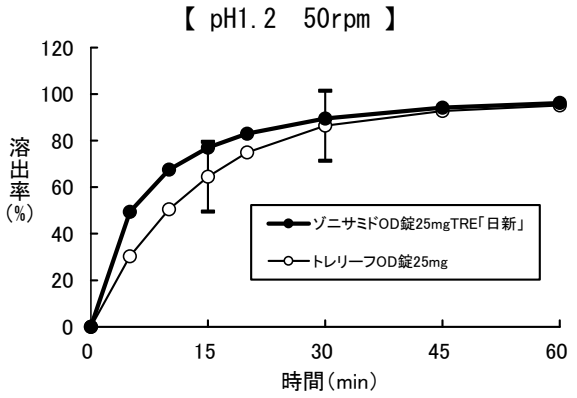
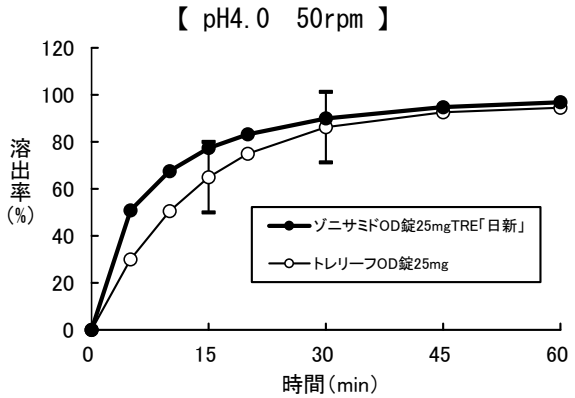
ゾニサミドOD錠25mgTRE「日新」の生物学的同等性に関する資料

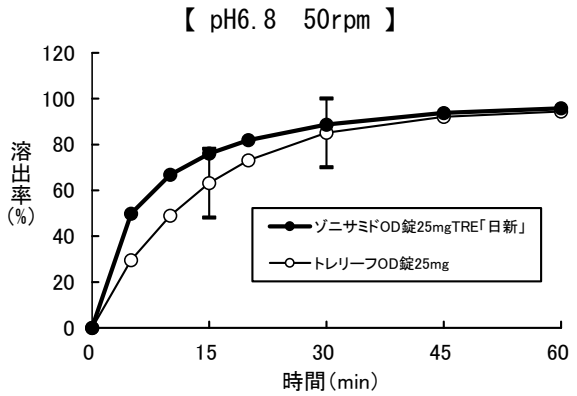
日新製薬株式会社

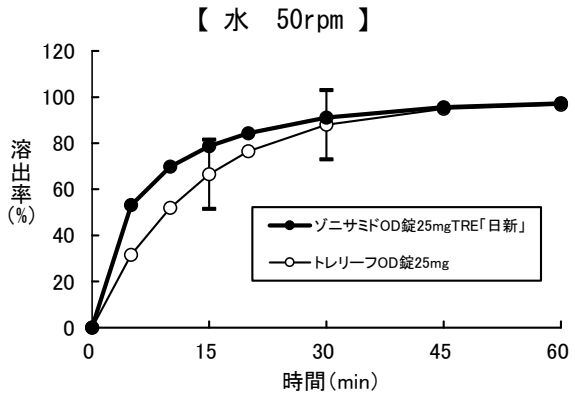
１．溶出挙動の類似性

ゾニサミドOD錠25mgTRE「日新」（試験製剤）及びトレリーフOD錠25mg（標準製剤）のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン　４．溶出挙動の類似性の判定」に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。









回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
	pH4.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
	pH6.8	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲にあった。
パドル法 100rpm	実施すべき試験液性（pH6.8）において、パドル法、50rpmの溶出試験で、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出したため、試験を省略した。	

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲を ⊕ で示す。

2．血漿中濃度比較試験

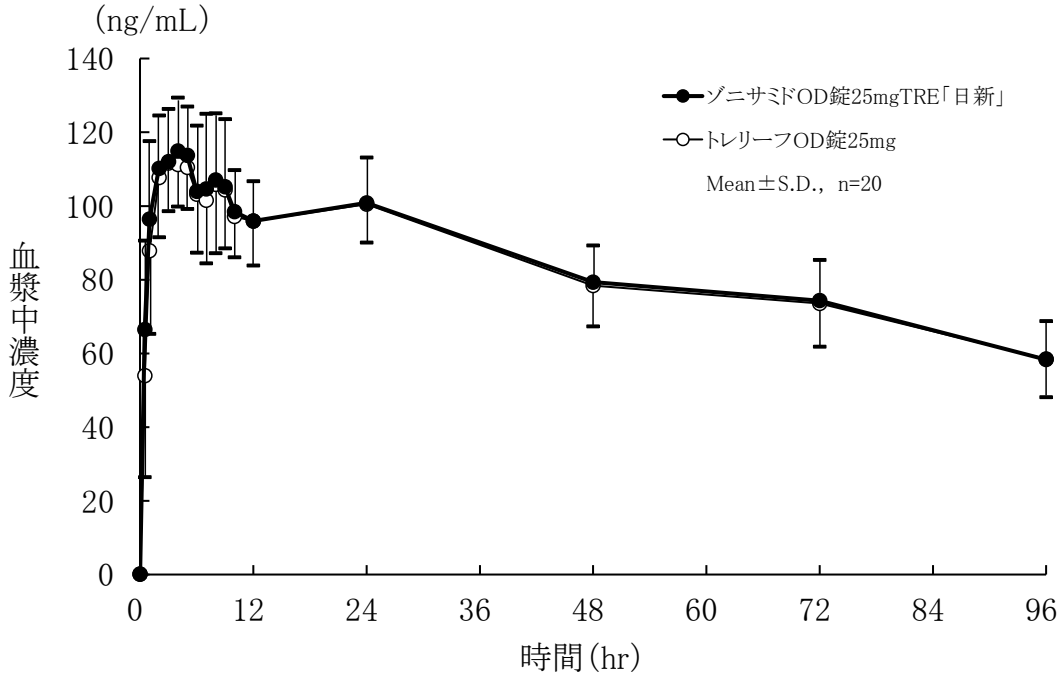
ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「日新」とトレリーフ OD 錠 25mg（標準製剤）の血漿中薬物濃度を指標とし、生物学的同等性試験を実施した。ゾニサミドは治療濃度域が狭い薬物であり、他の薬物と比較して標準製剤との薬剤間差が有効性や安全性に与える影響は大きいと考えられ、生物学的同等性試験についてもより厳格に評価する必要があると判断し、対数値の平均値の差の 90％信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、且つ、対数値の平均値の差（薬剤間差）が log(0.90)～log(1.11)の範囲内であるとき、生物学的に同等と判定することとした。

2-1．水で服用

健康成人男子 20 名に、ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「日新」及びトレリーフ OD 錠 25mg を、それぞれ 1 錠（ゾニサミドとして 25mg）絶食時単回経口投与（水 150mL で服用）し、35 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、ゾニサミドの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 Tmax はゾニサミド OD 錠 25mgTRE「日新」が 4.9 時間、トレリーフ OD 錠 25mg が 5.5 時間で、最高血漿中濃度Cmax はそれぞれ 117.81ng/mL、116.06ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 109.1 時間、136.7 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の 90％信頼区間は、0～96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}96}$ が log(0.9971)～log(1.0215)、Cmax が log(0.9955)～log(1.0298)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、且つ、対数値の平均値の差（薬剤間差）は、$AUC_{0\text{-}96}$ が log(1.0092)、Cmax が log(1.0125)であり、log(0.90)～log(1.11)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度(ng/mL)																	$AUC_{0\text{-}96}$	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	7 hr	8 hr	9 hr	10 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	(ng･hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
ゾニサミドOD錠25mgTRE「日新」	0.15	66.46	96.46	110.22	112.05	114.93	113.71	103.98	104.61	107.03	105.24	98.44	95.93	100.85	79.35	74.33	58.32	8000.18	117.81	4.9	109.1
±S.D.	0.46	24.12	21.13	14.36	14.24	14.45	13.25	17.83	20.40	18.12	18.30	11.27	10.81	12.28	9.91	11.03	10.20	930.73	15.24	2.3	28.4
トレリーフOD錠25mg	0.07	53.99	87.88	107.69	111.62	111.27	110.45	103.18	101.58	105.89	104.39	97.12	95.89	100.47	78.42	73.53	58.48	7922.96	116.06	5.5	136.7
±S.D.	0.30	27.56	22.58	16.19	13.06	11.44	11.28	15.85	17.13	18.72	15.90	11.04	12.04	10.38	11.12	11.72	10.28	888.57	12.21	2.9	102.5

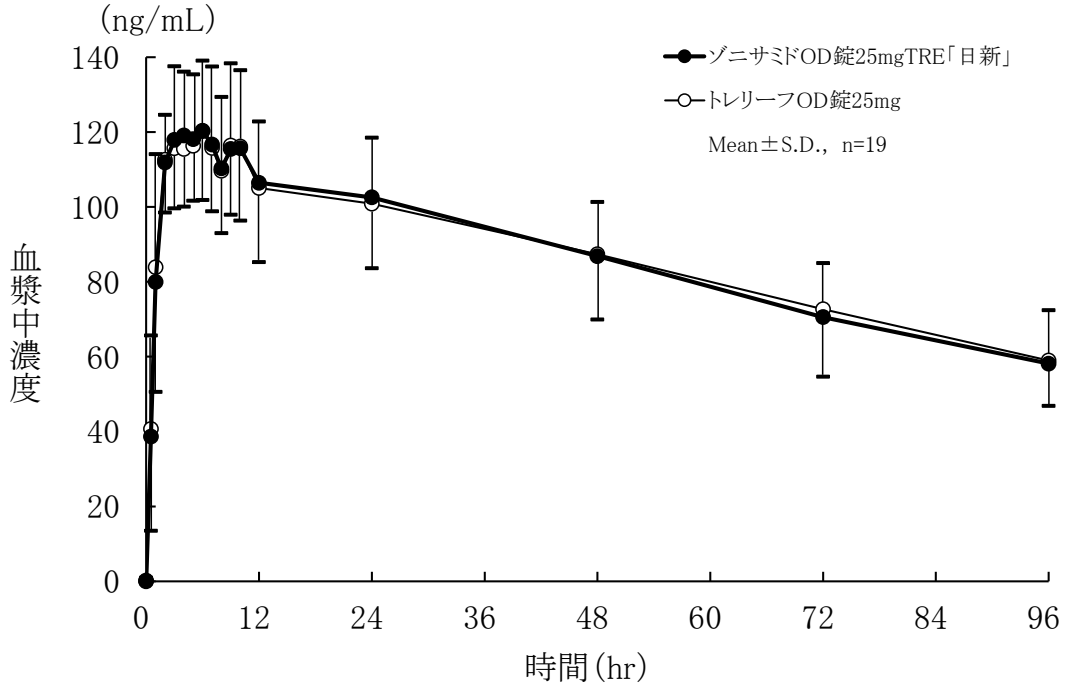
(n=20)

2-2．水なしで服用

健康成人男子 19 名に、ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「日新」及びトレリーフ OD 錠 25mg を、それぞれ 1 錠（ゾニサミドとして 25mg）絶食時単回経口投与（水なしで服用）し、35 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、ゾニサミドの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 Tmax はゾニサミド OD 錠 25mgTRE「日新」が 6.9 時間、トレリーフ OD 錠 25mg が 6.8 時間で、最高血漿中濃度 Cmax はそれぞれ 126.62ng/mL、126.89ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 86.4 時間、90.9 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに統計解析を行った結果、対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、0～96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}96}$ が log(0.9763)～log(1.0191)、Cmax が log(0.9795)～log(1.0167)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、且つ、対数値の平均値の差（薬剤間差）は、$AUC_{0\text{-}96}$ が log(0.9975)、Cmax が log(0.9979)であり、log(0.90)～log(1.11)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度(ng/mL)																	$AUC_{0\text{-}96}$	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
	0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	7 hr	8 hr	9 hr	10 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	(ng･hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
ゾニサミドOD錠25mgTRE「日新」	0.18	38.64	79.93	111.89	117.88	119.06	118.10	120.30	116.64	110.27	115.47	115.65	106.45	102.55	86.85	70.54	58.14	8248.61	126.62	6.9	86.4
±S.D.	0.79	25.14	29.37	13.37	19.66	17.07	17.28	18.79	20.88	19.11	17.57	19.28	16.34	15.94	16.96	15.89	11.27	1398.97	18.54	2.9	18.2
トレリーフOD錠25mg	0.00	40.70	83.86	112.59	115.70	115.47	116.35	120.26	115.73	109.63	116.41	116.13	105.05	100.89	87.36	72.69	58.95	8279.61	126.89	6.8	90.9
±S.D.	0.00	24.93	30.27	11.97	16.06	15.41	14.70	18.41	16.92	16.63	21.91	20.40	19.76	17.27	13.96	12.32	13.49	1331.68	17.31	3.0	18.8

(n=19)

3．まとめ

ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「日新」とトレリーフ OD 錠 25mg は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。

2024 年 2 月作成