2024年6月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号：871169

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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）
ゾニサミド口腔内崩壊錠

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」

パーキンソン病治療薬（レボドパ賦活剤）
ゾニサミド口腔内崩壊錠

ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」

ZONISAMIDE OD TABLETS TRE

剤形	素錠（口腔内崩壊錠）			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」：1錠中 日局 ゾニサミド25mg含有 ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」：1錠中 日局 ゾニサミド50mg含有			
一般名	和　名：ゾニサミド（JAN） 洋　名：Zonisamide（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
	OD錠25mg	2024年2月15日	2024年6月14日	2024年6月14日
	OD錠50mg	2024年2月15日	2024年6月14日	2024年6月14日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	発　売　元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社　医薬情報部 0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://zensei-med.jp/			

本IFは2024年6月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの

原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目……1
1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6. RMP の概要……1

II. 名称に関する項目……2
1. 販売名……2
2. 一般名……2
3. 構造式又は示性式……2
4. 分子式及び分子量……2
5. 化学名（命名法）又は本質……2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……2

III. 有効成分に関する項目……3
1. 物理化学的性質……3
2. 有効成分の各種条件下における安定性……3
3. 有効成分の確認試験法、定量法……3

IV. 製剤に関する項目……4
1. 剤形……4
2. 製剤の組成……4
3. 添付溶解液の組成及び容量……5
4. 力価……5
5. 混入する可能性のある夾雑物……5
6. 製剤の各種条件下における安定性……5
7. 調製法及び溶解後の安定性……7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9. 溶出性……7
10. 容器・包装……11
11. 別途提供される資材類……12
12. その他……12

V. 治療に関する項目……13
1. 効能又は効果……13
2. 効能又は効果に関連する注意……13
3. 用法及び用量……13
4. 用法及び用量に関連する注意……13
5. 臨床成績……13

VI. 薬効薬理に関する項目……16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……16
2. 薬理作用……16

VII. 薬物動態に関する項目……17
1. 血中濃度の推移……17
2. 薬物速度論的パラメータ……19
3. 母集団（ポピュレーション）解析……19
4. 吸収……19
5. 分布……19
6. 代謝……20
7. 排泄……20
8. トランスポーターに関する情報……20
9. 透析等による除去率……20
10. 特定の背景を有する患者……21
11. その他……21

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……22
1. 警告内容とその理由……22
2. 禁忌内容とその理由……22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……22
5. 重要な基本的注意とその理由……22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……22
7. 相互作用……23
8. 副作用……24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……26
10. 過量投与……26
11. 適用上の注意……26
12. その他の注意……26

IX. 非臨床試験に関する項目……28
1. 薬理試験……28
2. 毒性試験……28

X. 管理的事項に関する項目……29
1. 規制区分……29
2. 有効期間……29
3. 包装状態での貯法……29
4. 取扱い上の注意……29
5. 患者向け資材……29
6. 同一成分・同効薬……29
7. 国際誕生年月日……29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……29
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……29
11. 再審査期間……29
12. 投薬期間制限に関する情報……29
13. 各種コード……30
14. 保険給付上の注意……30

XI. 文献……31
1. 引用文献……31
2. その他の参考文献……31

XII. 参考資料……32
1. 主な外国での発売状況……32
2. 海外における臨床支援情報……32

XIII. 備考……33
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……33
2. その他の関連資料……34

略 語 表

略語	略語内容
6-OHDA	6-Hydroxydopamine 6-ヒドロキシドパミン
Ae	Amount of drug excreted into urine 尿中排泄率
ALP	Alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-96}	Area under the concentration-time curve from zero to 96 hr 投与0時から96時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\rightarrow144)}$	Area under the concentration-time curve from zero to 144 hr 投与0時から144時間までの濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen 血中尿素窒素
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
CLr	Renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration 最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450 シトクロムP450
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HHV-6	Human herpesvirus-6 ヒトヘルペスウイルス6
IgA	Immunoglobulin A 免疫グロブリンA
IgG	Immunoglobulin G 免疫グロブリンG
LD_{50}	Lethal dose 50 半数致死量
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
MAO	Monoamine oxidase モノアミン酸化酵素
MMRM	Mixed model for repeated measures
OD	Orally disintegrating 口腔内崩壊
PTP	Press through package
RMP	Risk management plan 医薬品リスク管理計画

略語	略語内容
S.D.	Standard deviation 標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life 消失半減期
T_{max}	Time to maximum concentration 最高血中濃度到達時間
UPDRS	Unified parkinson's disease rating scale パーキンソン病の臨床評価に用いられている評価尺度

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾニサミドは抗てんかん薬として開発され、本邦では1989年3月に製造販売が承認された。その後、2009年1月にパーキンソニズム治療薬として製造販売が承認され、2018年7月にレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬としても承認された。

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」・50mgTRE「ZE」は全星薬品工業が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の後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2024年2月に承認を取得、2024年6月に上市した。なお、本剤はトレリーフOD錠の後発医薬品であることから、販売名にTREを明記している。

また、本剤は、ニプロ株式会社、第一三共エスファ株式会社、全星薬品工業株式会社の3社が後発医薬品として共同開発を行い、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) ゾニサミドを有効成分とした、25mg製剤は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、50mg製剤はパーキンソン病治療薬である。

(2) 重大な副作用として、悪性症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、過敏症症候群、再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆、血小板減少、急性腎障害、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、腎・尿路結石、発汗減少に伴う熱中症、幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状が報告されている。（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 水あり、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠である。（「Ⅶ.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(2) 原薬の苦味を二重にマスキングした製剤である。

(3) 口腔内のざらつき感を抑える工夫をしている。

(4) 識別性を考え、錠剤両面に成分名、剤形、含量を印字している。

(5) PTPシート裏面には、1錠ごとに製品名、含量、GS1コードを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」
ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」

(2) 洋名

ZONISAMIDE OD TABLETS 25mg TRE「ZE」
ZONISAMIDE OD TABLETS 50mg TRE「ZE」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋含量＋TRE＋屋号より命名した
（TRE：先発医薬品トレリーフOD錠の後発医薬品であることを示す）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ゾニサミド（JAN）

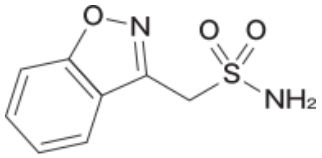
(2) 洋名（命名法）

Zonisamide（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_8H_8N_2O_3S$
分子量：212.23

5. 化学名（命名法）又は本質

1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：164～168℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「ゾニサミド」の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

日局「ゾニサミド」の定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

錠剤：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」	ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」
性状	色調	白色～帯黄白色	微黄白色～淡黄白色
	剤形	素錠（口腔内崩壊錠）	割線入り素錠（口腔内崩壊錠）
外形			
規格	錠径（mm）	8.0	10.5
	厚み（mm）	3.2	3.8
	重量（mg）	190	380
本体表示		ゾニサミド OD ZE 25 TRE	ゾニサミド OD ZE 50 TRE

(3) 識別コード

	販売名		ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」	ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」
	本体		ゾニサミド OD ZE 25 TRE	ゾニサミド OD ZE 50 TRE
包材（PTP）	表	色調	無色透明／ピンク	無色透明／銀色
		耳	ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」	ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」
		シート	ゾニサミドOD／25／OD	ゾニサミドOD／50／OD
	裏	色調	白色	白色
		耳	ZONISAMIDE OD TABLETS 25mg TRE「ZE」	ZONISAMIDE OD TABLETS 50mg TRE「ZE」
		シート	ゾニサミドOD TRE「ZE」／25mg／口腔内崩壊錠／プラマーク／取り出しケアマーク／GS1コード	ゾニサミドOD TRE「ZE」／50mg／口腔内崩壊錠／プラマーク／取り出しケアマーク／GS1コード

(4) 製剤の物性

硬度：OD錠25mg　平均値　45N以上
　　OD錠50mg　平均値　65N以上

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」	ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」
成分・分量 （1錠中）	日局 ゾニサミド 25mg	日局 ゾニサミド 50mg
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、結晶セルロース、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、結晶セルロース、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」[1)]

包装形態：PTP包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±2℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1箇月	3箇月	6箇月
性状（白色～帯黄白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー）	適合	－	－	適合
製剤均一性　含量均一性試験	適合	－	－	適合
崩壊性（1分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.3～100.5	98.5～99.8	98.9～100.1	99.4～100.0

1ロット n=3 または n=1　3ロット

ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」[2)]

包装形態：PTP包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±2℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1箇月	3箇月	6箇月
性状（微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー）	適合	－	－	適合
製剤均一性　含量均一性試験	適合	－	－	適合
崩壊性（1分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.7～100.1	98.7～100.2	99.1～100.6	98.9～100.7

1ロット n=3 または n=1　3ロット

(2) 無包装状態での安定性試験

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」[3)]

保存条件		試験項目	開始時	1箇月	3箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（白色～帯黄白色の素錠）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	19.69～22.82	20.50～21.98	21.29～22.37
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.3	99.4	99.0
		硬度*（N）（45N以上）	78	87	91
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（白色～帯黄白色の素錠）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	19.69～22.82	23.98～25.86	22.57～24.66
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.3	99.1	98.8
		硬度*（N）（45N以上）	78	60	52

保存条件		試験項目	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
光	2000lx 開放	性状（白色～帯黄白色の素錠）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	19.69～22.82	21.44～22.68	25.05～26.30
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.3	99.1	98.7

＊：参考値

ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」[4)]

保存条件		試験項目	開始時	1箇月	3箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	25.06～28.24	24.07～25.75	25.77～27.60
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.1	99.8	100.1
		硬度*（N）（65N以上）	111	116	125
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	25.06～28.24	31.36～32.56	26.14～27.90
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.1	99.3	99.4
		硬度*（N）（65N以上）	111	78	77

保存条件		試験項目	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
光	2000lx 開放	性状（微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	25.06～28.24	30.84～32.18	28.94～30.23
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.1	99.4	99.5

＊：参考値

(3) 錠剤分割後の安定性試験

ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」[5)]

保存条件		試験項目	開始時	1箇月	3箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状(微黄白色～淡黄白色の半割の素錠)	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	13.76～15.18	17.90～20.58	18.19～22.56
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.7	99.6	100.4
		硬度*（N）	77	91	99
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状(微黄白色～淡黄白色の半割の素錠)	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	13.76～15.18	21.29～23.84	20.42～21.80
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.7	99.8	99.7
		硬度*（N）	77	69	66

保存条件		試験項目	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
光	2000lx 開放	性状(微黄白色～淡黄白色の半割の素錠)	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（秒）（1分以内）	13.76～15.18	20.81～22.18	21.52～22.81
		溶出性（30分78%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.7	99.6	99.0

＊：参考値（ピルカッターにより分割した半錠品）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法の「溶出性」に対する適合性

溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回 転 数：50rpm

試 験 液：水

試験液量：900mL

測 定 法：紫外可視吸光度測定法（測定波長：285nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した[6),7)]。

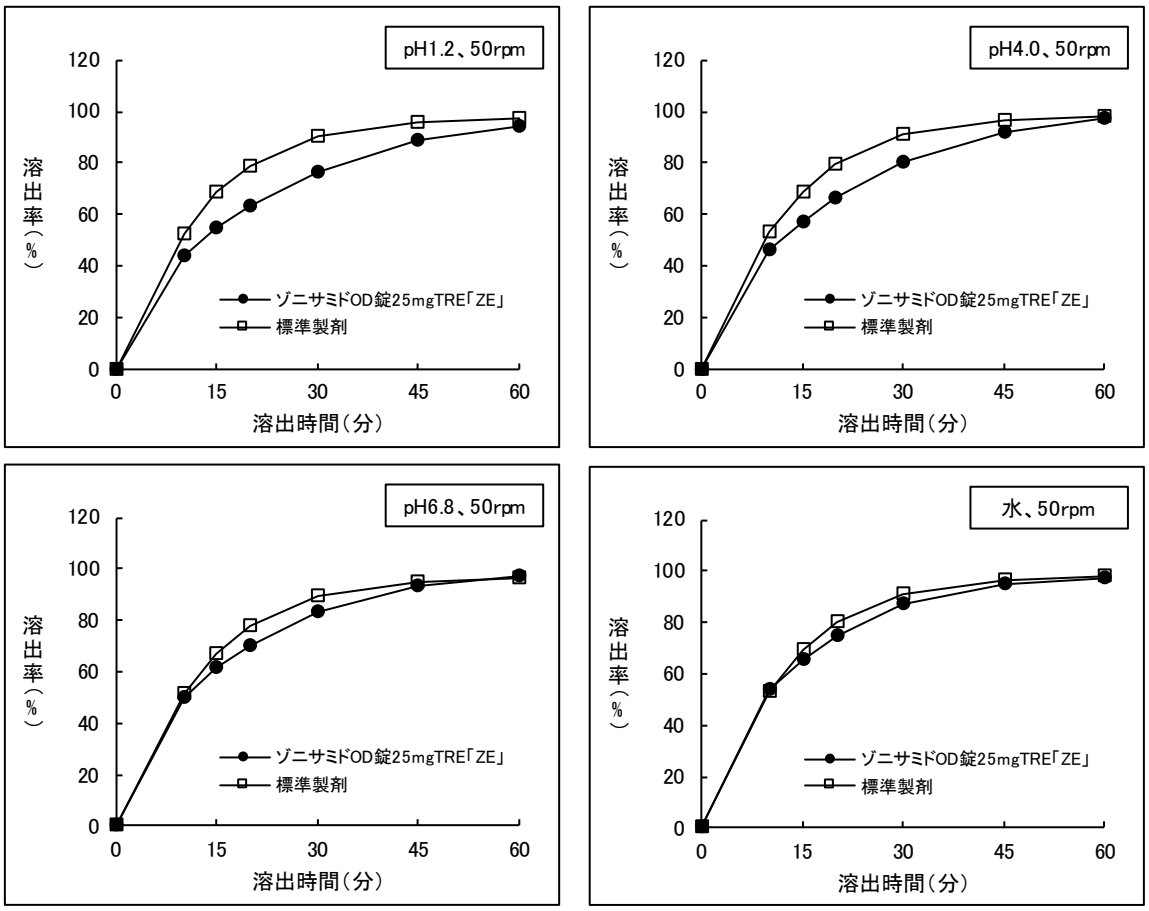
販売名	規定時間	溶出率
ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」	30分	78%以上
ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」		

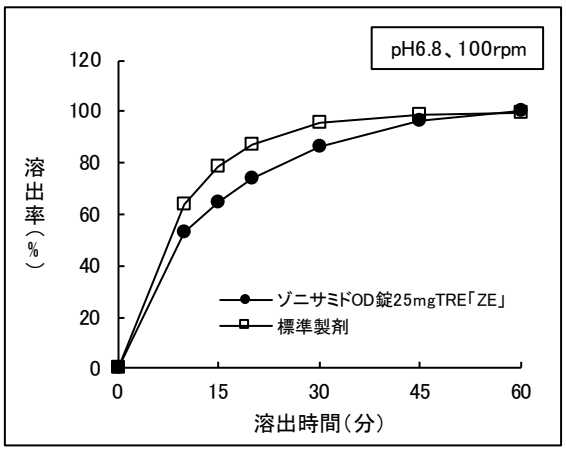
(2) 溶出挙動における類似性

「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」（薬生薬審発 0319 第 1 号令和 2 年 3 月 19 日、別紙 1）に従い、製剤比較試験を行った。

ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」[6)]

試験製剤		ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」
標準製剤		トレリーフ OD 錠 25mg
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）
	試験液	pH1.2:日本薬局方の溶出試験第 1 液
		pH4.0:0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム溶液と 0.025mol/L クエン酸溶液を用いて pH を 4.0 としたもの
		pH6.8:日本薬局方の溶出試験第 2 液
		水
	界面活性剤添加	なし
	標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で終了とする。	
判定基準		標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合で、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 以上である。





溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤（錠剤、25mg）	ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率（%）	平均溶出率（%）	
パドル法	50rpm	pH1.2	10 分	52.1	43.9	適合
			30 分	90.6	76.7	
		pH4.0	10 分	52.8	46.3	適合
			20 分	79.4	66.5	
		pH6.8	15 分	67.3	61.3	適合
			30 分	89.2	83.3	
		水	10 分	53.2	53.4	適合
			20 分	80.3	74.5	
	100rpm	pH6.8	10 分	63.8	53.2	適合
			20 分	87.4	73.8	

(n=12)

＜結果＞

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の類似性が確認された。

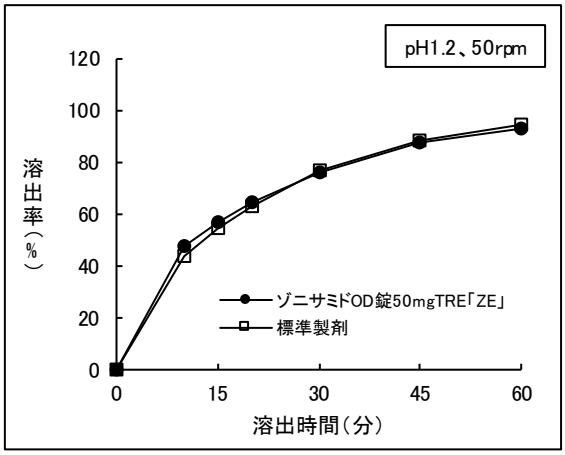
(3) 溶出挙動における同等性

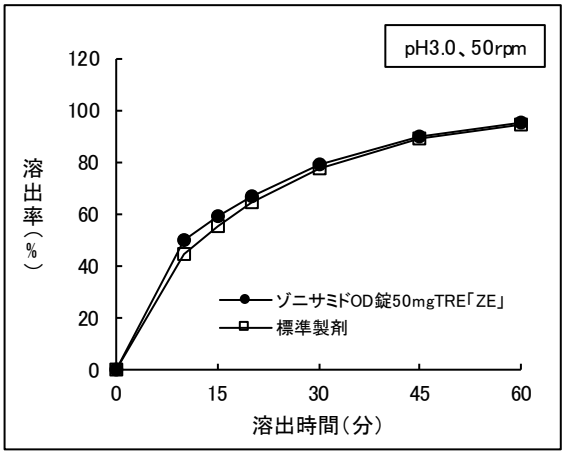
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、製剤比較試験を行った。

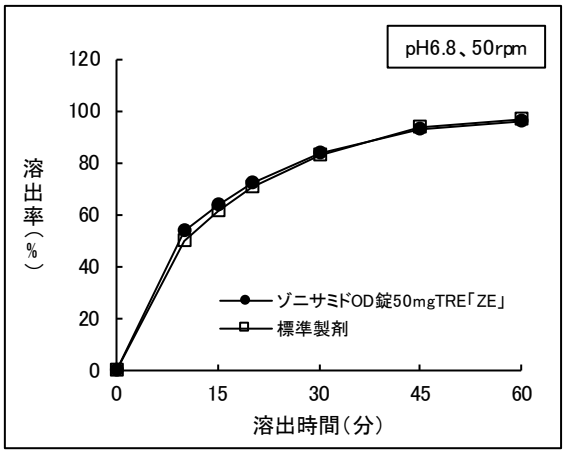
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」[7)]

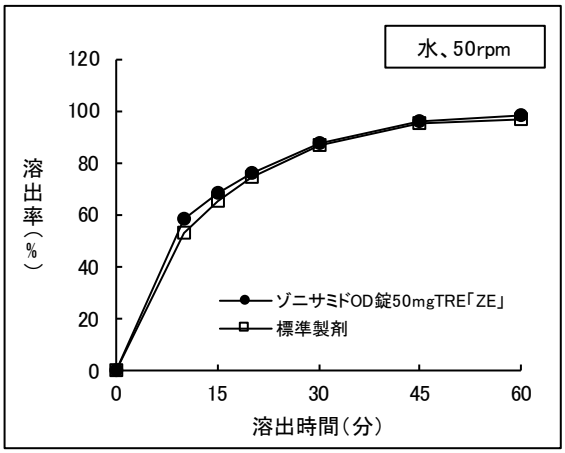
試験製剤		ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」
標準製剤		ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」
処方変更水準		B 水準
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）
	試験液	pH1.2:日本薬局方の溶出試験第 1 液
		pH3.0:0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム溶液と 0.025mol/L クエン酸溶液を用いて pH を 3.0 としたもの
		pH6.8:日本薬局方の溶出試験第 2 液
		水
	界面活性剤添加	なし
	標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で終了とする。	

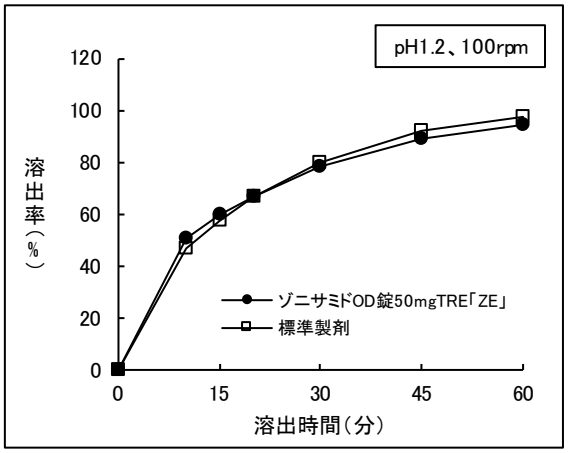
判定基準	（平均溶出率） ●pH1.2（50・100rpm）・pH3.0・pH6.8 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。 ●水 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合で、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。
	（個々の溶出率） 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。











溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤（錠剤、25mg）	ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率（%）	平均溶出率（%）	
パドル法	50rpm	pH1.2	10 分	43.9	47.9	適合
			45 分	88.9	87.7	
		pH3.0	10 分	44.7	50.0	適合
			45 分	89.5	90.1	
		pH6.8	10 分	49.7	54.1	適合
			30 分	83.3	83.4	
		水	15 分	65.2	68.6	適合
			30 分	87.0	87.8	
	100rpm	pH1.2	10 分	47.1	51.0	適合
			30 分	80.0	78.5	

(n=12)

溶出挙動の同等性の判定結果（個々の溶出率）

試験条件		平均溶出率の±15%の範囲を超えるもの	判定
50rpm	pH1.2	0 個	適合
	pH3.0	0 個	適合
	pH6.8	0 個	適合
	水	0 個	適合
100rpm	pH1.2	0 個	適合

＜結果＞

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなされた。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」〉

30 錠［10 錠（PTP）×3］

〈ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」〉

30 錠［10 錠（PTP）×3］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	容器	材質
PTP 包装	PTP	ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
	ピロー包装	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈OD 錠 25mg〉

○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）

○レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

（レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合）

〈OD 錠 50mg〉

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）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈OD 錠 25mg〉

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

パーキンソン病

通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1 日 1 回 50mg を経口投与する。

レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。

〈OD 錠 50mg〉

パーキンソン病

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1 日 1 回 50mg を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈パーキンソン病〉

本剤の 1 日 50mg 投与において、1 日 25mg 投与時を上回る on 時の運動機能の改善効果は確認されていない。[17.1.1、17.1.2 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ゾニサミド錠の国内臨床試験成績は以下のとおりであった。

〈パーキンソン病〉

① 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者 347 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part Ⅲ合計スコア（運動能力検査）が改善し、有効性が認められた[8),9)]。

UPDRS Part Ⅲ合計スコア及び変化量（最終評価時−ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b)]
				調整平均値[a)]	標準誤差[a)]	
プラセボ群	81	22.9	21.0	−2.0	0.8	−
25mg 群	76	26.5	19.8	−6.3	0.8	p<0.001
50mg 群	82	22.5	16.8	−5.8	0.8	p=0.003

投与期間：12 週間

a）ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b）Dunnett 検定（vs プラセボ群）

ゾニサミドの副作用発現頻度は 25mg 群で 40.5%（32/79 例）、50mg 群で 49.4%（42/85 例）であり、主な副作用（発現頻度が 5%以上）は 25mg 群で体重減少（5.1%）、50mg 群で傾眠（12.9%）、食欲減退（7.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.1%）、気力低下（5.9%）であった。

② 国内第Ⅲ相試験（運動機能スコアによる評価）

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者（UPDRS Part Ⅲ合計スコア 10 点以上）196 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS Part Ⅲ合計スコア（運動能力検査）が改善し、有効性が認められた[10),11)]。

UPDRS Part Ⅲ合計スコア及び変化量（最終評価時−ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b)]
				調整平均値[a)]	標準誤差[a)]	
プラセボ群	63	21.5	18.7	−2.9	0.9	−
25mg 群	61	21.4	15.6	−5.9	0.9	p=0.029
50mg 群	60	23.0	17.6	−5.5	0.9	p=0.073

投与期間：12 週間

a）ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b）Dunnett 検定（vs プラセボ群）

ゾニサミドの副作用発現頻度は 25mg 群で 30.2%（19/63 例）、50mg 群で 34.9%（22/63 例）であり、主な副作用（発現頻度が 3%以上）は 25mg 群でジスキネジー、傾眠、幻覚、食欲減退（各 3.2%）、50mg 群で傾眠、悪心（各 4.8%）、不眠症、ジスキネジー、無力症、幻覚（各 3.2%）であった。

③ 国内第Ⅲ相試験（off 時間による評価）

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off 現象を発現したパーキンソン病患者（off 時間が 1 日 2 時間以上発現）389 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、50mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした off 時間が短縮し、有効性が認められた[12),13)]。

off 時間（時間/日）及び変化量（最終評価時−ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 b)
				調整平均値 a)	標準誤差 a)	
プラセボ群	129	6.303	6.300	−0.011	0.173	−
25mg 群	125	6.435	5.991	−0.436	0.176	p=0.086
50mg 群	121	6.377	5.657	−0.719	0.179	p=0.005

投与期間：12 週間

a）ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b）閉検定手順（vs プラセボ群）

〈レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム〉

④ 国内第Ⅲ相試験

レボドパ製剤を 12 週間以上連続して服用中のパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者 351 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、ゾニサミド 25mg 投与群はプラセボ投与群に比べ主要評価項目とした UPDRS Part Ⅲ合計スコア（運動能力検査）が改善し、有効性が認められた [14),15)]（本試験では、ゾニサミドの投与群として 25mg 投与群、50mg 投与群[注)]の 2 群を設定した。）。

UPDRS Part Ⅲ合計スコア及び変化量（12 週時−ベースライン）

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定 b)
				調整平均値 a)	標準誤差 a)	
プラセボ群	118	30.5	29.2	−1.4	0.6	−
25mg 群	117	31.9	28.1	−4.1	0.6	p=0.005

投与期間：12 週間

a）ベースライン値を共変量とし、投与群、評価時期とその交互作用、実施医療機関を含む MMRM（Mixed Model for Repeated Measures）法で算出。

b）Hochberg 法により多重性を調整。

ゾニサミドの副作用発現頻度は 25mg 群で 15.4%（18/117 例）であり、主な副作用（発現頻度が 1%以上）は傾眠（3.4%）、体重減少（1.7%）、精神症状（1.7%）であった。

注）本剤のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

セレギリン塩酸塩、アマンタジン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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、ラット及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 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[16)]。

さらに、T 型 Ca チャネル及び Na チャネル（ともにヒト遺伝子組換えタンパク質）に対して、それぞれのチャネルにおける電流の阻害作用を示す[17)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) レボドパ作用の増強効果

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ（ベンセラジド塩酸塩含有）惹起運動亢進に対して増強効果を示す[18)]。

2) レボドパ作用の延長効果

片側 6-OHDA 処置ラットにおけるレボドパ（ベンセラジド塩酸塩含有）惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す[19)]。

3) 実験的 wearing-off 現象の改善効果

片側 6-OHDA 処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ（ベンセラジド塩酸塩含有）反復投与により惹起した実験的 wearing-off 現象に対して改善効果を示す[20)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

水で服用の結果（健康成人 23 例、ゾニサミドとして 25mg を 1 回投与）[21)]

剤形	T_{max} (h) [a)]	C_{max} (μg/mL) [b)]	$t_{1/2}$ (h) [b)]	AUC_{0-96} (μg・h/mL) [b)]
ゾニサミド OD 錠 25mg	8.0（1.0-12.0）	0.100±0.015	96.6±32.5	7.16±0.93
ゾニサミド 錠 25mg	4.0（1.0-24.0）	0.099±0.015	99.1±24.2	7.00±0.87

a）中央値（最小値-最大値）、b）平均値±標準偏差

水なしで服用の結果（健康成人 23 例、ゾニサミドとして 25mg を 1 回投与）

剤形	T_{max} (h) [a)]	C_{max} (μg/mL) [b)]	$t_{1/2}$ (h) [b)]	AUC_{0-96} (μg・h/mL) [b)]
ゾニサミド OD 錠 25mg	6.0（1.0-12.0）	0.101±0.027	119.1±39.2	6.83±1.54
ゾニサミド 錠 25mg	4.0（1.0-12.0）	0.100±0.023	102.4±36.4	6.77±1.50

a）中央値（最小値-最大値）、b）平均値±標準偏差

2) 反復投与

〈パーキンソン病〉

1 日 1 回 25mg 又は 50mg を 4 週間経口投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ 1.14±0.48μg/mL（108 例の平均値±標準偏差）、2.57±0.86μg/mL（105 例の平均値±標準偏差）であった[22)]。（ゾニサミド錠のデータ）

〈レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム〉

1 日 1 回 25mg 又は 50mg[注)]を 4 週間経口投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ 1.43±0.34μg/mL（39 例の平均値±標準偏差）、3.43±1.34μg/mL（37 例の平均値±標準偏差）であった[23)]。（ゾニサミド錠のデータ）

注）本剤のパーキンソン病に対する承認用量は 1 日 25～50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。

3) 生物学的同等性

健康成人にゾニサミド OD 錠 25mg とゾニサミド錠 25mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ゾニサミドとして 25mg）、水あり（23 例）及び水なし（23 例）で 1 回経口投与して血漿中ゾニサミド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[21)]。

4) 生物学的同等性

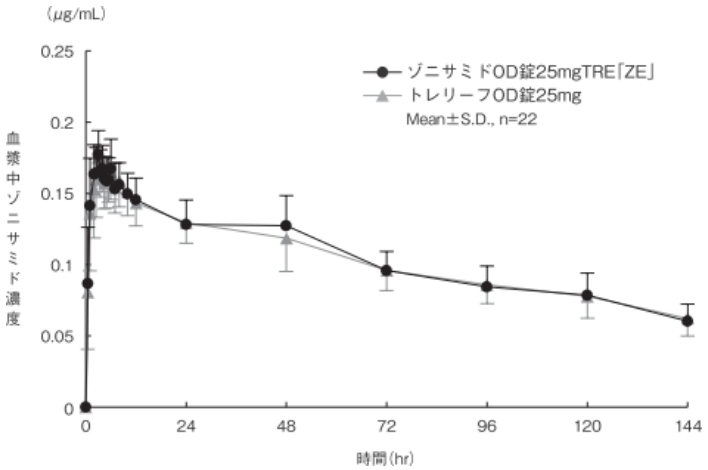
〈ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」〉

ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」とトレリーフOD錠25mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ゾニサミドとして 25mg）健康成人男子に絶食後、水あり及び水なし単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、かつ、平均値の差がlog（0.90）～log（1.11）であることから、両剤の生物学的同等性が確認された[24)]。

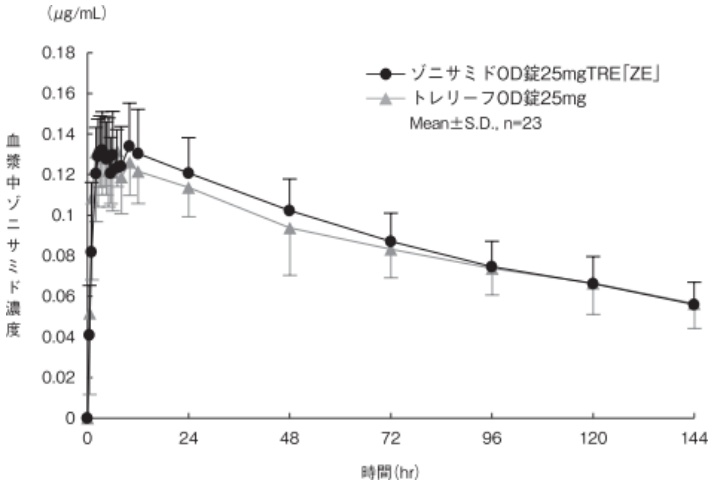
薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		$AUC_{(0\to144)}$ (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
水あり投与	ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」	15.0±1.8	0.178±0.018	3.4±1.3	99.9±28.8
	トレリーフOD錠25mg	14.8±1.8	0.176±0.018	3.5±1.0	104.8±30.9
水なし投与	ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」	13.0±2.0	0.138±0.021	5.9±3.5	111.2±18.0
	トレリーフOD錠25mg	12.5±1.9	0.138±0.021	6.0±3.7	125.8±28.4

（水あり投与：Mean±S.D.， n=22）
（水なし投与：Mean±S.D.， n=23）



水あり投与時の血漿中ゾニサミド濃度推移



水なし投与時の血漿中ゾニサミド濃度推移

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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。

〈ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」〉

ゾニサミドOD錠50mgTRE「ZE」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 薬生薬審発0319第1号）」に基づき、ゾニサミドOD錠25mgTRE「ZE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた[25]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人12例において、空腹時及び食後に25mg単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった[26]。（ゾニサミド錠のデータ）

2) 併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

＜参考＞

1.91±0.65L/hr[27]

(5) 分布容積

該当資料なし

＜参考＞

239.6±31.7L/man[27]

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
「Ⅷ.6.（5）妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性
「Ⅷ.6.（6）授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
48.6%（*in vitro*、ヒト血清、限外ろ過法）[28]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける[29]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
主として CYP3A[30]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄経路
主として尿中[29]

(2) 排泄率
経口投与後 2 週間における尿中排泄率は、未変化体として 28.9～47.8%、主代謝物（イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体）として 12.4～18.7%であった。これらは投与量の 47.6～60.2%であった[29]（健康成人、200mg 1 回、200mg/日又は 400mg/日[注)]2 日間投与）。

注）本剤のパーキンソン病に対する承認用量は 1 日 25～50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は 1 日 25mg である。

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

＜参考＞

除去率 50～70%[27]

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

(300mg 1回[注)]経口投与)(外国人データ)[31)]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CLr[a)] (mL/min)	Ae[b)] (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20～60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

a) 腎クリアランス

b) 尿中排泄率(投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認用量は1日25～50mg、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は1日25mgである。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意
8.1 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。［11.1.4 参照］
8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.3 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。［11.1.10 参照］
8.4 本剤投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［11.2、15.1.3、15.1.4 参照］

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が心室中隔欠損、心房中隔欠損等を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。［2.1 参照］

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。

7. 相互作用

10.相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。［16.4.2 参照］

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸　等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールでは CYP が誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。

フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 　アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 　マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。
レセルピン誘導体 　レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 　クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 　ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。

8. 副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（1%未満）

本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.4 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆（いずれも頻度不明）、**血小板減少**（1%未満）

［8.1 参照］

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 横紋筋融解症（1%未満）
筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 腎・尿路結石（1%未満）
腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.10 発汗減少に伴う熱中症（頻度不明）
発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.11 幻覚（1%以上）**、妄想、錯乱、せん妄**（いずれも 1%未満）**等の精神症状**

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、湿疹、そう痒感	
精神神経系	眠気（6.7%）、ジスキネジア、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、精神症状の悪化、感覚異常、無気力・自発性低下、異常感、激越、行動異常、興奮、認知症の悪化、意識消失、異常な夢、自殺企図注)、ジストニア、しびれ感、認知障害	運動失調
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮	
消化器	食欲不振（5.2%）、悪心、口渇、胃不快感、便秘	嘔吐、下痢、味覚異常、胸やけ、腹部膨満感、流涎、胃炎、嚥下障害、胃痛、歯周炎、腹部不快感、胃潰瘍、口内炎、歯肉炎	
血液		白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、貧血、顆粒球減少、血小板減少、好酸球増多	
肝臓	ALT、ALP、AST、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常	
腎・泌尿器	BUN 上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性、膀胱炎	

その他	体重減少、CK 上昇、立ちくらみ、浮腫、倦怠感	脱力感、転倒、発熱、血中カリウム減少、トリグリセリド上昇、腰痛、視覚障害、四肢痛、脱水、気管支炎、筋肉痛、血中尿酸上昇、血糖上昇、呼吸困難、前立腺癌、打撲、汗疹、関節痛、顔面潮紅、血中コレステロール上昇、骨折、体重増加、脱毛、白内障、副鼻腔炎	発汗減少

注）［8.4、15.1.3、15.1.4 参照］

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 症状

昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。

15.1.3 パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、トレリーフ錠を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の副作用発現割合は 0.24%（2/842 例）であった。また、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象とした国内臨床試験では、自殺又は自殺関連行為の副作用は発現していない。［8.4、11.2、15.1.4 参照］

15.1.4 海外で実施されたゾニサミド製剤（承認外効能・効果、用法・用量）を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果にお

いて、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間:0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。なお、海外臨床試験におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は 0.45%であり、プラセボ群では0.23%であった。［8.4、11.2、15.1.3 参照］

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ゾニサミドの LD_{50} 値（mg/kg）[32)]

動物種＼投与経路	経口	皮下	静脈内
ラット（メス）	2,049	925	672
イヌ	約 1,000	－	－

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：トレリーフ OD 錠 25mg・50mg（住友ファーマ）
同効薬：セレギリン塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、カベルゴリン、ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、アマンタジン塩酸塩、エンタカポン、イストラデフィリン、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩、オピカポン

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」	2024 年 2 月 15 日	30600AMX00071000	2024 年 6 月 14 日	2024 年 6 月 14 日
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」	2024 年 2 月 15 日	30600AMX00072000	2024 年 6 月 14 日	2024 年 6 月 14 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」	1169015F2065	1169015F2065	129700301	622970001
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」	1169015F3061	1169015F3061	129699001	622969901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料: 加速試験 (OD 錠 25mg)
2) 社内資料: 加速試験 (OD 錠 50mg)
3) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (OD 錠 25mg)
4) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (OD 錠 50mg)
5) 社内資料: 錠剤分割後における安定性試験 (OD 錠 50mg)
6) 社内資料: 溶出試験 (OD 錠 25mg)
7) 社内資料: 溶出試験 (OD 錠 50mg)
8) 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験① (トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6)
9) 国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験② (トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.3.2)
10) Murata M, et al.: Neurol Clin Neurosci. 2016; 4: 10-15
11) 国内第Ⅲ相試験 (運動機能スコアによる評価) (トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6)
12) Murata M, et al.: Mov Disord. 2015; 30: 1343-1350 (PMID: 26094993)
13) 国内第Ⅲ相試験 (off 時間による評価) (トレリーフ錠: 2013 年 8 月 20 日承認、審査報告書)
14) レビー小体型認知症患者対象臨床試験(第Ⅲ相試験)(トレリーフ錠/OD 錠: 2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
15) UPDRS PartⅢ合計スコア及び変化量 (トレリーフ錠/OD 錠: 2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
16) 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)
17) 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)
18) レボドパ作用の増強効果 (トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
19) レボドパ作用の延長効果 (トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
20) 実験的 wearing-off 現象の改善効果(トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
21) 白倉健史ほか: BIO Clinica. 2014; 29: 1308-1311
22) 反復投与① (トレリーフ錠: 2013 年 8 月 20 日承認、審査報告書)
23) 反復投与② (トレリーフ錠/OD 錠: 2018 年 7 月 2 日承認、申請資料概要 2.5.3.1)
24) 社内資料: 生物学的同等性試験 (OD 錠 25mg)
25) 社内資料: 生物学的同等性試験 (OD 錠 50mg)
26) 食事の影響 (トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.1.2)
27) 平田純生ほか編: 改訂 3 版 透析患者への投薬ガイドブック. じほう; 2017: 343-344
28) Matsumoto K, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1983; 33: 961-968 (PMID: 6138046)
29) Ito T, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1982; 32: 1581-1586 (PMID: 6891599)
30) Nakasa H, et al.: Mol Pharmacol. 1993; 44: 216-221 (PMID: 8341274)
31) ゾニサミドの腎機能障害患者における薬物動態 (トレリーフ錠: 2009 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
32) 大阪府病院薬剤師会編: 医薬品要覧 第 5 版. 薬業時報社; 1992: 90
33) 社内資料: 粉砕後の安定性試験 (OD 錠 25mg)
34) 社内資料: 粉砕後の安定性試験 (OD 錠 50mg)
35) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験 (OD 錠 25mg)
36) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験 (OD 錠 50mg)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII．参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

＜参考＞

ゾニサミド製剤は、抗パーキンソン病薬としては外国で販売されておらず、抗てんかん剤としては米国、英国等で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」[33)]

保存条件：40±2℃、遮光・気密容器

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	98.2	97.8	97.3	97.7

保存条件：25±2℃/75±5%RH、遮光・透明スチロールケース開放

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	98.2	99.7	98.9	99.1

保存条件：2000lx、気密容器

試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	97.2	98.4	99.7

ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」[34)]

保存条件：40±2℃、遮光・気密容器

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	97.6	97.5	98.2	97.1

保存条件：25±2℃/75±5%RH、遮光・透明スチロールケース開放

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	97.6	99.3	98.9	98.0

保存条件：2000lx、気密容器

試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
定量（%）（95.0～105.0）	97.1	98.2	99.2

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は、「内服薬　経管投与ハンドブック（(株) じほう）」に準じて下記手順に従い実施した[35),36)]。

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

・30mL のディスポシリンジに錠剤 1 錠を入れる。
・約 55℃に温めた水道水を 20mL 吸入する。
・5 分間放置後、ディスポシリンジ内の崩壊・懸濁の状態を確認する。
・ディスポシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を確認する。崩壊しない場合は、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。
・合計 10 分で崩壊懸濁しない場合は、錠剤 1 個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて粉砕後、上記と同様の操作を行う。

［通過性試験］

・得られた懸濁液を 8Fr. チューブの注入端より、約 2～3mL/sec の速度で注入する。
・参考として、チューブ通過後の懸濁液の pH を測定した。

2）試験結果

販売名	崩壊懸濁試験	通過性試験	懸濁後の pH
ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「ZE」	5 分間放置後、崩壊懸濁した	8Fr. チューブを通過した	7.35
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「ZE」	5 分間放置後、崩壊懸濁した	8Fr. チューブを通過した	7.19

(n=3)

2. その他の関連資料

該当資料なし