

生物学的同等性試験

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ニプロ」

(パーキンソン病治療薬・レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬(レボドパ賦活剤))

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- 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日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号及び令和2年3月19日一部改正 薬生薬審発0319第1号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: ゾニサミドOD錠25mgTRE「ニプロ」
 (1錠中にゾニサミド25mg 含有)

標準製剤: トレリーフOD錠25mg
 (1錠中にゾニサミド25mg 含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900mL	37±0.5°C	1錠/1ベッセル
		pH 4.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 6.8			

2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった	適
pH 4.0 (50 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった	適
pH 6.8 (50 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった	適
水 (50 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった	適
pH 6.8 (100 rpm)	15~30分に平均85%以上溶出した	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な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±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上であった	適

同等性試験ガイドラインに従ってゾニサミドOD錠25mgTRE「ニプロ」と標準製剤(トレリーフOD錠25mg)の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

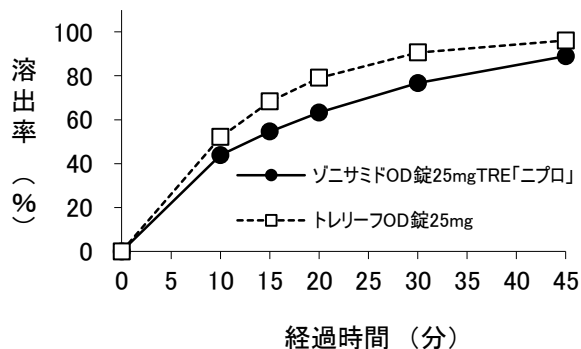


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

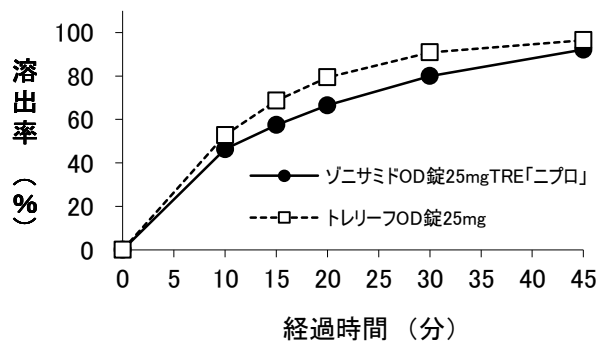


図1-2 試験液:pH 4.0 (50 rpm)

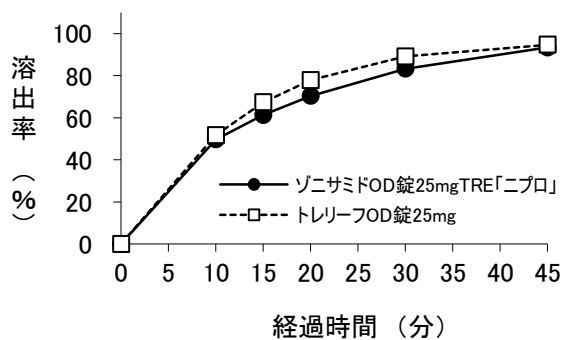


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

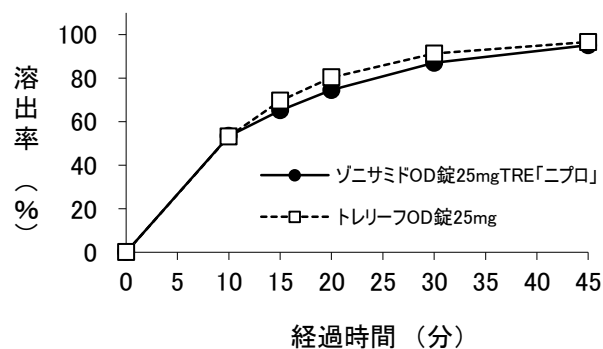


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

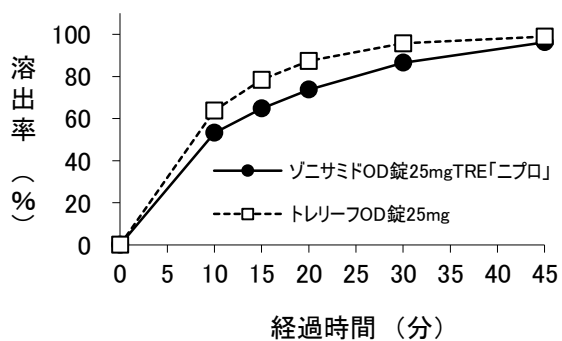


図1-5 試験液:pH 6.8 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (水あり投与 n=22、水なし投与 n=23)	
試験製剤	ゾニサミドOD錠25mgTRE「ニプロ」:	1錠
標準製剤	トレリーフOD錠25mg:	1錠
投与量	ゾニサミドとして25mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 35日間以上)	
	水あり投与試験: 試験製剤または標準製剤を、10時間以上絶食後、水150mLと共に単回経口投与した。 水なし投与試験: 試験製剤または標準製剤を、10時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに1分以内に単回経口投与した。	
採血時間	0、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、144hr	
測定対象物質	ゾニサミド	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.)

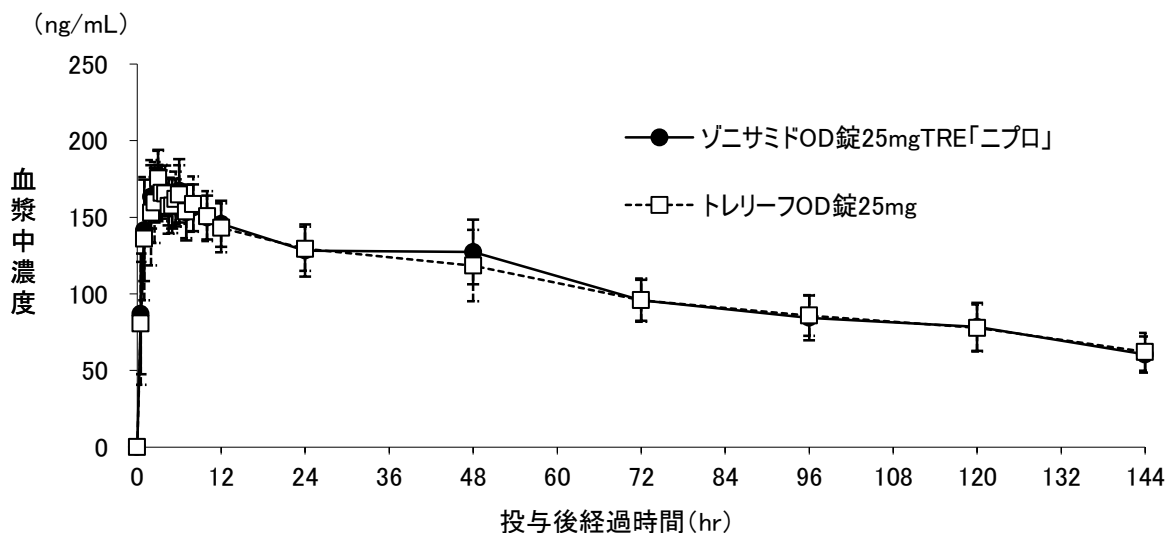


図2-1 血漿中ゾニサミド濃度推移
 (水あり、n=22)

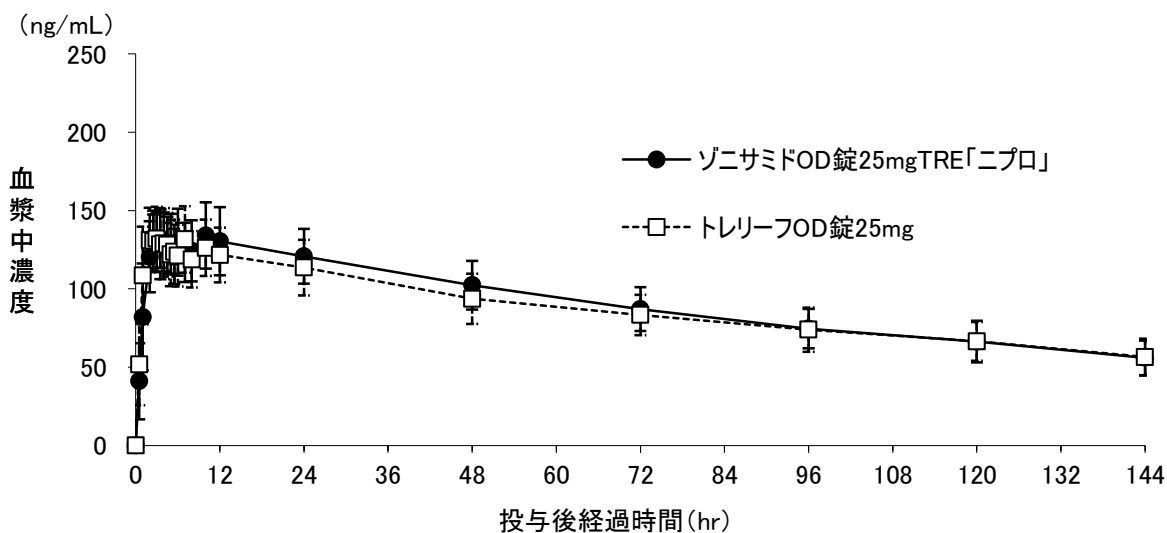


図2-2 血漿中ゾニサミド濃度推移
 (水なし、n=23)

(2)統計解析

表1 薬物動態パラメータ

投与条件		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→144hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり (n=22)	試験製剤	14979.03±1837.83	178.40±17.55	3.4±1.3	99.9±28.8
	標準製剤	14793.55±1843.39	176.48±17.55	3.5±1.0	104.8±30.9
水なし (n=23)	試験製剤	12980.72±1951.58	138.20±20.69	5.9±3.5	111.2±18.0
	標準製剤	12495.33±1895.16	138.16±21.26	6.0±3.7	125.8±28.4

(Mean±S.D.)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

投与条件	平均値の差の90%信頼区間		判定
水あり (n=22)	AUC _{0→144hr}	log(0.9852) ~ log(1.0337)	適
	Cmax	log(0.9971) ~ log(1.0271)	適
水なし (n=23)	AUC _{0→144hr}	log(1.0185) ~ log(1.0574)	適
	Cmax	log(0.9775) ~ log(1.0173)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→144hr}及びCmax)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。