595217-02

＊＊2014年11月改訂(第6版)
＊2009年7月改訂
貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

日本標準商品分類番号
871132

承認番号	21400AMY00093
薬価収載	2002年7月
販売開始	1960年7月
再評価結果	1975年6月

抗てんかん剤

処方箋医薬品注)

アクセノン®末

<エトトイン>

ACCENON®

® 登録商標

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

■組成・性状

販売名	アクセノン末
成分・含量	1g中エトトイン1g
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。

■効能・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)

■用法・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避け、少量より始め、十分な効果が得られるまで漸増する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕
(2)血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
(3)薬物過敏症の患者
(4)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。〕

2. 重要な基本的注意
(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。
(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。
なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
(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。
(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。
(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。

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	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	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。〔「重要な基本的注意」(3)の項参照〕	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	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〔「重要な基本的注意」(3)の項参照〕。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	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」(2)の項参照〕	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。

4. 副作用
本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
(1)**類薬による重大な副作用**〔類似化合物(フェニトイン)〕
＊1)**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)**
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、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。
＊2)**過敏症症候群**
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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
＊3)**SLE様症状**
SLE様症状(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)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*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**
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*5)**劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**
劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、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。

*6)**間質性肺炎**
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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。

*7)**悪性リンパ腫、リンパ節腫脹**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

*8)**小脳萎縮**
長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*9)**横紋筋融解症**
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

*10)**急性腎不全、間質性腎炎**
急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

分類	頻度不明
過敏症 (注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液 (注2)	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3)	複視、眼振
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐
骨・歯 (注4)	クル病、骨軟化症、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：このような場合には、投与を中止すること。
注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
注3：これら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。
注4：連用により、これら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。

5. 高齢者への投与
少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、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。〔高齢者では、生理機能(肝機能、腎機能)が低下していることが多い。「重要な基本的注意」(2)の項参照〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕

***7. その他の注意**
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。

■薬物動態

1. 血漿中濃度[1]
〔健康成人(外国人)、空腹時500mg 1回投与〕

Tmax(h)	Cmax(μg/mL)	$t_{1/2}$(h)
1.4	11.7	7.8

2. 血清蛋白結合率[2]
41.2%〔てんかん患者(外国人)、25mg/kg 1回投与、平衡透析法〕

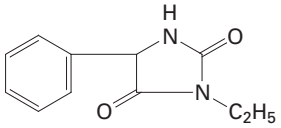
3. 主な代謝産物及び代謝経路[3](参考)
主として肝臓でN-脱エチル化を受け、次いでヒダントイン環が開環してphenylhydantoic acidとなる。(イヌ)

4. 排泄経路及び排泄率
排泄経路：主として尿中
排泄率[3](参考)：投与後48時間までに投与量の23.5%が尿中排泄された。(イヌ、2g 1回投与)

■薬効薬理

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。
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。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：エトトイン　Ethotoin
化学名：3-Ethyl-5-phenylhydantoin
分子式：$C_{11}H_{12}N_2O_2$
分子量：204.23
融　点：90～95℃
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。

■包装

アクセノン末：[バラ]100g

■主要文献

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

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒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

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8