常等が、60mg/kg/日で胎子死亡、尾の異常、胸腺の異常等が認められている。
- 本剤による過敏症状(発疹・発赤、かゆみ等)を起こしたことがある犬には投与しないこと。

2. 重要な基本的注意

- ゾニサミドは、人及び実験動物において催奇形性を示唆する報告があるため、本剤の取扱いには十分注意すること。また、獣医師はその内容を飼い主に適切に情報提供すること。
- 本剤は、肝障害または腎障害の疑いのある犬では、血中濃度が高くなる可能性があるため、次項(3)に留意しながら投与すること。
- 本剤投与の際には、用量調整を適切に行うために、血中濃度を測定することが望ましい。目安とするトラフでの血中濃度は、おおむね10~40 μ g/mLである。なお、血中濃度測定は、初回投与及び用量を変更した約1週間後に、症状が安定している場合には、定期的(6ヵ月に1回程度)に測定することが望ましい。
- 本剤が最大効果を発揮するまでには、5日程度必要である。
- 本剤の血中濃度は、個体差等によるばらつきが認められるとともに、大型犬ほど高くなる傾向がある。
- 本剤を10mg/kg/回まで増量し、血中濃度が治療域に達しているにも関わらず十分にてんかん発作をコントロールできない場合には、通常はそれ以上の増量をせずに他の抗てんかん薬の追加投与もしくは他の抗てんかん薬に変更すること。なお、安全性試験や臨床試験の結果より、本剤の最大耐用量は15mg/kg/回と推定されるが、10mg/kg/回を超えた増量は、臨床徴候や血中濃度を確認しながら行うこと。また、他の抗てんかん薬の追加投与もしくは他の抗てんかん薬に変更しても、てんかん発作を十分にコントロールできない場合には、速やかにてんかん治療の専門獣医師に相談すること。
- 本剤の高用量を連用する場合には、肝機能及び腎機能検査を定期的に実施し、ベネフィットがリスクを上回る場合に投与を継続すること。
- 本剤の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、徐々に減量する等慎重に行うこと。
- 1回の最大処方日数は、1ヵ月程度が望ましい。
- 本剤を分割する場合には、獣医師や獣医師の指示を受けたスタッフが、院内の適切な場所で実施し、院内で分包すること。なお、本剤を4分割する場合には、ピルカッター等の正確に分割できる器具を用いること。
- 本剤と臭化カリウムとの併用において、食事の変更による血中臭化カリウム濃度の低下が原因と考えられる群発発作が認められた。一般に、臭化カリウムの薬物体内動態は塩化ナトリウムに類似し、かつ体液中濃度は総ハロゲン量として平衡しているため、低塩食では吸収が促進され、高塩食では吸収が阻害される。したがって、臭化カリウムが投与されている場合には、食事の変更には十分注意すること。

- (12) 薬剤誘発性てんかんに対する有効性は確認されていないため、てんかんを誘発する可能性が知られている薬剤を本剤投与中の症例に対して投与する場合には、本剤の投与にかかわらず、投与の妥当性を慎重に判断すること。

3. 相互作用

- (1) 本剤は、人では主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。ゾニサミドの反復投与中に、フェノバルビタールを併用した場合、フェノバルビタールの酵素誘導により、ゾニサミドの血中薬物濃度が減少する可能性があるという報告がある。また、同様に以下の CYP を阻害または誘導する薬剤との併用では、本剤の血中濃度が増加または減少する可能性がある。そのため、併用後も定期的に本剤の血中濃度を測定することが望ましい。

CYP 阻害剤：エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、メチルプレドニゾロン、シメチジン等

CYP 誘導剤：オメプラゾール、デキサメタゾン等

- (2) 本剤には、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害作用があるため、MAO により代謝されるクロミプラミン等の薬剤やアミトラゼ等の MAO 阻害剤との併用では、その作用を増強する可能性があるため、十分注意すること。

4. 副作用

- (1) 本剤の投与により、嘔吐、下痢、食欲不振、活動性低下がみられることがある。このような場合には、必要に応じ、投与量を減らす等の適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の投与により、過敏症状(発疹・発赤、かゆみ等)がみられることがある。このような場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の投与により、貧血、赤血球及び白血球の減少、血小板の減少がみられることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) ゾニサミドには、弱いながらも炭酸脱水酵素阻害作用(アセトゾラミドの 100 分の 1 程度)があり、本剤の投与により、軽微な血中のクローールの上昇やカリウムの減少を伴う代謝性アシドーシスを引き起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

5. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験でのてんかん発作型別の有効率は、全般発作が 79.4%、部分発作(二次性全般化発作を除く)が 71.4%、部分発作からの二次性全般化発作が 57.1%であった。
- (2) 犬に本剤を投与した試験(臨床試験及び安全性試験)では認められていないが、ゾニサミドを有効成分とする人用医薬品の添付文書には、以下の情報が重大な副作用として記載されている。
[皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、過敏症候群、再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆、血小板減少、急性腎不全、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(Syndrome malin)、幻覚、妄想。]

【薬理学的情報等】

(薬効薬理)

最大電撃けいれんモデル(マウス、ラット、ウサギ、イヌ)及びペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデル(マウス)の強直性伸展けいれん相を抑制した。

(作用機序)

作用機序は、まだ完全に解明されていないが、電位依存性 Na⁺ チャネルの阻害により神経細胞の過活動を抑制させると共に、電位依存性 T 型 Ca²⁺ チャネルを阻害することにより神経細胞膜を安定化させ、神経細胞の過度な同期的興奮を抑制する可能性が示唆されている。また、興奮性アミノ酸輸送担体 -1 のアップレギュレーションと GABA 輸送担体 -1 のダウンレギュレーションによる神経伝達物質の再取り込み調整や異常興奮状態の神経においてリアノジン受容体を間接的に抑制し、グルタミン酸遊離を抑えることも報告されている。更に、フリーラジカル消去作用による神経保護効果も期待される。

(体内薬物動態)

1. 血漿中濃度

イヌに[¹⁴C]ゾニサミドを投与後の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後 3 時間以内に最大に達し、以後の T_{1/2} は 15 時間と緩徐に消失した。イヌにゾニサミドを 5、10mg/kg/回 の 1 日 2 回または 30mg/kg/回 の 1 日 1 回の反復投与を行うと血漿中濃度はいずれも

5 日目付近で定常状態に達し、トラフの平均値はそれぞれ約 12μg/mL、約 27μg/mL、約 40μg/mL を示した。反復投与により AUC 及び C_{max} は、初回投与時の 2~3 倍に増加した。1 日の投与量として 30mg/kg/日まで血漿中暴露量に線形性が認められた。

2. 組織中濃度

ラットに[¹⁴C]ゾニサミドを経口投与後、組織中濃度は投与 3 時間後で最大となり、中枢神経系を含めて大部分の組織中濃度は血漿中濃度の 1/2~2 倍の範囲と、全身に一律な分布傾向を示した。投与 96 時間後には血漿及び多くの組織で放射活性は消失あるいは 0.6μg 当量/g 以下となったが、赤血球のみで 1.3μg 当量/mL と比較的高い濃度が認められた。

3. 代謝

イヌに[¹⁴C]ゾニサミド 20mg/kg/回 の単回経口投与後の尿中代謝組成は、未変化体が主成分(14.2%)であり、代謝物として同定されたグルクロン酸抱合体、イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体及びベンゼン環水酸化体のグルクロン酸抱合体はそれぞれ 0.5%、2.2%、2.9%と少量であった。

4. 排泄

イヌにおいて[¹⁴C]ゾニサミド 20mg/kg/回 の単回経口投与後、72 時間以内に 83%が尿中に、残り 17%が糞に排泄された。

(毒性)

1. 亜急性毒性

イヌに 10、30 及び 100mg/kg/回 を 1 日 1 回、週 6 日 2 か月間強制経口投与し、亜急性毒性を検討した。その結果、最大無影響量は、10mg/kg/日であった。30 あるいは 100mg/kg/日投与で認められた所見は、胃、肝臓及び腎臓へのいずれも極めて軽度な影響であった。

2. 慢性毒性

イヌに 10、30 及び 75mg/kg/回 を 1 日 1 回、週 7 回、52 週間強制経口投与し、慢性毒性を検討した。その結果、30mg/kg/日では摂餌量の減少が 1 例みられた。75mg/kg/日では、体重の減少、摂餌量の減少、血中 ALP の増加、アルブミンの減少及び肝臓重量と腎臓重量の増加傾向が、病理組織学的検査では肝細胞の腫大・空胞化及び膀胱のうっ血が認められた。以上の結果より、無毒性量は 10mg/kg/日、毒性量は 30mg/kg/日と判断された。なお、抗てんかん薬は、最大耐用量付近まで増量しその薬物の効果を確認するのが一般的であり、1 日最大耐用量は軽微な毒性が認められた 30mg/kg/日と推定された。

3. 催奇形性

雌ラットにゾニサミド 20、60 及び 200mg/kg/日、マウスに 125、250 及び 500mg/kg/日、イヌに 10、30 及び 60mg/kg/日、サルに 10 及び 20mg/kg/日を経口投与した。以下に胎子で認められた異常を示す。ラットでは、60mg/kg/日で体重減少及び骨化遅延、200mg/kg/日で更に胸腺の頸部残留及び心室中隔欠損が認められた。マウスでは、250mg/kg/日で骨化遅延、500mg/kg/日で更に体重減少、口蓋裂、眼瞼開存、脳室拡張、腎盂拡張、胸椎、肋骨及び胸骨の異常が認められた。イヌでは、30mg/kg/日で体重減少、心室中隔欠損、騎乗大動脈及び大動脈縮窄などの心大血管異常、脾臓の低形成又は異形成、胸骨の異常、60mg/kg/日で更に胎子死亡、尾の異常、胸腺の低形成又は異形成などが認められた。サルでは 10mg/kg/日で流産、20mg/kg/日で更に胎子死亡が認められたが、生存胎子の発育に影響はなく、催奇形性は認められなかった。

4. 人へのリスク

妊娠中に人用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る。

(臨床試験成績)

犬特発性てんかんに対する本剤の発作型別の臨床試験の結果は、以下のとおりであった。

	全般発作	部分発作	部分発作からの二次性全般化	部分発作と全般発作	合計
症例数	34	7	7	5	53
有効率 (%)	79.4	71.4	57.1	80.0	75.5

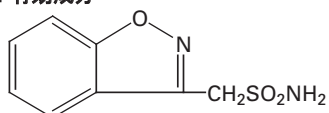
(性状)

1. 製剤

コンセーブ錠 25mg は、白色～帯黄白色の割線付き素錠(直径約 6mm)である。

コンセーブ錠 100mg は、白色～帯黄白色の割線付き素錠(直径約 9mm)である。

2. 有効成分



一般名：ゾニサミド Zonisamide

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

分子式：C₈H₉N₂O₃S

分子量：212.23

分配係数：1.04(クロロホルム / 水系溶媒、pH7.04、室温)

性状：白色～微黄色の結晶または結晶性の粉末である。アセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。

【包装】

コンセーブ錠 25mg 100錠(10錠×10)

コンセーブ錠 100mg 60錠(10錠×6)

【製品情報お問い合わせ先】

DSファーマアニマルヘルス株式会社

〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7

<https://animal.ds-pharma.co.jp>

製造販売元

DSファーマアニマルヘルス株式会社

大阪市中央区本町2-5-7

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。