

## 건강한 한국 성인 자원자에서 Zonisamide의 약동학

성균관대학교 의과대학 분자세포생물학교실/삼성서울병원 임상의학연구소 임상시험센터

이 경 훈\*

=Abstract=

### Pharmacokinetics of Zonisamide after a Single Oral Administration of 100mg in Korean Healthy Subjects

Kyung-Hoon Lee\*

*Department of Molecular Cell Biology, Sungkyunkwan University School of Medicine/  
Clinical Trial Center, Clinical Research Institute, Samsung Medical Center*

**Background:** Zonisamide has been used for various types of epilepsy, especially for refractory epilepsy.

**Method:** An open-label, one-period, single-dose study was performed in 10 healthy Korean male volunteers with the approval of an institutional review board to determine the pharmacokinetics of zonisamide after a single 100 mg oral dose of zonisamide. Serial blood samples were obtained at fixed time points, over 216 h (baseline (pre-dose), 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 72, 120, 168, and 216 h after administration). Zonisamide concentrations in plasma were measured by reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet (UV) detector set at a wavelength of 280 nm. The results of the plasma analyses were subjected to non-compartmental pharmacokinetic analysis.

**Results:** The maximum observed plasma zonisamide concentration ( $C_{max}$ ) was  $1.3 \pm 0.3$  (mean  $\pm$  standard deviation)  $\mu\text{g/mL}$  at  $4.0 \pm 1.6$  hr of time to reach maximum observed plasma concentration ( $T_{max}$ ). The value of area under the plasma zonisamide concentration versus time curve from the dosing to the last quantifiable concentration ( $AUC_{0-last} = 87.7 \pm 15.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) was about 82% of AUC from the dosing to time infinity ( $AUC_{0-\infty} = 106.8 \pm 22.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ). The calculated mean residence time (MRT) of zonisamide in the body was  $128.6 \pm 23.7$  h, and the means of apparent oral total body clearance (CL/F) and volume of distribution ( $V_d/F$ ) were  $0.97 \pm 0.21$  L/h and  $1.9 \pm 0.3$  L/kg, respectively.

**Conclusion:** The present pharmacokinetic data of zonisamide would be useful for designing clinical trials including the bioequivalence test in Koreans.

**Key Word:** Zonisamide · Pharmacokinetics · Non-compartmental analysis · Korean · High-performance liquid chromatography (HPLC)

### 서 론

정신질환의 관리를 위해 합성된 1,2-benzisoxa-

zole 유도체들의 일상적인 검사(routine testing) 중 1974년에 우연히 발견된 zonisamide<sup>1)2)</sup>는 benzisoxazole을 기본 골격으로 한 sulfonamide로 분류되

\*교신저자: 이경훈

소속: 성균관대학교 의과대학 분자세포생물학교실/삼성서울병원 임상의학연구소 임상시험센터

주소: 경기도 수원시 장안구 천천동 300번지(우편번호: 440-746)/서울시 강남구 일원본동 50번지(우편번호:135-710)

전화번호: 031-299-6192/02-3410-3691, 팩스: 031-299-6209/02-3410-3699, E-mail: khoodlee@med.skku.ac.kr

어, 많은 항간질약이 가진 ureide 구조를 함유하지 않은 특징이 있다(Fig. 1).<sup>3,4)</sup> 화학적으로 1,2-Benzisoxazole은 indole과 매우 유사하고, serotonin처럼 많은 indole 유도체들이 생물학적으로 중요하므로, 1,2-benzisoxazole의 유도체들도 생물학적으로 흥미있다. 1,2-Benzisoxazole-3-acetic acid로부터 시작하여 합성되어 검사된 몇 가지 3-substituted-1,2-benzisoxazole 유도체들 중에서, 1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide(zonisamide)가 생쥐(mice)에서 최대전기충격발작(maximal electroshock seizure)에 대한 보호효과로 측정된 항경련효과가 강력하였다.<sup>1,2)</sup> Zonisamide의 정확한 항간질 작용 기전은 아직 불명확하나, sulfonamide임에도 불구하고 탄산탈수소효소(carbonic anhydrase) 저해 활성은 acetazolamide의 약 100분의 1로 매우 약하여 zonisamide의 항간질 작용이 뇌내 탄산탈수소효소 저해에 의한 것이라고 볼 수는 없고,<sup>1)</sup> 최대전기충격발작, pentylenetetrazol 유도 최대발작, 점화(kindling) 후 경련 등의 동물 실험 결과, 국소 극파(focal spiking)와 이차성 대발작의 전파를 억제함으로써 대뇌피질 기원의 경련에 대해 강력한 억제 효과를 보이는 것으로 보고되었다.<sup>5-7)</sup> 이온 통로에 대해 zonisamide는 신경세포의 나트륨 통로

를 차단하여 Na<sup>+</sup>-의존성 활동전압을 억압하고 T-형 칼슘통로를 억제하여 뚜렷한(sharp) 막전압 탈분극의 기초가 되는 Na<sup>+</sup>-의존성 활동전압을 감소시키는 효과가 있어, 신경세포의 동시간 발사(synchronized firing)와 간질활성을 파괴하여 발작의 확산을 제한하는 것으로 제안되어 왔다.<sup>8,9)</sup>

일본에서 개발되어 1989년부터 일본에서 그리고 1992년부터 국내에서 시판되기 시작한 zonisamide<sup>10)</sup>는 부분 발작(partial seizure) 특히 단순부분 발작<sup>11)</sup> 및 불응성(refractory) 부분발작 환자에 유용한 항간질약으로 알려져 있다.<sup>3,12-15)</sup>

Zonisamide의 대사물들은 활성이 없는 것으로 알려져 있으므로 zonisamide 혈장 농도가 약력학적 활성과 관련이 있을 것으로 알려져 있으나, 간질환자에서 zonisamide의 임상효과<sup>11,15)</sup> 및 혈장<sup>15)</sup> 또는 혈청<sup>11)</sup> 농도 측정에 대한 몇 편의 국내 보고에도 불구하고 zonisamide의 약동학에 대해서는 한국인을 대상으로 연구된 적이 없어서, 건강한 한국인 자원자에서 zonisamide를 1회 경구투여 후 zonisamide 혈장농도의 약동학적 특성을 규명하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 임상시험은 인제대학교 부산백병원의 임상시험심사위원회의 심의를 거쳐 시행되었다. 한국인 남성 자원자 10명을 대상으로 문진과 이학적 진찰, 임상병리검사 등을 통해 건강하다고 판정된 자원자들이 임상시험에 참가하였으며, 피험자 모두로부터 자유의사에 의한 임상시험 참여 서면 동의서를 받았다. 피험자들의 연령은 22.7±1.6(평균±표준편차) 세이었고 체중은 67.0±5.9 kg이었으며 신장은 173.9±5.7 cm였다.

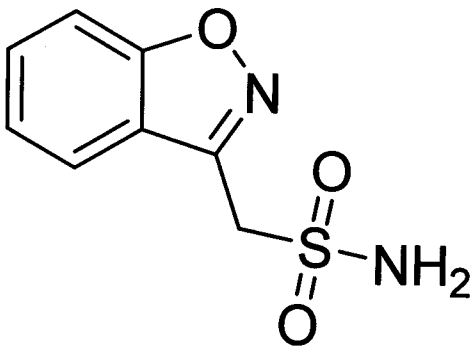


Fig. 1. Chemical structure of zonisamide (1-(1,2-benzoxazol-3-yl)methanesulfonamide).

## 2. 연구방법

피험자에게 zonisamide 100 mg을 1회 경구 투여한 후 216 시간까지 총 16회에 걸쳐 채혈을 시행하였다. 채혈 시점은 약물 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 72, 120, 168, 216 시간이었으며 피험자의 팔 또는 손등의 정맥부위에 주사용 생리식염수를 채운 혈관 카테터를 설치하고 채혈시점마다 7 mL씩 채혈하였다. 채혈된 혈액은 헤파린 처리된 튜브에 넣고, 15 분간 원심분리(1,000 × g, 4°C)한 후 혈장을 취하여 농도 측정 시까지 -80°C에 냉동 보관하였다.

## 3. 혈장 zonisamide의 농도 측정

혈장내 zonisamide의 농도분석은 Furuno 등<sup>16)</sup>과 Kawada 등<sup>17)</sup> 및 Shimoyama 등<sup>18)</sup>의 방법을 변형한 액체크로마토그래피법(high-performance liquid chromatography, HPLC)을 이용하였다. 200 µL의 혈장을 이용하여 분석에 필요한 특이성, 직선성, 정밀성 및 정확성을 확보한 후 검체 분석을 시작하였다.<sup>19)</sup>

Gilson HPLC 장치(Gilson, Villiers Le Bel, France)인 모델 307 펌프, 모델 234 자동주입기(autoinjector) 및 모델 118 자외선(UV(ultraviolet)/Visible) 검출기(파장 280nm)를 사용하였다. 분석용 고정상으로는 역상(reversed-phase) C18 (입자 크기 5 µm, 내부지름 × 길이: 3.9 × 150 mm, Waters Corporation, Milford, MA, USA) 칼럼을, 이동상으로는 acetonitrile과 20 mM sodium phosphate(pH 7.5)의 혼합용액(20:80, v/v)을 사용하였으며 유속은 0.9 mL/min로 하였다.

검량선의 작성을 위해서 zonisamide 표준품을 methanol에 녹여 농도를 1 mg/mL 만든 후 냉동 보관하고, 이 용액을 공혈장(blank plasma)으로 희석하여 zonisamide의 혈장 내 농도가 각각 0.05,

0.1, 0.5, 1, 2, 5 mg/mL가 되도록 zonisamide 표준 혈장시료를 만들었다. 전처리를 위해 먼저 Baker-bond<sup>TM</sup> SPE(solid phase extraction) Octadecyl (C 18) cartridge(J. T. Baker, Phillipsburg, NJ, USA)에 메탄올 2 mL 및 물 2 mL를 가하여 차례로 pre-conditioning시킨 후, 각 표준 혈장시료 0.2 mL와 내부표준물질로 methyl 4-hydroxybenzoate (5 µg/mL) 20 µL를 가하였고 물 1 mL와 10% acetonitrile 250 µL로 세척하였다. Zonisamide를 메탄올 500 µL로 용출시킨 후 진공원심분리기(Speed-Vac, Savant Instruments, Holbrook, NY, USA)를 이용하여 온열 감압 건조시키고 이동상 200 µL에 재용해한 후 50 µL를 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질과 zonisamide의 피이크 면적비를 이용하여 검량선을 작성하였다.

실제 혈장시료에 대해서는 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 냉동 보관했던 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하였다.

위에서 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질과 zonisamide의 피이크 면적을 구하고 이들의 비(ratio)로부터 미리 작성한 표준 검량선에 적용하여 혈장 내 zonisamide 농도를 구하였다.

## 4. 약동학적 자료분석

약동학적 분석을 위해 WinNonlin<sup>®</sup>4.0.1(Mountain View, Pharsight, CA, USA) 소프트웨어를 사용하였고, 비구획분석(non-compartmental analysis)을 이용하여 최고혈장농도(maximum observed plasma concentration,  $C_{max}$ ), 최고혈장농도 도달시centration,  $T_{max}$ ), zonisamide 투여 후 농도측정이 가능한 마지막 채혈시점까지의 혈장 zonisamide 농도-시간 곡선하면적(area under the plasma zonisamide concentration versus time curve from the

dosing to the last quantifiable concentration,  $AUC_{0-last}$ )을  $T_{max}$  전까지는 사다리꼴 구적(trapezoidal rule)에 의해 그리고  $T_{max}$  후  $C_{last}$  시점까지는 로그(log) 사다리꼴 구적에 의해 산출하였다. Zonisamide 투여 후 무한대 시간까지 외삽한 혈장 zonisamide 농도-시간 곡선하면적( $AUC$  from the dosing to time infinity,  $AUC_{0-\infty}$ , 아래 (1)번 식에 의해 산출), 청소율(clearance,  $CL/F$ , 아래 (2)번 식에 의해 산출), 1차 적률-시간 곡선하면적(total area under the first moment-time curve,  $AUMC$ , 아래 (3)번 식에 의해 산출), 평균 체류시간(mean residence time in the body,  $MRT$ , 아래 (4)번 식에 의해 산출) 등 각종 파라미터들을 산출하였다. 약동학적 분석 시 실제채혈시간(actual sampling time)을 이용하였고, 각종 파라미터들의 산출 공식은 다음과 같다.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-last} + \frac{C_{last}}{k_{el}} \quad (1)$$

$$CL/F = \frac{Dose}{AUC_{0-\infty}} \quad (2)$$

$$AUMC_{0-\infty} = \int_0^{\infty} t \cdot C(t) dt \quad (3)$$

$$MRT = \frac{AUMC_{0-\infty}}{AUC_{0-\infty}} \quad (4)$$

## 결 과

### 1. Zonisamide 혈장농도 분석

검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램(Fig. 2)에서 zonisamide 피크의 유지시간(retention time)은 약 7.3분이었고 내부표준

물질 피크의 유지시간은 약 9.8분이었으며, 이 분석조건에서 zonisamide 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었고(Fig. 2), 공혈장에 대한 분석 결과 혈장에서 유래하는 비특이적 방해 피크는 없는 것으로 평가되었다. 또한 0.05~5  $\mu\text{g/mL}$  범위에서 검량선의 상관계수( $r^2$ )는 평균 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 나타내었다. 정량한계 농도에서 변이계수(coefficient of variation)로 표시한 일내(intraday) 분석 및 일간(interday) 분석의 정밀도는 각각 5.3%와 7.9% 이었고, 일내 정확성은 98.3% 그리고 일간 정확성은 100.3%였다. 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(signal-to-noise peak ratio)를 5로 하고 시험에 이용한 최저정량한계(lower limit of quantification, LLOQ)는 0.05  $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

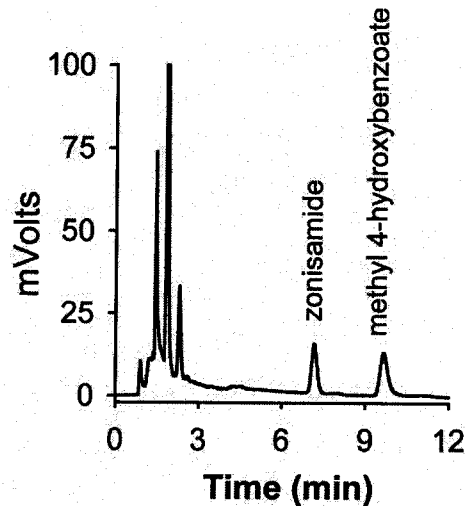
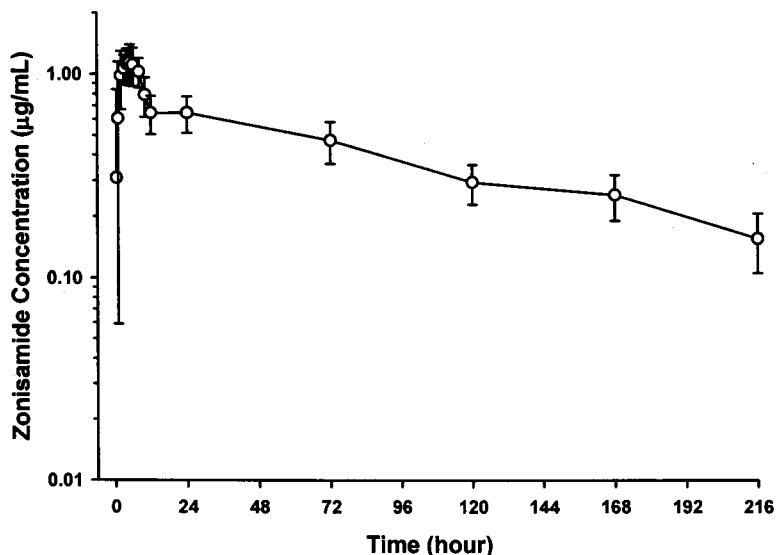


Fig. 2. Representative high-performance liquid chromatography (HPLC) chromatogram of human plasma sample, containing 1.4  $\mu\text{g/mL}$  zonisamide and 0.5  $\mu\text{g/mL}$  methyl 4-hydroxybenzoate (internal standard), obtained at 2h after a single oral administration of 100mg zonisamide in a Korean healthy male subject.



**Fig. 3.** Mean ( $\pm$ standard deviation) plasma zonisamide concentration-time curve after a single oral administration of 100mg zonisamide in 10 Korean healthy male subjects.

## 2. Zonisamide의 약동학적 분석

Zonisamide 100mg을 1회 경구투여한 후 zonisamide의 평균 혈장농도곡선은  $T_{max}$ 인  $4.0 \pm 1.6$  시간에  $1.21 \pm 0.27$   $\mu\text{g/mL}$ 의  $C_{max}$ 를 나타내었고 이후 12 시간까지 빠른 소실을 보인 후 서서히 감소하는 2개의 분포상(biphasic pattern)을 보였다(Fig. 3).

Zonisamide 100mg 1회 경구투여 후 zonisamide의 혈장농도를 비구획분석하였을 때, MRT는  $128.6 \pm 23.7$  시간,  $V_d/F$ 는  $1.9 \pm 0.3$  L/kg,  $CL/F$ 는  $0.97 \pm 0.21$  L/h이었고,  $AUC_{0-last}$ 는  $87.7 \pm 15.6$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 로  $AUC_{0-\infty}$ 인  $106.8 \pm 22.3$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 의 82%였다(Table 1).

## 고 찰

위장관계에서 매우 빠르게 흡수되며 음식 섭취에 의해서는 거의 영향을 받지 않는 zonisamide<sup>16)</sup>

**Table 1.** Model-independent pharmacokinetic parameters for plasma zonisamide concentration after a single oral administration of 100 mg in 10 healthy Korean male subjects

Parameters	Mean $\pm$ Standard deviation
$T_{max}$ (h)	$4.0 \pm 1.6$
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$1.3 \pm 0.3$
$V_d/F$ (L)	$1.9 \pm 0.3$
$CL/F$ (L/h)	$0.97 \pm 0.21$
$AUC_{0-last}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$87.7 \pm 15.6$
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$106.8 \pm 22.3$
MRT (h)	$128.6 \pm 23.7$

$T_{max}$ : time to reach maximum observed plasma concentration

$C_{max}$ : maximum observed plasma concentration

F: bioavailability

$V_d$ : volume of distribution

CL: clearance

$AUC_{0-last}$ : area under the plasma zonisamide concentration-time curve from the last quantifiable concentration

$AUC_{0-\infty}$ : area under the plasma zonisamide concentration-time curve from the dosing to time infinity

MRT: mean residence time in the body

의 사람에서 절대 생체이용률은 밝혀지지 않았으나 방사선 동위원소를 이용한 동물실험에서 거의 모두 흡수되는 것으로 보고되어 있다.<sup>20)</sup> 경구 투여된 zonisamide 총 용량(total dose)의 약 62%가 소변에서 회수되고, 소변으로 회수되는 것들 중에서 35%는 zonisamide, 15%는 *N*-acetylzonisamide, 50%는 cytochrome P450 3A4(CYP3A4)에 의해 환원된 대사물인 2-sulfamoylacetyl phenol의 glucuronide로 회수되는 것으로 알려져 있다. 또한 투여 용량의 3%는 대변에서 회수되는 것으로 알려져 있다.<sup>10)</sup>

건강한 한국인 자원자에 zonisamide 100 mg을 1회 경구투여한 후 약동학적 특성을 규명하기 위해 시행된 본 연구에서 zonisamide 혈장농도의  $T_{max}$ 인  $4.0 \pm 1.6$  시간은, 일본과 미국에서 건강한 자원자들을 대상으로 zonisamide를 200 mg 1회 경구투여 후 관찰된 혈장 zonisamide의  $T_{max}$ 인 2.4~5.3시간<sup>20-22)</sup>과 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>19)</sup> 또한 본 연구에서 zonisamide 100 mg 1회 경구투여 후 관찰된 혈장 zonisamide의  $C_{max}$ 인  $1.2 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 을, 일본과 미국에서 건강한 자원자들을 대상으로 200 mg 1회 경구투여 후 관찰된 혈장 zonisamide의  $C_{max}$ 인  $2.3 \sim 3 \mu\text{g/mL}$ <sup>20-22)</sup>와 비교 시, zonisamide의 혈장  $C_{max}$ 가 적어도 투여용량 200 mg까지는 투여용량에 직선적으로 비례하여 증가한다는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구 결과 zonisamide 100 mg 1회 경구투여 후 zonisamide 혈장농도로부터 산출된 zonisamide의 MRT는  $128.6 \pm 23.7$  시간이었고,  $V_d/F$ 는  $1.9 \pm 0.3 \text{ L/kg}$ 으로 일본과 미국에서 건강한 자원자들을 대상으로 zonisamide를 200 mg 1회 경구투여 후 관찰된 혈장 zonisamide 농도로부터 산출된  $V_d/F$ 인  $1.6 \sim 1.8 \text{ L/kg}$ <sup>20)22)</sup>과 큰 차이를 보이지 않았으며,  $CL/F$ 는  $0.97 \pm 0.21 \text{ L/h}$ 로 미국에서 건강한 자원자들을 대상으로 zonisamide를 200 mg 또는 400 mg 1회 경구 교차투여 후 관찰된 혈장 zoni-

samide 농도로부터 산출된  $CL/F$ 인  $1.34 \text{ L/h}$ <sup>22)</sup>보다는 작은 경향을 보였다.

본 연구는 건강한 한국인에서 zonisamide 100 mg을 1회 경구투여 후 약동학적 파라미터를 제시하였고, 이는 향후 zonisamide 제제의 생물학적동등성시험 및 생체이용률시험 등을 포함한 임상시험에 기초자료가 될 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. 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(3):477-483
2. 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(2):180-183
3. Seino M, Ohkuma T, Miyasaka M, Manaka S, Takahashi R, Murasaki M, Sakuma M. Efficacy evaluation of AD-810 (zonisamide). Double-blind study comparing with carbamazepine. *Tokai J Clin Exp Med* 1988;144(4):275-291
4. Jain KK. An assessment of zonisamide as an anti-epileptic drug. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1(6):1245-1260
5. Ito T, Hori M, Masuda Y, Yoshida K, Shimizu M. 3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug. *Electroencephalographic profile. Arzneimittelforschung* 1980;30(4):603-609
6. Masuda Y, Shiraiishi Y, Karasawa T, Yoshida K, Shimizu M. Differential antagonism of anticonvulsants to various components of maximal seizures induced by electroshock or pentylenetetrazol in mice. *J Pharmacobiodyn*

- 1980;3(10):526-531
7. Kamei C, Oka M, Masuda Y, Yoshida K, Shimizu M. *Effects of 3-sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole (AD-810) and some anti-epileptics on the kindled seizures in the neocortex, hippocampus and amygdala in rats.* *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981;249 (1):164-176
  8. Schauf CL. *Zonisamide enhances slow sodium inactivation in Myxicola.* *Brain Res* 1987;413 (1):185-188
  9. Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, Watanabe Y, Yagi K, Seino M, Miyamoto K. *Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex.* *Epilepsy Res* 1992;12(1):21-27
  10. Masuda Y, Ishizaki M, Shimizu M. *Zonisamide: pharmacology and clinical efficacy in epilepsy.* *CNS Drug Rev* 1998;4(4):341-360
  11. Hwan-Il Chang, Doh-Joon Yoon, Dong-Jae Oh, Ji-Yong Song, Ok-Geun Lim, Kyung-Kyou Lee, Sung-Il Jeon, Mi-Ra Chung, Hae-Seon Lee. *A Clinical Study on the Antiepileptic Effect of Zonisamide.* *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1992;31(4):778-784 (Korean)
  12. Ono T, Yagi K, Seino M. *Clinical efficacy and safety of a new antiepileptic drug, zonisamide - a multi-institutional phase III study.* *Seishin Iyaku* 1988;30:471-482
  13. Yagi K, Seino M. *Methodological requirements for clinical trials in refractory epilepsies - our experience with zonisamide.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16(1):79-85
  14. Suzuki Y, Nagai T, Ono J, Imai K, Otani K, Tagawa T, Abe J, Shiomi M, Okada S. *Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms.* *Epilepsia* 1997;38(9):1035-1038
  15. Ki-Joong Kim, Soo-Ahn Chae, Tae-Sung Ko, Dong-Wook Kim, Yong-Seung Hwang. *The Effect of Zonisamide in Children with Refractory Epilepsies.* *J Korean Pediatr Soc* 1993;36(8):1139-1145 (Korean)
  16. Furuno K, Oishi R, Gomita Y, Eto K. *Simple and sensitive assay of zonisamide in human serum by high-performance liquid chromatography using a solid-phase extraction techniques.* *J Chromatogr B BioMed Appl* 1994; 656(2):456-459
  17. Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isobe K, Ishii M. *Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period.* *Brain Dev* 2002;24(2):95-97
  18. Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. *Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method.* *Biomed Chromatogr* 1999;13(5):370-372
  19. Liu KH, Lee YK, Sunwoo YE, Yu KS, Kang W, Lee SS, Yoon YR, Shin JG. *High-performance liquid chromatographic assay of zonisamide (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) in human plasma using a solid-phase extraction technique.* *Chromatographia* 2004;59(7/8):497-500
  20. 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-810) in rats, dogs and monkeys and of AD-810 in men.* *Arzneimittelforschung* 1983; 33(7):961-968
  21. Ito T, Yamaguchi T, Miyazaki H, Sekine Y, Shimizu M, Ishida S, Yagi K, Kakegawa N, Seino M, Wada T. *Pharmacokinetic studies of AD-810, a new antiepileptic compound. Phase I trials.* *Arzneimittelforschung* 1982;32 (12):1581-1586
  22. Taylor CP, McLean JR, Brockbrader HN, Buchanan RA, Karasawa T, Miyazaki M, Rok DM, Takemoto Y, Uno H, Walker R. *Zonisamide (AD-810, CI-912).* In: Meldrum BS and Porter RJ, eds. *New Anticonvulsant Drugs.* John Libbery & Company Limited, London, p. 277-294, 1986