

製品名	承認指令書番号	販売開始
エピレス錠 10mg	3 動薬第 2256 号	2015 年 2 月
エピレス錠 20mg	3 動薬第 2257 号	2015 年 2 月
エピレス錠 40mg	3 動薬第 2258 号	2015 年 7 月

抗てんかん薬

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

エピレス®錠 10mg エピレス®錠 20mg エピレス®錠 40mg

【本質の説明又は製造方法】

エピレス錠は、ゾニサミドを有効成分とする抗てんかん薬です。ゾニサミドは脳内神経伝達部位に作用し、Na チャネル及び低濃度作動性 Ca チャネルを阻害することにより神経細胞の過剰興奮を抑制し、てんかんの焦点活性や過剰興奮の伝播を抑制することで抗てんかん作用を発揮します。

嗜好性を高めるため、メープルフレーバーを配合しています。

【成分及び分量】

製品名	成分及び分量	性状	錠径 (mm)	錠厚 (mm)	割線	刻印
エピレス錠 10mg	本品 1 錠 (120 mg) 中 ゾニサミド 10 mg	白色～微黄白色の円板状の錠剤 (素錠)	7.0～7.2	2.3～2.5	有	有
エピレス錠 20mg	本品 1 錠 (120 mg) 中 ゾニサミド 20 mg	黄色の円板状の錠剤 (素錠)	7.0～7.2	2.3～2.5	有	有
エピレス錠 40mg	本品 1 錠 (120 mg) 中 ゾニサミド 40 mg	淡紅色の円板状の錠剤 (素錠)	7.0～7.2	2.3～2.5	有	有

【効能又は効果】

犬の特発性てんかんに伴う発作の低減

【用法及び用量】

本剤の投与は体重 2.0 kg 以上の犬を対象とし、体重 1 kg あたり、ゾニサミドとして 2.5～15 mg 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（下記「初期投与量（最低投与量）」、「増量/減量」並びに「投与中止・中止時の他剤への変更」参照）。

1) 初期投与量（最低投与量）

初期投与量として最低投与量（2.5～5.0 mg/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（表 1）。

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 2）を参考に増量又は減量する。投与量の下限は 2.5 mg/kg/回 の 1 日 2 回、上限は 15.0 mg/kg/回 の 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 10～40 µg/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（15.0 mg/kg/回 の 1 日 2 回）でも発作が減少せず、あるいは最低投与量（2.5～5.0 mg/kg/回 の 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 1 初期投与量（最低投与量）における投与方法及び投与用量

体重	用量及び投与方法	体重 1 kg 当たりの投与用量
2.0 kg 以上 4.0 kg 未満	10 mg を 1 日 2 回 [10 mg(1 錠)/回を 1 日 2 回]	2.5～5.0 mg/kg/回 1 日 2 回
4.0 kg 以上 8.0 kg 未満	20 mg を 1 日 2 回 [20 mg(1 錠)/回を 1 日 2 回]	2.5～5.0 mg/kg/回 1 日 2 回
8.0 kg 以上 16.0 kg 未満	40 mg を 1 日 2 回 [40 mg(1 錠)/回を 1 日 2 回]	2.5～5.0 mg/kg/回 1 日 2 回
16.0 kg 以上 32.0 kg 未満	80 mg を 1 日 2 回 [80 mg(1 錠)/回を 1 日 2 回]	2.5～5.0 mg/kg/回 1 日 2 回
32.0 kg 以上 64.0 kg 未満	160 mg を 1 日 2 回 [80 mg(2 錠)/回を 1 日 2 回]	2.5～5.0 mg/kg/回 1 日 2 回

※現在、エピレス錠 80mg の取り扱いはありません。

体重 1 kg 当たりのゾニサミドとしての投与量が適切となるように、適宜製品を組み合わせて投与してください。

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

【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。
- ・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ことがあるので、獣医師の指示に従うこと。

(使用者に対する注意)

- ・小児にはこの薬剤を取り扱わないこと。
- ・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、素手で触らずに取り扱うこと。
- ・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、素手で触らず処理すること。

(犬に関する注意)

- ・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。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・使用期限が過ぎたものは使用しないこと。
- ・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。
- ・錠剤は使用前まで PTP 包装シートから出さないこと。
- ・PTP 包装シートは誤飲すると消化管を傷つける恐れがあるので、犬が誤飲しないよう適切に管理すること。
- ・本剤を投与する際、錠剤を割錠及び粉砕しないこと。
- ・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、当該医療機関に処分を依頼すること。
- ・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。

2. 使用に際して気をつけること

(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。
- ・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。
- ・抗うつ薬の投与を受けている人が本剤を取り扱う場合は、誤飲しないように特に注意すること。

(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)

①禁忌

- ・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ことから、妊娠、授乳中及び繁殖を予定している犬への投与は行わないこと。
- ・ゾニサミドに対して過敏症の既往歴を持つ犬への投与は行わないこと。
- ・ゾニサミドは赤血球蛋白質成分と強い親和性を示すことから、貧血を呈する犬では、赤血球蛋白質との非結合型ゾニサミドの上昇に伴う血中ゾニサミド濃度の上昇が引き起こされる可能性があるため、投与は行わないこと。

②対象動物の使用制限等

- 5ヵ月齢未満の犬には使用しないこと。
- 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歴がある犬には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に限り投与すること。

③重要な基本的注意

- 代謝・排泄機能の低下により本剤の作用が増強される可能性があるため、重度の腎不全又は重度の肝障害がある犬に投与する場合は、慎重に投与の可否を判断すること。
- 脳神経系（血液脳関門）に関与する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、アベルメクテン〔フィラリア予防薬（有効成分：イベルメクテン）〕による神経毒性を示すとの報告がある。このため、アベルメクテンに高感受性を示すコリー犬系統の犬に投与する場合は、慎重に投与の可否を判断すること。
- 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。
- 本剤の治療的有効血中濃度（定常状態最低血中濃度：10～40 µg/mL）到達時間は、投与開始後約7日間を要する。
- 本剤の連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、さらに強い発作が現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。
- ゾニサミドはスルホンアミド基を有し、スルホンアミド系薬剤は赤血球内核酸合成に必要な葉酸代謝を阻害することから、本剤投与により貧血、赤血球及び白血球の減少、血小板の減少がみられる可能性があるため、投与期間中十分に観察を行い、この様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22 kgを超える大型犬に対する有効性と安全性は確認されていない。
- 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週後も来院し、問診を行い、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、血色素量、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。

④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、フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、併用中の他の抗てんかん薬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可能性がある。これらのことから、本剤と他の抗てんかん薬を併用する場合、併用中の他の抗てんかん薬を減量又は中止する場合、他の抗てんかん薬から本剤に変更する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- 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：エンロフロキサシン、メシル酸ダノフロキサシン、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、併用時には観察を十分に行い、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、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- 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加作用を有することから、アミトラズのような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その作用がさらに増強される。このため、本剤とMAO阻害剤（アミトラズ）は、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。

⑤副作用

- 本剤の投与により、ときに（5%未満）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。

⑥過剰投与

- 安全性試験において、本剤の臨床投与量の上限（15.0 mg/kg/回×1日2回）以上で、軽度かつ一過性の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みられた。

⑦その他の注意

- 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。
- 獣医師は、獣医師向け解説文書「犬の特発性てんかんの診断と治療」*として【1】犬の特発性てんかんの診断の概要、【2】犬の特発性てんかん治療の概要、【3】重積の治療手順を、飼い主は、「飼い主様向け医薬品ガイド」*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

- 本剤の投与開始前に、下記事項について飼い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）で使用する製品名と錠剤数」（表3）及び「増量/減量で使用する製品名と錠剤数」（表4）を参考に、定められた用法・用量を厳守すること。

表3 初期投与量（最低投与量）で使用する製品名と錠剤数

体 重	用 量	投与回数	製品名と錠剤数(1回分)
2.0 kg 以上 4.0 kg 未満	10 mg/回	1日2回	エビレス錠 10mg(1錠)
4.0 kg 以上 8.0 kg 未満	20 mg/回	1日2回	エビレス錠 20mg(1錠)
8.0 kg 以上 16.0 kg 未満	40 mg/回	1日2回	エビレス錠 40mg(1錠)
16.0 kg 以上 32.0 kg 未満	80 mg/回	1日2回	エビレス錠 80mg(1錠)
32.0 kg 以上 64.0 kg 未満	160 mg/回	1日2回	エビレス錠 80mg(2錠)

表4 増量/減量で使用する製品名と錠剤数

体 重	増量/減量	投与回数	製品名と錠剤数
2.0 kg 以上 4.0 kg 未満	20 mg/回 (増量)↓↑ (減量) 30 mg/回	1日2回	エビレス錠 20mg(1錠)
			エビレス錠 10mg(1錠) + エビレス錠 20mg(1錠)
			エビレス錠 40mg(1錠)
4.0 kg 以上 8.0 kg 未満	40 mg/回 (増量)↓↑ (減量) 60 mg/回	1日2回	エビレス錠 20mg(1錠) + エビレス錠 40mg(1錠)
			エビレス錠 40mg(2錠) 又は エビレス錠 80mg(1錠)
			エビレス錠 40mg(1錠) + エビレス錠 80mg(1錠)
8.0 kg 以上 16.0 kg 未満	80 mg/回 (増量)↓↑ (減量) 120 mg/回	1日2回	エビレス錠 80mg(2錠)
			エビレス錠 40mg(1錠) + エビレス錠 80mg(1錠)
			エビレス錠 80mg(3錠)
16.0 kg 以上 32.0 kg 未満	160 mg/回 (増量)↓↑ (減量) 240 mg/回	1日2回	エビレス錠 80mg(4錠)
			エビレス錠 80mg(2錠) + エビレス錠 80mg(2錠)
			エビレス錠 80mg(6錠)
32.0 kg 以上 64.0 kg 未満	320 mg/回 (増量)↓↑ (減量) 480 mg/回	1日2回	エビレス錠 80mg(4錠)
			エビレス錠 80mg(2錠) + エビレス錠 80mg(2錠)
			エビレス錠 80mg(6錠)

【薬理学的情報等】

（薬物動態）

本剤をイヌに絶食下と非絶食下で80 mg/頭×1回/日（8.0～8.6 mg/kg×1回/日）で単回経口投与し、ゾニサミドの薬物動態を比較したところ、絶食下で T_{max} は1.5-1.7時間、 C_{max} は7.130-7.870 µg・h/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は114.0-137.5 µg・h/mLであり、非絶食下で T_{max} は2.8～3.3時間、 C_{max} は6.362～6.980 µg・h/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は123.1～146.0 µg・h/mLであり、ゾニサミドの薬物動態には非絶食及び絶食下による影響はみられなかった。

本剤をイヌに非絶食下で80 mg/頭×2回/日（7.0～8.0 mg/kg×2回/日）で14日間反復経口投与したところ、血中ゾニサミド濃度は投与4～5日で定常状態に達し、投与7日以内に治療的有効血中濃度（定常状態最低血中濃度：10～40 µg/mL）に到達した。また、反復投与による肝薬物代謝酵素誘導を示唆する血中ゾニサミド濃度の低下はみられなかった。

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。

（薬効薬理）

特発性てんかんと診断された犬を用いて、本剤の維持量（3.0～15.0 mg/kg/回×1日2回）を14日間反復経口投与したところ、血中ゾニサミド濃度8.3～44.2 µg/mLにおいて、犬の脳波異常（棘波と多棘波）の出現頻度の低下がみられた。

（安全性試験）

「イヌを用いた1日2回経口投与による3ヵ月安全性試験」において、本剤の臨床投与量の上限（15.0 mg/kg/回×1日2回）以上で、軽度かつ一過性の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みられた。

（臨床試験）

特発性てんかんと診断された犬に対して、本剤の用法及び用量に従って投与した。その結果、発作の頻度別の有効率は、低頻度かつ単発の発作を呈する犬で100%、高頻度の発作、群発発作又は重積発作を呈する犬で94.7%であった。発作型別の有効率は、部分発作では、感覚発作は100%、運動発作は100%、二次性全般化発作は100%、全般発作では、強直発作は95.0%、間代発作は100%、強直間代発作は92.3%、部分発作（運動発作）と全般発作（欠伸発作）の併有では100%であった。


【包装】

- エビレス錠 10mg：100錠（PTP包装10錠×10シート）
- エビレス錠 20mg：100錠（PTP包装10錠×10シート）
- エビレス錠 40mg：100錠（PTP包装10錠×10シート）

【製品情報お問い合わせ先】

共立製薬株式会社 学術
〒102-0073
東京都千代田区九段北一丁目11番5号
TEL: 03-3264-7556

製造販売業者

 **共立製薬株式会社**
東京都千代田区九段南1-6-5

獣医師、薬剤師等の医療関係者は、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（<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>）にも報告をお願いします。