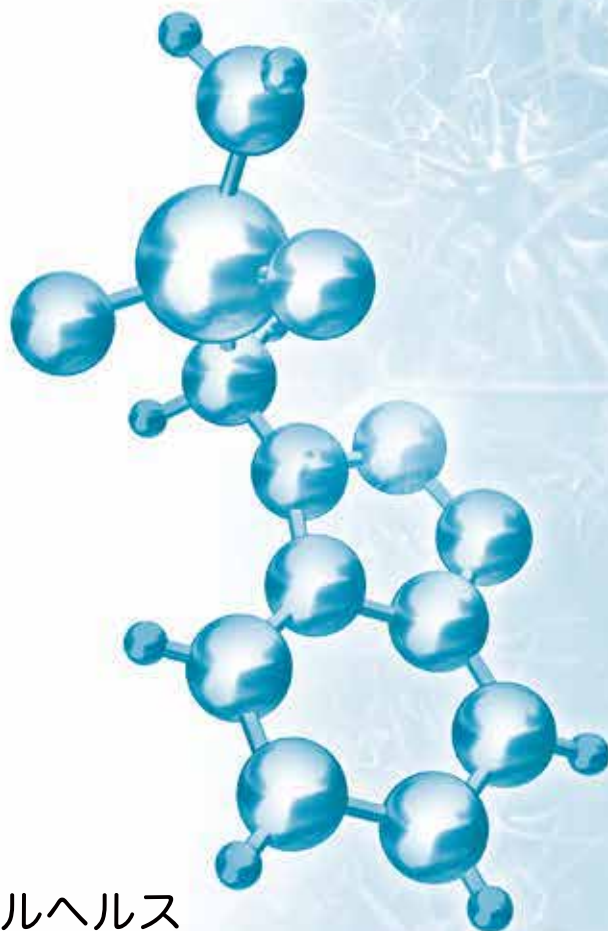




〔動物用医薬品〕 劇 犬用抗てんかん剤〔要指示〕

**コンセーブ<sup>®</sup>錠**

**CONSAVE<sup>®</sup>** (ゾニサミド錠)



# 目次

はじめに .....	P.2
特長 .....	P.2
<b>1. 有効成分</b> .....	P.3
<b>2. 製剤</b> .....	P.3
1) 製剤の種類と性状	
2) 安定性	
①長期保存試験	
②分割後の安定性	
<b>3. 安全性</b> .....	P.4
1) 犬における亜急性毒性試験	
2) 犬における慢性毒性試験	
3) 犬における胎子の器官形成期投与試験	
4) 電位依存性ナトリウムチャンネル及びT型カルシウムチャンネル阻害に基づく心臓への影響	
5) ゾニサミドの炭酸脱水素酵素阻害作用に基づく利尿作用及び体内電解質平衡への影響	
6) 尿路結石の発生に及ぼす影響	
7) ゾニサミドの血球系や造血系に対する影響	
8) ゾニサミドのリアノジン受容体に及ぼす作用と毒性	
<b>4. 薬効薬理</b> .....	P.8
1) 作用部位・作用機序	
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〕	
②キンドリングモデルにおける評価	
<b>5. 薬物動態</b> .....	P.10
1) 吸収(血漿中濃度)	
①単回投与	
②反復投与	
③食事の影響	
2) 分布	
3) 代謝	
①ゾニサミドの推定代謝経路	
②肝代謝酵素への影響	
4) 排泄	
<b>6. 臨床試験</b> .....	P.14
1) 犬の特発性てんかんに対するコンセーブ錠の有効性及び安全性に関する臨床試験	
①試験概要	
②症例の背景	
③発作回数における有効性評価結果	
④てんかん発作型別有効性評価	
⑤投与量と累積有効率	
⑥血漿中濃度と累積有効率	
⑦安全性評価	
2) フェノバルビタール、臭化カリウムとの併用によるコンセーブ錠の特発性てんかんの犬への安全性に関する臨床試験	
①試験概要	
②安全性評価	
③有効性評価	
<b>7. 参考文献</b> .....	P.20
添付文書 .....	P.21

## はじめに

コンセーブ<sup>®</sup>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。主薬のゾニサミドは大日本住友製薬(株)で1974年に合成された、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。本薬の作用機序については、まだ完全に解明されていないが、てんかん原性焦点の抑制や発作活動の伝播過程の遮断等が示唆されている。コンセーブ<sup>®</sup>錠は犬に投与後約5日目に血中濃度が定常状態に達することや薬物代謝酵素の誘導がみられないなどの特長を有し、犬の特発性てんかんを対象とする臨床試験により、有効性と安全性が確認され、2014年8月に犬用抗てんかん剤として国内で初めて製造販売承認を取得した。

## 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早い
- 3 投与量と血漿中濃度に線形性がある
- 4 薬物代謝酵素を誘導しない

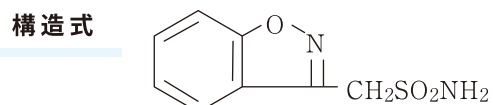
# 1 有効成分

一般的名称 ゾニサミド (Zonisamide)

分子式  $C_8H_8N_2O_3S$

化学名 1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide

分子量 212.23



性状 白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。

# 2 製剤

## 1) 製剤の種類と性状

	有効成分の含量	剤形	直径	厚さ	重量
コンセーブ <sup>®</sup> 錠 25mg	1錠中ゾニサミド 25mg	白色～帯黄白色の 割線付きの素錠	約6mm	約1.8mm	約65mg
コンセーブ <sup>®</sup> 錠 100mg	1錠中ゾニサミド 100mg	白色～帯黄白色の 割線付きの素錠	約9mm	約3.3mm	約260mg

## 2) 安定性

### ① 長期保存試験

製剤の種類	ロット番号	保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果
コンセーブ <sup>®</sup> 錠 25mg コンセーブ <sup>®</sup> 錠 100mg	H901 K901 E001	25℃ 60%RH	PTP 包装	3、6、9、12、 18、24、30、 36ヵ月	性状 確認試験 製剤均一性 溶出性 純度試験:(類縁物質) 硬度 乾燥減量 定量法:(UV法) 定量法:(HPLC)	硬度は1～2割低下 その他は変化なし

本製剤は、3年間保存後も試験項目が全て規格に適合し、硬度以外は保存による変化は認められなかった。硬度に関しては、保存12ヵ月後に10～20%の低下が観察されたがその後低下は認められず、取り扱い上も問題がなく、許容できる範囲内であった。本製剤は、3ロットともに3年間安定であることが確認された。

### ② 分割後の安定性

本製剤を1/4に分割後、加速試験を行い安定性について検討した。  
その結果、本製剤の分割処方時における安定性が確認された。

製剤の種類	ロット番号	保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果
コンセーブ <sup>®</sup> 錠 25mg コンセーブ <sup>®</sup> 錠 100mg	E001	40℃ 75%RH	無包装	1ヵ月	性状 確認試験 溶出性 純度試験:(類縁物質) 硬度 乾燥減量 定量法:(UV法) 定量法:(HPLC)	変化なし

# 3 安全性

## 1) 犬における亜急性毒性試験<sup>1)</sup>

ビーグル犬におけるゾニサミドの2ヵ月間の反復経口投与による亜急性毒性試験成績の概要

動物種、月齢、体重	ビーグル犬、5～7ヵ月齢、体重：8.2～12.8kg			
投与量設定根拠	犬の2週間投与の予備試験の結果を参考に、100mg/kg/日を最高用量とし、以下30及び10mg/kg/日の用量を設定した。			
投与方法	ゾニサミドをゼラチンカプセルに入れて、1日1回、週6回、2ヵ月間強制経口投与した。対照群には空カプセルを同様に投与した。			
投与量 (mg/kg/日)	対照	10	30	100
動物数	雄3、雌3	雄3、雌3	雄3、雌3	雄3、雌3
死亡数	雄0、雌0	雄0、雌0	雄0、雌0	雄0、雌0
一般症状	—	—	—	嘔吐 (初期に散発的) 雄2例、雌3例
体重	—	—	—	減少 雌雄各1例
摂餌量	—	—	—	減少 雄2例、雌2例
眼科検査a)	—	—	—	—
心電図検査b)	—	—	—	—
尿検査c)	—	—	—	尿量増加 雌1例
血液検査d)	—	—	—	—
血液生化学検査e)	—	—	Cl <sup>-</sup> 増加	ALP、総コレステロール、Cl <sup>-</sup> 増加、アルブミン減少
BSP排泄能f)	—	—	—	—
臓器重量g)	—	—	—	肺、腎臓(雄)、脾臓(雄)、肝臓(雌)増加、胸腺(雌)減少
剖検所見	—	—	—	胃粘膜の濾胞様物の形成、胃中心部の赤色化
病理組織所見h)	—	—	—	胃の濾胞の増加、中心部のうっ血

—: 異常なし、

a): 投与前、投与8週目に実施

b): 投与前、投与8週目に実施

c): 投与前、投与5、8週目に実施

項目: 尿量、尿蛋白、尿素窒素、クレアチニン、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

d): 投与前、投与1、5、9週目に実施

項目: 赤血球、血色素、ヘマトクリット、血小板、白血球と型別

e): 投与前、投与1、5、9週目に実施。

項目: 血糖、Ca<sup>++</sup>、無機リン、BUN、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール、総ビリルビン、ALP、GOT、GPT、LDH、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>

f): 投与前、投与2、6、9週目に実施

g): 測定臓器: 脳、心、肺、肝、腎、脾、膵、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、顎下腺、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

h): 検査臓器: 重量測定臓器に加えて坐骨神経、気管、大動脈、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜、顎下)、大腿筋、横隔膜、大腿骨髄、眼球、歯肉

ゾニサミドの経口投与による亜急性毒性を犬において検討した結果、最大無影響量は10mg/kg/日と結論された。100mg/kg/日投与で、胃、肝臓及び腎臓に所見が認められたがいずれも極めて軽度であった。30mg/kg/日及び100mg/kg/日投与群での血漿中Cl<sup>-</sup>の増加は、ゾニサミドの尿細管での炭酸脱水素酵素阻害に基づく代謝性アシドーシスの代償作用である可能性が考えられる。

## 2) 犬における慢性毒性試験<sup>2)</sup>

### ビーグル犬におけるゾニサミドの52週間の反復経口投与による慢性毒性試験成績の概要

動物種、月齢、体重	ビーグル犬、8～11ヵ月齢、体重：6.3～10.0kg			
投与量設定根拠	犬の2ヵ月間毒性試験での結果を参考に、75mg/kg/日を最高用量とし、以下30及び10mg/kg/日の用量を設定した。			
投与方法	ゾニサミドをゼラチンカプセルに入れて、1日1回、週7回、52週間強制経口投与した。対照群には空カプセルを同様に投与した。			
投与量 (mg/kg/日)	対照	10	30	75 <sup>※</sup>
動物数	雄5、雌5	雄5、雌5	雄5、雌5	雄5、雌5
死亡数	雄0、雌0	雄0、雌0	雄0、雌0	雄0、雌0
一般症状	—	—	—	—
体重	—	—	—	減少(雌雄各2例)
摂餌量	—	—	減少(雌1例)	減少(雄3例、雌2例)
眼科検査a)	—	—	—	—
心電図検査b)	—	—	—	—
尿検査c)	—	—	—	—
血液検査d)	—	—	—	—
血液生化学検査e)	—	—	—	ALP増加、アルブミン減少
臓器重量f)	—	—	—	肝臓、腎臓(実・比)の増加傾向
剖検所見	—	—	—	肝の暗褐色化(雄3例、雌5例)膀胱のうっ血 あるいは粘膜肥厚/結節(雄3例)
病理組織所見g)	—	—	—	肝細胞の腫大及び空胞化(雌雄各1例) 膀胱の尿道口付近のうっ血(雄3例)

—: 異常なし、実: 実重量、比: 体重比重量

a): 投与前、投与13、26、52週目に実施

b): 投与初日、投与6、13、26、52週目の投与前と投与1時間後に実施

c): 投与前、投与7、13、26、52週目に実施

項目: 尿蛋白、ビリルビン、グルコース、ケトン体、潜血、  
ウロビリノーゲン、pH、比重、尿沈査

d): 投与前、投与7、13、26、39、52週目に実施

項目: 赤血球、血色素、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板、  
白血球と型別、PT、APTT、血沈

e): 投与前、投与7、13、26、39、52週目に実施。項目: 血糖、Ca<sup>++</sup>、BUN、

クレアチニン、総蛋白、アルブミン、蛋白分画、総コレステロール、総ビ  
リルビン、ALP、GOT、GPT、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>

投与39、52週目に実施:  $\gamma$  GTP、OCT

f): 測定臓器: 脳、心、肺、肝、腎、下垂体、副腎、精巣、卵巢

g): 検査臓器: 重量測定臓器に加えて脾、唾液腺、甲状腺、胸腺、膵、  
食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胆嚢、膀胱、気管、  
気管支、脊髄、坐骨神経、腸管膜リンパ節、骨格筋、骨と脊髄、皮膚、  
乳腺、眼球、前立腺、子宮及び頸部、皮下織、肉眼的病変部位

※: 雄は9日目、雌は16日目から1日2回の分割投与(3、4時間間隔)

30mg/kg/日で、摂餌量の減少が1例に認められた。75mg/kg/日で、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/日と結論された。なお、抗てんかん薬は、最大耐用量まで増量しその薬物の効果を確認するのが一般的であることから、軽微な毒性が認められた30mg/kg/日が1日最大耐用量と推定された。

### 3) 犬における胎子の器官形成期投与試験<sup>3)</sup>

妊娠犬に10、30、及び60mg/kg/日を妊娠14日から35日まで強制経口投与を行い、妊娠55日に帝王切開して胎子を検査した(妊娠犬では30mg/kg/日で嘔吐が散見され、60mg/kg/日でさらに体重、摂餌量の減少が認められた。しかし、妊娠経過には投薬の影響は認められなかった)。

胎子では、30mg/kg/日で体重減少、60mg/kg/日でさらに胎子死亡率の増加が認められた。

また、30mg/kg/日で心室中隔欠損、騎乗大動脈、大動脈の縮窄など心大血管奇形、脾臓の低形成または異形成、胸骨の異常、60mg/kg/日でさらに尾の異常、胸腺の低形成または異形成などの奇形発生が認められた。

以上の結果より、妊娠犬の生殖に対する無影響量は30mg/kg/日、胎子の発生に対する無影響量は10mg/kg/日であった。妊娠犬の一般毒性学的無影響量は10mg/kg/日であった。

### 4) 電位依存性ナトリウムチャンネル及びT型カルシウムチャンネル阻害に基づく心臓への影響

ゾニサミドの抗てんかん作用機序の1つとして、神経に発現する電位依存性ナトリウムチャンネル及びT型カルシウムチャンネルの阻害作用が報告されているが<sup>4),5)</sup>、通常の心筋収縮にはT型カルシウムチャンネルはほとんど関与していないこと、2ヵ月間及び52週間の毒性試験において、それぞれの最大投与量100mg/kg/日及び75mg/kg/日の経口投与で、心電図や心拍数への影響が認められなかったことから、ゾニサミドが電位依存性ナトリウムチャンネル及びT型カルシウムチャンネルの阻害作用を示しても心疾患のある犬での心臓に対するリスクは小さいと考える。

### 5) ゾニサミドの炭酸脱水素酵素阻害作用に基づく利尿作用及び体内電解質平衡への影響

ゾニサミドには、非常に弱い炭酸脱水素酵素阻害作用(アセタゾラミドの1/100程度:100mg/kgで11%、300mg/kgで13%の阻害)が認められており<sup>6)</sup>、炭酸脱水素酵素阻害により、代償性に血中Cl<sup>-</sup>の上昇とK<sup>+</sup>の減少を引き起こす可能性がある。

しかしながら、犬の2ヵ月間の亜急性毒性試験では、30mg/kg/日まで尿量に影響がなく、100mg/kg/日の経口投与においては尿量の増加が認められている。

また、52週間の慢性毒性試験では、最大投与量の75mg/kg/日までCl<sup>-</sup>の上昇が認められていない。

従ってゾニサミドの通常の臨床用量である2.5~10mg/kgの1日2回投与では、炭酸脱水素酵素阻害に基づく体内電解質平衡への影響及び利尿作用は非常に弱いと推察される。

## 6) 尿路結石の発生に及ぼす影響<sup>7)</sup>

ゾニサミドを有効成分とする人体用医薬品の米国での臨床試験において尿路結石の発生が報告された。そこで、尿路結石の実験的発生モデル動物を用いてゾニサミドの尿路結石発生への影響を検討した。Wistar系雄ラット(6週齢、体重126~150g)に、0.5%エチレングリコール水を飲水として2、又は4週間与えるとともに、ビタミンD<sub>3</sub>の0.5mg/bodyを週1回経口投与した。

この期間中毎日、ゾニサミドの60、200mg/kg/日、或いはアセタゾラミドの200mg/kg/日を経口投与した(アセタゾラミドは炭酸脱水素酵素阻害剤であり、ときに尿路結石が発生することが知られている)。投与2、又は4週目に剖検し、腎盂、尿管、膀胱内の結石発生例数及び尿路結石発症時の検査指標の1つとしての尿潜血反応検査について検討した。

その結果、尿路結石発生及び尿潜血反応に対して、ゾニサミドの200mg/kg/日は影響を及ぼさなかった。一方、アセタゾラミド200mg/kg/日では、腎盂結石発生例数、尿潜血陽性例数が有意に増加した。本試験の結果から、ゾニサミドが尿路結石発生に係わる可能性は極めて少ないと考える。

---

## 7) ゾニサミドの血球系や造血系に対する影響

ゾニサミドは、薬物動態試験の結果から赤血球への移行が高いことが判明した。

しかしながら、犬における2ヵ月間及び52週間の反復経口投与毒性試験において、それぞれの最大投与量100mg/kg/日及び75mg/kg/日の経口投与で、血液検査には異常が認められなかった。

従って、ゾニサミドの血球系や造血系に対する影響は少ないと考える。

---

## 8) ゾニサミドのリアノジン受容体に及ぼす作用と毒性

ゾニサミドの抗てんかん作用機序の1つとして、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が報告されている<sup>8)</sup>。

本報告では、動物実験においてカリウムイオン刺激によりグルタミン酸作動性神経を興奮させた際にゾニサミドがリアノジン受容体を介したグルタミン酸の放出を抑制するが、静止状態においては、リアノジン受容体を阻害しないとされている。

つまり異常興奮は抑えるが、通常の神経伝達には影響しないと考えられる。

従って、毒性学的には、本作用はほとんど問題ないと考えられる。

また、ゾニサミドの神経学的中毒症状を示す最小血漿中濃度は96.2µg/mLであり、本剤の臨床用量2.5~10mg/kg/回の1日2回投与では(その用量での平均血漿中濃度から)中枢神経系への影響は少ないと考えられる。



# 4 薬効薬理

## 1) 作用部位・作用機序

作用部位・・・脳内神経伝達部位

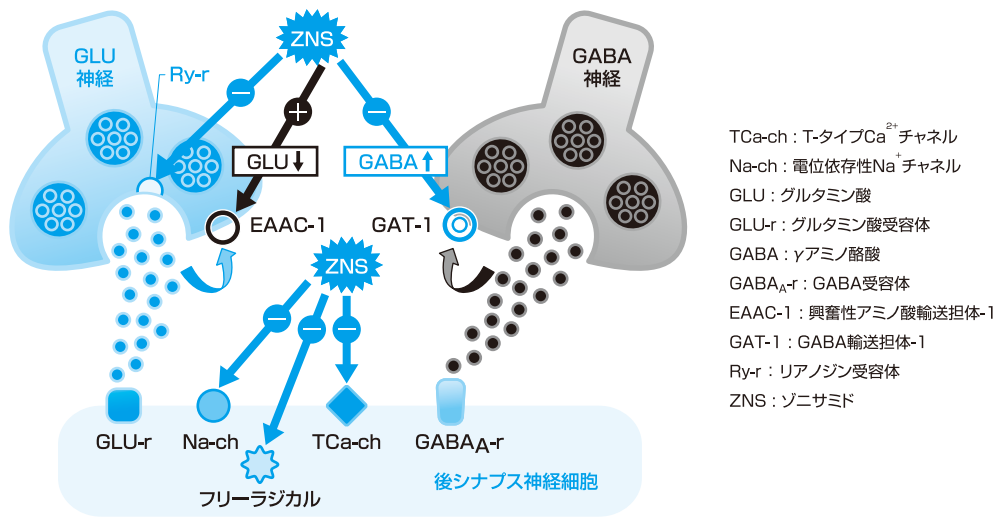
作用機序・・・①神経細胞の過剰興奮に関わる電位依存性Na<sup>+</sup>チャンネルやT型Ca<sup>2+</sup>チャンネルの抑制

まだ完全に解明されていないが、電位依存性Na<sup>+</sup>チャン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Ca<sup>2+</sup>チャン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。

②興奮性神経と抑制性神経のアンバランスの是正

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が報告されている。

③フリーラジカル消去作用による神経保護効果



## 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〕<sup>12)</sup>  
(全般発作のモデル)

単回投与

ラット(各群:n=10)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。

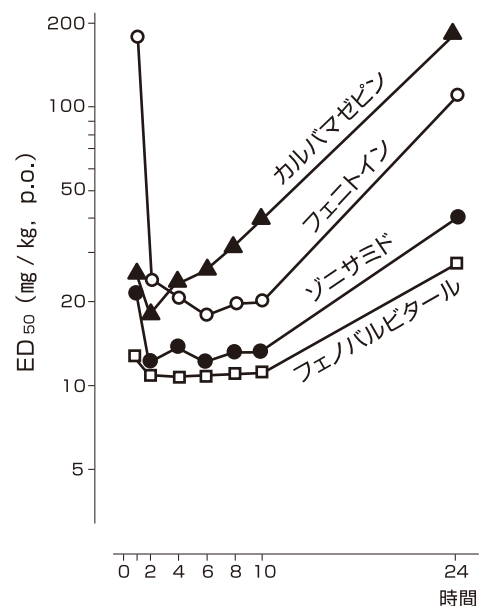


図1: ラットにおける最大電撃けいれんの強直性伸展けいれんに対する抑制作用

イヌ (n=3) において、ゾニサミドは20～50mg/kgの経口投与により強直性伸展けいれんに対する抑制作用を示した。

薬剤	用量 (mg/kg/回)	反応例数/試験動物数 イヌ		
		6hr	24hr	48hr
ゾニサミド	10	0/3	0/3	0/3
	20	1/3	0/3	0/3
	50	3/3	3/3	0/3

表1：イヌにおける最大電撃けいれんの強直性伸展けいれん抑制作用

## 反復投与

ラット (各群:n=10) に薬物を1日1回7日間反復経口投与し、8日目に最大電撃けいれんの強直性伸展けいれん抑制作用を検討し、単回投与時の作用と比較した。ゾニサミド (20mg/kg/日) の反復投与は、単回投与と比較して抗けいれん作用及びその作用持続時間に差はなく、耐性は発現しなかった。

一方、フェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタールでは反復投与後に抗けいれん作用の減弱及び持続時間の短縮が認められた。

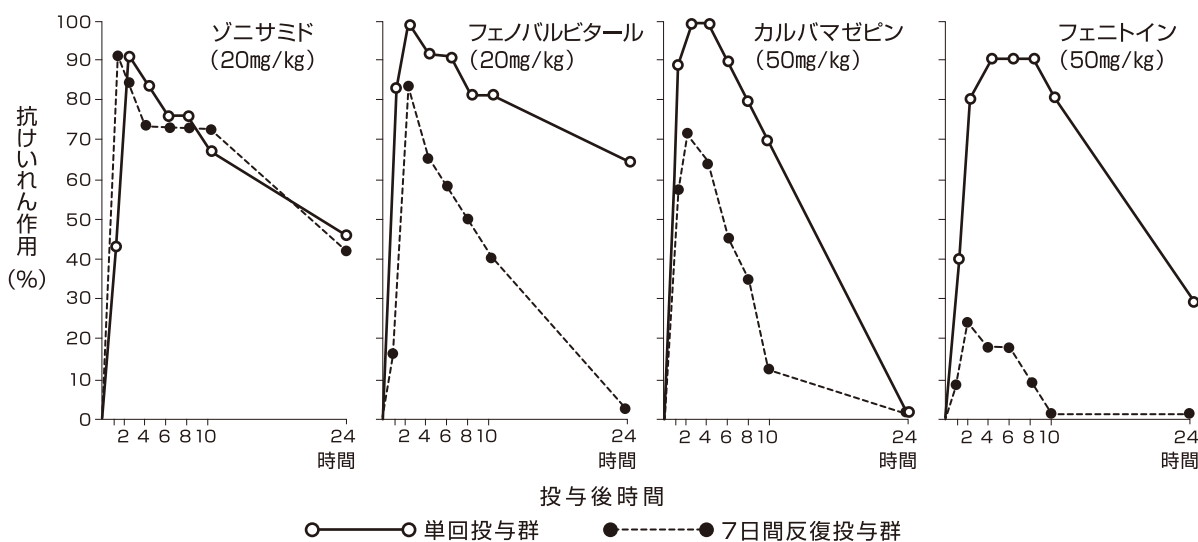


図2：ラットの反復投与時における最大電撃けいれんの強直性伸展けいれん抑制作用

## ② キンドリングモデルにおける評価<sup>13)</sup> (部分発作(二次性全般化発作を含む)のモデル)

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を用いて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200mg/kgおよび500mg/kgの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で持続時間の短縮及び閾値の上昇が認められた。

また、扁桃核キンドリングラットでは500mg/kgの経口投与で閾値の上昇が認められた。

さらに、ネコにおいて扁桃核の反復電気刺激によるキンドリング完成後のけいれん症状及び後発射に対してゾニサミドは単回静脈内投与で用量依存的に抑制作用を示すとの報告<sup>9)</sup>や反復経口投与で抑制作用を示すとの報告<sup>10)</sup>がある。

キンドリング：弱い電気刺激を繰り返し与えることによって、同じ刺激でてんかんに似た発作を起こす現象

# 5 薬物動態

## 1) 吸収（血漿中濃度）

### ① 単回投与（イヌ:n=2）<sup>14)</sup>

イヌに<sup>14</sup>Cゾニサミド20mg/kg投与後の血漿中濃度及び薬物動態パラメーターを示す。血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後3時間以内に14~20μg当量/mLと最大に達し、以後のT<sub>1/2</sub>は15時間と緩徐に消失した。

表2：イヌに<sup>14</sup>Cゾニサミド20mg/kgの単回経口投与後の血漿中濃度の薬動学的パラメーター

Cmax (μg当量/mL)	Tmax (時間)	T <sub>1/2</sub> (時間)	AUC (μg当量・時間/mL)	例数
20	3	15	486	2

Cmax：最高血漿中濃度  
Tmax：最高血漿中濃度到達時間  
T<sub>1/2</sub>：半減期  
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積

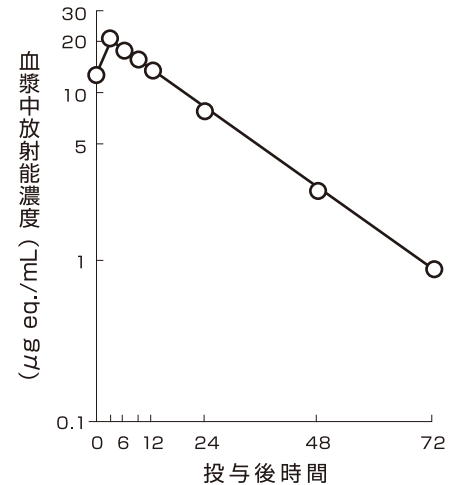
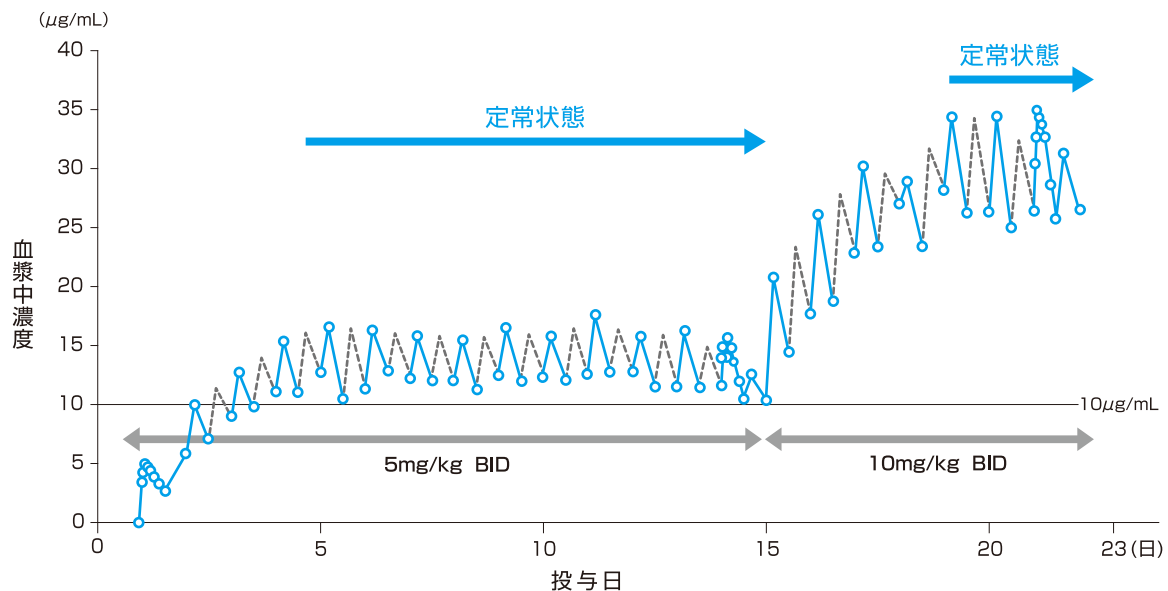


図3：イヌに<sup>14</sup>Cゾニサミド20mg/kg投与後の血漿中放射能濃度

### ② 反復投与（イヌ:n=6）<sup>15)</sup>

イヌに5mg/kgを1日2回反復投与した際、4~5日目に血漿中濃度は10μg/mLを超え定常状態となった。また15日目から10mg/kgの1日2回投与を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27μg/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

図4：イヌにおけるゾニサミド5mg/kg及び10mg/kgの1日2回反復投与時の血漿中濃度推移

トラフ値：投与直前値/最低濃度

イヌに1日量として10、20、及び30mg/kgを投与した際の血漿中濃度の線形性解析を行った結果、定常状態のC<sub>mean</sub>及びAUC<sub>0~24</sub>において線形性が確認された。

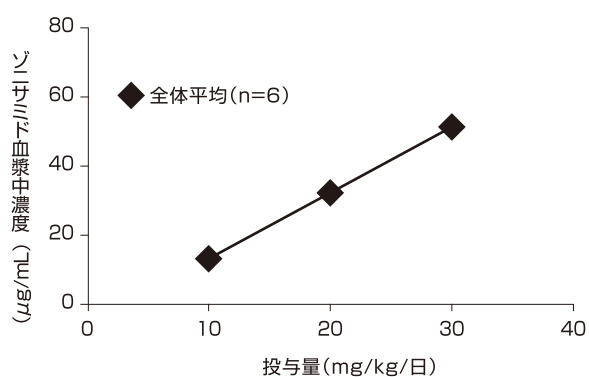


図5：定常状態のC<sub>mean</sub>の線形性解析

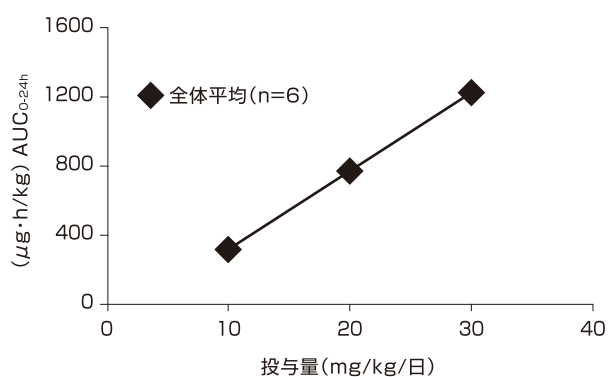


図6：定常状態のAUC<sub>0-24</sub>の線形性解析

C<sub>mean</sub>: 平均血漿中濃度

AUC: 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time)

### ③ 食事の影響<sup>16)</sup>

イヌ (n=3) において、空腹時及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(図7)を測定し、薬物動態パラメーター(表2)を算出した。その結果、ゾニサミドの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。

図7：血漿中ゾニサミド濃度推移

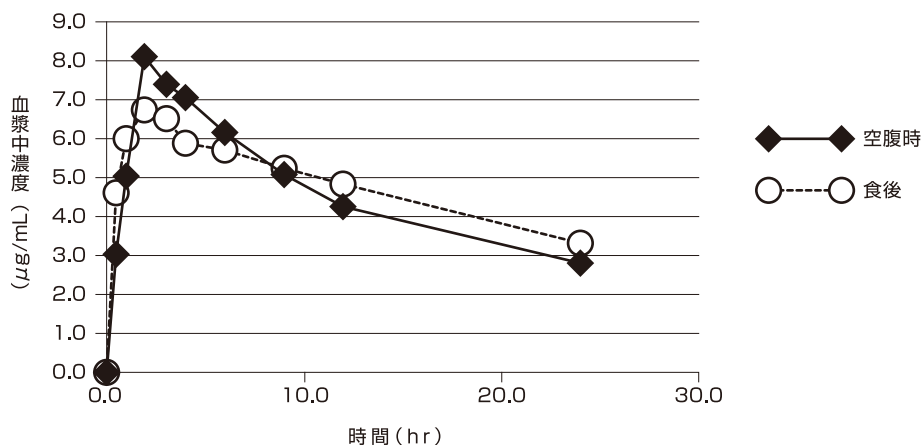


表3：空腹時及び食後の薬物動態パラメーター比較(イヌ:n=3)

パラメーター	空腹時			食後		
	平均	±	標準偏差	平均	±	標準偏差
C <sub>max</sub> (μg/mL)	8.1	±	0.5	7.4	±	2.1
T <sub>max</sub> (hr)	2.0	±	0.0	3.8	±	4.5
T <sub>1/2</sub> (hr)	14.3	±	2.4	19.1	±	2.6
AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	109.8	±	16.8	115.0	±	22.2

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度

T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub>: 半減期

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積

2) 分布<sup>14)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C]ゾニサミド20mg/kgを単回投与した後の組織中濃度は投与後3時間で最大となり、血漿中濃度推移と同様に減少した。

投与後1～12時間において、中枢神経系を含む大部分の組織中濃度は血漿中濃度(最大14.1 $\mu$ g当量/mL)の1/2～2倍の範囲となり、全身に一様な分布傾向を示した。

血漿中の約2倍以上の濃度を示す組織は、赤血球、腎臓、肝臓及び副腎であり、脂肪組織は血漿中濃度の1/2以下であった。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、或いは0.6 $\mu$ g当量/g以下となったが、赤血球のみで1.3 $\mu$ g当量/mLと比較的高い濃度が認められた。

表4：ラットに<sup>14</sup>C]ゾニサミド20mg/kg経口投与後の組織中放射活性濃度

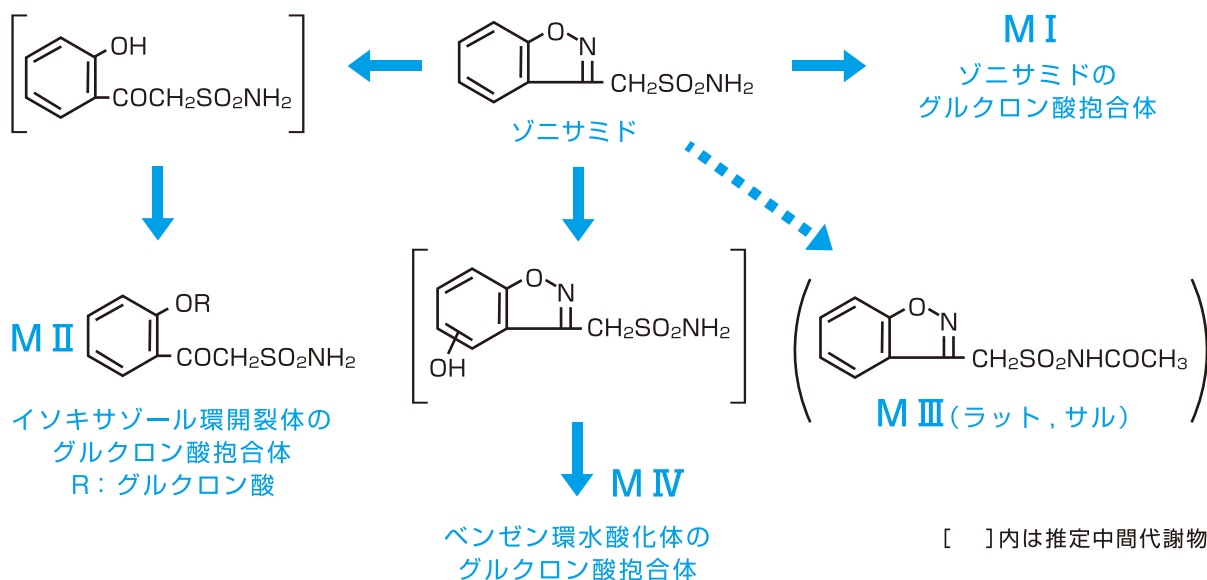
組織	投与後時間							T <sub>1/2</sub> *
	1	3	6	12	24	48	96	
	$\mu$ geq./g (組織)							時間
血液	21.5 $\pm$ 1.7	24.4 $\pm$ 1.5	21.1 $\pm$ 2.4	17.7 $\pm$ 0.9	9.1 $\pm$ 0.4	3.8 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.0	17.1
血漿	10.7 $\pm$ 1.4	14.1 $\pm$ 1.4	11.9 $\pm$ 1.7	8.5 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.0	—	7.9
赤血球	25.3 $\pm$ 0.9	25.2 $\pm$ 0.8	23.7 $\pm$ 2.0	23.3 $\pm$ 1.1	15.8 $\pm$ 0.5	8.0 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.1	21.3
ハート腺	15.8 $\pm$ 2.2	21.8 $\pm$ 3.0	16.6 $\pm$ 3.0	13.2 $\pm$ 1.0	3.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.0	—	8.2
眼球	7.0 $\pm$ 1.1	11.2 $\pm$ 1.3	9.8 $\pm$ 1.6	8.4 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.0	—	10.2
脳	13.5 $\pm$ 1.9	18.6 $\pm$ 1.8	14.9 $\pm$ 2.0	11.3 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.0	—	8.3
下垂体	13.2 $\pm$ 1.6	17.9 $\pm$ 2.6	13.2 $\pm$ 2.3	10.2 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.0	—	8.7
顎下腺	16.1 $\pm$ 1.9	20.5 $\pm$ 2.0	17.8 $\pm$ 2.7	14.4 $\pm$ 0.9	3.8 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.0	—	8.9
心臓	15.1 $\pm$ 1.9	19.4 $\pm$ 1.9	15.9 $\pm$ 2.2	12.2 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.3	—	10.0
肺	14.9 $\pm$ 1.9	19.8 $\pm$ 1.9	15.7 $\pm$ 2.3	12.1 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	9.4
胸腺	10.7 $\pm$ 1.5	14.7 $\pm$ 1.2	11.7 $\pm$ 1.7	9.1 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.0	—	8.0
肝臓	23.1 $\pm$ 2.9	27.7 $\pm$ 3.2	23.5 $\pm$ 3.6	19.0 $\pm$ 1.4	4.6 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	8.8
膵臓	15.3 $\pm$ 2.3	19.7 $\pm$ 2.7	16.6 $\pm$ 2.6	12.0 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.0	—	8.2
脾臓	15.0 $\pm$ 1.4	20.1 $\pm$ 1.8	16.3 $\pm$ 1.8	13.9 $\pm$ 0.9	5.2 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.0	11.9
副腎	18.8 $\pm$ 2.7	25.4 $\pm$ 3.1	19.6 $\pm$ 2.8	15.2 $\pm$ 0.9	3.6 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.0	—	8.5
腎臓	21.9 $\pm$ 2.6	28.0 $\pm$ 2.5	24.4 $\pm$ 3.9	18.5 $\pm$ 0.8	5.6 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.0	9.6
睾丸	10.2 $\pm$ 1.7	16.3 $\pm$ 1.5	13.3 $\pm$ 2.2	10.0 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.0	—	7.9
胃	56.5 $\pm$ 6.8	28.9 $\pm$ 4.1	28.5 $\pm$ 2.7	11.5 $\pm$ 1.3	2.7 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.0	—	7.3
小腸	10.7 $\pm$ 1.3	14.6 $\pm$ 1.2	13.1 $\pm$ 2.4	10.0 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.0	—	8.3
大腸	13.4 $\pm$ 0.5	16.0 $\pm$ 2.1	15.1 $\pm$ 2.1	11.7 $\pm$ 0.7	5.9 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.1	16.4
脂肪	4.1 $\pm$ 0.6	5.9 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	—	7.9
筋肉	10.5 $\pm$ 1.0	15.4 $\pm$ 1.8	11.4 $\pm$ 1.8	8.7 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.0	—	7.8
骨	8.8 $\pm$ 1.1	12.1 $\pm$ 1.1	9.7 $\pm$ 1.3	7.4 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.0	—	10.1

\* 血液と赤血球のT<sub>1/2</sub>は、3～96時間で測定した。それ以外の組織のT<sub>1/2</sub>は3～48時間で測定した。  
 値は3匹のラットの平均 $\pm$ 標準誤差。  
 —: <0.1

### 3) 代謝<sup>17),18)</sup>

イヌでは、ゾニサミドはグルクロン酸抱合、ベンゼン環の水酸化、イソキサゾール環の開裂等により代謝される。主排泄経路である尿中に、主として未変化体ゾニサミドが認められ、また少量の代謝物として、M I、M II、M IVが認められた。

#### ① ゾニサミドの推定代謝経路



#### ② 肝代謝酵素への影響<sup>15)</sup>

イヌの10~30mg/kg/日の反復投与において、ゾニサミドのトラフ時の血漿中濃度の低下が認められないことも含めて、イヌでの臨床用量(2.5~10mg/kg/回の1日2回投与)においては、ほとんど肝代謝酵素の誘導などの影響はないと考えられる。

### 4) 排泄<sup>14)</sup>

イヌにおいて、<sup>14</sup>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。

投与経路	用量 (mg/kg)	時間	回収率 (%投与用量)	例数	
経口	20	尿	0 ~ 24	50	2
			24 ~ 72	33	
		糞	0 ~ 24	9	
			24 ~ 72	8	

## 6 臨床試験

### 1) 犬の特発性てんかんに対するコンセーブ錠の有効性及び安全性に関する臨床試験<sup>19)</sup>

#### ① 試験概要

<p>治験の手法：実薬投与群のみの治験薬投与前の状態を対照とした試験</p>
<p>対象動物：</p> <p>(1) 特発性てんかんと診断された症例及び特発性てんかんの可能性が高いと判断された症例</p> <p>(2) 治験組込み直前の4～12週間の観察期間中にてんかん発作が2回以上認められた症例</p>
<p>解析症例数：57症例（有効性評価対象：53例、安全性評価対象：57例）</p>
<p>被験薬の投与方法：</p> <p>(1) 初回投与量 初回投与量は、2.5～6.25mg/kg/回を1日2回経口投与した。投与間隔は、12時間±4時間とした。</p> <p>(2) 増量の基準及び方法 下記(1)、(2)の場合に、通常は、1、2週間ごとに増量し、10mg/kg/回の1日2回投与まで漸増した。</p> <p>(1) トラフでの血漿中濃度がおおむね10<math>\mu</math>g/mLに到達していない場合</p> <p>(2) トラフでの血漿中濃度がおおむね10<math>\mu</math>g/mLに到達したが、発作の改善が見られない場合</p> <p>(3) 減量の基準 血漿中濃度（トラフ値）が50<math>\mu</math>g/mLを越える場合や毒性が見られる場合には、担当医の判断で減量することとした。</p>
<p>評価期間：</p> <p>投与錠数を固定してから12週間を評価期間とした。</p>
<p>有効性評価項目：</p> <p>被験薬投与前を対照にして、てんかん発作回数（回/28日）について評価した。</p> <p>てんかん発作頻度減少率が25%未満を「無効」、25%以上50%未満を「やや有効」、50%以上75%未満を「有効」、75%以上100%以下を「著効」とし、「有効」以上を「効果あり」と判定した。</p> <p>本剤の効果が認められず途中で投薬を中止した症例は、全て無効症例とした。</p>
<p>安全性評価項目：</p> <p>被験薬投与前を対照にして、以下の3項目について評価した。</p> <p>(1) 一般状態 (2) 有害事象 (3) 臨床検査値</p>

## ② 症例の背景

月 齢：6～156ヵ月（平均±標準偏差：59.9±32.7ヵ月）、12ヵ月齢未満が3症例、  
12ヵ月齢以上72ヵ月齢未満が35症例、72ヵ月齢以上が19症例であった。

体 重：1.6～41.3kg（平均±標準偏差：8.5±8.8kg）であった。

性 別：雄が30症例、雌が27症例であった。

犬 種：純血種が51症例、雑種が6症例であった。

飼育条件：室内飼育犬が52症例（サンルーム飼育1症例）、  
屋外飼育犬が3症例、屋外・室内が2症例であった。

給餌回数：1回/日が2症例、2回/日が55症例であった。

## ③ 発作回数における有効性評価結果

てんかん発作の改善が認められないために中止された3症例は、無効症例として取り扱った。  
コンセーブ錠の投与により、53症例のうち12週間の評価期間中の発作回数が「0回」であったのが29症例、「有効」  
以上が40症例であり、有効率は75.5%であった。

判 定	症例数	投与量 (mg/kg/ 回)		血漿中濃度 (μg/mL)	
		範 囲		範 囲	
著 効	36	範 囲	2.7 ~ 14.4	範 囲	8.0 ~ 64.8
		平均 ±SD	5.4±2.6	平均 ±SD	21.4±12.5
有 効	4	範 囲	3.6 ~ 10.3	範 囲	11.0 ~ 51.1
		平均 ±SD	6.4±2.8	平均 ±SD	26.8±18.1
やや有効	1	範 囲	5.3	範 囲	46.5
		平均 ±SD		平均 ±SD	
無 効	12	範 囲	5.1 ~ 12.2	範 囲	12.7 ~ 73.5
		平均 ±SD	8.2±2.4	平均 ±SD	41.4±17.4
有効率= 40(著効症例数+有効症例数)/53×100		75.5%			



#### ④ てんかん発作型別有効性評価

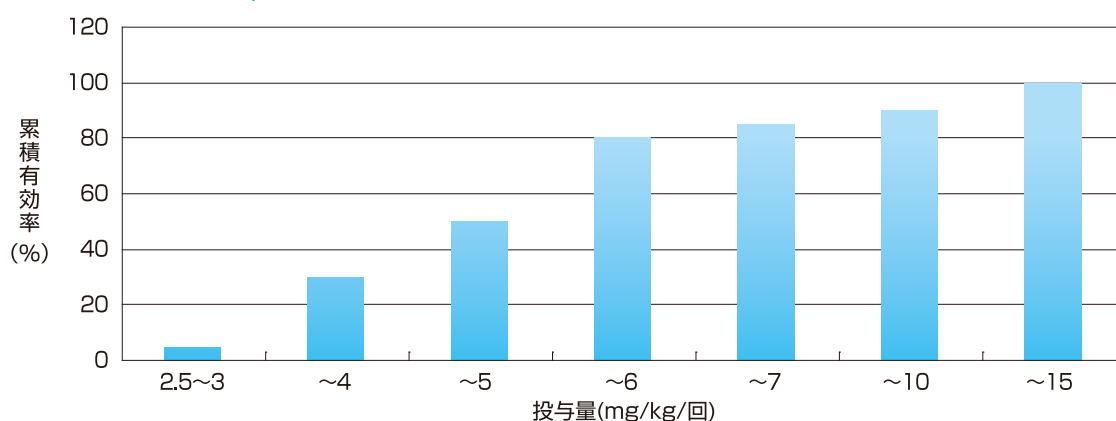
発作型別の有効性評価では、部分発作からの全般化発作については有効率が57.1%、全般発作、部分発作には70%以上の有効率を示した。

発作型	全般発作	部分発作からの全般化	部分発作と全般発作	部分発作
著効	23	4	4	5
有効	4	0	0	0
やや有効	1	0	0	0
無効	6	3	1	2
有効率 (%)	<b>79.4</b>	<b>57.1</b>	<b>80.0</b>	<b>71.4</b>

#### ⑤ 投与量と累積有効率

投与量と累積有効率の関係では、「効果あり」と判定された40症例の中で90%以上が、2.5~10mg/kg/回の1日2回の投与範囲に収まることが明らかとなった。

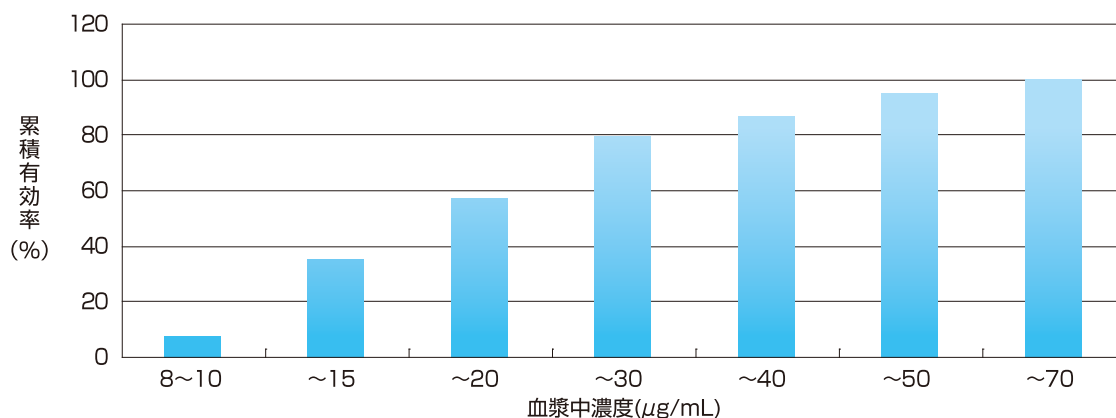
##### 1回投与量vs累積有効率(40症例)



#### ⑥ 血漿中濃度と累積有効率

血漿中濃度と累積有効率の関係では、10~40  $\mu\text{g/mL}$ の血漿中濃度範囲に、80%の有効症例が含まれた。

##### 血漿中濃度vs累積有効率(40症例)



## ⑦ 安全性評価

(症例数:57症例(臨床検査値は53症例))

### (1) 有害事象

有害事象が認められたのは、22症例、56件であった。

主な有害事象は、食欲低下・食欲不振(8件)、活動性低下・元気低下(4件)、嘔吐(24件)、下痢・軟便(4件)、体重減少(1件)、便秘傾向(1件)であった。薬剤アレルギー性の皮膚症状が4件認められた。その他の有害事象が10件認められた。

22症例のうち、本剤との因果関係について「あると考える」と報告されたのが2症例、「無いとは言えない」と報告されたのが5症例であった。これら7症例17件の有害事象(食欲不振、活動性低下、嘔吐、下痢等)は、副作用であると考えられ、発現率は12%であった。いずれも、治験期間中や治験終了後には回復が確認されている。

### (2) 臨床検査値

異常変動が認められたのは、白血球数の減少(2症例)、平均赤血球容積の増加(2症例)、好塩基球百分率の増加(2症例)、リンパ球百分率の減少(2症例)、単球数百分率(または数)の減少(3症例)、単球数の増加(1症例)、ALPの上昇(2症例)  $\gamma$ -GTPの上昇(2症例)、尿素窒素の上昇(2症例)、クレアチニンの上昇(1症例)、総ビリルビンの上昇(1症例)、トリグリセリド上昇(2症例)、カリウムの低下(1症例)、カルシウムの低下(1症例)、無機リンの上昇(4症例)、無機リンの低下(3症例)、総胆汁酸の上昇(2症例)、総T4の減少(1症例)、蛋白尿(1症例)であった。

### (3) 投与量と副作用の関係

投与量が10mg/kg/回を超えた場合、副作用の発現率が、44.4%(4/9例)と、高い値になった。

投与量(mg/kg/回)	2.5-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-10	10-15
症例数	4	10	10	14	5	5	9
副作用症例数	0	1	1	1	0	0	4
発現率	0.0%	10.0%	10.0%	7.1%	0.0%	0.0%	44.4%

## 2) フェノバルビタール、臭化カリウムとの併用による CONSEV錠の特発性てんかんの犬への安全性に関する臨床試験<sup>20)</sup>

### ① 試験概要

治験の手法：実薬投与群のみの治験薬投与前の状態を対照とした試験

解析症例数：7症例

6症例：人体用ゾニサミド製剤単独による治療では、てんかん発作のコントロールが不十分であったが、臭化カリウムを追加投与することにより、てんかん発作のコントロールが可能になった症例

1症例：フェノバルビタール製剤単独では、てんかん発作のコントロールが不十分であったが、ゾニサミドと臭化カリウムを追加投与することにより、てんかん発作のコントロールが可能になった症例

被験薬の投与方法：

- (1) CONSEV錠の投与方法：治験組込み前の人体用ゾニサミド製剤の投与量を維持し、1日2回投与した。
- (2) フェノバルビタールの投与方法：治験組込み前の投与量を維持し、1日2回投与した。
- (3) 臭化カリウムの投与方法：1症例を除き治験組込み前の投与量を維持し、1日2回投与した。（1症例は増量）。

安全性評価項目：

被験薬投与前を対照にして、以下の3項目について評価した。

- (1) 一般状態
- (2) 有害事象
- (3) 臨床検査値

有効性評価項目：

被験薬投与前を対照にして、てんかん発作回数(回/28日)について評価した。

## ② 安全性評価

### (1) 一般状態

特記すべき事項は認められなかった。

---

### (2) 有害事象

1症例で、発疹、かゆみ、熱中症、跛行が観察された。いずれの事象も治験期間中に回復し、本剤の投与とは関係がないと考えられた。

---

### (3) 臨床検査値

偽高 $\text{Cl}^-$ :6症例(臭化カリウム投与により見かけ上 $\text{Cl}^-$ 値が高値になる場合があることが知られている)

高ALP:1症例(フェノバルビタール投与により肝酵素が誘導されることが知られている)

---

## ③ 有効性評価

7症例中6症例で、人体用ゾニサミド製剤からコンセーブ錠に変更しても、てんかん発作は全く観察されず、十分にてんかん発作がコントロールされ、有効であることが確認された。無効の1症例では、本剤投与の評価期間中に食事を変更したため臭化カリウムの血漿中濃度の減少によると思われる群発てんかん発作が1回観察されたが、臨床試験終了後に食事を元に戻すことにより、臭化カリウムの血漿中濃度が回復し、てんかん発作は治まった。

## 7 参考文献

- 1) 大日本住友製薬資料：イヌにおける亜急性毒性試験
- 2) 大日本住友製薬資料：イヌにおける慢性毒性試験
- 3) 寺田芳規、ほか、薬理と治療、15:4435,1987
- 4) Schauf CL., Brain Res., 413, 185 (1987)
- 5) Suzuki S, et al., Epilepsy Res., 12, 21 (1992)
- 6) 大日本住友製薬資料：Evidence against a Significant Implication of Carbonic Anhydrase Inhibitory Activity of Zonisamide in its Anticonvulsive Effects.
- 7) 大日本住友製薬資料：ラットにおける尿路結石発生に対する影響
- 8) Yoshida S, et al., Epilepsy Res., 67, 153-162 (2005)
- 9) Ueda Y, et al., Mol. Brain Res., 116, 1-6 (2003)
- 10) Mori A, et al., Epilepsy Res., 30, 153 (1998)
- 11) Komatsu M, et al., Epilepsia, 41, 1091 (2000)
- 12) 大日本住友製薬資料：新しいタイプの抗けいれん薬、3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole (薬理学的プロフィール)
- 13) 大日本住友製薬資料：ラットの大脳皮質、海馬および扁桃核におけるキンドリング形成後のけいれんに及ぼす 3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole (AD-810) ならびに数種抗てんかん薬の影響
- 14) 大日本住友製薬資料：3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole (AD-810) のラット、イヌおよびサルならびに AD-810のヒトにおける吸収、分布、排泄
- 15) DSファーマアニマルヘルス資料：ゾニサミドのイヌにおける血中動態試験
- 16) DSファーマアニマルヘルス資料：コンセーブ錠のイヌにおける食事の影響に関する検討試験
- 17) 大日本住友製薬資料：ゾニサミドのラットおよびイヌ尿中代謝物の同定
- 18) 大日本住友製薬資料： $^{14}\text{C}$ ゾニサミドのラット、イヌ、サルにおける代謝物
- 19) DSファーマアニマルヘルス資料：A-99の犬の特発性てんかんに対する有効性及び安全性に関する臨床試験
- 20) DSファーマアニマルヘルス資料：フェノバルビタール、臭化カリウムとの併用によるA-99の特発性てんかんの犬への安全性に関する臨床試験

動物用医薬品 (劇) 犬用抗てんかん剤 (要指示)

# コンセーブ錠

CONSAVE® (ゾニサミド錠)

コンセーブ錠はDSファーマニマルヘルズ株式会社に創製された新しい抗てんかん剤である。主薬のゾニサミドは、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おり、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。

## ■組成

コンセーブ錠25mg は1錠中にゾニサミド25mgを含有する。

コンセーブ錠100mg は1錠中にゾニサミド100mgを含有する。

## ■効能・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・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	25mg錠	100mg錠	用量 (mg/kg/回)
1.25kg以上～2.5kg未満	1/4錠		2.5～5.0
2.5 kg以上～5kg未満	1/2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

## ■使用上の注意

### 【一般的注意】

- (1)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。
- (2)本薬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、本剤の取り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。
- (3)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。
- (4)本剤は定められた用法・用量を厳守すること。

### 【使用者に対する注意】

- (1)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。
- (2)人体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。

### 【犬に対する注意】

#### 1. 制限事項

- (1)1回の最大処方日数は、1ヵ月程度が望ましい。
- (2)本剤は生後6ヵ月未満の犬には投与しないこと。
- (3)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。

- (4)本剤は、肝障害または腎障害の疑いのある犬には慎重に投与すること。
- (5)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。
- (6)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。目安とするトラブでの血中濃度は、おおむね10～40 μg/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。
- (7)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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (8)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他の抗てんかん薬の追加投与若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慎重に行うこと。また、他の抗てんかん薬の追加投与若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。
- (9)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。
- (10)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、本剤投与中の症例に対しててんかんを誘発する可能性が知られている薬剤を投与する場合には、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。

## 2. 副作用

- (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。
- (2)本剤の投与により、嘔吐、下痢、食欲不振、活動性低下が見られることがある。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。
- (3)本剤の投与により、過敏症状(発疹・発赤、かゆみ等)が見られることがある。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。
- (4)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。
- (5)本剤の投与により、貧血、赤血球及び白血球の減少、血小板の減少が見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。
- (6)ゾニサミドには、弱いながらも炭酸脱水素酵素阻害作用(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。

## 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。そのため、併用後も本剤の血中濃度を測定することが望ましい。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ため慎重に投与すること。  
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、メチルフルドニソロン、シメチジンなど  
CYP誘導剤：オメプラゾール、デキサメタゾンなど
- (2)本剤には、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害作用があるため、MAOIにより代謝されるクロミプラミン等の薬剤やアミトラス等のMAOI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。

### 【取扱い上の注意】

- (1)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行うこと。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。

(2)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

**【保管上の注意】**

- (1)小児の手の届かないところに保管すること。
- (2)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。

**【その他の注意】**

- (1)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。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)犬に本剤を投与した試験(臨床試験や安全性試験)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体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)及びベンチレントラゾール誘発けいれんモデル(マウス)の強直性伸張けいれん相を抑制した。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<sup>+</sup>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Ca<sup>2+</sup>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[<sup>14</sup>C]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<sub>1/2</sub>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Cmax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が線形性が認められた。

**2. 組織中濃度**

ラットに[<sup>14</sup>C]ゾニサミドを経口投与後、組織中濃度は投与後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[<sup>14</sup>C]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[<sup>14</sup>C]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。

**■安全性**

**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ヵ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**

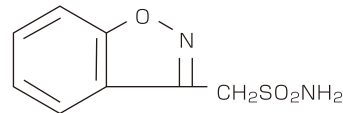
雌ラットにゾニサミド20、60及び200mg/kg/日、マウスに125、250及び500mg/kg/日、イヌに10、30及び60mg/kg/日、サルに10及び20mg/kg/日を経口投与した。以下に胎子で認められた異常を示す。ラットでは、60mg/kg/日で体重減少及び骨化遅延、200mg/kg/日で更に胸腺の頸部残留及び心室中隔欠損が認められた。マウスでは、250mg/kg/日で骨化遅延、500mg/kg/日で更に体重減少、口蓋裂、眼瞼開存、脳室拡張、腎盂拡張、胸椎、肋骨及び胸骨の異常が認められた。イヌでは、30mg/kg/日で体重減少、心室中隔欠損、騎乗大動脈及び大動脈縮窄などの心大血管異常、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**

妊娠中に人体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。

**■性状**

コンセーブ錠25mgは、白色~帯黄白色の割線付きの素錠である。また、錠剤の直径は約6mmである。コンセーブ錠100mgは、白色~帯黄白色の割線付きの素錠である。また、錠剤の直径は約9mmである。有効成分:



一般名:ゾニサミド(Zonisamide)  
 化学名:1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide  
 分子式:C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S  
 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

**■取扱い上の注意**

- 貯法 室温保存
- 外箱等に表示の使用期限を参照のこと

**■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)

**■製品に関するお問い合わせ先**

**物産アニマルヘルス株式会社**  
<https://www.bussan-ah.com>

お客様相談窓口 ※携帯電話・PHSからもご利用いただけます。  
 ☎ 0120-511022 (平日:9:00~17:00)

**製造販売元**

**物産アニマルヘルス株式会社**

bah 物産アニマルヘルス