第 2 部　CTD の概要
一般名：アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩
版番号：1.1

2.6.4　薬物動態試験の概要文

セプトカイン配合注カートリッジ

目次

2.6.4.1　アルチカインの薬物動態の概略 3
2.6.4.1.1　分析方法 3
2.6.4.1.2　吸収 4
2.6.4.1.3　分布 4
2.6.4.1.3.1　血球移行性 4
2.6.4.1.3.2　胎盤通過性 4
2.6.4.1.3.3　乳汁移行性 5
2.6.4.1.4　代謝 6
2.6.4.1.5　排泄 8
2.6.4.1.6　薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.1.7　その他の薬物動態試験 8
2.6.4.2　アドレナリンの薬物動態の概略 8
2.6.4.3　アドレナリン含有アルチカイン薬物動態の概略 8
2.6.4.3.1　吸収 9
2.6.4.3.2　分布 9
2.6.4.3.3　代謝 9
2.6.4.3.4　排泄 9
2.6.4.4　考察及び結論 9
2.6.4.5　図表 9

2.6.4.1　アルチカインの薬物動態の概略

アルチカインの薬物動態は種々の動物で十分に検討された。したがって、3 動物種の血清における分析方法を確立する予備検討試験とともに代謝に関する試験を実施した。公表されている結果をモジュール 2.4 に示す。

アルチカインは組織及び血液中の非特異的血漿エステラーゼによるエステル基の加水分解とともに肝ミクロソームにおいてアミド型局所麻酔薬に共通の古典的な代謝を受ける。加水分解は非常に速いので、約 90%のアルチカインがこの代謝経路で不活性化される。チトクローム P450 による *in vitro* 代謝により、アルチカイン酸が主代謝物としてアルチカインから生成する。この主代謝物は更にアルチカイン酸グルクロナイドに代謝される。

2.6.4.1.1　分析方法

3 動物種（ラット、イヌ及びヒト）に関する試験を実施した。

Study No.10337/97– アルチカイン分析方法のバリデーション及び *in vitro* ヒトアイソザイムによる代謝とヒト血清中蛋白結合及び安定性 – GLP 試験

血漿（ラット及びイヌ）及び血清（ヒト）中アルチカインの分析方法の妥当性を検討することを目的とした。

UV 検出高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いる分析方法を開発した。アルチカインは固相抽出法で抽出し、抽出物を乾固後 HPLC 用移動相に再溶解した。

分析方法は真度、精度、感度及び特異性とともに検量線の直線性の妥当性を検討した。

結果の要約を表 2.6.4.1-1 に示す。

表 2.6.4.1-1 血漿（ラット及びイヌ）及び血清（ヒト）中アルチカイン定量に使用する HPLC-UV 法のバリデーション

パラメータ	ラット及びイヌ血漿／ヒト血清
直線性	0.999
選択性	問題なし
回帰モデル	$Y = B(0) + B(1)^{*}X$
検量線範囲	50～2000 ng/mL
真度	95～105%
精度	5%
定量下限	13 ng/mL
検出下限	7 ng/mL
凍結融解安定性	実施せず
短期安定性	室温：4 時間
	-80°C：24 時間及び 14 日
長期安定性	実施せず

結論として、バリデーションの検討（検討項目：検量線の直線性、真度、精度、感度及び特異性）により、血漿及び血清試料中アルチカインの定量において本法による分析結果は信頼できることが示された。

アルチカインはイヌ及びラット血漿中において室温では 4 時間、-80°C では 14 日まで分解しなかった。したがって、4 週間亜慢性毒性試験（LPT 報告書 10652/97 及び 10653/97 参照）における血漿試料中のアルチカイン濃度は試料の調製及び保存による影響を受けなかったと結論できる。

2.6.4.1.2　吸収

アルチカインの吸収は本試験では検討しなかった。

2.6.4.1.3　分布

アルチカインの分布は本試験では検討しなかった。

アルチカインの口腔粘膜下投与時の分布については、PubMed で検索するかぎりで、報告がないが、放射性同位元素標識アルチカインを使用して静脈内投与時及び筋肉内投与時の組織分布について検討されており（Farbwerke Hoechst AG 1976：Hoffer et al 1974）、放射能は主として肝臓、腎臓、肺及び脾臓で検出された。放射能の組織分布は静脈内投与 15 分後及び筋肉内投与 1 時間後に最大であり、両投与 48 時間後でも観察された。また、静脈内投与 15 分後及び筋肉内投与 1 時間後では、少量の放射能が脳及び注射部位付近の筋肉にも検出されている。本剤の非臨床薬物動態試験において皮下投与や筋肉内投与は口腔粘膜下投与（浸潤及び神経周辺で使用）の代替投与とみなせると考えていることから、アルチカインの組織分布については筋肉内投与時に類似した分布になると考えられた。

2.6.4.1.3.1　血球移行性

アルチカインの血球移行性は本試験では検討しなかった。

アルチカインの血球移行性については、PubMed で検索するかぎりで、報告はないが、リグノカイン（リドカイン）等の他の歯科麻酔薬の血球移行性（血液／血漿中濃度比）は、プリロカイン（1.1）＞メピバカイン（0.9）＞リドカイン（0.8）＞ブピバカイン及びエチドカイン（0.6）の順に高いと報告されている（Burm 1989）。これは、麻酔薬のタンパク結合性に関連していると考えられ、タンパク結合性は、ブピバカイン≒エチドカイン＞メピバカイン＞リドカイン＞プリロカインの順に高いことから（Malamed 2020）タンパク結合性が高いほど、血球移行性は低くなる傾向が認められる。そして、アルチカインは、リドカインよりタンパク結合性も高いことから（Malamed 2020）、リドカインの血液／血漿中濃度比 0.8 よりも低いと考えられ、血球への分布は少ないと考えられる。

2.6.4.1.3.2　胎盤通過性

ラットとウサギによる発生毒性試験（Study No.10137/96；Study No.10379/97）においては、ヒトにおけるアルチカインの推奨最大臨床用量 (6.8 mg/kg)の 10 倍（80mg/kg）を超える母毒性が発現する用量においても受胎能への影響、胎児毒性、催奇形性及び出生前／出生後毒性は認められていない。

また、アルチカインの胎盤通過性については、研究報告がまとめられており（Snoeck 2012）、2 つのドイツのグループにおいて、帝王切開（n = 25 および n = 15）でのアルチカイン（カルチカイン 1.5%）とブピバカインによる硬膜外麻酔で比較し、鎮痛発現、鎮痛効果、

血流動態の安定性、新生児のアプガースコアは良好であったと報告されている。薬物動態学的な調査では、出産時のアルチカインの血漿濃度が 0.48 μg/mL であり、その迅速な代謝が証明されている。その時点での母体血清中に見られる未代謝薬と代謝物の比率は 0.75 であり、臍静脈-母体動脈血清濃度比は 0.32 であった。臍静脈-母体動脈血清濃度比については、アルチカインの胎盤移行後の早期調査において同等の結果が示されており、9 人の新生児の平均カルチカイン血漿濃度が硬膜外麻酔後の母体の 32%（±7%）であることが報告されている。また、他の局所麻酔薬については、リドカイン（0.52-0.58）、メピバカイン（0.64）、ブピバカイン（0.23-0.26）であった。

2.6.4.1.3.3　　乳汁移行性

乳汁移行性については、弱塩基性薬物，脂溶性薬物，血漿タンパク結合率が低い薬物などが移行しやすいと言われている（杉本 2018）。アルチカインはリドカインと同じく弱塩基性であり、脂溶性とタンパク結合率はリドカインより高いことから（Malamed 2020）、リドカイン同程度の乳汁移行性であると考えられる。

また、アルチカインの乳汁移行性については、雌 SD ラットの妊娠期及び授乳期の出生前及び出生後毒性試験（Study No.10138/96）において、雌 SD ラットの授乳期にアルチカインの 20、40 及び 80 mg/kg/日を皮下投与し、すべての用量において出生児 F1 の離乳前及び離乳後の平均生存数に差が認められていないため、ヒトにおけるアルチカインの推奨最大臨床用量(6.8 mg/kg)の 10 倍を超える用量において毒性は認められていない。

2.6.4.1.4　　代謝

アルチカイン塩酸塩の代謝経路は下図の通りである。

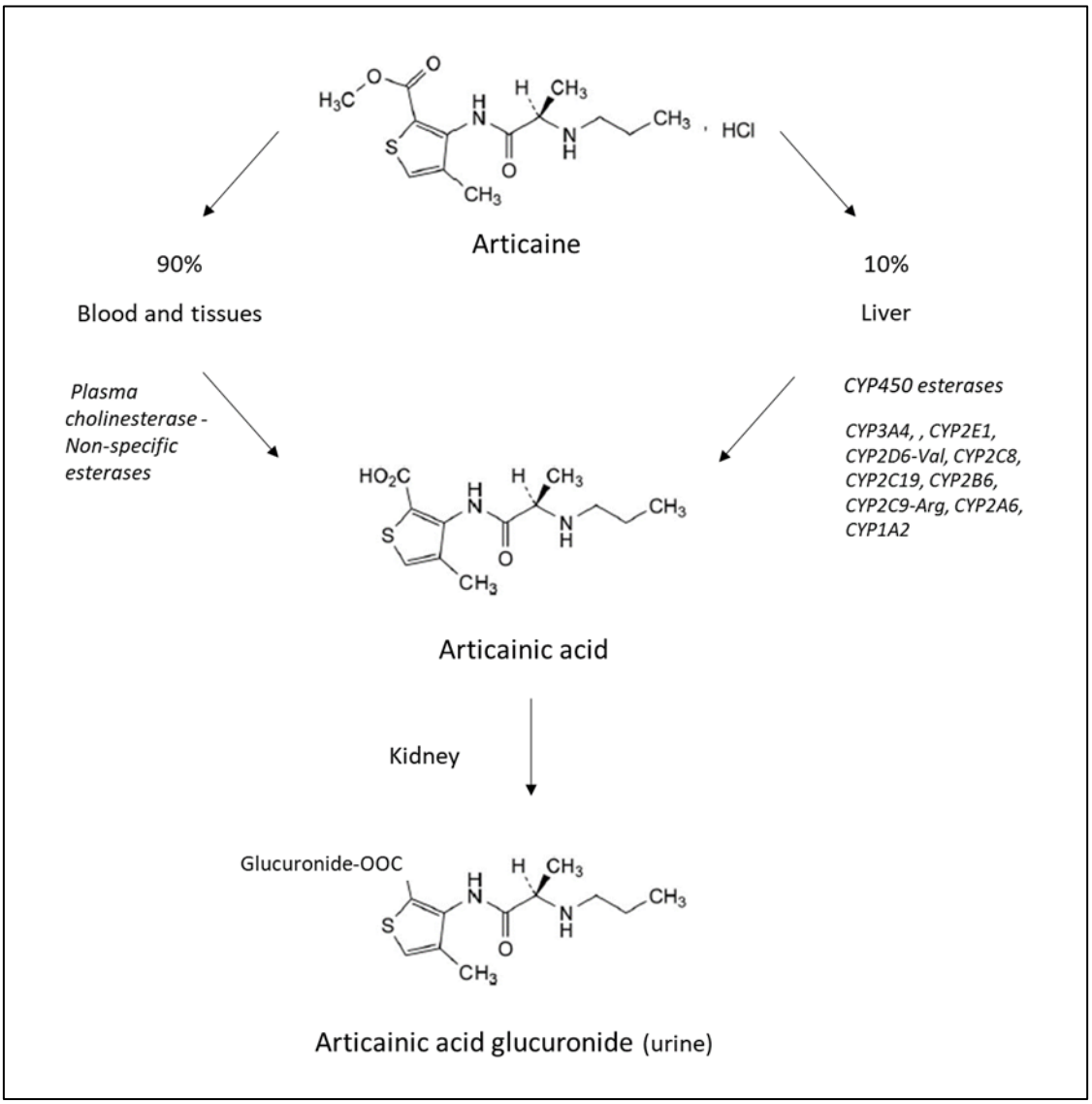


図　アルチカイン塩酸塩の代謝経路図

Study No.10337/97– アルチカイン分析方法のバリデーション及び *in vitro* ヒトアイソザイムによる代謝とヒト血清中蛋白結合及び安定性 – GLP 試験

本試験において、特定のシトクロム P450 の代謝能力と、全体的な代謝プロセスに対するそれぞれの寄与を評価している。

細胞ミクロソームには、CYP3A4、CYP2E1、CYP2D6-Val、CYP2C8、CYP2C19、CYP2B6、CYP2C9-Arg、CYP2A6、CYP1A2 および CYP1A1 といった、広範囲の生体異物を代謝する能力を持つさまざまなヒトシトクロム P450 が含まれている。CYP450 の寄与を下表に示す。

表　アルチカインの代謝に関連する CYP450 アイソフォーム

Enzyme	Articaine 1000 ng/ml		Articaine 4000 ng/ml	
	Articaine metabolized %	% amount of articaine recovered as articainic acid	Articaine metabolized %	% amount of articaine recovered as articainic acid
CYP3A4	7.8	89.8	4.6	115.0
CYP2E1	5.3	57.7	3.3	166.7
CYP2D6-Val	15.4	85.9	9.8	103.4
CYP2C8	12.1	97.9	8.0	107.2
CYP2C19	7.5	93.9	5.9	89.3
CYP2B6	12.2	71.0	5.2	98.9
CYP2C9-Arg	8.2	87.7	5.2	83.4
CYP2A6	12.9	79.7	8.3	99.8
CYP1A2	9.8	102.0	6.5	97.3

アルチカインのチトクロム P450 による *in vitro* 代謝を検討するために、2 濃度（1000 及び 4000 ng/mL）のアルチカインを細胞ミクロソームと 37°C で 3 時間インキュベーションした。ミクロソームは広範な外因性物質を代謝できる種々のヒトチトクロム P450 アイソザイムを含有している。使用したそれぞれの酵素は陽性対照としてエトキシレゾルフィン脱エチル化活性を測定した。陰性対照としては酵素無しでアルチカインをインキュベーションし、アルチカインの安定性を確認した。3 時間インキュベーション後に反応を停止し、アルチカイン及びアルチカイン酸の濃度を分析方法の項に記載した HPLC-UV 法で定量した。

検討した酵素はアルチカインを 3 時間で約 10%代謝し、そのほとんどがアルチカイン酸として回収されたので、アルチカイン酸がチトクロム P450 によるアルチカイン代謝の主代謝物であることを示している。アルチカイン 1000 及び 4000 ng/mL においてアイソザイムの飽和はみられず、これはアルチカインが低濃度でより多く代謝されることを反映している。

この試験ではアルチカイン酸以外の代謝産物の化学構造は特定されなかったが、主要なチトクロム P450 代謝産物はアルチカイン酸であり、3 時間以内に 10 種類の酵素がアルチカインの 10%を代謝したと結論づけている。これは、アルチカインの 90% ～ 95% が血液中でアルチカイン酸に代謝されることを示す文献データと一致している（Oertel et al 1997）。そして、CYP450 アイソザイムは、エステルのアルコール成分のアルファ炭素におけるヒドロキシル化を含む機構を介して、エステル切断する活性であることが証明されている（Peng et al 1995）。

また、アルチカインは主に代謝産物アルチカイン酸 (64 ～ 80%) として尿中に排泄され、続いてアルチカイン酸グルクロニド (13 ～ 25%) および親薬物 (1.5 ～ 0.8%) として排泄される （Oertel et al 1997 ; Vree and Gielen）。アルチカインのこのような代謝経路は、構造的な観点からさらに正当化できる。アルチカインは窒素基に隣接する C 原子に置換基を持っており、脱アルキル化のために酵素がアミン基にアクセスするのを妨げるため、肝臓におけるアルチカインの酸化的 N-脱アルキル化は限られた範囲でしか起こらないことから（Snoeck 2012）、アミド型局所麻酔薬の主要な代謝経路が N-脱アルキル化であるとしても、エステル基の存在によりアルチカインでは N-脱アルキル化が起こる可能性は低いと考えられる。そのため、排泄時の尿中にはそのような代謝産物は検出されていない。

アルチカイン酸のグルクロン酸抱合に関与する酵素の分子種については、PubMed で検索するかぎりで、公表されている文献はないが、アルチカイン酸 96.2 mg をヒトに静脈投与した

際、血漿中にアルチカインのグルクロン酸抱合体を確認することができなかったと報告しています（Oss et al 1988）。そのことから肝臓においてはグルクロン酸抱合による代謝が行われず、腎臓においてのみグルクロン酸抱合による代謝が行われていることが示唆される。グルクロン酸抱合に関与する酵素の分子種は、大きな分類として UGT1 と UGT2 があり、肝臓と腎臓における主要な酵素の分布は異なっています。この酵素の分布に関する報告（Kasteel et al 2020）によると、肝臓と腎臓で比較したとき、腎臓において UGT2 に属する酵素は UGT 2B7 のみであり、UGT 2B7 は肝臓にも分布していることが確認できます。一方、腎臓において UGT1 に属する酵素のうち、肝臓に分布していない 1A7,1A8 及び 1A10 が確認できる。以上のことから、グルクロン酸抱合に関与する酵素の分子種は、肝臓には分布しておらず、腎臓に主要に分布している UGT1 であると考えられる。

加えて、本試験のもう一つの目的はアルチカインの蛋白結合を検討することである。

アルチカインの蛋白結合をミクロ限外濾過システム（MPS、Amicon Inc.、Beverley、MA、USA）で検討した。本システムにおけるアルチカインの吸着は蛋白を含まない実験系で検討した。アルチカイン約 500 及び 2000 ng/mL をヒト血清アルブミン、ヒトγ-グロブリン、及びヒトα-及びβ-グロブリン画分とインキュベーションした。インキュベーションは全て 2 例で実施した。蛋白濃度は正常なヒト血清蛋白濃度とした。

アルチカインの蛋白結合率は添加濃度に関わらず一定であり、蛋白により変動した。アルチカインの結合率はアルブミン及びα/βグロブリンで高かったがγ-グロブリンとは低かった。

2.6.4.1.5　排泄

アルチカインの排泄は本試験では検討しなかった。

2.6.4.1.6　薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

2.6.4.1.7　その他の薬物動態試験

申請者はアルチカインのみを用いたその他の薬物動態試験を実施していない。

2.6.4.2　アドレナリンの薬物動態の概略

申請者はアドレナリンの薬物動態試験を実施していない。

2.6.4.3　アドレナリン含有アルチカイン薬物動態の概略

1/100,000 アドレナリン含有 Septanest®をラットに 4 週間連日皮下投与したときの局所及び全身における亜急性毒性及びトキシコキネティクスに関する情報を得るための試験（Study No. 10652/97）を実施した。これよりトキシコキネティクスについて報告する。局所及び全身毒性は 2.6.6.3 反復投与毒性で報告する。

2.6.4.3.1 吸収

Septanest®（アドレナリン 0.01 mg/mL 含有）を皮下投与すると、アルチカインの血漿中最高濃度（C_{max}）は低用量（25 mg/kg/日）で 1900 ng/mL、高用量（100 mg/kg/日）で 7400 ng/mL と用量に相関して増加した。血漿中濃度の増加は用量に相関し、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）においても観察された（約 100～372μg・min/mL）。全般として、個別の動物間のばらつきは大きかった。AUC は投与 1 日目より 28 日目が減少したが、血漿中濃度に投与 1 日目と 28 日目の間に変動は観察されなかった。アルチカインの最高血漿中濃度は投与 1 日目では 20～40 分であり、28 日目では 10～20 分であった。

2.6.4.3.2 分布

アドレナリン含有アルチカインの分布は本試験では検討しなかった。

2.6.4.3.3 代謝

血漿中ではアルチカインの他にアルチカイン酸を代謝物として同定した。アルチカイン酸の血漿中濃度はアルチカインと同じ濃度範囲であった。

2.6.4.3.4 排泄

アドレナリン含有アルチカインの排泄は検討しなかった。

2.6.4.4 考察及び結論

アルチカインはアミド型局所麻酔薬と同様に肝ミクロソームで古典的な代謝を受けるとともにエステル基が組織及び血液中の非特異的エステラーゼにより加水分解される。本加水分解は非常に速いので、約 90%のアルチカインが本経路で不活性化される。*In vitro* 代謝試験よりアルチカインはチトクロム P450 により主としてアルチカイン酸へ代謝される。本代謝物はグルクロン酸抱合体に更に代謝される。

2.6.4.5 図表

該当なし