

原 著

ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」および
ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」の
生物学的同等性試験沖 守^{1,*}
栽 原 伸一郎^{2,**}
嶋 田 大輝³
小 出 智和³
池 田 誠一郎³

要 旨

ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」について、トレリーフ® OD錠25mgを標準製剤として、日本人健康成人男性を対象に、2剤2期クロスオーバー試験により試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。両製剤ともに口腔内崩壊錠であることから、「水あり服用試験」と「水なし服用試験」を実施した。両試験ともに、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%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内に、差の点推定値は $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」については、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

以上より、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」とトレリーフ® OD錠25mg、ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」とトレリーフ® OD錠50mgは、いずれも治療学的な同等性を保証できるものと考えられた。

1：医療法人社団 成守会 成守会クリニック

2：医療法人 さいはら内科

3：寿製薬株式会社

*：治験責任医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：寿製薬株式会社 臨床開発部 嶋田大輝

〒389-0697 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

Bioequivalence Study of ZONISAMIDE OD Tablets 25mg TRE “KO” and ZONISAMIDE OD Tablets 50mg TRE “KO”

Mamoru Oki¹, Shinichiro Saihara², Taiki Shimada³, Tomokazu Koide³ and Seiichiro Ikeda³

1 : *Seishukai Clinic*

2 : *Iryouhoujin Saihara Naika*

3 : *Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.*

Corresponding author : Taiki Shimada

Research & Development department, Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.

198 Higashigawara, Kamigomyo, Sakaki-machi, Hanishina-gun, Nagano 389-0697, Japan

緒言

ゾニサミドは、住友ファーマ(株)によって創製されたベンズイソキサゾール系化合物であり、本邦では1989年に抗てんかん薬(商品名: エクセグラン[®])として、2009年には抗パーキンソン病薬として「パーキンソン病(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)」に対し、1日1回25mgの用法・用量で承認されている(商品名: トレリーフ[®])。また、2013年には1日1回50mgの用法・用量が「パーキンソン病における症状の日内変動(wearing-off現象)の改善」に対し追加承認された。その後、口腔内崩壊錠が開発され、2014年にトレリーフ[®] OD錠25mgが、2017年にはトレリーフ[®] OD錠50mgが承認された。また、「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム」に対しても効果を示すと考えられたことより、住友ファーマ(株)で開発が進められ、2018年7月に効能又は効果、用法及び用量が追加承認されている¹⁾。

ゾニサミドのパーキンソン病の運動機能に対する作用機序は完全には解明されていないものの、levodopa (L-DOPA) 併用下でのドパミンレベルの上昇作用、MAO-B阻害作用を有することが確認され²⁾、さらに、ヒト型Tタ

イプCaチャネルおよびNaチャネル阻害作用の寄与が示唆されている³⁾。

ゾニサミドを成分とする抗てんかん薬エクセグラン[®]錠100mgの後発医薬品としては、すでに寿製薬(株)においてゾニサミド錠100mg EX「KO」の名称で製造販売承認を取得、2019年6月に上市されている⁴⁾。

その後、寿製薬(株)では、先発医薬品で「パーキンソン病」および「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム」を効能又は効果とするトレリーフOD錠25mgおよび「パーキンソン病」を効能又は効果とするトレリーフOD錠50mgと、それぞれ同一有効成分(日局ゾニサミド)を同量含有する同一剤形の製剤であるゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」およびゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」を開発した。なお、ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」は、手指により割り易く高い分割精度をもつカラテ型OD錠(かわらOD錠[®])とし、錠剤分割時の利便性を高めた製剤として開発された。

今回、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」について、トレリーフOD錠25mgとの生物学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」⁵⁾(以下、「BE試験GL」という)に準じ、日本人健康成人男性志願者を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を実

表1 治験薬

	試験製剤	標準製剤
製剤名	ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」	トレリーフOD錠25mg
製造元または製造販売元	寿製薬(株)	住友ファーマ(株)
ロット番号	J01Z	1093C
成分・含量・剤形	1錠中に日局ゾニサミドを25mg含有する円形の錠剤	

施した。なお、トレリーフOD錠25mgおよびゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」は口腔内崩壊錠であることから、水とともに服用する「水あり服用試験」および水なしで服用する「水なし服用試験」を実施した。また、ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」については、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」と有効成分および剤形が同一で、有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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」⁶⁾（以下、「含量違いGL」という）に従い、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。

I ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」の生物学的同等性試験

1. 治験薬

試験製剤であるゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」は、実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また、標準製剤としたトレリーフOD錠25mgは、市販品3ロットについてBE試験GLに従って溶出試験を実施し、中間の溶出性を示したロットを用いた。本治験で用いた治験薬を表1に示した。なお、試験製剤および標準製剤についてBE試験GLに従って溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

2. 治験方法

1) 治験の倫理的実施

本治験は、成守会クリニック治験審査委員会において承認を得た上で、「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」第14条第3項および第80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」⁷⁾、その他関連法令および関連通知、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保し、治験実施計画書に従って実施された。

2) 被験者

治験開始前にスクリーニング検査を実施し、年齢が20歳以上40歳以下、BMIが18.5kg/m²以上25.0kg/m²未満の日本人健康成人男性志願者で、治験責任医師により治験参加に適切と判断された者を被験者とした。なお、ゾニサミド、その他の薬物に対するアレルギーの既往を有する者、アルコールもしくは薬物への依存の既往者、尿中乱用薬物検査が陽性の者は除外した。さらに、ゾニサミド製剤では自殺念慮および自殺企図の発現リスクが報告されていることから、被験者のこれらリスクの有無を確認するためにコロンビア自殺評価スケール(C-SSRS)による評価を行い、自殺念慮もしくは自殺企図の既往または所見がある者は除外した。スクリーニング検査に先立って本治験参加志願者に対し、治験の目的、方法、被験者の心身の健康に対する予期される利益はないこと、予測される不利益の他、治

表2 治験デザイン（水あり服用試験，水なし服用試験共通）

被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
10	試験製剤：ゾニサミドOD錠 25mg TRE「KO」	28日間	標準製剤：トレリーフOD錠25mg
10	標準製剤：トレリーフOD錠25mg		試験製剤：ゾニサミドOD錠 25mg TRE「KO」

験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い，各志願者本人の自由意思に基づく同意を文書により得た。

3) 治験デザインおよび投与方法

各試験とも，それぞれ被験者20名を，試験製剤先行群（水あり服用試験：A群，水なし服用試験：C群），標準製剤先行群（水あり服用試験：B群，水なし服用試験：D群）の各群10名の2群に無作為に割り付け，表2に示す治験デザインに従い，第Ⅰ期投薬日より第Ⅱ期投薬日まで28日間の休薬期間を設けた2剤2期のクロスオーバー法により実施した。なお，目標被験者数の設定にあたっては，寿製薬㈱で先行して実施したゾニサミド錠100mg EX「KO」の生物学的同等性試験データ⁴⁾より得られたゾニサミド100mg単回経口投与時における最高血漿中濃度（ C_{max} ）の対数変換値の被験者内変動（分散分析における個体内残差分散）をもとに設定した。これをもとに $\alpha = 0.10$ ，検出力80%以上でトレリーフOD錠25mgとゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」の生物学的同等性を検証するための必要被験者数を求めたところ，計算上では1群3例以上が必要と考えられた。以上の既知の情報に基づき，さらに統計解析結果の頑健性，中止・脱落例の発生等を考慮し，水あり服用試験，水なし服用試験ともに各1群10例（2群計20例）を目標被験者数として設定した。

治験薬投与前日より被験者を10時間以上絶食させた後，試験製剤1錠または標準製剤1錠（ゾニサミドとして25mg）を，水あり服用試験では水150mLとともに，水なし服用試験

では水なし（唾液）で，それぞれ経口投与した。治験薬投与前1時間から治験薬投与後4時間の薬物濃度測定用採血時点までは飲水（水あり服用試験の治験薬投与時を除く）を禁止した。また，治験薬投与前10時間から治験薬投与後4時間までは絶食とした。その後，被験者を治験薬投与後72時間の検査終了まで実施医療機関に滞在させ，安全性に問題ないことを確認した上で退院させた。被験者の入院期間は，各期の治験薬投与前日から治験薬投与後4日目までの4泊5日とし，各期の治験薬投与後7日目（投与後144時間）および11日目（投与後240時間），15日目（投与後336時間）に被験者を通院させ規定の採血および検査を行った。

4) 被験者の管理

第Ⅰ期治験薬投与前2週から第Ⅱ期治験薬投与後15日目の通院まで，治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止し，入院期間中は，飲食および嗜好品の摂取，姿勢および行動・運動等を制限し，通院期間中・休薬期間中にも節制するよう指導した。なお，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

第Ⅰ期および第Ⅱ期ともに，治験スケジュール表（表3）に従い，表4に示す観察・検査を実施した。

6) 採血時点および採血方法

薬物濃度測定用の採血は，各期とも投与前，投与後0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，72，144，240および336時間の計14時点とし，EDTA-2K処理した真空採血管を用い，前腕

表3 治験スケジュール（水あり服用試験, 水なし服用試験共通）

日程 \ 項目	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物濃度測定用採血	医師の診察	身長・体重・BMI	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	*C-SSRS評価	臨床検査 (血液・尿)	食事	入院・退院・通院	自覚症状調査	有害事象調査
スクリーニング検査	-	-4週以内	-	-	●	●	●	●		●		通院	↑	
投与前日	-	-			●				●	●	夕食	入院		
1日目 (投与日)	~10:00	投与前		●	●		●	●						
	10:00	0	●											↑
	10:30	0.5		●										
	11:00	1		●										
	12:00	2		●										
	14:00	4		●	●		●				昼食			
	16:00	6		●										
	18:00	8		●										
	22:00	12		●							夕食			
2日目	10:00	24		●	●		●							
3日目	10:00	48		●	●		●							
4日目	10:00	72		●	●		●	●	●	朝・昼・夕食	退院			
7日目	10:00	144		●	●		●				通院			
11日目	10:00	240		●	●		●				通院			
15日目	10:00	336		●	●		●	●	●		通院			

注1：食事は薬物濃度測定用採血，諸検査終了後に摂取

注2：投与前日～15日目は，第Ⅰ期，第Ⅱ期とも同様のスケジュールで実施

*：C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，投与前日のC-SSRS評価は第Ⅰ期のみ実施

静脈より採血した。採取した血液は冷却遠心分離（4℃，3000rpm×10分）後，血漿を保存容器に分取し，測定時まで凍結保存（-20℃以下）した。なお，薬物濃度測定用の採血時点は，標準製剤（トレリーフOD錠25mg）1錠を空腹時単回経口投与したときの薬物動態¹⁾〔最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）〔中央値（最小値-最大値）〕：8.0（1.0-12.0）hr（水あり服用），6.0（1.0-12.0）hr（水なし服用），消

失半減期（t_{1/2}）〔平均値±標準偏差〕：96.6±32.5hr（水あり服用），119.1±39.2hr（水なし服用）〕，ならびにゾニサミド錠100mg EX「KO」の生物学的同等性試験⁴⁾で得られた既知の情報〔試験製剤のT_{max}（平均値±標準偏差）：2.2±1.2hr，t_{1/2}（平均値±標準偏差）：104.2±37.5hr〕を参考とし，BE試験GLに準じて，投与直前に1点，C_{max}に達するまでに1点，C_{max}付近に2点，消失過程に3点の計7点以上で，

表4 観察・検査項目（水あり服用試験，水なし服用試験共通）

被験者背景 ^{*1}	年齢（同意取得日のもの），身長，体重，BMI	
医師の診察	健康状態，既往歴 ^{*2} ，現症 ^{*2} ，治験参加歴 ^{*2} ，献血歴 ^{*2} 等の調査 内科的診察（問診，聴診，触診，打診，視診等）	
理学的検査等	バイタルサイン〔体温（腋窩体温），血圧・脈拍数（安静臥位）〕 12誘導心電図（安静臥位） C-SSRS（コロンビア自殺評価スケール）評価	
臨床検査	血液学的検査	白血球数，白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球），赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数
	血液生化学的検査	総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH， γ -GTP，空腹時血糖，総コレステロール，中性脂肪，尿酸，尿素窒素，クレアチニン，CK，Na，K，Cl
	尿検査	定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，pH，潜血）
	尿中薬物検査 ^{*1}	フェンシクリジン類，ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，モルヒネ系麻薬，バルビツール酸類，三環系抗うつ剤および尿中コチニン検査
	感染症検査 ^{*1}	HBs抗原，HCV抗体，梅毒血清反応，HIV抗原・抗体

^{*1}：スクリーニング検査時のみ実施

^{*2}：スクリーニング検査時および第I期治験薬投与前のみ実施

最終サンプリング時間tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）が無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）の80%以上になると予測される時点を設定した。

7) 血漿中薬物濃度の測定

血漿中ゾニサミド濃度の測定は，LC-MS/MS（定量下限：5ng/mL）により，寿製薬（株）総合研究所 生物学研究室において行った。

8) 薬物動態の解析

各々の血漿中薬物濃度測定値からT_{max}，C_{max}，AUC₀₋₃₃₆，AUC_{0-∞}，消失速度定数（k_{el}），t_{1/2}，平均滞留時間（MRT）等の薬物動態パラメータを，モデルに依らない常法に従って算出した。算出された各薬物動態パラメータにつき，その対数変換値（T_{max}については未変換値）を用い2×2ラテン方格法による分散分析を行い，これに基づき両製剤の平均値の差とその90%信頼区間をそれぞれ算出した。なお，薬物動態パラメータはPhoenix WinNonlin[®]（Pharsight社製，バージョン8.1以降）のNon-compartmental Analysisを用いて算出し，生

物学的同等性を評価した。

9) 生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の血漿中ゾニサミド濃度に基づくAUC₀₋₃₃₆およびC_{max}を生物学的同等性評価パラメータ（主要評価項目）とした。BE試験GLにおいてゾニサミド製剤は「治療濃度域が狭い薬物を含む製剤」に該当し，生物学的同等性が確実に保証されなければ有効性や安全性の問題が生じる可能性が高いと考えられることから，生物学的同等性の判定基準として，①AUC₀₋₃₃₆およびC_{max}の試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，かつ②AUC₀₋₃₃₆およびC_{max}の試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の点推定値がlog(0.90)～log(1.11)の範囲内にあるとき，生物学的に同等であると判定することとした。また，参考パラメータ（副次評価項目）としてT_{max}，t_{1/2}，k_{el}，AUC_{0-∞}，MRTについて分散分析に基づく各対数変換値（T_{max}を除く）の平均値の差（点推定値）および検定

結果を提示し、検定結果に有意差が認められた場合は生物学的同等性の評価に及ぼす影響を考察した。

10) 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を対象とし、発現した有害事象の程度を1. 軽度, 2. 中等度, 3. 高度の3段階で, 重篤度を1. 非重篤, 2. 重篤の2段階で判定した。また, 治験薬との因果関係を1. 関連なし, 2. 関連ないともいえない, 3. 多分関連あり, 4. 明らかに関連ありの4段階で判定した。なお, 有害事象のうち, 治験薬との因果関係が否定されないものを副作用とした。

3. 治験結果

1) 水あり服用試験

(1)被験者

治験薬が投与された被験者20名のうち, 治験中止となった試験製剤先行群 (A群) の1名 (被験者識別コードA10) を除く19名を生物学的同等性の評価対象とし, 治験薬が投与されたすべての被験者を安全性の評価対象とした。被験者20名の年齢は20~38歳 [平均値±標準偏差 (以下同); 26.8±5.8歳], 体重は49.7~72.5kg (61.02±6.09kg), BMIは18.5~23.9kg/m² (21.00±1.50kg/m²) であった。

(2)薬物動態の解析結果

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中ゾニサミド濃度の推移を図1に, その平均濃度推移を図2に示す。また, 試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータを表5に示す。

試験製剤および標準製剤それぞれ1錠, ゾニサミドとして25mgを水とともに単回経口投与したときの血漿中ゾニサミド濃度より求めた薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は, AUC₀₋₃₃₆が17759.4±3134.8ng・hr/mLおよび18560.3±3124.1ng・hr/mL, C_{max}が140.0±23.6ng/mLおよび149.4±25.2ng/mL, T_{max}が8.4±7.3hrおよび10.5±7.8hr, t_{1/2}が98.3±21.8hrおよび99.0±16.3hr, k_{el}が0.00739±

0.00162hr⁻¹および0.00718±0.00120hr⁻¹, AUC_{0-∞}が19821.7±3771.3ng・hr/mLおよび20689.3±4084.5ng・hr/mL, MRTが141±29.3hrおよび140±23.2hrであった。なお, AUC₀₋₃₃₆のAUC_{0-∞}に対する比 (%) の平均値 (最小値~最大値) は, 試験製剤で90.0% (81.7~96.7%), 標準製剤で90.2% (83.3~96.7%) であり, すべての被験者で「AUC_{0-t}がAUC_{0-∞}の80%以上」を満たしていた。

(3)生物学的同等性の評価結果

同等性評価パラメータ (AUC₀₋₃₃₆およびC_{max}) の対数変換値の平均値の差 (点推定値) とその90%信頼区間を表6に示した。

同等性評価パラメータにおける両製剤の対数変換値の平均値の差の点推定値およびその[90%信頼区間]は, AUC₀₋₃₃₆でlog(0.9563) [log(0.9268)~log(0.9867)], C_{max}でlog(0.9370) [log(0.8953)~log(0.9806)] であり, 本治験において事前に設定した生物学的同等性成立のための2条件 [①両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲内である。②両製剤の対数変換値の平均値の差の点推定値がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内である] をAUC₀₋₃₃₆およびC_{max}ともに, いずれも満たしており, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

参考パラメータ (t_{1/2}, k_{el}, AUC_{0-∞}およびMRT) の対数変換値およびT_{max}の未変換値について分散分析を行った結果, AUC_{0-∞}において有意水準0.05で製剤に有意差が認められたが, AUC_{0-∞}の被験者内誤差の変動係数は0.052と非常に小さいことから, 試験精度が高いことにより僅かな差が有意な差として検出されたものと考えられ, さらに, AUC_{0-∞}の対数変換値の平均値の差 (点推定値) とその[90%信頼区間]はlog(0.9585) [log(0.9308)~log(0.9870)] であり, 生物学的同等性の判定基準の範囲内であったことより, 治療上の同等性を評価する上で問題となるものではないと考えられた (表7)。

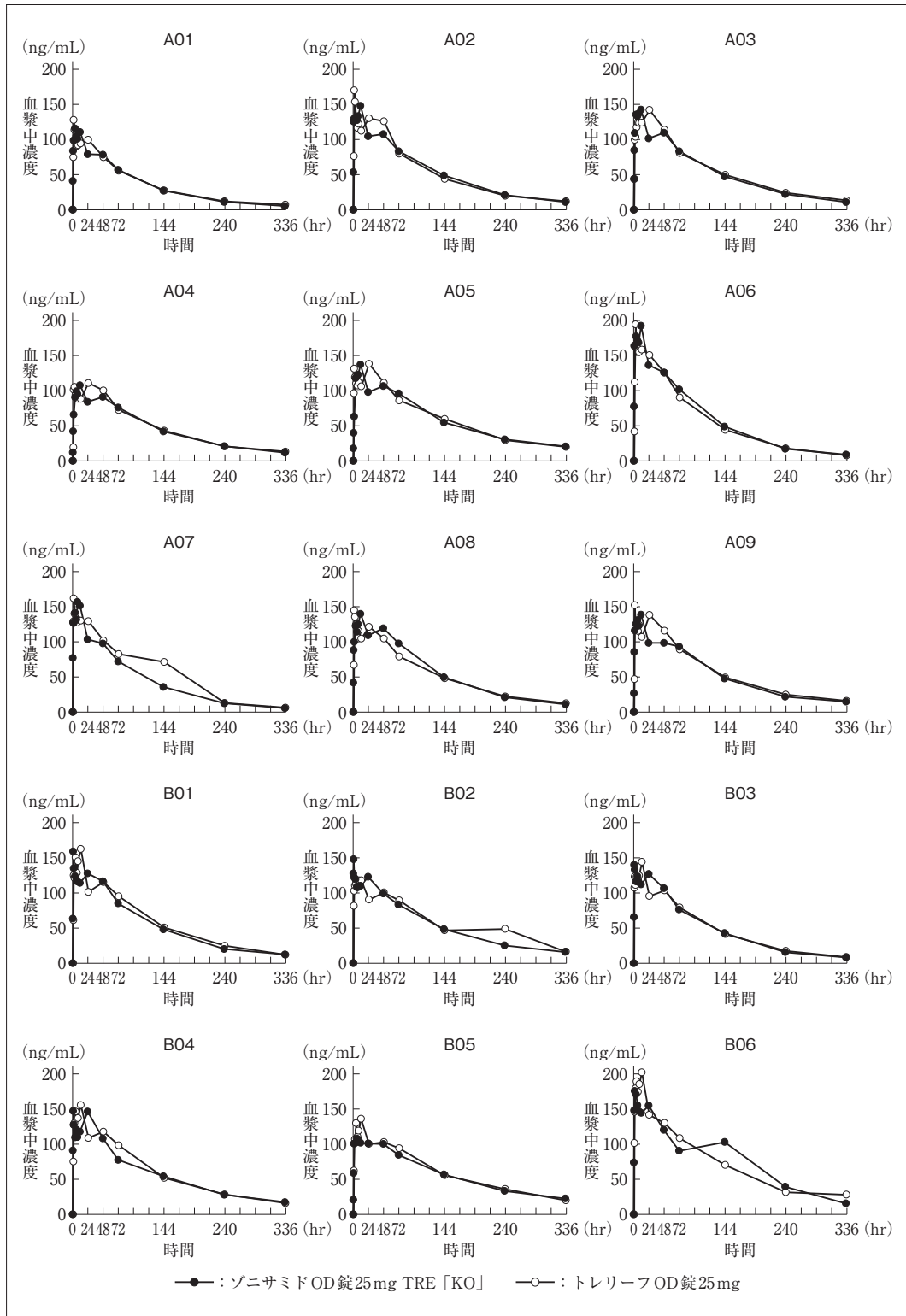


図1-(1) 各被験者の血漿中ゾニサミド濃度推移 (水あり服用試験)

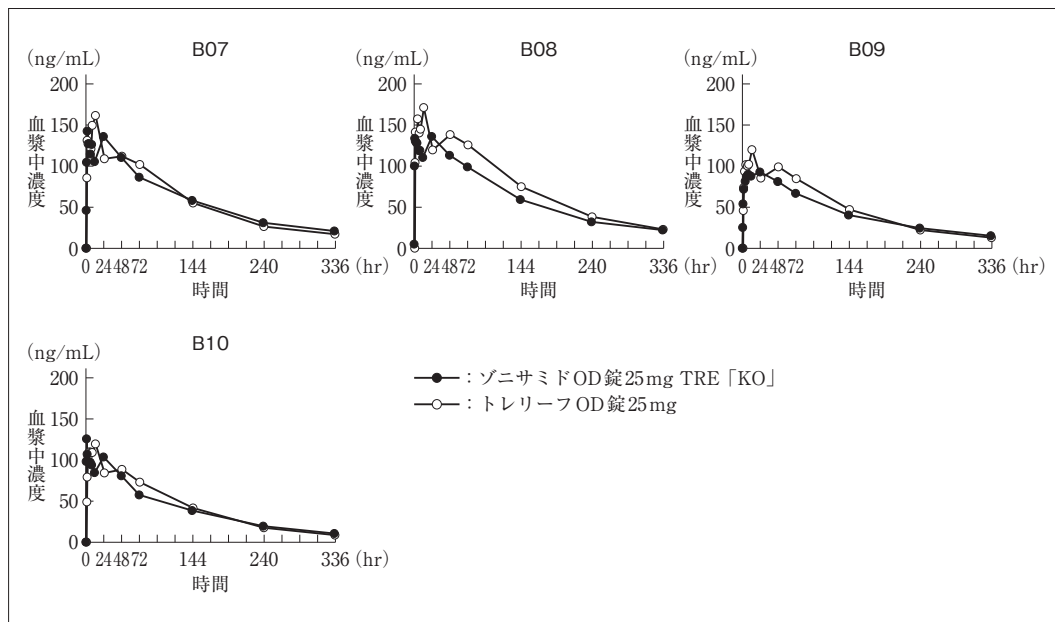


図1-(2) 各被験者の血漿中ゾニサミド濃度推移 (水あり服用試験)

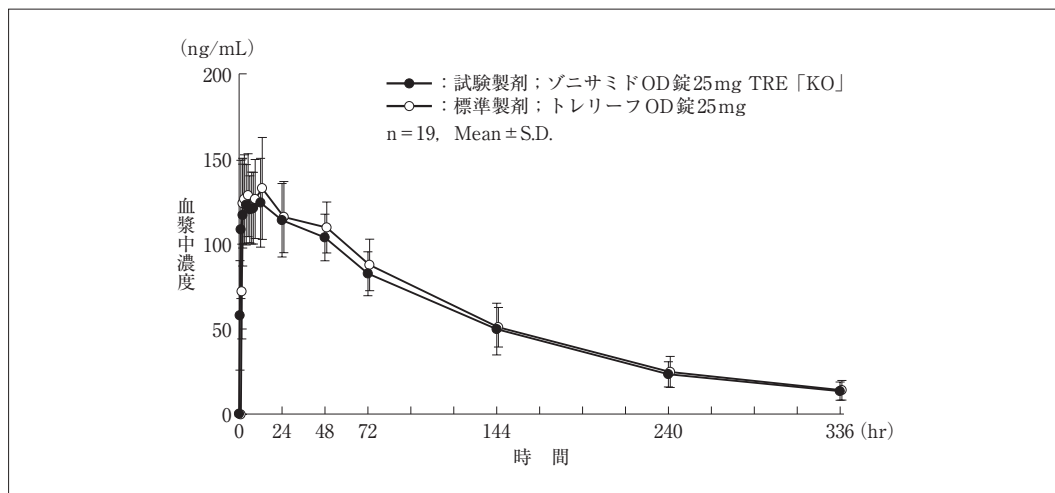


図2 試験製剤および標準製剤の血漿中ゾニサミド平均濃度推移 (水あり服用試験)

(4)安全性

治験薬の投与を受けた被験者(試験製剤20名, 標準製剤19名)のうち, 試験製剤投与時に1名(1件), 標準製剤投与時に1名(1件)の有害事象が認められた(表8)。

試験製剤投与時に認められた有害事象は「薬

疹の疑い」であり, 程度は中等度, 処置〔ボラミン[®]錠2mg, 1回1錠×2回(計4mg)投与〕あり, 治験の継続は中止, 回復が認められ, 治験薬との因果関係が否定されなかったため, 副作用と判断され, 治験中止となった有害事象(他の重要な有害事象)であった。

表5 試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータ（水あり服用試験）

薬物動態パラメータ	試験製剤 ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」	標準製剤 トレリーフOD錠25mg
AUC ₀₋₃₃₆ (ng・hr/mL)	17759.4 ± 3134.8	18560.3 ± 3124.1
C _{max} (ng/mL)	140.0 ± 23.6	149.4 ± 25.2
T _{max} (hr)	8.4 ± 7.3	10.5 ± 7.8
t _{1/2} (hr)	98.3 ± 21.8	99.0 ± 16.3
k _{el} (hr ⁻¹)	0.00739 ± 0.00162	0.00718 ± 0.00120
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	19821.7 ± 3771.3	20689.3 ± 4084.5
MRT (hr)	141 ± 29.3	140 ± 23.2
AUC ₀₋₃₃₆ /AUC _{0-∞} (%)	90.0 ± 4.7	90.2 ± 3.6

n = 19, 平均値 ± 標準偏差

表6 AUC₀₋₃₃₆, C_{max}の平均値の差とその90%信頼区間（水あり服用試験）

同等性評価パラメータ	平均値の差	
	点推定値	90%信頼区間
AUC ₀₋₃₃₆ (対数変換値)	log(0.9563)	log(0.9268) ~ log(0.9867)
C _{max} (対数変換値)	log(0.9370)	log(0.8953) ~ log(0.9806)

表7 参考パラメータの平均値の差および製剤間の検定結果（水あり服用試験）

参考パラメータ	T _{max} (未変換値)	t _{1/2} (対数変換値)	k _{el} (対数変換値)	AUC _{0-∞} (対数変換値)	MRT (対数変換値)
平均値の差 (点推定値)	0.8166	log(0.9800)	log(1.0204)	log(0.9585)	log(0.9996)
検定結果 (p値)	p = 0.4217	p = 0.6497	p = 0.6497	p = 0.0223	p = 0.9897

表8 有害事象の一覧（水あり服用試験）

被験者 番号	有害事象名	治験薬および 発現時期	重症度	重篤度	処置	転帰	治験の 継続	治験薬との 因果関係
A10	薬疹の疑い	試験製剤 第I期投与後32時間	中等度	非重篤	あり	回復	中止	多分関連あり
B04	血管迷走神経反射	標準製剤 第I期投与後1時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし

試験製剤：ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」

標準製剤：トレリーフOD錠25mg

また、標準製剤投与時に認められた有害事象は「血管迷走神経反射」であり、程度は軽度、処置なく回復し、治験は継続し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

死亡および重篤な有害事象に該当する事例は認められなかった。

その他、臨床検査、バイタルサインおよび12誘導心電図に異常変動は認められなかった。また、各期の投与後4日目（退院時）および投与後15日目に実施したC-SSRS評価では、治験薬が投与された全被験者において自殺念慮および自殺行動の発現は認められなかった。

2) 水なし服用試験

(1)被験者

治験薬が投与された被験者20名のうち、試験製剤先行投与群（C群）の3名（被験者識別コードC04, C06, C09）、標準製剤先行投与群（D群）の1名（被験者識別コードD05）の計4名が治験中止のため、また、試験製剤先行投与群の1名（被験者識別コードC01）は第Ⅱ期の治験薬投与前の血漿中にゾニサミドが検出されたため生物学的同等性評価は不採用となり、生物学的同等評価対象例は15名であった。また、治験薬が投与されたすべての被験者を安全性の評価対象とした。治験薬が投与された被験者20名の年齢は21～40歳〔平均値±標準偏差（以下同）；26.6±5.6歳〕、体重は51.1～76.7kg（63.21±8.31kg）、BMIは18.6～24.8kg/m²（21.13±2.10kg/m²）であった。

(2)薬物動態の解析結果

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中ゾニサミド濃度の推移を図3に、その平均濃度推移を図4に示す。また、試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータを表9に示す。

試験製剤および標準製剤それぞれ1錠、ゾニサミドとして25mgを水なし（唾液）で単回経口投与したときの血漿中ゾニサミド濃度より求めた薬物動態パラメータの平均値±標準偏差は、AUC₀₋₃₃₆が17213.7±4599.9ng・hr/

mLおよび18400.8±4562.4ng・hr/mL、C_{max}が140.8±36.3ng/mLおよび150.2±20.7ng/mL、T_{max}が6.5±5.1hrおよび8.1±5.0hr、t_{1/2}が96.4±15.6hrおよび95.7±26.1hr、k_{el}が0.00737±0.00120hr⁻¹および0.00774±0.00201hr⁻¹、AUC_{0-∞}が19082.7±5366.7ng・hr/mLおよび20433.2±5963.8ng・hr/mL、MRTが136±22.2hrおよび135±34.3hrであった。なお、AUC₀₋₃₃₆のAUC_{0-∞}に対する比（%）の平均値（最小値～最大値）は、試験製剤で90.6%（86.4～95.2%）、標準製剤で91.2%（81.8～97.0%）であり、すべての被験者で「AUC_{0-t}がAUC_{0-∞}の80%以上」を満たしていた。

(3)生物学的同等性の評価結果

同等性評価パラメータ（AUC₀₋₃₃₆およびC_{max}）の対数変換値の平均値の差（点推定値）とその90%信頼区間を表10に示した。

同等性評価パラメータにおける両製剤の対数変換値の平均値の差の点推定値およびその[90%信頼区間]は、AUC₀₋₃₃₆でlog(0.9436) [log(0.8970)～log(0.9925)]、C_{max}でlog(0.9524) [log(0.9124)～log(0.9942)]であり、本治験において事前に設定した生物学的同等性成立のための2条件（①両製剤の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内である。②両製剤の対数変換値の平均値の差の点推定値がlog(0.90)～log(1.11)の範囲内である）をAUC₀₋₃₃₆およびC_{max}ともに、いずれも満たしており、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定された。

参考パラメータ（t_{1/2}、k_{el}、AUC_{0-∞}およびMRT）の対数変換値およびT_{max}の未変換値について分散分析を行った結果、すべてのパラメータにおいて製剤間に有意差は認められなかった（表11）。

(4)安全性

治験薬の投与を受けた被験者（試験製剤20名、標準製剤18名）のうち、試験製剤投与時に1名（1件）、標準製剤投与時に1名（1件）の有害事象が認められた（表12）。

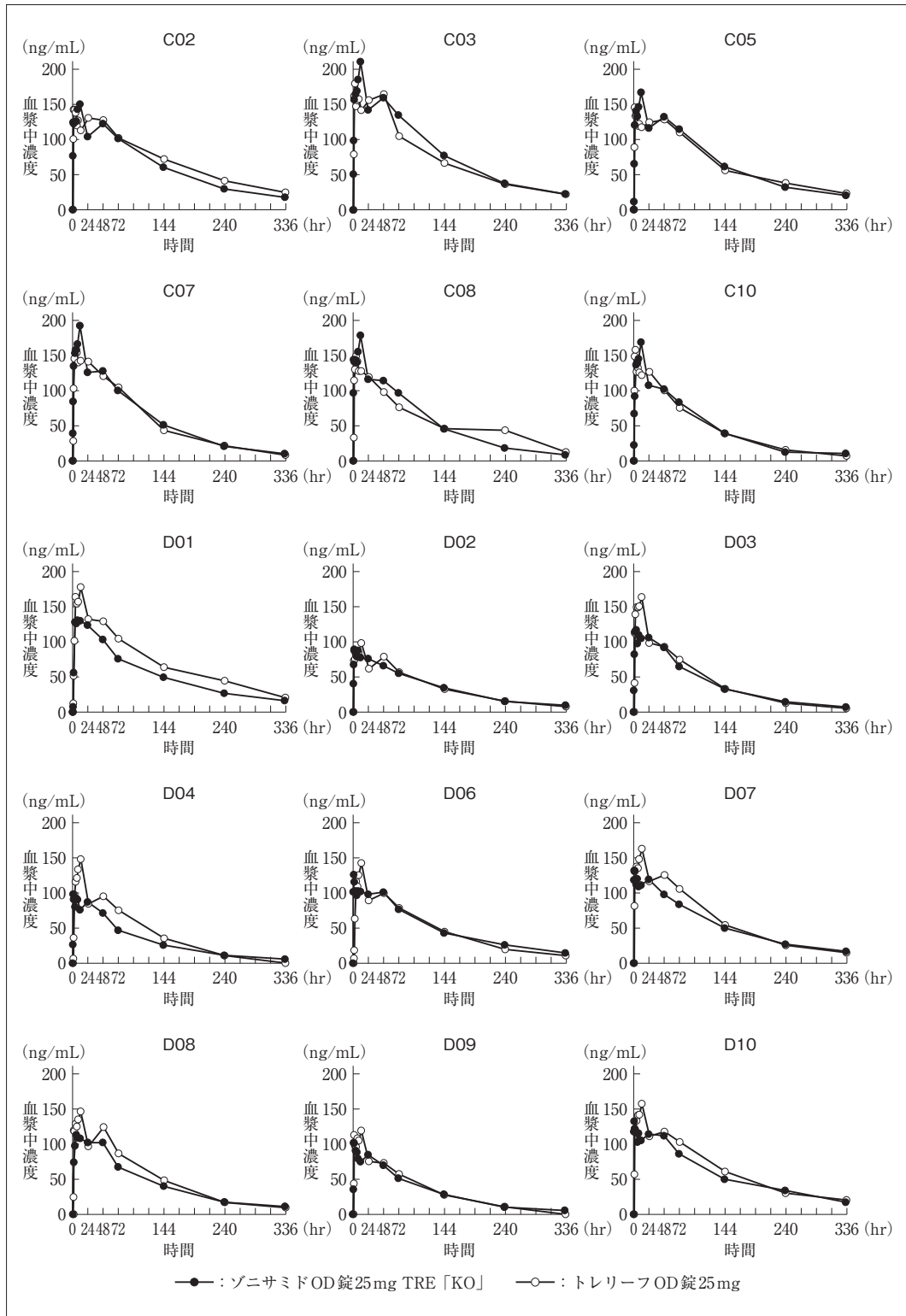


図3 各被験者の血漿中ゾニサミド濃度推移 (水なし服用試験)

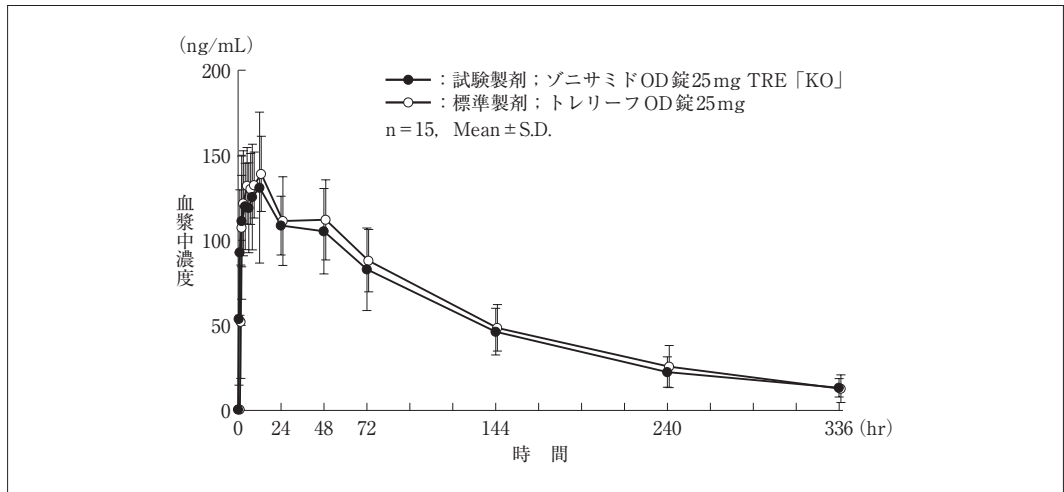


図4 試験製剤および標準製剤の血漿中ゾニサミド平均濃度推移 (水なし服用試験)

表9 試験製剤および標準製剤の各平均薬物動態パラメータ (水なし服用試験)

薬物動態パラメータ	試験製剤 ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」	標準製剤 トレリーフOD錠25mg
AUC ₀₋₃₃₆ (ng・hr/mL)	17213.7 ± 4599.9	18400.8 ± 4562.4
C _{max} (ng/mL)	140.8 ± 36.3	150.2 ± 20.7
T _{max} (hr)	6.5 ± 5.1	8.1 ± 5.0
t _{1/2} (hr)	96.4 ± 15.6	95.7 ± 26.1
k _{el} (hr ⁻¹)	0.00737 ± 0.00120	0.00774 ± 0.00201
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	19082.7 ± 5366.7	20433.2 ± 5963.8
MRT (hr)	136 ± 22.2	135 ± 34.3
AUC ₀₋₃₃₆ /AUC _{0-∞} (%)	90.6 ± 3.3	91.2 ± 4.8

n = 15, 平均値 ± 標準偏差

表10 AUC₀₋₃₃₆, C_{max}の平均値の差とその90%信頼区間 (水なし服用試験)

同等性評価パラメータ	平均値の差	
	点推定値	90%信頼区間
AUC ₀₋₃₃₆ (対数変換値)	log(0.9436)	log(0.8970) ~ log(0.9925)
C _{max} (対数変換値)	log(0.9524)	log(0.9124) ~ log(0.9942)

表11 参考パラメータの平均値の差および製剤間の検定結果（水なし服用試験）

参考パラメータ	T_{max} (未変換値)	$t_{1/2}$ (対数変換値)	k_{el} (対数変換値)	$AUC_{0-\infty}$ (対数変換値)	MRT (対数変換値)
平均値の差（点推定値）	1.0310	$\log(0.9978)$	$\log(1.0022)$	$\log(0.9434)$	$\log(0.9992)$
検定結果（ p 値）	$p=0.7119$	$p=0.9594$	$p=0.9594$	$p=0.0911$	$p=0.9819$

表12 有害事象の一覧（水なし服用試験）

被験者番号	有害事象名	治験薬および発現時期	重症度	重篤度	処置	転帰	治験の継続	治験薬との因果関係
C09	新型コロナウイルス感染	試験製剤 第I期投与後22時間	軽度	非重篤	なし	回復	中止	関連なし
D01	頭痛	標準製剤 第I期投与後13日20時間	軽度	非重篤	なし	回復	継続	関連なし

試験製剤：ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」

標準製剤：トレリーフOD錠25mg

試験製剤投与時に認められた有害事象は「新型コロナウイルス感染」であり、程度は軽度、処置なし、治験の継続は中止、回復が認められ、治験薬との因果関係は否定されたため副作用とは判断されなかったが、治験中止となった有害事象（他の重要な有害事象）であった。また、標準製剤投与時に認められた有害事象は「頭痛」であり、程度は軽度、処置なく回復し、治験は継続し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

死亡および重篤な有害事象に該当する事例は認められなかった。

その他、臨床検査、バイタルサインおよび12誘導心電図に異常変動は認められなかった。また、各期の投与後4日目（退院時）および投与後15日目に実施したC-SSRS評価では、治験薬が投与された全被験者において自殺念慮および自殺行動の発現は認められなかった。

4. 考察 I

ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」とトレリーフOD錠25mgの生物学的同等性を評価するため、BE試験GLに従い日本人健康成人男性を対象として2剤2期のクロスオーバー

法による生物学的同等性試験（「水あり服用試験」および「水なし服用試験」）を実施した。その結果、両試験ともに同等性評価パラメータである AUC_{0-336} および C_{max} の対数変換値における平均値の差の点推定値および90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たしていた。安全性においては、「水あり服用試験」において1件の副作用（試験製剤投与時に認められた「薬疹の疑い」）が認められたが、非重篤であり、ゾニサミド製剤で報告されている既知の副作用であった。また、両製剤で有害事象の発現に特定の傾向はみられず、臨床上、特段の問題となるものはなかった。以上より、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」は、トレリーフOD錠25mgと生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できるものと考えられた。

II ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」の生物学的同等性試験

1. 試験薬

試験製剤は、実生産ロットの1/10以上の

表 13 試験薬（試験製剤）

製剤名	ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」
製造元または製造販売元	寿製薬(株)
ロット番号	H06Z1
成分・含量・剤形	1錠中に日局ゾニサミドを50mg含有する円形の錠剤

表 14 溶出試験条件

試験法	ベッセル数	回転数 (回転/分)	試験液	サンプリング時間 (分)	試験液量 (mL)	試験液の温度 (℃)
日局溶出試験法 (パドル法)	n = 12	50	pH1.2	5, 10, 15, 30, 45, 60	900	37 ± 0.5
			pH3.0			
			pH6.8			
			水			
		100	pH6.8			

製造スケールで製造された表13のロットを用いた。標準製剤は、トレリーフOD錠25mgとヒトにおける生物学的同等性が確認された表1のゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」とした。

2. 生物学的同等性試験の方法

含量違いGLに従い、ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」について、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した。各試験条件において溶出挙動が同等性の判定基準に適合するとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。溶出試験条件を表14に示す。

3. 試験結果

試験製剤および標準製剤について実施した溶出試験の溶出率-時間曲線を図5に、両製剤の平均溶出率および最終比較時点における試験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差の最大値をそれぞれ表15および表16に示す。

パドル法50回転の試験液（pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水）については、標準製剤が15分から30分以内に平均85%以上溶出し、標準製剤

の平均溶出率が60%および85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲であった。パドル法100回転（pH6.8）については、標準製剤、試験製剤ともに15分以内に平均85%以上溶出した。

また、最終比較時点において、試験製剤の個々の溶出率に平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。

これらのことから、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」とゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」の溶出挙動は同等であると判断された。

4. 考察Ⅱ

含量違いGLに従い、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」を標準製剤とした溶出試験により、ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」の生物学的同等性を評価したところ、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等性の判定基準に適合していたことから、両製剤は生物学的に同等であり、含量違い製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証できるものと考えられた。

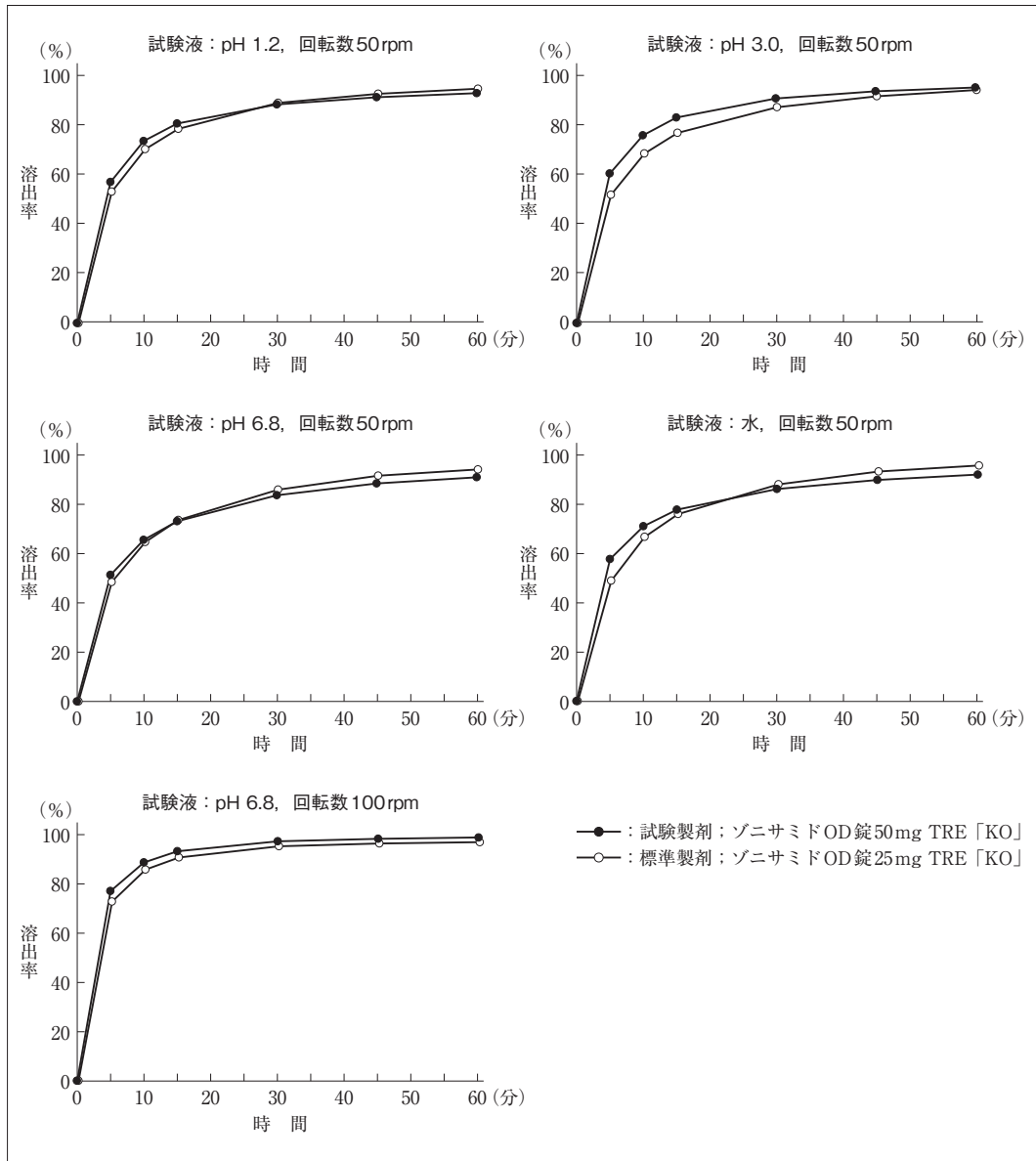


図5 試験製剤と標準製剤の溶出率-時間曲線

結語

ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」およびゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」の生物学的同等性試験を実施した。

BE試験GLに従い、ゾニサミドOD錠25mg

TRE「KO」について、トレリーフOD錠25mgを標準製剤とし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生物学的同等性試験（「水あり服用試験」および「水なし服用試験」）を実施した結果、いずれも生物学的同等性の判定基準に適合した。

表 15 試験製剤および標準製剤の平均溶出率

回転数 (回転/分)	試験液	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)		溶出率の差 (%)	同等性の 判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	5	57.0	53.0	4.0	*1	適合
		10	73.6	70.3	3.3		
		(60%付近)					
		15	80.6	78.5	2.1		
	pH3.0	30	88.3	89.0	0.7		
		(85%付近)					
		5	60.4	51.8	8.6		
		10	75.8	68.5	7.3		
	pH6.8	(60%付近)					
		30	83.0	76.9	6.1		
		(85%付近)					
	水	45	90.8	87.2	3.6		
(85%付近)							
10		65.6	64.7	0.9			
(60%付近)							
100	pH6.8	30	83.7	86.0	2.3		
		(85%付近)					
100	pH6.8	10	71.1	66.8	4.2	*2	適合
		(60%付近)					
		15	77.8	76.0	1.9		
		(85%付近)					
100	pH6.8	30	86.2	88.1	1.8	*2	適合
		(85%付近)					

平均溶出率の判定基準

*1：標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が約60%および85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、またはt2関数の値が50以上である。

*2：標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、または15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

表 16 最終比較時点における試験製剤の平均溶出率と個々の溶出率との差

回転数 (回転/分)	試験液	最終比較 時点 (分)	試験製剤の 平均溶出率 (%)	最小値～ 最大値 (%)	平均溶出率と 個々の溶出率との 差の最大値 (%)	同等性の判定基準	判定
50	pH1.2	30	88.3	86.1～90.1	2.2	標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	適合
	pH3.0	45	93.7	92.0～96.1	2.4		
	pH6.8	30	83.7	81.4～87.4	3.7		
	水	30	86.2	83.8～89.0	2.8		
100	pH6.8	15	93.3	88.0～95.1	5.3		

含量違いGLに従い、ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」について、トレリーフOD錠25mgとヒトにおける生物学的同等性が確認されたゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」を標準製剤とした溶出試験により生物学的同等性を評価した結果、溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

以上より、ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」とトレリーフOD錠25mg、ゾニサミドOD錠50mg TRE「KO」とトレリーフOD錠50mgは生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できるものと考えられた。

利益相反

ゾニサミドOD錠25mg TRE「KO」の生物学的同等性試験は、寿製薬(株)の資金提供の下、寿製薬(株)からの委託により契約を締結した上で、医療法人社団 成守会 成守会クリニックで実施した。沖 守および萩原伸一郎においては本論文内容に開示すべき利益相反はない。嶋田大輝、小出智和および池田誠一郎は寿製薬(株)の社員である。

引用文献

- 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) ゾニサミドの脳内ドパミンレベル増加作用及びMAO阻害作用 (トレリーフ錠: 2009年1月21日承認, 申請資料概要2.6.2.2)
- 3) ゾニサミドのチャネル阻害作用 (トレリーフ錠・OD錠: 2018年7月2日承認, 申請資料概要2.6.2.2)
- 4) 寿製薬株式会社. ゾニサミド錠100mg EX「KO」医薬品添付文書, 2023年9月改訂 (第1版).
- 5) 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について (令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号). 別紙1. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン.
- 6) 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について (令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号). 別紙2. 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.
- 7) 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日付厚生省令第28号).

(受理日: 2024年2月14日)