

アスケート錠 300mg  
生物学的同等性に関する資料  
(抜粋)

共和薬品工業株式会社

作成年月日：2012.11.05  
ASC-D-1(3)

## はじめに

L-アスパラギン酸カリウム製剤であるアスケート錠 300mg の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、アスケート錠 300mg 又はアスパラカリウム錠 300mg を健康成人男子 16 例（1 群 8 例）に単回経口投与し、経時的に尿中カリウム排泄量を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

なお、河野ら<sup>1)</sup> のアスパラギン酸カリウム製剤の生物学的同等性試験において、健常男子にカリウムとして、17.5(10 錠)～35(20 錠)mEq を経口投与し、血漿中及び尿中のカリウムを追跡した結果、血漿中カリウム値は明確な変動を示さず、非投与と大差は認められなかった。本来、血漿中カリウムの変動リズムは、細胞内外のカリウムの出入りを反映しており、カリウムの動きに伴って尿細管からの排泄量に変化し、血漿中カリウムの振幅が小さく抑えられている。

つまり、製剤からカリウムが正常に吸収されていれば、それは尿中排泄量に直接反映されることを意味している。実際、カリウム 17.5mEq(10 錠)を経口投与した場合、尿中カリウム排泄量の最高値は、基礎排泄量を大きく上回り、基礎排泄の二倍近くまで上昇し、本剤投与により明確な変動が認められた。

よって、本剤の生物学的同等性試験の検証は、河野らと同様、投与量をアスパラギン酸カリウム製剤 10 錠(カリウムとして 17.5mEq)を経口投与し、尿中カリウム排泄量により行うこととした。

## 1. 試験方法

### (1) 治験薬

試験製剤：アスケート錠 300mg LOT No. A0911

(共和薬品工業(株)製造)

標準製剤：アスパラカリウム錠 300mg LOT No. 46032

(田辺三菱製薬(株) (旧田辺製薬(株)) 製造)

### (2) 治験デザイン

「生物学的同等性に関する試験基準 (昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。

初めの 1 泊 2 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。

#### 【投薬スケジュール】

	第 I 期	休薬期間	第 II 期
試験製剤先行群	アスケート錠 300mg	7 日間	アスパラカリウム錠 300mg
標準製剤先行群	アスパラカリウム錠 300mg		アスケート錠 300mg

(3) 投与条件

被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中に L-アスパラギン酸カリウムとして 300mg ( $K^+ : 1.8mEq$ ) 含有するアスケーチン錠 300mg 10 錠又はアスパラカリウム錠 300mg 10 錠 (L-アスパラギン酸カリウムとして 3000mg) を、約 200mL の水とともに単回経口投与した。投与後 8 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。  
なお、尿量の低下を防ぐため、試験前日の摂水量を 1 リットルとし、採尿の度に約 150mL の水を摂取させた。

(4) 採尿時点

第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7 及び 8 時間後の 9 時点とした。

1 回約 60mL の全量(投薬後 8 時間までの累積尿量が 500mL 以上)を回収するものとした。

(5) 分析法

イオン電極法

## 2. 試験結果

(1) 薬物動態パラメータ

	Am(mEq)	Vmax(mEq/hr)	Tmax(hr.)
アスケーチン錠300mg	32.3±8.5	6.7±2.1	1.4±0.7
アスパラカリウム錠 300mg	32.0±8.3	6.8±2.2	1.3±0.6

(Mean±S.D., n=15)

アスケーチン錠 300mg 及びアスパラカリウム錠 300mg の各採尿時間における平均尿中累積排泄の推移を図に示した。

両製剤とも 1~2 時間目にアスパラギン酸カリウムの平均尿中排泄速度が最高値に達した。

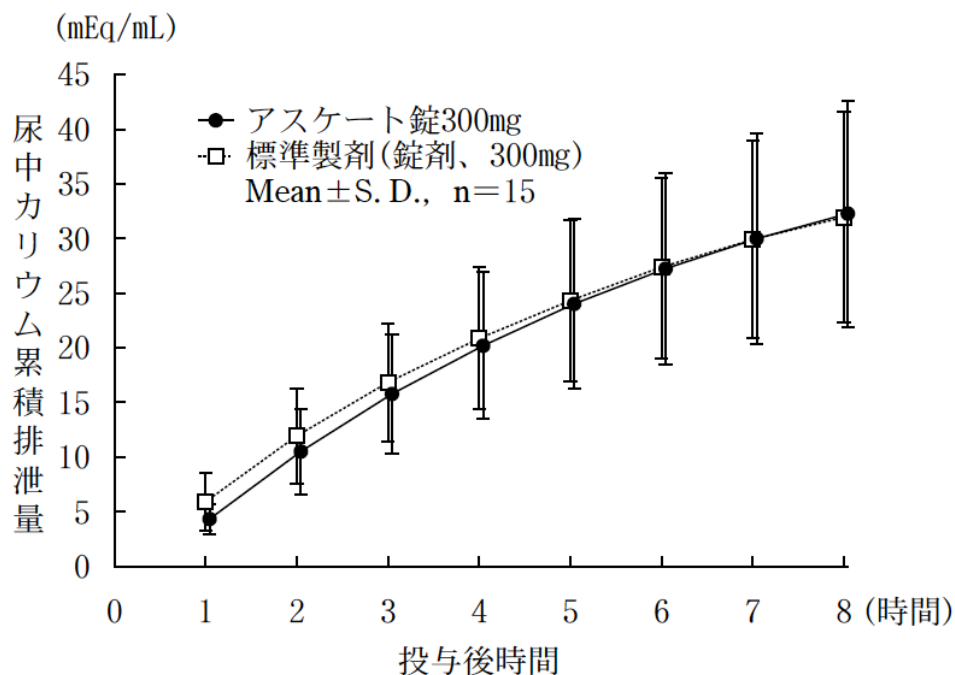


図 単回経口投与後の平均尿中累積排泄量の経時的推移 (n=15)

(2) 同等性の判定

得られた薬物動態パラメータ(Am(最終累積排泄量)、Vmax(最高排泄速度))について95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両剤剤の生物学的利用性の平均値の差はAm、Vmaxともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	Am	Vmax
2 製剤間の平均値の差 (%)	1.04	0.75
95%信頼区間 (%)	$-10.15 \leq \delta \leq 8.06$	$-7.94 \leq \delta \leq 9.43$

3. 安全性の評価

自他覚症状及び臨床検査において、薬剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

なお、被験者 1 名の第 I 期において投与後 2 時間目及び 4 時間目の採尿量が 0mL であったので、評価より除外することとした。

以上より本剤の安全性に問題はないと判断された。

4. 文献

1)河野 啓一 他：医薬品研究, 14(2), 264-271, 1983