

**“Reference 4” cited in JPA No.2007-502093**

(ENGLISH TRANSLATION (only pertinent portions))

**Devise**

*(Extracted from page 3396, right column-lines 14 to 24)*

**Evaluation of adverse side-effects:**

An adverse side-effect of ZNA is considered as a sophisticated mental dysfunction (Wilensky A.J. et al (1985))<sup>9)</sup>. In addition, disorder can be found in specific cognitive function, exerting an influence over acquisition - integration of new information associated with language (Berent S. et al (1987))<sup>15)</sup>. In our obtained results, slowing of response, dropping in verbal fluency, in learning efficiency and in calculating ability were also found; in particular, these results were obtained when administration of ZNA was increased at a rapid rate. As pointed out by Yagi K. et al (1987)<sup>10)</sup>, in administering ZNA, adopting a dose titration method which gradually titrate the given dose is also recommended in case of treating children.

## 小児てんかん患者に行った新抗てんかん薬ゾニサミド (zonisamide, ZNA) の臨床第二相試験

よくしま かつゆき\*1・やぎ かずいち\*2・せい の まさかず\*3・ふじわら たてき\*1  
 福島 克之\*1・八木 和一\*2・清野 昌一\*3・藤原 建樹\*1  
 わたなべ まさこ\*4・むらなか ひでき\*4・くどう たつや\*5・おかべ みのる\*6  
 渡辺 雅子\*4・村中 秀樹\*4・工藤 達也\*5・岡部 稔\*6  
 おおたに かずまさ\*7・てらうち のぶる\*8・ぬまた よういち\*9  
 大谷 和正\*7・寺内 昇\*8・沼田 陽市\*9

### 要 旨

新抗てんかん薬ゾニサミドを43名の小児の難治性てんかん症例に投与し、その効果、有効血中濃度、副作用を検討した。43例中23例に改善がみられた。12例は部分てんかんであり二次性全般化けいれんと複雑部分発作に有効、6例は続発全般てんかんであり強直発作と強直間代発作に有効、5例は乳児重症ミオクロニーてんかんその他であり難治性の強直間代発作や一側けいれん発作にも有効であり、効果スペクトルの広い抗てんかん薬であることが確認された。

有効血中濃度は平均 $27.47 \pm 11.0$  (12.0~55.8)  $\mu\text{g/ml}$ で、投与量は平均 $8.6 \pm 3.3$  (3.0~17.3)  $\text{mg/kg/日}$ であった。

副作用は高次の精神機能障害が主体で小児では緩慢化、学習能率・計算能力の低下がみられた。緩除に投与量を漸増する方法が副作用を防ぎ、治療効果をあげる良い方法と思われた。

(小児科臨床, 40 : 3389, 1987.)

### はじめに

ゾニサミド (zonisamide, ZNA, 1, 2 - benzisoxazole-3-methanesulfonamide) (図1) は、我が国で開発された新しい抗てんかん薬<sup>1)</sup>であり、1979年の第一相試験<sup>2)3)</sup>にひき続き、第二相試

験の結果の報告があいつぎ、本薬のてんかん発作にたいする有効性が指摘されている<sup>4)~10)</sup>。しかしなお小児てんかん患者について行った第二相試験の報告は少ない。

今回われわれは、1985年3月から1987年2月の

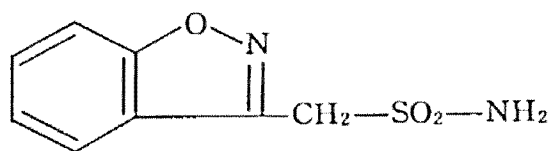


図1 ゾニサミド (zonisamide, ZNA)  
(1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide)

Key Words : New antiepileptic drug  
Zonisamide  
Open clinical trial  
Therapeutic range  
Refractory epilepsy

〒420 静岡県静岡市漆山886  
国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)  
\*1医長, \*2副院長, \*3院長, \*4医員,  
\*5前医長, \*6~9前医員  
\*5現 University of British Columbia,  
Canada  
\*6現 国立療養所八雲病院 小児科医長  
\*7現 大阪府立母子保健総合医療センター  
小児神経内科  
\*8現 北海道大学医学部小児科学教室  
\*9現 熊本大学医学部精神神経科学教室

表1 併用抗てんかん薬の種類と数

項目	区分	試験開始時症例数	終了時症例数(%)
併用抗てんかん薬の種類	PHT (phenytoin)	28	23 (54)
	CBZ (carbamazepine)	25	16 (37)
	VPA (valproate)	23	20 (46)
	PB (phenobarbital)	19	13 (30)
	AZA (acetazolamide)	14	8 (19)
	CZP (clonazepam)	8	8 (19)
	DZP (diazepam)	5	4 (10)
	NZP (nitrazepam)	4	2 (5)
	PRM (primidone)	3	0 (0)
	BR (bromide)	2	1 (2)
	SLM (sulthiam)	1	1 (2)
	Pentobarbital	1	0 (0)
併用抗てんかん薬の数	ZNA 単剤		2 (5)
	1 剤		6 (14)
	2 剤		18 (42)
	3 剤		14 (33)
	4 剤		3 (7)
	5 剤		0 (0)

間に本院で行った小児てんかん患者43症例の第二相試験の結果を検討し、ZNA の単剤投与による効果、ZNA 多剤治療の効果、治療有効濃度と副作用、用法および服用量、他の抗てんかん薬との置換の可能性、発作型からみた有効スペクトルを中心に報告する。

### 対象と方法

対象は月に数回以上の臨床発作を反復し、従来の抗てんかん薬によって抑制困難な発作をもつ小児てんかん病棟に入院中の患者で、保護者ないしは本人の同意が得られた計43名である。現在年齢は平均11.2歳で年齢構成は、2～9歳13例、10～14歳20例、15～21歳10例で、性別は男26、女17である。てんかん発病年齢は平均4.5歳であり、罹病期間は平均6.7 (2.7～18) 年である。

対象患者のてんかん類型は、部分てんかん21例で、そのうち側頭葉てんかん4例、非側頭葉性の部分てんかん17例であり、全般てんかんは14例すべてが続発全般てんかんである。その他には、乳児重症ミオクローニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy, SME) 3例、持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua, EPC) 1例、分類不能てんかん4例である。

ZNA は、それまでに投与中の抗てんかん剤に

付加投与した。ZNA の投与量を漸増し、50～200 mg/日からはじめて1～2週毎に50～100mgずつ増量した。最高投与量は600mg/日、体重当たり17.3 mg/kgであった。

血中濃度測定のための採血は、投与開始後7日以上を経過した後に朝の服薬後2時間30分から3時間の間に行った。

ZNA の投与期間は平均181 (22～534) 日である。

### 結果

#### 1. 併用薬剤 (表1)

43名の ZNA 開始時の平均剤数はひとり平均2.7 (1～5) 剤で未治療の症例はいなかった。ZNA 試験の終了時の併用薬剤数はひとり平均2.2 (0～4) 剤、ZNA 単剤治療は2例、多剤併用は1剤6例、2剤18例、3剤14例、4剤3例であった。なお ZNA の投与期間中に、他剤から ZNA に置換することができた薬物と症例数は、CBZ から9例、PB から6例、PHT から5例、VPA から3例であった。このうち52% (12/23) はやや改善以上の有効性がみられ、他の抗てんかん薬から ZNA へ置換する可能性が示唆された。

#### 2. ZNA の治療効果

試験の対象とした症例は少なくとも22日以上

ZNA を継続投与した入院患者であり、すべて効果の判定が可能であった。治療効果は ZNA 投与前の 4 週間以上にわたる治療経過と比較して、発作頻度ないし発作の強さと長さから以下の基準で評価した。著明改善：固有の発作頻度が75%以上減少したもの。改善：50%以上減少したもの。やや改善：発作頻度の改善が50%未満であるが、発作の強さか長さに改善が認められ、有効と思われたもの。不変：投与前とほとんどかわりないもの。悪化：投与前より明らかに悪化したもの。

ZNA の治療効果は、著明改善 4 例、改善 8 例、やや改善 11 例、不変 14 例、悪化 6 例であり、やや改善以上の有効性が認められたのは 43 症例中 23 例 (53%) であった (表 2)。以後やや改善以上を有

表 2 ZNA の治療効果

治療効果	例数	%
著明改善	4	9.3
改善	8	18.6
やや改善	11	25.6
不変	14	32.6
悪化	6	13.9
合計	43	100.0

効例とみなし、てんかん類型および発作型別の治療効果を見た (表 3, 4)。

てんかん類型別にみた治療効果をみると、有効例は側頭葉てんかん 4 例中 3 例 (75%)、非側頭葉部分てんかん 17 例中 9 例 (53%)、続発全般てんかん 14 例中 6 例 (43%) であった。

発作型別の治療効果をみると、部分発作に対する有効例は、複雑部分発作 19 例中 11 例 (58%)、単純部分発作 15 例中 7 例 (47%)、二次性全般化けいれん 10 例中 7 例 (70%) であった。全般発作に対する有効例は、強直発作 13 例中 6 例 (46%)、強直間代発作 8 例中 4 例 (50%)、非定型欠神 8 例中 3 例 (38%) であった。

3. 血中 ZNA 濃度

a. ZNA 投与量と血中濃度

血中 ZNA 濃度が定常状態にあり、異なる ZNA 投与量で 2 点以上の血中濃度が測定され、かつ併用薬剤の変動が少ない 19 例 (計 61 測定値) について、投与量と血中濃度との関係を見た (図 2)。血中濃度は投与量に比例して上昇する傾向がみられた。投与量 (X) と血中濃度 (Y) との回帰直線は  $Y = 2.65X + 4.89$  であり、相関係数は  $r = 0.7867$

表 3 てんかん類型と治療効果

てんかん類型	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	有効例 (%)
側頭葉てんかん (4)	0	1	2	1	0	3 (75)
非側頭葉てんかん (17)	3	1	5	5	3	9 (53)
続発全般てんかん (14)	0	3	3	7	1	6 (43)
SME (3)	0	1	1	1	0	2 (67)
EPC (1)	0	1	0	0	0	1 (100)
分類不能てんかん (4)	1	1	0	0	2	2 (50)
合計 (43)	4	8	11	14	6	23 (53)

SME：乳児重症ミオクロニーてんかん

EPC：持続性部分てんかん

表 4 発作型別治療効果

発作型	発作数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	有効例 (%)
SPS	15	1	2	4	4	4	7 (47)
CPS	19	2	2	7	5	3	11 (58)
pGTC	10	1	2	4	2	1	7 (70)
GTC	8	0	3	1	3	1	4 (50)
Mycl	4	0	2	1	1	0	2 (50)
AtAbs	8	0	2	1	4	1	3 (37)
Ton	13	0	3	3	6	1	6 (50)
Others	2	0	1	0	1	0	1 (50)

SPS：単純部分発作 CPS：複雑部分発作 pGTC：二次性全般化けいれん GTC：強直間代発作

Mycl：ミオクロニー発作 AtAbs：非定型欠神発作 Ton：強直発作

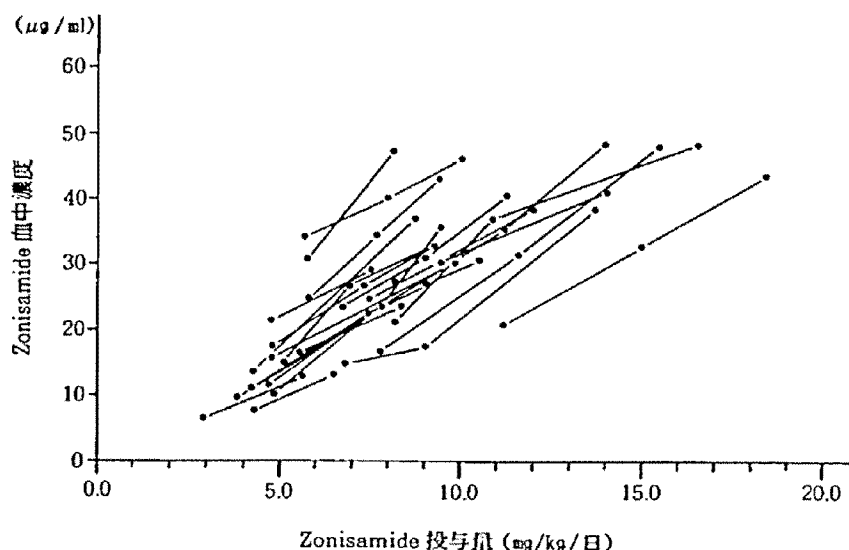


図2 ZNA 投与量と血中濃度の関係

表5 ZNA (zonisamide) と VPA (valproate) の相互作用

採血 年月日	体重 kg	服薬 日数	ZNA			VPA			
			1日投与量 mg	1日投与量 mg/kg	血中濃度 μg/ml	L/D	1日投与量 mg	1日投与量 mg/kg	血中濃度 μg/ml
610325	46.0	26	400	8.7	32.0	3.68	2,000	43.5	146.0
610506	47.8	68	400	8.4	38.8	4.62	1,200	25.1	110.5
610522	46.8	84	400	8.5	41.6	5.25	600	12.8	74.2
610613	45.8	106	400	8.7	57.8	6.64	0	—	—
610616	46.1	109	400	8.7	57.8	6.64	0	—	—

であった。

#### b. 効果発現濃度と投与量

ZNA が有効であった23例について、発作抑制効果が発現した時の投与量および血中濃度を検討した。効果発現時の投与量は平均 $8.6 \pm 3.3$  (3.0~17.3) mg/kg/日、血中濃度は平均 $27.47 \pm 11.0$  (12.0~55.8)  $\mu\text{g/ml}$ であった。20 $\mu\text{g/ml}$ 以下での有効例は23例中5例にすぎなかった。

一方、無効例20例について最高投与量と血中濃度をみると、投与量は $7.8 \pm 2.9$  mg/kg/日、血中濃度は $24.8 \pm 13.1$  (4.5~48.0)  $\mu\text{g/ml}$ であった。他方、有効例23例の最高投与量は $10.3 \pm 3.8$  mg/kg/日、血中濃度は $36.6 \pm 15.2$  (13.0~65.0)  $\mu\text{g/ml}$ であった。

#### c. ZNA と他剤との相互作用

ZNA と他剤との相互作用については、VPA 単剤から ZNA 単剤に置換された症例についてだ

け、VPA との相互作用がみられた。

ZNA と VPA の血中濃度の測定結果を表5に示す。VPA 2,000mg/日、ZNA 400mg/日が投与されていたとき、ZNA の血中濃度は32 $\mu\text{g/ml}$ であった。ZNA の投与量を変えずに、VPA の投与量を1200mg/日に減量すると、39 $\mu\text{g/ml}$ に上昇した。さらに VPA の投与量を600mg/日から0まで減量すると ZNA の血中濃度は45 $\mu\text{g/ml}$ から58 $\mu\text{g/ml}$ まで上昇した。この症例では血中 ZNA 濃度上昇が VPA によって抑制される相互作用がある可能性を示している。

#### 4. 脳波変化

効果が判定できた36例について ZNA 投与後の脳波像の変化を検討した。36例中8例に発作放電の改善を見たが、ほとんど変化のない症例が25例、悪化した症例が3例あった。図5は、後述の「症例2」の脳波である。ZNA 投与前、全般性の不規

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.