2024年6月（第4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）
劇薬、処方箋医薬品注)
ゾニサミド口腔内崩壊錠

ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」

パーキンソン病治療薬（レボドパ賦活剤）
劇薬、処方箋医薬品注)
ゾニサミド口腔内崩壊錠

ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」

ZONISAMIDE OD TABLETS TRE「DSEP」

剤形	ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠） ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）（割線入）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品　注)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「DSEP」：1錠中ゾニサミド（日局）25mg ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」：1錠中ゾニサミド（日局）50mg
一般名	和名：ゾニサミド（JAN） 洋名：Zonisamide（JAN、INN）
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：2024年2月15日 薬価基準収載年月日：2024年6月14日 販売開始年月日：2024年6月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元: 第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社　お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ：https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2024年2月作成（第1版）の電子添文の記載に基づき作成した。
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－

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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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。

（2020 年 4 月改訂）

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 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

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

III. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

IV. 製剤に関する項目 5
1. 剤　形 5
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力　価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 15
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 15
9. 溶出性 16
10. 容器・包装 22
11. 別途提供される資材類 22
12. その他 22

V. 治療に関する項目 23
1. 効能又は効果 23
2. 効能又は効果に関連する注意 23
3. 用法及び用量 23
4. 用法及び用量に関連する注意 23
5. 臨床成績 23

VI. 薬効薬理に関する項目 26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 26
2. 薬理作用 26

VII. 薬物動態に関する項目 27
1. 血中濃度の推移 27
2. 薬物速度論的パラメータ 30
3. 母集団（ポピュレーション）解析 30
4. 吸　収 30
5. 分　布 30
6. 代　謝 31
7. 排　泄 31
8. トランスポーターに関する情報 31
9. 透析等による除去率 31
10. 特定の背景を有する患者 32
11. その他 32

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 33
1. 警告内容とその理由 33
2. 禁忌内容とその理由 33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 33
5. 重要な基本的注意とその理由 33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 33
7. 相互作用 34
8. 副作用 35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 36
10. 過量投与 36
11. 適用上の注意 37
12. その他の注意 37

IX. 非臨床試験に関する項目 38
1. 薬理試験 38
2. 毒性試験 38

X. 管理的事項に関する項目 39
1. 規制区分 39
2. 有効期間 39
3. 包装状態での貯法 39
4. 取扱い上の注意 39
5. 患者向け資材 39
6. 同一成分・同効薬 39
7. 国際誕生年月日 39
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 39
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 39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 40
11. 再審査期間 40
12. 投薬期間制限に関する情報 40
13. 各種コード 40
14. 保険給付上の注意 40

XI. 文　　献 41
1. 引用文献 41
2. その他の参考文献 41

XII. 参考資料 42
1. 主な外国での発売状況 42
2. 海外における臨床支援情報 42

XIII. 備　　考 43
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 43
2. その他の関連資料 44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾニサミドは、本邦において抗てんかん剤として開発された化合物であるが、後に抗パーキンソン効果が発見されたことによりパーキンソン病治療薬としての開発が進められた。2009 年 1 月にパーキンソン病治療薬（トレリーフ）として承認され、2018 年 7 月には「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム」に対する適応が追加された。

ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」、ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」は、後発医薬品として全星薬品工業株式会社、ニプロ株式会社、第一三共エスファ株式会社の 3 社にて共同開発を実施、データを共有し、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2024 年 2 月に承認を取得し、2024 年 6 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(1)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。

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。（「**Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序**」の項を参照）

(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.(1)重大な副作用と初期症状**」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1)錠剤の工夫

- OD 錠 25mg は、「製品名（略）」「有効成分の含量」「EP」を、両面にインクジェット印刷（文字色：黒）で表示している。（「**Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状**」の項を参照）
- OD 錠 50mg は、割線に印刷がかからないよう、割線の上に「製品名（略）」、下に「有効成分の含量」「EP」を、両面にインクジェット印刷（文字色：黒）で表示している。

（「**Ⅳ.1.(2)製剤の外観及び性状**」の項を参照）

- 服用性が良好で、取り扱い上利便性の高い OD 錠を目指した製剤開発を行っている。

①ゾニサミド原薬は苦味を持つため、充分に苦味を抑制する製剤を設計

②口腔内で 30 秒以内（目標値）に崩壊する製剤を設計

③自動分包機適用時などの医療現場での使用に耐えうる錠剤強度を持つ製剤を設計

(2)PTP シートの工夫

・ “心が和らぐレンゲソウ”をオリジナルシンボルとし、２錠毎 PTP シート両面に表示している。
・ 薬剤取り違え防止の負担を軽減する目的で PTP シートの裏面に１錠毎の GS1 データバーを表示している。
・ ピッチコントロール（定位置印刷）を行うことにより、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。

(3)プラスチックボトルの工夫

・ 植物由来の原料を使用し、環境に配慮したボトルである（バイオマスプラスチックボトル）。
・ ボトルの天面に貼付する副片ラベルを採用している。

(4)個装箱の工夫

・ 切り離し可能な製品情報カード（製品名、GS1 データバー、使用期限、製造番号）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。
・ 錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。
・ 適切に管理された森林の木材を使用した個装箱（FSC®認証マーク付）である。

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「DSEP」

ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」

(2)洋　名

ZONISAMIDE OD TABLETS TRE「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

ゾニサミド（JAN）

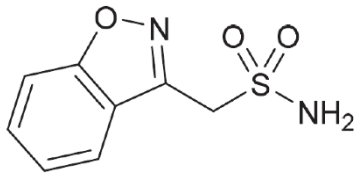
(2)洋　名（命名法）

Zonisamide（JAN、INN）

(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

確認試験法：日本薬局方「ゾニサミド」による。

⑴紫外可視吸光度測定法

⑵赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定　量　法：日本薬局方「ゾニサミド」による。

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

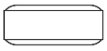
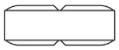
1. 剤　形

(1)剤形の区別

ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）

ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）（割線入）

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤 形	色	外　形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ゾニサミドOD錠 25mgTRE「DSEP」	素錠 （口腔内崩壊錠）	白色～ 帯黄白色			
			8.0	3.2	190
ゾニサミドOD錠 50mgTRE「DSEP」	素錠 （口腔内崩壊錠） （割線入）	微黄白色～ 淡黄白色			
			10.5	3.8	380

(3)識別コード

ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」：ゾニサミド TRE OD 25 EP

ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」：ゾニサミド TRE OD 50 EP

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ゾニサミドOD錠 25mgTRE「DSEP」	1錠中 ゾニサミド（日局）25mg	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
ゾニサミドOD錠 50mgTRE「DSEP」	1錠中 ゾニサミド（日局）50mg	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

該当資料なし

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)]

〈ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」〉

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、製剤均一性試験（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヵ月後、3 ヵ月後、6 ヵ月後

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔白色～帯黄白色の素錠である〕		適	適	適	適
確認試験(1)（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適			適
確認試験(2)（液体クロマトグラフィー）〔※2〕		適			適
製剤均一性試験（含量均一性試験）〔判定値 15%以下〕		規格内			規格内
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	Lot1	99.3	98.5	98.9	99.4
	Lot2	99.5	99.1	100.0	99.7
	Lot3	100.5	99.8	100.1	100.0

※1： 波長 237～241 nm、243～247 nm 及び 282～286 nm に吸収の極大を示す。
※2： 試料溶液から得た 5 分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状〔白色～帯黄白色の素錠である〕		適	適	適	適
確認試験(1)（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適			適
確認試験(2)（液体クロマトグラフィー）〔※2〕		適			適
製剤均一性試験（含量均一性試験）〔判定値 15%以下〕		規格内			規格内
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	Lot1	99.3	98.7	99.1	99.0
	Lot2	99.5	99.0	99.4	99.7
	Lot3	100.5	99.7	99.9	100.4

※1： 波長 237～241 nm、243～247 nm 及び 282～286 nm に吸収の極大を示す。
※2： 試料溶液から得た 5 分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、製剤均一性試験（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3 ヵ月後、6 ヵ月後、9 ヵ月後、12 ヵ月後、18 ヵ月後、24 ヵ月後、36 ヵ月後 （現在 18 ヵ月後まで終了）

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3 ヵ月後	6 ヵ月後	9 ヵ月後	12 ヵ月後	18 ヵ月後
性状 〔白色～帯黄白色の素錠である〕		適	適	適	適	適	適
確認試験(1) (紫外可視吸光度測定法)〔※1〕		適				適	
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)〔※2〕		適				適	
製剤均一性試験（含量均一性試験） 〔判定値 15%以下〕		規格内					
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性 〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0~105.0%〕	Lot1	99.3	98.6	98.5	98.6	98.9	98.7
	Lot2	99.5	99.8	99.6	99.0	99.3	99.3
	Lot3	100.5	99.6	99.7	99.5	99.6	101.5

※1：　波長237～241 nm、243～247 nm及び282～286 nmに吸収の極大を示す。

※2：　試料溶液から得た5分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後
性状 〔白色～帯黄白色の素錠である〕		適	適	適	適	適	適
確認試験(1) (紫外可視吸光度測定法)〔※1〕		適				適	
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)〔※2〕		適				適	
製剤均一性試験（含量均一性試験） 〔判定値 15%以下〕		規格内					
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性 〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0~105.0%〕	Lot1	99.3	99.1	99.0	98.5	99.1	98.9
	Lot2	99.5	99.4	99.2	98.9	99.6	99.7
	Lot3	100.5	99.9	99.8	99.5	99.6	99.7

※1：　波長237～241 nm、243～247 nm及び282～286 nmに吸収の極大を示す。

※2：　試料溶液から得た5分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

3)結論

最終包装製品を用いた(1)加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）及び(2)長期保存試験（25℃、60%RH、18ヵ月）の結果、ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔白色～帯黄白色の素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1 分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.3	99.4	99.0
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	70～83	84～91	85～96

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔白色～帯黄白色の素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.3	99.1	98.8
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	70～83	54～64	51～54

保存条件：25℃、75%RH、PTP包装

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔白色～帯黄白色の素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.3	99.0	98.4
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	70～83	82～90	74～84

③光に対する安定性

保存条件：光照射（2000Lux）、25℃、60%RH、ガラスシャーレ、曝光

試験項目〔規格〕	試験開始時	60万Lux･hr後	120万Lux･hr後
性状〔白色～帯黄白色の素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.3	99.1	98.7

保存条件：光照射（2000Lux）、25℃、60%RH、ガラスシャーレ、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	60万Lux･hr後	120万Lux･hr後
性状〔白色～帯黄白色の素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.3	98.9	98.6

〈ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」〉

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、製剤均一性試験（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヵ月後、3 ヵ月後、6 ヵ月後

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状 〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕		適	適	適	適
確認試験(1)（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適			適
確認試験(2)（液体クロマトグラフィー）〔※2〕		適			適
製剤均一性試験（含量均一性試験） 〔判定値 15%以下〕		規格内			規格内
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	Lot1	99.8	100.2	100.6	99.7
	Lot2	100.1	99.4	99.6	100.7
	Lot3	99.7	98.7	99.1	98.9

※1： 波長 237～241 nm、243～247 nm 及び 282～286 nm に吸収の極大を示す。
※2： 試料溶液から得た 5 分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヵ月後	3 ヵ月後	6 ヵ月後
性状 〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕		適	適	適	適
確認試験(1)（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適			適
確認試験(2)（液体クロマトグラフィー）〔※2〕		適			適
製剤均一性試験（含量均一性試験） 〔判定値 15%以下〕		規格内			規格内
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	Lot1	99.8	100.7	100.3	99.6
	Lot2	100.1	99.2	100.0	99.8
	Lot3	99.7	99.0	98.5	98.8

※1： 波長 237～241 nm、243～247 nm 及び 282～286 nm に吸収の極大を示す。
※2： 試料溶液から得た 5 分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP/ピロー包装：PTP（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム） バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ
保存条件	25℃、60%RH
試験項目	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、製剤均一性試験（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、3 ヵ月後、6 ヵ月後、9 ヵ月後、12 ヵ月後、18 ヵ月後、24 ヵ月後、36 ヵ月後 （現在 18 ヵ月後まで終了）

2)結果

①PTP/ピロー包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3 ヵ月後	6 ヵ月後	9 ヵ月後	12 ヵ月後	18 ヵ月後
性状〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕		適	適	適	適	適	適
確認試験(1) (紫外可視吸光度測定法)〔※1〕		適				適	
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)〔※2〕		適				適	
製剤均一性試験（含量均一性試験） 〔判定値 15%以下〕		規格内					
崩壊性〔1 分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性 〔水、50rpm、30 分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0~105.0%〕	Lot1	99.8	100.6	100.2	100.2	99.4	99.9
	Lot2	100.1	99.6	99.6	98.8	99.8	99.5
	Lot3	99.7	99.2	98.7	98.6	98.5	99.0

※1：　波長237～241 nm、243～247 nm及び282～286 nmに吸収の極大を示す。

※2：　試料溶液から得た5分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

②バラ包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後
性状〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕		適	適	適	適	適	適
確認試験(1) (紫外可視吸光度測定法)〔※1〕		適				適	
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)〔※2〕		適				適	
製剤均一性試験（含量均一性試験） 〔判定値 15%以下〕		規格内					
崩壊性〔1分以内〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性 〔水、50rpm、30分間、78%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0~105.0%〕	Lot1	99.8	100.0	100.0	100.5	99.1	100.1
	Lot2	100.1	99.4	99.6	98.1	99.5	99.6
	Lot3	99.7	98.6	98.5	98.3	98.5	98.6

※1：　波長237～241 nm、243～247 nm及び282～286 nmに吸収の極大を示す。

※2：　試料溶液から得た5分付近のゾニサミドに相当するピークの保持時間は、標準溶液から得たゾニサミドのピークの保持時間に一致する。

3)結論

最終包装製品を用いた(1)加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）及び(2)長期保存試験（25℃、60%RH、18ヵ月）の結果、ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	100.1	99.8	100.1
硬度（N）（最小値～最大値） （本製剤での規格未設定のため参考値）	101～118	111～121	116～134

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	100.1	99.3	99.4
硬度（N）（最小値～最大値）（本製剤での規格未設定のため参考値）	101～118	74～84	71～83

保存条件：25℃、75%RH、PTP包装

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	100.1	99.7	99.6
硬度（N）（最小値～最大値）（本製剤での規格未設定のため参考値）	101～118	108～127	106～118

③光に対する安定性

保存条件：光照射（2000Lux）、25℃、60%RH、ガラスシャーレ、曝光

試験項目〔規格〕	試験開始時	60万Lux･hr後	120万Lux･hr後
性状〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	100.1	99.4	99.5

保存条件：光照射（2000Lux）、25℃、60%RH、ガラスシャーレ、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	60万Lux･hr後	120万Lux･hr後
性状〔微黄白色～淡黄白色の割線入りの素錠である〕	適	適	適
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分間、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	100.1	99.2	99.3

(4)分割後の安定性試験 [2)]

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、ガラス瓶、密栓

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状	※1	※1	※1
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.7	99.6	100.4

※1：　微黄白色の半割の素錠であった。

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後
性状	※1	※1	※1
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.7	99.8	99.7

※1：　微黄白色の半割の素錠であった。

③光に対する安定性

保存条件：光照射（2000Lux）、25℃、60%RH、シャーレ、曝光

試験項目〔規格〕	試験開始時	60万Lux･hr後	120万Lux･hr後
性状	※1	※1	※1
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.7	99.6	99.0

※1：　微黄白色の半割の素錠であった。

保存条件：光照射（2000Lux）、25℃、60%RH、シャーレ、遮光

試験項目〔規格〕	試験開始時	60万Lux･hr後	120万Lux･hr後
性状	※1	※1	※1
崩壊性〔1分以内〕	規格内	規格内	規格内
溶出性〔水、50rpm、30分、78%以上〕	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105%〕	99.7	99.1	99.6

※1：　微黄白色の半割の素錠であった。

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）

該当資料なし

9. 溶出性 [2,3]

(1)溶出規格

試験方法：

	試験条件			溶出規格	
	試験液	方法	回転数	規定時間	溶出率
ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」	水（900mL）	パドル法	50rpm	30 分	78%以上
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」					

結果：

ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」及びゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

(2)溶出挙動における類似性及び同等性

1) ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」

「後発医薬品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、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」） 標準製剤（トレリーフ OD 錠 25mg）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方精製水
回転数	50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）	
判定基準	「後発医薬品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）の判定基準に従う。	

結果

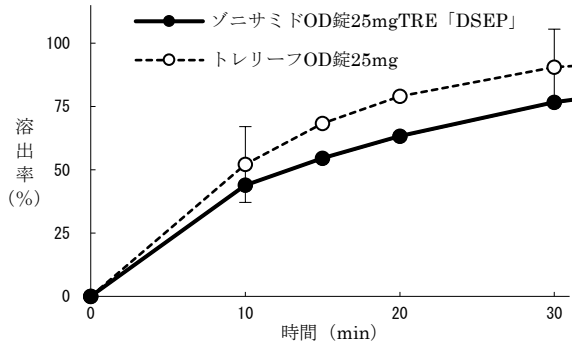
全ての溶出試験条件において、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準に適合し、ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」と標準製剤（トレリーフ OD 錠 25mg）の溶出挙動は類似していると判定された。

平均溶出率における判定結果

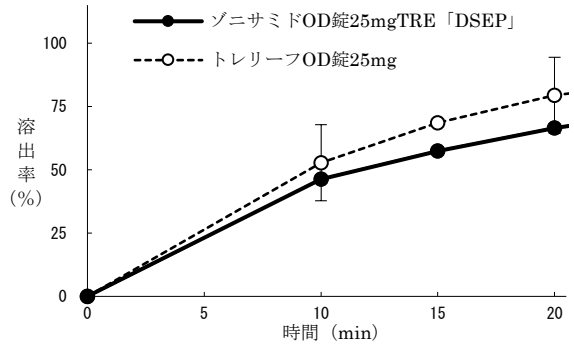
試験条件		採取時間（分）	平均溶出率（%） ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」	トレリーフOD錠25mg	差（絶対値）	2関数の値	判定基準※1	判定
50rpm	pH1.2	10	43.9	52.1	8.2		平均溶出率差が±15%又はf2≧42	適
		30	76.7	90.6	13.9			
	pH4.0	10	46.3	52.8	6.5			適
		20	66.5	79.4	12.9			
	pH6.8	15	61.3	67.3	6.0			適
		30	83.3	89.2	5.9			
	水	10	53.4	53.2	0.2			適
		20	74.5	80.3	5.8			
100rpm	pH6.8	10	53.2	63.8	10.6			適
		20	73.8	87.4	13.6			

溶出曲線

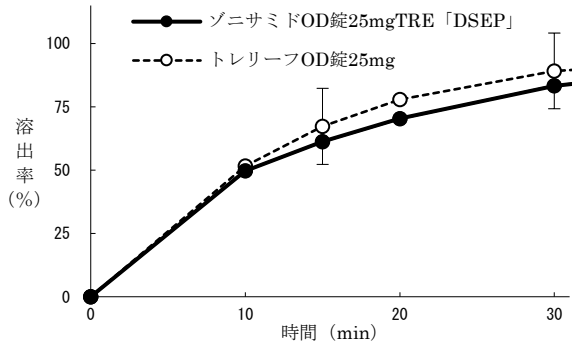
pH1.2/50rpm



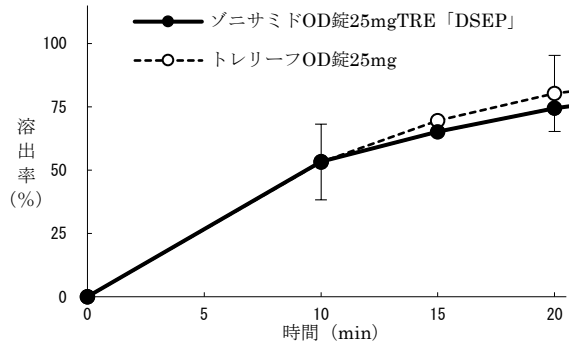
pH4.0/50rpm



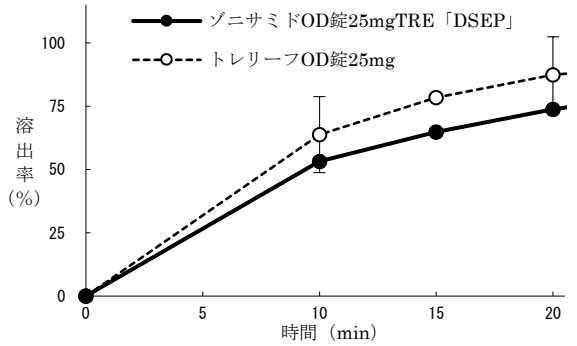
pH6.8/50rpm

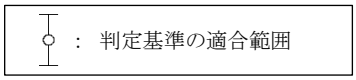


水/50rpm



pH6.8/100rpm





※1　本試験の平均溶出率における判定基準

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 15～30 分以内に 85%以上となる場合	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。
	pH4.0		
	pH6.8		
	水		
100rpm	pH6.8		

2)　ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」

「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、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」） 標準製剤（ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方精製水
回転数	50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）	
判定基準	「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）の判定基準に従う。	

結果

全ての溶出試験条件において、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の判定基準に適合し、ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」と標準製剤（ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」）の溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

平均溶出率における判定結果

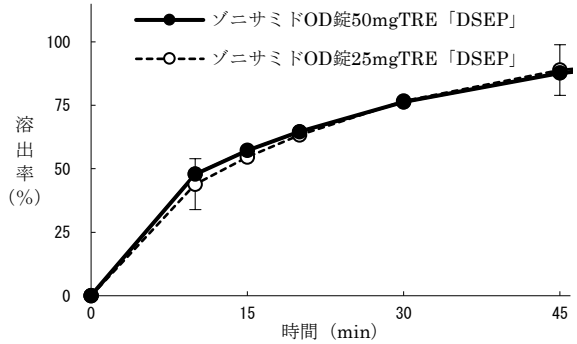
試験条件		採取時間（分）	平均溶出率（%） ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」	ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」	差(絶対値)	f2関数の値	判定基準※1	判定
50rpm	pH1.2	10	47.9	43.9	4.0		平均溶出率差が±10%又はf2≧50	適
		45	87.7	88.9	1.2			
	pH3.0	10	50.0	44.7	5.3			適
		45	90.1	89.5	0.6			
	pH6.8	10	54.1	49.7	4.4			適
		30	83.4	83.3	0.1			
	水	15	68.6	65.2	3.4			適
		30	87.8	87.0	0.8			
100rpm	pH1.2	10	51.0	47.1	3.9			適
		30	78.5	80.0	1.5			

最終比較時点での個々の溶出率における判定結果

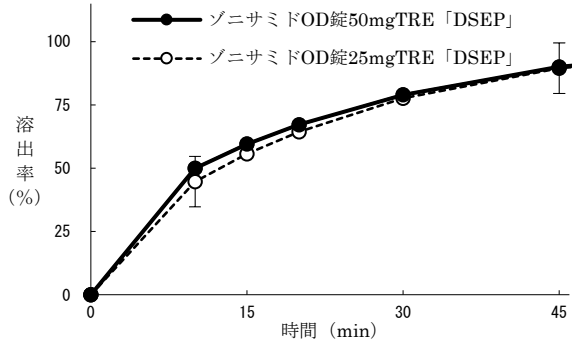
試験条件	個々の溶出率													判定※2
pH1.2/50rpm	最終比較時点45分　平均溶出率：87.7%　（平均溶出率±15%：72.7～102.7%）													適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	溶出率(%)	89.7	86.7	86.6	88.0	86.0	87.3	88.1	88.0	89.1	88.2	89.2	85.7	
pH3.0/50rpm	最終比較時点45分　平均溶出率：90.1%　（平均溶出率±15%：75.1～105.1%）													適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	溶出率(%)	92.1	90.9	90.7	89.5	89.8	89.9	88.8	90.8	88.9	90.3	89.7	89.9	
pH6.8/50rpm	最終比較時点30分　平均溶出率：83.4%　（平均溶出率±15%：68.4～98.4%）													適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	溶出率(%)	82.9	85.1	83.5	83.7	83.7	82.3	84.0	80.9	81.5	84.0	84.5	84.6	
水/50rpm	最終比較時点30分　平均溶出率：87.8%　（平均溶出率±15%：72.8～102.8%）													適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	溶出率(%)	89.5	86.3	86.4	86.6	84.7	87.8	88.0	90.1	89.2	87.5	88.9	88.4	
pH1.2/100rpm	最終比較時点30分　平均溶出率：78.5%　（平均溶出率±15%：63.5～93.5%）													適
	試験回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	溶出率(%)	76.7	76.7	79.7	78.0	79.7	78.4	77.7	80.5	78.7	80.9	77.2	78.0	

溶出曲線

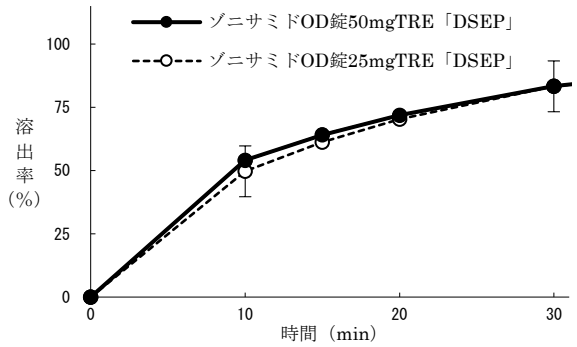
pH1.2/50rpm



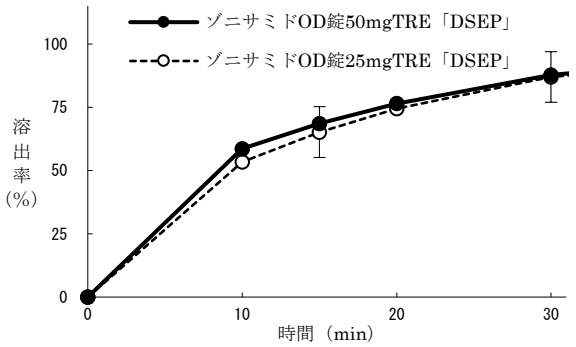
pH3.0/50rpm



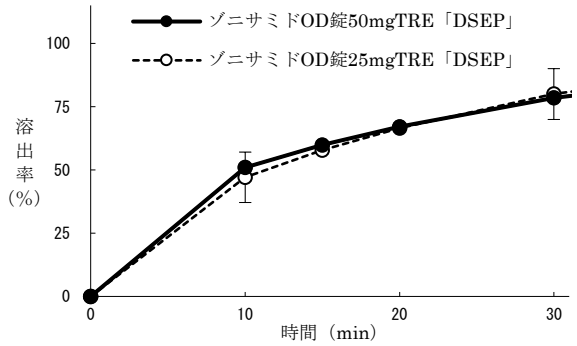
pH6.8/50rpm

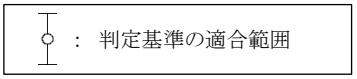


水/50rpm



pH1.2/100rpm





※1　本試験の平均溶出率における判定基準

<table>
<tr><th>回転数</th><th>試験液</th><th>標準製剤の平均溶出率</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td rowspan="4">50rpm</td><td>pH1.2</td><td rowspan="3">標準製剤が 30 分以内に平均85%以上溶出しない場合</td><td rowspan="3">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。</td></tr>
<tr><td>pH3.0</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td></tr>
<tr><td>水</td><td>標準製剤が 15～30 分に平均85%以上溶出する場合</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>100rpm</td><td>pH1.2</td><td>標準製剤が 30 分以内に平均85%以上溶出しない場合</td><td>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。</td></tr>
</table>

※2　本試験の個々の溶出率における判定基準

<table>
<tr><th>回転数</th><th>試験液</th><th>標準製剤の平均溶出率</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td rowspan="4">50rpm</td><td>pH1.2</td><td rowspan="5">標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき</td><td rowspan="5">最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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、±25%の範囲を超えるものがない。</td></tr>
<tr><td>pH3.0</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td></tr>
<tr><td>水</td></tr>
<tr><td>100rpm</td><td>pH1.2</td></tr>
</table>

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「DSEP」	:	(PTP)	30 錠	(10 錠×3)
		(プラスチックボトル：バラ)	100 錠	
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」	:	(PTP)	30 錠	(10 錠×3)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

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：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱：紙

バラ包装

ﾌﾟﾗｽﾁｯｸﾎﾞﾄﾙ：ポリエチレン

キ ャ ッ プ：ポリプロピレン

個　装　箱：紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

自動分包機適性評価 [2)]

試験製剤：ゾニサミド OD 錠 25mg・50mgTRE「DSEP」

未加湿品：加湿前の試験製剤

加湿品：25℃、75%RH に設定した恒温恒湿器内で 28 日間（4 週間）保存した試験製剤

含量規格	メーカー 分包機種	試験検体	分包錠の削れ・割れ・欠け　（錠）		
			最上段	中段	最下段
25mg、50mg	トーショー Xana-2040EU	未加湿品	0/50	0/50	0/50
		加湿品	0/50	0/50	0/50
	湯山製作所 PROUD YS-TR-260FDSⅡ	未加湿品	0/50	0/50	0/50
		加湿品	0/50	0/50	0/50

割れ欠けの基準：一目で確認できる 1mm^2 以上の大きさとした

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」〉

1. 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. 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）

〈ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」〉

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

〈ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」〉

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. 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。
2. 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。

〈ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」〉

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

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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〉

17.1.1 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[4)、5)]。［7. 参照］

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。

17.1.2 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[6)、7)]。［7. 参照］

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。

17.1.3 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[8)、9)]。

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〉

17.1.4 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[10)、11)]（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。

(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

該当資料なし

(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又は効果等は、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

18.1 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[12)]。

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[13)]。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 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[14)]。

18.3 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[15)]。

18.4 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[16)]。

(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

16.1.1 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）[17]

剤形	Tmax (hr) a)	Cmax (μg/mL) b)	$t_{1/2}$ (hr) b)	$AUC_{0\text{-}96}$ (μg・hr/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）mean±SD

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）[17]

剤形	Tmax (hr) a)	Cmax (μg/mL) b)	$t_{1/2}$ (hr) b)	$AUC_{0\text{-}96}$ (μg・hr/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）mean±SD

2) 反復投与

16.1.2 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[18]。（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[19]。（ゾニサミド錠のデータ）

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。

3) 生物学的同等性

16.1.3 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、Cmax）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[17]。

4) 生物学的同等性試験

〈ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」〉[20)]

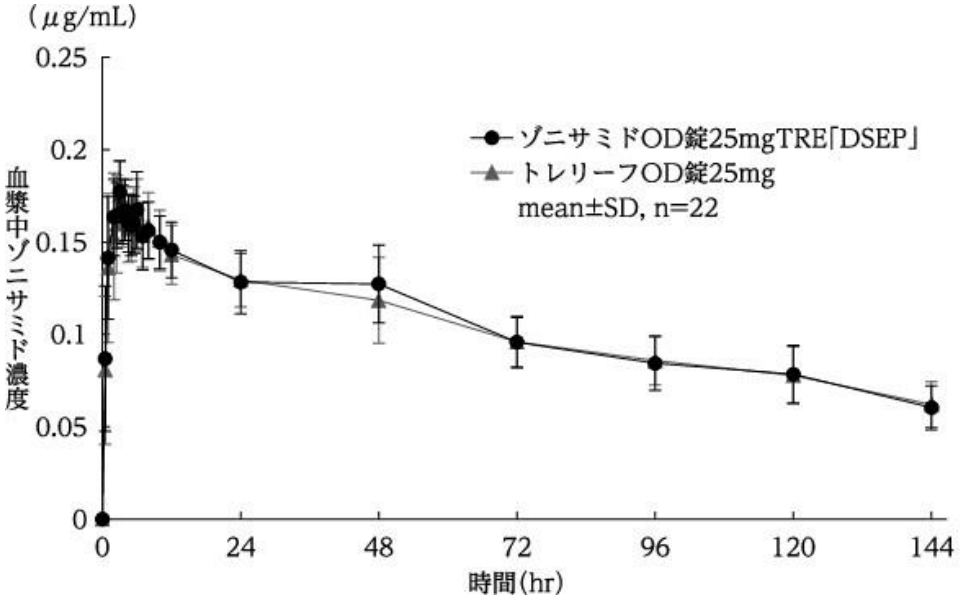
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号）に準じて、トレリーフOD錠25mgを標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」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時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、事前に設定した生物学的同等性の判定基準｛AUC及びCmaxについて、それぞれ平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあり、かつ、平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)であること｝を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

薬物動態パラメータ	水あり		水なし	
	対数値の平均値の差の90%信頼区間	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間	対数値の平均値の差
$AUC_{(0\to144)}$	log（0.9852）～log（1.0337）	log（1.0091）	log（1.0185）～log（1.0574）	log（1.0378）
Cmax	log（0.9971）～log（1.0271）	log（1.0120）	log（0.9775）～log（1.0173）	log（0.9972）

①水あり（単回）投与時

血漿中ゾニサミド濃度推移



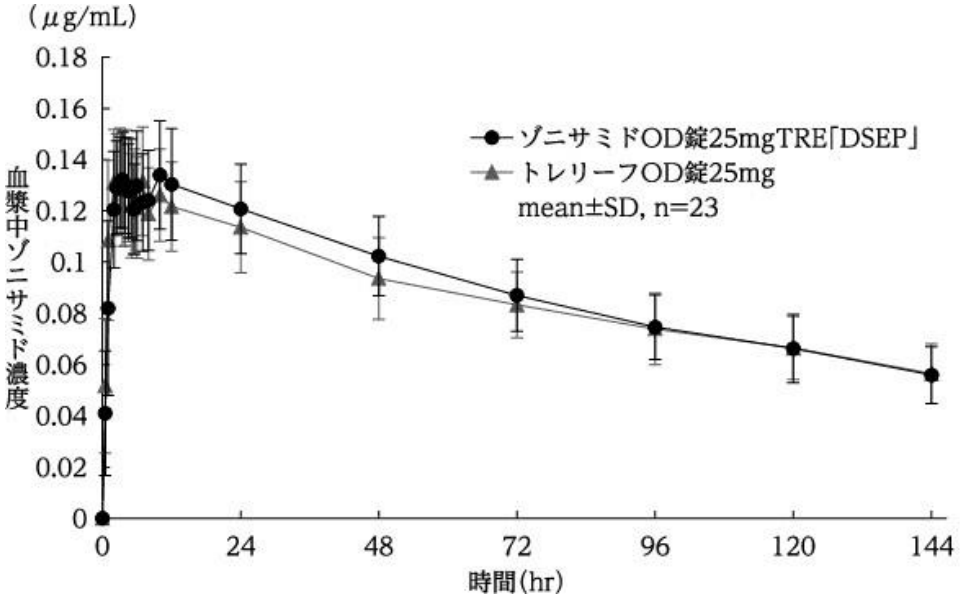
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{(0\to144)}$ (μg･hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」	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

（mean±SD, n=22）

②水なし（単回）投与時

血漿中ゾニサミド濃度推移



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)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」	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

（mean±SD, n=23）

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・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「DSEP」〉

16.8 その他

〈ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」〉

ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」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「DSEP」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[2)]。

(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

16.2.1 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[21)]。（ゾニサミド錠のデータ）

2) 併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照

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

ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」の消失速度定数（kel、平均値±標準偏差）

水あり投与時：kel＝0.0075±0.0020（hr^{-1}）

水なし投与時：kel＝0.0064±0.0012（hr^{-1}）

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

＜参考＞「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項を参照

(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

16.3.1 血清蛋白結合率

48.6%（*in vitro*、ヒト血清、限外ろ過法）[22]

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4.1主な代謝産物及び代謝経路

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[23]。

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

16.4.2 代謝酵素

主として CYP3A[24]［10. 参照］

(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

16.5.1 排泄経路

主として尿中[23]

16.5.2 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[23]（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

10.特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

（300mg 1 回[注)] 経口投与）（外国人データ）[25)]

クレアチニンクリアランス（mL/min）	Tmax（hr）	Cmax（μg/mL）	$t_{1/2}$（hr）	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」の項を参照

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 臨床試験に基づく情報

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」の項を参照

(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

該当資料なし

(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

＜参考＞「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項を参照

(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

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

その他の患者向け資材：「**XⅢ.2.その他の関連資料**」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トレリーフ OD 錠 25mg/50mg（住友ファーマ株式会社、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）

エクセグラン錠 100mg/散 20%（住友ファーマ株式会社、抗てんかん剤）

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

1989 年 3 月 31 日（日本、抗てんかん剤エクセグランとして）

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「DSEP」	2024 年 2 月 15 日	30600AMX00086000	2024 年 6 月 14 日	2024 年 6 月 14 日
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」	2024 年 2 月 15 日	30600AMX00087000	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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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（13 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「DSEP」	1169015F2049	1169015F2049	1295610010101（PTP)30 錠(10 錠×3) 1295610010201（バラ)100 錠	622956101
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」	1169015F3045	1169015F3045	1295627010101（PTP) 30 錠(10 錠×3)	622956201

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」	(PTP)30 錠 (バラ)100 錠	04987081787005 04987081787012	14987081186331 14987081186355	24987081186338 24987081186352
ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」	(PTP)30 錠	04987081787029	14987081186362	24987081186369

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：安定性に関する資料
2) 田中宥ほか: 医学と薬学 2024; 81: 243-255
3) 社内資料：溶出性に関する資料
4) 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、CTD2.7.6）
5) 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、CTD2.7.3.2）
6) Murata M, et al.: Neurol Clin Neurosci. 2016; 4: 10-15
7) 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、CTD2.7.6）
8) Murata M, et al.: Mov Disord. 2015; 30: 1343-1350
9) 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）
10) レビー小体型認知症患者対象臨床試験（第 3 相試験）（トレリーフ錠、同 OD 錠：2018 年 7 月 2 日承認、CTD2.7.6.2）
11) UPDRS Part Ⅲ合計スコア及び変化量（トレリーフ錠、同 OD 錠：2018 年 7 月 2 日承認、CTD2.7.3.3）
12) 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、CTD2.6.2.2）
13) チャネル阻害作用（トレリーフ錠、同 OD 錠：2018 年 7 月 2 日承認、CTD2.6.2.2）
14) 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、CTD2.6.2.2）
15) 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、CTD2.6.2.2）
16) 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、CTD2.6.2.2）
17) 白倉健史ほか: BIO clinica. 2014; 29: 1308-1311
18) 反復投与①（トレリーフ錠：2013 年 8 月 20 日承認、審査報告書）
19) 反復投与②（トレリーフ錠、同 OD 錠：2018 年 7 月 2 日承認、CTD2.5.3.1）
20) 三浦　淳ほか: 診療と新薬 2024; 61(2): 73-90
21) 食事の影響（トレリーフ錠：2009 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.1.2）
22) Matsumoto K, et al.: Arzneim-Forsch./Drug Res. 1983; 33: 961-968
23) Ito T, et al.: Arzneim-Forsch./Drug Res. 1982; 32: 1581-1586
24) Nakasa H, et al.: Mol Pharmacol. 1993; 44: 216-221
25) 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、CTD2.7.2.2）

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

該当資料なし

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。

(1)粉砕

1. 試験目的

ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」及びゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」の粉砕した錠剤について、①40℃、遮光、気密容器又は②25℃、75%RH、遮光、開放容器の条件下で 3 ヵ月、③光照射（2000Lux）、25℃、60%RH、気密容器の条件下で曝光量が 120 万 Lux･hr になるまで保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状（参考）、定量法

3. 試験結果

いずれの製剤についても、粉砕後の①、②及び③の条件下において、性状に大きな変化は認められず、定量法で含量の低下は認められなかった。

注）

・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験内容

ゾニサミド OD 錠 25mgTRE「DSEP」、ゾニサミド OD 錠 50mgTRE「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁状態と、通過性試験における懸濁液のチューブ通過性、懸濁液の安定性（含量）を確認した。

2. 試験方法

(1) 崩 壊 懸 濁 試 験…注入器のピストン部を抜き取り、注入器内に本剤 1 個を入れてピストン部を戻す。
注入器に約 55℃のお湯 20mL を吸い取り、注入器に蓋をして 5 分間自然放置する。
5 分後に、崩壊・懸濁の状況を観察する。
注入器を手で 180 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊･懸濁の状況を再度観察する。

(2) 通 過 性 試 験…得られた懸濁液の入った注入器をチューブに接続し、約2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、チューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬剤が残存していなければ通過性は問題なしとする。

(3) 懸濁液安定性試験…メスフラスコに1錠入れ、55℃のお湯20mLを加えて10分放置後、振りまぜて懸濁させた。調製直後、2時間後の定量値を求めた。

3. 試験材料

製　剤　名	ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」、ゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」
注　入　器	30mLディスポシリンジカテーテル用GA（ニプロ社製）
チ ュ ー ブ	日本コヴィディエン社製ニューエンテラルフィーディングチューブ（サイズ8Fr.）
使用した水	水道水

4. 試験結果

ゾニサミドOD錠25mgTRE「DSEP」及びゾニサミドOD錠50mgTRE「DSEP」は、崩壊懸濁試験において5分以内に崩壊･懸濁して8Fr.チューブを通過した。通過性試験ではチューブの閉塞等は認められず、注入後に20mLの水を同じ注入器で吸い取ってチューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬剤が残存しなかった。

また、懸濁液（約55℃、2時間）の安定性（含量）についても変化がないことを確認した。

試験名	試験結果	備考
崩壊懸濁試験（n=3）	5分以内に崩壊・懸濁した。	懸濁液 pH: 7.34~7.38
通過性試験（n=3）	10分以内に崩壊･懸濁して、チューブを通過した。	8Fr.チューブ
懸濁液の安定性（n=3）	55℃液中2時間は安定性（含量）に変化なし	

注）

・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

・本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

・製品を加工する行為はPL法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

・ゾニサミドOD錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ（パーキンソン病）

・ゾニサミドOD錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ
（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム）

第一三共エスファ株式会社ホームページ（https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php）参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社　お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601

ZONIF42406
2024 年 6 月作成