
リドカイン/プロピトカイン エムラクリーム

C T D

第2部（モジュール2）： C T Dの概要（サマリー）

- 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
 - 2.6.4 薬物動態試験の概要文
 - 2.6.5 薬物動態試験概要表

佐藤製薬株式会社

薬物動態試験の略号一覧表

略号	英語	日本語（省略されていない名称・定義）
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積（右下付で時間範囲を示した）
Bq	Becquerel	ベクレル 1ベクレル=1秒間に1つの原子核が崩壊して放射線を放つ放射能の量
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血（漿）中濃度
Ci	Curie	キュリー 1キュリー=3.7×10 ¹⁰ ベクレル
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
F	-	生物学的利用率（バイオアベイラビリティ） 投与された薬物量のうち、未変化体のまま全身循環に到達した薬物量の割合
GC/MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析法
GX	Glycinexylidide	リドカインの N-脱エチル化代謝物
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	タンデム型質量分析計付液体クロマトグラフィー
MEGX	Monoethylglycinexylidide	リドカインの N-脱エチル化代謝物
NA	Not applicable	該当せず
ND	Not detected	検出限界以下
PK	Pharmacokinetics	薬物動態（学）
SKA-01	-	有効成分であるリドカインとプロピトカインの等量共融混合物
T _{1/2λz}	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
T _{max}	Maximum drug concentration time	最高血（漿）中濃度到達時間

単位換算

一部 mol 表記の報告書については、以下の換算表に従って、グラム表記換算値を算出し、併記した。

単位換算表

	報告書記載値の単位	換算後参考値の単位	報告書記載値に乗じる値			
			リドカイン	プロピトカイン	2,6-xylidine	<i>o</i> -toluidine
投与量	mol/kg	g/kg	234.3	220.3	121.2	107.2
血中濃度	mol/mL	g/mL	234.3	220.3	121.2	107.2
	mol/L	g/mL	0.2343	0.2203	0.1212	0.1072
AUC	mol·h/L	g·h/mL	0.2343	0.2203	0.1212	0.1072
組織濃度	mol/kg	g/g	0.2343	—	—	—

mol 単位から重量単位に変換する場合には、mol 単位の数値に表内の定数を乗じる。

また、5%SKA-01 クリームの比重は 1.05 であるため、試験報告書にて mL 表記されているものについて、g 表記とした箇所がある。

塩基/塩酸塩投与量換算

塩酸塩で行った試験については、以下の換算表に従って塩基（フリー体）換算量を計算し、併記した。

投与量換算表

	報告書記載値（塩酸塩）に乗ずる値
リドカイン塩酸塩→リドカイン（塩基）	0.8113
プロピトカイン塩酸塩→プロピトカイン（塩基）	0.8600

塩酸塩化合物から塩基化合物（フリー体）に変換する場合には、塩酸塩としての数値に表内の定数を乗じる。

有効成分含量の記載

本 CTD において SKA-01 の濃度（「5%」等）は、有効成分含量の重量の合計値で記載した。

目 次

2.6.4 薬物動態試験の概要文.....	1
2.6.4.1 まとめ.....	1
2.6.4.2 分析法.....	4
2.6.4.3 吸収.....	7
2.6.4.4 分布.....	17
2.6.4.5 代謝.....	24
2.6.4.6 排泄.....	27
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用.....	28
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....	28
2.6.4.9 考察及び結論.....	29
2.6.4.10 図表.....	31
2.6.4.11 参考文献.....	31
2.6.5 薬物動態試験概要表.....	33
2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表.....	33
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験.....	34
2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与.....	38
2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与.....	41
2.6.5.5 薬物動態試験： 分布.....	42
2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合.....	45
2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験.....	45
2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験.....	45
2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝： <i>In vivo</i>	45
2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝： <i>In vitro</i>	45
2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路.....	45
2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害.....	45
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄.....	46
2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中.....	47
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用.....	47
2.6.5.16 薬物動態試験： その他.....	47

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

SKA-01 クリームの有効成分はリドカインのフリー体（以下、塩基）とプロピトカイン塩基であるが、後者は本邦では未承認である。リドカインとプロピトカインにはいずれも塩酸塩と塩基があり、本概要文にも両化合物を使用しており、塩酸塩については「リドカイン塩酸塩」、「プロピトカイン塩酸塩」と表記し、塩基については単に「リドカイン」、「プロピトカイン」と表記した。

本邦で未承認のプロピトカインの体内動態に関しては、既承認であるプロピトカイン塩酸塩とプロピトカインの体内動態（特に投与部位から全身循環への移行）において大きな差がないことを 2.6.4.3 で示している。さらに、経皮吸収後の中性環境において両化合物のイオン化状態は同じと考えられる（2.4.1.1.3 参照）ことから、プロピトカインについての一部非臨床試験は改めて実施する必要はないと判断された。厚労省医薬品食品局審査管理課長通知（薬食審査発第 0331009 号、平成 17 年 3 月 31 日）も考慮して、分布、代謝、排泄に関する資料を省略したが、リドカイン及びプロピトカインの薬物動態について、参考資料及び参考文献から補助的な情報を記載した。

SKA-01 クリーム及び有効成分のリドカインとプロピトカインの体内動態を、主にラット（Wistar 及び pigmented PVG）、モルモット（Dunkin-Hartley）、イヌ（ビーグル犬）及びミニブタ（Göttingen）で検討した。ラット、イヌ及びミニブタは毒性試験で使用された動物種であり、モルモットは薬理試験で使用された動物種である。SKA-01 クリームについては、臨床投与経路である経皮塗布後の体内動態を検討し、単独の有効成分については、静脈内投与及び皮下投与したときの体内動態も検討した。実施した試験の種類と検討した試験系を表 2.6.4.1-1 に示す。

表 2.6.4.1-1 薬物動態試験一覧

試験の種類	動物種	投与経路 / 投与期間	投与物質
吸収			
単回投与時の血中濃度	ラット イヌ	皮下	プロピトカイン塩酸塩 プロピトカイン
	ミニブタ	経皮	SKA-01（クリーム）
反復投与時の血中濃度	イヌ	直腸内 / 3 週間反復	SKA-01（クリーム）
分布			
単回投与時の皮内濃度	モルモット	経皮 （正常皮膚、 角質層剥離皮膚）	³ H-SKA-01（クリーム） ³ H-リドカイン（クリーム） ³ H-プロピトカイン（クリーム） ³ H-リドカイン（軟膏）
単回投与時の組織分布	ラット	静脈内	¹⁴ C-リドカイン
代謝			
該当資料なし			
排泄			
単回投与時の尿糞中排泄	ラット	静脈内	¹⁴ C-リドカイン

2.6.4.1.1 吸収

2.6.4.1.1.1 プロピトカイン

雄性ラットにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインを等モル単回皮下投与したときの各測定時間の血中濃度は、塩酸塩と塩基の両群で最高値を示した投与 0.5 時間後では個体差が大きいものの、吸収過程である投与 0.17、0.33 時間後の数値は近似していた。また、消失過程においても、投与 1.5 時間後に有意差 ($P=0.0188$ 、Student's *t*-test) が認められたものの、その前後の測定時間である投与 1 時間並びに 2 時間後で有意差が認められず、消失過程においても大きな差は認められないと判断した。

イヌにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインを等モル単回皮下投与したところ、 C_{max} に差はなかったが、AUC には有意差 ($P=0.0482$ 、Student's *t*-test) が認められ、プロピトカインの吸収性はプロピトカイン塩酸塩に比べて若干低かった。しかしながら、AUC に有意差があるもののその差は小さく、両群とも個体間変動が大きいことから、両薬剤の吸収の程度の類似性は高いと推察された。

2.6.4.1.1.2 SKA-01

ミニブタに 5%SKA-01 クリームを 24 時間経皮塗布したところ、有効成分であるリドカイン及びプロピトカインの血漿中濃度は経時的に上昇し続け、 C_{max} はいずれも塗布終了時又は終了後 2 時間以内に得られた。塗布期間 24 時間までの AUC から、両有効成分の血中への移行量はほぼ等しいことが示された。イヌ直腸内に 2%又は 5%SKA-01 クリームを 1 日 1 回 22 日間(雌)/24 日間(雄)反復投与したときの初回及び最終投与時のリドカイン及びプロピトカインの C_{max} は、概ね投与開始 0.5~1 時間後に得られ、その後すべての用量群で両有効成分は血中から速やかに消失した。反復塗布により T_{max} は変化せず、最終投与時の C_{max} 及び AUC が初回投与時よりも著しく上昇することはなかった。リドカイン及びプロピトカインのいずれも C_{max} 及び AUC の個体間変動は大きく、用量相関性は認められなかったが、雌雄いずれの用量群とも血漿中プロピトカイン濃度はリドカインより低い値であった。

2.6.4.1.2 分布

2.6.4.1.2.1 皮内分布

モルモットの除毛皮膚に 5% ^3H -SKA-01 クリーム、5% ^3H -リドカインクリーム又は 5% ^3H -プロピトカインクリームを単回塗布したところ、皮内放射能濃度は 5% ^3H -SKA-01 クリームのほうが各 5%単剤クリームよりもそれぞれ有意に高く、両有効成分の配合意義が示された。5% ^3H -リドカインクリームと 5% ^3H -プロピトカインクリームを比較すると、 ^3H -プロピトカインのほうが有意に高い皮内放射能濃度を呈したことから、SKA-01 クリーム塗布後の皮内有効成分量は、リドカインよりもプロピトカインのほうが多いことが示唆された。また、5% ^3H -SKA-01 クリームを角質層剥離皮膚に塗布したところ、両有効成分の皮内放射能濃度は、正常皮膚に塗布した場合よりも高かったことから、リドカイン及びプロピトカインの経皮吸収には角質層の有無が影響することが示された。

2.6.4.1.2.2 組織分布

有色ラットに ^{14}C -リドカインを単回静脈内投与したところ、投与 15 分後に最も高い放射能濃度を示した臓器は腎臓であり、次いで肝臓及び眼球であった。各臓器・組織の放射能濃度は 15 分以降経時的に減少したが、眼球及び有色皮膚において放射能の消失に遅延が認められた。これは、リドカインが他の一般的な塩基性化合物と同様に、組織中のメラニンと結合することに起因すると考えられた。

非有色ラットに ^{14}C -リドカイン塩酸塩及び ^{14}C -プロピトカイン塩酸塩を単回筋肉内投与したところ、各臓器・組織の放射能濃度は、投与 30 分後まで上昇した後、速やかに低下し、その推移は血液中放射能濃度推移と同様であった¹⁾。リドカインとプロピトカインは同様の分布傾向を示したが、肺及び脳ではプロピトカインのほうが有意に高い放射能濃度を示した¹⁾。

2.6.4.1.2.3 蛋白結合率

蛋白結合率に関する試験は特に実施していないが、参考文献からの補足情報として、リドカイン²⁾及びプロピトカイン³⁾は他の局所麻酔薬に比べて蛋白結合率が低く、プロピトカインは血中薬物濃度による蛋白結合率の変動が小さいことを記載した³⁾。

2.6.4.1.3 代謝

リドカインとプロピトカインの代謝に関して、参考文献から補足情報として、両有効成分の尿中代謝組成物と CYP との関連性について記載した。

2.6.4.1.4 排泄

有色ラットに ^{14}C -リドカインを単回静脈内投与したところ、投与 24 時間後までに投与放射能の 68~72%が尿中に、13~18%が糞中に排泄された。主排泄経路は尿中であり、投与放射能の体外への排泄は速やかであった。参考文献からの補足情報として、リドカインの尿中排泄率及びプロピトカインの排泄に関して記載した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

2.6.4.2.1.1 ^3H -リドカイン及び ^3H -プロピトカイン (4.2.2.3.1 報告書番号 802-10 AF 3-1-02)

ベンゼン環の水素を ^3H で標識したリドカイン (^3H -リドカイン) 及び同様に ^3H -標識したプロピトカイン (^3H -プロピトカイン) は、XXXXXXXXXX社 (スウェーデン) にて合成された。以下に用いた標識化合物の各バッチの比放射能を示す。

表 2.6.4.2.1.1-1 標識化合物の比放射能
(4.2.2.3.1 本文 2.1 Compound(s) and formulation(s) の改変)

被験物質	有効成分 (比放射能)
5%SKA-01 クリーム (1)	^3H -リドカイン (0.0286 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)、 ^3H -プロピトカイン (0.0243 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)
5%SKA-01 クリーム (2)	^3H -リドカイン (0.0272 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)、非標識プロピトカイン
5%SKA-01 クリーム (3)	^3H -プロピトカイン (0.0230 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)、非標識リドカイン
5%リドカインクリーム	^3H -リドカイン (0.0483 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)
5%プロピトカインクリーム	^3H -プロピトカイン (0.0566 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)
5%リドカイン軟膏	^3H -リドカイン (0.0503 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)

2.6.4.2.1.2 ^{14}C -リドカイン (4.2.2.3.2 報告書番号 802-501-LF-0121-01)

ベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識化したリドカイン (^{14}C -リドカイン) は XXXXXXXXXX社 (スウェーデン) で合成された。標識化合物の放射化学的純度は 98.2 % であり、比放射能は 4.20 GBq/mmol であった。投与に際しては、標識化合物は非標識化合物で適宜希釈して使用した。

2.6.4.2.1.3 標識化合物の測定 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2 報告書番号 802-10 AF 3-1-02、802-501-LF-0121-01)

^3H -リドカイン、 ^3H -プロピトカイン又は ^{14}C -リドカインを用いて実施した試験では、液体シンチレーションカウンターを用いて試料中の放射能を測定した。

モルモット皮膚試料は組織可溶化剤 Soluene-100TM を用いて溶解した後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

ラット組織内分布及び尿糞中排泄に用いた各試料の調製方法及び放射能濃度の測定は以下のようにして行った。血漿及び他の清澄な液体試料は水で希釈後、液体シンチレーターを混和して、液体シンチレーションカウンターで測定した。糞試料は 1% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液を用いて均質化し、自動燃焼装置で処理した後、液体シンチレーションカウンターで測定した。細片化又は均質化した組織試料、及び血液は自動燃焼装置で処理した後、液体シンチレーションカウンターで測定した。

放射能量はいずれも被験物質中の有効成分当量に換算して表示した。なお、 ^{14}C -リドカインを用いた組織内分布試験では、バックグラウンド値より 30 dpm 高い計測値を定量下限とした。

2.6.4.2.2 非標識化合物

2.6.4.2.2.1 HPLC 法によるラット血清中リドカイン及びプロピトカイン濃度の測定

(4.2.2.1.1 報告書番号 Y0923-VA-01-TR)

血清試料 400 μL に内標準物質 (ブピバカイン塩酸塩)、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 200 μL 及びジエチルエーテル 5 mL を加えて 10 分間攪拌した後、1870 $\times g$ で 10 分間の遠心分離を行った。得られたジエチルエーテル層を別の試験管に移し、0.01 mol/L 塩酸 200 μL を加えて 10 分間攪拌した後、1870 $\times g$ で 10 分間の遠心分離を行った。ジエチルエーテル層を除去し、窒素気流下 45 $^{\circ}\text{C}$ で蒸発乾固した後、0.01 mol/L 塩酸 400 μL に再溶解した。得られた溶液を Inertsil ODS-3 (4.6 mm \times 250 mm) に注入し、紫外検出装置 (検出波長 230 nm) を装着した HPLC により定量した。

リドカインは 0.5~6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で相関係数 0.9996 以上、プロピトカインは 0.3~6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で相関係数 0.9987 以上であった。日内再現性の真度及び精度は 93.6~102.0%及び 0.2~1.7% (リドカイン) 及び 94.0~101.6%及び 0.2~1.7% (プロピトカイン)、日間再現性の真度及び精度は 99.7~100.4%及び 1.2~6.4% (リドカイン) 及び 99.7~100.8% 及び 0.7~4.9% (プロピトカイン) であった。日内再現性、日間再現性の真度及び精度すべてが判定基準 (真度の逸脱は $\pm 15\%$ 以内、ただし定量下限の逸脱は $\pm 20\%$ 以内、精度の逸脱は 15%以内、ただし定量下限の逸脱は 20%以内) を満たしていた。

2.6.4.2.2.2 HPLC 法によるイヌ血漿中プロピトカイン濃度の測定 (4.2.2.1.2 報告書番号 FBM 04-A470)

血漿試料 500 μL に内標準物質 (リドカイン塩酸塩)、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 200 μL 及びジエチルエーテル 5 mL を加えて 10 分間攪拌した後、1000 $\times g$ で 5 分間の遠心分離を行った。得られたジエチルエーテル層を別の試験管に移し、0.01 mol/L 塩酸 200 μL を加えて 10 分間攪拌した後、1000 $\times g$ で 5 分間の遠心分離を行った。ジエチルエーテル層を除去し、水層を窒素気流下 45 $^{\circ}\text{C}$ で蒸発乾固した後、0.01 mol/L 塩酸 200 μL に再溶解した。得られた溶液を Inertsil ODS-3 (4.6 mm \times 250 mm) に注入し、紫外検出装置 (検出波長 215 nm) を装着した HPLC により定量した。

プロピトカインは 0.02~1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で相関係数 0.9996 以上、日内再現性の真度及び精度は各々 96.5~100%及び 0.5~7.3%、日間再現性の真度及び精度は各々 89.5~100.5% 及び 1.0~16.2% であった。日間再現性の精度 16.2% は定量下限 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で算出された値で、定量下限での判定基準 (変動係数 20%以内) を満たしており、他の濃度ではいずれも判定基準 (変動係数 15%以内) を満たしていた。また、真度も全て判定基準 (逸脱が $\pm 15\%$ 以内、定量下限の逸脱は $\pm 20\%$ 以内) を満たしていた。

2.6.4.2.2.3 LC/MS/MS 法によるミニブタ血漿中リドカイン及びその代謝物 2,6-xylylidine、プロピトカイン及びその代謝物 *o*-toluidine 濃度の測定 (4.2.2.1.3、4.2.2.1.4 報告書番号 SR-B-0031-01-MV1-01、B-0031-01)

前処理方法・測定条件は AstraZeneca Method No. B-0031-01 を参照した。すなわち、血漿試料 500 μ L に内標準物質 (リドカイン-d3)、2 mol/L リン酸 75 μ L 及び 20 mmol/L ギ酸 125 μ L を限外濾過キット Centrisart I フィルター (分子量カットオフ 20000、ザルトリウス社) に加えて遠心分離を行った。得られた濾液の一部を Grom-Sil 120-Octyl-3 Basic (3 mm \times 150 mm) に注入し、LC/MS/MS により定量した。

リドカインは 2.00~1000 nmol/L (0.479~234 ng/mL) の濃度範囲で相関係数は 0.9957 以上、プロピトカインは 2.00~1000 nmol/L (0.441~220 ng/mL) の濃度範囲で相関係数は 0.9949 以上、2,6-xylylidine は 10.0~400 nmol/L (1.20~48.5 ng/mL) の濃度範囲で相関係数 0.9978 以上、*o*-toluidine は 4.00~500 nmol/L (0.429~53.6 ng/mL) の濃度範囲で相関係数 0.9862 以上であった。日内再現性の真度及び精度は、-3.3~-2.0%及び 2.1~3.5% (リドカイン)、7.3~14.2%及び 3.3~3.7% (プロピトカイン)、1.7~11.0%及び 3.3~5.2% (2,6-xylylidine)、-11.1~-7.6%及び 1.4~4.3% (*o*-toluidine) であった。

2.6.4.2.2.4 GC/MS 法によるイヌ血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度の測定 (4.2.2.1.5 報告書番号 802-10 AFB-01)

血漿試料 1.0 mL に内標準物質 (トリメカイン)、10%炭酸ナトリウム溶液 0.5 mL 及びメチレンクロライド 3 mL を加えて 20 分間攪拌した後、遠心分離を行った。得られた有機層をシラン処理済みの試験管に移し、窒素気流下 40°C で蒸発乾固した後、酢酸エチル 100 μ L を加えて再溶解した。得られた溶液をキャピラリーカラム DB-17 (内径 0.25 mm \times 長さ 30 m、膜厚 0.25 μ m) に注入し、GC/MS により定量した。

リドカイン 10.6~638 ng/mL 及びプロピトカイン 5.3~318 ng/mL の各濃度範囲で、日内再現性の精度はそれぞれ 3.3~7.1%及び 6.0~8.4%であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 プロピトカイン

プロピトカイン塩酸塩は、日本薬局方外医薬品規格に記載されており、局所麻酔剤として使用されている。厚労省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発第 0331009 号、平成 17 年 3 月 31 日）によれば、有効成分の活性本体の化学的基本骨格が既承認医薬品等と同一であり、効能・効果、用法・用量、毒性、副作用、薬理作用等が当該既承認医薬品等とほぼ同等と推定される医薬品については、当該有効成分と既承認医薬品等との体内動態（特に吸収）の類似の程度により、原則として「反復投与毒性（長期）」、「生殖発生毒性」、「がん原性」、「効力を裏付ける試験」、「副次的薬理・安全性薬理」、及び「分布、代謝、排泄」に関する資料を省略することが可能であることから、SKA-01 クリームでの吸収の検証に先立ち、プロピトカインとプロピトカイン塩酸塩の吸収性について確認した。なお 2.4.1.1.3 に示したとおり、両薬剤は真皮及び血漿中では同じイオン型で存在する。

2.6.4.3.1.1 ラットにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインを皮下投与したときの血清中濃度 (4.2.2.2.1 報告書番号 Y0923-PK-01-TR)

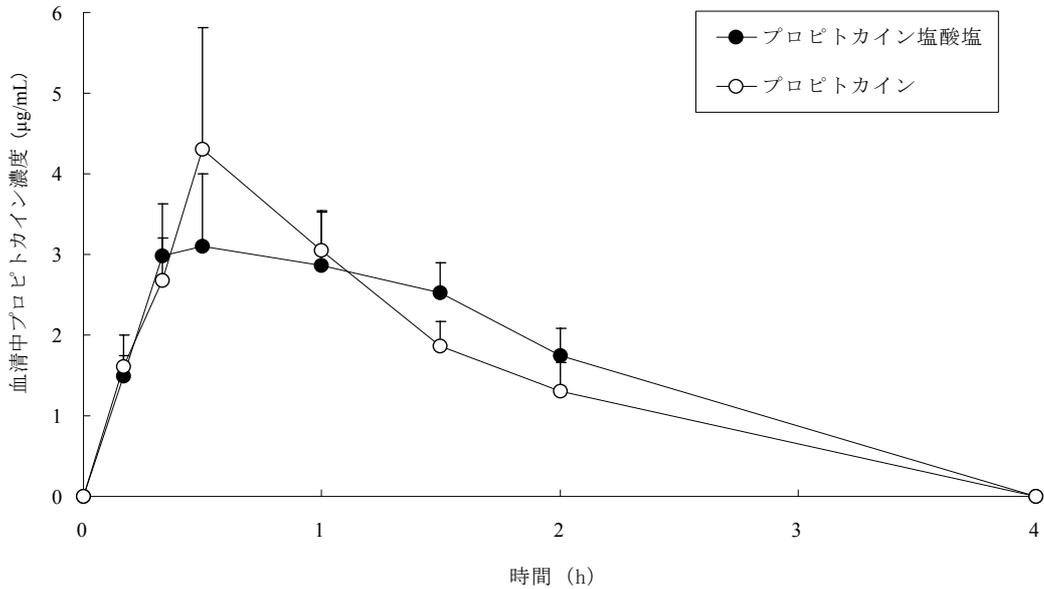
非げっ歯類におけるプロピトカインとプロピトカイン塩酸塩の吸収性の比較に先立ち、本試験においてげっ歯類における吸収性を比較した。

【方法】

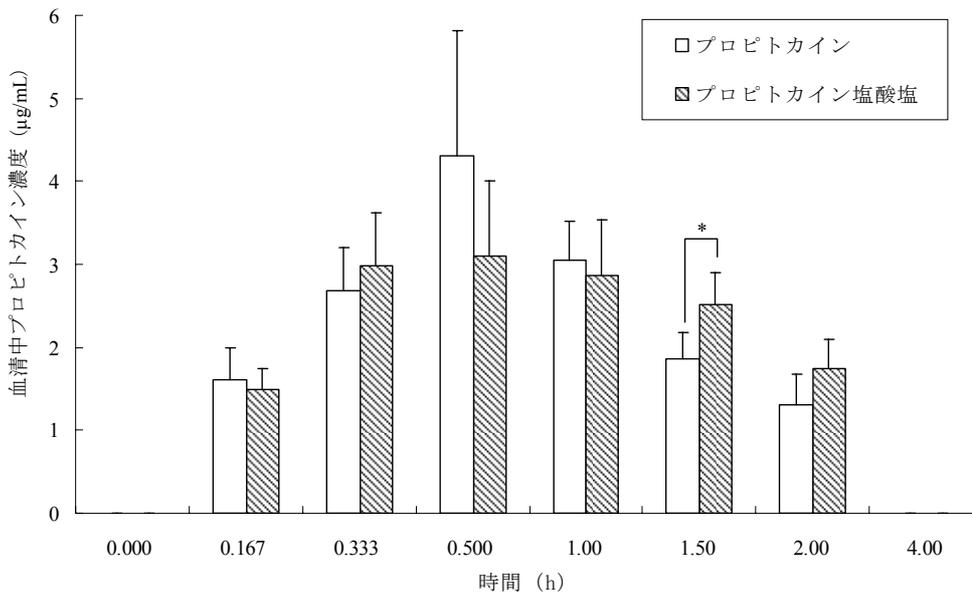
雄性 Wistar ラット（各 4~5 匹、8 週齢、体重：186.3~223.1 g）の背部皮下にプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインをそれぞれ塩基として 25 mg/kg 単回投与したときの血清中プロピトカイン濃度を測定した。同一動物による経時的採血は実施せず、全測定時間で別個体から採血した。得られた結果を図 2.6.4.3.1.1-1 並びに表 2.6.4.3.1.1-1 に示す。

【成績】

プロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインを皮下投与したとき、両群ともに投与 0.5 時間後の血中濃度が最高値を示した。各採血時間における両群の値を比較したところ、投与 1.5 時間後を除く全ての測定時間において、有意な差は認められなかった（Student's *t*-test）。血中濃度が最高値を示した 0.5 時間では個体差が大きいものの、吸収過程である 0.17、0.33 時間において両群の数値は近似していたことからプロピトカイン塩酸塩とプロピトカインの吸収性は類似していると考えられた。また、消失過程において、投与 1.5 時間後で有意差が認められたものの、その前後の測定時間である投与 1 時間並びに 2 時間後で有意差が認められないことから、消失過程にも大きな差は認められないと判断した。



平均値 ± 標準偏差 (各 n=4~5)



平均値 ± 標準偏差 (各 n=4~5)

* : プロピトカイン塩酸塩とプロピトカインの間で有意差あり ($P < 0.05$, Student's *t*-test)

図 2.6.4.3.1.1-1 ラットにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインをそれぞれ塩基として 25 mg/kg 単回皮下投与したときの血清中プロピトカイン濃度推移 (HPLC 法) (4.2.2.2.1 図 2-1 と図 2-2 の改変)

表 2.6.4.3.1.1-1 ラットにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインをそれぞれ塩基として 25 mg/kg 単回皮下投与したときの血清中プロピトカイン濃度推移 (4.2.2.2.1 表 9-1~9-4 の改変)

投与後の 経過時間 (h)	プロピトカイン µg/mL (平均値 ± 標準偏差)	プロピトカイン塩酸塩 µg/mL (平均値 ± 標準偏差)	P 値 (Student's <i>t</i> -test)
0	0.00±0.000	0.00±0.000	—
0.167	1.61±0.386	1.50±0.246	0.6052
0.333	2.68±0.527	2.98±0.645	0.4380
0.500	4.31±1.51	3.10±0.899	0.1623
1.00	3.05±0.471	2.87±0.667	0.6388
1.50	1.86±0.312	2.52±0.386	0.0188*
2.00	1.30±0.369	1.74±0.352	0.1157
4.00	0.00±0.000	0.00±0.000	—

— : 算出せず

* : プロピトカイン塩酸塩とプロピトカインの間で有意差あり ($P < 0.05$, Student's *t*-test)

2.6.4.3.1.2 イヌにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインを皮下投与したときの血漿中濃度 (4.2.2.2.2 報告書番号 FBM 04-4469)

[方法]

雄性ビーグル犬 (各 3 匹×2 回、7 ヶ月齢、体重 9.5~10.0 kg) の背部皮下にプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインをそれぞれ塩基として 2 mg/kg 単回投与し、所定の時間に採血した。2 週間の休薬後、クロスオーバー法にて同様の投与及び採血を行い、得られた血漿検体中のプロピトカイン濃度を測定した。得られた結果を図 2.6.4.3.1.2-1 に示す。また、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.2-1 に示す。

[成績]

プロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインを皮下投与したとき、それぞれ投与 16.7 分後、25.8 分後に C_{max} に到達した後、徐々に減少し、いずれも投与 6 時間後には消失した。プロピトカイン塩酸塩及びプロピトカインの C_{max} はそれぞれ 0.297 及び 0.268 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、有意差は認められなかった。一方、プロピトカイン塩酸塩及びプロピトカインの AUC_{0-6h} は、それぞれ 0.449 及び 0.378 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、プロピトカインの方が塩酸塩に比べて有意な低値を示した ($P=0.0482$ 、Student's t -test) (図 2.6.4.3.1.2-1、表 2.6.4.3.1.2-1)。

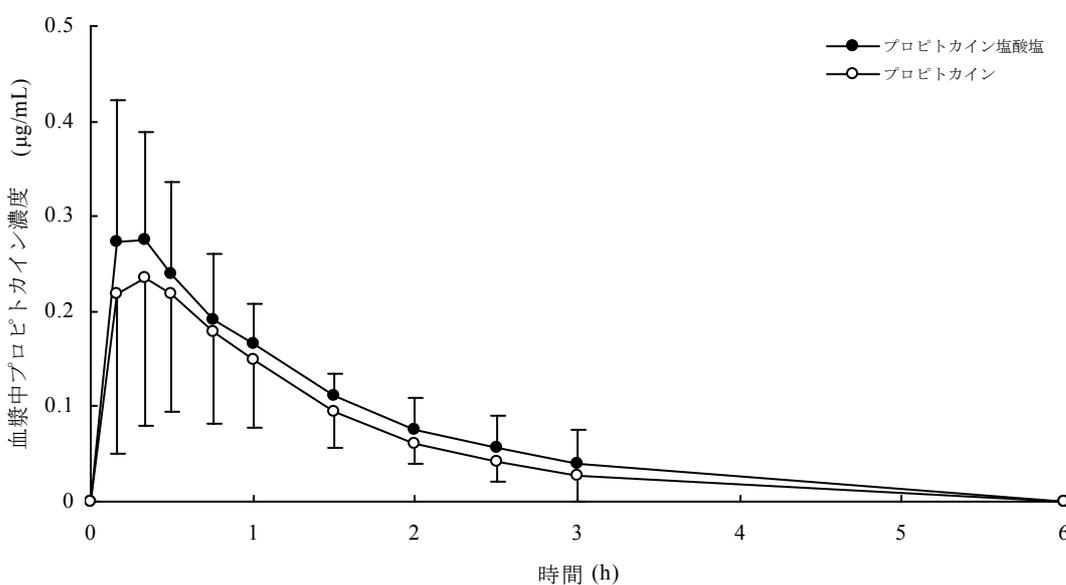


図 2.6.4.3.1.2-1 イヌにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインをそれぞれ塩基として 2 mg/kg 単回皮下投与したときの血漿中プロピトカイン濃度推移 (HPLC 法) (4.2.2.2.2 図 1 の改変)

平均値 ± 標準偏差 (n=6)

表 2.6.4.3.1.2-1 イヌにプロピトカイン塩酸塩又はプロピトカインをそれぞれ塩基として 2 mg/kg 単回皮下投与したときの血漿中プロピトカイン濃度推移から求めた薬物動態パラメータ (4.2.2.2.2 表 2-1 の改変)

投与物質	T _{max} (min)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-6h} (µg·h/mL)
プロピトカイン塩酸塩	16.7 ± 5.2 (10, 20)	0.297 ± 0.131 (0.151, 0.491)	0.449 ± 0.040 (0.400, 0.499)
プロピトカイン	25.8 ± 12.0 (10, 45)	0.268 ± 0.164 (0.063, 0.440)	0.378 ± 0.067 (0.296, 0.484)
P 値 (Student's <i>t</i> -test)	—	0.7461	0.0482

数値は、[上段] 平均値 ± 標準偏差 (n=6)、[下段](最小値, 最大値) を示す。
 — : 算出せず

2.6.4.3.2 SKA-01 クリーム

SKA-01 クリームの吸収性について、ミニブタ及びイヌを用いて検証した。

投与経路は、ミニブタでは臨床適用経路である経皮投与を選択した。反復投与による影響を検証したイヌでは、経皮よりも吸収が高く、かつ反復投与に耐えうる直腸内投与を選択した。

2.6.4.3.2.1 ミニブタに SKA-01 クリームを経皮塗布したときのリドカイン及びその代謝物 2,6-xylylidine、プロピトカイン及びその代謝物 *o*-toluidine の各血漿中濃度 (4.2.3.1.2 報告書番号 0014LW)

[方法]

雌性 Göttingen ミニブタ (6 匹、約 5 ヶ月齢、体重約 10~15 kg) の左右側腹部各 100 cm² (計 200 cm²) に 5%SKA-01 クリーム 40 g (リドカイン 1 g/プロピトカイン 1 g) を 8 時間毎に連続して 3 回、計 120 g (リドカイン 3 g/プロピトカイン 3 g) を 24 時間塗布したときのリドカイン及びその代謝物 2,6-xylylidine、プロピトカイン及びその代謝物 *o*-toluidine の各血漿中濃度を測定した。得られた結果を図 2.6.4.3.2.1-1 に示す。また、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2.1-1 に示す。

[成績]

5%SKA-01 クリームを継続塗布した 24 時間まで、リドカインと 2,6-xylylidine、及びプロピトカインと *o*-toluidine の血漿中濃度は上昇し続けた。血漿中リドカイン濃度は塗布開始 32 時間後まで 2,6-xylylidine 濃度よりも高いモル濃度で推移した。一方、プロピトカイン濃度は最終採血時点の塗布開始 72 時間後まで代謝物 *o*-toluidine 濃度よりも低いモル濃度で推移した。これらの C_{max} は、いずれも 5%SKA-01 クリームの塗布終了時から 2 時間以内に得られた。C_{max} 到達後、各血漿中濃度は速やかに低下したが、塗布終了 8 時間以降の低下は緩やかであった (t_{1/2αz}: リドカイン 28 時間、2,6-xylylidine 13 時間、プロピトカイン 20 時間、*o*-toluidine 42 時間) (図 2.6.4.3.2.1-1、表 2.6.4.3.2.1-1)。また、これらの AUC_{0-24h} から求めたリドカインとプロピトカインの曝露量は類似していたが、その後の曝露量に差を生じたのは、リドカインに比べて、プロピトカインの代謝の方が迅速であることに起因するものと推察された。

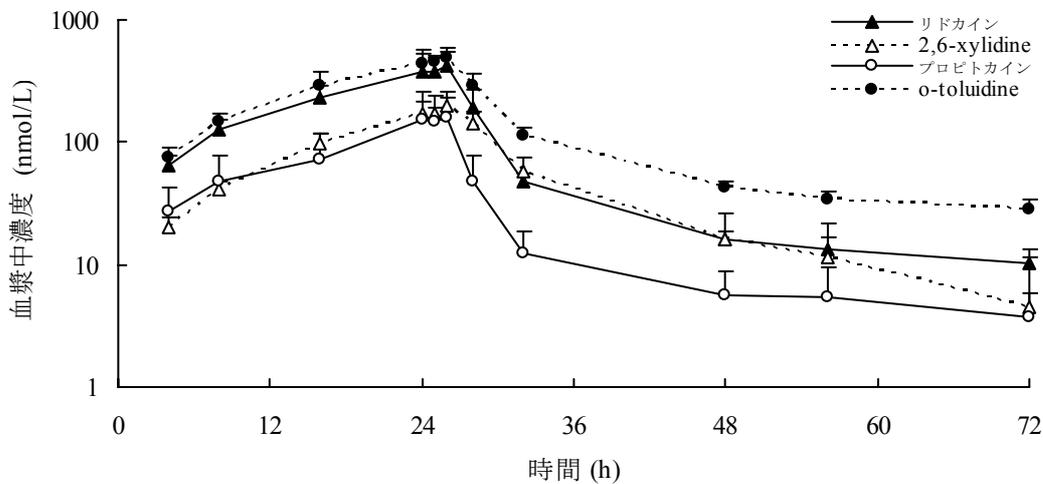


図 2.6.4.3.2.1-1 ミニブタに5%SKA-01 クリームを経皮塗布（8 時間毎に連続 3 回の 24 時間塗布）したときの血漿中リドカイン、2,6-xylylidine、プロピトカイン、*o*-toluidine 濃度推移 (LC/MS/MS 法) (4.2.3.1.2 図 1 の改変)
 平均値 ± 標準偏差 (各 n=6)

表 2.6.4.3.2.1-1 ミニブタに5%SKA-01 クリームを経皮塗布（8 時間毎に連続 3 回の 24 時間塗布）したときの血漿中リドカイン、2,6-xylylidine プロピトカイン、*o*-toluidine 濃度推移から求めた薬物動態パラメータ
 (4.2.3.1.2 Appendix D 表 2 の改変)

定量 (対象) 物質	T_{max} (h)	C_{max}		AUC_{0-24h}		$AUC_{0-\infty}$		$t_{1/2\lambda z}$ (h)
		上段 (nmol/L) 下段 ($\mu\text{g}/\text{mL}^a$)	上段 (nmol·h/L) 下段 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^a$)	上段 (nmol·h/L) 下段 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^a$)	上段 (nmol·h/L) 下段 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^a$)			
リドカイン	23.5 ± 3.78	434 ± 134	4350 ± 1020	7240 ± 1440	28 ± 10			
		0.102 ± 0.0314	1.02 ± 0.239	1.70 ± 0.337				
2,6-xylylidine	25.7 ± 0.82	200 ± 32.9	1790 ± 270	3790 ± 770	13 ± 8.9			
		0.0242 ± 0.00399	0.217 ± 0.0327	0.459 ± 0.0933				
プロピトカイン	24.7 ± 0.82	172 ± 103	1600 ± 941	2560 ± 1420	20 ± 8.3			
		0.0379 ± 0.0227	0.352 ± 0.207	0.564 ± 0.313				
<i>o</i> -toluidine	25.2 ± 0.98	499 ± 87.5	5240 ± 996	11300 ± 1600	42 ± 8.0			
		0.0535 ± 0.00938	0.562 ± 0.107	1.21 ± 0.172				

数値は平均値 ± 標準偏差 (各 n=6) を示す。a: 換算値

2.6.4.3.2.2 イヌに SKA-01 クリームを直腸内投与したときの血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度 (4.2.2.2.3 報告書番号 802-10 AF 42-1)

[方法]

雌雄ビーグル犬 (各 3 匹、8.0~9.5 カ月齢、体重：雄 8.4~14.8 kg、雌 7.2~13.3 kg) の直腸内に、2%SKA-01 クリームをリドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日及びリドカイン 6 mg/kg/日 /プロピトカイン 6 mg/kg/日の用量で、5%SKA-01 クリームを 6.25 mg/kg/日 /6.25 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 22 日間 (雌)、24 日間 (雄) 投与したときの、初回及び最終投与時のリドカイン及びプロピトカインの各血漿中濃度を測定した。得られた結果を図 2.6.4.3.2.2-1 に示す。また、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2.2-1 に示す。

[成績]

投与部位からの吸収速度 (T_{max} を指標) はリドカインとプロピトカインで類似しており、各用量群の C_{max} は雌雄とも概ね投与開始 0.5~1 時間後に得られた。また、初回と最終投与の間で、 T_{max} に有意差はなかった。血中からのリドカイン及びプロピトカインの消失は速やかであり、全ての用量群 (雌雄、初回及び最終投与時) で、投与後 24 時間値は検出されなかった。 C_{max} 及び AUC_{0-3h} の個体間変動は大きく、リドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日~6.25 mg/kg/日 /プロピトカイン 6.25 mg/kg/日間の用量相関性は認められなかった (図 2.6.4.3.2.2-1、表 2.6.4.3.2.2-1) が、雌雄いずれの用量群ともプロピトカインの血漿中濃度はリドカインより低い値であった。個々の用量群間で比較したところ、リドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日用量群 (雄、初回投与時) では、全ての測定時点でプロピトカイン濃度は定量下限 (10 ng/mL) を下回ったため、最終投与時の C_{max} 及び AUC_{0-3h} はいずれも初回投与時よりも有意に高い値を示した。一方、リドカイン 6 mg/kg/日 /プロピトカイン 6 mg/kg/日用量群 (雄) の初回投与時のリドカインの C_{max} 及び AUC_{0-3h} は非常に高く、最終投与時に比べ、また同用量群 (雌) の初回投与時に比べてそれぞれ有意に高い値を示した ($P<0.05$ 、Student's *t*-test)。

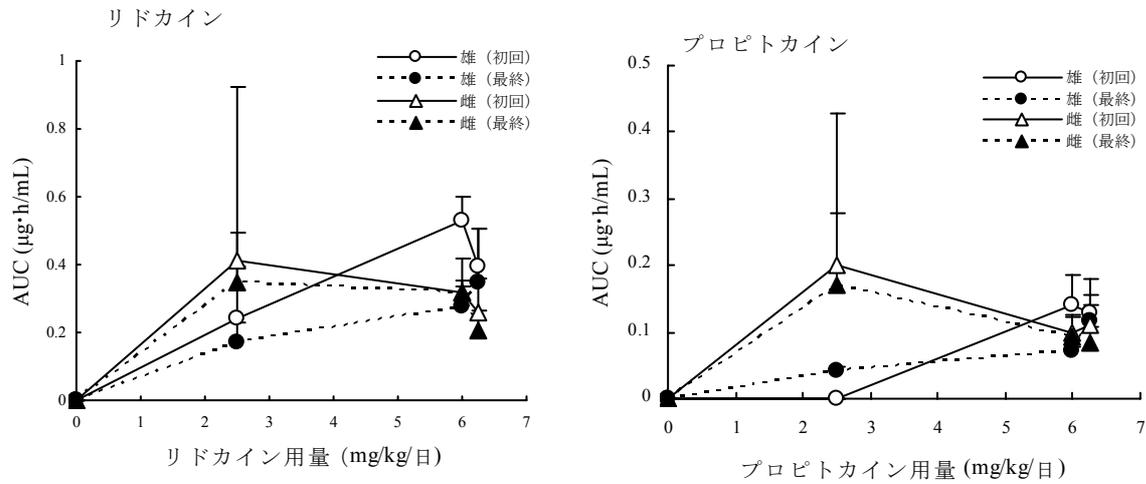


図 2.6.4.3.2.2-1 イヌに SKA-01 クリームをリドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日、リドカイン 6 mg/kg/日 /プロピトカイン 6 mg/kg/日及びリドカイン 6.25 mg/kg/日 /プロピトカイン 6.25 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 22 日間 (雌) /24 日間 (雄) 反復直腸内投与したときの初回及び最終投与時の AUC と用量との相関性 (GC/MS 法) (4.2.2.2.3 図 5、図 6 の改変)

平均値 ± 標準偏差 (各 n=3)

表 2.6.4.3.2.2-1 イヌに SKA-01 クリームをリドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日、リドカイン 6 mg/kg/日 /プロピトカイン 6 mg/kg/日及びリドカイン 6.25 mg/kg/日 /プロピトカイン 6.25 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 22 日間 (雌) /24 日間 (雄) 反復直腸内投与したときの初回及び最終投与時の血漿中リドカイン及びプロピトカイン濃度推移から求めた薬物動態パラメータ (4.2.2.2.3 表 7、表 8 の改変)

リドカイン

用量	性	初回投与時			最終投与時		
		T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-3h} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-3h} (µg·h/mL)
クリーム濃度: 2% (0.25 mL/kg/日) リドカインとして 2.5 mg/kg/日	雄	1	0.143 ± 0.092 (0.064, 0.244)	0.239 ± 0.153 (0.112, 0.409)	0.7 ± 0.3 (0.5, 1)	0.091 ± 0.035 (0.050, 0.115)	0.169 ± 0.0621 (0.098, 0.213)
	雌	0.5	0.244 ± 0.321 (0.043, 0.614)	0.409 ± 0.515 (0.0806, 1.003)	1	0.199 ± 0.073 (0.125, 0.271)	0.346 ± 0.149 (0.213, 0.507)
クリーム濃度: 2% (0.60 mL/kg/日) リドカインとして 6 mg/kg/日	雄	0.7 ± 0.3 (0.5, 1)	0.248 ± 0.039 (0.209, 0.287)	0.532 ± 0.0690 (0.482, 0.611)	1.7 ± 1.1 (1, 3)	0.119 ± 0.015* (0.104, 0.133)	0.275 ± 0.0626* (0.225, 0.345)
	雌	1	0.160 ± 0.013** (0.148, 0.173)	0.320 ± 0.0336** (0.281, 0.341)	0.7 ± 0.3 (0.5, 1)	0.150 ± 0.052 (0.092, 0.191)	0.316 ± 0.0998 (0.203, 0.393)
クリーム濃度: 5% (0.25 mL/kg/日) リドカインとして 6.25 mg/kg/日	雄	1.7 ± 1.1 (1, 3)	0.186 ± 0.065 (0.114, 0.238)	0.396 ± 0.110 (0.269, 0.467)	2.2 ± 1.4 (0.5, 3)	0.168 ± 0.092 (0.066, 0.245)	0.346 ± 0.157 (0.164, 0.437)
	雌	0.7 ± 0.3 (0.5, 1)	0.138 ± 0.045 (0.089, 0.178)	0.260 ± 0.0995 (0.161, 0.360)	0.5	0.156 ± 0.026 (0.132, 0.183)	0.206 ± 0.0609 (0.161, 0.275)

数値は、[上段] 平均値 ± 標準偏差 (各 n=3)、[下段] (最小値, 最大値) を示す。

*: 初回投与時と最終投与時の間で有意差あり (P<0.05, Student's t-test)

** : 雌雄間で有意差あり (P<0.05, Student's t-test)

プロピトカイン

用量	性	初回投与時			最終投与時		
		T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-3h} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-3h} (µg·h/mL)
クリーム濃度: 2% (0.25 mL/kg/日) プロピトカイン として 2.5 mg/kg/日	雄	—	ND	—	0.7 ± 0.3 (0.5, 1)	0.018 ± 0.003* (0.015, 0.021)	0.0414 ± 0.0059* (0.0365, 0.0480)
	雌	0.5	0.122 ± 0.124 (0.050, 0.265)	0.202 ± 0.226 (0.055, 0.463)	0.8 ± 0.3 (0.5, 1)	0.097 ± 0.057 (0.063, 0.162)	0.170 ± 0.108 (0.105, 0.294)
クリーム濃度: 2% (0.60 mL/kg/日) プロピトカイン として 6 mg/kg/ 日	雄	0.8 ± 0.3 (0.5, 1)	0.075 ± 0.024 (0.056, 0.102)	0.141 ± 0.0456 (0.0983, 0.189)	1	0.030 ± 0.001* (0.029, 0.031)	0.0726 ± 0.0049 (0.0675, 0.0773)
	雌	1.7 ± 1.1 (1, 3)	0.050 ± 0.013 (0.038, 0.063)	0.100 ± 0.0226 (0.793, 0.124)	0.8 ± 0.3 (0.5, 1)	0.044 ± 0.017 (0.025, 0.058)	0.0918 ± 0.0333 (0.0535, 0.113)
クリーム濃度: 5% (0.25 mL/kg/日) プロピトカイン として 6.25 mg/kg/日	雄	1.7 ± 1.2 (1, 3)	0.069 ± 0.033 (0.031, 0.088)	0.130 ± 0.0487 (0.0760, 0.170)	2.3 ± 1.2 (1, 3)	0.055 ± 0.023 (0.029, 0.073)	0.117 ± 0.0385 (0.0735, 0.147)
	雌	0.8 ± 0.3 (0.5, 1)	0.053 ± 0.008 (0.044, 0.060)	0.112 ± 0.0298 (0.0780, 0.131)	0.5	0.055 ± 0.012 (0.047, 0.069)	0.0839 ± 0.0243 (0.0698, 0.112)

数値は、[上段] 平均値 ± 標準偏差 (各 n=3)、[下段] (最小値, 最大値) を示す。

ND : 検出限界 (10 ng/mL) 以下

— : 算出不能

* : 初回投与時と最終投与時の間で有意差あり (P<0.05, Student's t-test)

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 皮内濃度

2.6.4.4.1.1 モルモットに SKA-01 及び個々の有効成分を背部正常皮膚に塗布したときの皮内放射能濃度 (4.2.2.3.1 報告書番号 802-10 AF 3-1-02)

[方法]

雄性 Dunkin-Hartley モルモット (各 8 匹、4~8 週齢、体重 230~360 g) の背部除毛皮膚 4.5 cm² に、被験物質^{*1} を 0.4 mL (有効成分として 20 mg) ずつ 1 時間塗布した後、塗布部位の皮膚を採取して組織 1 g 当たりの放射能濃度を算出した。試験に用いた被験物質、並びに 1 時間塗布したときの皮内放射能濃度を表 2.6.4.4.1.1-1 に示す。

被験物質^{*1} : 5%SKA-01 クリーム (1) : ³H-リドカイン + ³H-プロピトカイン (各薬剤 2.5%)
5%SKA-01 クリーム (2) : ³H-リドカイン + プロピトカイン (各薬剤 2.5%)
5%SKA-01 クリーム (3) : ³H-プロピトカイン + リドカイン (各薬剤 2.5%)
5%リドカインクリーム : ³H-リドカイン
5%プロピトカインクリーム : ³H-プロピトカイン
5%リドカイン軟膏 : ³H-リドカイン

[成績]

5%SKA-01 クリーム (1)、(2) 及び (3) 間で比較したところ、5%SKA-01 クリーム (3) は 5%SKA-01 クリーム (2) よりも皮内放射能濃度が有意に高く ($P<0.05$ 、Student's *t*-test)、両者の和は 5%SKA-01 クリーム (1) に近似した。したがって、5%SKA-01 クリームを正常皮膚に塗布したとき、プロピトカインの皮内濃度はリドカインよりも高くなることが示唆された。

クリーム剤と軟膏剤を塗布したときの皮内放射能濃度の違いを ³H-リドカインを用いて比較したところ、クリーム剤の方が有意に高かった ($P<0.05$ 、Student's *t*-test)。また、単剤クリーム剤において、³H-プロピトカインの方が ³H-リドカインよりも統計学的に有意に高濃度の放射能が皮膚に取り込まれた ($P<0.05$ 、Student's *t*-test)。両有効成分の共融混合物である 5%SKA-01 クリーム (1) は、³H-リドカイン及び ³H-プロピトカインの各単剤クリームよりもそれぞれ有意に高い皮内放射能濃度 ($P<0.05$ 、Student's *t*-test) を呈したことから、リドカイン及びプロピトカインの単剤クリームに比べ、5%SKA-01 クリームの方が皮内の有効成分量が高くなることが示唆された。

表 2.6.4.4.1.1-1 モルモット正常皮膚に³H-リドカイン及び³H-プロピトカインを用いて調製した被験物質を1時間経皮塗布したときの皮内放射能濃度
 (4.2.2.3.1 表5の改変)

被験物質	濃度・有効成分	皮内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$ 組織)
5%SKA-01 クリーム (1)	2.5% ³ H-リドカイン、 2.5% ³ H-プロピトカイン	499.6 ± 29.6
5%SKA-01 クリーム (2)	2.5% ³ H-リドカイン、 2.5% 非標識プロピトカイン	183.8 ± 13.8
5%SKA-01 クリーム (3)	2.5% ³ H-プロピトカイン、 2.5% 非標識リドカイン	323.1 ± 16.8
5%リドカインクリーム	5% ³ H-リドカイン	264.4 ± 8.9
5%プロピトカインクリーム	5% ³ H-プロピトカイン	342.2 ± 24.5
5%リドカイン軟膏	5% ³ H-リドカイン	40.3 ± 1.5

数値は平均値 ± 標準誤差 (各 n=8) を示す。

2.6.4.4.1.2 モルモットに SKA-01 及び個々の有効成分を背部角質層剥離皮膚に塗布したときの皮内放射能濃度 (4.2.2.3.1 報告書番号 802-10 AF 3-1-02)

[方法]

雄性 Dunkin-Hartley モルモット (各 4 匹、4~8 週齢、体重 230~360 g) の背部除毛皮膚 4.5 cm² の角質層を除去し、被験物質^{*2}を 0.4 mL (有効成分として 20 mg) ずつ 1 時間塗布した後、塗布部位の皮膚を採取して組織 1 g 当たりの放射能濃度を算出した。剥離した角質層側から厚さ 150 μm の連続皮膚切片を 10 枚作成し、各切片 1 g 当たりの放射能濃度を測定した。得られた結果を図 2.6.4.4.1.2-1 に示す。また、試験に用いた被験物質、並びに 1 時間塗布したときの皮内放射能濃度を表 2.6.4.4.1.2-1 に示す。

被験物質^{*2} : 5%SKA-01 クリーム (1) : ³H-リドカイン+³H-プロピトカイン (各薬剤 2.5%)
 5%リドカインクリーム (³H-リドカイン)
 5%プロピトカインクリーム (³H-プロピトカイン)
 5%リドカイン軟膏 (³H-リドカイン)

[成績]

いずれの被験物質においても、連続切片中の放射能濃度は剥離した角質層側の表面 (切片番号 1) で最も高く、内部に行くに従って低下した。5%SKA-01 クリーム (1) を塗布したときの切片番号 1 での放射能濃度は、5% ³H-リドカインクリーム、5% ³H-プロピトカインクリームに比べて高かった。5% ³H-リドカインクリームと比べて、5% ³H-リドカイン軟膏を塗布したときの各切片の放射能濃度はいずれも低かった。

背部角質層剥離皮膚においても正常皮膚と同様、5%SKA-01 クリーム (1) は ³H-リドカイン及び ³H-プロピトカインの各単独のクリーム剤よりもそれぞれ有意に高い皮内放射能濃度を呈した ($P < 0.05$ 、Student's *t*-test)。また、これらの皮内放射能濃度はいずれも正常皮膚で得られたものよりも高かった。

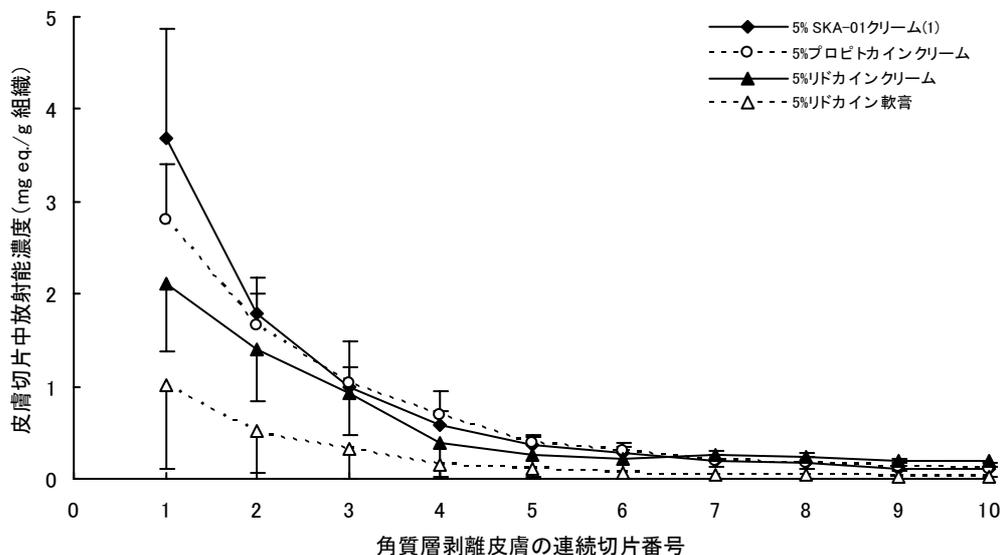


図 2.6.4.4.1.2-1 モルモット角質層剥離皮膚に ^3H -リドカイン及び ^3H -プロピトカインを用いて調製した各被験物質を 1 時間経皮塗布したときの皮膚切片 1 g 当たりの放射能濃度 (4.2.2.3.1 図 2 の改変)

平均値 ± 標準誤差 (各 n=4)

各切片の厚さ 150 μm

切片番号の大きい方が皮膚の内部を表す。

表 2.6.4.4.1.2-1 モルモット角質層剥離皮膚に ^3H -リドカイン及び ^3H -プロピトカインを用いて調製した各被験物質を 1 時間経皮塗布したときの皮内放射能濃度 (貼付後 1 時間に採取し作成した切片 1~10 の平均濃度)

(4.2.2.3.1 本文 3.2 Experiment 2 表の改変)

被験物質	濃度・有効成分	皮内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$ 組織)
5%SKA-01 クリーム (1)	2.5% ^3H -リドカイン、 2.5% ^3H -プロピトカイン	734.9 ± 43.2
5%リドカインクリーム	5% ^3H -リドカイン	489.8 ± 103.1
5%プロピトカインクリーム	5% ^3H -プロピトカイン	683.2 ± 167.4
5%リドカイン軟膏	5% ^3H -リドカイン	176.3 ± 86.0

数値は平均値 ± 標準誤差 (各 n=4) を示す。

eq: 当量

2.6.4.4.2 組織分布

 2.6.4.4.2.1 有色ラットにおける ^{14}C -リドカインの単回静脈内投与時の組織分布 (4.2.2.3.2 報告書番号 802-501-LF-0121-01)

[方法]

有色雄性ラット (各 1 匹、pigmented PVG、7~8 週齢、体重 166~200 g) に ^{14}C -リドカインを 5 mg/kg の用量で単回尾静脈内投与したときの各臓器・組織放射能濃度を表 2.6.4.4.2.1-1 に示す。

[成績]

^{14}C -リドカイン投与 15 分後に最も高い放射能濃度を示した臓器は腎臓であり、次いで肝臓及び眼球であった。これらの臓器を含めた全ての臓器・組織放射能濃度は、以後経時的に減少したが、投与 24 時間後以降、最も高い放射能濃度を示した臓器は眼球であった。有色皮膚と非有色皮膚の放射能濃度を比較したところ、投与 15 分後ではほぼ類似した値であったが、その後は有色皮膚の方が高い値で推移した。以上のことから、眼球及び有色皮膚では、リドカイン由来の化合物 (未変化体又は代謝物) とメラニンが結合することにより、放射能の消失が遅延したものと推察された。

表 2.6.4.4.2.1-1 有色ラットに ^{14}C -リドカインを 5 mg/kg 単回静脈内投与したときの臓器・組織放射能濃度 (4.2.2.3.2 表 1 の改変)

臓器・組織	放射能濃度									
	0.25 h		1 h		8 h		24 h		168 h	
	$\mu\text{mol/kg}$	$\mu\text{g/g}^{\text{a}}$								
副腎	77.37	18.13	35.03	8.21	7.32	1.72	0.66	0.15	0.15*	0.04*
骨髄	42.49	9.96	10.67	2.50	1.00	0.23	0.18	0.04	0.01*	0.00*
眼球	86.98	20.38	50.93	11.93	9.59	2.25	2.71	0.63	0.32	0.07
皮下脂肪	16.83	3.94	8.83	2.07	0.65	0.15	0.10	0.02	0.04	0.01
腎臓	109.45	25.64	89.17	20.89	34.81	8.16	0.60	0.14	0.07	0.02
肝臓	101.12	23.69	68.58	16.07	6.11	1.43	1.05	0.25	0.16	0.04
肺	19.42	4.55	8.33	1.95	1.32	0.31	0.27	0.06	0.05	0.01
筋肉	10.67	2.50	2.97	0.70	0.34	0.08	0.05	0.01	0.01*	0.00*
有色皮膚	14.33	3.36	9.53	2.23	1.77	0.41	0.26	0.06	0.06	0.01
非有色皮膚	14.52	3.40	6.77	1.59	1.07	0.25	0.14	0.03	0.02*	0.00*
精巣	11.42	2.68	4.04	0.95	0.55	0.13	0.03	0.01	0.00*	0.00*
甲状腺	52.77	12.36	22.10	5.18	4.22	0.99	0.44*	0.10*	0.00*	0.00*
血液	10.62	2.49	8.24	1.93	0.93	0.22	0.12	0.03	0.06	0.01
血漿**	1.71	0.40	1.30	0.30	1.43	0.34	0.10	0.02	0.01*	0.00*

数値は各時点 n=1 のデータを示す。

*: バックグラウンドとの差が 30 dpm 未満のデータから算出した。

** : 血漿中放射能濃度は $\mu\text{mol/L}$ 及び $\mu\text{g/mL}$ で表示した。

a: 換算値

(論文報告)

 2.6.4.4.2.2 非有色ラットにおける ^{14}C -リドカイン塩酸塩又は ^{14}C -プロピトカイン塩酸塩の単回筋肉内投与時の組織分布¹⁾

ラットにおいて、 ^{14}C -リドカイン塩酸塩又は ^{14}C -プロピトカイン塩酸塩の単回筋肉内投与時の各臓器・組織放射能濃度を測定したところ、リドカインとプロピトカインは同様の分布傾向を示したが、肺及び脳ではプロピトカインの方が有意に高い放射能濃度を示した。

 表 2.6.4.4.2.2-1 ラットに ^{14}C -リドカイン塩酸塩又は ^{14}C -プロピトカイン塩酸塩をそれぞれ 10 mg/kg 単回筋肉内投与したときの臓器・組織放射能濃度

(4.3-(19) 表 2 の改変)

臓器・組織	放射能濃度 (µg/g 組織)									
	5 min		10 min		30 min		1 h		2 h	
	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩	リドカイン塩酸塩	プロピトカイン塩酸塩
血液	2.2±0.4	2.7±0.4	2.4±0.3	2.3±0.2	3.6±0.4	2.8±0.1	1.5±0.2	1.5±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1
脳	10.9±1.4	10.5±1.4	10.8±1.1	12.1±1.0	13.6±1.3	18.1±1.1*	6.6±0.8	9.6±0.9*	2.9±0.4	3.1±0.3
肝臓	3.3±0.3	2.2±0.2	4.4±0.4	2.7±0.3	6.8±0.9	7.3±0.8	3.2±0.5	2.2±0.4	0.9±0.1	0.8±0.9
肺	19.1±1.8	31.1±4.1*	20.7±1.2	37.0±2.6**	16.8±1.2	30.1±1.7**	8.2±1.3	18.3±1.6**	3.4±0.5	5.2±0.6*
腎臓	15.8±0.9	14.4±0.9	21.1±2.7	18.6±1.3	22.7±2.7	28.0±2.7	11.5±1.6	11.5±1.1	4.1±0.5	3.9±0.4
心臓	10.5±0.9	10.9±1.0	11.9±0.9	10.3±0.6	10.7±0.8	10.9±1.0	4.5±0.6	6.3±0.6	3.1±0.3	1.9±0.3
脾臓	10.4±0.7	8.6±0.6	12.2±1.0	13.7±1.3	16.6±2.4	19.3±1.5	8.0±1.1	10.7±0.9	3.0±0.4	3.9±0.7

数値は平均値 ± 標準偏差 (各 n=6) を示す。

*: 0.01 < P < 0.05 (vs リドカイン塩酸塩)

**: P < 0.001 (vs リドカイン塩酸塩)

2.6.4.4.3 蛋白結合

リドカイン及びプロピトカインは、他の局所麻酔剤と同様にアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白に結合する^{4,5)}。蛋白結合率は薬剤の血中濃度の上昇と pH の低下に伴い低下する⁴⁾。

2.6.4.4.3.1 リドカインの血漿蛋白結合

リドカイン塩酸塩のイヌ血漿における蛋白結合率は、1.3~4.7 µg/mL では 63~78 % であり、リドカイン濃度と蛋白結合率の間の相関性は認められなかった⁶⁾。ヒト血漿における蛋白結合率は、1~5 µg/mL では 40.7~58.1 % であった²⁾。リドカインは α_1 -酸性糖蛋白に結合し、ネフローゼ症候群や慢性肝疾患などで血中の α_1 -酸性糖蛋白濃度が低下すると蛋白結合率が低下した⁷⁾。また、イヌにおけるリドカインの蛋白結合率は、10 日間の静脈内反復投与によって変化しなかった⁶⁾。

2.6.4.4.3.2 プロピトカインの血漿蛋白結合

ヒト血漿にプロピトカイン塩酸塩を添加し、限外濾過法を用いて検討したプロピトカインのヒト血漿における蛋白結合率は、0.5～16 µg/mLにおいて約30%であり、添加濃度に関係なくほぼ一定であった³⁾。ヒト血漿にプロピトカイン塩酸塩を添加し、ヒト血漿蛋白をカラムで分画したところ、アルブミン及びトランスフェリンを含む分画から87.3%、α-、β-グロブリンを含む分画から10.3%、その他分画から2.2%のプロピトカインを検出した⁴⁾。

表 2.6.4.4.3.2-1 プロピトカインのヒト血漿における蛋白結合率 (*in vitro*)³⁾
(4.3-(24) 表1の改変)

プロピトカイン 添加濃度 (µg/mL)	蛋白結合率 (%)
0.5	31.2 ± 2.2
1.0	31.2 ± 2.4
2.0	30.5 ± 1.9
4.0	30.3 ± 3.8
8.0	29.1 ± 3.3
16.0	30.5 ± 4.0

数値は平均値 ± 標準偏差 (各 n=12) を示す。

2.6.4.4.4 血球への分布

リドカイン及びプロピトカインの血液/血漿中濃度比はそれぞれ0.8と1.1であり、血球への分布は少ないと考えられる⁸⁾。

2.6.4.4.5 胎盤通過性

一般に分子量が350～450以下の物質は容易に胎盤を通過するとされているが、リドカイン及びプロピトカインの分子量は、それぞれ234.3、220.3と350以下であり、胎盤を容易に通過する範囲にある。また、胎盤には多くの酵素が含まれているが、リドカイン及びプロピトカインはヒト胎盤で分解されないことが示されている⁹⁾。

2.6.4.4.5.1 リドカインの胎盤通過性

妊娠中のモルモットにリドカイン塩酸塩を静脈内投与したところ、迅速な胎盤通過性が示され、比較的高濃度のリドカインが胎児の肝臓、心臓及び脳で検出された。母動物よりも胎児で高濃度を呈した臓器は肝臓のみであった¹⁰⁾。ヒト妊婦にリドカイン塩酸塩を断続的に硬膜外投与したところ、225～1200 mgの用量において出産時の母体血中リドカイン濃度は0.0～6.7 µg/mLで、新生児の血中リドカイン濃度は0.0～3.6 µg/mLと母体よりも低く、出生後5分におけるAPGAR (Activity, Pulse, Grimace, Appearance, and Respiration) スコアは平均値9.8と高かった¹¹⁾。

2.6.4.4.5.2 プロピトカインの胎盤通過性

妊娠ラットに ^{14}C -プロピトカイン塩酸塩を静脈内投与し、放射能濃度において血液/胎盤比、血液/胎児比、及び胎盤/胎児比を求めたところ、血液/胎盤比と血液/胎児比はいずれも投与1分後が最も高く、0.26、0.31であったが、投与5、15分及び1時間後では有意に ($P < 0.05$) 低下した。胎盤/胎児比は、全観察時点で1.18~1.33とほぼ一定であった。従って、プロピトカインは速やかに胎盤を通過し、胎児と胎盤中濃度は早期に平衡状態に達することが示された¹²⁾。ヒト妊婦にプロピトカイン塩酸塩を断続的に硬膜外投与したところ、320~1260 mgの用量において出産時の母体血中プロピトカイン濃度は0.0~5.0 $\mu\text{g/mL}$ で、新生児の血中プロピトカイン濃度は0.0~3.4 $\mu\text{g/mL}$ と母体よりも低く、出生後5分におけるAPGAR (Activity, Pulse, Grimace, Appearance, and Respiration) スコアは平均値9.7と高かった¹¹⁾。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 代謝物分析（論文報告）

2.6.4.5.1.1 リドカイン

ラット、モルモット、イヌ、ヒトにリドカイン塩酸塩を単回経口投与後 24 時間までの尿中の代謝物組成を分析し、投与量に対する尿中排泄率を表 2.6.4.5.1.1-1 に示した。ラットの尿中主代謝物は 3 位水酸化体 (3-hydroxylidocaine、3-hydroxy-MEGX) で、他の種と代謝物の量比に違いが認められた。イヌ及びヒトの尿中主代謝物は 4 位水酸化体 (4-hydroxy-2,6-xylidine) であった¹³⁾。ヒト尿中の 4 位水酸化体は、80 %がグルクロン酸抱合体で、16 %が硫酸抱合体であった¹⁴⁾。

表 2.6.4.5.1.1-1 リドカイン塩酸塩を単回経口投与したときの投与量に対する尿中排泄率¹³⁾
 (4.3-(28) 表 3 の改変)

種		ラット	モルモット	イヌ	ヒト
リドカイン投与量		20 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	3.0 mg/kg
投与量に 対する 尿中 排泄率 (%)	リドカイン	0.2	0.5	2.0	2.8
	MEGX	0.7	14.9	2.3	3.7
	GX	2.1	3.3	12.6	2.3
	3-hydroxylidocaine	31.2	0.5	6.7	1.1
	3-hydroxy-MEGX	36.9	2.0	3.1	0.3
	2,6-xylidine	1.5	16.2	1.6	1.0
	4-hydroxy-2,6-xylidine	12.4	16.4	35.2	72.6
	合計	85.0	53.8	63.5	83.8

MEGX、GX：次頁の図 2.6.4.5.2-1 参照

2.6.4.5.1.2 プロピトカイン

プロピトカインをヒトに単回皮下投与し、血中及び尿中のプロピトカイン及びその代謝物の濃度を測定したところ、血中及び尿中において *o*-toluidine、6-hydroxy-*o*-toluidine、4-hydroxy-*o*-toluidine が検出された。尿中の主要代謝物は、4-hydroxy-*o*-toluidine であり、投与後 24 時間までの尿中排泄は、投与量に対して 34.2 %であった。*o*-toluidine の尿中排泄は 0.75 %、*o*-hydroxytoluidine の尿中排泄は 2.7 %であり、ニトロ基及びヒドロキシアミノ基置換体は、血中及び尿中のいずれも検出されなかった。従って、プロピトカインは加水分解された後、生成した *o*-toluidine がさらに芳香環の水酸化を経て尿中に排泄されることが示唆された¹⁵⁾。

o-[methyl-¹⁴C] toluidine をラットに単回皮下投与し、24 時間排泄尿中の代謝物の組成を測定したところ、投与量の 51 %が抱合体（硫酸抱合体：グルクロン酸抱合体=6：1）として検出され、最も多かった代謝物は 4-hydroxy-*o*-toluidine の硫酸抱合体（投与量の 27.8 %）であり、次いで N-acetyl-4-amino-*m*-cresol の硫酸抱合体（同 8.5 %）であった。これらの結果から、ラットにおけるプロピトカインの主代謝経路は *o*-toluidine の 4 位の水酸化と N-アセチル化であることが示された¹⁶⁾。

2.6.4.5.2 推定代謝経路

リドカインのラット、モルモット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路を図 2.6.4.5.2-1 に、プロピトカインのヒト及びラットにおける推定代謝経路を図 2.6.4.5.2-2 に示す。

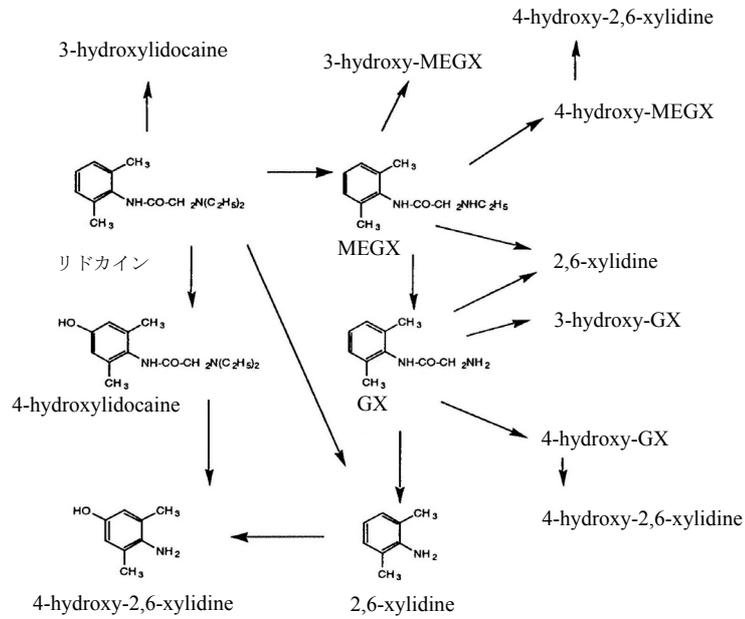


図 2.6.4.5.2-1 リドカインの推定代謝経路 (4.3-(22) 図7、4.3-(28) 図1の改変)

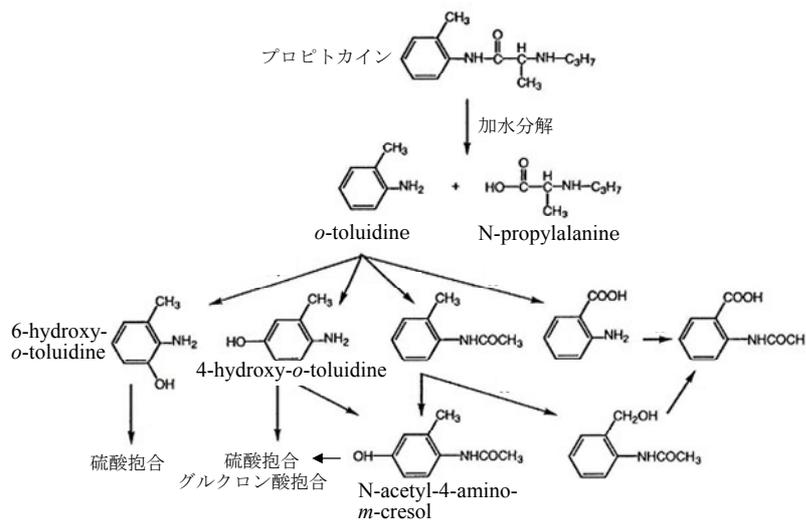


図 2.6.4.5.2-2 プロピトカインの推定代謝経路

(4.3-(33) p. 43 の図、4.3-(34) 図4の改変)

2.6.4.5.3 *In vitro*代謝試験

2.6.4.5.3.1 リドカイン

ヒト肝マイクロソームとリドカインを反応させたところ、リドカインの脱エチル化代謝物である MEGX がリドカインの消失量依存的に認められた。また、脱エチル化反応はミダゾラムの添加または CYP3A4 の抗体の添加により阻害された。従って、リドカインから MEGX への代謝において CYP3A4 が必要であることが示された¹⁷⁾。ヒト精製 CYP 1A2 とリドカインを反応させたところ、リドカインの 3 位水酸化体である 3-hydroxylidocaine が検出された。またラットの CYP1A2 とリドカインを反応させても同様に 3-hydroxylidocaine が検出された。従って、3-hydroxylidocaine への代謝において CYP1A2 が必要であることが示された¹⁸⁾。

2.6.4.5.3.2 プロピトカイン

ラット肝臓及び腎臓の組織スライスと ¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩を反応させたところ、肝臓及び腎臓におけるプロピトカインの代謝が示唆された。腎臓における代謝量は肝臓よりも少なかった¹⁹⁾。ラット肝臓組織スライスと ¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩を反応させたところ、アミダーゼによる加水分解物の *o*-toluidine と N-propylalanine に代謝されることが示唆された¹⁾。ラットから単離した肺及び肝臓において、プロピトカイン塩酸塩を還流し、各臓器の代謝能を比較したところ、肺のクリアランス値は肝臓の約 20%であり、プロピトカインは主に肝臓で代謝されることが示唆された²⁰⁾。

2.6.4.5.4 酵素阻害

CYP 阻害剤を投与したマウスに、¹⁴C-プロピトカイン塩酸塩または ¹⁴C-リドカイン塩酸塩を腹腔内投与したところ、プロピトカインの代謝はほとんど阻害を受けなかったが、リドカインの代謝は強く阻害された。従って、プロピトカインの代謝過程には CYP は関与しないが、リドカインの代謝過程には CYP が関与していることが示唆された¹⁾。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1 リドカイン

(1) ラットにおける ^{14}C -リドカイン単回静脈内投与時の尿糞中排泄 (4.2.2.3.2 報告書番号 802-501-LF-0121-01)

[方法]

有色雄性ラット (pigmented PVG、7~8週齢、体重166 g及び176 g) に ^{14}C -リドカインを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後の投与放射能の尿及び糞中排泄率を測定した。

[成績]

静脈内投与 24 時間後までに投与放射能の 68~72 %が尿中に、13~18 %が糞中に排泄された (表 2.6.4.6.1.1-1)。主排泄経路は尿中であり、投与放射能の体外への排泄は速やかであった。

表 2.6.4.6.1.1-1 有色ラットに ^{14}C -リドカインを 5 mg/kg 単回静脈内投与したときの尿・糞中排泄 (個別データ) (4.2.2.3.2 表 2 の改変)

採取時間	放射能の累積排泄率 (%投与量)							
	尿		糞		ケージ洗浄		回収率	
	No.1	No.2	No.1	No.2	No.1	No.2	No.1	No.2
0~24 h	72.45	67.51	12.65	17.75	4.74	3.61	89.84	88.88
0~48 h	—	68.82	—	18.87	—	3.91	—	91.60
0~72 h	—	69.13	—	19.16	—	4.00	—	92.29
0~96 h	—	69.24	—	19.26	—	4.08	—	92.57
0~120 h	—	69.36	—	19.32	—	4.14	—	92.82
0~144 h	—	69.43	—	19.35	—	4.17	—	92.95
0~168 h	—	69.48	—	19.37	—	4.32	—	93.17

—: 動物 No.1 は投与後 24 時間の尿糞採取後、「リドカイン単回静脈内投与時の組織内分布」に用いた。

2.6.4.6.1.2 プロピトカイン

^{14}C -プロピトカイン塩酸塩をラットに単回腹腔内投与したところ、投与 6 時間後までに投与放射能の約 25 %が尿中に排泄され、その大部分が代謝物であった。糞中には投与 24 時間後までにほとんど排泄されなかった¹⁾。 ^{14}C -プロピトカイン塩酸塩をラットに単回皮下投与したところ、投与 54 時間までに投与放射能の 23.0 %が尿中に、5.0 %が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された¹⁹⁾。*o*-[methyl- ^{14}C] toluidine をラットに単回皮下投与したところ、投与 48 時間後までに投与放射能の 74.1~83.0 %が尿中に、1.9~3.5 %が糞中に、0.18~1.46 %が呼気中に排泄されたことから、プロピトカインの代謝物は大部分が尿中に排泄されることが示唆された¹⁶⁾。

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

モルモットにおいて、 ^{14}C -リドカイン塩酸塩又は ^{14}C -プロピトカイン塩酸塩を等モル頸静脈から単回静脈内投与したところ、両物質とも投与 10 分後から胆汁排泄が始まった。両物質とも、投与 10 分後、30 分後まで高値を維持した²¹⁾。しかし、両物質とも糞中排泄率がさほど高くなく、主排泄経路は尿中排泄であることから、放射能の一部が腸管循環すると推察された。

2.6.4.6.3 乳汁中排泄

授乳期のヒトにリドカイン塩酸塩を硬膜外投与したところ、乳汁中のリドカイン濃度は血清中濃度の約 30 %であった。乳汁中のリドカイン濃度は、投与後 30 分で最大となり、60 分後急速に低下した。哺乳量から予測される乳児のリドカインの経口摂取量において、乳児の生体への影響は殆どないと考えられた²²⁾。プロピトカインについては該当資料なし。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

SKA-01 クリームの有効成分はリドカインとプロピトカインであるが、後者は本邦では未承認である。まず、既承認であるプロピトカイン塩酸塩とプロピトカインの体内動態（特に吸収）について比較検討した。続いて、SKA-01 クリームの体内動態について吸収と分布を中心に検討した。また、リドカイン及びプロピトカインの薬物動態について、参考資料及び参考文献から補助的な情報を記載した。

2.6.4.9.1 吸収

2.6.4.9.1.1 プロピトカイン

プロピトカインとプロピトカイン塩酸塩の吸収性についてラット及びイヌで検証したところ、イヌでは AUC においてプロピトカインはプロピトカイン塩酸塩よりもやや低い結果が得られた。先に検証したラットでは、血中濃度が最高値を示した 0.5 時間では個体差が大きいものの、吸収過程である 0.17、0.33 時間において両群の数値は近似していたこと、イヌにおいても C_{max} では有意な差は認められず、個体間変動が大きいことから、両物質の吸収の程度に大きな差異はないと推察された。

2.6.4.9.1.2 5%SKA-01 クリーム

ミニブタに 5%SKA-01 クリームを 24 時間経皮塗布したところ、有効成分であるリドカイン及びプロピトカインの C_{max} はいずれも塗布終了時から 2 時間以内に得られ、その後速やかに消失したが、塗布終了 8 時間以降の消失は緩やかであった。血漿中リドカイン濃度は塗布開始 32 時間後までは代謝物 2,6-xylylidine 濃度よりも高く推移したのに対し、プロピトカインでは最終採血時点（塗布開始 72 時間後）まで代謝物 *o*-toluidine 濃度の方が未変化体よりも高い血漿中濃度で推移したことから、プロピトカインの迅速な代謝が示唆された。

イヌ直腸内に 2%又は 5%SKA-01 クリームをリドカイン 2.5 mg/kg/日 /プロピトカイン 2.5 mg/kg/日～リドカイン 6.25 mg/kg/日 /プロピトカイン 6.25 mg/kg/日の用量でそれぞれ 1 日 1 回 22 日間（雌）/24 日間（雄）反復投与したところ、初回及び最終投与時のリドカイン及びプロピトカインの C_{max} は、概ね投与開始 0.5～1 時間後に得られた。各用量群とも血漿中からの両有効成分の消失は速やかで、初回及び最終投与後の 24 時間値は定量下限（10 ng/mL）を下回った。反復塗布により T_{max} は変化せず、最終投与時の C_{max} 及び AUC は初回投与時よりも著しく上昇することはなかった。リドカイン及びプロピトカインのいずれも C_{max} 及び AUC の個体間変動は大きく、用量相関性は認められなかったが、雌雄いずれの用量群とも血漿中プロピトカイン濃度はリドカインより低い値であった。ミニブタへの SKA-01 経皮投与、及びイヌへの SKA-01 直腸内投与のいずれにおいても、有効成分の血中濃度はプロピトカインのほうが低かったが、ヒト臨床薬物動態試験でも、静脈内投与と経皮投与のいずれにおいても同様の結果が得られている（2.7.1.2.2 塗布時間の BA に及ぼす影響の項参照）。

2.6.4.9.2 分布

モルモットの正常皮膚において、SKA-01 クリーム塗布後の皮内の有効成分量は、リドカイン及びプロピトカインの単剤クリーム塗布後の皮内の有効成分量よりも有意に多く、2.6.2.2でSKA-01 乳剤が両有効成分の単剤の局所麻酔効果よりも強いという薬理試験結果と一致した。角質層剥離皮膚においても正常皮膚と同様の結果が得られた。また、角質層剥離皮膚では、正常皮膚に比べてSKA-01 クリーム及び各単剤クリーム塗布後の皮内有効成分量がいずれも有意に多いことから、各有効成分の経皮吸収において、角質層の有無が影響することが示唆された。これは、2.6.2.2で角質層がSKA-01 及それぞれの単剤の局所麻酔効果の程度に影響を与えた薬理試験結果と一致する。モルモットにおいて、SKA-01 クリーム塗布後の皮内の有効成分量は、リドカインよりもプロピトカインのほうが多かったが、SKA-01 クリーム塗布後の血中濃度はいずれの種においてもプロピトカインよりもリドカインのほうが高い(2.6.4.9.1.2)。これはリドカインの分布容積がプロピトカインよりも小さい²³⁾ことによると考えられる。ヒトにおけるリドカインとプロピトカインの分布容積は、それぞれ1.3、4.9 L/kg²³⁾とプロピトカインのほうが大きく、SKA-01 クリーム塗布後のFは、リドカインよりもプロピトカインのほうが高い(2.7.1.2.2 塗布時間のBAに及ぼす影響の項参照)。

有色ラットにリドカインを単回静脈内投与したところ、メラニン組織(眼球及び有色皮膚)では投与後168時間後においても放射能が検出されたことから、メラニンとの結合性が示唆された。一般的に、多くの塩基性化合物がメラニンに結合することが知られていることから、プロピトカインもメラニンと結合すると考えられた。リドカインとプロピトカインにおいて、モルモットへの静脈内投与後の濃度推移より、両成分はいずれも投与後各器官に分布し、投与30分後においてほとんどの器官濃度は血清濃度と同程度となるが、肺、腎臓、肝臓において、高い濃度を維持した²¹⁾。ラット単回筋肉内投与後のリドカインとプロピトカインの各器官濃度は、投与後10分又は30分で最高濃度に達し、その後経時的に低下した¹⁾。

リドカイン及びプロピトカインの結合蛋白種は、ともにアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白であるため⁵⁾、SKA-01 塗布後の両有効成分の蛋白結合率は相互に影響を受ける可能性が考えられる。しかし、プロピトカインは他の局所麻酔剤に比べて蛋白結合率が低く、血中薬物濃度による蛋白結合率の変動が小さいこと(2.6.4.4.3)から、特に問題はないと考えられた。また、リドカインとプロピトカインは、分布容積が0.25 L/kg以下の薬物に該当しないことから、蛋白結合における薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた²⁴⁾。

2.6.4.9.3 代謝・排泄

両有効成分は、主に肝臓で代謝され、糞尿中及び呼気中に排泄されることが示された。両有効成分の体外への排泄は速やかで、主排泄経路はともに尿中である。リドカインの代謝にはCYPが関与しており、MEGXの生成にはCYP11A4を、3-hydroxylidocaineの生成にはCYPIA2を必要とする。よって、CYP11A4及びCYPIA2と相互作用する薬物と併用する場合には注意が必要と考えられた。プロピトカインは、アミダーゼによって生じる加水分解物のo-toluidineがさらに芳香環の水酸化とN-アセチル化を経て尿中に排泄されることが示された。尿中の代

謝物はヒトにおいて主に、リドカインは4位水酸化体であり、プロピトカインは4位水酸化体の抱合体であることが示された。以上のように両有効成分の代謝酵素は異なっており、代謝過程において相互作用しないと考えられた。

2.6.4.9.4 結論

プロピトカイン塩酸塩とプロピトカインの吸収性は、ラット及びイヌを用いた皮下投与試験により大きな差異がないと判断された。SKA-01 クリームの経皮吸収は、モルモットを用いた試験により、両有効成分が速やかに皮内に取り込まれることが示された。経皮投与後の皮膚浸透性は、各単剤クリームよりも SKA-01 クリームのほうが優れており、配合意義が示された局所麻酔効果の結果が裏付けられた。SKA-01 クリームの経皮投与後の吸収は速やかであり、血中の両有効成分は代謝臓器により代謝され速やかに消失すると考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

- 1) Åkerman B, Aström A, Ross S, Telč A. Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta pharmacol et Toxicol.* 1966;24:389-403.
- 2) Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, Moore DC. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma: II. Implications *in vivo*, with special reference to transplacental distribution. *Anesthesiology.* 1970;33:304-314.
- 3) Bachmann B, Biscopig J, Sinning E, Hempelmann G. Protein binding of prilocaine in human plasma: influence of concentration, pH and temperature. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990;34:311-314.
- 4) 西村 清司, 浜井 玲子, 北村 恵津子, 藤森 貢. 局所麻酔剤の蛋白結合に関する研究. *麻酔.* 1975;24:245-252.
- 5) Arthur GR, Covino BG. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Baillieres Clin Anaesthesiol.* 1991;5:635-658.
- 6) Ngo LY, Tam YK, Tawfik S, Coutts RT, Gray R. Effects of intravenous infusion of lidocaine on its pharmacokinetics in conscious instrumented dogs. *J Pharm Sci.* 1997;86:944-952.
- 7) Routledge PA. Pharmacological terms: Protein binding. *Prescribers J.* 1988; 28: 34-35
- 8) Burm AG. Clinical pharmacokinetics of epidural and spinal anaesthesia. *Clin Pharmacokinet.* 1989;16:283-311.
- 9) 藤森 貢, 西村 清司, 西田 俊子, 中岸 美代子, 日高 敦夫, 黒住 晃司, 加藤 道也. 局所麻酔剤の児に対する影響. *麻酔.* 1972;21:113-119.
- 10) Finster M, Morishima HO, Boyes RN, Covino BG. The placental transfer of lidocaine and its uptake by fetal tissues. *Anesthesiology.* 1972;36:159-163.
- 11) Epstein BS, Banerjee SG, Coakley CS. I. Passage of lidocaine and prilocaine across the placenta.

- Anesth Analg. 1968;47:223-227.
- 12) Katz J. An autoradiographic study of placental transmission of labelled prilocaine (citanest) in the rat. *British J Anaesthesia*. 1969;41:929-932.
 - 13) Keenaghan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972;180:454-463.
 - 14) AstraZeneca R&D, Södertälje, Sweden. Urinary metabolites of ¹⁴C-lidocaine following single intravenous infusion in humans. 802-501-LF-0158-01. 社内資料. 1999.
 - 15) Hjelm M, Ragnarsson B, Wistrand P. Biochemical effects of aromatic compounds-III Ferrihaemoglobinaemia and the presence of *p*-hydroxy-*o*-toluidine in human blood after the administration of prilocaine. *Biochem Pharmacol*. 1972;21:2825-2834.
 - 16) Son OS, Everett DW, Fiala ES. Metabolism of *o*-[methyl-¹⁴C] toluidine in the F344 rat. *Xenobiotica*. 1980;10:457-468.
 - 17) Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Mever UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III A4. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:521-527.
 - 18) Imaoka S, Enomoto K, Oda Y, Asada A, Fujimori M, Shimada T. Lidocaine metabolism by human cytochrome P-450s purified from hepatic microsomes: Comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;255:1385-1391.
 - 19) Geddes IC. Studies of the metabolism of citanest C¹⁴. *Acta anaesth Scandinav*. 1965; Supple XVI: 37-44.
 - 20) Geng WP, Ebke M, Foth H. Prilocaine elimination by isolated perfused rat lung and liver. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1995;351:93-98.
 - 21) Hansen D, Ohnesorge FK, Palisaar R. Die Verteilung von ¹⁴C-markiertem Lidocain und Prilocain nach intravenöser applikation beim Meerschweinchen. *Der Anaesthesist*. 1968;17:168-173.
 - 22) 藤井 文夫, 寺島 正佳, 川前 金幸, 田勢 長一郎, 奥秋 晟. 硬膜外腔に投与したリドカインの乳汁中移行. *臨床麻酔* 1993;17:1387-1388.
 - 23) Arthur GR. Pharmacokinetics of local anesthetics. In: Stichartz GR, ed. *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.81*. Springer-Verlag, Berline. 1987;165-186.
 - 24) 厚生労働省医薬局審査管理課長 薬物相互作用の検討方法について 平成 13 年 6 月 4 日 医薬審発第 813 号通知.

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覽表

試験の種類	被験物質	試験系	投与経路	実施施設	報告書番号	記載箇所 Vol, Section
2.6.4.3 吸収						
単回投与時の血中濃度	プロピトカイン	ラット	皮下	佐藤製薬株式会社	Y0923-PK-01-TR	1 4.2.2.2.1
		イヌ	皮下		FBM 04-4469	1 4.2.2.2.2
反復投与時の血中濃度	SKA-01	ミニブタ	経皮	Sweden	0014LW	1 4.2.3.1.2
	SKA-01	イヌ	直腸内	Sweden	802-10 AF 42-1	1 4.2.2.2.3
2.6.4.4 分布						
単回投与時の皮内濃度	³ H-SKA-01					
	³ H-リドカイン	モルモット	経皮	Sweden	802-10 AF 3-1-02	1 4.2.2.3.1
	³ H-プロピトカイン					
単回投与時の組織内分布	¹⁴ C-リドカイン	ラット	静脈内	Scotland	802-501-LF-0121-01	1 4.2.2.3.2
2.6.4.5 代謝						
該当資料なし						
2.6.4.6 排泄						
単回投与時の尿糞中排泄	¹⁴ C-リドカイン	ラット	静脈内	Scotland	802-501-LF-0121-01	1 4.2.2.3.2

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：リドカイン、プロピトカイン（同時定量法）

生体試料	由来	ラット						
	試料	血清						
定量物質		リドカイン	プロピトカイン					
試料量 (µL)		400						
測定法	前処理法	液一液抽出						
	検出方法	HPLC-UV						
	検出条件	230 nm						
内標準物質		ブピバカイン塩酸塩						
バリデーション結果 ^{a)}		濃度はピーク面積比法で測定						
検量線	定量範囲 (µg/mL)	0.500-6.00			0.300-6.00			
	相関係数 (r)	0.9996 - 1.0000			0.9987 ~ 1.0000			
QC 試料	再現性試験用標準試料 ^① (µg/mL)	LLOQ	LQC	MQC	HQC	LLOQ	LQC	HQC
		0.500	1.00	3.00	5.00	0.300	0.500	3.00
	日内 再現性	精度 (%)	1.1	0.2	0.4	1.2	1.7	0.2
		真度 (%)	93.6	99.3	100.7	102.0	97.6	100.7
	日間 再現性	精度 (%)	6.4	2.2	1.2	1.4	4.9	0.7
		真度 (%)	100.0	100.0	99.7	100.4	99.7	99.7
報告書番号		Y0923-VA-01-TR						
記載箇所		4.2.2.1.1						

a: 検量線は n=1 で 7 日間測定した結果。日内再現性は QC 試料 (各 n=5)、日間再現性は QC 試料 (各 n=2 で 3 日間) を測定した結果。

① LLOQ: 定量下限品質管理試料、LQC: 低用量品質管理試料、MQC: 中用量品質管理試料、HQC: 高用量品質管理試料

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：プロピトカイン

生体試料	由来	イヌ			
	試料	血漿			
定量物質		プロピトカイン			
試料量 (µL)		500			
測定法	前処理法	液一液抽出			
	検出方法	HPLC-UV			
	検出条件	215 nm			
バリデーション結果 ^a	内標準物質	リドカイン塩酸塩			
		濃度はピーク面積比法で測定			
検量線	定量範囲 (µg/mL)	0.0200 - 1.00			
	相関係数 (r)	0.9996 - 1.0000			
QC 試料	再現性試験用標準試料 (µg/mL)	定量下限品質管理試料	低用量品質管理試料	中用量品質管理試料	高用量品質管理試料
		0.0200	0.0400	0.200	0.800
	日内 再現性	精度 (%)	2.6	1.5	0.5
		真度 (%)	97.8	100.0	98.6
	日間 再現性	精度 (%)	5.5	1.5	1.0
		真度 (%)	89.5	95.3	100.5
	報告書番号		FBM 04-A470		
記載箇所		4.2.2.1.2			

a: 検量線は n=1 で 7 日間測定した結果。日内再現性は QC 試料 (各 n=5)、日間再現性は QC 試料 (各 n=2 で 3 日間) を測定した結果。

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：リドカイン、プロピトカイン、2,6-xylylidine、*o*-toluidine (同時定量法)

生体試料	由来	ミニブタ											
	試料	血漿											
定量物質	リドカイン	プロピトカイン					2,6-xylylidine					<i>o</i> -toluidine	
	試料量 (µL)	250											
測定法	前処理法	限外濾過											
	検出方法	LC/MS/MS、質量選択検出、MRM (Multiple Reaction Monitoring) モード											
	検出条件	m/z : 235.10 > 86.00	m/z : 221.10 > 86.00	m/z : 122.10 > 105.00	m/z : 108.00 > 91.00								
バリデーション結果*	内標準物質	リドカイン-d3											
	濃度はピーク面積比法で測定												
検量線	定量範囲 (nmol/L)	2.00 - 1000		2.00 - 1000		2.00 - 1000		10 - 400		4.00 - 500			
	[ng/mL ^a]	[0.479 - 234]		[0.441 - 220]		[0.9949 - 0.9993]		[1.21 - 48.5]		[0.429 - 53.6]			
QC 試料	相関係数 (r ²)	0.9957 - 0.9997											
	再現性試験用標準試料 ^① (nmol/L)	QC L	QC M	QC H	QC L	QC M	QC H	QC L	QC M	QC H	QC L	QC M	QC H
	[ng/mL ^a]	5.00	100	750	5.00	100	750	20.0	100	300	10.0	100	400
	日内	1.17	23.4	176	1.10	22.0	165	2.42	12.1	36.4	1.07	10.7	42.9
	再現実性	3.5	2.1	3.1	3.3	3.7	3.5	5.2	3.3	3.7	4.3	1.7	1.4
報告書番号	再現実性 (%)	-3.3	-3.0	-2.0	10.8	7.3	14.2	11.0	5.3	1.7	-11.0	-7.6	-11.1
記載箇所	SR-B-0031-01-MV1-01、B-0031-01 4.2.2.1.3、4.2.2.1.4												

* : 検量線は n=1 で 3 回測定した結果。日内再現性は QC 試料 (各 n=6) を測定した結果。

① QC L : 低用量品質管理試料、QC M : 中用量品質管理試料、QC H : 高用量品質管理試料

② リドカイン-d3 の m/z a : 換算値

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

被験物質：リドカイン、プロピトカイン（同時定量法）

生体試料	由来	イヌ							
	試料	血漿							
定量物質		リドカイン							
試料量 (mL)		プロピトカイン							
		1.00							
	前処理法	液一液抽出							
	検出方法	GC/MS、質量分析法 (フラグメントイオン)							
測定法	検出条件	m/z : 86 保持時間：リドカイン (243 s) トリメカイン (306 s)							
	内標準物質	トリメカイン							
	バリデーション結果*	濃度はピーク高比法で測定							
QC 試料	再現性試験用標準試料 (ng/mL)	10.6	53.1	106	638	5.3	26.5	53.0	318
	日内再現性	7.1	6.5	4.2	3.3	6.0	6.7	8.4	8.1
	精度 (%)								
報告書番号		802-10 AFB-01							
記載箇所		4.2.2.1.5							

*：日内再現性はQC 試料（各 n=10）を測定した結果。

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

血清中濃度

被験物質：プロピトカイン

動物種		ラット	
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 4-5 匹	雄 / 5 匹	
給餌	非絶食	非絶食	
溶媒 / 投与形態	DMSO1%含有生理食塩液	DMSO1%含有生理食塩液	
投与経路	皮下	皮下	
投与量 (mg/kg) *	25	25	
試料	血清	血清	
投与物質	プロピトカイン塩酸塩	プロピトカイン	
定量 (対象) 物質	プロピトカイン	プロピトカイン	
定量法	HPLC	HPLC	
PK パラメータ			
T _{max} ^① (h)	0.5	0.5	
C _{max} ^② (µg/mL)	3.10±0.899	4.31±1.51	
AUC (µg·h/mL)	—	—	
報告書番号	Y0923-PK-01-TR		
記載箇所	4.2.2.2.1		

*：プロピトカインとしての投与量

① T_{max}：各採血時間で別個体を使用しており、各時間の平均血清中濃度（各時点 n=4~5）の最高値を示す採血時間

② C_{max}：各採血時間で別個体を使用しており、各時間の平均血清中濃度（各時点 n=4~5）の最高値（平均値±標準誤差）

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

血漿中濃度

被験物質：プロピトカイン

動物種	イヌ	
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 6 匹	雄 / 6 匹
給餌	非絶食	非絶食
溶媒 / 投与形態	DMSO1%含有生理食塩液	DMSO1%含有生理食塩液
投与経路	皮下	皮下
投与量 (mg/kg) *	2	2
試料	血漿	血漿
投与物質	プロピトカイン塩酸塩	プロピトカイン
定量 (対象) 物質	プロピトカイン	プロピトカイン
定量法	HPLC	HPLC
PK パラメータ		
T _{max} (min)	16.7±5.2	25.8±12.0
最小値, 最大値 (min)	10, 20	10, 45
C _{max} (µg/mL)	0.297±0.131	0.268±0.164
最小値, 最大値 (µg/mL)	0.151, 0.491	0.063, 0.440
(µg·h/mL)	0.449±0.040	0.376±0.067
AUC 最小値, 最大値 (µg·h/mL)	0.400, 0.499	0.296, 0.484
算出時間 (h)	0-6	0-6
報告書番号	FBM 04-4469	
記載箇所	4.2.2.2.2	

* : プロピトカインとしての投与量

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

血漿中濃度

被験物質：SKA-01

動物種	ミニブタ			
性別 (雄/雌) / 動物数	雌 / 6 匹			
給餌	非絶食			
溶媒/投与形態	5%SKA-01 クリーム			
投与経路	経皮			
投与量 (有効成分：mg/匹)	リドカイン 3000 /プロピトカイン 3000			
試料	血漿			
定量 (対象) 物質	リドカイン	2,6-xytidine	プロピトカイン	<i>o</i> -toluidine
定量法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK パラメータ				
T _{max} (h)	23.5±3.78	25.7±0.82	24.7±0.82	25.2±0.98
(nmol/L)	434±134	200±32.9	172±103	499±87.5
C _{max} (µg/mL ^a)	0.102±0.0314	0.0242±0.00399	0.0379±0.0227	0.0535±0.00938
T _{1/2α} (h)	28±10	13±8.9	20±8.3	42±8.0
(nmol·h/L)	4350±1020	1790±270	1600±941	5240±996
AUC (µg·h/mL ^a)	1.02±0.239	0.217±0.0327	0.352±0.207	0.562±0.107
算出時間 (h)	0-24	0-24	0-24	0-24
(nmol·h/L)	7240±1440	3790±770	2560±1420	11300±1600
AUC (µg·h/mL ^a)	1.70±0.337	0.459±0.0933	0.564±0.313	1.211±0.172
算出時間 (h)	0-無限時間	0-無限時間	0-無限時間	0-無限時間
報告書番号	0014LW			
記載箇所	4.2.3.1.2			

a: 換算値

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

血漿中濃度

被験物質：SKA-01

動物種	イヌ							
	雄/3匹 非絶食	雌/3匹 非絶食	雄/3匹 非絶食	雌/3匹 非絶食	雄/3匹 非絶食	雌/3匹 非絶食	雄/3匹 非絶食	雌/3匹 非絶食
性別(雄/雌) / 動物数								
給餌	5%SKA-01 クリーム							
溶媒 / 投与形態	2%SKA-01 クリーム							
投与経路	直腸内							
投与量 (mg/kg/日)	リドカイン 2.5 / プロピトカイン 2.5							
試料	血漿							
定量(対象) 物質	リドカイン、プロピトカイン							
定量法	GC/MS							
塗布回数(回)	1	24	1	22	1	24	1	22
PK パラメータ	リドカイン							
T _{max} (h)	1	0.7±0.3	0.5	1	0.7±0.3	1.7±1.1	1	0.7±0.3
C _{max} (µg/mL)	0.143 ±0.092	0.091 ±0.035	0.244 ±0.321	0.199 ±0.073	0.248 ±0.039	0.119 ±0.015	0.160 ±0.013	0.150 ±0.052
(µg·h/mL)	0.239 ±0.153	0.169 ±0.0621	0.409 ±0.515	0.346 ±0.149	0.532 ±0.0690	0.275 ±0.0626	0.320 ±0.0336	0.316 ±0.0998
AUC	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3
算出時間 (h)	プロピトカイン							
PK パラメータ	プロピトカイン							
T _{max} (h)	—	0.7±0.3	0.5	0.8±0.3	0.8±0.3	1	1.7±1.1	0.8±0.3
C _{max} (µg/mL)	ND	0.018 ±0.003	0.122 ±0.124	0.097 ±0.057	0.075 ±0.024	0.030 ±0.001	0.050 ±0.013	0.044 ±0.017
(µg·h/mL)	—	0.0414 ±0.0059	0.202 ±0.226	0.170 ±0.108	0.141 ±0.0456	0.0726 ±0.0049	0.100 ±0.0226	0.0918 ±0.0333
AUC	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3
算出時間 (h)	802-10 AF 42-1							
報告書番号	4.2.2.2.3							
記載箇所	ND：検出限界 (<10 ng/mL) 以下 ー：算出不能							

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 皮内濃度

皮内放射能濃度

被験物質：SKA-01、リドカイン、プロピトカイン

動物種	モルモット					
	雄 / 8 匹	雄 / 8 匹	雄 / 8 匹	雄 / 8 匹	雄 / 8 匹	雄 / 8 匹
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 8 匹					
給餌	非絶食					
溶媒 / 投与形態	5%SKA-01 クリーム (1)	5%SKA-01 クリーム (2)	5%SKA-01 クリーム (3)	5%リドカイン クリーム	5%プロピトカ インクリーム	5%リドカイン 軟膏
投与経路	経皮 (正常皮膚)					
放射性核種	³ H					
比放射能 (μCi/mg) リドカイン	0.0286	0.0272	NA	0.0483	NA	0.0503
比放射能 (μCi/mg) プロピトカイン	0.0243	NA	0.0230	NA	0.0566	NA
試料	皮膚組織					
定量物質	総放射能					
定量方法	液体シンチレーションカウンタ					
被験物質 (有効成分) *	①	②	③	④	⑤	⑥
皮内放射能 (μg eq.)	340.7±20.7	112.5±8.5	210.2±16.7	150.5±3.3	241.8±23.4	26.8±1.0
皮内放射能濃度 (μg eq./g 組織)	499.6±29.6	184.5±14.5	322.5±17.1	264.4±8.9	342.2±24.5	40.3±1.5
報告書番号	802-10 AF 3-1-02					
記載箇所	4.2.2.3.1					

* : ① 5%SKA-01 クリーム (1) (³H-リドカイン + ³H-プロピトカイン) ② 5%SKA-01 クリーム (2) (³H-リドカイン + プロピトカイン)

③ 5%SKA-01 クリーム (3) (³H-プロピトカイン + リドカイン)

④ 5%リドカインクリーム (³H-リドカイン)

⑤ 5%プロピトカインクリーム (³H-プロピトカイン)

⑥ 5%リドカイン軟膏 (³H-リドカイン)

2.6.5.5.1 皮内濃度

皮内放射能濃度

被験物質：SKA-01、リドカイン、プロピトカイン

動物種	モルモット		
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 4 匹	雄 / 4 匹	雄 / 4 匹
給餌	非絶食		
溶媒 / 投与形態	5%SKA-01 クリーム (1)	5%リドカインクリーム	5%プロピトカインクリーム
投与経路	経皮 (角質層剥離皮膚)		
放射性核種	³ H		
比放射能 (μCi/mg) リドカイン	0.0286	0.0483	NA
比放射能 (μCi/mg) プロピトカイン	0.0243	NA	0.0566
試料	皮膚組織		
定量物質	総放射能		
定量方法	液体シンチレーションカウンタ		
皮内放射能濃度 (mg eq./g 組織)	8.32±1.28	6.13±1.81	7.48±2.82
被験物質 (有効成分) *	①	④	⑤
切片番号	1	2	3
	3.69±1.17	2.12±0.61	2.80±0.73
	1.79±0.21	1.41±0.50	1.67±0.58
	0.99±0.22	0.92±0.44	1.04±0.45
	0.58±0.15	0.39±0.26	0.69±0.40
	0.37±0.10	0.25±0.07	0.39±0.24
	0.28±0.07	0.21±0.08	0.30±0.22
	0.20±0.06	0.26±0.11	0.19±0.12
	0.18±0.05	0.24±0.12	0.17±0.14
	0.11±0.07	0.19±0.08	0.14±0.11
	0.10±0.04	0.20±0.08	0.10±0.07
報告書番号	802-10 AF 3-1-02		
記載箇所	4.2.3.1		

* : ① 5%SKA-01 クリーム (1) (³H-リドカイン+³H-プロピトカイン) ④ 5%リドカインクリーム (³H-リドカイン)

⑤ 5%プロピトカインクリーム (³H-プロピトカイン) ⑥ 5%リドカイン軟膏 (³H-リドカイン)

2.6.5.5.2 組織内濃度

臓器・組織内放射能濃度

被験物質：リドカイン

動物種：	有色ラット		投与量 (mg/kg)：		5					
	性別 (雄/雌) / 動物数：	放射性核種：	雄 / 5 匹	放射能核種：	¹⁴ C					
給餌：	非絶食		比放射能 (MBq/mg)：		0.590					
溶媒 / 投与形態：	無菌水に溶解		計測時間 (h)：		0.25、1、8、24、168					
投与経路：	静脈内		定量方法：		組織摘出法 (液体シンチレーションカウンターによる定量)					
臓器・組織内放射能濃度	0.25 h		1 h		8 h		24 h		168 h	
	μmol/kg	μg/g ^a	μmol/kg	μg/g ^a	μmol/kg	μg/g ^a	μmol/kg	μg/g ^a	μmol/kg	μg/g ^a
副腎	77.37	18.13	35.03	8.21	7.32	1.72	0.66	0.15	0.15*	0.04*
骨髄	42.49	9.96	10.67	2.50	1.00	0.23	0.18	0.04	0.01*	0.00*
眼球	86.98	20.38	50.93	11.93	9.59	2.25	2.71	0.63	0.32	0.07
皮下脂肪	16.83	3.94	8.83	2.07	0.65	0.15	0.10	0.02	0.04	0.01
腎臓	109.45	25.64	89.17	20.89	34.81	8.16	0.60	0.14	0.07	0.02
肝臓	101.12	23.69	68.58	16.07	6.11	1.43	1.05	0.25	0.16	0.04
肺	19.42	4.55	8.33	1.95	1.32	0.31	0.27	0.06	0.05	0.01
筋肉	10.67	2.50	2.97	0.70	0.34	0.08	0.05	0.01	0.01*	0.00*
有色皮膚	14.33	3.36	9.53	2.23	1.77	0.41	0.26	0.06	0.06	0.01
非有色皮膚	14.52	3.40	6.77	1.59	1.07	0.25	0.14	0.03	0.02*	0.00*
精巣	11.42	2.68	4.04	0.95	0.55	0.13	0.03	0.01	0.00*	0.00*
甲状腺	52.77	12.36	22.10	5.18	4.22	0.99	0.44*	0.10*	0.00*	0.00*
血液	10.62	2.49	8.24	1.93	0.93	0.22	0.12	0.03	0.06	0.01
血漿	1.71	0.40	1.30	0.30	1.43	0.34	0.10	0.02	0.01*	0.00*
報告書番号	802-501-LF-0121-01									
記載箇所	4.2.2.3.2									

数値は各時点 n=1 のデータを示す。

*：バックグラウンドとの差が 30 dpm 未満のデータから算出した。血漿中放射能濃度は μmol/L 及び μg/mL で表示した。a: 換算値

- 2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合
該当資料なし。
- 2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験
該当資料なし。
- 2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験
該当資料なし。
- 2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In vivo*
該当資料なし。
- 2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In vitro*
該当資料なし。
- 2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路
該当資料なし。
- 2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害
該当資料なし。
-

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄

尿糞中排泄率

被験物質：リドカイン

動物種	有色ラット		投与量 (mg/kg)	
	雄 / 2匹	雌 / 2匹	放射性核種	¹⁴ C
性別 (雄/雌) / 動物数	雄 / 2匹		放射性核種	
給餌	非絶食		比放射能 (MBq/mg)	
溶媒 / 投与形態	無菌水に溶解		計測時間 (h)	
投与経路	静脈内		定量方法	
採取時間	放射能の累積排泄率 (%投与量)			
	尿		糞	
	No.1	No.2	No.1	No.2
0~24 h	72.45	67.51	12.65	17.75
0~48 h	—	68.82	—	18.87
0~72 h	—	69.13	—	19.16
0~96 h	—	69.24	—	19.26
0~120 h	—	69.36	—	19.32
0~144 h	—	69.43	—	19.35
0~168 h	—	69.48	—	19.37
報告書番号	802-501-LF-0121-01			
記載箇所	4.2.2.3.2			

—：動物 No.1 は投与24時間後の尿糞採取後、「リドカイン単回静脈内投与時の組織内分布」に用いた。

2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中
該当資料なし。

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用
該当資料なし。

2.6.5.16 薬物動態試験： その他
該当資料なし。

