

原 著

ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

鎌 谷 直 之^{1,*}
東 良 柄²
濱 野 雄 大²
佐々木 啓 徳²
大 西 明 弘^{3,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」と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を検証するため、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試験を行った。ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を実施した。

治験薬投与後168時間までの血漿中ゾニサミド濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、両製剤のAUC_tとC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間および対数値の平均値の差は、試験計画時に定めた生物学的同等性の判定基準を満たした。

本治験において認められた有害事象は、中等度または軽度ですべて回復および軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果より、ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」は、トレリーフOD錠25mgとの生物学的同等性が確認された。

1：医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック

2：沢井製薬株式会社 開発部

3：東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*：治験責任医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-2-30

Bioequivalence Study of Zonisamide OD Tablets 25mg TRE “Sawai” in Healthy Volunteers

Naoyuki Kamatani¹, Ryouhei Azuma², Takehiro Hamano²,
Yoshinori Sasaki² and Akihiro Ohnishi³

1 : Tsukuba International Clinical Pharmacology Clinic

2 : Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

3 : Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

Corresponding author : Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

はじめに

ゾニサミドの作用機序はまだ完全に解明されてはいないが、6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット (片側6-OHDA処置ラット) を用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ (ベンセラジド塩酸塩含有) 併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラットおよびサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中のモノアミンオキシダーゼ (MAO) 活性を阻害し、その阻害作用は比較的MAOのB型に選択性を示す。さらに、T型CaチャンネルおよびNaチャンネル (ともにヒト遺伝子組換えタンパク質) に対して、それぞれのチャンネルにおける電流の阻害作用を示す¹⁾。

わが国では、ゾニサミド製剤としてトレリーフ® OD錠25mg/50mg (住友ファーマ株式会社) 等が上市されている。

ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」は、1錠中にゾニサミド25mgを含有する製剤で、先発医薬品であるトレリーフOD錠25mg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として沢井製薬株式会社

で開発されたレボドパ賦活剤である。

ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に従い、トレリーフOD錠25mgを対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。なお、ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」³⁾に従い、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。さらに「水なしで服用する試験」においてゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」について服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定も行った。

I 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) に則り、医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック 治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2022年7月から同年9月につくば国際臨床薬理クリニックにて実施された。

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。

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠（口腔内崩壊錠）	1錠中, ゾニサミド25mgを含有
トレリーフOD錠 25mg	住友ファーマ株式会社		

表2 選択基準・除外基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ②体重が50kg以上80kg以下の者
- ③BMI「体重(kg)/[身長(m)]²」が18.5以上25.0未満の範囲にある者（小数点第2位切り捨て）
- ④事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①C-SSRSベースライン評価の自殺念慮の質問項目「1. 死んでしまいたいという願望」「2. 積極的な自殺念慮」に対し、いずれかに「はい」で回答した者
- ②C-SSRSベースライン評価の自殺行動の質問事項「自殺企図」に対し、「はい」で回答した者
- ③てんかんもしくは精神疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ④抜歯後の創の閉鎖が完全でない者、または口腔粘膜の疾患がある者
- ⑤薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑥臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ⑦12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者（機器自動判定を含む）
- ⑧胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者（虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする）
- ⑨薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑩アルコールまたは薬物依存者
- ⑪第I期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者（健康食品の臨床試験は第I期治験薬投与前4週間以内とする）
- ⑫第I期治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mLを超えるような採血（献血など）、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑬免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑭その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

2. 被験者

本治験では、20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、ゾニサミドに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準（表2）を満たし、かつ薬物に対するアレ

ルギーや、薬物動態および安全性に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、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。なお、これらの被験者には、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、文書による同意を得た。

表3 治験デザイン

試験	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
水で服用する試験	12	トレリーフOD錠 25mg	42日間以上	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」
	12	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」		トレリーフOD錠 25mg
水なしで服用する試験	12	トレリーフOD錠 25mg		ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」
	12	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」		トレリーフOD錠 25mg

3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者24例を1群12例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は42日間以上とした(表3)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、「水で服用する試験」では10時間以上の絶食下、治験薬1錠を水150mLとともに服用させた。「水なしで服用する試験」では10時間以上の絶食下、治験薬1錠を舌の上のせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし崩壊後、唾液とともに服用させた。服用後1分以内に、唾液を3回以上飲み込ませた。

治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表4)に従い、各観察検査(表5)を実施した。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 96, 168時間(合計19時点)の血漿中ゾニサミド濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_t)と最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC_∞、MRT、kelおよびt_{max}について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはBESTS(イーピーエス株式会社)を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾の判定基準を参考に、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、かつ対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定することとした(表6)。

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性(関連ありまた

表4 治験スケジュール表（水で服用する試験・水なしで服用する試験）

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	CSSRS 自殺念慮・自殺企図評価	身体所見	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	SARS-CoV-2 PCR検査	食事
同意取得														
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	○		
入院5日前~入院日	-	-											○	
入院日 (入院1日目)	-	入院												
	19:00	-							○			○		○
投与日 (入院2日目)	7:00	-		○		○	○		○	○	○			
	9:00	0	○											
	9:15	0.25		○										
	9:30	0.5		○										
	10:00	1		○										
	11:00	2		○										
	12:00	3		○										
	13:00	4		○		○			○	○				○
	14:00	5		○										
	15:00	6		○										
	16:00	7		○										
	17:00	8		○										
	19:00	10		○										○
	21:00	12		○										
入院3日目	3:00	18		○										○
	9:00	24		○		○			○	○				○
	13:00	-												○
	19:00	-												○
	21:00	36		○										
入院4日目	9:00	48		○		○			○	○				○
	13:00	-												○
	19:00	-												○
入院5日目	9:00	72				○			○	○				○
	13:00	-												○
	19:00	-												○
退院日 (入院6日目)	9:00	96		○		○	○	○	○	○	○			
-	-	退院												
来院日	9:00	168		○		○	○		○	○	○	○		
-	-	退院												

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。
 原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。
 事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
C-SSRS (自殺念慮および 自殺企図の評価)	
SARS-CoV-2 PCR検査**	

* : 事前検診のみで実施した

** : 入院5日前～入院日までに実施した

表6 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり, かつ対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲にあるとき, 両製剤が生物学的に同等であると判定する。

は関連なし)を判定することとした。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連ありを副作用とした。

II 試験結果

1. 水で服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した21例を薬物動態の評価対象とし, 有害事象により中止した2例を含む23例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～44歳 (平均31.7歳), 身長は156.1～180.7cm (平均170.6cm), 体重は50.8～68.4kg (平均60.5kg), BMIは18.6～23.8 (平均20.7)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ゾニサミド濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表7に示した。

血漿中ゾニサミド濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC_∞, MRT, kelおよびt_{max}において有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ゾニサミド濃度より求めたAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, いずれも $\log(1.01) \sim \log(1.04)$ であり, いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また, AUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差はいずれも $\log(1.03)$

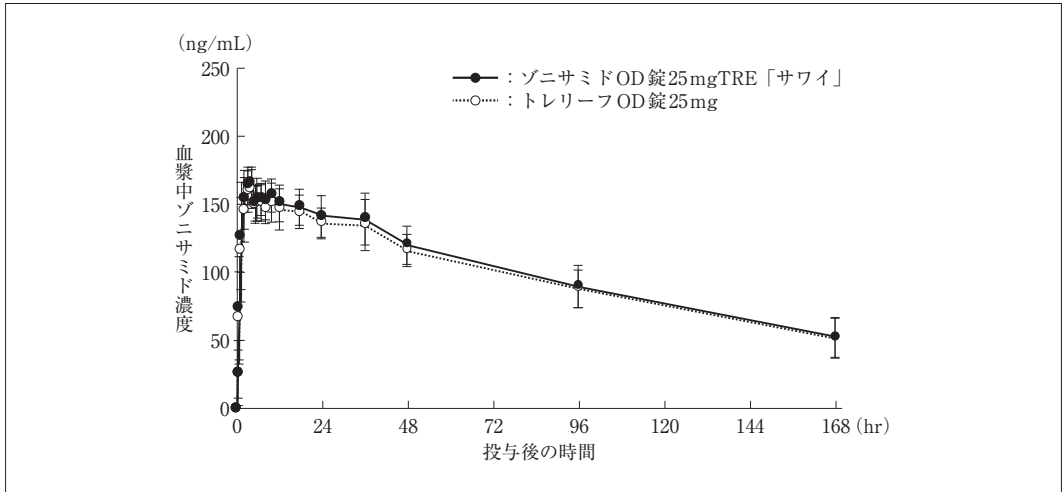


図1 水で服用する試験の血漿中ゾニサミド濃度 (n=21, 平均値±S.D.)

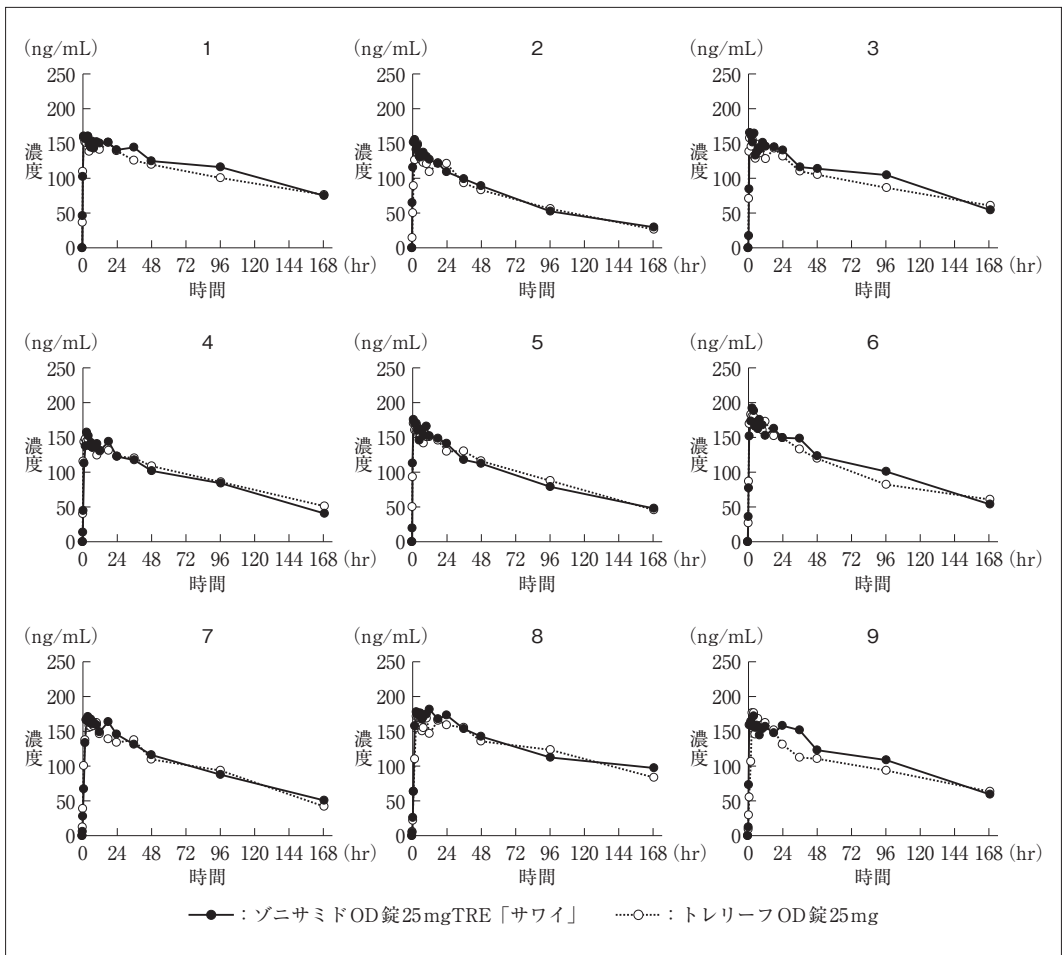


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ゾニサミド濃度(1)

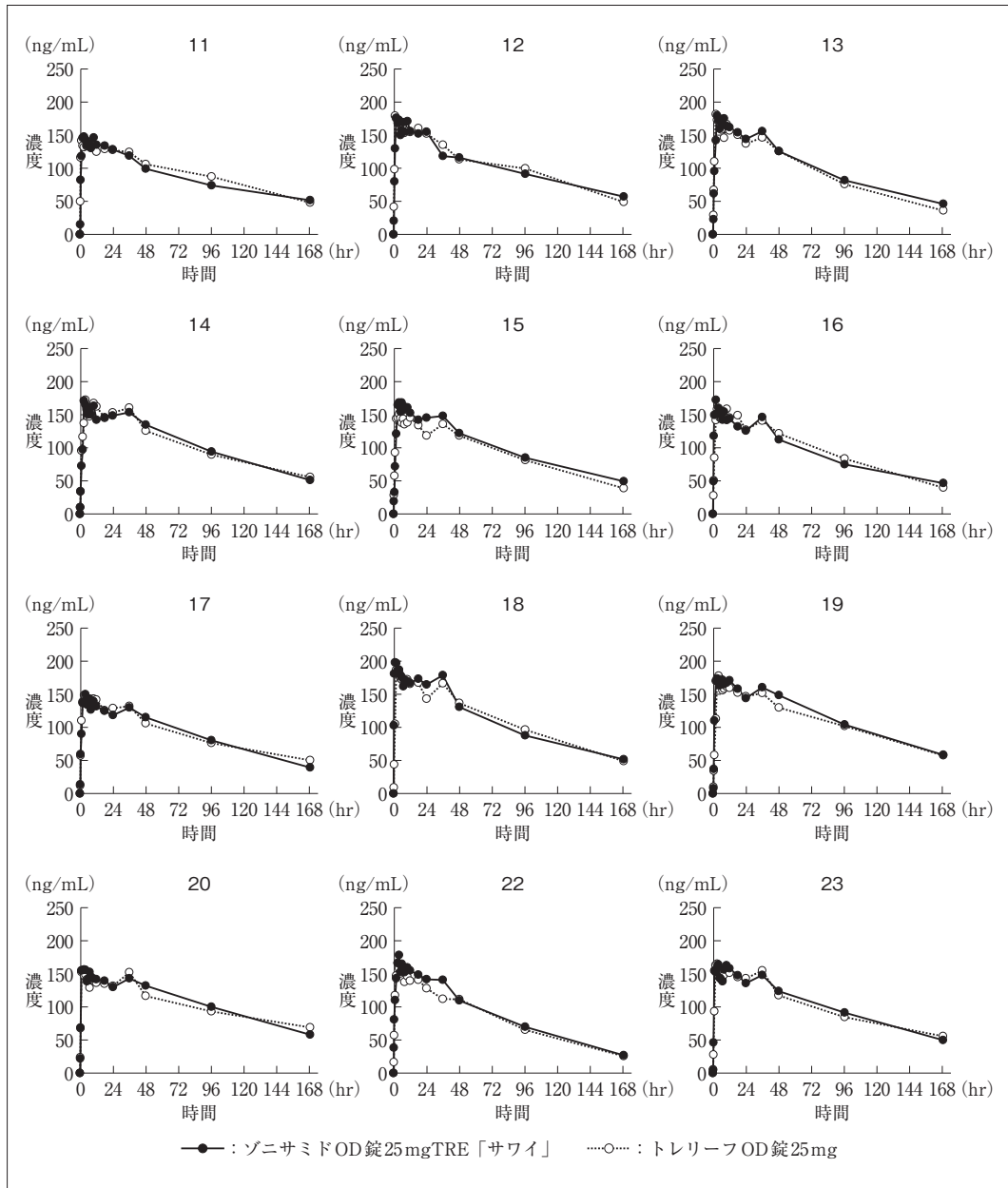


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ゾニサミド濃度(2)

であり、基準である $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であった。したがって、ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」とトレリーフOD錠25mgは、水で服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表8)。

4) 安全性

安全性解析対象集団23例のうち6例に6件の有害事象が発現したが、中等度または軽度ですべて回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。治験責任

表7 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=21, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	16899.39 ±2115.95	25169.22 ±7166.05	169.79 ±12.72	3.29 ±2.37	0.007 ±0.002	102.19 ±30.96	66.42 ±3.69	69.4 ±9.1
トレリーフOD錠 25mg	16468.14 ±1893.94	25047.74 ±6494.89	165.09 ±13.18	3.14 ±1.90	0.007 ±0.002	106.49 ±34.93	66.80 ±3.96	68.3 ±11.0
分散分析結果*	—	p=0.9905	—	p=0.8257	p=0.1024	—	p=0.1093	—

* : p<0.05で有意差あり

表8 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(1.01)～log(1.04)	log(1.01)～log(1.04)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.03)

表9 水で服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
4	C-反応性蛋白増加	軽度	トレリーフOD錠 25mg	回復	関連なし
6	血中尿酸増加	軽度	トレリーフOD錠 25mg	軽快	関連なし
10	COVID-19	中等度	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	回復	関連なし
12	C-反応性蛋白増加	軽度	トレリーフOD錠 25mg	回復	関連なし
19	白血球数減少	軽度	トレリーフOD錠 25mg	回復	関連なし
21	COVID-19	中等度	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	回復	関連なし

医師により治験薬との関連なしと判断され、死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった(表9)。

2. 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

治験を終了した21例を薬物動態の評価対象とし、被験者都合により脱落した1例および有害事象により中止した2例を含む24例を安全

性の評価対象とした。被験者の年齢は20～43歳(平均32.1歳)、身長は160.9～181.2cm(平均171.2cm)、体重は53.2～79.4kg(平均62.6kg)、BMIは19.0～24.1(平均21.2)であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ゾニサミド濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4に示した。薬

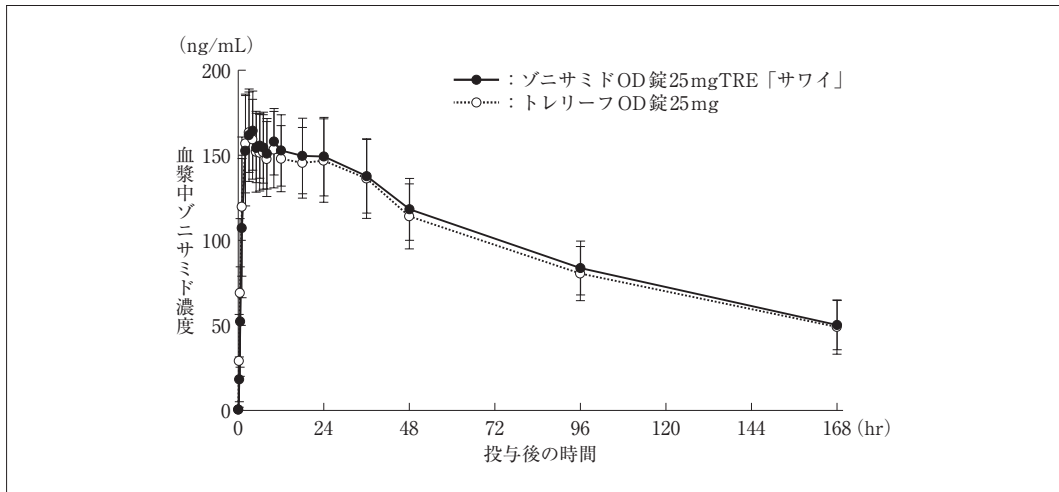


図3 水なしで服用する試験の血漿中ゾニサミド濃度 (n=21, 平均値±S.D.)

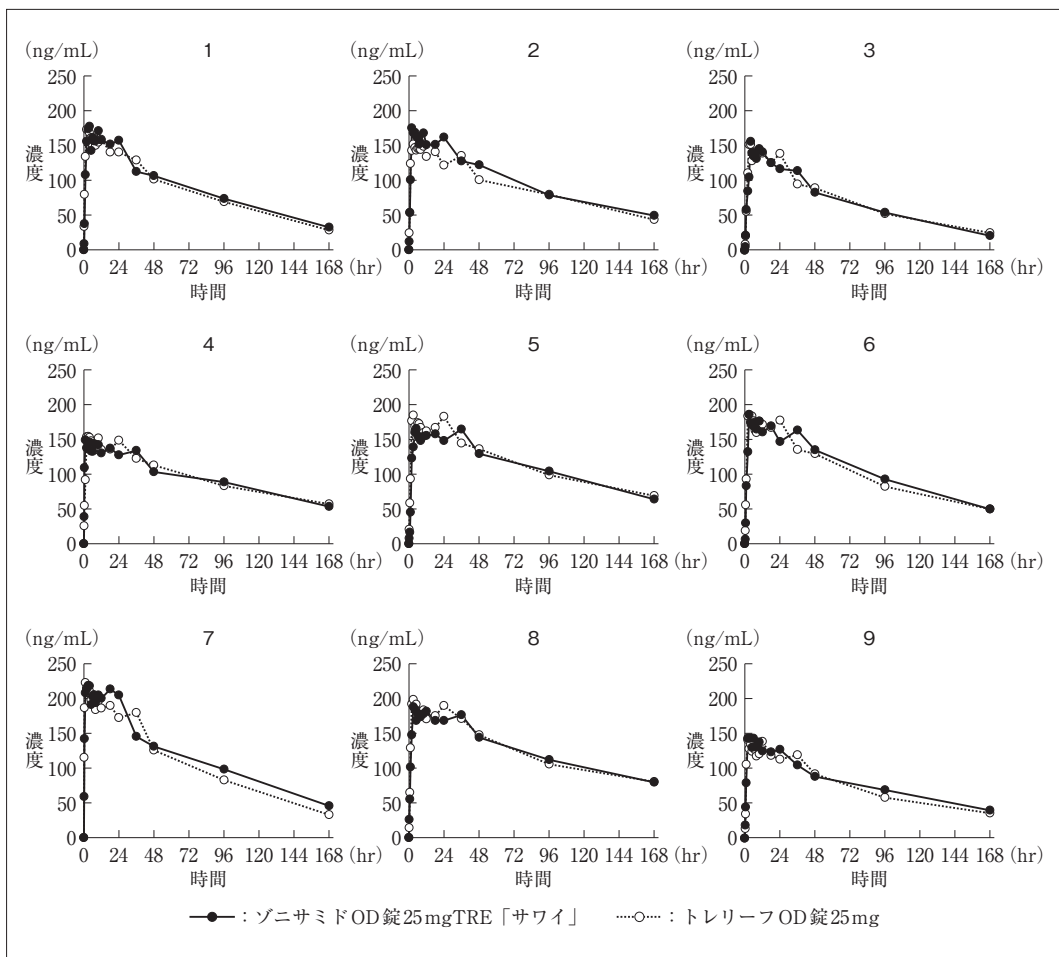


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ゾニサミド濃度(1)

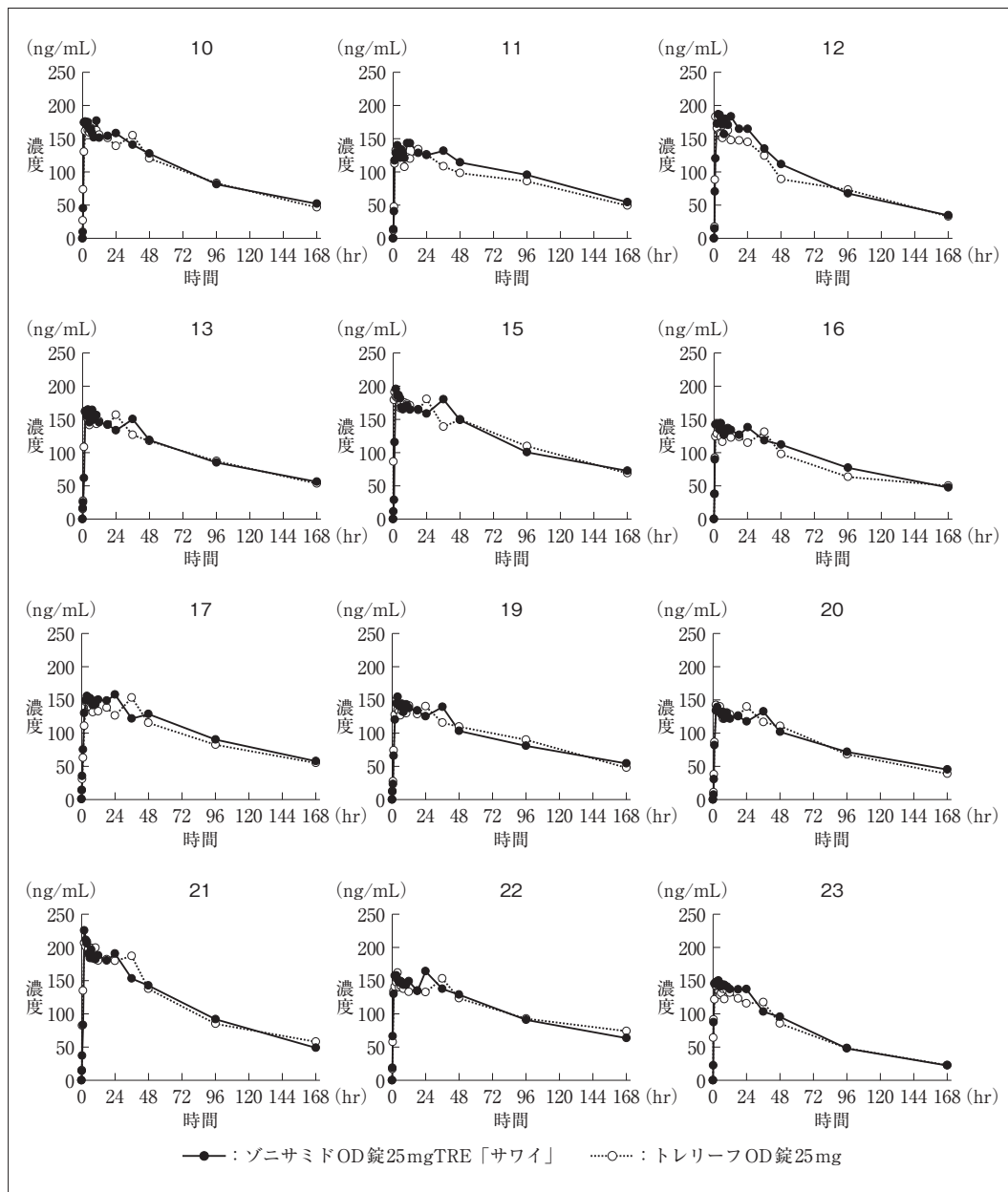


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ゾニサミド濃度(2)

物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表10に示した。

血漿中ゾニサミド濃度は製剤間で類似した推移を示し、 AUC_{∞} 、MRT、 kel および t_{max} において有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ゾニサミド濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.01) \sim \log(1.04)$ および $\log(1.00) \sim \log(1.03)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log$

表10 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=21, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	16423.25 ±2507.01	23796.47 ±5593.64	169.53 ±24.08	5.95 ±6.52	0.008 ±0.002	97.18 ±22.44	65.13 ±4.48	70.6 ±8.6
トレリーフOD錠 25mg	15976.70 ±2644.10	23485.39 ±6420.02	167.10 ±24.53	4.24 ±7.33	0.008 ±0.002	99.43 ±27.52	64.82 ±4.54	70.2 ±9.9
分散分析結果*	—	p=0.3279	—	p=0.1986	p=0.7337	—	p=0.4033	—

* : p<0.05で有意差あり

表11 水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(1.01)～log(1.04)	log(1.00)～log(1.03)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.01)

表12 水なしで服用する試験の有害事象一覧

被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
5	C-反応性蛋白増加	軽度	トレリーフOD錠 25mg	回復	関連なし
7	血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	軽度	トレリーフOD錠 25mg	回復	関連なし
12	血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	軽度	トレリーフOD錠 25mg	回復	関連なし
13	C-反応性蛋白増加	軽度	トレリーフOD錠 25mg	回復	関連なし
18	失神寸前の状態	中等度	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	回復	関連なし
	COVID-19	中等度	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	回復	関連なし
24	C-反応性蛋白増加	中等度	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」	回復	関連なし

(1.25) の範囲内であった。また、AUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差はlog(1.03) およびlog(1.01) であり、いずれも基準であるlog(0.90)～log(1.11) の範囲内であった。したがって、ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」とトレリーフOD錠25mgは、水なしで

服用する試験において生物学的に同等であると判定された(表11)。

4) 安全性

安全性解析対象集団24例のうち6例に7件の有害事象が発現したが、中等度または軽度ですべて回復が確認されており、被験者の安

表13 服用感調査項目

調査項目	VAS (0~100)
①飲みやすさ	飲みにくい~飲みやすい
②崩壊時の苦味	苦い~苦くない
③お薬の味	悪い~良い
④服用後の後味	気になる~気にならない
⑤崩壊性	なかなか崩れない~すぐ崩れる
⑥ざらつき感	気になる~気にならない
⑦お薬の甘み	気になる~気にならない

表14 服用感調査結果 (VAS, n=23, 平均値±S.D.)

調査項目	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」
①飲みやすさ	82.2±21.9
②崩壊時の苦味	73.1±27.0
③お薬の味	72.1±23.3
④服用後の後味	69.8±29.8
⑤崩壊性	76.3±24.3
⑥ざらつき感	78.5±23.5
⑦お薬の甘み	78.2±22.2

全性に問題はなかった。治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった(表12)。

3. 服用感調査および口腔内崩壊時間測定

1) 対象および方法

水なしで服用する試験の被験者を対象に口腔内崩壊錠の服用感に関するアンケート調査を実施した。

表13に示す調査項目について、Visual Analogue Scale (VAS) を用いた。一定の長さの直線を用い、例えば「飲みやすさ」の場合、線の左端を「飲みにくい (0)」, 右端を「飲みやすい (100)」として、服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを、直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離をVASスコアとして測定し、その平均値および標準偏差を求めた。

口腔内崩壊時間について、治験薬を口に入れてから錠剤が完全に崩れたと被験者が判断した時点までの時間を測定した。

2) 調査結果

服用感調査のVASスコアの結果を表14および図5に示した。いずれの調査項目も、スコアの平均値は65以上であった。

口腔内崩壊時間測定の結果を表15および図6に示した。口腔内崩壊時間の平均値は22.8秒であった。

III 考察

ジェネリック医薬品のゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」について、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を検証するため、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試験を行った。ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」は口腔内崩壊錠であることから「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行い、血漿中ゾニサミド濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果、いずれの試験においても、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、かつ対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。したがって、ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」とトレリーフOD錠25mgは、生物学的に同等であると判定された。

本治験で認められた有害事象は中等度または軽度で、すべて回復および軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」とトレリーフOD錠25mgとの生物学的同等性が確認された。

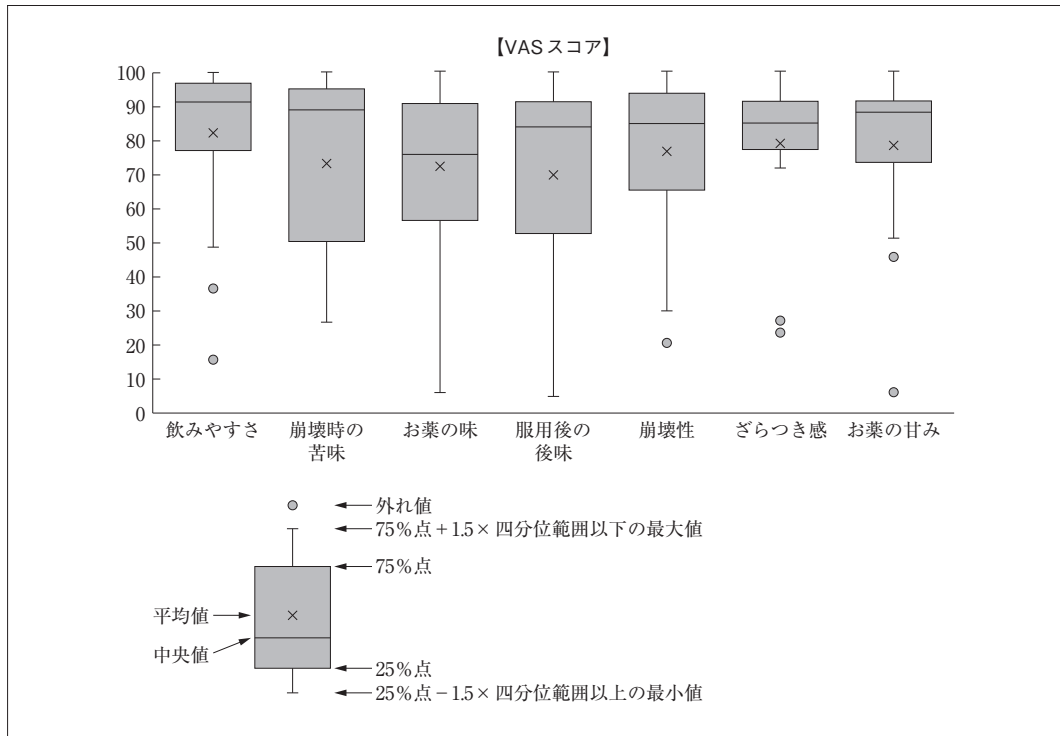


図5 服用感調査結果 (VAS, n = 23, 箱ひげ図)

表15 口腔内崩壊時間測定結果
(n = 23, 平均値 ± S.D.)

	ゾニサミドOD錠 25mgTRE「サワイ」
口腔内崩壊時間 (秒)	22.8 ± 5.1

なお、トレリーフOD錠50mgのジェネリック医薬品として開発されたゾニサミドOD錠50mgTRE「サワイ」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について」⁴⁾で規定される溶出試験により、ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

利益相反

ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託によ

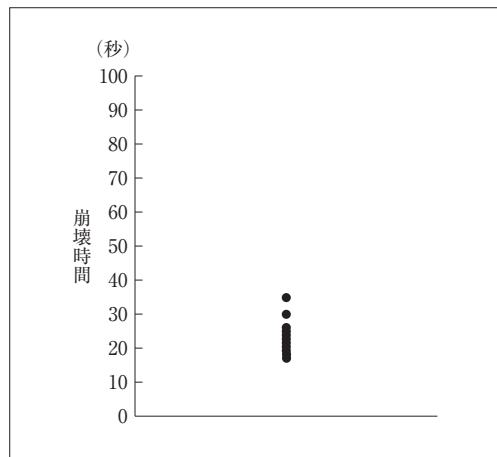


図6 ゾニサミドOD錠25mgTRE「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n = 23)

り契約を締結して、医療法人社団 薬善会 つくば国際臨床薬理クリニックで実施した。

参 考 文 献

- 1) 住友ファーマ株式会社. トレリーフ® OD錠 25mg, トレリーフ® OD錠50mg 医薬品インタビューフォーム, 2023年10月改訂 (第21版).
- 2) 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日医薬審第487号 (平成13年5月31日医薬審第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号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)]
- 3) 公益財団法人日本薬剤師研修センター編. 医薬品承認申請ガイドブック. 東京, 薬事日報社; 2000.
- 4) 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について [平成12年2月14日医薬審第64号 (平成13年5月31日医薬審第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号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)]

(受理日: 2024年2月14日)