



ゾニサミド OD 錠 25mgTRE 「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」 の 健康成人における生物学的同等性試験

三浦 淳^{1)*} / 近藤宏明^{2)*} / 山崎太義¹⁾ / 中川秀稔³⁾

飛松佳江⁴⁾ / 平岩直樹⁵⁾

● 要旨

後発医薬品として開発したゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」と、その先発医薬品であるトレリーフ[®] OD 錠 25mg との生物学的同等性試験を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき実施した。

両製剤を用いて日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法による単回経口投与を行い、血漿中未変化体濃度を測定した。ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」は口腔内崩壊錠であるため、「水なし試験」と「水あり試験」を実施した。得られた生物学的同等性の評価パラメータ (AUC_t, C_{max}) について統計解析を行った結果、いずれの試験においても両製剤の生物学的同等性が確認された。

水なし試験にてゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」の服用感調査及び口腔内崩壊時間を測定した結果、味は原薬特有の苦みを抑制できており、味に関する服用感及び口に含んだときの口の中の感触は「どのような状況でも飲みたくない」の回答はなく、服用性は概ね良好であった。また、口腔内崩壊時間は平均 30 秒以内と速やかな崩壊性を得ることができたことから、本剤は服薬アドヒアランスの観点から問題はないと考えられた。

キーワード：ゾニサミド, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 日本人健康成人男性, 服用感, 口腔内崩壊時間

緒 言

ゾニサミドは、ドパミン合成亢進と中程度のモノアミン酸化酵素阻害作用を示し、その作用には T 型 Ca チャネル阻害作用が示唆されており、各種パーキンソンモデルで神経保護効果を示す¹⁾。

本邦においては、ゾニサミドは、住友ファーマ株式会社により抗てんかん薬として開発され、1989

年 3 月に抗てんかん薬のエクセグラン[®]として承認を取得、同年 6 月に発売されている。抗パーキンソン効果が発見されたことにより、2009 年 1 月にパーキンソン病治療薬トレリーフ[®]錠 (普通錠) として承認を取得したが、パーキンソン病患者、特に高齢者の患者では嚥下機能が低下していることが多く、患者の動向、医療現場の要望等により OD 錠が開発され、現在では普通錠は販売中止となり OD 錠のみ

1) 昭和大学 臨床薬理研究所 (〒 157-8577 東京都世田谷区北烏山 6-11-11 昭和大学附属烏山病院内)

2) 医療法人社団慶幸会 東新宿クリニック (〒 169-0072 東京都新宿区大久保 1-11-3 大東ビル 3 階)

3) ニプロ株式会社 医薬事業部 医薬品研究所 臨床開発部 (〒 566-8510 大阪府摂津市千里丘新町 3 番 26 号)

4) 全星薬品工業株式会社 開発本部 製剤分析部 (〒 596-0808 大阪府岸和田市三田町 380 番地)

5) 第一三共エスファ株式会社 製品企画部 (〒 103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1)

* : 治験責任医師

表1 治験薬の詳細

治験薬	製剤名	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	ゾニサミド OD錠 25mgTRE 「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」	ニプロ株式会社, 全星薬品工業株式会社, 第一三共エスファ株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中, ゾニサミド 25 mg を含有
標準製剤	トレリーフ® OD錠 25mg	住友ファーマ株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	

表2 治験デザイン

試験名	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
水なし試験	12	試験製剤: 1錠 (水なし)	35日間	標準製剤: 1錠 (水なし)
	12	標準製剤: 1錠 (水なし)		試験製剤: 1錠 (水なし)
水あり試験	12	試験製剤: 1錠 (水あり)	35日間	標準製剤: 1錠 (水あり)
	12	標準製剤: 1錠 (水あり)		試験製剤: 1錠 (水あり)

表3 観察・検査項目

医師の診察	問診, 聴診, 視診, 打診, 触診
生理学的検査	血圧・脈拍数 (安静時, 坐位), 体温 (腋窩), 12誘導心電図 (安静時)
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, MCV, MCH, MCHC, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, A/G比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, AST (GOT), ALT (GPT), LD (LDH), γ -GTP, CK (CPK), 総コレステロール, 中性脂肪, 尿素窒素 (BUN), クレアチニン, 尿酸, ナトリウム (Na), カリウム (K), クロール (Cl), カルシウム (Ca), 血糖 (グルコース)
尿検査	pH, 蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 比重, 潜血反応

が市販されている²⁾。

ニプロ株式会社, 全星薬品工業株式会社及び第一三共エスファ株式会社は, 先発医薬品であるトレリーフ® OD錠と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品を開発した。

ゾニサミド OD錠 25mgTRE 「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」とトレリーフ® OD錠 25mgの生物学的同等性試験は, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」³⁾ (令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号) に従って実施された。また, ゾニサミド OD錠 25mgTRE 「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」は口腔内崩壊錠のため, 「医薬品承認申請ガイドブック」⁴⁾ に従い, 「水なし試験」と「水あり試験」を実施した。「水なし試験」では, ゾニサミド OD錠 25mgTRE 「ニプロ」 / 「ZE」 / 「DSEP」の服用

感及び口腔内崩壊時間の調査も合わせて実施した。

I. 対象と方法

本治験は, 昭和大学附属烏山病院の治験審査委員会で承認を得て, 薬機法第14条第3項及び第80条の2, 「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施行規則」 (昭和36年2月1日厚生省令第1号), 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」 (平成9年3月27日, 厚生省令第28号) 及び当該省令の一部を改正する省令及び「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」を遵守して実施した。本治験における「水なし試験」は2022年4月～2022年5月に昭和大学臨床薬理研究所にて, 「水あり試験」は2022年4月～2022年5月に医療法人社団慶幸会 東新宿クリニックに

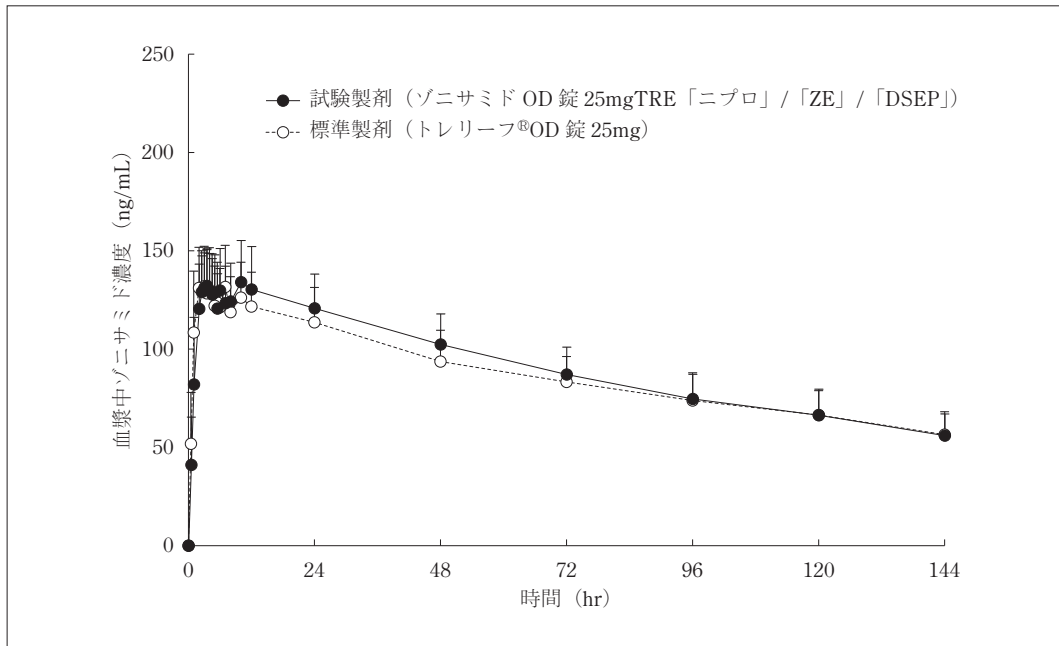


図1 血漿中ゾニサミド濃度の平均値濃度推移 (水なし, [平均値 ± 標準偏差 (N = 23)])

表5 薬物動態パラメータの要約統計量 (水なし)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
試験製剤 (N = 23)	12980.72 ± 1951.58	22134.85 ± 4599.52	138.20 ± 20.69	5.9 ± 3.5	0.0064 ± 0.0012	111.2 ± 18.0	61.4 ± 2.3	59.5 ± 6.1
標準製剤 (N = 23)	12495.33 ± 1895.16	23009.04 ± 5371.22	138.16 ± 21.26	6.0 ± 3.7	0.0057 ± 0.0011	125.8 ± 28.4	62.1 ± 2.0	55.7 ± 7.4

平均値 ± 標準偏差

て実施した。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意が得られた、25歳以上40歳以下の日本人健康成人男性を対象とした。

第I期治験薬投与前1カ月以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギー、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴及び薬物乱用やアルコール依存がなく、第I期治験薬投与前の観察・検査結果より、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。

3. 治験デザイン及び投与方法

「水なし試験」及び「水あり試験」共に、生物学

的同等性試験ガイドラインに基づいて、無作為化、非盲検、2剤2期のクロスオーバー試験により実施した(表2)。それぞれ第I期及び第II期においてゾニサミド OD錠 25mg TRE「ニプロ」/「ZE」/「DSEP」(以下、試験製剤)1錠又はトレリーフ® OD錠 25mg (以下、標準製剤)1錠を投与した。休薬期間は第I期投与後35日間とした。いずれの試験も、被験者24例を1群12例の2群に設定した。

「水なし試験」では、試験製剤又は標準製剤を1錠舌の上に載せ、唾液で浸潤させ、舌で軽くつぶして崩壊させた後、水なしで唾液と共に単回経口投与した。

「水あり試験」では、試験製剤又は標準製剤を1錠水150 mLと共に単回経口投与することとした。

両試験共に、治験薬投与前10時間から投与後4

表6 AUC_t (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水なし)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.001410	0.001410	0.1696	0.6846	NS
	被験者 / 群	21	0.174647	0.008317	32.4770	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.002976	0.002976	11.6233	0.0026	‡
	時 期	1	0.001919	0.001919	7.4925	0.0123	‡
	残 差	21	0.005378	0.000256	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表7 C_{max} (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水なし)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.005734	0.005734	0.7516	0.3958	NS
	被験者 / 群	21	0.160228	0.007630	26.2132	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.000017	0.000017	0.0568	0.8139	NS
	時 期	1	0.005636	0.005636	19.3627	0.0002	‡
	残 差	21	0.006112	0.000291	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表8 AUC_∞ (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水なし)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.005881	0.005881	0.3381	0.5671	NS
	被験者 / 群	21	0.365339	0.017397	14.8157	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.002380	0.002380	2.0273	0.1692	NS
	時 期	1	0.000950	0.000950	0.8094	0.3785	NS
	残 差	21	0.024659	0.001174	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

時間まで絶食とし、飲水は治験薬投与前1時間から投与後2時間まで絶水（水あり試験の治験薬投与前を除く）として以後、過度を避け自由とした。

4. 被験者の管理

被験者は、治験薬の投与前日に実施医療機関に入院し、投与7日目の最終採血後の諸検査終了まで、治験責任医師等の管理下におかれた。第I期治験薬投与1週間前から治験終了まで、治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合を除き、飲食物、嗜好品の摂取や姿勢及び運動等を制限し、他剤の使用を禁止した。第I期及び第II期の食事は同一メ

ニューとした。

5. 観察検査項目・時期

両試験共に、実施する観察・検査項目（表3）及び治験スケジュール（表4）は第I期及び第II期で共通とした。治験責任医師又は治験分担医師は、入所時から退所時まで自覚症状及び他覚所見を観察した。

6. 血漿中薬物濃度の測定

各投与期で治験薬投与前、投与後0.5, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144時間（合計22時点）に

表9 t_{max} (未変換) の分散分析及び統計解析結果 (水なし)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.005881	0.005881	0.3381	0.5671	NS
	被験者 / 群	21	0.365339	0.017397	14.8157	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.002380	0.002380	2.0273	0.1692	NS
	時 期	1	0.000950	0.000950	0.8094	0.3785	NS
	残 差	21	0.024659	0.001174	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表10 MRT (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水なし)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000169	0.000169	0.3612	0.5543	NS
	被験者 / 群	21	0.009832	0.000468	23.0269	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.000270	0.000270	13.2782	0.0015	‡
	時 期	1	0.000084	0.000084	4.1254	0.0551	NS
	残 差	21	0.000427	0.000020	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表11 kel (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水なし)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.007034	0.007034	0.5948	0.4492	NS
	被験者 / 群	21	0.248341	0.011826	5.0163	0.0003	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.028829	0.028829	12.2289	0.0021	‡
	時 期	1	0.000113	0.000113	0.0479	0.8289	NS
	残 差	21	0.049507	0.002357	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

採血し、血漿中ゾニサミド濃度を LC/MS/MS 法で測定した。

7. 統計解析

試験製剤と標準製剤の血漿中ゾニサミド濃度の AUC_t (最終採血時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積) 及び C_{max} (最高血漿中濃度) を生物学的同等性の評価パラメータとし、対数変換値を用いて製剤間の平均値の差を求め、90%信頼区間を算出した。また参考パラメータとして AUC_{∞} 、 t_{max} 、MRT 及び kel を求め、 t_{max} を除く薬物動態パラメータの値は対数変換して解析した。

8. 生物学的同等性の評価

ゾニサミドは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号)に治療濃度域が狭い薬物として記載されており、評価方法については、生物学的同等性試験ガイドラインを基に、生物学的同等性の評価パラメータである試験製剤と標準製剤の血漿中ゾニサミド濃度の AUC_t 及び C_{max} について、下記1)及び2)を共に満たす場合、両製剤は同等と判定することとした。

1) 標準製剤と試験製剤の AUC_t 及び C_{max} の対数

表 12 AUC_t, C_{max} の対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間 (水なし)

	平均値の差	90%信頼区間
AUC _t	log(1.0378)	log(1.0185) ~ log(1.0574)
C _{max}	log(0.9972)	log(0.9775) ~ log(1.0173)

表 13 有害事象の要約 (水なし)

有害事象	試験製剤 (N = 23)		標準製剤 (N = 24)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
CK 高値	0 (0.0)	0	1 (4.2)	1

表 14 有害事象一覧 (水なし)

被験者 No.	有害事象名	治験薬	発現日	転 帰	中止	程度	重篤度	関連性
A07	CK 高値	標準製剤	第Ⅱ期投与前日 (第Ⅰ期投与 35 日目)	回 復 第Ⅰ期投与 49 日目	有	軽度	非重篤	関連なし

値の平均値の差の 90%信頼区間が, log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にある

2) 標準製剤と試験製剤の AUC_t 及び C_{max} の対数値の平均値の差が, log(0.90) ~ log(1.11) の範囲にある

9. 安全性の評価

治験薬投与開始後, 被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は徴候 (臨床検査値の異常を含む) を有害事象とし, 程度, 重篤度及び治験薬との関連性などを判定することとした。なお, 有害事象のうち治験薬との関連性について, 少なくとも合理的な可能性があり, 因果関係を否定できないものを副作用とした。

II. 結 果

1. 水なし試験

1) 解析した被験者数

被験者 24 例で実施し, 第Ⅱ期投与前に 1 例が中止となった。試験製剤及び標準製剤における生物学的同等性解析対象例数はそれぞれ 23 例, 安全性解析対象例数はそれぞれ 23 例及び 24 例であった。

2) 血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

血漿中ゾニサミド濃度の平均値濃度推移を図 1, 各被験者の血漿中ゾニサミド濃度推移を付図 1, 薬物動態パラメータの要約統計量を表 5 に示した。

試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータは類似しており, 血漿中ゾニサミド濃度は同様に推移し, AUC_t/AUC_∞比は 59.5 ± 6.1% 及び 55.7 ± 7.4% であり 80%に満たないが, ゾニサミドの t_{1/2} は試験製剤及び標準製剤で 111.2 ± 18.0 時間及び 125.8 ± 28.4 時間と長く, 最終採血時点である 144 時間までに消失過程として 5 点以上の血漿中ゾニサミド濃度が測定可能であったことから, 採血計画の設定は AUC_t 及び C_{max} を適切に評価可能と考えられた。

3) 生物学的同等性

生物学的同等性の評価パラメータである AUC_t, C_{max} 及び参考パラメータである AUC_∞, t_{max}, MRT 及び kel の分散分析結果を表 6 ~ 11 に示した。また AUC_t, C_{max} の対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間を表 12 に示した。

生物学的同等性の評価パラメータの分散分析では, AUC_t において「被験者/群」, 「薬剤」及び「時期」に, C_{max} において「被験者/群」及び「時期」に有意差 (有意水準 α = 0.05) が認められたが, 検出力が高かったためにわずかな差を有意差として検出したと考えられ, 両製剤投与後の平均値も近似していることから, 臨床において治療効果及び安全性に影響するものではないと考えた。試験製剤と標準製剤の AUC_t 及び C_{max} の対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間は, それぞれ AUC_t で log

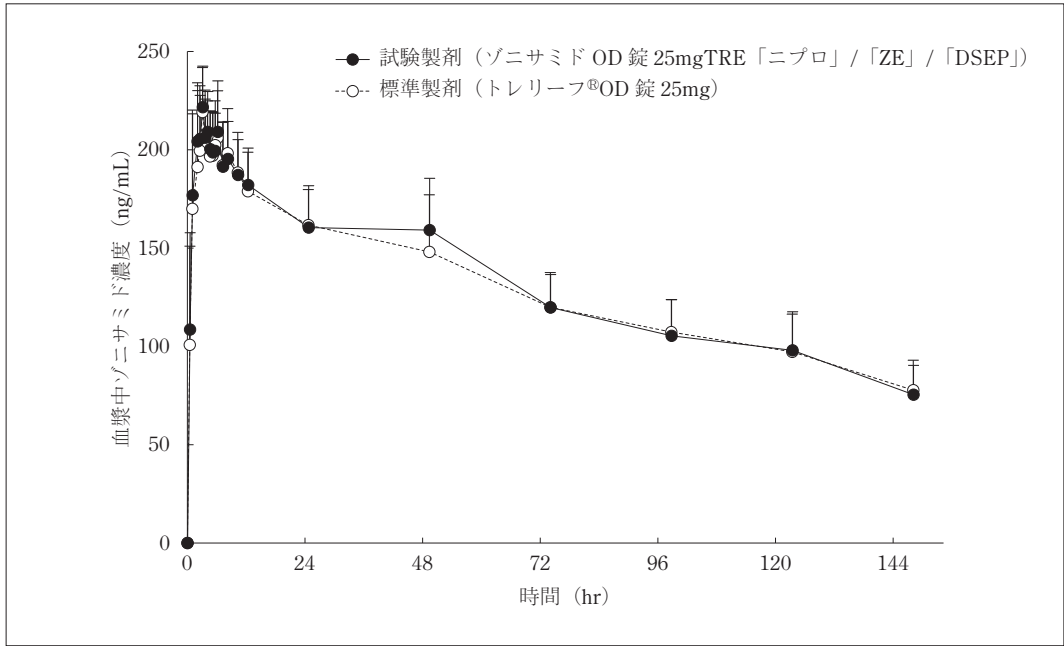


図2 血漿中ゾニサミド濃度の平均値濃度推移 (水あり, [平均値 ± 標準偏差 (N=22)])

表 15 薬物動態パラメータの要約統計量 (水あり)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	kel (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
試験製剤 (N = 22)	14979.03 ± 1837.83	23934.00 ± 4818.90	178.40 ± 17.55	3.4 ± 1.3	0.0075 ± 0.0020	99.9 ± 28.8	60.9 ± 2.7	63.9 ± 8.9
標準製剤 (N = 22)	14793.55 ± 1843.39	24484.43 ± 5627.96	176.48 ± 17.55	3.5 ± 1.0	0.0070 ± 0.0016	104.8 ± 30.9	61.3 ± 2.7	61.9 ± 8.5

平均値 ± 標準偏差

(1.0378) 及び $\log(1.0185) \sim \log(1.0574)$, C_{max} で $\log(0.9972)$ 及び $\log(0.9775) \sim \log(1.0173)$ であり, いずれも事前に設定した生物学的同等性の判定基準「平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり, かつ, 平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であること」を満たした。

参考パラメータでは, AUC_∞において「被験者/群」に, MRTにおいて「被験者/群」及び「薬剤」に, kelにおいて「被験者/群」及び「薬剤」に, t_{max}において「群又は持込効果」に有意差が認められたが, 検出力が高かったためにわずかな差を有意差として検出したと考えられ, 両製剤投与後の平均値も近似していることから, 臨床において治療効果及び安全性に影響するものではないと考えた。

4) 安全性

有害事象の要約を表13に示した。

第I期及び第II期を通して, 試験製剤が23例, 標準製剤が24例に投与され, 重篤な有害事象は認められなかった。非重篤な有害事象として標準製剤に「CK高値」が1例に1件認められた。

被験者ごとの有害事象一覧を表14に示した。「CK高値」の程度は軽度, 追跡調査で回復が確認された。本事象については, 発現日の前日に1時間半ほど自転車を運転していたこと, また, 第I期投与後144時間の検査では基準値範囲内であったことから治験薬との関連性は「関連なし」であった。

その他, 自覚症状, 他覚所見, 生理学的検査, 心電図検査及び臨床検査値に問題となる事項は認められなかった。

2. 水あり試験

1) 解析した被験者数

被験者24例で実施したが, 第II期入院前の治験

表 16 AUC_t (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水あり)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000327	0.000327	0.0647	0.8019	NS
	被験者 / 群	20	0.101171	0.005059	12.6575	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.000170	0.000170	0.4255	0.5217	NS
	時 期	1	0.003094	0.003094	7.7428	0.0115	‡
	残 差	20	0.007993	0.000400	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表 17 C_{max} (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水あり)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000962	0.000962	0.2566	0.6180	NS
	被験者 / 群	20	0.075029	0.003751	24.7263	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.000292	0.000292	1.9255	0.1805	NS
	時 期	1	0.000235	0.000235	1.5490	0.2277	NS
	残 差	20	0.003034	0.000152	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表 18 AUC_∞ (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水あり)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.001024	0.001024	0.0792	0.7813	NS
	被験者 / 群	20	0.258640	0.012932	4.6609	0.0006	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.001021	0.001021	0.3681	0.5509	NS
	時 期	1	0.002780	0.002780	1.0020	0.3288	NS
	残 差	20	0.055491	0.002775	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

参加辞退により1例が脱落, また, 第Ⅱ期終了時に除外基準抵触が判明した1例が中止となった。これにより, 試験製剤及び標準製剤における生物学的同等性解析対象例数はそれぞれ22例, 安全性解析対象例数はそれぞれ投与された24例及び23例であった。

2) 血漿中薬物濃度と薬物動態パラメータ

血漿中ゾニサミド濃度の平均値濃度推移を図2, 各被験者の血漿中ゾニサミド濃度推移を付図2, 薬物動態パラメータの要約統計量を表15に示した。試験製剤と標準製剤の薬物動態パラメータは類似し

ており, 血漿中ゾニサミド濃度は同様に推移し, AUC_t/AUC_∞比は $63.9 \pm 8.9\%$ 及び $61.9 \pm 8.5\%$ であり80%に満たないが, ゾニサミドの $t_{1/2}$ は試験製剤及び標準製剤で 99.9 ± 28.8 時間及び 104.8 ± 30.9 時間と長く, 最終採血時点である144時間までに消失過程として5点以上の血漿中ゾニサミド濃度が測定可能であったことから, 採血計画の設定はAUC_t及びC_{max}を適切に評価可能と考えられた。

3) 生物学的同等性

生物学的同等性の評価パラメータであるAUC, C_{max}及び参考パラメータであるAUC_∞, t_{max} , MRT

表 19 t_{\max} (未変換) の分散分析及び統計解析結果 (水あり)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.170455	0.170455	0.1374	0.7148	NS
	被験者 / 群	20	24.812500	1.240625	1.0861	0.4277	NS
被験者内変動	薬 剤	1	0.273485	0.273485	0.2394	0.6300	NS
	時 期	1	10.728030	10.728030	9.3917	0.0061	‡
	残 差	20	22.845833	1.142292	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表 20 MRT (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水あり)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000002	0.000002	0.0027	0.9592	NS
	被験者 / 群	20	0.014521	0.000726	9.0285	0.0000	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.000109	0.000109	1.3581	0.2576	NS
	時 期	1	0.000163	0.000163	2.0253	0.1701	NS
	残 差	20	0.001608	0.000080	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

表 21 kel (常用対数変換) の分散分析及び統計解析結果 (水あり)

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	有意水準 ($\alpha = 0.05$)
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.008355	0.008355	0.4260	0.5214	NS
	被験者 / 群	20	0.392242	0.019612	2.3860	0.0293	‡
被験者内変動	薬 剤	1	0.005953	0.005953	0.7243	0.4048	NS
	時 期	1	0.002380	0.002380	0.2895	0.5965	NS
	残 差	20	0.164390	0.008219	—	—	—

‡ : 有意差あり, NS : Not significant

及び kel の分散分析結果を表 16 ~ 21 に示した。また AUC_t , C_{\max} の対数値の平均値の差及びその 90% 信頼区間を表 22 に示した。

生物学的同等性の評価パラメータの分散分析では、 AUC_t において「被験者 / 群」及び「時期」に、 C_{\max} において「被験者 / 群」に有意差 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が認められたが、「薬剤」に有意差は認められず、検出力が高かったためにわずかな差を有意差として検出したと考えられ、両薬剤投与後の平均値も近似していることから、臨床において治療効果及び安全性に影響するものではないと考えた。

試験製剤と標準製剤の AUC_t 及び C_{\max} の対数値の平均値の差及びその 90% 信頼区間はそれぞれ AUC_t で $\log(1.0091)$ 及び $\log(0.9852) \sim \log(1.0337)$, C_{\max} で $\log(1.0120)$ 及び $\log(0.9971) \sim \log(1.0271)$ であり、いずれも事前に設定した生物学的同等性の判定基準「平均値の差の 90% 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあり、かつ、平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であること」を満たした。

参考パラメータでは、 AUC_{∞} , MRT 及び kel において「被験者 / 群」に、 t_{\max} において「時期」に有

表 22 AUC_t, C_{max} の対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間 (水あり)

	平均値の差	90%信頼区間
AUC _t	log(1.0091)	log(0.9852) ~ log(1.0337)
C _{max}	log(1.0120)	log(0.9971) ~ log(1.0271)

表 23 有害事象の要約 (水あり)

有害事象	試験製剤 (N = 24)		標準製剤 (N = 23)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
眠 気	1 (4.2)	1	4 (17.4)	4
頭 痛	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0
下 痢	0 (0.0)	0	1 (4.3)	1

表 24 被験者ごとの有害事象一覧 (水あり)

被験者 No.	有害事象名	治験薬	発現日	転帰	中止	程度	重篤度	関連性
22DA05	眠 気	標準製剤	第 I 期投与 1 日目	回 復 第 I 期投与 1 日目	無	軽度	非重篤	関連が あるかもしれない
22DA08	頭 痛	試験製剤	第 II 期投与 5 日目	回 復 第 II 期投与 7 日目	無	軽度	非重篤	関連なし
22DA09	眠 気	標準製剤	第 I 期投与 1 日目	回 復 第 I 期投与 1 日目	無	軽度	非重篤	関連が あるかもしれない
22DA10	眠 気	標準製剤	第 I 期投与 1 日目	回 復 第 I 期投与 1 日目	無	軽度	非重篤	関連が あるかもしれない
22DA12	下 痢	標準製剤	第 I 期投与 5 日目	回 復 第 I 期投与 6 日目	無	軽度	非重篤	関連なし
22DB07	眠 気	試験製剤	第 I 期投与 1 日目	回 復 第 I 期投与 1 日目	無	軽度	非重篤	関連が あるかもしれない
	眠 気	標準製剤	第 II 期投与 1 日目	回 復 第 II 期投与 1 日目	無	軽度	非重篤	関連が あるかもしれない

意差が認められたが、「薬剤」に有意差を認めなかったことから、臨床上問題となる差ではないと考えた。

4) 安全性

有害事象の要約を表 23, 被験者ごとの有害事象一覧を表 24 に示した。

第 I 期及び第 II 期を通して、試験製剤が 24 例、標準製剤が 23 例に投与され、重篤な有害事象は認められなかった。非重篤な有害事象として試験製剤に「眠気」が 1 例に 1 件、「頭痛」が 1 例に 1 件、標準製剤に「眠気」が 4 例に 4 件、「下痢」が 1 例

に 1 件認められた。非重篤な副作用として試験製剤に「眠気」が 1 例に 1 件、標準製剤に「眠気」が 4 例に 4 件、いずれも治験薬との関連性が「関連があるかもしれない」として認められた。その程度はいずれも軽度であり、無処置にて投与 1 日目に回復が確認された。また、試験製剤の「頭痛」1 例 1 件、標準製剤の「下痢」1 例 1 件については、事象発現時期から他の要因によるものと考えられたため、治験薬との関連性は「関連なし」であった。その程度はいずれも軽度であり、無処置にて事象発現後 2 日以内に回復が確認された。

その他、自覚症状、他覚所見、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査値に問題となる事項は認められなかった。

III. 「水なし試験」における治験薬の服用感調査と口腔内崩壊時間

1. 対象被験者と方法

「水なし試験」において、治験薬が投与された被験者を対象に、服用感と口腔内崩壊時間に関する調査を実施した。

口腔内崩壊時間の測定は、口腔内に治験薬を入れてから錠剤が徐々に崩壊して塊がつぶれた時点から口腔内崩壊の終点として時間を測定し、平均値と標準偏差を求めた。

服用感に関するアンケート調査は、治験薬を投与した被験者に対して、投与後10分以内に行った。被験者には治験薬の服用前にアンケート調査票（付図3）を手渡しして読ませておくこととした。

2. 結果

同意が得られた被験者24例のうち、試験製剤は中止・脱落となり投与されなかった1例を除く23例、標準製剤は投与された24例で実施した。

口腔内崩壊時間は試験製剤で 26.8 ± 5.9 秒（平均値±標準偏差）、標準製剤で 28.3 ± 7.3 秒であった（付表1）。

服用感アンケート調査の結果、試験製剤の服用時の味は「甘い」が最も多く、他に「苦い」、「粉っぽい」、「薬の味がする」の回答もあった。標準製剤の服用時の味は「甘い」が最も多く、他に「酸っぽい」、「苦い」、「果実の味がする」、「木の実の風味がする」、「粉っぽい」、「薬の味がする」の回答もあった（付図4-1）。甘み、苦味の程度を示すスコアの平均値は試験製剤でそれぞれ2.9及び2.3であり、標準製剤で3.0及び2.2であった（付図4-2）。また、味に関する服用感及び口に含んだ時の口の中の感触は両製剤共に「どのような状況でも飲みたくない」の回答はなく、服用性は概ね良好な結果であった（付図4-3、4-4、付表2-1、2-2）。

IV. 考察とまとめ

ゾニサミド OD錠 25mgTRE「ニプロ」/「ZE」/「DSEP」とトレリーフ®OD錠 25mgの生物学的同

等性を評価するため、生物学的同等性試験ガイドラインに従い日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー法による単回経口投与を行った。ゾニサミド OD錠 25mgTRE「ニプロ」/「ZE」/「DSEP」は口腔内崩壊錠であることから、「水なし試験」及び「水あり試験」を実施した。その結果、いずれの試験においても生物学的パラメータ（AUC, C_{max} ）の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、かつ、平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であることから、両製剤の生物学的同等性が確認された。

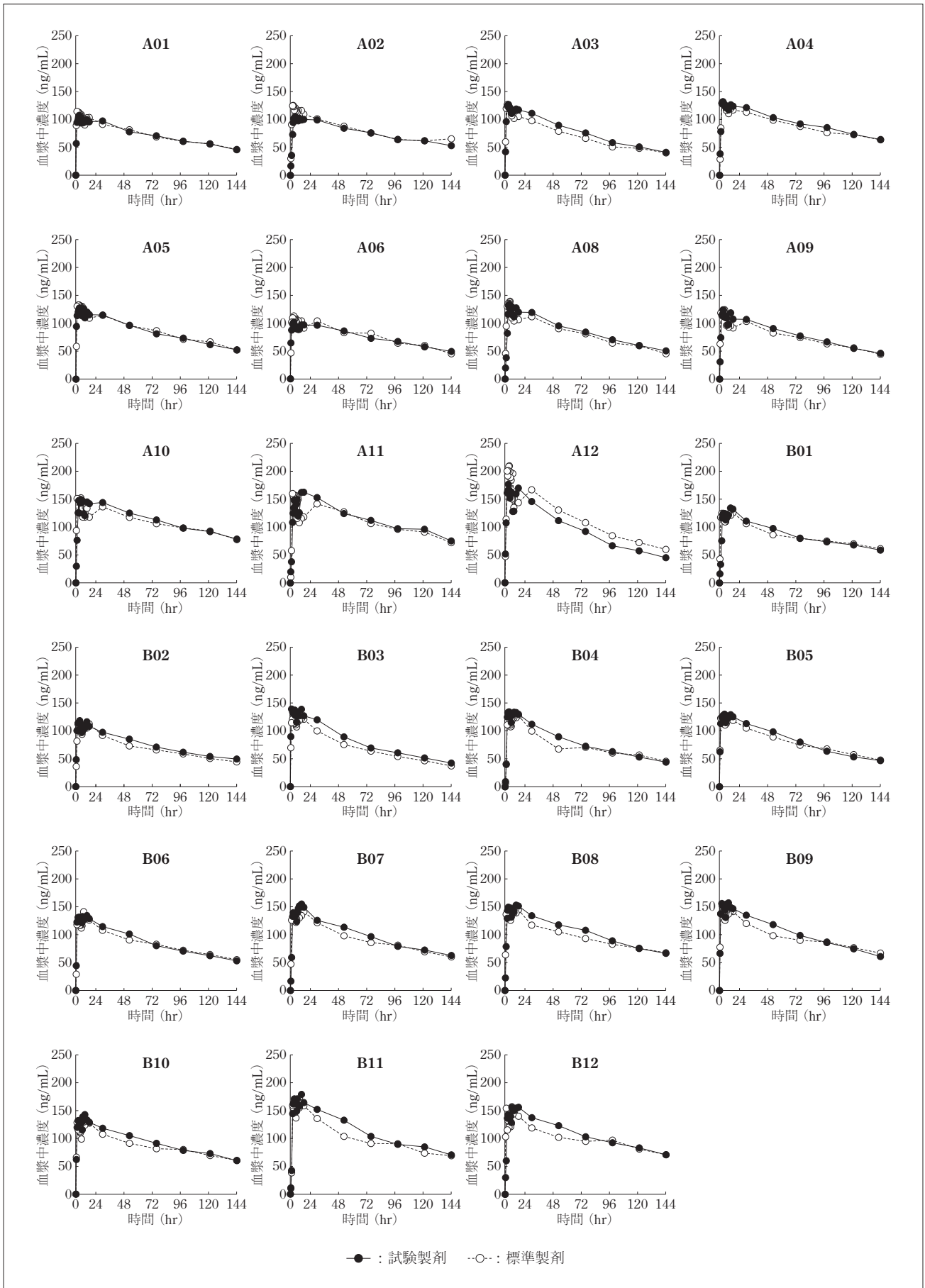
ゾニサミド OD錠 25mgTRE「ニプロ」/「ZE」/「DSEP」の「水なし試験」における服用感調査及び口腔内崩壊時間を測定した結果、服用時の味は原薬特有の苦みを抑制できており、味に関する服用感及び口に含んだときの口の中の感触は「どのような状況でも飲みたくない」の回答はなく、服用性は概ね良好であった。また、口腔内崩壊時間は30秒以内と速やかな崩壊性を得ることができたことから、服薬アドヒアランスの観点から問題はないと考えられた。

V. 利益相反

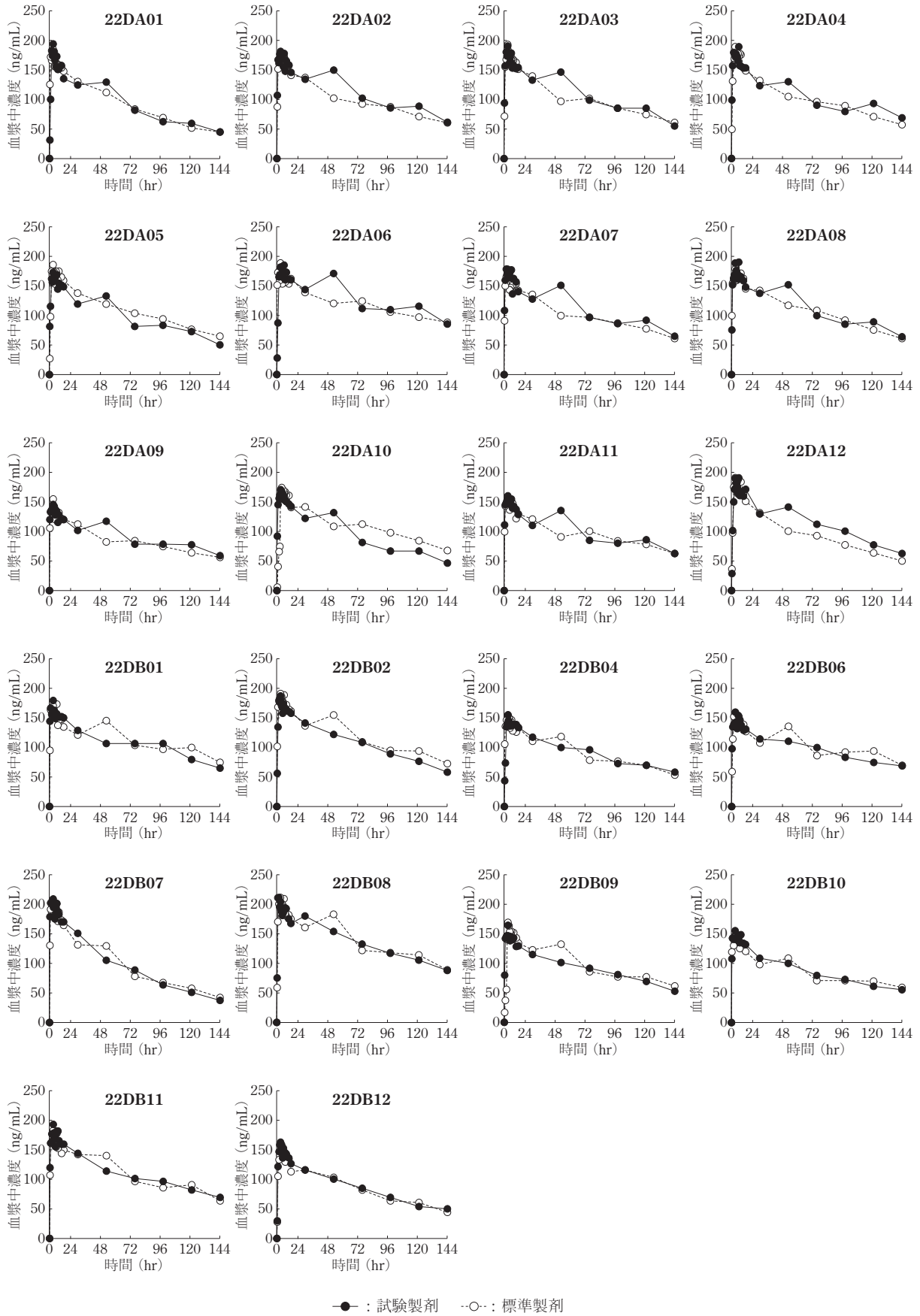
ゾニサミド OD錠 25mgTRE「ニプロ」/「ZE」/「DSEP」の生物学的同等性試験は、全星薬品工業株式会社からの委託により実施医療機関と契約締結し、「水なし試験」は2022年4月～2022年5月に昭和大学 臨床薬理研究所にて、「水あり試験」は2022年4月～2022年5月に医療法人社団慶幸会 東新宿クリニックにて実施した。

VI. 参考文献

- 1) トレリーフ®OD錠 25mg / 同 50mg, 添付文書 2023年9月改訂 (第2版)
- 2) トレリーフ®OD錠 25mg / 同 50mg, 医薬品インタビューフォーム 2023年10月改訂 (第21版)
- 3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (平成9年12月22日 薬審第487号), 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正 (平成13年5月31日 医薬審発第786号, 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号, 令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)
- 4) 公益財団法人 日本薬剤師研修センター (19.12), 医薬品承認申請ガイドブック 2019-20, 株式会社薬事日報社



付図1 個々の被験者における血漿中ゾニサミド濃度推移 (水なし)



付図2 個々の被験者における血漿中ゾニサミド濃度推移 (水あり)

付表1 口腔内崩壊時間の測定結果

症 例	崩壊時間 (秒)	
	試験製剤	標準製剤
A01	23.4	26.5
A02	25.9	23.6
A03	32.9	34.9
A04	24.9	24.2
A05	26.8	29.5
A06	26.6	29.8
A07	—	41.2
A08	25.4	35.4
A09	27.7	30.8
A10	23.6	31.3
A11	28.8	32.9
A12	30.8	31.3
B01	25.9	22.3
B02	16.3	18.6
B03	34.2	28.1
B04	16.5	10.8
B05	32.2	24.7
B06	42.6	30.0
B07	24.8	26.4
B08	27.1	24.0
B09	31.0	42.5
B10	17.9	15.1
B11	32.0	37.3
B12	20.2	27.7
平 均	26.8	28.3
標準偏差	5.9	7.3

— : 中止・脱落のため欠測

治験薬の服用感に関するアンケート

被験者番号					
治 験 薬	<input type="checkbox"/> 試験製剤 ゾニサミドOD錠 25mgTRE「ニプロ」/「ZE」/「DSEP」 <input type="checkbox"/> 標準製剤 トレリーフ®OD錠 25 mg				
投 薬 日	年	月	日	時	分

1. 治験薬の味に当てはまるものをすべて選んでください。

<input type="checkbox"/> 甘い	<input type="checkbox"/> 酸っぱい	<input type="checkbox"/> 苦い	<input type="checkbox"/> 果実の味がする
<input type="checkbox"/> 木の実の風味がする	<input type="checkbox"/> 粉っぽい	<input type="checkbox"/> 薬の味がする	<input type="checkbox"/> その他

2. 以下の味の種類について、最もよく当てはまるものの番号に「○」を付けてください。

a. 甘味

甘くない		甘い		とても甘い
1	2	3	4	5

b. 酸味

弱い		普通		強い
1	2	3	4	5

c. 苦味

苦くない		苦い		とても苦い
1	2	3	4	5

3. 治験薬の味に関する服用感について、以下のどれに当てはまりますか。

1. まずかった (どのような状況でも飲みたくない)

2. どちらとも言えない / 飲むことはできる

3. 美味しく感じる (飲むことに全く支障がない)

4. 治験薬の味について、あなたの言葉で簡単に書いてください (一言、または短い言葉で)。
 例) ・甘みと香りが調度良い。 ・後から苦味を感じて不快だ。

5. 治験薬を含んだときの口の中の感触について、以下のどれに当てはまりますか。

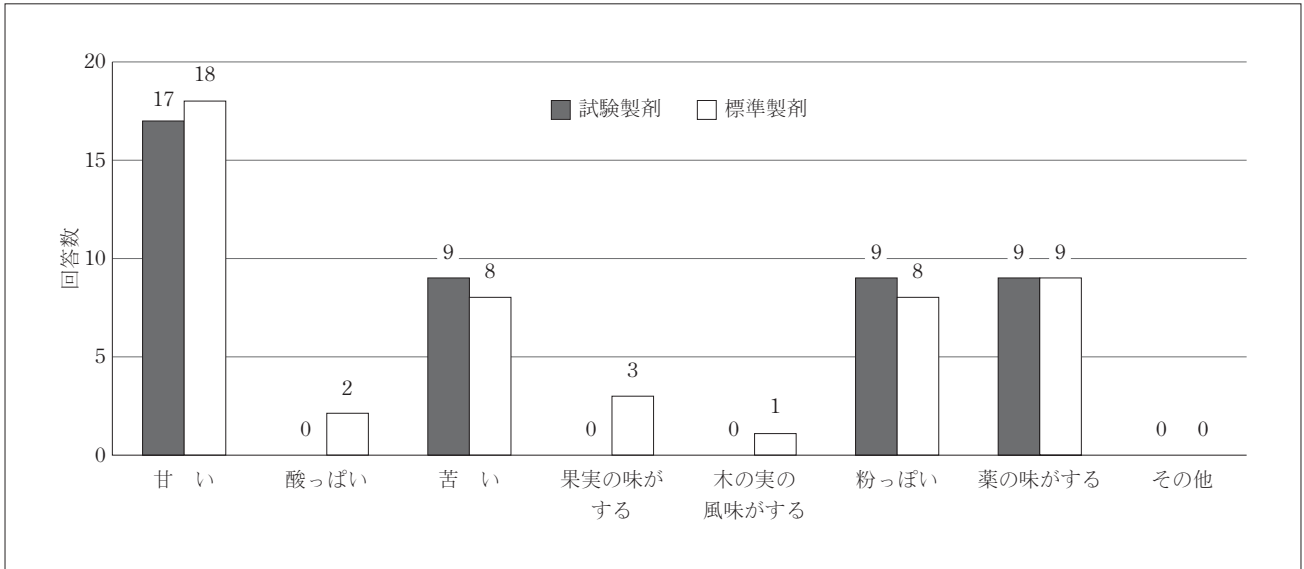
1. 悪かった (どのような状況でも飲みたくない)

2. どちらとも言えない / 飲むことはできる

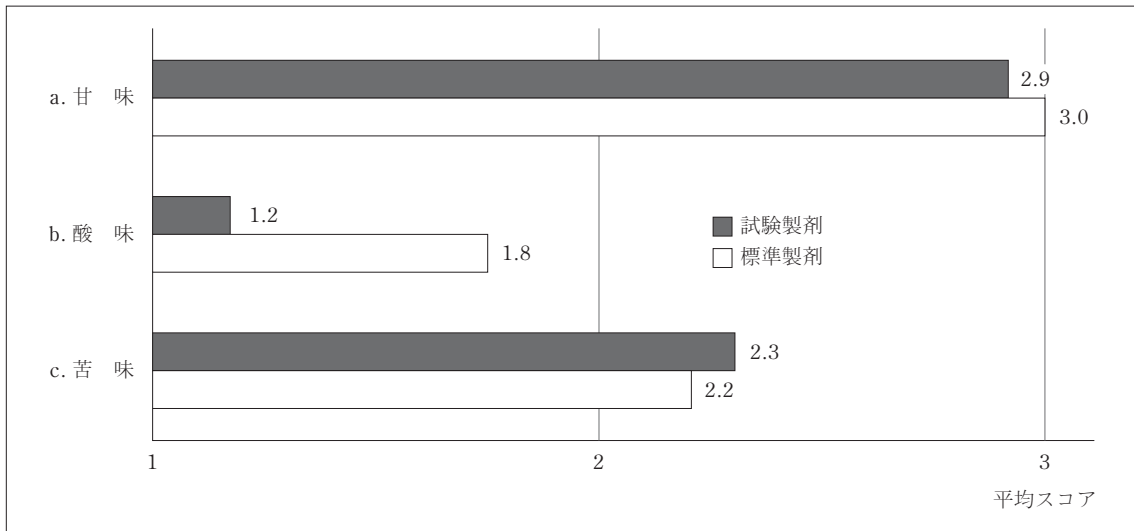
3. 非常に良かった (飲むことに全く支障がない)

6. 治験薬を含んだときの口の中の感触について、あなたの言葉で簡単に書いてください (一言、または短い言葉で)。
 例) ・すぐに溶けて舌触りが良い。 ・なかなか溶けずにザラザラして不快だ。

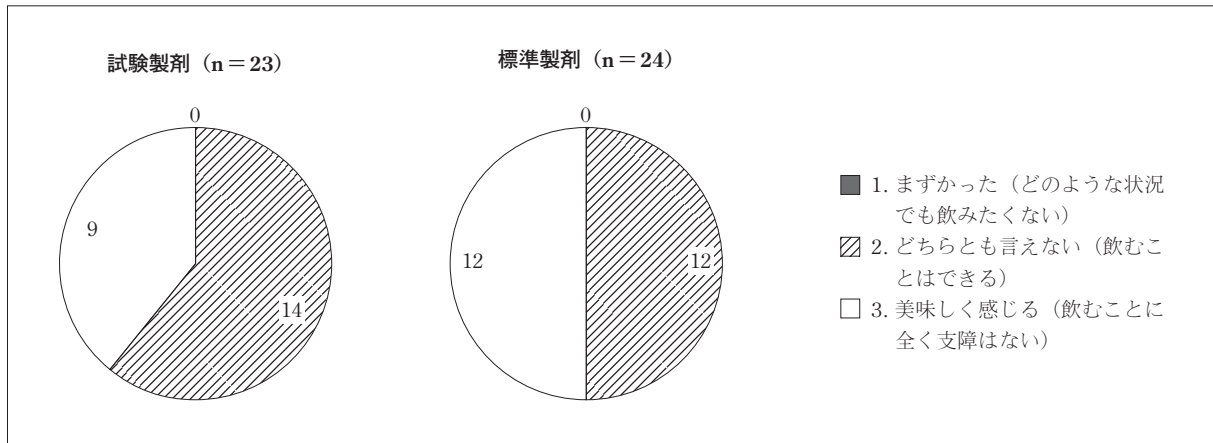
付図3 アンケート調査票



付図 4-1 服用感アンケート調査結果① (1. 治験薬の味に当てはまるもの)



付図 4-2 服用感アンケート調査結果② (2. 治験薬の甘味・酸味・苦味それぞれについて当てはまる番号)

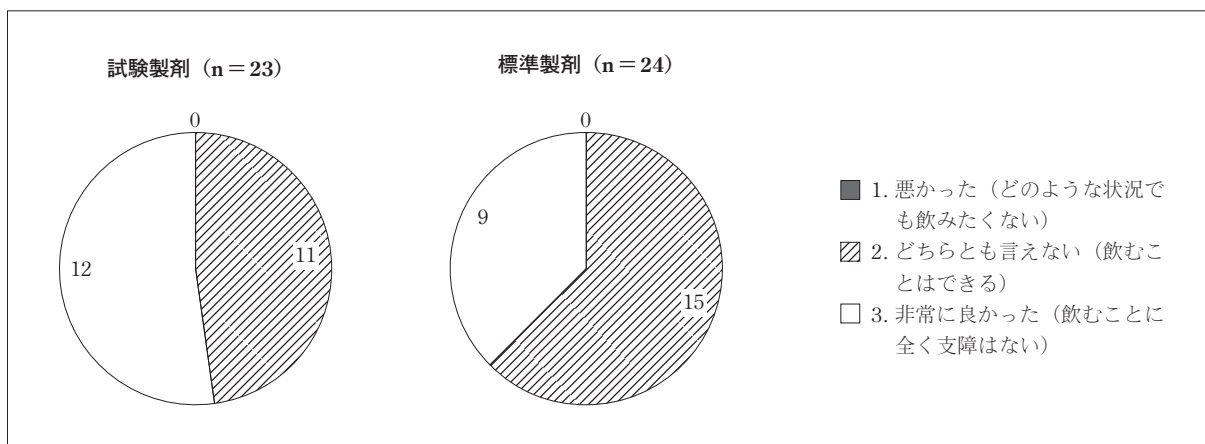


付図 4-3 服用感アンケート調査結果③ (3. 治験薬の味に関する服用感について当てはまるもの)

付表 2-1 服用感アンケート調査結果④ (4. 治験薬の味について、あなたの言葉で記載)

症例	試験製剤	標準製剤
A01	甘みがありのみやすい	ちょうどいい甘みで飲みやすい
A02	前回よりは甘みは弱いですが、甘くて飲みやすい	甘みがあって飲みやすい。後味も悪くない
A03	薬っぽい味が残って水が飲みたくなる	子供用のシロップ薬を薄めた感じ
A04	後からの苦みが少し不快	後から少し苦みを感じるが、不快ではなかった
A05	とても甘い、後から少し苦みを感じる	甘みが強く飲みやすい
A06	甘くて飲みやすい	飲みやすい
A07	-	最後に苦みが残る
A08	飲み込んだ後にやや苦味を感じる	飲み込んだ後もしばらく口の中に苦みが残る
A09	甘みを感じて薬の苦みはあるが飲みにくくはない	甘みがありのみやすいが、後から苦味があった
A10	飲み始めから苦みを感じる。途中から薬らしい甘みを感じる	やや粉っぽさが薬らしい味だった
A11	甘みが強く感じる。粉っぽさは少ない。飲んだ後に少しだけ苦味がある	甘みを感じる。薬っぽさは少しある。舌に残っている甘さが少し嫌な感じがある
A12	甘みが調度良く、少し苦みがする	甘く、気にならない苦み
B01	舌に乗せた時に甘く、飲み込むと少し苦い	口に入れた時に甘みがあり、飲み込むと少し苦みがある
B02	苦い	薬のような苦みがある
B03	甘みがあるのでちょうど良い	甘みがあるので飲みやすい
B04	苦味がやや強いが不快ではない	溶けていくごとに苦みが増す
B05	苦味はないが、薬の味がする	甘くて薬の味がする
B06	甘みを感じる。後味がみを感じる	溶かした後、舌に苦味が続く
B07	苦味はあるが抵抗感は一切ない	苦味は少なく飲みやすい
B08	普段の薬のイメージと違い苦味はなかった	甘みが調度良い
B09	無味に近い	無味だが、後から少し酸味を感じる
B10	最初は甘みがあって抵抗はなかったが、後からくる苦味が少し嫌だった	最初は甘いですが、後から溶けてくると粉っぽい感じと共に苦味を感じた
B11	苦くなく、甘みが感じられ、飲みやすい	甘くて飲みやすい
B12	苦味は少しなので飲みやすいと感じました	後味が少し苦いが、飲むことに支障はありません

- : 中止・脱落のため未回答



付図 4-4 服用感アンケート調査結果⑤ (5. 治験薬を含んだときの口の中の感触について当てはまるもの)

付表 2-2 服用感アンケート調査結果⑥ (6. 治験薬を含んだときの口の中の感触について、あなたの言葉で記載)

症例	試験製剤	標準製剤
A01	サラッと溶けたすぐに溶けはじめた	舌触りがいい
A02	すぐに溶けた。飲みやすい	20秒ぐらいで溶けた。舌触りも良い
A03	溶けづらかった	溶けにくかったが不快というほどでもない
A04	不快感なし	思ったよりザラザラ感が長かったが不快ではない
A05	すぐに溶けやすく飲みやすかった	なかなか溶けなかったが溶けると飲みやすかった
A06	すぐに溶けるので飲みやすい	溶けやすい
A07	—	とくに不快のない感触
A08	すぐに溶けた、飲みやすかった	ザラザラとしたがすぐに溶けた
A09	一定時間たつと粉っぽくなり飲みこめる	溶けているのが自分でもわかったので飲みやすかった
A10	比較的にだえきだけで溶けやすい	すぐに溶けやすいとは感じなかった。ややザラザラ感が気になった
A11	すぐに溶けて飲みやすい。不快感はない	思ったより溶けやすい。溶けた感じは少しザラザラしている
A12	不快感はなく、とけるときは一気にとけた	すぐには溶けないが不快ではない
B01	溶けた直後は少し粉っぽいが気になる程ではない	薬が舌に乗っている感覚は少しあるが、不快ではない
B02	すぐに溶ける	ザラザラして舌に残る
B03	粉っぽい感じがした	すぐに溶けて感触は悪くない
B04	すぐに溶けて、苦味が広がる感じ	すぐに溶けて苦味が広がる
B05	すぐに溶けて舌触りは良かった	すぐに溶けて舌触りが良い
B06	すぐに溶けて舌触りが良い	すぐに溶ける
B07	溶けやすく飲みやすい	溶けやすく飲みやすい
B08	すぐに溶けて舌触りが良い	すぐに溶けて舌触りが良い
B09	溶けるのが早く飲みやすい	すぐに溶けて舌触りが良い
B10	最初は溶けにくく感じたが、後から苦みとともに粉っぽく崩れてきた	最初は問題なかったが、溶けてくるとザラザラしていた
B11	溶けた後も不快感はなかった	サラサラと溶けて、飲みやすい
B12	速く溶けて、飲みやすいです	舌触りよし

— : 中止・脱落のため未回答