

貯 法：室温保存
有効期間：3年

抗てんかん剤

日本薬局方ゾニサミド錠

ゾニサミド錠100mg「アメル」

ゾニサミド散

ゾニサミド散20%「アメル」

Zonisamide Tablets 「AMEL」

Zonisamide Powder 「AMEL」

劇薬

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠100mg	散20%
承認番号	22500AMX01016	22500AMX01008
販売開始	2001年7月	2001年7月

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾニサミド錠100mg「アメル」	ゾニサミド散20%「アメル」
有効成分	1錠中、日局ゾニサミド100mgを含有する。	1g中、日局ゾニサミド200mgを含有する。
添加剤	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、カルナウバロウ	乳糖水和物、エチルセルロース、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ゾニサミド錠100mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW095
	白色	直径：約8.1mm 厚さ：約3.8mm 質量：約185mg	

販売名	剤形・色
ゾニサミド散20%「アメル」	散剤
	白色～微黄白色

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[8.1 参照]

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。

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。

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]

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]

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。[16.4.1 参照]

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・相乗作用による考えられる。

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。

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）

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	記銘・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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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

13. 過量投与

13.1 症状

昏睡状態、ミオクロヌス、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。

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。

15. その他の注意

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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

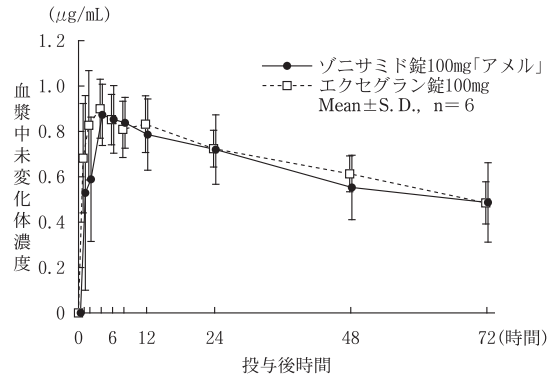
ゾニサミド錠100mg「アメル」及びゾニサミド散20%「アメル」と各標準製剤について、下記のとおりクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

	標準製剤	試験投与量
ゾニサミド錠100mg「アメル」	エクセグラン錠100mg	それぞれ1錠 (ゾニサミドとして100mg)
ゾニサミド散20%「アメル」	エクセグラン散20%	それぞれ0.5g (ゾニサミドとして100mg)

薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゾニサミド錠100mg「アメル」	45.73 \pm 9.57	0.92 \pm 0.12	2.83 \pm 2.14	93.58 \pm 47.97
エクセグラン錠100mg	48.09 \pm 5.66	0.92 \pm 0.13	2.67 \pm 1.03	96.40 \pm 48.92

(Mean \pm S.D., n=6)

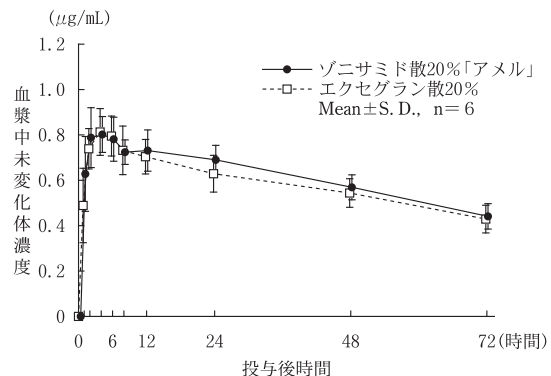


血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性)

薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゾニサミド散20%「アメル」	44.38 \pm 4.18	0.85 \pm 0.09	3.50 \pm 1.76	76.75 \pm 17.37
エクセグラン散20%	42.17 \pm 4.41	0.83 \pm 0.07	3.33 \pm 1.03	93.28 \pm 31.78

(Mean \pm S.D., n=6)



血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性)

血漿中濃度並びに AUC、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。

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素

主として CYP3A²⁾ [10. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 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^{3),4)}。

19. 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

分子式

C₈H₈N₂O₃S

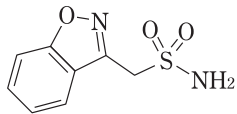
分子量

212.23

性状

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
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。

構造式



融点

164～168℃

22. 包装

〈ゾニサミド錠 100mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

1,000錠 [瓶、バラ]

〈ゾニサミド散 20% 「アメル」〉

500g [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：生物学的同等性試験 [錠 100mg、散 20%]
- 2) Nakasa H., et al. : Mol. Pharmacol. 1993 ; 44 : 216-221
- 3) Masuda Y., et al. : J. Pharm. Dyn. 1980 ; 3 : 526-531
- 4) Ito T., et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1980 ; 30 : 603-609

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒 530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島 3-2-4