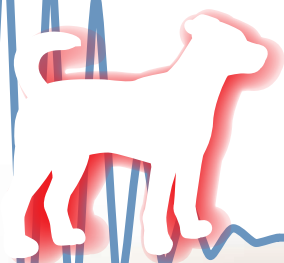


劇 動物用医薬品 指定 抗てんかん薬

エピレス®錠

- 10 mg
- 20 mg
- 40 mg
- 80 mg



エピレス錠は犬の特発性てんかんの治療に有用な動物用医薬品です。

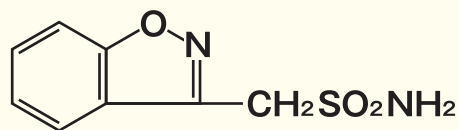
エピレス錠は臨床試験において有効性と安全性が検証されています。

エピレス錠はモニタリングを通して個体毎に投与量を調整します。

■ 有効成分：ゾニサミド

犬の特発性てんかんは、繰り返す発作を特徴とする脳疾患で、犬における重要な神経疾患のひとつです。反復する発作を放置すると、神経細胞の長時間の過剰興奮によって神経細胞死(興奮毒)が生じ、発作性二次性脳損傷により死に至る危険性があります。そのため、抗てんかん薬を毎日服用することで発作の頻度および重症度を低減させる必要があります。

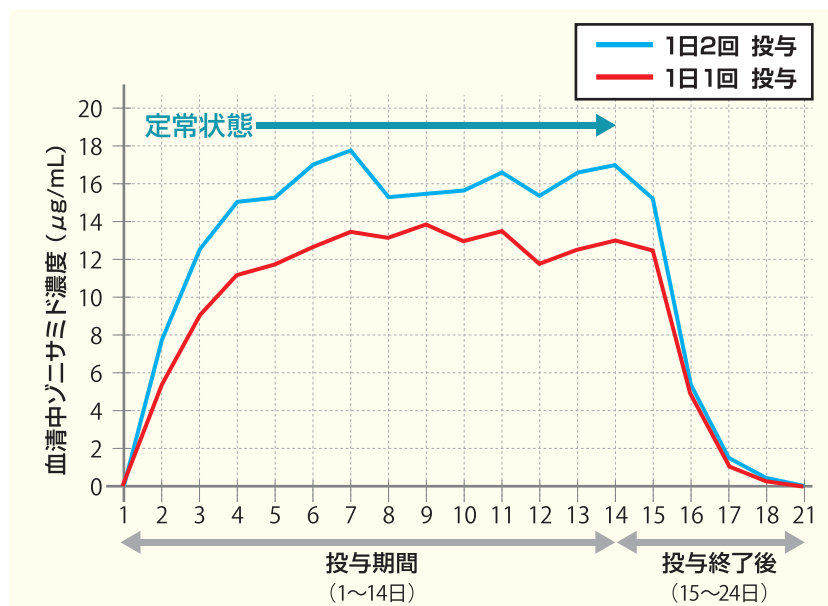
ゾニサミドは、脳内神経伝達部位に作用し、Naチャンネル及び低濃度作動性Caチャンネルを阻害することにより、神経細胞の過剰な興奮を抑制して抗てんかん作用を発揮します。



■ 薬物動態

吸収(犬)

エピレス錠を犬に14日間非絶食条件下でそれぞれ8mg/kg/回を1日2回、16mg/kg/回を1日1回投与し、血清中濃度(トラフ値)を経時的に測定したところ、投与4~5日で定常状態に達し、1日2回投与の方が高値を示しました。



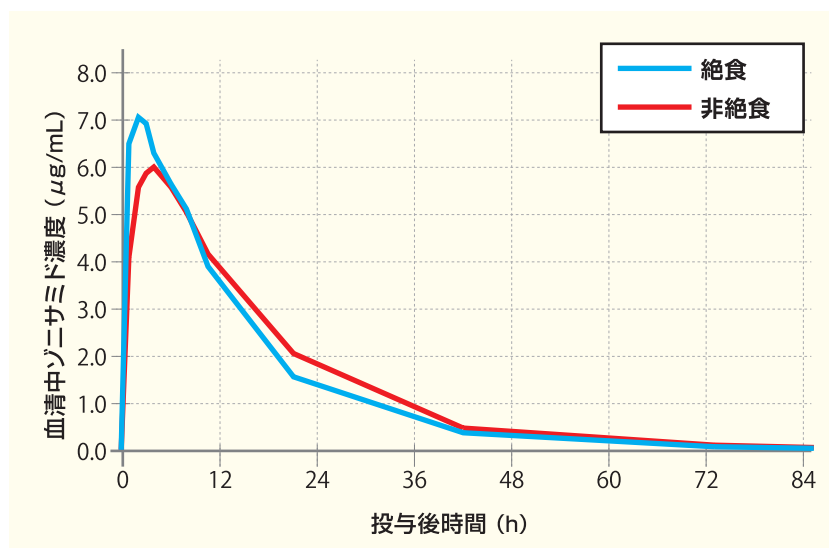
1日2回、1日1回投与時の血清中ゾニサミド濃度(トラフ値)の推移(各群n=12)
【共立製薬社内資料】

排泄

[¹⁴C]ゾニサミド20mg/kgを犬に投与後、83%が尿中に、17%が糞中に排泄され、主排泄経路は尿中排泄でした。

食事による影響

エピレス錠を犬に絶食、非絶食条件下でそれぞれ8.0mg/kg短回投与し、ゾニサミドの血清中濃度を経時的に測定したところ、明らかな食事の影響は認められませんでした。



絶食または非絶食条件下における血清中ゾニサミド濃度の推移(各群n=20)

薬物学的パラメーター

エピレス錠投与後の薬物学的パラメーター(n=40)

| Cmax(μg/mL) | Tmax(h) | T1/2(h) | AUC(μg・h/mL) |
|-------------|---------|------------|--------------|
| 7.085±0.793 | 2.3±1.4 | 10.71±1.86 | 130.2±22.6 |

【共立製薬社内資料】

安全性試験

エピレス錠をビーグル犬に対し、初期投与の上限である5.0mg/kg/回(初期投与)、15mg/kg/回(投与量上限)、30mg/kg/回(投与量上限の2倍)をそれぞれ1日2回、3ヵ月間経口投与し、一般臨床観察、血液検査、病理検査を実施し安全性を検討しました。

結果

投与量上限群、投与量上限の2倍群では四肢や頭部等の部分的震え、運動失調、食欲低下、アルブミンの低値が認められましたが、いずれも散発的かつ一過性な変化でした。また、血液検査、病理検査においては異常は認められませんでした。

【共立製薬社内資料】

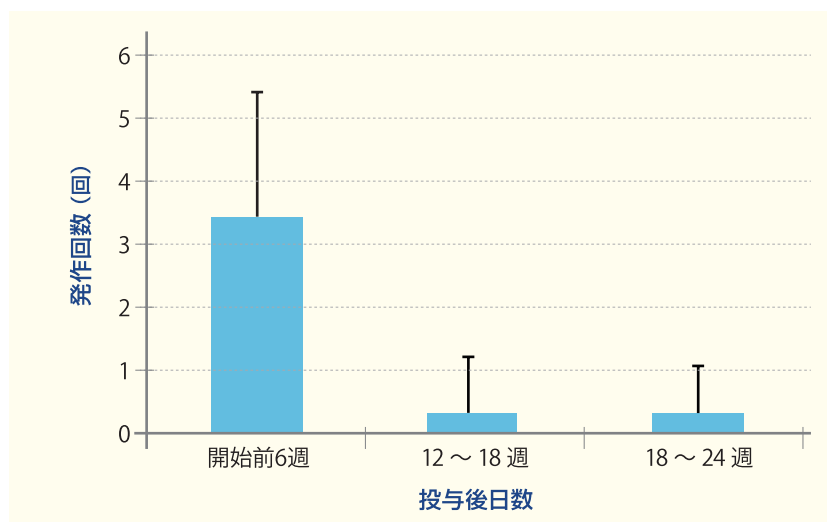
臨床試験

特発性てんかんと診断された犬68頭に対して、エピレス錠を24週間投与しその有効性と安全性を検討しました。

有効性

発作回数

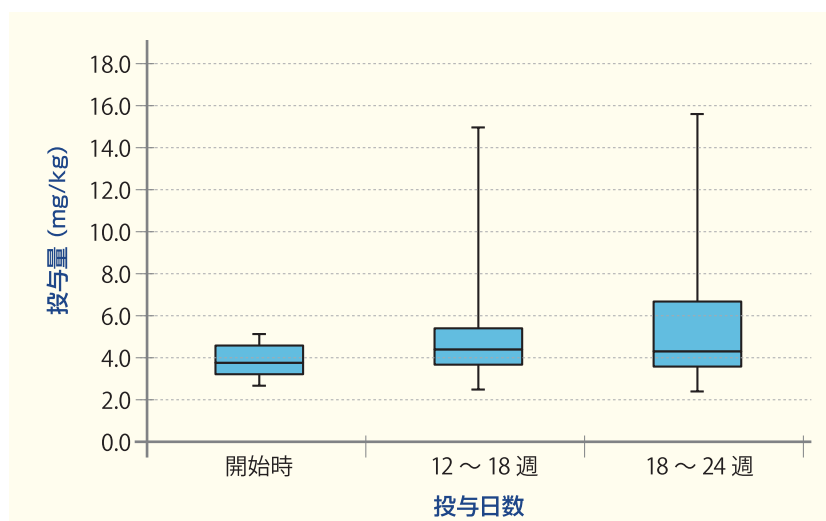
投与前後の発作頻度は、投与前6週間では 3.44 ± 1.98 回でしたが、投与後12～18週の6週間では 0.32 ± 0.89 回、投与後18～24週の6週間では、 0.30 ± 0.76 回まで低下しました。



エピレス錠投与前後の発作回数
【共立製薬社内資料】

投与量

試験期間中のエピレス錠の投与量をみると、開始時は 3.78 ± 0.81 mg/kg、投与後12～18週では 5.39 ± 2.91 mg/kg、投与後18～24週では 5.57 ± 3.30 mg/kgでした。



エピレス錠投与量の変化
【共立製薬社内資料】

▶ 発作型別の有効率

投与前6週間と投与12~24週後における6週間の発作頻度が50%未満まで低減された犬を有効と判定し、発作型別の有効率をみると、全体での有効率は95.3%でした。

エピレス錠のてんかん発作型別の有効率 (n=64)

| 発作型 | | 症例数 | 有効率 (%) |
|--------|-----------|-----|---------|
| 全般発作 | 強直間代発作 | 26 | 92.3 |
| | 強直発作 | 20 | 95.0 |
| | 間代発作 | 11 | 100 |
| | ミオクロニー発作 | 0 | — |
| | 欠神発作 | 0 | — |
| 焦点性発作 | 運動発作 | 2 | 100 |
| | 感覚発作 | 1 | 100 |
| | 二次性全般化発作 | 3 | 100 |
| 全般/焦点性 | 欠神発作+運動発作 | 1 | 100 |
| 総計 | | 64 | 95.3 |

【共立製薬社内資料】

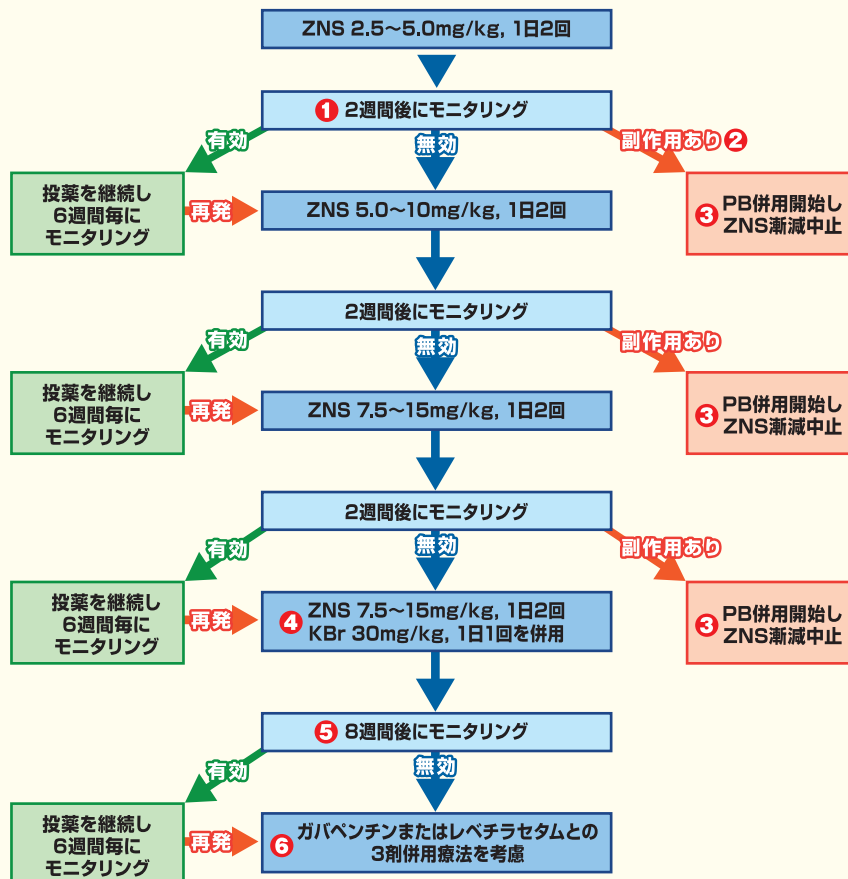
安全性

68症例中6頭の有害事象が報告されました。症状別には嘔吐が3症例、流涎、軟便、食欲低下、興奮、震え、跛行及び活力低下がそれぞれ1症例でみられましたが、いずれも一過性かつ軽度で治療・処置を要することなく消失又は軽快しました。

■ エピレス錠投与方法

エピレス錠の抗てんかん作用は症例毎に異なるため、投薬中は1～6週間毎を目安に、個体毎のモニタリングとして臨床症状(発作または副作用)の問診、生理学的検査、血液学的検査、血清中ゾニサミド濃度(トラフ値)の測定を実施し、これらを指標に適宜投与量を増減する必要があります。

ゾニサミドを第一選択薬とする犬の特発性てんかんの治療手順



(ZNS:ゾニサミド, PB:フェノバルビタール, KBr:臭化カリウム)

- ① モニタリングとして問診、身体検査、血液検査(CBC、肝機能、腎機能、血中ZNS濃度)を実施します。ZNSの血中濃度は、投薬開始から約4日後に定常状態となり、有効血中濃度の目安はトラフレベル(投与前)で10~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ です。
- ② 副作用は軽度の鎮静、四肢や頭部の部分的な振戦、運動失調、食欲低下です。
- ③ PB 3~5 mg/kg , 1日2回で併用開始し、ZNSを漸減中止しPBの治療に移行します。
- ④ トラフレベルの血中ZNS濃度が30~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲にあっても発作がコントロールされていない場合は、KBr 30 mg/kg , 1日1回を併用開始します。
- ⑤ KBrの血中濃度が定常状態に達するには8週間以上を要するため、併用開始から8週間後に血中濃度を測定します。有効血中濃度の目安は1~3 mg/mL です。
- ⑥ 3剤併用が必要な犬は難治性てんかんと考えられるので、専門家の指示を仰ぐとよいでしょう。

その他:特定の時間帯に発作を起こしやすい犬では、投薬時間を変更するよう飼い主に指導するとよいでしょう。例えば、未明に発作を起こしやすい犬では、夜遅くに投薬することで発作を予防しやすくなる可能性があります。ただし、その場合は午前中の投薬も遅めにするなどして、ゾニサミドの血中濃度が過度に低くなる時間帯を作らないようにする必要があります。

エピレス®錠 10_{mg} エピレス®錠 20_{mg} エピレス®錠 40_{mg} エピレス®錠 80_{mg}

【用法及び用量】

本剤の投与は体重2.0kg以上の犬を対象とし、体重1kgあたり、ゾニサミドとして2.5～15mgを1日2回、食餌と共に投与、投与後直ちに給餌、食後直ちに投与、のいずれかで経口投与する。投薬中は1～6週間毎を目安に、モニタリングとして臨床症状（発作又は副作用）の問診、生理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血清中ゾニサミド濃度測定（定常状態最低血中濃度）を行い、これらを指標に適宜投与量を増減する。

1) 初期投与量（最低投与量）

初期投与量として最低投与量（2.5～5.0mg/kg/回）を1日2回、食餌と共に投与、投与後直ちに給餌、食後直ちに投与、のいずれかで経口投与する。

2) 増量/減量

発作の低減がみられず増量が必要と認められる場合や副作用が発現し減量が必要と認められる場合は、「増量/減量における投与方法及び投与用量」（表）を参考に増量又は減量する。投与量の下限は2.5mg/kg/回1日2回、上限は15.0mg/kg/回1日2回とする。

投与量の増減後は発作又は副作用について経時的かつ注意深く観察する。また、至適投与量はモニタリングの結果を総合的に判断し個体毎に適宜増減する。

なお、ゾニサミドの治療的有効血中濃度（定常状態最低血中濃度）の指標は10～40μg/mLとする。

3) 投与中止・中止時の他剤への変更

投与量の上限（15.0mg/kg/回1日2回）でも発作が減少せず、あるいは最低投与量（2.5～5.0mg/kg/回1日2回）でも副作用が消失せず、本剤の投与継続が好ましくないと判断された場合は、投与を漸減中止して他の抗てんかん薬（フェノバルビタールあるいは臭化カリウム）に変更する。

表 増量/減量における投与方法及び投与用量

| 体重 | 初期投与量 (最低投与量) | 増量/減量 | 体重1kg当たりの投与用量 |
|------------------|------------------|---|--|
| 2.0kg以上4.0kg未満 | 10mgを1日2回 | 20mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 30mgを1日2回 | 5.0～10mg/kg/回 1日2回 7.5～15mg/kg/回 1日2回 |
| 4.0kg以上8.0kg未満 | 20mgを1日2回 | 40mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 60mgを1日2回 | 5.0～10mg/kg/回 1日2回 7.5～15mg/kg/回 1日2回 |
| 8.0kg以上16.0kg未満 | 40mgを1日2回 | 80mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 120mgを1日2回 | 5.0～10mg/kg/回 1日2回 7.5～15mg/kg/回 1日2回 |
| 16.0kg以上32.0kg未満 | 80mgを1日2回 | 160mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 240mgを1日2回 | 5.0～10mg/kg/回 1日2回 7.5～15mg/kg/回 1日2回 |
| 32.0kg以上64.0kg未満 | 160mgを1日2回 | 320mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 480mgを1日2回 | 5.0～10mg/kg/回 1日2回 7.5～15mg/kg/回 1日2回 |

【使用上の注意】

【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。
- 本剤の1回来院での処方日数は、症状が安定するまでは1～2週間分、症状が安定した以降は4～6週間分を目安とする。
- 本剤は「初期投与量（最低投与量）で使用使用する製品名と錠剤数」（表1）及び「増量/減量で使用使用する製品名と錠剤数」（表2）を参考に、定められた用法・用量を厳守すること。

表1 初期投与量（最低投与量）で使用使用する製品名と錠剤数

| 体重 | 用量及び投与方法 | 製品名と錠剤数 |
|------------------|------------|-----------------------|
| 2.0kg以上4.0kg未満 | 10mgを1日2回 | エピレス錠 10mg(1錠)/回を1日2回 |
| 4.0kg以上8.0kg未満 | 20mgを1日2回 | エピレス錠 20mg(1錠)/回を1日2回 |
| 8.0kg以上16.0kg未満 | 40mgを1日2回 | エピレス錠 40mg(1錠)/回を1日2回 |
| 16.0kg以上32.0kg未満 | 80mgを1日2回 | エピレス錠 80mg(1錠)/回を1日2回 |
| 32.0kg以上64.0kg未満 | 160mgを1日2回 | エピレス錠 80mg(2錠)/回を1日2回 |

表2 増量/減量で使用使用する製品名と錠剤数

| 体重 | 増量/減量 | 製品名と錠剤数 |
|------------------|---|---------------------------------------|
| 2.0kg以上4.0kg未満 | 20mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 30mgを1日2回 | エピレス錠 20mg(1錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 10mg(1錠) |
| | | エピレス錠 20mg(1錠)/回を1日2回 |
| 4.0kg以上8.0kg未満 | 40mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 60mgを1日2回 | エピレス錠 40mg(1錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 20mg(1錠) |
| | | エピレス錠 40mg(1錠)/回を1日2回 |
| 8.0kg以上16.0kg未満 | 80mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 120mgを1日2回 | エピレス錠 40mg(2錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 80mg(1錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 40mg(1錠) + エピレス錠 40mg(1錠) |
| 16.0kg以上32.0kg未満 | 160mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 240mgを1日2回 | エピレス錠 80mg(2錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 80mg(3錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 80mg(4錠)/回を1日2回 |
| 32.0kg以上64.0kg未満 | 320mgを1日2回 (増量) ↓ ↑ (減量) 480mgを1日2回 | エピレス錠 80mg(4錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 80mg(4錠)/回を1日2回 |
| | | エピレス錠 80mg(4錠)/回を1日2回 |

【使用者に対する注意】

- ヒトで催奇形性を誘発する薬剤であるため、妊娠している可能性のある女性や妊婦、授乳婦は可能な限り本剤を取り扱わないこと。他に投与できる者がいない場合には、素手では触らず取り扱いには十分注意すること。
- 本剤は主に尿中に排泄されるので、妊娠している可能性のある女性や妊婦、授乳婦は可能な限り本剤を投与された犬の尿の処理を行わないこと。他に処理できる者がいない場合には、素手で触らず処理には十分注意すること。
- ゾニサミドは、脳内のドパミン増強作用、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害によるセロトニン増強作用を有する。ゾニサミドのドパミン増強作用及びセロトニン増強作用は、フェネルジンやトラニルシプロミン等（抗うつ薬）のようなモノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤や、その影響をうける成分を有効成分とする薬剤との併用によってさらに増強される。このため、MAO阻害剤（フェネルジンやトラニルシプロミン等（抗うつ薬））の投与を受けているヒトが本剤を取り扱う場合には、特に注意すること。
- 小児にはこの薬剤を取り扱わせないこと。
- 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。
- 使用した後、あるいは使用者の皮膚・粘膜に付着したときは、直ちに水洗いすること。

【犬に対する注意】

1. 制限事項

- 5ヵ月齢未満の犬には使用しないこと。
- 妊娠、授乳中及び繁殖を予定している犬への投与を行わないこと。
- 貧血を呈する犬には投与しないこと。
- 重度の腎不全又は重度の肝障害がある犬には慎重に投与すること。
- ゾニサミドに対して過敏症の既往症を持つ犬への投与は行わないこと。
- ゾニサミドはスルホンアミド基を有することから、スルホンアミド系薬剤（サルファ剤、SU剤、炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド）など）に対して、重篤な副作用又は過敏症の既往症がある犬には慎重に投与すること。

2. 副作用

- 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。
- 本剤の投与により、ときに嘔吐、流涎、軟便、食欲低下、興奮、震え、跛行、活力低下がみられることがある。
- 安全性試験及び毒性試験において以下のような報告がある。
 - 安全性試験において、臨床投与量の上限（15.0mg/kg/回1日2回）以上で、軽度かつ一過性の四肢や顔部等の部分的震え、運動失調、食欲低下、アルブミンの低値がみられた。
 - 反復投与毒性試験において、過剰投与では嘔吐、体重の減少、食欲低下、血中ALPと総コレステロールの高値、アルブミンの低値、肝臓重量の増加、肝細胞の腫大・空胞化、腎重量の増加傾向、膀胱粘膜のうっ血がみられたとの報告がある。
 - 生殖発生毒性試験において、黄体数及び着床数の減少、性周期の乱れや生存胎仔数の減少、催奇形性や流産が報告されている。
- 本剤の運用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、さらに強い発作が発現することがあるので、投与を中止する場合は、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 本剤により、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投与期間中十分に観察を行い、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

- 本剤と他の抗てんかん薬（フェノバルビタールあるいは臭化カリウム）を併用する場合、併用の他の抗てんかん薬を減量又は中止する場合は、他の抗てんかん薬から本剤に変更する場合にも、慎重に投与すること。
- 脳神経系（血液脳関門）に關するMDR1遺伝子（p糖蛋白）の先天的欠損（MDR1遺伝子変異）を有するコリー犬系統の犬は、アベルメクチン（フィラリア予防薬（有効成分：イベルメクチン））による神経毒性を示すとの報告がある。このため、アベルメクチンに高感受性を示すコリー犬系統の犬には、慎重に投与すること。
- インターフェロン製剤（有効成分：インターフェロン）、シクロスポリン製剤（有効成分：シクロスポリン）、ニューキノロン系抗菌薬（有効成分：エモフロキサシン、メロキサシン、フルキサシン、オルビフロキサシン、マルボフロキサシン）及びノミ・マダニ駆除剤（有効成分：スピノサド）の副作用として、てんかん発作や痙攣など神経障害や意識障害が報告されている。このため、前記薬剤と本剤の併用により、てんかん発作や痙攣などの症状の悪化をみることがあるので、慎重に投与すること。また、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 抗生物質（有効成分：クロラムフェニコール）や合成抗真菌薬（有効成分：ケトコナゾール）は、本剤が代謝される肝薬物代謝酵素（CYP2C及び3A）を阻害するため、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。このため、クロラムフェニコールやケトコナゾールと本剤を併用する場合には、慎重に投与すること。
- ゾニサミドは、脳内のドパミン増強作用、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害によるセロトニン増強作用を有する。ゾニサミドのドパミン増強作用及びセロトニン増強作用は、アミトラスのようなモノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤や、その影響をうける成分を有効成分とする薬剤との併用によってさらに増強される。このため、本剤をMAO阻害剤（アミトラス）と併用する際は、本剤による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ併用すること。

4. 適用上の注意

- 本剤の投与開始前に、下記事項について飼主に十分説明し同意を得ること。
「本剤の投与継続が好ましくないと判断した場合は、本剤による単独療法から他の抗てんかん薬との組み合わせによる多剤併用療法に変更するか、本剤の投与を中止して他の抗てんかん薬に切り替える可能性がある。」
- 本剤の投与期間中に、発作あるいは副作用が生じた場合、原則として、その1週間以内に来院し、臨床症状（発作）、副作用の問診、身体検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を行う。発作あるいは副作用により、投与量を増減する場合には、血清中ゾニサミド濃度の測定を行う。また、その2週間後にも来院し、問診を行ない、血液学的検査並びに血液生化学的検査、血清中ゾニサミド濃度の測定を行う。さらに、至適投与量に到達した後も1～6週間毎の経時的なモニタリングを行う。なお、モニタリングの際、問診、身体検査、血液検査（赤血球数、白血球数、色素素量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数、ALT、AST、γ-GTP、クレアチニン、BUN、血中ゾニサミド濃度）について注意深い経過観察を行うことが重要である。
- 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。
- 臨床試験において、22kgを超える大型犬に対する本剤の有効性と安全性は確認されていない。
- 本剤の治療的有効血中濃度（定常状態最低血中濃度：10～40μg/mL）到達時間は、投与開始後約7日間を要する。
- てんかん症例では夜間に発作が起こりやすいなど、発作と時間帯の関連を示す報告もある。このことから、獣医師が、犬の発作が起こりやすい時間帯に合わせて、給餌及び投薬の時間を設定する可能性がある。
- 本剤を投与する前には、犬の健康状態を確認すること。普段と異なる状態を発見した時には、獣医師に投薬の可否について指示を仰ぐこと。
- 本剤を犬に投与する時は、PTP包装シートから取り出して投与すること。また、PTP包装シートの誤飲によって硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、PTP包装シートは犬が誤飲しないよう、適切に廃棄すること。
- 使用期限を過ぎたものは使用しないこと。

【取扱い上の注意】

- 錠剤は使用前までPTP包装シートから出さないこと。
- 本剤を投与する際、錠剤を割錠しないこと、また、粉砕しないこと。
- 本剤を処分する場合は、処方された動物医療機関に持参し、当該医療機関において処分すること。
- 本剤のPTP包装シートは、地方公共団体条例等に従って処分すること。

【保管上の注意】

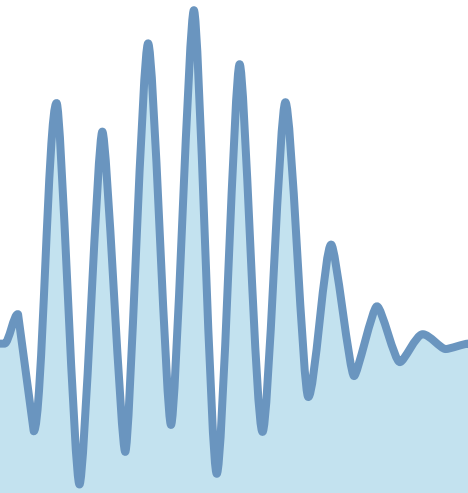
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。
- 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れ替えないこと。

【その他の注意】

- 獣医師は、獣医師向け解説文書「犬の特異性てんかんの診断と治療」*として【1】犬の特異性てんかんの診断の概要、【2】犬の特異性てんかん治療の概要、【3】重症の治療手順を、飼主は、「飼主向け医薬品ガイド」*及び「飼い主様へのお願い文書」*を参考に、本剤を使用すること。

*情報提供：製造販売業者 共立製薬株式会社

Epiless®



お問い合わせ先

 **共立製薬株式会社**

東京都千代田区九段南 1-5-10
tel. 03(3264)7556
営業技術部