

# 新規に特発性てんかんと診断された犬における ゾニサミド単剤療法の臨床効果と忍容性： 前向き非盲検非対照多施設共同臨床試験

齋藤 弥代子<sup>1</sup>、野村 明德<sup>2</sup>、長谷川 大輔<sup>3</sup>、渡辺 直之<sup>4</sup>、内田 恵子<sup>5</sup>、  
奥野 征一<sup>6</sup>、中井 正博<sup>2</sup>、折戸 謙介<sup>7</sup>

<sup>1</sup> 麻布大学、獣医学部、小動物外科学研究室、神奈川、日本

<sup>2</sup> 物産アニマルヘルス株式会社、製品開発部、大阪、日本

<sup>3</sup> 日本獣生命科学大学、大学院獣医学専攻、獣医臨床神経学研究室、東京、日本

<sup>4</sup> 渡辺動物病院、静岡、日本

<sup>5</sup> AC プラザ荻谷動物病院、東京、日本

<sup>6</sup> アニマルクリニックこばやし、埼玉、日本

<sup>7</sup> 麻布大学、獣医学部、生理学第二研究室、神奈川、日本

## 連絡先

齋藤 弥代子、麻布大学、獣医学部、小動物外科学研究室

〒252-5201 神奈川県相模原市中央区淵野辺 1-17-71

電子メール：[msaito@azabu-u.ac.jp](mailto:msaito@azabu-u.ac.jp)

## 資金提供情報

物産アニマルヘルス株式会社（旧住友ファーマアニマルヘルス株式会社）；麻布大学 DEI 推進センター

## 要約

**背景：**ゾニサミド（ZNS）は、犬及び猫のてんかん治療に使用される新世代の抗てんかん発作薬（ASM）であるが、特に単剤療法に関する科学的及び臨床的情報は限られている。

**目的：**特発性てんかん（IE）と新規に診断された犬を対象として、ZNS の有効性及び忍容性を評価すること。

**動物：**新規に IE と診断された飼い主所有の犬 56 例

**方法：**本臨床試験は、前向き、多施設共同、非盲検、非対照試験である。ASM 投与歴はなく、過去 12 週間以内に 2 回以上のてんかん発作がある犬を対象とした。ZNS を 2.7~14.4 mg/kg・12 時間おきに経口投与し、12 週間以上にわたって経過観察を行った。12 週間の維持投与期間中に得られたデータを、4~12 週間の治療前の期間のデータと比較し、有効性を評価した。忍容性の評価には、ZNS 投与期間全体のデータを使用した。

**結果：**56 例の犬が組み込まれ、このうち 53 例の有効性を評価した。40 例（76%）で発作頻度が 50%以上減少し、29 例（55%）で発作消失（seizure freedom）が達成された。発作頻度が 50%以上減少した犬の 90%において、ZNS の投与量は平均 4.8 mg/kg（範囲：2.7~8.6 mg/kg）・12 時間おきであり、トラフ時の血漿中 ZNS 濃度は平均 18.9 µg/mL（範囲：8.0~48.0 µg/mL）であった。56 例中 7 例（13%）で活動低下、食欲低下、嘔吐、後肢の虚脱、軟便又は便秘が認められたが、これらは軽度かつ一過性のものであった。臨床検査（血液検査と尿検査）で問題となる変化は認められなかった。

**結論及び臨床的重要性：**ZNS 単剤療法は、新規に特発性てんかんと診断された犬において有効であり、良好な忍容性を持つことが本研究で示唆された。

## キーワード

抗てんかん薬（antiepileptic drug）、抗てんかん発作薬（antiseizure medication）、イヌの（canine）、臨床試験（clinical trial）、脳発作（seizure）、治療（treatment）

## 1 | 緒言

ゾニサミド (ZNS; 1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) は、犬及び猫のてんかん治療に使用される新世代の抗てんかん発作薬 (ASM) である。ZNS は 1979 年に日本で初めて合成され<sup>1</sup>、日本では 1989 年から、米国及び欧州では 2000 年代初頭から ASM として人に使用されてきた。ZNS は複数の部位に作用し、幅広い活性スペクトラムを示す。主な作用機序として、電位依存性ナトリウムチャネルおよび電位依存性 T 型カルシウムチャネルの遮断を通して、ニューロンの発火を持続的かつ反復的に阻害することで抗てんかん作用を発揮すると考えられている<sup>2,3</sup>。そのため、ZNS は一般的に「脳の電氣的興奮を抑制する ASM」に分類される。その他の作用には、GABA<sub>A</sub> 受容体機能の増強作用<sup>4</sup>、グルタミン酸放出の抑制作用<sup>5</sup>、及びフリーラジカル除去による神経保護作用<sup>6</sup>などが含まれる。

犬及び猫において、ZNS は良好な薬物動態特性を示し、わずか 5~7 日で定常状態に達し、12 時間間隔の投与で血中濃度が維持される<sup>7-10</sup>。人での使用を目的とした本剤の開発中に犬を用いた非臨床試験が実施され、実験的に誘発した発作に対する抑制効果<sup>11,12</sup>及び長期的安全性<sup>13</sup>が立証された。日本の獣医学領域では、1996 年の学会にて上田によって初めて ZNS の有効性が報告され、薬物動態特性が良好で、シトクロム P450 酵素誘導作用がないこと、優れた治療指数を有することから、犬及び猫で比較的一般的な ASM として使用されてきた (詳細については、補足情報 1 を参照)<sup>7,8,10,13,14</sup>。2014 年、犬の特発性てんかん (IE) 治療薬としてゾニサミド (コンセーブ) が認可され、日本で動物用医薬品として承認された最初の ASM となった (詳細については、補足情報 2 を参照)。現時点で、ZNS は犬及び猫を対象として米国及び欧州では承認されており、通常、第二又は第三選択薬として使用されている。

獣医学領域において、てんかん治療薬としての ZNS の臨床的有効性に関してこれまでに得られている情報は限られている。2 件の非盲検試験において、薬剤抵抗性 IE と診断された犬に対する追加治療薬としての ZNS の有効性が検討された<sup>15,16</sup>。さらに、新たに IE と診断された犬 10 例を対象とした 1 研究において、ZNS 単剤療法の評価が行われた<sup>17</sup>。その結果、米国獣医内科学会 (American College of Internal Medicine; ACVIM) の小動物のてんかん発作管理に関するコンセンサスステートメント (Small Animal Consensus Statement on Seizure Management) において、犬のてんかんに関する限られた公表研究に基づき、ZNS は単剤療法として低推奨、追加治療薬として中推奨とされた<sup>18</sup>。その後、ZNS を含む ASM 単剤療法の臨床転帰に関する飼主評価が発表された<sup>19</sup>。犬で一般的に報告されている ZNS の有害事象には、運動失調、鎮静、嘔吐、食欲低下などがあり、いずれも軽度かつ一過性である傾向を示す<sup>15-17,19</sup>。急性又は慢性肝障害<sup>20-22</sup>、多形紅斑<sup>23</sup>、乾性角結膜炎<sup>15</sup>、尿細管性アシドーシス<sup>24,25</sup>、尿路結石<sup>22</sup>及び攻撃行動<sup>26</sup>は稀であると考えられている。ライム病に感染した犬 1 例で、ZNS 投与と関節症の関連性の可能性が報告されている<sup>15</sup>。

我々は、ZNS が犬の IE の単剤療法に適した ASM であ

ると仮定した。本研究は、新規に IE と診断された犬を対象として、ZNS の有効性及び忍容性を評価することを目的とした多施設共同、非盲検、非対照臨床試験である。さらに、単剤療法として使用した場合の ZNS の適切な投与量及び治療域の特定も目指すこととした。本試験は、商品名コンセーブで販売されている ZNS が犬の IE の治療薬として日本政府により承認される際の基礎の一部となった。

## 2 | 材料及び方法

### 2.1 | 試験デザイン及び倫理

本研究は、IE と診断された犬を対象として ZNS の単剤療法の有効性及び忍容性を評価することを目的とした前向き、多施設共同、非盲検、非対照臨床試験である。本試験は、日本における動物用医薬品の臨床試験実施のための基準 (GCP; 臨床試験実施のための基準) に従ってデザインされた<sup>27</sup>。参加は任意であり、登録前にすべての飼主からインフォームド・コンセントを取得した。本試験は、日本の農林水産省により承認された GCP に準拠している<sup>27</sup>。

### 2.2 | 症例の選択

動物医薬品検査所の通知に従って<sup>28</sup>、本臨床試験に必要な動物数は約 60 例と特定された。あらかじめ規定されたこの症例数は検出力計算に基づくものではなかった。2009 年~2012 年の間に、日本国内の 18 ヲ所の施設 (紹介病院 3 ヲ所及びプライマリーケア診療所 15 ヲ所) で IE と診断された飼犬を募集した。組入れ基準を満たした犬を診察した順番に登録した。具体的には、ASM 投与歴がなく、試験前 12 週間の間に少なくとも 2 回のてんかん発作を経験している犬を対象とした。国際獣医てんかん特別委員会 (IVETF) が規定した IE の信頼度による 3 段階の診断基準で、少なくとも Tier I (信頼レベル 1) の条件を満たしている場合、IE と診断した<sup>29</sup>。さらに、発作発症年齢が 1 歳未満である場合、食前及び食後の胆汁酸検査を必須とした。また、発作発症年齢が 1 歳未満又は 6 歳を超える犬では、磁気共鳴画像 (MRI) 検査及び脳脊髄液検査を必須とし、結果が正常であった犬のみを本研究に組み入れた。全般性てんかん発作へ進展を伴わない焦点性てんかん発作のみの犬では、脳波検査 (EEG) を実施し、EEG で明らかでないてんかん性放電のある犬のみを本研究に組み入れた。

### 2.3 | 試験手順

#### 2.3.1 | 有効性

本臨床試験は、4~12 週間のベースライン期間、用量調節期間及び 12 週間の評価期間から構成された。ベースラ

イン期間は通常 12 週間に設定されたが、発作頻度が 2 週間に 1 回を超える症例では、最低 4 週間にまで短縮された。ベースライン期間後、ZNS 錠 (25 又は 100 mg コンセーブ錠; 物産アニマルヘルス株式会社、大阪、日本) を初回投与量 2.5~6.25 mg/kg、最低 1/4 錠を用いて 12 時間間隔で経口投与した (詳細については、補足情報 3 を参照)。この投与量は、薬物動態データ<sup>30</sup> 及び実験的に発作を誘発した犬を用いて実施した有効性試験<sup>11</sup> に基づいて決定した。用量調節期間中に、発作の頻度、重症度、あるいは両方がベースライン期間と比較して改善しなかった場合、投与量を約 2.5~5 mg/kg ずつ段階的に増量するか、又は血漿中 ZNS 濃度測定値に基づいて算出した適切な投与量まで、1~2 週間間隔で発作が消失するまで増量した。なお増量においては、血漿中 ZNS 濃度が目標範囲上限 (約 40 µg/mL) を超えることなく<sup>13,30</sup>、また、重大な有害事象が認められないことを確認しながら増量し、最大投与量は 15 mg/kg の 12 時間間隔とした。血漿中 ZNS 濃度 (トラフ値) が 50 µg/mL を超えた場合、あるいは食欲低下、胃腸症状や活動低下など、投与に関連すると推定される副作用の徴候が認められ、用量減量又は投与中止が必要であると担当医が判断した場合、これらの徴候が消失するまで、離脱発作を回避するため、少なくとも 1/4 錠ずつ徐々に減量した。減量速度は、個々の動物の副作用状況に応じて、各臨床医の裁量に委ねられた。続く 12 週間の評価期間中は、適切に調節された投与量から変化させずにその量を維持した。

投与直前 (すなわち、トラフ) の血漿中 ZNS 濃度は、ZNS 投与開始約 7 日後、各増量時及び評価期間終了時に、高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。過去の発作頻度、重症度及び持続期間、並びに初回発作の発症年齢を医療記録に記録した。飼い主に発作記録簿を渡し、発作の回数、日時及び持続時間、発作に関与した身体部位 (開始時及び進行中)、並びに発作中及び発作後の犬の状態の詳細を記録するよう依頼した。臨床医は発作記録簿を 2 週間ごとに確認し、新しい記録簿を飼い主に渡した。発作の種類 (発作型) は、飼い主の説明及び発作時動画に基づいて、IVETF 分類に従って焦点性てんかん発作、全般性てんかん発作、及び焦点性てんかん発作から全般性てんかん発作への進展に分類した<sup>29</sup>。

本試験の主要有効性評価項目は、発作頻度 (1 カ月当たりの発作回数) の変化及び発作消失率 (seizure free rate) であった。群発発作とは、24 時間以内に 2 回以上の発作が起こることと定義し、各発作を別々にカウントした。てんかん重積状態とは、発作が 5 分以上続く又は意識が回復することなく発作が繰り返して起こる状態と定義し、1 回の発作としてカウントした。発作頻度の変化は、1 カ月当たりの発作回数及び発作頻度の減少率に基づいて評価した。4 週間を 1 カ月と定義した。12 週間の評価期間中の 1 カ月当たりの発作回数 (E) と、4~12 週間のベースライン期間中の発作回数 (B) を比較した。次に、発作頻度減少率は、 $100 \times (B - E) / B$  として計算した。ここで、正の値はベースラインと比較して発作頻度が減少したことを意味し、負の値は発作頻度が増加したことを意味する。発作頻度減少率が 50% 以上である犬は、治療に反応した (レスポンス) とみなした。発作消失率は、発作が消失した

犬の割合とした。もう一つの評価項目は、ベースライン期間中と評価期間中の発作重症度の比較であった。重症度は、1 回の発作エピソードの平均持続時間、群発発作の回数、及びてんかん重積状態に基づいて評価した。

### 2.3.2 | 忍容性

ZNS の忍容性は、登録時から試験終了時まで、すべての犬を対象として評価した。飼い主には、投薬時間、食欲、活動レベル、嘔吐の有無、便の異常、いかなる有害事象や変化について、毎日、記録簿に記録するよう依頼した。発作記録簿を用いてこの情報を 2 週間ごとに収集し、臨床医がこれを確認した。病院来院時ごとに身体検査及び神経学的検査を実施した。登録時、試験終了時及び身体状態の変化が報告されたときには、全血球計算、血液生化学検査及び尿検査も実施した。また、必要に応じて、臨床医の裁量でそれ以外の検査も実施した。来院頻度に関して、1~2 週間ごとに犬の診察を行ったが、発作が続く場合、又は状態に変化が認められた場合など、これより頻繁に診察を受けに来てよいこととした。例外として、評価期間中のみ、臨床医が 2 週間ごとに日記及び発作記録簿の評価を行っていたら、4 週間ごとの診察でもよいこととした。

## 2.4 | 統計解析

統計解析は、市販のソフトウェア MINITAB バージョン 16 (Minitab Inc, State College, Pennsylvania, USA) を用いて実施した。データの正規性について、あらかじめ Anderson-Darling 検定を行い、全てのデータが非正規分布であることを明らかにした。さらに、症例数が少なかつたため、ノンパラメトリック法を採用した。

Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて、評価期間中に認められた 1 カ月当たりの発作回数中央値、発作持続時間、群発発作の発現回数、及びてんかん重積状態を、ベースライン期間中と比較するとともに、登録時と試験終了時の体重を比較した。また、Kruskal-Wallis 検定を用いて、発作分類間で発作頻度減少率中央値を比較した。さらに、差の検出感度が高いことから、対応のある t 検定を用いて、登録時と試験終了時の臨床検査結果を比較して安全性を確保した。すべての解析について、P 値が 0.05 未満である場合、統計学的有意差ありと判定した。

## 3 | 結果

### 3.1 | 犬

本臨床試験には 56 例の犬が登録され、雄が 30 例 (去勢済み 10 例、未去勢 20 例)、雌が 26 例 (避妊済み 16 例、未避妊 10 例)、体重中央値は 5.6 kg (範囲: 16~41.3 kg)、登録時の年齢中央値は 53.5 カ月齢 (範囲: 6~156 カ月齢) であった。犬種は、雑種 (n=6)、ミニチュア・ダックスフント (n=7)、ヨークシャー・テリア (n=6)、トイ・プードル (n=6)、チワワ (n=6)、ボメラニアン (n=5)、

ゴールデン・レトリバー (n=2)、パピヨン (n=2)、シェットランド・シープドッグ (n=2)、フレンチ・ブルドッグ (n=2)、シベリアン・ハスキー (n=2)、アイリッシュ・セッター、イタリアン・グレイハウンド、ペンブローク・ウェルシュ・コーギー、キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル、グレート・ピレニーズ、柴犬、スキッパーキ、バグ、ビーグル、ボーダー・コリーが各1例であった。

飼い主の詳細な説明及び発作時動画から判断して、56例中8例(14%)が焦点性てんかん発作、7例(13%)が焦点性てんかん発作から全般性てんかん発作への進展、35例(63%)が全般性てんかん発作、6例(11%)が焦点性および全般性てんかん発作の両方を起こしていた。約50%の犬で発作中のビデオの解析が行われた。32例(57%)が少なくとも1回の群発発作を、1例(2%)が3回のてんかん重積状態を、1例(2%)が1回の群発発作及びてんかん重積状態を発現していた。

### 3.2 | 有効性

56例中50例が有効性評価を完了した。3例が用量調節期間中に試験から除外された。このうち2例の飼い主は、医学的問題とは無関係の理由で同意を撤回し、残り1例の飼い主は、用量調節期間中にさらに用量を増やさなければ治療効果がないと考えたため、同意を撤回した。これら3例で有害事象の報告はなかった。残りの3例は評価期間中に試験を中止した。1例は、飼い主が(発情期の行動変化を理由に)用量減量を求めたため、評価期間48日目に試験から離脱した。この犬の発作はコントロールされたが、評価期間中に最初の発情期を迎え、発情期に特徴的な行動変化がみられた。残りの2例は、治療効果が得られないという理由で、評価期間の15日目及び23日目に試験から離脱した。したがって、有効性データは合計53例の犬から得られたが、このうち50例は試験を完了し、3例は有効性欠如を理由に試験から離脱した犬であった。ZNSの

総投与期間は13~40週間の範囲であった。

評価期間中の全体の発作頻度(1ヵ月当たりの発作回数)は、ベースライン期間(中央値1.7)と比較して有意に減少し(中央値0.0、 $P<0.01$ ; 図1A)、発作頻度減少率は中央値で100%であった。評価期間中の発作頻度はベースラインと比較して、42例で減少し、11例で増加又は変化なしであった。

53例中40例(76%)でベースラインと比較して発作頻度が50%以上減少し、レスポnderと判断された。特に、29例(55%)では12週間の評価期間中、発作が全く認められなかった(発作消失)。すべてのレスポnderで発作頻度(1ヵ月当たりの発作回数)が、ベースライン期間中(中央値、1.7)に比べて評価期間中(中央値、0.0)に有意に減少し( $P<0.01$ ; 図1B)、発作頻度減少率は中央値100%であった。治療用量及び目標血漿中濃度を特定するため、50%、90%及び100%レスポnderにて、平均ZNS投与量及びトラフZNS濃度を計算した。50%レスポnderの場合のZNS投与量は1回2.7~4.9 mg/kgの12時間間隔投与であり、90%レスポnderの場合のZNS投与量は1回平均4.8 mg/kg(範囲:2.7~8.6 mg/kg)12時間間隔投与、トラフ血漿中ZNS濃度は平均18.9 µg/mL(範囲:8.0~48.0 µg/mL)であった。また、100%レスポnderでのZNS投与量は1回平均5.5 mg/kg(範囲:2.7~14.4 mg/kg)12時間間隔であり、トラフ血漿中ZNS濃度は平均21.9 µg/mL(範囲:8.0~64.8 µg/mL)であった。

有効性欠如を理由に試験から離脱した3例を含む残りの13例(24.5%)はノンレスポnderであり、発作頻度が25%増加した(発作頻度減少率中央値-25%)。これらの犬におけるZNS投与量は1回平均7.8 mg/kg(範囲:5.1~12.2 mg/kg)12時間間隔であり、トラフ血漿中ZNS濃度は平均40.8 µg/mL(範囲:12.7~73.5 µg/mL)であった。ノンレスポnderのうち2例では、血漿中ZNS濃度がまだ上限に達しておらず、重篤な有害作用も認められていなかったためまだ増量が可能であったが、発作持続時間が短縮し、飼い主がその投与量が満足していたため、15 mg/kgの12時間間隔投与まで増量はされなかった。

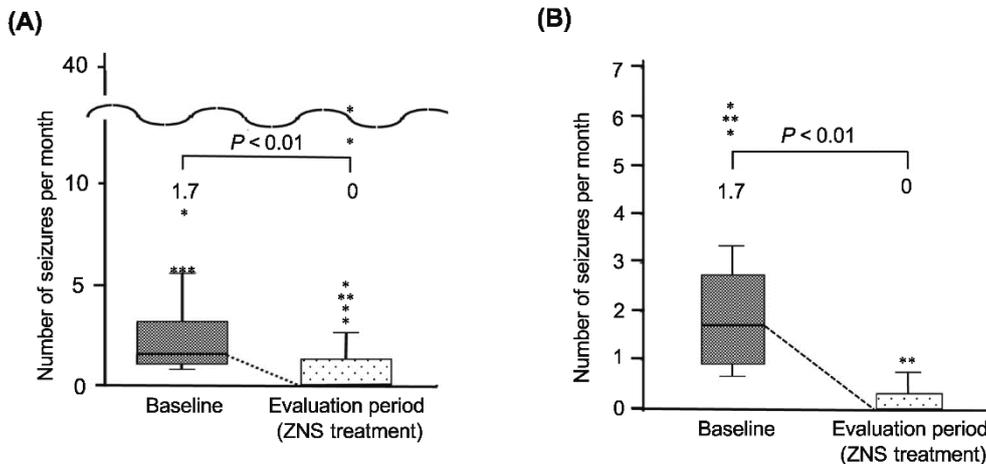


図1 ゾニサミド(ZNS)単剤療法を受けた特発性てんかんの犬のベースライン期間及び評価期間中における発作頻度(1ヵ月当たりの発作回数)の比較 [(A) すべての犬、(B) レスポnder]。ボックスプロット内の太い横線は中央値を、ボックスの両端は四分位範囲を示し、上下のひげはボックスの上端及び下端から四分位範囲の1.5倍を示している。ベースライン期間と評価期間の比較には、Wilcoxonの符号付き順位検定を使用した。

評価期間中のトラフ血漿中 ZNS 濃度に大きな個体差が認められた (図 2)。例えば、用量 4.6~5.4 mg/kg の 12 時間間隔投与での血漿中 ZNS 濃度は 10.6~46.5 µg/mL の範囲であった。

ベースライン及び評価期間中、35 例で少なくとも 1 回の群発発作又はてんかん重積状態が発現した。評価期間中の群発発作又はてんかん重積状態の総発現回数は、ベースライン期間に比べて有意に減少し、1 ヶ月当たりの発現頻度中央値はそれぞれ、評価期間が 0.0 (範囲: 0~2) 及びベースラインが 0.3 (範囲: 0~2) であった ( $P = 0.005$ )。これらの 35 例中 25 例 (71%) において、評価期間中の群発発作又はてんかん重積状態の発現回数は、ベースライン期間に比べて 50%以上減少した。発作消失を達成した犬 29 例中 2 例は、ベースライン期間中にてんかん重積状態を示した犬であった。

ノンレスポonder群の犬 13 例中 6 例 (47%) では、評価期間中の 1 回の発作エピソードの持続時間又は群発発作及びてんかん重積状態のエピソード数がベースライン期間と比較して 50%以上減少した。

4 つの発作分類間で発作頻度減少率の中央値に有意差は認められなかった ( $P = 0.39$ )。発作頻度減少率の中央値は、全般性てんかん発作で 100%、焦点性てんかん発作で 77%、焦点性及び全般性てんかん発作の両方で 100%、焦点性てんかん発作から全般性てんかん発作への進展で 95%であった。全般性てんかん発作、焦点性てんかん発作、焦点性及び全般性てんかん発作の両方、並びに焦点性てんかん発作から全般性てんかん発作への進展のレスポonder率はそれぞれ、80%、70%、80%及び 57%であった。発作が消失した犬の数は、全般性てんかん発作で 34 例中 21 例、焦点性てんかん発作で 7 例中 2 例、焦点性及び全般性てんかん発作の両方をもつ犬で 5 例中 3 例、焦点性てんかん発作から全般性てんかん発作への進展の犬で 7 例中 3 例であった。

### 3.3 | 忍容性

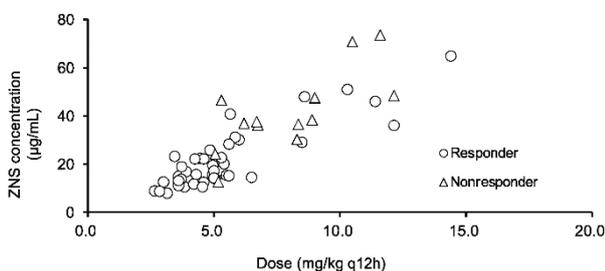


図 2 犬 53 例における評価期間中のゾニサミド (ZNS) 投与量及びトラフ血漿中濃度。トラフ血漿中 ZNS 濃度に大きな個体差が認められた。

ZNS の忍容性は、少なくとも 1 回の投与を受けた犬 56 例で評価した。臨床検査で、登録時と比較して試験終了時に、血中クロール濃度 (平均値±SD、114.3±4.1~117.9 ±5.7 mmol/L、 $P < 0.001$ )、血中総コレステロール濃度 (199.8±59.9~217.2±64.2 mg/dL、 $P = 0.002$ ) 及び血清

クレアチニン濃度 (0.94±0.3~1.03±0.3 mg/dL、 $P < 0.001$ ) の有意な増加、並びにカリウム (4.4±0.5~4.2±0.5 mmol/L、 $P = 0.0111$ ) 及びアラニントランスアミナーゼ (49.5±23.2~41.3±23.8 IU/L、 $P = 0.0088$ ) の有意な減少が特定された。

5 例で試験終了時のクロールが基準値を超えていたが (中央値: 125 mmol/L、範囲: 124~127 mmol/L)、試験への登録時点でこれらの犬にこのような増加は認められなかった (中央値: 115 mmol/L、範囲: 109~120 mmol/L)。これらの 5 例におけるクロール濃度の増加は 1~15% (中央値 2%) の範囲であった。臨床徴候は認められず、これらのうち 2 例で実施された血液ガス分析ではアシドーシスは認められなかった。他の 2 例 (クロール濃度増加 2% 及び 3%) では、評価期間中に軽度の胃腸症状がみられたが、1 又は 2 日以内に消失したため、ZNS がこれらの症状の原因である可能性は低いと考えられた。高クロール血症又はアシドーシスに関連する可能性のある他の臨床徴候は認められなかった。これらの犬のいずれにおいても、ZNS の投与中止及び用量減量が必要になることはなかった。

1 例で試験終了時のコレステロール濃度が基準値を超えていたが (321 mg/dL、基準範囲: 107~314 mg/dL)、登録時点ではこのような上昇はみられなかった (300 mg/dL)。評価期間中、この犬は軽度の下痢を発現したが、治療を行うことなく、1 日以内に自然に消失した。ZNS がその原因である可能性は低いと考えられた。これ以外に高コレステロール血症の臨床徴候は検出されず、ZNS の投与中止及び用量減量が必要になることはなかった。

登録時に比べて試験終了時点で全体の平均クレアチニン濃度が上昇したが、試験期間全体を通して、個々の犬における値はすべて基準範囲内であった。

5 例で試験終了時にカリウム濃度が基準値未満になったが (中央値 3.6 mmol/dL、範囲: 3.3~3.7 mmol/dL)、登録時点ではこのような異常は認められなかった (中央値 4.1 mmol/dL、範囲: 3.9~4.5 mmol/dL)。これらの犬で高クロール血症を併発していた例はなかった。カリウム濃度減少の程度は 5~27% (中央値 15%) であった。これらの犬のうち 3 例で評価期間中に軽度の胃腸症状 (すなわち、嘔吐、下痢及び食欲低下) が認められたが、1 日以内に完全に回復した。これ以外に高カリウム血症に関連する可能性のある臨床徴候は認められず、いずれの犬においても、ZNS の投与中止及び用量減量が必要になることはなかった。

個々の犬ごとに認められた、全血球計算及び血液生化学的検査におけるその他の異常には、一過性の白血球減少症及び高トリグリセリド血症 (各 1 例) があった。具体的には、犬 1 例で登録時の白血球数は 8900/µL (基準範囲: 6000~17000/µL) であったが、試験終了時は 5280/µL であった。白血球分画は基準範囲内であり、この犬で白血球減少症の臨床徴候はみられず、介入を行うことなく、自然に正常値に回復した。この変化の原因は不明であるが、ZNS 投与が関連している可能性は低いと見なされた。この犬には、試験終了後も同じ用量で ZNS が投与され、5 年間、経過観察が行われたが、白血球数は基準範囲内に収ま

っていた。別の犬 1 例で血清トリグリセリド濃度が登録時の 200 mg/dL (基準範囲: 17~102 mg/dL) から試験終了時には 661 mg/dL へとさらに増加した。この犬は肥満であり (ボディ・コンディション・スコア、4/5)、その体重が試験期間中に変化することはなかった。この高トリグリセリド血症が ZNS 投与に関連している可能性は低いと結論づけた。体重減少、食事の変更及び再検査が推奨されたが、体重減少は達成されず、飼い主はトリグリセリドの再検査を希望しなかった。

49 例で登録時及び試験終了時の尿検査データが得られた。パラメータに統計学的に有意な変化は認められなかった。尿沈渣の顕微鏡検査において、犬 3 例で登録時に存在しなかったストルバイト結晶が ZNS 治療中に発見された。別の犬 2 例では、登録時点でストルバイト結晶が存在していたが、ZNS 治療中には発見されなかった。尿検査で結晶尿に伴う臨床徴候及びその他の関連する異常は認められなかった。治療の必要はないと判断され、同じ用量の ZNS が投与された。

ZNS 治療中、犬 56 例中 7 例 (13%) で少なくとも 1 件の有害事象が認められ、これらは活動低下 (n = 4)、食欲低下 (n = 4)、嘔吐 (n = 2)、後肢虚弱 (n = 1)、軟便 (n = 1) 及び便秘 (n = 1) であった。すべての有害事象が一過性かつ軽度のものであったため、これらの事象が原因で ZNS 投与の中止が必要になった犬はいなかった。これらの犬のうち 2 例 (4%) の有害事象は、ZNS 投与に関連している可能性が高いと判断された。1 例は、ZNS 投与開始 2 日後に軽度の食欲不振を示したが、介入を行うことなく、2 日以内に消失した。この犬は ZNS の増量後に軽度の活動低下も示した。増量 2 週間後、担当獣医師の判断により、1 日で増量前の投与量に戻すと、9 日以内に臨床徴候は消失した。別の 1 例は、ZNS 投与開始 2 日後に軽度の後肢の虚弱を示したが、翌日には自然に消失した。残り 5 例で ZNS 投与との因果関係は不明だが、否定もできないとされる有害事象が発現した。これには活動低下 (n = 3)、食欲不振 (n = 3)、嘔吐 (n = 2)、軟便 (n = 1) 及び便秘 (n = 1) があり、これらすべての徴候が軽度かつ一過性であり、自然に消失するか、又は用量調節期間中の用量調節後に消失

たところ、用量 10 mg/kg 以上の 12 時間間隔投与及びトラフ血漿中濃度 50 µg/mL 以上で有害事象の発現率が顕著に高くなることが明らかになった (図 3)。

全試験期間を通して、犬の食欲が増加したと報告した飼い主はいなかった。1 例で試験終了時の体重が記録されていなかったため、55 例のデータを用いて体重の変化を評価した。試験登録時の体重 (中央値: 5.6 kg、範囲: 1.6~41.3 kg) と比較して、試験終了時の体重 (中央値: 5.7 kg、範囲: 1.7~42.2 kg) に有意な変化は認められなかった (P = 0.60)。

#### 4 | 考察

本臨床試験は、新規に IE と診断された犬を対象として、ZNS 単剤療法の有効性及び忍容性を前向きに評価することを目的とした。その結果、ZNS が有効かつ忍容性が高いことが示唆され、40 例 (76%) において、ZNS による治療前と比較して発作頻度が 50% 以上減少し、さらに 29 例 (55%) で発作消失が達成された。治療前と比較した発作回数 (1 カ月当たりの発作回数) の全頭における減少率は、中央値 100%、平均値は 52% であった。さらに、ZNS 投与は、発作の持続時間を短縮し、群発発作及びてんかん重積状態を含むすべての発作型に対して有効性を示した。今後、より大規模な研究を実施することで、発作型別の有効性がさらに明確になると考えられた。

本試験はまた、ZNS 単剤療法時の適切な投与量及び血漿中濃度の治療域を特定することも目的としていた。大部分のレスポnderの用量は 2.7~8.6 mg/kg の 12 時間間隔、トラフ血漿中濃度は 8~48 µg/mL の範囲であり、さらに用量 10 mg/kg・12 時間間隔又は血漿中濃度 50 µg/mL 以上で有害事象の発現率が増加したことから、犬の IE に対する ZNS の開始用量を 2.5~5 mg/kg の 12 時間間隔での経口投与とし、治療域としてトラフ ZNS 血漿中濃度を 10~40 µg/mL に維持することを提案する。注目すべきこととして、この治療域は人で確立された治療域と一致している<sup>31</sup>。

ZNS 単剤療法に関する過去の報告と比較して、本臨床

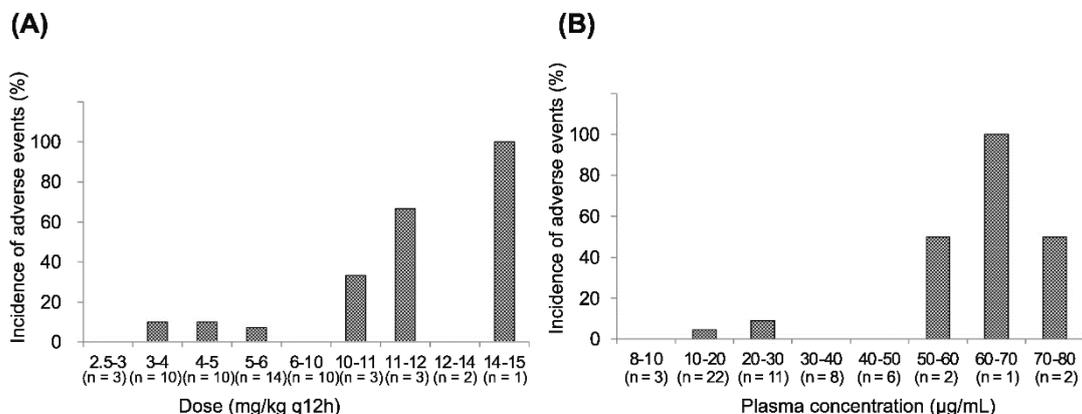


図 3 有害事象の発現率とゾニサミド (ZNS) の投与量 (A) 又はトラフ血漿中濃度 (B) との関係。図には、有害事象が認められたときの ZNS 投与量及びトラフ血漿中濃度を示す。有害事象の発現率は、投与量 10 mg/kg 以上の 12 時間間隔及びトラフ血漿中濃度 50 µg/mL 以上で顕著に増加した。投与量又は血漿中濃度と有害事象の関連性を検討し 試験ではより優れた潜在的有効性が確認された<sup>10</sup>。過去の

報告は、新規に IE と診断された犬 10 例を対象とした単一施設、非比較、非盲検試験であり 10 例のうち 6 例 (60%) では、治療前と比較して 1 ヶ月当たりの発作頻度が 50% 以上減少し、レスポonderと判断された。これらのレスポonderについて、その後 12~36 ヶ月間にわたりモニターしたところ、このうち 4 例 (40%) で発作消失が達成された。この報告とは対照的に、本試験では、レスポonder率及び発作消失率はそれぞれ、約 76% 及び 55% であった。この差異は、投与量の差によるものと考えられた。つまり、本試験では、用量調節期間中、臨床徴候及びトラフ血漿中 ZNS 濃度に基づいて ZNS 投与量を段階的に増量したが、過去の報告では、すべての犬ではトラフ濃度を測定されておらず、論文中のノンレスポonderのトラフ濃度を見る限り、まだ ZNS の増量が可能であったと考えられた。したがって、我々の手法のように、段階的に増量していれば、有効性がさらに向上した可能性がある。これ以外に考えられる理由として、ベースライン期間及び観察期間の長さの差異、使用した薬剤の差異 (すなわち、異なる製造会社由来の薬剤の剤形及び添加剤の差異)、及び被験症例の差異などが挙げられる。

今回の試験で一般的にみられた ZNS に起因する有害事象は、活動低下 (n = 4)、食欲低下 (n = 4) 及び嘔吐 (n = 2) であった。その他の注目すべき有害事象として、便秘 (n = 1) 及び軟便 (n = 1) がみられた。これらのすべてが一過性かつ軽度であったため、有害事象が原因で ZNS 投与を中止した犬はいなかった。フェノバルビタール (PB) 及び臭化カリウム (KBr) のような多くの「抑制系を増強する ASM」で一般的に認められる多飲及び多食などの有害事象は、「興奮系を抑制する ASM」である ZNS を単剤療法として使用した今回の試験では認められなかった。今回は認められなかったが、これまでに報告されているその他の稀な有害事象には、肝障害、多発紅斑、乾性角結膜炎などの特異体質反応、並びに腎泌尿器変化及び行動変化がある<sup>15,22-26</sup>。これらの事象は、薬剤の投与を速やかに中止すると完全に回復する可能性があることから、稀な事象であるが認識しておくことが重要である。

血漿中 ZNS 濃度、特に最高血漿中濃度と食欲低下及び活動低下の間に相関関係が認められている。犬を用いた実験的試験において、1 日 1 回投与ではなく、2 回に分けて ZNS を投与することにより、最高血漿中濃度を低下させることで、食欲低下の悪影響を軽減できることが立証されている<sup>13</sup>。本試験では、食欲低下及び活動低下のいずれについても、用量減量によって完全に回復した。

56 例中 5 例で、ZNS 投与開始後に軽度の高クロール血症が認められた。ZNS は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有すると報告されており、尿細管における ZNS の炭酸脱水酵素阻害作用によって誘発される代謝性アシドーシスの代償作用として高クロール血症となる可能性がある。しかし、ZNS の炭酸脱水酵素阻害作用の効力はアセタゾミドの約 1/100 であるため<sup>32</sup>、この作用自体が臨床上的の問題を誘発するかどうかは不明である。今回の試験において、クロール濃度上昇により血液ガス検査を実施した犬でアシドーシスは認められなかった。ZNS 投与が原因で代謝性アシドーシスになることは稀であると考えられるが、呼吸機能及び腎機能に障害があるなど、代謝性アシドーシス

のリスクがある動物では、慎重に使用する必要がある。

ASM 治療の原則として、発作を適切にコントロールできない場合、ASM 単剤療法の用量を有害事象が発現しないレベルまで増量することが望ましいが、それでもコントロールできない場合、追加療法が必要になる。興奮系を抑制する ASM と抑制系を増強する ASM を併用した場合、有害事象の重複はほとんどない。したがって、このような併用療法は合理的多剤併用療法と呼ばれ、有害事象を増加させることなく、薬剤の抗てんかん効果が増強されると期待されるため、推奨される治療法である。PB、KBr、ベンゾジアゼピン、イメピトインなど、動物用医薬品として利用可能な多くの ASM の主な作用機序は抑制系の増強であるため、主に興奮系を抑制する ZNS の存在は、合理的多剤併用療法にとって重要である。

本試験には、いくつかの限界があった。薬物の評価には、大規模なランダム化比較試験 (RCT) が最適であるが、今回は実施されなかった。第一選択 ASM として十分であると考えられる ZNS 単剤療法の有効性及び忍容性が、今回の非対照臨床試験で立証されたことから、次に ZNS と他の第一選択 ASM を比較する RCT を実施することが特に興味深い。本試験におけるベースライン期間は短かったため、ベースラインの発作頻度が誤って高く見積もられた可能性がある。評価期間も比較的短く (12 週間)、転帰を十分追跡調査しなかったため、長期的には有効性が異なる可能性がある。IVETF は、臨床試験において最低 24 週間の評価期間を推奨している<sup>33</sup>。また、IVETF は行動面での併存疾患並びに犬及び飼い主の生活の質を評価することも推奨している<sup>33</sup>。本試験は、IVETF の勧告が発表される前に開始されたため、これらのパラメータを特に評価しなかったが、何らかの変化があった場合には記録するよう飼い主に指示していた。最近発表された試験において、飼い主の調査回答に基づいて、レベチラセタム、ZNS 及び PB 単剤療法を受けた犬の臨床成績が比較された<sup>19</sup>。この試験では、3 種類の ASM すべてで生活の質が向上し、有害事象の発現率は ZNS が最も低かったと報告されている。

結論として、我々の臨床試験結果から、IE と診断された犬において ZNS 単剤療法は有効かつ忍容性の良好な治療法であることが立証された。したがって、ZNS は犬の IE に適した第一選択 ASM であると考えられ、第一選択 ASM に ZNS が追加されることで、獣医学におけるてんかん治療が向上すると期待される。今後は、IE と診断された犬における ZNS 単剤療法の安全性及び有効性をさらに正確に評価するため、RCT を実施する必要がある。

## 謝辞

本研究は、物産アニマルヘルス株式会社 (旧住友ファーマアニマルヘルス株式会社) 及び麻布大学 DEI 推進センターの支援を受けた。本研究の一部は、2015 年 6 月に米国インディアナ州インディアナポリスで開催された米国獣医内科学学会 (ACVIM) フォーラムでポスター発表された。本稿の改良に貢献する貴重で洞察力に富んだコメントを寄せてくださった Dr. Karen Muñana に心から感謝いたします。また、本臨床試験に参加されたすべての獣医師及びそのスタッフ、並びに飼い主の皆様へ感謝いたします。

## 利益相反宣言

齋藤、長谷川、渡辺、内田、奥野及び折戸は、過去 10 年以内に、研究費、旅費、講演料、コンサルタント料及び教育資料の作成などの一部又はすべての活動に対して、物産アニマルヘルス株式会社から資金提供を受けたが、本研究の出版活動に対する報酬を受け取った著者はいない（2024 年 6 月 4 日、最初のオンライン公開後に訂正を追加し、文章が修正された）。同社に出版に関する決定権はない。野村及び中井は、以前、物産アニマルヘルス株式会社に勤務していた。

## 抗菌薬適応外宣言

抗菌薬の適応外使用はないことを宣言する。

## 動物実験委員会 (IACUC) 又はその他の承認宣言

本試験は各試験担当医が所属する機関の倫理委員会による承認を得て実施された。本試験への動物参加に関して、飼い主から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。本試験の実施に関して、日本の国内当局による承認を取得した（動物用医薬品等取締規則、2004 年 12 月 24 日、農林水産省令第 107 号）。

## 人倫理承認宣言

本試験に人倫理承認の必要はないと宣言する。

## ORCID

齋藤 弥代子  <https://orcid.org/0000-0001-6560-070X>  
長谷川 大輔  <https://orcid.org/0000-0002-7554-9108>

## 参考文献

- Uno H, Kurokawa M, Masuda Y, Nishimura H. Studies on 3-substituted 1,2-benzisoxazole derivatives. 6. Syntheses of 3-(sulfamoylmethyl)-1,2-benzisoxazole derivatives and their anticonvulsant activities. *J Med Chem*. 1979;22:180-183. doi:10.1021/jm00188a011
- Schauf CL. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in *Myxicola*. *Brain Res*. 1987;413:185-188. doi:10.1016/0006-8993(87)90168-5
- Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, et al. Zonisamide blocks T-type calcium channel in rat cultured cerebral neurons. *Epilepsy Res*. 1992;12:21-27. doi:10.1016/0920-1211(92)90087-a
- Ueda Y, Doi T, Tokumaru J, Willmore LJ. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. *Mol Brain Res*. 2003;116:1-6. doi:10.1016/s0169-328x(03)00183-9
- Yoshida S, Okada M, Zhu G, Kaneko S. Effects of zonisamide on neurotransmitter exocytosis associated with ryanodine receptors. *Epilepsy Res*. 2005;67:153-162. doi:10.1016/j.epilepsyres.2005.10.001
- Mori A, Noda Y, Packer L. The anticonvulsant zonisamide scavenges free radicals. *Epilepsy Res*. 1998;30:153-158. doi:10.1016/s0920-1211(97)00097-1
- Matsumoto K, Miyazaki H, Fujii T, Kagemoto A, Maeda T, Hashimoto M. Absorption, distribution and excretion of 3-(sulfamoyl [14C]methyl)-1,2-benzisoxazole (AD-180) in rats, dogs and monkeys and of AD-810 in men. *Arzneimittelforschung*. 1983;33:961-968.
- Orito K, Saito M, Fukunaga K, et al. Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31:259-264. doi:10.1111/j.1365-2885.2008.00955.x
- Boothe DM, Perkins J. Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31:544-553. doi:10.1111/j.1365-2885.2008.00993.x
- Hasegawa D, Kobayashi M, Kuwabara T, Ohmura T, Fujita M, Orima H. Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *J Feline Med Surg*. 2008;10:418-421. doi:10.1016/j.jfms.2008.01.006
- Masuda Y, Utsui Y, Shiraiishi Y, Karasawa T, Yoshida K, Shimizu M. Relationships between plasma concentrations of diphenylhydantoin, phenobarbital, carbamazepine, and 3-sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole (AD-810), a new anticonvulsant agent, and their anticonvulsant or neurotoxic effects in experimental animals. *Epilepsia*. 1979;20:623-633. doi:10.1111/j.1528-1157.1979.tb04846.x
- Masuda Y, Karasawa T, Shiraiishi Y, Hori M, Yoshida K, Shimizu M. 3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug: pharmacological profile. *Arzneimittelforschung*. 1980;30:477-483.
- Walker RM, DiFonzo CJ, Barsoum NJ, Smith GS, Macallum GE. Chronic toxicity of the anticonvulsant zonisamide in beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol*. 1988;11:333-342. doi:10.1016/0272-0590(88)90158-3
- Bussan Animal Health Co, Ltd. Domestic materials: pharmacokinetic study of zonisamide in dogs. September 19, 2008:1-21.
- Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, et al. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40:285-291. doi:10.5326/0400285
- Klopmann TV, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract*. 2007;48:134-138. doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00290.x
- Chung J, Hwang C, Chae J, et al. Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *N Z Vet J*. 2012;60:60-359. doi:10.1080/00480169.2012.680855
- Podell M, Volk HA, Berendt M, et al. 2015 ACVIM small animal consensus statement on seizure management in dogs. *J Vet Intern Med*. 2016;30:477-490. doi:10.1111/jvim.13841
- Gristina BR, Waldron RJ, Nettifee JA, Muñana KR. Comparison of caregivers' assessments of clinical outcome in dogs with idiopathic epilepsy administered levetiracetam, zonisamide, or phenobarbital monotherapy. *J Am Vet Med Assoc*. 2023;261:1-8. doi:10.2460/javma.22.10.0469
- Schwartz M, Muñana K, Olby N. Possible drug-

- induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *J Vet Med Sci.* 2011;73:1505-1508. doi:[10.1292/jvms.11-0164](https://doi.org/10.1292/jvms.11-0164)
21. Miller ML, Center SA, Randolph JF, Lephherd ML, Cautela MA, Dewey CW. Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2011;25:1156-1160. doi:[10.1111/j.1939-1676.2011.00783.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00783.x)
  22. Takami Y, Izawa T, Tanaka M, et al. Hepatocellular necrosis with prominent regenerative reactions in a zonisamide administrated dog. *J Vet Med Sci.* 2020;82:704-706. doi:[10.1292/jvms.20-0045](https://doi.org/10.1292/jvms.20-0045)
  23. Ackermann AL, Frank LA, McEntee MF, May ER. Erythema multiforme associated with zonisamide in a dog. *Vet Dermatol.* 2015;26:391-392. doi:[10.1111/vde.12237](https://doi.org/10.1111/vde.12237)SAITO ET AL. 2235
  24. Cook AK, Allen AK, Espinosa D, Barr J. Renal tubular acidosis associated with zonisamide therapy in a dog. *J Vet Intern Med.* 2011;25: 1454-1457. doi:[10.1111/j.1939-1676.2011.00801.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00801.x)
  25. Itoi T, Akashi N, Shimizu Y, et al. Distal renal tubular acidosis and lethargy associated with zonisamide treatment in a dog with idiopathic epilepsy. *Vet Med Sci.* 2022;8:2256-2260. doi:[10.1002/vms3.905](https://doi.org/10.1002/vms3.905)
  26. Kanazono S, Ukai M, Hiramoto A. Abnormal behavior episodes associated with zonisamide in three dogs: a case report. *Front Vet Sci.* 2021;8:8. doi:[10.3389/fvets.2021.763822](https://doi.org/10.3389/fvets.2021.763822)
  27. Ordinance of the Ministry of Agriculture, Forestry and fisheries No. 75. Japan: the guidelines for good clinical practice (GCP) for the conduct of clinical trials of veterinary medical products in Japan [enacted in 1997, revised in 2022]. 1997 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=409M50000200075>
  28. Director General of National Veterinary Assay Laboratory Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. Handling of Affairs Related to the Law Concerning the Assurance of Quality, Efficacy, and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices. National Veterinary Assay Laboratory (NVAL) Notification No. 12-A-418, March 31. 2000.
  29. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* 2015;11(182):182. doi:[10.1186/s12917-015-0461-2](https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2)
  30. Fukunaga K, Saito M, Muto M, et al. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide in plasma, whole blood, and erythrocytes in dogs. *J Vet Pharmacol Therap.* 2010;33:103-106. doi:[10.1111/j.1365-2885.2009.01097.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01097.x)
  31. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther Drug Monit.* 2018; 40:526-548. doi:[10.1097/FTD.0000000000000546](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546)
  32. Masuda Y, Noguchi H, Karasawa T. Evidence against a significant implication of carbonic anhydrase inhibitory activity of zonisamide in its anticonvulsive effects. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(3):267-269.
  33. Potschka H, Fischer A, Löscher W, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res.* 2015;11(177):177. doi:[10.1186/s12917-015-0465-y](https://doi.org/10.1186/s12917-015-0465-y)

### 補足情報

追加の補足情報は、オンラインで、本稿の最後にある「補足情報」のセクションから入手できる。

**本稿の引用方法:** Saito M, Nomura A, Hasegawa D, et al. Clinical efficacy and tolerability of zonisamide monotherapy in dogs with newly diagnosed idiopathic epilepsy: Prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *J Vet Intern Med.* 2024;38(4):2228 - 2236. doi:[10.1111/jvim.17108](https://doi.org/10.1111/jvim.17108)

## 補足情報

### 1. ゾニサミド（ZNS）の薬物動態、治療係数及び薬力学的特性に関する詳細

犬に用量 5～20 mg/kg を単回経口投与したときの最高血中濃度到達時間、最高血中濃度及び消失半減期はそれぞれ、約 3～7 時間、14～20 µg/mL 及び 13～17 時間と報告されている<sup>1-3</sup>。また、猫に用量 10 mg/kg を単回経口投与したときのこれらの値はそれぞれ、約 4 時間、13 µg/mL 及び 30 時間と報告されている<sup>4</sup>。治療係数（安全域）に関して、我々の今回の試験で得られた犬の ED50 は 5 mg/kg/dose であり、過去の試験で得られたイヌの LD50 は 1000 mg/kg/dose と報告されている<sup>5</sup>。したがって、犬における ZNS の治療係数は 200 と推定される。ZNS の薬理学的特性に関して、動物用医薬品の第一選択 ASM のほとんどが主に抑制系を増強することで効果を発揮するのとは異なり、ZNS は主に電位依存性ナトリウムチャンネル及び電位依存性 T 型カルシウムチャンネルの遮断を通して興奮系を抑制することにより作用する<sup>6,7</sup>。

### 2. 日本における犬用 ZNS（コンセーブ®）の承認状況<sup>8</sup>

ZNS（コンセーブ®）は、犬の特発性てんかんにおける焦点性てんかん発作（全般性てんかん発作に進展する焦点性てんかん発作を含む）及び全般性てんかん発作の治療薬として承認されている。

#### 用法及び用量

通常ゾニサミドとして、初回投与量は、体重 1kg 当たり、2.5～5mg を 1 回量とし、1 日 2 回、およそ 12 時間間隔で経口投与する。以後、臨床徴候により必要に応じて漸増する。なお増量後の用量は、通常 10mg / kg / 回までとする。

#### 剤形

コンセーブ®錠：25 mg、100 mg。

### 3. 本研究のプロトコールにおける各イヌに対する初回投与量の決定に関する詳細

犬ごとに適切なサイズの錠剤を新たに作成することはしていない。代わりに、1 回の投与量が 2.5～6.25 mg/kg の範囲内とするために、25 mg 錠若しくは 100 mg 錠、又はそれらを半分若しくは 4 分の 1 に分割した錠剤を飼い主に配布した。

## 参考文献

1. Matsumoto K, Miyazaki H, Fujii T, et al. Absorption, distribution and excretion of 3-(surfamoyl [<sup>14</sup>C]methyl)-1,2-benzisoxazole (AD -180) in rats, dogs and monkeys and of AD-810 in men. *Arzneim.-Forsch./Drug res.* 1983;33:961-968.
2. Orito K, Saito M, Fukunaga K, et al. Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:259-264. doi:10.1111/j.1365-2885.2008.00955.x
3. Boothe DM, Perkins J. Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:544-553. doi:10.1111/j.1365-2885.2008.00993.x
4. Hasegawa D, Kobayashi M, Kuwabara, et al. Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *J Feline Med Surg.* 2008;10:418-421. doi:10.1016/j.jfms.2008.01.006
5. Takemoto Y, Senda H, Yamazoe H, et al. Toxicity study of new antiepileptic drug Zonisamide (AD-810) - (I) Acute toxicity study in mouse, rat, dog, monkey and juvenile rat -. *Jpn Pharmacol Ther.* 1987;15(11):4337-4346. Japanese
6. Schauf CL. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in *Myxicola*. *Brain Res.*, 1987; 413:185-188. doi:10.1016/0006-8993(87)90168-5
7. Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, et al. Zonisamide blocks T-type calcium channel in rat cultured cerebral neurons. *Epilepsy Res.*, 1992;12:21-27. doi:10.1016/0920-1211(92)90087-a
8. The package insert for Consave<sup>®</sup>, revised in June 2023 (4th edition)

本編はクリエイティブ・コモンズ・ライセンス（CC BY 4.0）に沿って下記原著を改変（和訳）した2  
次の著作物です。（CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>）

Clinical efficacy and tolerability of zonisamide monotherapy in dogs with newly diagnosed idiopathic epilepsy:  
Prospective open-label uncontrolled multicenter trial （© 2024 The Authors. Journal of Veterinary Internal  
Medicine published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Veterinary Internal Medicine.

原著（著作物）に記載されているライセンスの告知文:

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use,  
distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2024 The Authors. Journal of Veterinary Internal Medicine published by Wiley Periodicals LLC on behalf of  
American College of Veterinary Internal Medicine.

なお、投稿規定に基づき、著者の所属は本臨床試験が実施された場所を記載しています。そのため、  
現在の所属とは異なる場合があります。

元論文の引用方法:

Saito M, Nomura A, Hasegawa D, et al. Clinical efficacy and tolerability of zonisamide monotherapy in dogs with  
newly diagnosed idiopathic epilepsy: Prospective open-label uncontrolled multicenter trial. J Vet Intern Med.  
2024;38(4):2228-2236. doi:10.1111/jvim.17108

