

日本標準商品分類番号
871132

抗てんかん剤

エトトイン

処方箋医薬品[※]

アクセノン[®]末

ACCENON[®] Powders

承認番号	21400AMY00093
販売開始	1960年7月

貯法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アクセノン末
有効成分	1g 中エトトイン 1g

3.2 製剤の性状

販売名	アクセノン末
色・剤形	白色の結晶性の粉末
におい・味	においはなく、味はわずかに苦い。

4. 効能又は効果

てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)

6. 用法及び用量

エトトインとして、通常成人1日1～3gを毎食後および就寝前の4回に分割経口投与する。

小児には1日0.5～1gを4回に分割経口投与する。

一般に初回より大量投与することは避け、少量より始め、十分な効果が得られるまで漸次増加する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 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。[9.1.3、9.8.2参照]

8.3 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。[10.2、13.1参照]

8.4 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。[9.1.1、9.3、11.1.4、11.1.5参照]

8.5 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。

8.6 複視、眼振の症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。[11.2参照]

8.7 連用により、くる病、骨軟化症、歯牙の形成不全の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリホスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下

等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。[11.2参照]

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 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。[8.4参照]

9.1.2 甲状腺機能低下症の患者

甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。

9.1.3 虚弱者

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。[8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。[8.4参照]

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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)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。妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。

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。[8.2参照]

10. 相互作用

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
ジスルフィラム イソニアジド パラアミノサリチル酸 [8.3、13.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、中毒症状(眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等)があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。	これらの薬剤が本剤の肝代謝を抑制すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン [8.3、13.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、中毒症状(眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等)があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。また、クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	クマリン系抗凝血剤が本剤の肝代謝を抑制する。本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。
アセタゾラミド [11.2参照]	くる病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンD分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(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、投与中止後も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 SLE様症状(頻度不明)

発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等のSLE様症状があらわれることがある。

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆(いずれも頻度不明)

[8.4参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

著しい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。[8.4参照]

11.1.6 リンパ節腫脹(頻度不明)

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
血液	巨赤芽球性貧血、白血球減少
精神神経系	運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、眠気、頭痛、倦怠感、不眠、不安、しびれ感
眼 ^{注1)}	複視、眼振
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐
骨・歯 ^{注2)}	くる病 ^{注3)} 、骨軟化症 ^{注3)} 、歯牙の形成不全
その他	発熱、舌のもつれ、甲状腺機能検査値(血清T ₄ 値等)の異常

注1) [8.6参照]

注2) [8.7参照]

注3) [10.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等の症状は過量投与の徴候であることが多い。[8.3、10.2参照]

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(健康成人男性5例、空腹時500mg 1回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ)(外国人データ)¹⁾

T _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (h)
1.4	11.7	7.8

16.3 分布

16.3.1 血清蛋白結合率

41.2%(てんかん患者、25mg/kg 1回²⁾投与、平衡透析法)(外国人データ)²⁾

注) 成人及び小児に対して本剤の承認された用法及び用量は、それぞれ1日1~3g及び0.5~1gを4回に分割経口投与である。

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝産物及び代謝経路

主として肝臓でN-脱エチル化を受け、次いでヒダントイン環が開環してphenylhydantoic acidとなる³⁾(イヌ)。

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

主として尿中

16.5.2 排泄率

投与後48時間までに投与量の23.5%が尿中排泄された³⁾(イヌ、2g 1回投与)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

作用機序は十分解明されていないが、フェニトインに類似した機序によるものと考えられている。

18.2 抗けいれん作用

エトトインは、マウスで電撃けいれん、ベンテトラゾールけいれんに対し抑制作用を示す。その経口有効量は300~400mg/kgで、特に電撃けいれんに対する抑制作用が強い。作用は3~4時間持続する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エトトイン(Ethotoin)

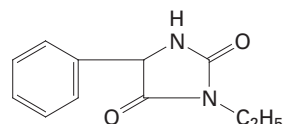
化学名: 3-Ethyl-5-phenylhydantoin

分子式: C₁₁H₁₂N₂O₂

分子量: 204.23

性状: 白色の結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。エタノール(95)又はクロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

化学構造式:



融点：90～95℃

22. 包装

100g [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1)Meyer M. C., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1983 ; 33 : 329-334
- 2)Troupin A. S., et al. : Ann. Neurol. 1979 ; 6 : 410-414
- 3)Dudley K. H., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970 ; 175 : 27-37

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8