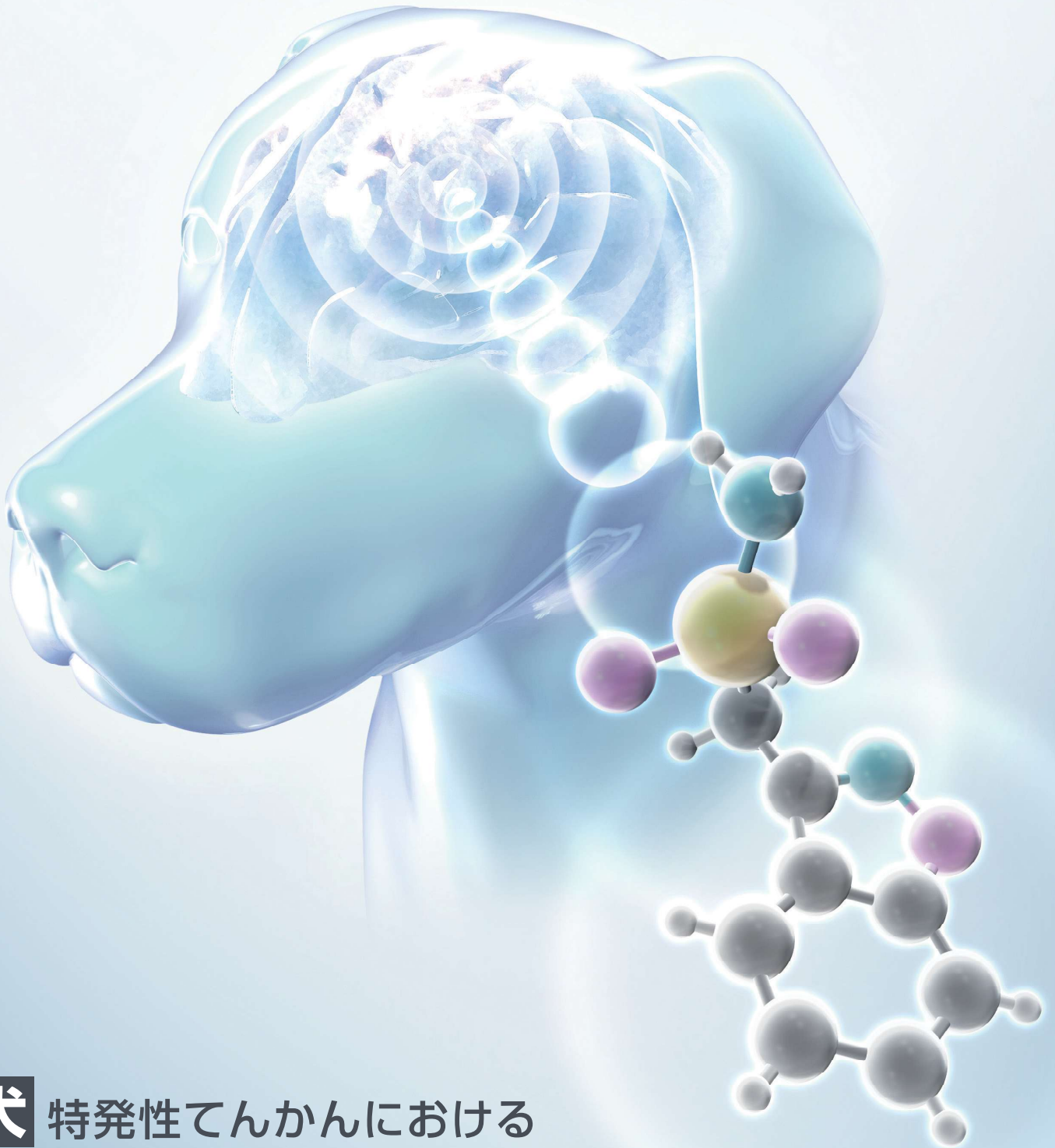




〔動物用医薬品〕 〔劇〕 犬用抗てんかん剤〔指定・要指示〕

コンセーブ[®]錠

CONSAVE[®] (ゾニサミド錠) 12.5mg/25mg/100mg

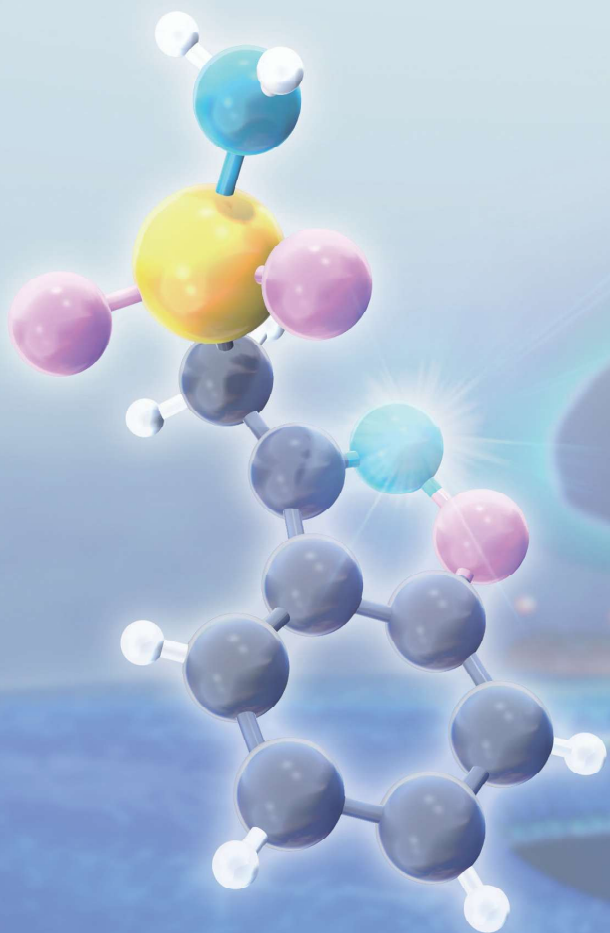


犬 特発性てんかんにおける

てんかん発作をコントロール!

CONSEV®錠の特長

- 1 犬の特発性てんかんの部分発作から全般発作まで幅広い発作のコントロールが可能
- 2 血漿中濃度は定常状態になるのが速い
- 3 投与量と血漿中濃度に線形性がある
- 4 食事の影響を受けない
- 5 3つの規格で超小型犬から大型犬まで使いやすい





有効成分

一般名

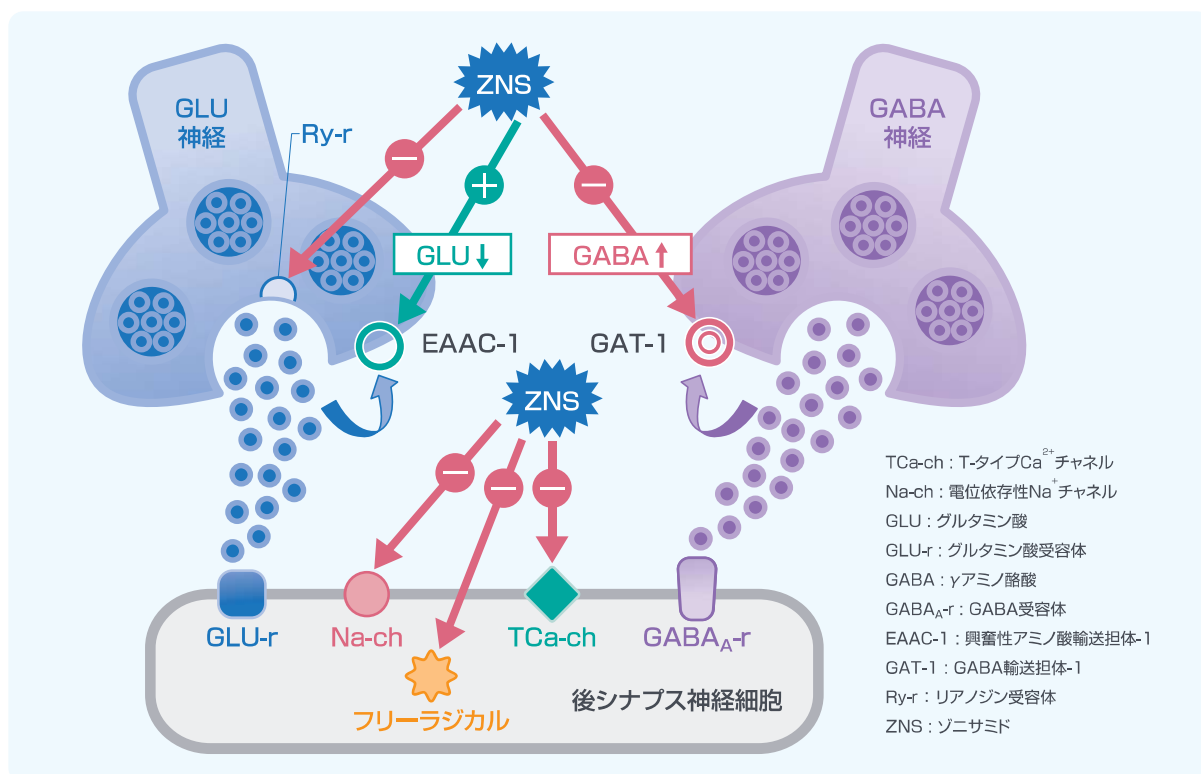
ゾニサミド(Zonisamide)

製剤

		剤形	直径	厚さ
コンセーブ [®] 錠 12.5mg		白色～帯黄白色の素錠	約4.5mm	約1.6mm
コンセーブ [®] 錠 25mg		白色～帯黄白色の割線付きの素錠	約6mm	約1.8mm
コンセーブ [®] 錠 100mg		白色～帯黄白色の割線付きの素錠	約9mm	約3.3mm

作用機序

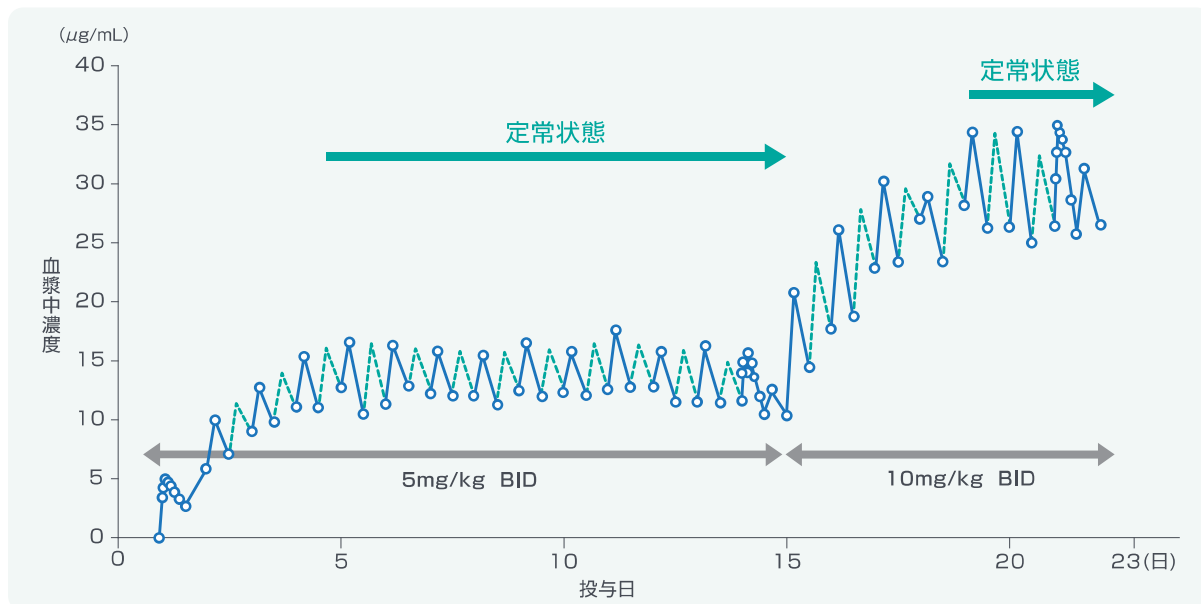
- 1 神経細胞の過剰興奮に関わる電位依存性Na⁺チャンネルやT型Ca²⁺チャンネルの抑制
- 2 興奮性神経と抑制性神経のアンバランスの是正
- 3 フリーラジカル消去作用による神経保護効果



血漿中濃度

反復投与時の血漿中濃度推移(犬6頭)

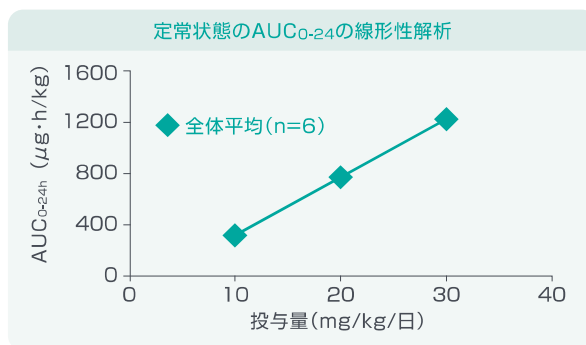
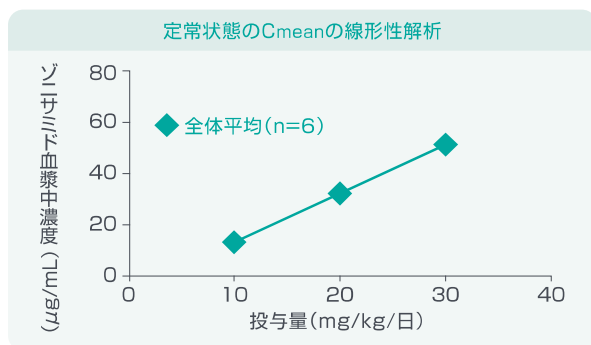
5mg/kgを1日2回反復投与した際、4~5日目に血漿中濃度 $10\mu\text{g/mL}$ を超え定常状態となった。
10mg/kgの1日2回投与を15日目から行うと血漿中濃度は上昇し、その後4~5日目に定常状態になり
トラフ値は約 $27\mu\text{g/mL}$ を示した。



破線:推定値(前後の平均値) 1~14日:5mg/kg/回の1日2回投与、15~21日:10mg/kg/回の1日2回投与

線形性解析

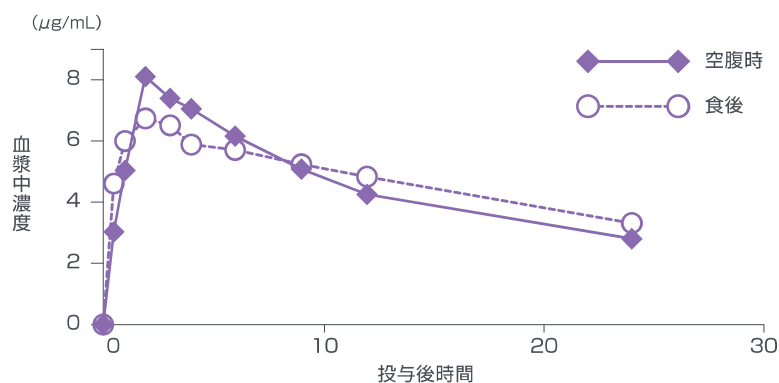
犬に1日量として10、20、および30mg/kg投与時における血漿中濃度の線形性解析を行った結果、定常状態の C_{mean} および AUC_{0-24} において線形性が確認された。



AUC:血漿中濃度一時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time) C_{mean} :平均血中濃度

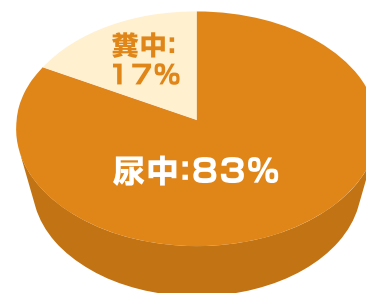
食事の影響

3頭の犬において、空腹時および食後にコンセーブ®錠100mg1錠(7.8~9.3mg/kg)をそれぞれ投与し、各投与時における血漿中濃度推移を測定した。その結果血漿中濃度推移に対する明らかな食事の影響は認められなかった。



排泄

2頭の犬において、 ^{14}C ゾニサミド20mg/kg投与後、72時間以内に83%と大部分が尿中に排泄された。



臨床試験と使用成績調査結果

有効性(発作頻度の減少率)

区分	著効	有効	無効	悪化	合計	有効率(%)
臨床試験	36	4	3	10	53	75.5
使用成績調査	57	2	7	4	70	84.3

てんかん発作頻度の減少率(%)=(T-B)/B×100

T:有効性評価期間の12週間における28日あたりの発作頻度 B:投与前4~12週間の28日あたりの発作頻度

効果の程度判定基準

発作頻度の減少率が75%以上100%以下は著効、50%以上75%未満は有効、0%以上50%未満は無効、0%未満は悪化

安全性(副作用の種類と発現率)

副作用	臨床試験 [57例]	使用成績調査	
		[有効性・安全性調査] [74例]	[安全性調査] [343例]
活動性低下・元気低下	4(7.0%)	0	1(0.3%)
ぼーっとしている	0	0	2(0.6%)
睡眠時間の増加	0	1(1.4%)	0
睡眠中の吠え・噛みつき	0	0	1(0.3%)
脚力低下	1(1.8%)	0	0
ふらつき	0	2(2.7%)	2(0.6%)
食欲低下・食欲不振	5(8.8%)	3(4.1%)	3(0.9%)
嘔吐	5(8.8%)	7(9.5%)	6(1.8%)
下痢・軟便	3(5.3%)	2(2.7%)	4(1.2%)
便秘傾向	1(1.8%)	0	0
血便	0	2(2.7%)	0
体重減少	1(1.8%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	3(5.3%)	0	0
黄疸	0	1(1.4%)	0
肝酵素上昇・ALP上昇	0	2(2.7%)	0
アシドーシス	0	0	1(0.3%)
角膜浮腫	1(1.8%)	0	0
前肢の拳上	0	1(1.4%)	0
発現件数	24	21	20
発現例数/症例数	13/57 (22.8%)	10/74 (13.5%)	12/343 (3.5%)

件数(%)



CONSAVE® (ゾニサミド錠) 12.5mg/25mg/100mg

貯法 室温保存

®登録商標

【本質の説明又は製造方法】

コンセーブ錠の有効成分であるゾニサミドは、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】

体 重	コンセーブ錠12.5mg	コンセーブ錠25mg	コンセーブ錠100mg
有効成分	日本薬局方ゾニサミド		
含 量	1錠(32.5mg)中 12.5mg	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	12.5mg錠	25mg錠	100mg錠	用量 (mg/kg/回)
1.25kg以上～2.5kg未満	1/2錠			2.5～5.0
2.5 kg以上～5kg未満	1錠			2.5～5.0
5 kg以上～10kg未満		1錠		2.5～5.0
10 kg以上～20kg未満			1/2錠	2.5～5.0
20 kg以上～40kg未満			1錠	2.5～5.0
40 kg以上～80kg未満			2錠	2.5～5.0

上記は目安であり、例えば、12.5mg錠1錠は25mg錠1/2錠で代用できる。

【使用上の注意】

(基本的事項)

- 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。
- 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。
 - 小児は本剤を取り扱わないこと。
 - 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)
 - 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)

- 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。
- 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10～40μg/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かか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の実施し、ペ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、てんかん重症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、獣医師が、院内の適切な場所で実施し、院内で分包すること。なお、コンセーブ錠12.5mgを2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、食事の変更に十分注意すること。
- 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

- 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
- 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ジ等の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

- 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。
- 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。
- 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。
- ゾニサミドには、弱いながらも炭酸脱水酵素阻害作用(アセタゾラミドの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

- 本剤の臨床試験で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。
- 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、赤芽球病、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(Syndromemalin)、幻覚、妄想。)