

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

エトトイン

アクセノン[®]末 ACCENON[®] Powders

剤形	白色の結晶性の粉末
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1g 中エトトイン 1g
一般名	和名：エトトイン 洋名：Ethotoin
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：2002年3月11日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2002年7月5日（販売名変更による） 販売開始年月日：1960年7月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書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 ー日本病院薬剤師会ー

(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て、「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

I. 概要に関する項目	1
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	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	4
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8

VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 血中濃度の推移	9
2. 薬物速度論的パラメータ	9
3. 母集団（ポピュレーション）解析	9
4. 吸収	9
5. 分布	10
6. 代謝	10
7. 排泄	11
8. トランスポーターに関する情報	11
9. 透析等による除去率	11
10. 特定の背景を有する患者	11
11. その他	11
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
1. 警告内容とその理由	12
2. 禁忌内容とその理由	12
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	12
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	12
5. 重要な基本的注意とその理由	12
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	12
7. 相互作用	13
8. 副作用	14
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
10. 過量投与	15
11. 適用上の注意	15
12. その他の注意	15
IX. 非臨床試験に関する項目	17
1. 薬理試験	17
2. 毒性試験	17
X. 管理的事項に関する項目	18
1. 規制区分	18
2. 有効期間	18
3. 包装状態での貯法	18
4. 取扱い上の注意	18
5. 患者向け資材	18
6. 同一成分・同効薬	18
7. 国際誕生年月日	18
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	18
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	18
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
11. 再審査期間	19
12. 投薬期間制限に関する情報	19
13. 各種コード	19
14. 保険給付上の注意	19
XI. 文献	20
1. 引用文献	20

2. その他の参考文献	20
XII. 参考資料	21
1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21
XIII. 備考	23
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	23
2. その他の関連資料	23

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エトトインはヒダントイン系の抗てんかん剤である。

米国アボット社の Everett, C. M.及び Richards, R. K.が多数のヒダントイン系物質の中から抗けいれん作用の強いものとして、3-methyl-5-phenylhydantoin を見い出したが毒性が強く、その改良研究で 3-methyl を 3-ethyl に置換することによって毒性が低くなることを見出した。

なお、医療事故防止対策の一環として、1960 年に発売されたアクセノン (1g 中エトトイン 1g 含有) は 2002 年 3 月にアクセノン末に名称変更している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) エトトインは、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) に対して効果が期待される。(「V-1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 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。(「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) 重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、過敏症症候群、SLE 様症状、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、肝機能障害、黄疸、リンパ節腫脹が報告されている。(「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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

アクセノン末

(2) 洋名

ACCENON Powders

(3) 名称の由来

Acce's (フランス語) 発作+non (フランス語) なし (否定) → (てんかん) の発作をなくす

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エトトイン (JAN)

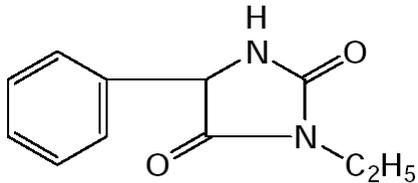
(2) 洋名 (命名法)

Ethotoin (JAN、INN)

(3) ステム

antiepileptics, hydantoin derivatives : -toin (d)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{11}H_{12}N_2O_2$

分子量 : 204.23

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-Ethyl-5-phenylhydantoin

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : EHN

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められていない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：90～95℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験（UV）、融点、溶状、類縁物質（TLC）、乾燥減量、定量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン袋（二重）、 ファイバードラム	6 カ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

局外規「エトトイン」による。

定量法

局外規「エトトイン」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	アクセノン末
有効成分	1g 中エトトイン 1g

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

試験項目：性状、確認試験、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験	40℃、75%RH	ポリ瓶（開栓）	6カ月	変化なし

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）

アクセノン末：「XIII-2. その他の関連資料（アクセノン末配合変化表）」を参照

9. 溶出性

局外規「エトトイン散」に適合する。

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

100g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶包装	瓶	PE (ポリエチレン)
	キャップ	金属 (ブリキ)
	パッキン	PE (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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

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。

(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

該当資料なし

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

調査報告症例 352 例中、233 例は他の抗てんかん剤でコントロールできなかった難治性のてんかん患者であった。

352 例中本剤単独使用は 177 例であり、残りの 175 例は他の抗てんかん剤に追加投与し、本剤追加前の状態と比較して効果判定している。

なお、発作頻度の減少を効果判定の目安としたが、発作頻度の明記されていないものは、報告者の分類を用いた。

大発作では 59.0% (111/188) に効果が認められた。

本剤無効であった大発作・精神運動発作 21 例にフェニトインを投与し、その 15 例に効果を認め、またフェニトイン無効の 25 例（大発作・精神運動発作）に対し、本剤に切換え投与した結果発作が消失したものは 1 例のみであったことから、本剤はフェニトインの効果に比較し弱いという報告がある。

48 例の各種てんかん患者（大部分は焦点性脳器質損傷を有す）について本剤の他フェノバルビタール、フェニトインなど 7 種の抗てんかん剤を二重盲検法で比較した。その結果、本剤の効果は弱く、本剤 470mg はフェニトイン 70mg に相当すると推測された。（1975 年再評価申請資料）

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

バルビツール酸系、ヒダントイン系、アセチルウレア系、オキサゾリジン系、サクシミド系等の化合物
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された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

作用部位：主として中枢に作用すると考えられるがその詳細については明らかにされていない。

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗けいれん作用

エトトインは、マウスで電撃けいれん、ペ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。

(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

15～50 μ g (外国人) とする報告がある。(2014年「米国医薬品集 (PDR)」参照)

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

(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)¹⁾ (外国人データ)

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

(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

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

吸収部位：消化管

吸収率：該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

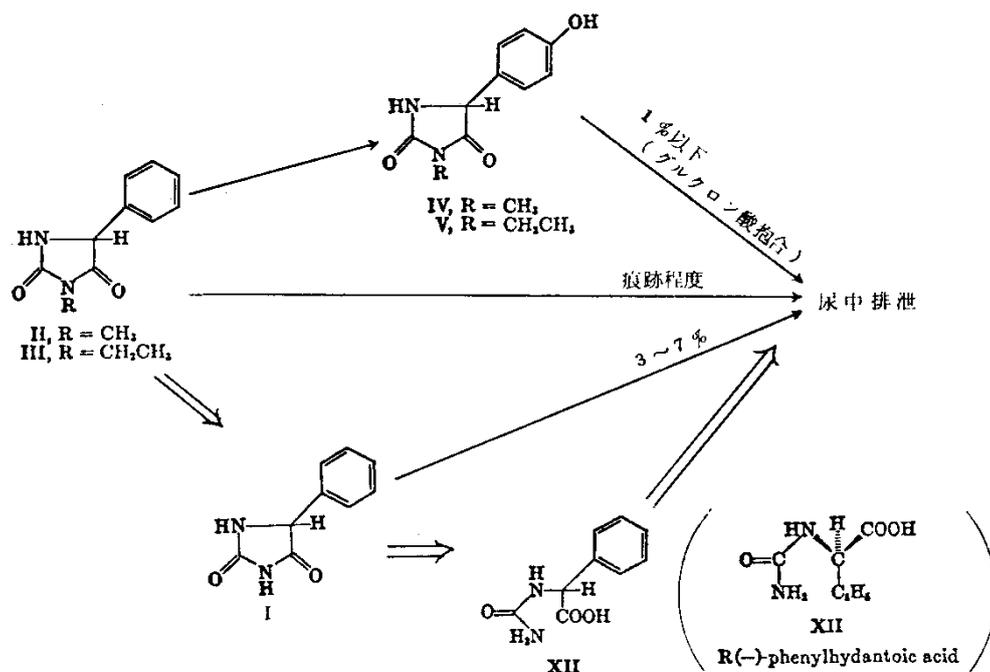
41.2% (てんかん患者、25mg/kg 1回^{注)}投与、平衡透析法)²⁾ (外国人データ)

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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イヌに本剤を経口投与すると、初期反応として主として肝臓で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 となることが認められた。未変化のまま排泄されるのは痕跡程度でごく一部は芳香環のパラ位が水酸化されて尿中ではグルクロン酸抱合体として存在する(1%以下)³⁾。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中

(2) 排泄率

イヌにエトトイン 2g 経口投与後 48 時間までに投与量の 23.5%が尿中に排泄された³⁾。

(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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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）

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. 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に注意すること。

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]

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

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]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

(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（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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

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]

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
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。
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。

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 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）

(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
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]

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

症状	合計（総使用例数：352例）	
	例数	(%) *1
ねむけ	4	(1.14)
発疹	7	(1.99)
胃腸障害	7	(1.99)
白血球減少	4	(1.14)
Paranoid 症状増強	2	(0.57)
鎮静	1	(0.28)
歩行失調・運動失調	4	(1.14)
口内炎	1	(0.28)
不安	4	(1.14)
多動	3	(0.85)
食欲不振	6	(1.70)
不眠	5	(1.42)
頭痛	2	(0.57)
めまい	1	(0.28)
胃部不快感	1	(0.28)
胃痛・ねむけ	3	(0.85)
発熱	3	(0.85)
複視	1	(0.28)
眼振	1	(0.28)
舌のもつれ	1	(0.28)
排尿障害	1	(0.28)
発現例数	23/218	(10.55) *2

(1973年医薬品再評価資料)

*1：総使用例数に対する各症状の発現率

*2：副作用発生患者数不明の症例を除く副作用発現率

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

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]

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。

(解説)

米国食品医薬品局 (FDA) のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

(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

該当資料なし

(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

動物種	LD ₅₀ (mg/kg)			
	投与経路	経口	皮下	腹腔内
マウス		1,750	1,060	923
ラット		1,500	1,000	625

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 0.25～1.5% エトトイン含有餌を 1 年以上経口投与した結果、体重増加抑制は濃度が高くなるにつれて著明となるが、毒性症状はみられず。対照群に比べて死亡率は高くならなかった。又、血液検査、尿検査、及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

ヒト白血球培養地に本剤 0.5～500µg/mL を加え、白血球の分裂中期にみられる染色体及び染色体の異常を検討した結果、染色体及び染色分体の狭窄・切断などの異常の出現頻度及び異常の分布パターンは対照と変わりなく、本剤は少なくとも *in vitro* では染色体異常を惹起しないことが示唆された。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ICR 系未経産雌マウスに本剤 100、200、400、800、1600mg/kg を妊娠第 7 日目～12 日目までの 6 日間経口投与すると、400mg/kg 以上の投与群で対照群に比し胎児の体重の有意な減少が認められたが、胎児死亡数及び性比は対照群と有意差は認められなかった。

外表奇形は対照群で 0.7% (1/153)、100mg/kg 群で 0.7% (1/137)、400mg/kg 群で 0.7% (1/142)、800mg/kg 群で 1.8% (3/169)、1600mg/kg 群では 3.8% (4/106) 認められた。
また、腹部内臓奇形は全群に成立を認めなかった。

(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：アクセノン末 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エトトイン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

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. 患者向け資料

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

同一成分薬：なし

同効薬：フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、ゾニサミドほか

7. 国際誕生年月日

不明

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 アクセノン	1960年2月3日	阪薬第1075	1961年1月	1960年7月
販売名変更 アクセノン末	2002年3月11日 (代替新規承認)	21400AMY00093	2002年7月5日	2002年8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

再評価結果通知年月日：1975年6月26日

以下の再評価結果のとおり評価判定された。

<効能又は効果>

(1)有効であることが推定できるもの

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）

(2)有効と判定する根拠がないもの

精神運動発作

<用法及び用量>

エトトインとして、通常成人1日1～3gを毎食後及び就寝前の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さけ、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。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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
アクセノン末	1132001A1035	1132001A1035	1006056010101	610463003

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)Meyer M. C., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1983; 33: 329-334 (PMID: 6130866)
- 2)Troupin A. S., et al.: Ann. Neurol. 1979; 6: 410-414 (PMID: 42344)
- 3)Dudley K. H., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970; 175: 27-37 (PMID: 5471450)

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

主な外国での効能又は効果、用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。（2017年8月時点）

出典	米国添付文書（2010年5月）
会社名	Abbott Laboratories
販売名	Peganone
承認年月	1957年4月22日
剤形・規格	Tablets 250 mg
効能又は効果	INDICATIONS AND USAGE PEGANONE (ethotoin tablets, USP) is indicated for the control of tonic-clonic (grand mal) and complex partial (psychomotor) seizures.
用法及び用量 (抜粋)	DOSAGE AND ADMINISTRATION PEGANONE (ethotoin tablets, USP) is administered orally in 4 to 6 divided doses daily. The drug should be taken after food, and doses should be spaced as evenly as practicable. Initial dosage should be conservative. For adults, the initial daily dose should be 1 g or less, with subsequent gradual dosage increases over a period of several days. The optimum dosage must be determined on the basis of individual response. The usual adult maintenance dose is 2 to 3 g daily. Less than 2 g daily has been found ineffective in most adults.

なお、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、外国での承認状況とは異なる。

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
FDA : Pregnancy Category	D（2010年5月）	D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

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（母体での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。

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2010年5月)	DOSAGE AND ADMINISTRATION Pediatric dosage depends upon the age and weight of the patient. The initial dose should not exceed 750 mg daily. The usual maintenance dose in children ranges from 500 mg to 1 g daily, although occasionally 2 or (rarely) 3 g daily may be necessary. Pediatric Use: Safety and effectiveness in the pediatric population were established on the basis of open-label, uncontrolled experience in patients down to the age of one with various types of seizures.

本邦の電子化された添付文書における小児等への用法及び用量は以下のとおりであり、上記とは異なる。

6. 用法及び用量

エトインとして、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。

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

アクセノン末配合変化表

『アレビアチン散 10%の配合変化試験結果』 (1996.10.25 報告)
 『エクセグラン散 20%の配合変化試験結果』 (1992.12.16、1993.2.12 報告)

試験条件

配合方法

アクセノン末及び各対象相手薬を表に示す配合比(アクセノン末:配合相手薬)に従い、調剤ミキサーで混合又は精秤した後、ラミネート加工グラシン紙でヒートシール分包して、25°C/75%RH、遮光の条件下で90日間保存し、経時的变化を観察した。なお、単味薬剤についてもヒートシール分包して、対照とした。

測定項目

①外観変化

湿潤状態、流動性、色及びにおいを検査し、日本薬剤師会調剤技術委員会配合変化試験法に準じて次のように判定した。

- : 変化の全く認められないもの
- ± : 変化の有無の疑わしいもの
- ＋ : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの
- ++ : 調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

②吸湿増量

分包品の保存前後の重量の差より吸湿増量(%)を算出した。

試験結果

配合薬剤	配合比		試験項目	保存期間 (25-75%RH、グラシン紙分包、遮光)						
				開始時	7日	14日	21日	30日	60日	90日
アクセノン末		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—
			吸湿増量 (%)		0	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1
アレビアチン散 10%		単味	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—
			吸湿増量 (%)		1.70	1.97	1.82	2.04	1.66	2.14
	1:1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—
			吸湿増量 (%)		1.05	1.18	1.08	1.13	0.79	1.24
			フェニトイン 含量(残存率,%)					99.4	98.2	100.5
エクセグラン散 20%		単味	吸湿増量 (%)	白色、無臭	—	—	—	—	—	—
			含量(残存率,%)		0	0	0	0	0	0.1
	1:1	配合	外観変化	白色、無臭	—	—	—	—	—	—
			吸湿増量 (%)		0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2
			ゾニサミド 含量(残存率,%)	[104.8]100					96.6	98.0



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>