



ラコサミド DS10%「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

大塚由絵^{1)*}／灘井 亮²⁾／佐々木啓徳²⁾／大西明弘^{3)**}

● 要旨

ジェネリック医薬品のラコサミド DS10%「サワイ」と先発医薬品であるビムパット[®]ドライシロップ 10%との生物学的同等性を検証するため、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を行った。

治験薬投与後 72 時間までの血漿中ラコサミド濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、両製剤の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

本治験において認められた有害事象は、すべて軽度で回復が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果より、ラコサミド DS10%「サワイ」は、ビムパット[®]ドライシロップ 10%との生物学的同等性が確認された。

キーワード：ラコサミド、ジェネリック医薬品、生物学的同等性試験、血漿中濃度、日本人健康成人男性

はじめに

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている¹⁾。

わが国では、ラコサミド製剤としてビムパット[®]

ドライシロップ 10%（ユーシービージャパン株式会社）等が上市されている。

ラコサミド DS10%「サワイ」は、1 g 中にラコサミドを 100 mg 含有する製剤で、先発医薬品であるビムパット[®]ドライシロップ 10%と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された抗てんかん剤で

表 1 治 験 薬

治 験 薬	名 称	製造販売元	剤 形	成分・組成
試験製剤	ラコサミド DS10% 「サワイ」	沢井製薬株式会社	顆粒剤	1 g 中、ラコサミド 100 mg を含有
標準製剤	ビムパット [®] ドライシロップ 10%	ユーシービージャパン株式会社		

1) 久留米大学医学部附属病院 2) 沢井製薬株式会社 開発部 3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*：治験責任医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木 啓徳（〒 532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30）

表2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 同意取得時の年齢が25歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ② 体重が50 kg以上80 kg以下の者
- ③ BMI「体重(kg)/[身長(m)]²」が18.5以上25.0未満の範囲にある者（小数点第2位切り捨て）
- ④ 事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤ 治験参加中の遵守事項に従い、治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ① 精神疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ② 事前検診のC-SSRSベースライン評価の自殺念慮の質問項目「1. 死んでしまいたいという願望」「2. 積極的な自殺念慮」に対し、いずれかに「はい」で回答した者、または医師の問診にて自殺念慮の徴候を認めた者
- ③ 事前検診のC-SSRSベースライン評価の自殺行動の質問事項に対し、1つ以上「はい」で回答した者、または医師の問診にて自殺企図の徴候を認めた者
- ④ 事前検診でCYP2C19の遺伝子多型解析検査の表現型がPM（Poor Metabolizer）と判定された者
- ⑤ 心伝導障害（PR間隔0.21秒以上）や重度の心疾患（心筋梗塞または心不全等）の既往がある者
- ⑥ ナトリウムチャンネル異常（Brugada症候群等）がある者
- ⑦ 抜歯後の創の閉鎖が完全でない者、または口腔粘膜の疾患がある者
- ⑧ 薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ⑨ 事前検診の臨床検査でALTが45 U/Lを超えた者
- ⑩ 事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者（機器自動判定を含む）
- ⑪ 胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者（虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする）
- ⑫ 薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑬ アルコールあるいは薬物依存者
- ⑭ 第Ⅰ期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者（健康食品の臨床試験は第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内とする）
- ⑮ 第Ⅰ期治験薬投与前4週間以内に200 mLまたは12週間以内に400 mLを超えるような採血（献血など）、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑯ 事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑰ その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

ある。

ラコサミド DS10%「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に従い、ビムパット®ドライシロップ10%を対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。

1. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に則り、医療法人北武会 美しが丘病院治験審査委員会（久留米大学医学部附属病院より委託）で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2024年3月から同年5月に久留米大学医学部附属病院にて実施された。

1) 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2) 被験者

本治験では、25歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、ラコサミドに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準（表2）を満たし、かつ薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。また、本剤はCYP2C19の遺伝子多型が血中動態に影響することが報告されており³⁾、均質な被験者を選択する

表3 治験デザイン

目標被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
20	ビムパット® ドライシロップ 10%	7日間以上	ラコサミド DS10%「サワイ」
20	ラコサミド DS10%「サワイ」		ビムパット® ドライシロップ 10%

ため、事前検診で CYP2C19 の遺伝子多型解析検査の表現型が PM (Poor Metabolizer) と判定された者は除外することとした (表2【除外基準】④)。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3) 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とした。目標被験者を40例とし、1群20例の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は7日間以上とした (表3)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食下、ラコサミド DS10%「サワイ」またはビムパット®ドライシロップ 10% 1g を水 50 mL で懸濁して服用させた。その後、投与用容器を 50 mL の水で洗浄して服用し、さらに 100 mL の水で洗浄して服用した。

治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

4) 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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

治験スケジュール表 (表4) に従い、各観察検査 (表5) を実施した。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6) 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後 0.08, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 および 72 時間 (合計 19 時点) の血漿中ラ

コサミド濃度を LC/MS 法で測定した。

7) 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を生物学的同等性評価のパラメータとし、両製剤の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した。また、参考パラメータとして AUC_∞, MRT, kel および t_{max} について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準 5% で検定した。統計解析には BESTS (イーピーエス株式会社) を用いた。

8) 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾ の判定基準に従い、両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が log (0.80) ～ log (1.25) の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

上記を満たさない場合でも、総被験者数が 20 名 (1 群 10 名) 以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差が log (0.90) ～ log (1.11) の範囲にあれば、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。

9) 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査において異常が認められた場合、臨床検査において異常変動が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性 (関連ありまたは関連なし) を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

2. 試験結果

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた 40 例を安全性の評価対象とし、有害事象 (アフタ

表4 治験スケジュール表

試 験 日	時 刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	(C・SSRS) 自殺関連事象の評価	身体所見	体 温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査 免疫学的検査 尿中薬物検査	臨床検査 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査	CYP2C19 遺伝子多型解析検査	SARS-CoV-2 PCR検査	食 事
同 意 取 得																
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○	○	○	○		
入院前	—	—													○	
入院1日目 (入院日)	—	入 院														
	—	—					○		○				○			
	19:00	—														○
入院2日目 (投与日)	7:00	—		○		○			○	○	○					
	9:00	0	○													
	9:05	0.08		○												
	9:10	0.17		○												
	9:20	0.33		○												
	9:30	0.5		○												
	9:45	0.75		○												
	10:00	1		○												
	10:15	1.25		○												
	10:30	1.5		○												
	11:00	2		○		○			○	○	○					
	11:30	2.5		○												
	12:00	3		○												
	13:00	4		○												○
	15:00	6		○												
	17:00	8		○												
	19:00	—														○
	21:00	12		○												
入院3日目	9:00	24		○		○			○	○	○					○
	13:00	—														○
	19:00	—														○
入院4日目	9:00	48		○		○			○	○	○					○
	13:00	—														○
	19:00	—														○
入院5日目 (退院日)	9:00	72		○	▼	○	○		○	○	○		○			○
	—	退 院														
第Ⅱ期投与7日後 (来院日)	—	入 院														
	9:00	168				○	○		○	○	○		○			
	—	退 院														

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。

原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
自殺関連事象の評価	C-SSRS
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	梅毒検査 (STS 法, TP 抗原法), HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体, HTLV-I 抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類, パルピツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
SARS-CoV-2 PCR 検査	
CYP2C19 遺伝子多型解析検査*	

* : 事前検診のみで実施した。

表6 被験者の背景 (n = 40)

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
平均値	32.8	171.8	65.1	22.0
S.D.	6.1	5.7	7.2	2.0
最大値	44	185.3	79.4	24.9
最小値	25	158.8	52.1	18.9

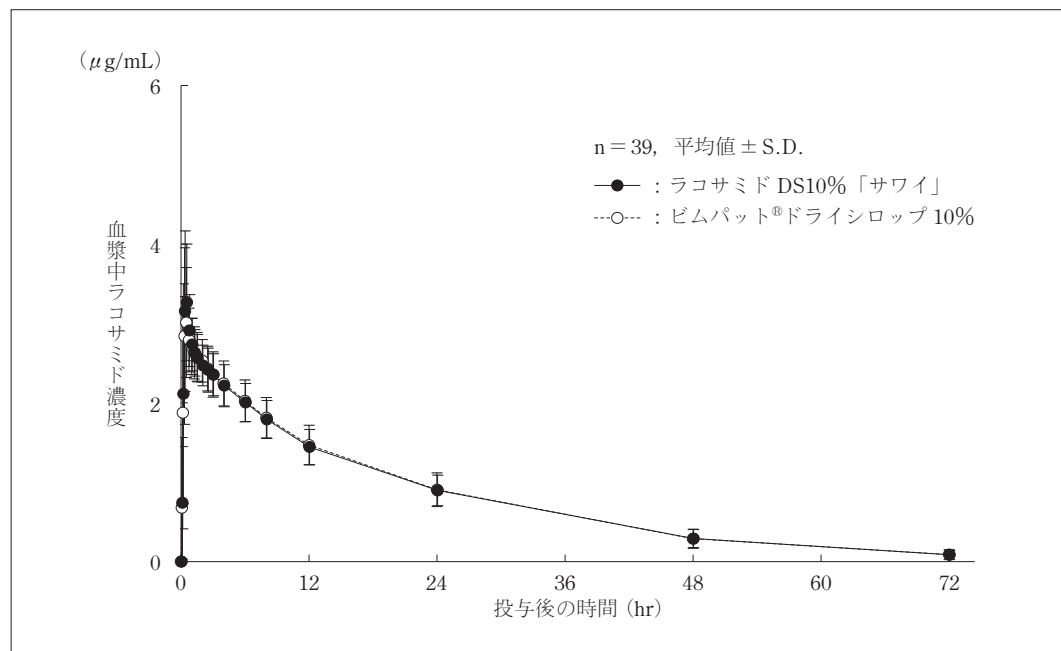


図1 血漿中ラコサミド濃度

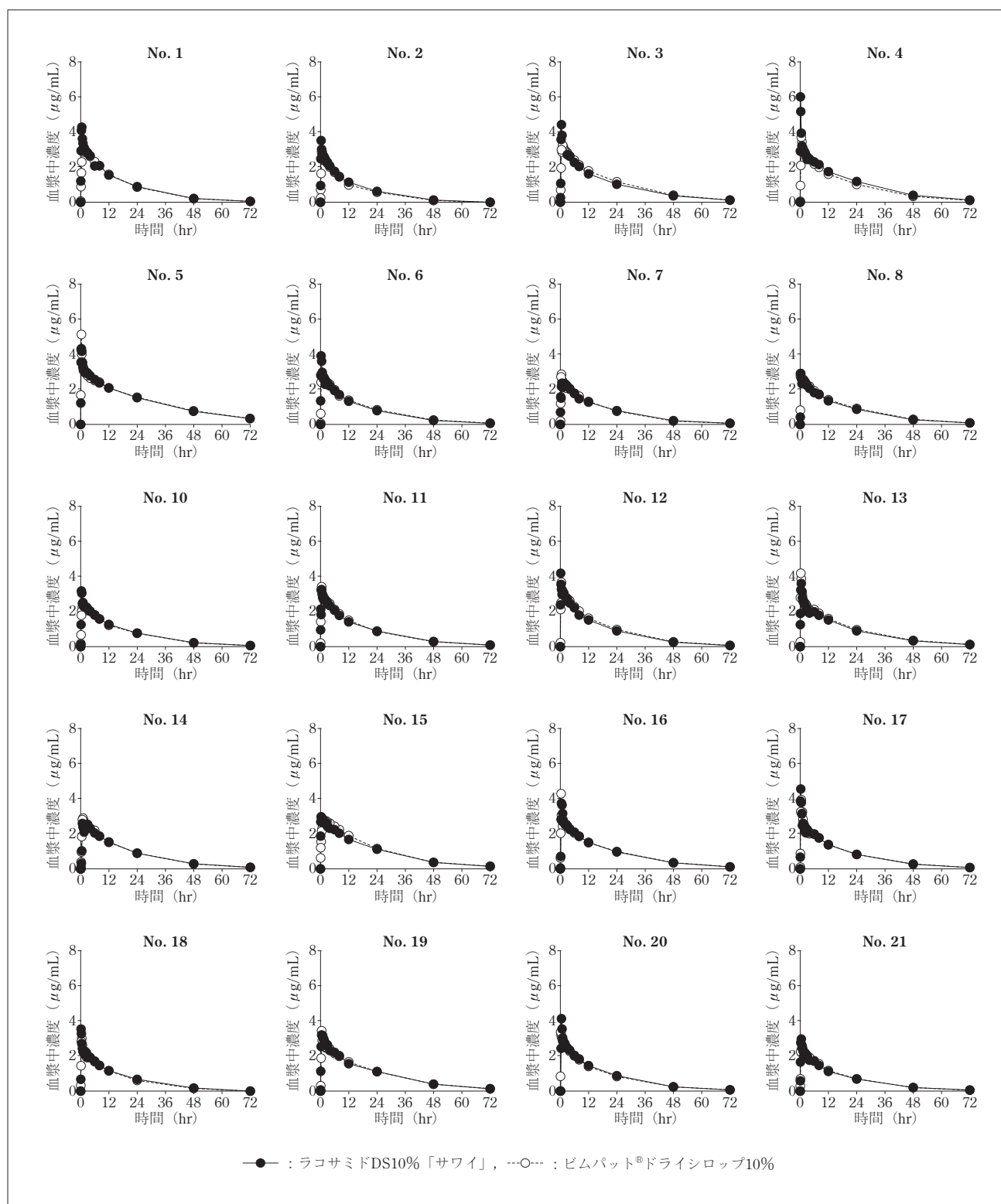


図2 各被験者の血漿中ラコサミド濃度(1)

性潰瘍)により第Ⅱ期投与前に治験を中止した1例を除き, 治験を完了した39例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示す通りであった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ラコサミド濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表7に示した。

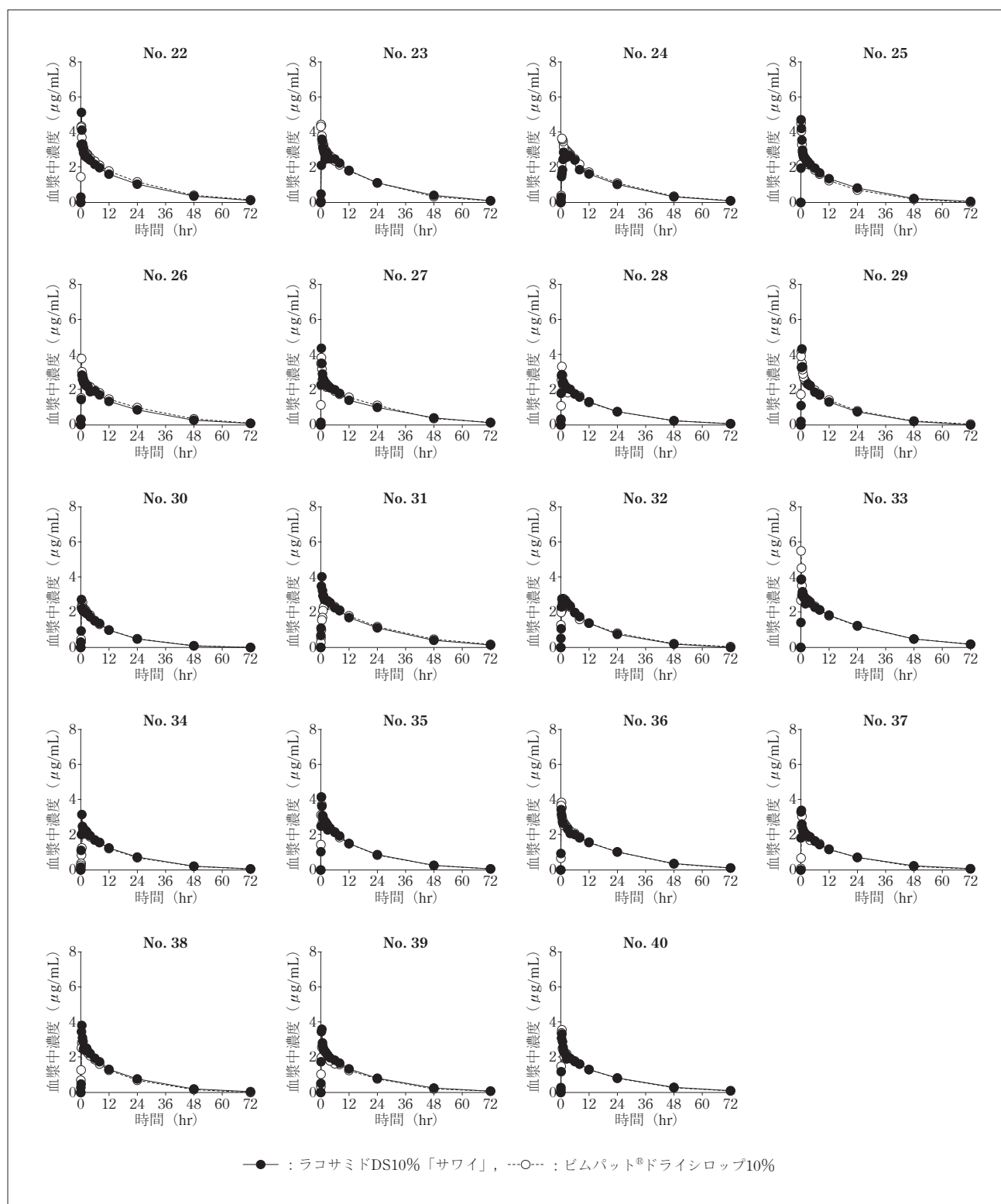


図2 各被験者の血漿中ラコサミド濃度 (2)

血漿中ラコサミド濃度は製剤間で類似した推移を示した。tmax で製剤間に有意差は認められたが、AUC_∞、MRT および kel において有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ラコサミド濃度より求めた両製剤の AUC および Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は $\log(0.98) \sim \log(1.01)$ および $\log(1.01) \sim \log(1.13)$ であり、いずれも基準である $\log(0.80) \sim \log$

表7 薬物動態パラメータ (n=39, 平均値±S.D.)

	AUC _t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax (hr)	kel (hr^{-1})	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ラコサミド DS10%「サワイ」	57.185 ± 10.571	59.205 ± 11.932	3.659 ± 0.761	0.43 ± 0.19	0.049 ± 0.006	14.27 ± 1.87	17.75 ± 1.73	96.8 ± 1.5
ビムパット® ドライシロップ 10%	57.567 ± 11.538	59.650 ± 13.065	3.446 ± 0.765	0.66 ± 0.54	0.050 ± 0.007	14.21 ± 2.09	17.72 ± 1.84	96.8 ± 1.7
分散分析結果	—	p = 0.7133	—	p = 0.0126	p = 0.3739	—	p = 0.6812	—

*: p<0.05 で有意差あり

表8 生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.98)~log(1.01)	log(1.01)~log(1.13)
対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.07)

表9-1 有害事象の発現状況 (すべての有害事象)

投与薬剤		ラコサミド DS10% 「サワイ」	ビムパット® ドライシロップ 10%
評価例数		39	40
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (2.5%)
胃腸障害	アフタ性潰瘍	0 (0.0%)	1 (2.5%)
心臓障害	第一度房室ブロック	1 (2.6%)	1 (2.5%)
臨床検査	血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	1 (2.5%)
合 計		1 (2.6%)	3 (7.5%)

MedDRA/J Ver.27.0

表9-2 有害事象の発現状況 (治験薬との関連ありの有害事象)

投与薬剤		ラコサミド DS10% 「サワイ」	ビムパット® ドライシロップ 10%
評価例数		39	40
器官別大分類	基本語	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	アフタ性潰瘍	0 (0.0%)	1 (2.5%)
心臓障害	第一度房室ブロック	1 (2.6%)	1 (2.5%)
合 計		1 (2.6%)	2 (5.0%)

MedDRA/J Ver.27.0

(1.25) の範囲内であった。したがって、ラコサミド DS10%「サワイ」とビムパット®ドライシロップ 10%は、生物学的に同等であると判定された (表8)。

4) 安全性

安全性解析対象集団 40 例のうち 3 例に 5 件の有害事象が発現した。有害事象の発現状況を表9-1 および表9-2 に示した。死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、第

一度房室ブロック (1例2件), 失神寸前の状態, アフタ性潰瘍, 血中ビリルビン増加 (各1例1件) であり, いずれも軽度で回復が確認された。失神寸前の状態および血中ビリルビン増加は, 治験薬との関連性は関連なしと判断された。それら以外の有害事象は治験薬との関連性は関連ありと判断された。

考察および結論

ジェネリック医薬品のラコサミド DS10%「サワイ」について, 先発医薬品であるビムパット®ドライシロップ 10%との生物学的同等性を検証するため, 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を行った。

その結果, 両製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において, t_{max} で製剤間に有意差が認められたが, 本剤は作用発現時間の差が臨床的有用性に影響を与える製剤ではないことおよび t_{max} の平均値の差は14分と短いことから, 両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。その他の参考パラメータにおいて有意差は認められなかった。

本治験で認められた有害事象はすべて軽度で回復が確認されており, 被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より, ラコサミド DS10%「サワイ」とビムパット®ドライシロップ 10%との生物学的同等性が確認された。

利益相反

ラコサミド DS10%「サワイ」の生物学的同等性試験は, 沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して, 久留米大学医学部附属病院で実施した。

参考文献

- 1) Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G: The Investigational Anticonvulsant Lacosamide Selectively Enhances Slow Inactivation of Voltage-Gated Sodium Channels. *Mol Pharmacol* 2008; **73**: 157-169.
- 2) 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日医薬審第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)]
- 3) ユーシービージャパン株式会社: ビムパット®錠 50 mg, 100 mg, ビムパット®ドライシロップ 10% 医薬品インタビューフォーム, 2022年11月改訂 (第17版)