

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

処方箋医薬品

エトスクシミドシロップ

## ザロンチン<sup>®</sup>シロップ<sup>®</sup>5%

ZARONTIN<sup>®</sup> SYRUP

剤形	シロップ剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1mL中にエトスクシミド（日局） 50mgを含有
一般名	和名：エトスクシミド（JAN） 洋名：Ethosuximide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1964年9月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a>

本 IF は 2022 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名 .....	3
2. 一般名 .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7
4. 力価 .....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9
9. 溶出性 .....	9
10. 容器・包装 .....	9
11. 別途提供される資材類 .....	9
12. その他 .....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	10
3. 用法及び用量 .....	10
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	10
5. 臨床成績 .....	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	12
2. 薬理作用 .....	12
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 血中濃度の推移 .....	13
2. 薬物速度論的パラメータ .....	14
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	15
4. 吸収 .....	15
5. 分布 .....	15

6. 代謝	16
7. 排泄	17
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	17
10. 特定の背景を有する患者	17
11. その他	17
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>18</b>
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
5. 重要な基本的注意とその理由	18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
7. 相互作用	20
8. 副作用	21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	22
12. その他の注意	23
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>24</b>
1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>26</b>
1. 規制区分	26
2. 有効期間	26
3. 包装状態での貯法	26
4. 取扱い上の注意	26
5. 患者向け資材	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	26
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
11. 再審査期間	27
12. 投薬期間制限に関する情報	27
13. 各種コード	27
14. 保険給付上の注意	27
<b>XI. 文献</b>	<b>28</b>
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
<b>XII. 参考資料</b>	<b>29</b>
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	30
<b>XIII. 備考</b>	<b>33</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	33
2. その他の関連資料	33

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

てんかんは、慢性に経過する難治性疾患であり、抗てんかん剤を長期使用して、対症的に抑制を図ることが重要である。しかし、一般に抗てんかん剤は眠気、運動失調、発疹、肝機能障害などの副作用を起こすことが多く、また耐薬性を生ずる傾向が強い。副作用を少なくし、耐薬性を小さくすることが課題であった。

本剤は1927年 Sircar により最初に合成され、米国パーク・デービス社（現：ファイザー株式会社）で開発されたコハク酸イミドの誘導体であり毒性、副作用が少なく、耐薬性も生じにくい小発作用の抗てんかん薬として、1964年1月に「ザロンチンシロップ」の販売名で承認された。1975年6月に再評価結果が公表され、効能又は効果の表現方法の変更と成人及び小児用量の一部変更を行った。また、医療事故防止対策として、「ザロンチンシロップ」から「ザロンチンシロップ5%」に販売名変更を申請し、2008年3月に承認された。

2021年12月、第一三共株式会社からファイザー株式会社へ製造販売移管された。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、経口投与により大脳皮質の運動領の異常な興奮による発作を抑制することにより、いろいろな型の小発作に有効である。

（「V-5. (7) その他」の項参照）

(2) 本剤投与により脳波所見の改善が認められ、また耐薬性が生じにくい。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

(3) 使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

(4) 重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrome）、SLE 様症状、再生不良性貧血、汎血球減少が報告されている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

ザロンチンシロップ 5%

(2) 洋名

ZARONTIN SYRUP 5%

(3) 名称の由来

不明

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エトスクシミド (JAN)

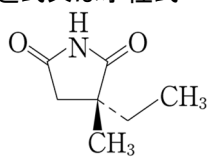
(2) 洋名 (命名法)

Ethosuximide (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_7H_{11}NO_2$

分子量 : 141.17

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*RS*)-2-Ethyl-2-methylsuccinimide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CI-366（治験番号）

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色のパラフィン状の固体又は粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがある。

##### (2) 溶解性

メタノール、エタノール (95)、ジエチルエーテル又は *N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 48°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：約 9.3

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

沸点：129°C

旋光度： $[\alpha]_D^{50}$  1.4703

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

夏季の通常の保存では外観などの変化は認められていない。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「エトスクシミド」による

定量法

日局「エトスクシミド」による

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

シロップ剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	におい	外 観
ザロンチンシロップ 5%	芳香	だいたい色～だいたい赤色澄明の 粘性の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

【pH】

5.0～6.5

【比重】

規格 1.250～1.270

平均 1.260

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ザロンチンシロップ 5%	1mL 中 エトスクシミド（日局） 50mg	クエン酸ナトリウム水和物、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、白糖、グリセリン、pH 調節剤、香料、バニリン、エチルバニリン、プロピレングリコール、赤色三号、黄色五号

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

1mL あたりの熱量は 3.38kcal である。

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験

保存条件：25℃/60%RH 包装形態：500mL/褐色ガラス瓶・シュリンク

項目	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月
外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%)	98.5	98.7	98.3	98.5	99.3	98.5
pH	5.6	5.5	5.5	5.3	5.5	5.4
外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%)	100.4	99.7	99.6	98.1	97.0	94.8
pH	5.7	5.7	5.5	5.7	5.7	5.5
外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%)	100.0	100.1	98.5	98.2	99.1	98.7
pH	5.7	5.6	5.5	5.5	5.4	5.4

## (2) 開封後の安定性：曝光試験

試験項目	露光(Lux・hr)						
	スタート	10万	20万	30万	40万	50万	60万
外観	良	良	良	良	良	良	良
含量残存率 (%)	100	101.0	100.0	97.1	98.0	97.1	97.1

[曝光条件] 光源：昼光色蛍光ランプ、試料位置照度：1000Lux・hr 室温：25～28℃

結果：60万 Lux・hr まで規格内

## (3) 開封後の安定性：加湿試験

試験項目	経時月数 スタート	25℃、75%RH					
		1	2	3	4	5	6
外観	良	良	良	良	良	良	良
含量残存率 (%)	100	100.0	101.1	98.0	97.1	100.0	100.0

[結果] 6ヵ月目まで規格内

## (4) 凍結試験

条件：-10℃×24時間⇄室温×24時間・10回繰り返し

結果：凍結；なし、外観；規格内

## (5) 希釈後の安定性

精製水2倍希釈液の経時試験結果

		No.	希釈直後	1W	2W	3W	4W
室温	pH	1	5.45	5.45	5.37	5.4	5.44
		2	5.42	5.43	5.39	5.42	5.41
		3	5.46	5.48	5.35	5.43	5.39
		平均	5.44	5.45	5.37	5.42	5.41
	残存率%	1	100	101	99.2	99.7	100.7
		2	100	99.3	98.4	98.1	98.7
		3	100	95.6	95.3	96.4	96
		平均	100	98.6	97.6	98.1	98.5
冷所 (4℃)	pH	1	5.43	5.5	5.42	5.48	5.41
		2	5.47	5.51	5.43	5.47	5.41
		3	5.44	5.52	5.41	5.47	5.4
		平均	5.45	5.51	5.42	5.47	5.41
	残存率%	1	100	100.9	100.4	100.4	101.3
		2	100	98.8	98.8	98.9	99.5
		3	100	97.9	97.8	97.6	99
		平均	100	99.2	99	99	99.9

外観：だいたい色からだいたい赤色澄明、やや粘性の液体。4週間目まで全て規格内。

再分散性：沈殿物なし（稠明な液体）。4週間目まで全て規格内。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

一部のクレマスチンフマル酸塩シロップ剤との混合で、経時的に混濁し色調の変化を生じることがあり、配合不適とされる。ただし、変化を生じない製剤もある。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ザロンチンシロップ 5% 500mL [瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶（褐色ガラス）、キャップ・中栓（ポリエチレン）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

○定型欠伸発作（小発作）

○小型（運動）発作 [ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）]

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

エトスクシミドとして、通常成人 1 日 0.45～1.0g を 2～3 回に分割経口投与する。小児は 1 日 0.15～0.6g を 1～3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

本剤の一般臨床試験は、15 施設 243 例の患者を対象に実施された。総有効率 66.3% (161/243 例) で、定型欠神発作（小発作）、小型（運動）発作、混合小発作に対する有効率は、それぞれ 88.0% (95/108 例)、36.3% (33/91 例)、75.0% (33/44 例) であった<sup>1,2,3)</sup>。

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

コハク酸イミド誘導体、トリメタジオン等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

視床の T 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルの抑制が考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗痙攣作用

ラットを用い、ペンテトラゾール (95mg/kg 皮下投与) により誘発した間代性痙攣発作に対して、125mg/kg (経口) の用量で筋痙攣を完全に抑制し、この抗痙攣作用は、トリメタジオンの作用に類似している<sup>4)</sup>。

##### 2) 脳波

特有の脳波 (3/sec spike & wave) を呈する定型欠神発作の脳波所見を改善する<sup>5)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

40～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$

<外国人データ><sup>6)</sup>

40～100 $\mu\text{g}/\text{mL}$

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

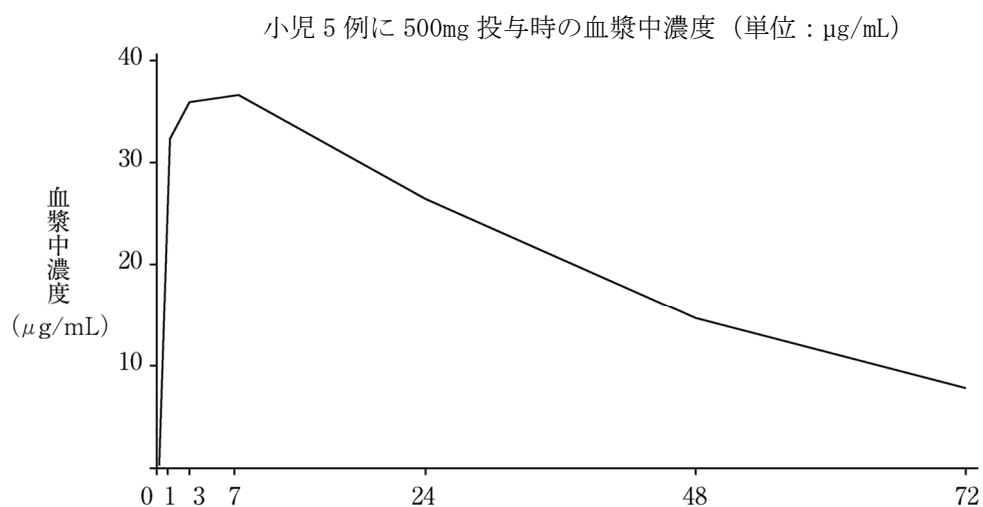
<参考>外国人データ

##### 成人

健康成人にエトスクシミド 1g を経口投与した際に、投与後 1～4 時間で最高血中濃度 18～24 $\mu\text{g}/\text{mL}$  に達し、生物学的半減期は約 60 時間である<sup>7)</sup>。

##### 小児

小児 5 例にエトスクシミド 500mg を経口投与した際に、投与後 3～7 時間で最高血中濃度に達し、生物学的半減期は、33.4 時間である<sup>8)</sup>。



時間 (hr)	1	3	7	24	48	72
血漿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	32.4	36.3	36.8	26.6	14.8	8.0

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

＜参考＞動物データ<sup>9)</sup>

0.034/min (イヌ、40mg/kg 単回経口投与)

0.012/min (ラット、100mg/kg 単回経口投与)

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

＜参考＞動物データ<sup>9)</sup>

0.04/hr (イヌ、40mg/kg 単回経口投与)

0.069/hr (ラット、100mg/kg 単回経口投与)

0.66/hr (マウス、200mg/kg 単回経口投与)

### (4) クリアランス

＜参考＞外国人データ<sup>10)</sup>

0.008±0.002 L/h/kg

### (5) 分布容積

＜参考＞外国人データ<sup>11)</sup>

約 0.7L/kg

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

胃腸管<sup>12)</sup>

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞外国人データ<sup>11)</sup>

脳脊髄液中における濃度は、血漿中の濃度と同様である。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞外国人データ<sup>13)</sup>

エトスクシミド 1g 及びプリミドン 500mg を 12 時間毎に 1 日 2 回に分けて服用した母親の出産直後の新生児の臍帯血中濃度は 61.9µg/mL であった。

#### (3) 乳汁への移行性

＜参考＞外国人データ<sup>13)</sup>

エトスクシミド 1g 及びプリミドン 500mg を 12 時間毎に 1 日 2 回に分けて服用した母親の出産前のエトスクシミドの血中濃度は 40～50µg/mL であり、出産後は 60～75µg/mL に増加した。〔母乳中濃度／血漿中の濃度〕値は  $0.94 \pm 0.06$  (mean±SD) であった。新生児の授乳量は 1 日 200～600mL であり、母乳中のエトスクシミドの濃度を 64µg/mL とすると、3.5kg の新生児の 1 日薬物摂取量は 3.6～11.0mg/kg になる。この量では新生児のエトスクシミドによる中毒は生じないと考えられる。

#### (4) 髄液への移行性

＜参考＞外国人データ<sup>12)</sup>

8～11µg/mL (250mg 単回経口投与、小児)



## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

尿及び糞便中

### (2) 排泄率

該当資料なし

「VII-6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

<参考>外国人データ<sup>15)</sup>

慢性腎不全患者4例(血清クレアチニン値17.0~21.7mg/dL、クレアチニンクリアランス0~5mL/min)に対するエトスクシミドの透析による除去率を検討した。患者には、血液透析施行の4時間前にエトスクシミド500mgを経口投与し、透析による除去率は平均84.9%であった。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

小児

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## 11. その他

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な血液障害のある患者 [症状を悪化させることがある。]

<解説>

2.1 過敏症の副作用のある薬剤に共通の注意である。過去に本剤の成分による過敏症を起こした患者は、再投与によって重篤な過敏症を起こす可能性があるため本剤の投与は禁忌である。

2.2 このような患者では本剤投与により血液障害を悪化させるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 混合発作型では、単独投与により大発作の誘発又は増悪を招くことがある。

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。 [9.2、9.3、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等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 羞明が起こることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。[8.2 参照]

<解説>

腎障害等、糸球体ろ過率が 10mL/min の場合、投与量を 25%減量する<sup>16)</sup>。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。[8.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。胎盤を通過することが報告されており、本剤を妊娠中に投与された患者において、口唇裂等を有する児を出産したとの報告がある。また、新生児に離脱症状又は鎮静症状が認められたとの報告がある<sup>17)</sup>。

<解説>

胎盤の通過が知られている（「VII-5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中に移行することが報告されている<sup>17)</sup>。

<解説>

乳汁中への分泌が知られている（「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

(7) 小児等

設定されていない

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

#### <解説>

高齢者では一般に腎機能が低下しているため慎重に投与する旨記載されている。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 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
バルプロ酸ナトリウム	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝が阻害されると考えられる。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制されると考えられる。
カルバマゼピン、ルフィナミド	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の代謝が促進されると考えられる。

#### <解説>

##### バルプロ酸ナトリウム

バルプロ酸ナトリウムとの併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強されることが報告されている<sup>18)</sup>。

##### フェニトイン

フェニトインとの併用により、フェニトインの作用が増強されることがあるので、このような場合には、減量するなど慎重に投与する<sup>19)</sup>。

##### カルバマゼピン

カルバマゼピンとの併用により、本剤の代謝が促進され、本剤の作用が減弱されることが報告されている<sup>20)</sup>。

##### ルフィナミド

本剤は、*in vitro*においてチトクローム P450 CYP3A4 の基質となることが示唆されており、ルフィナミドと併用した場合、ルフィナミドによる CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血中濃度が低下することが考えられる<sup>14)</sup>。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrome）（頻度不明）

発熱、皮膚・粘膜の発疹又は紅斑、壊死性結膜炎等の症状があらわれることがある。

###### 11.1.2 SLE 様症状（頻度不明）

発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、関節痛、リンパ節腫脹、胸部痛等があらわれることがある。

###### 11.1.3 再生不良性貧血（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）

[8.2 参照]

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、光線過敏症
血液	白血球減少、好酸球増多、顆粒球減少
精神神経系	眠気、めまい、頭痛、妄想、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、抑うつ、幻覚、夜驚、焦躁多動、攻撃性、多幸感、疲労感
眼	羞明
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛、下痢、胃痙攣
その他	しゃっくり

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数 2,103 例							
症 状		発現件数	発現率	症 状		発現件数	発現率
消 化 器	悪心・嘔吐	72	3.42%	血 液	白血球減少	28	1.33%
	食欲不振	57	2.71		好酸球増加	7	0.33
	腹 痛	10	0.48		顕粒球減少	2	0.10
	下 痢	6	0.29		汎血球減少	1	0.05
	その他の消化器系障害	85	4.04		再生不良性貧血	1	0.05
精 神 系	頭 痛	35	1.66	眼	その他の血液系障害	13	0.62
	眠 気	26	1.24		蓋 明	1	0.05
	眩 暈	23	1.09	その他の眼系障害	1	0.05	
	疲労感	13	0.62	そ の 他	発 疹	18	0.86
	多幸福感	3	0.14		SLE 様症状	5	0.24
	妄 想	2	0.10		しゃっくり	2	0.10
	幻 覚	2	0.10		リンパ腺腫脹	1	0.05
	運動失調	2	0.10		その他	11	0.52
	その他の精神神経系障害	55	2.62	計		481	22.87

(再評価時集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された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1000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1000人あたり2.4人多いと計算されている。

#### <解説>

海外で実施された複数の抗てんかん薬におけるプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスによる検討結果から、他の抗てんかん薬と同様に、自殺企図の発現リスクに関する注意を記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 脳糖代謝に及ぼす影響

マウスにおいて、エトスクシミド 250mg/kg 腹腔投与は、脳グルコースレベルを上昇させ、血糖値を有意に上昇させる。

##### 2) 自発運動に及ぼす作用

マウスにおいて、エトスクシミド 200~600mg/kg 経口投与後の運動量は著明な亢進が認められたが、この興奮症状は中枢興奮作用によるものではなく、中枢抑制薬の発揚期に相当する見せかけの興奮と考えられる。

##### 3) 腸管輸送運動に及ぼす作用

マウスにおいて、エトスクシミド 200mg/kg 及び 500mg/kg 経口投与では影響がみられない。

##### 4) 血圧、呼吸、心拍数に及ぼす作用

家兎において、エトスクシミド 50~100mg/kg 静注により 3~20 分間にわたる血圧上昇 (20~30mmHg) がみられ、ラットにおいて心拍数、呼吸数のわずかな減少がみられる。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>4)</sup>

マウス経口投与による LD<sub>50</sub> 値は 1.530±40mg/kg である。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラット 151、311、676mg/kg/日 26 週 経口

いずれの投与群においても肝臓の肥大、腎の膨張が、676mg/kg 投与群で腎に刷子縁と細胞質の形態変異が認められた以外、本剤によると考えられる異常は認められていない。

##### 2) イヌ 25、50、100mg/kg/日 6 ヶ月 経口

##### サル 50、100、200mg/kg/日 6 ヶ月 経口

サル 200mg/kg 群で軽度運動失調が、イヌ、サルいずれかの投与群においても体重増加が認められた以外、本剤によると考えられる異常は認められていない。

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験<sup>21)</sup>

マウスの器官形成期に 60、180、360mg/kg/日を経口投与したところ、母動物に対する影響はみられなかったが、胎児において軽度の催奇形性が観察された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ザロンチンシロップ 5% 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エトスクシミド

### 2. 有効期間

有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：エピレオプチマル散 50%

同 効 薬：トリメタジオン等

### 7. 国際誕生年月日

1960年6月24日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ザロンチンシロップ	1964年9月4日	(39A輸)443	1965年11月	1964年9月
販売名変更 ザロンチンシロップ5%	2008年3月27日	22000AMX01470	2008年6月20日	2008年6月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1975年6月26日

内容：効能・効果の一部変更

表現方法がかわり、定型欠神発作と小型（運動）発作に分類された。

用法・用量の一部記載変更

成人用量「1日0.45～1.0g」、小児用量「1日0.15～0.6g」となった。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ザロンチンシロップ5%	1139001Q1042	1139001Q1042	100624702	620006918

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 大田原俊輔ほか：小児科臨床 1964 ; 17 (8) : 1084-1092
- 2) 岸 嘉典ほか：脳と神経 1965 ; 17 (8) : 831-840
- 3) 水野 隆ほか：小児の精神と神経 1965 ; 5 (3) : 177-183
- 4) Chen G, et al. : Epilepsia 1963 ; 4 : 66-76 (PMID : 14020499)
- 5) 丸山 博ほか：小児外科・内科 1972 ; 4 (4) : 415-424
- 6) Browne TR, et al. : Neurology 1975 ; 25 (6) : 515-524 (PMID : 805382)
- 7) Dill WA, et al. : Abstr Pap Am Chem Soc. 1965 ; 30N
- 8) Buchanan RA, et al. : J Clin Pharmacol. 1969 ; 9 (6) : 393-398 (PMID : 5260202)
- 9) el Sayed MA, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther. 1978 ; 234 (2) : 180-192 (PMID : 708147)
- 10) Bachmann KA and Jauregui L : Xenobiotica 1993 ; 23 (3) : 307-315 (PMID : 8498093)
- 11) 高折修二ほか監訳 小野秀樹訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第12版  
—薬物治療の基礎と臨床— [上巻] 2013 : 753-754, 廣川書店
- 12) Wechselberg K and Hübel G : Z Kinderheilkd. 1967 ; 100 (1) : 10-19 (PMID : 4296797)
- 13) Koup JR, et al. : Epilepsia 1978 ; 19 (6) : 535-539 (PMID : 104867)
- 14) Bachmann K, et al. : Xenobiotica 2003 ; 33 (3) : 265-276 (PMID : 12637244)
- 15) Marbury TC, et al. : Am J Hosp Pharm. 1981 ; 38 (11) : 1757-1760 (PMID : 7304633)
- 16) Bennett WM, et al. : Am J Kidney Dis. 1983 ; 3 (3) : 155-193 (PMID : 6356890)
- 17) Kuhn W, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984 ; 18 (5) : 671-677 (PMID : 6508976)
- 18) Mattson RH and Cramer JA : Ann Neurol. 1980 ; 7 (6) : 583-584 (PMID : 6776874)
- 19) Dawson GW, et al. : Ann Neurol. 1978 ; 4 (6) : 583-584 (PMID : 742866)
- 20) Warren JW Jr, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1980 ; 28 (5) : 646-651 (PMID : 7438684)
- 21) Sullivan FM and McElhatton PR : Toxicol Appl Pharmacol. 1977 ; 40 (2) : 365-378 (PMID : 877966)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2023年11月時点でエトスクシミド製剤は米国をはじめとする世界4か国で臨床に供されている。主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

国名	米国
会社名	Parke-Davis Division of Pfizer Inc
販売名	ZARONTIN (Ethosuximide)
承認年月日	1974年2月
剤形及び含量	syrup (oral solution) 、250mg/5mL
効能又は効果	<b>INDICATIONS AND USAGE</b>  Zarontin is indicated for the control of absence (petit mal) epilepsy.
用法及び用量	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>  Zarontin is administered by the oral route. The initial dose for patients 3 to 6 years of age is one teaspoonful (250 mg) per day; for patients 6 years of age and older, 2 teaspoonfuls (500 mg) per day.  The dose thereafter must be individualized according to the patient's response. Dosage should be increased by small increments. One useful method is to increase the daily dose by 250 mg every four to seven days until control is achieved with minimal side effects. Dosages exceeding 1.5 g daily, in divided doses, should be administered only under the strictest supervision of the physician. The optimal dose for most pediatric patients is 20 mg/kg/day. This dose has given average plasma levels within the accepted therapeutic range of 40 to 100 mcg/mL. Subsequent dose schedules can be based on effectiveness and plasma level determinations.  Zarontin may be administered in combination with other anticonvulsants when other forms of epilepsy coexist with absence (petit mal). The optimal dose for most pediatric patients is 20 mg/kg/day.

(2023年6月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 【効能又は効果】

#### 4. 効能又は効果

○定型欠神発作（小発作）

○小型（運動）発作 [ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）]

#### 【用法及び用量】

#### 6. 用法及び用量

エトスクシミドとして、通常成人 1日 0.45～1.0g を 2～3 回に分割経口投与する。小児は 1日 0.15～0.6g を 1～3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

##### 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。胎盤を通過することが報告されており、本剤を妊娠中に投与された患者において、口唇裂等を有する児を出産したとの報告がある。また、新生児に離脱症状又は鎮静症状が認められたとの報告がある<sup>17)</sup>。

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中に移行することが報告されている<sup>17)</sup>。

出典	記載内容
米国の添付文書 [ZARONTIN- ethosuximide oral solution: Parke-Davis Div of Pfizer Inc, 2023年6月]	<b>WARNINGS</b>  <b>Usage in Pregnancy</b>  Ethosuximide crosses the placenta.  Reports suggest an association between the use of anticonvulsant drugs by women with epilepsy and an elevated incidence of birth defects in children born to these women. Data are more extensive with respect to phenytoin and phenobarbital, but these are also the most commonly prescribed anticonvulsants; less systematic or anecdotal reports suggest a possible similar association with the use of all known anticonvulsant drugs.  Cases of birth defects have been reported with ethosuximide. The reports suggesting an elevated incidence of birth defects in children of drug-treated epileptic women cannot be regarded as adequate to prove a definite cause and effect relationship. There are intrinsic methodological problems in obtaining adequate data on drug teratogenicity in humans; the possibility also exists that other factors, e.g., genetic factors or the epileptic condition itself, may be more important than drug therapy in leading to birth defects. The great majority of mothers on anticonvulsant medication deliver normal infants. It is important to note that anticonvulsant drugs should not be discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life. In individual cases where the severity and frequency of the seizure disorder are such that the removal of medication does not pose a serious threat to the patient, discontinuation of the drug may be

	<p>considered prior to and during pregnancy, although it cannot be said with any confidence that even minor seizures do not pose some hazard to the developing embryo or fetus.</p> <p>The prescribing physician will wish to weigh these considerations in treating or counseling epileptic women of childbearing potential.</p> <p>Ethosuximide is excreted in human breast milk. Because the effects of ethosuximide on the nursing infant are unknown, caution should be exercised when ethosuximide is administered to a nursing mother. Ethosuximide should be used in nursing mothers only if the benefits clearly outweigh the risks.</p> <p><b>PRECAUTIONS</b></p> <p><b>Pregnancy</b></p> <p>To provide information regarding the effects of <i>in utero</i> exposure to Zarontin, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking Zarontin enroll in the (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888- 233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website: <a href="http://www.aedpregnancyregistry.org/">http://www.aedpregnancyregistry.org/</a>.</p> <p>See WARNINGS.</p>
--	--

<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>D [ZARONTIN Clinect Pty Ltd, 2022年8月]</p>
---	--

※2023年11月時点でオーストラリアでの販売はない。

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載はなく、米国の添付文書とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書 [ZARONTIN- ethosuximide oral solution: Parke- Davis Div of Pfizer Inc, 2023年6月]	<b>PRECAUTIONS</b>  <b>Pediatric Use</b>  Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 3 years have not been established.

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

**製造販売**

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

