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：1.0

2.6.5　薬物動態試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

目次

略号及び用語の定義 3
2.6.5.1　薬物動態試験　一覧表 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション報告書 5
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 7
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 8
2.6.5.6　薬物動態試験: 血漿蛋白結合率 9
2.6.5.7　薬物動態試験：妊婦又は授乳動物における試験 11
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 11
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 11
2.6.5.10　薬物動態試験: *In Vitro* 代謝 12
2.6.5.11　薬物動態試験：測定代謝経路 18
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 18
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 18
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 18
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 18
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 18

2.6.5　薬物動態試験概要表
セプトカイン配合注カートリッジ

略号及び用語の定義

略号	英語	定義
HABG	human α- and β-globulins	ヒトα及びβグロブリン
HAS	human serum albumin	人血清アルブミン
HGG	human γ-globulins	ヒトγグロブリン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
RT	room temperature	室温
SC	Subcutaneous injection	皮下注射
UV	Ultraviolet	紫外線

2.6.5.1　薬物動態試験　　一覧表

被験物質：Articaine

試験の種類	試験系	投与方法	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	アクセスの可否		申請上の位置付け
							原資料	生データ	
吸収 　吸収	ラット	皮下投与	適	LPT[a]	10652/97	4.2.2.2	可	不可	参考資料
分布 　血漿蛋白結合	ヒト	*In vitro*	適	LPT	10337/97	4.2.2.1	可	不可	参考資料
代謝 　代謝	ヒト	*In vitro*	適	LPT	10337/97	4.2.2.1	可	不可	参考資料
排泄 　該当なし									
薬物動態学的薬物相互作用 　該当なし									

[a] Laboratory of Pharmacology and Toxicology Redderweg 8 D-21147 Hamburg

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション報告書

2.6.4.1.1 を参照のこと。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

該当する試験は実施していない

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質：Articaine

試験番号：10652/97　　CTD における記載箇所：4.2.2.2

動物種	ラット					
性別 (雄/雌)/動物数	M3	F3	M3	F3	M3	F3
給餌	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食	摂食
溶媒/投与形態	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液
投与方法	皮下投与	皮下投与	皮下投与	皮下投与	皮下投与	皮下投与
投与量 (mg/kg/日[b])	25	25	50	50	100	100
投与期間	4 週間	4 週間	4 週間	4 週間	4 週間	4 週間
試料	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量 (対象) 物質	アルチカイン	アルチカイン	アルチカイン	アルチカイン	アルチカイン	アルチカイン
定量法	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
PK パラメータ						
$AUC_{10\text{-}90\ min}$ (ng・min/mL)						
Day 1	99530	97100	204810	230755	372440	372440
Day 28	52455	63560	70780	51885	89580	81930

追記：セプタネスト（アルチカイン 4%・アドレナリン 0.01 mg/mL）皮下投与後、アルチカインの血漿中 Cmax は、約 25 mg/kg で 1900 ng/mL、100 mg/kg で 7400 ng/mL と用量依存的に増加した。また、AUC においても用量依存的な増加がみられた（100 ～372 µg*min/mL）。

[b] 特に記載の無い場合。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

該当する試験は実施していない

2.6.5.6　薬物動態試験: 血漿蛋白結合率

被験物質：Articaine

CTD における記載箇所：4.2.2.1 試験番号：10337/97

試験系　*In vitro*

方法　限外ろ過

動物種　ヒト

Protein Binding of Articaine (Fraction Bound)

Protein	Concentration#	6 h at 37℃	24 h at 37℃
Albumin 40 mg/mL	Low1	68.4%	80.5%
	Low2	68.7%	79.7%
	High1	68.4%	81.4%
	High2	68.3%	81.6%
	MEAN	68.5%	80.8%
γ -globulin 15 mg/mL	Low1	8.0%	28.9%
	Low2	9.0%	27.0%
	High1	6.1%	23.5%
	High2	11.1%	15.2%
	MEAN	8.6%	23.7%
α / β -globulin 20mg/mL	Low1	61.3%	73.2%
	Low2	63.9%	72.1%
	High1	62.3%	74.9%
	High2	62.6%	Sample lost
	MEAN	62.5%	73.4%

“Low”: Articaine concentration 488 ng/ml
“High”: Articaine concentration 1753 ng/ml

(続く)

2.6.5.6　薬物動態試験: 血漿蛋白結合率（続き）

追記: アルチカインの蛋白結合は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。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊婦又は授乳動物における試験

該当する試験は実施していない

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当する試験は実施していない

2.6.5.10　薬物動態試験: *In Vitro* 代謝

試験系　*In vitro*　　CTD における記載箇所　4.2.2.1

酵素　CYP3A4, 2E1, 2D6, 2C8, 2C19, 2B6, 2C9, 2A6, 1A2, 1A1　　試験番号　10337/97

動物種　ヒト

Articaine Concentrations in ng/ml and Percent Concentration after 3 Hours

enzyme	Low concentration (1000 ng/mL)			High concentration (4000 ng/mL)		
	T=0 [ng/mL]	T=3h [ng/mL]	%. Of O-value	T=0 [ng/mL]	T=3h [ng/ml]	%, of O-value
Control	979	974	99.5	3799	3817	100.5
CYP3A4	974	896	92.0	3724	3539	95.0
CYP2E1	995	942	94.7	3651	3519	96.4
CYP2D6-Val	997	843	84.6	3766	3373	89.6
CYP2C8	970	849	87.5	3717	3396	91.4
CYP2C19	972	897	92.3	3736	3502	93.7
CYP2B6	976	854	87.5	3785	3577	94.5
CYP2C9-Arg	963	881	91.5	3774	3564	94.4
CYP2A6	974	845	86.8	3691	3360	91.0
CYP1A2	972	874	89.9	3771	3509	93.1
CYP1A1#	978	968	99.0	3820	3836	100.4
CYP1A1##	943	472	50.1	3545	1965	55.4
# CYP1A1: Protein concentration 42.5 µg/ml All other enzymes: Protein concentration 250 µg/mL				## CYP1A1: Protein concentration 255 µg/ml		

（続く）

2.6.5.10　薬物動態試験: *In vitro* 代謝（続き）

Reaction Yields

Enzyme	Articaine metabolized (pmole)	Articaineic acid recovered (pmol)[#]	% Recovery as Articaineic acid[##]
Low concentration (1000 ng/ml)			
CYP3A4	274	246	89.8
CYP2E1	186	108	57.7
CYP2D6-Val	542	465	85.9
CYP2C8	426	417	97.9
CYP2C19	264	248	93.9
CYP2B6	429	305	71.0
CYP2C9-Arg	288	253	87.7
CYP2A6	454	361	79.7
CYP1A2	345	351	102.0
CYP1A1[###]	35	0	-
CYP1A1[####]	1656	-	-

Articainic acid produced during 3 hours at 37 ℃

% amount of converted Articaine recovered as Articainic acid

Protein concentration 42.5 µg/ml. All other enzymes 250 µg/ml.

Protein concentration 255 µg/ml. Articainic acid could not be determined in these samples due to extensive chromatographic interference

（続く）

2.6.5.10　薬物動態試験: *In vitro* 代謝（続き）

Reaction Yields (Cont.)

Enzyme	Articaine metabolized (pmole)	Articaineic acid recovered (pmol)[#]	% Recovery as Articaineic acid[##]
High concentration (4000 ng/ml)			
CYP3A4	651	748	115.0
CYP2E1	464	774	166.7
CYP2D6-Val	1382	1429	103.4
CYP2C8	1129	1210	107.2
CYP2C19	823	735	89.3
CYP2B6	731	724	98.9
CYP2C9-Arg	738	616	83.4
CYP2A6	1164	1162	99.8
CYP1A2	921	896	97.3
CYP1A1[###]	0	0	-
CYP1A1[####]	5556	-	-

Articainic acid produced during 3 hours at 37 ℃

% amount of converted Articaine recovered as Articainic acid

Protein concentration 42.5 µg/ml. All other enzymes 250 µg/ml.

Protein concentration 255 µg/ml. Articainic acid could not be determined in these samples due to extensive chromatographic interference

2.6.5.10　薬物動態試験: *In vitro* 代謝（続き）

追記： 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℃で 3 時間インキュベーションした。使用したそれぞれの酵素に対し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検討した。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 HPLC 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が示された。アーティカイン 1000 及び 4000 ng/mL においてアイソザイムの飽和はみられなかった。また、アルチカインが低濃度の場合に、より高い割合で代謝された。

2.6.5.10 薬物動態試験: *In vitro* 代謝（続き）

Metabolism of Articaine in Human Serum ex vivo (Mean Values from Duplicates)

Concentration[#]	+/- NaF[##]	Storage conditions	Articaine [ng/mL]	% of O-value
LOW	-	No storage	78	-
		24h / RT	<7	0.0
		7d / RT	<7	0.0
		24h / -20℃	70	89.7
		7d / -20℃	67	85.9
	+	No storage	93	-
		24h / RT	74	79.6
		7d / RT	26	28.0
		24h / -20℃	95	102.2
		7d / -20℃	95	102.2
HIGH	-	No storage	1714	-
		24 h / RT	123	7.2
		7d / RT	<7	0.0
		24h / -20℃	1155	67.4
		7d / -20℃	1086	63.4
	+	No storage	1703	-
		24h / RT	1386	81.4
		7d / RT	343	20.1
		24h / -20℃	1692	99.4
		7d / -20℃	1689	99.2

2.6.5.10　薬物動態試験: *In vitro* 代謝（続き）

Metabolism of Articaine in Human Serum ex vivo (Mean Values from Duplicates) (Cont.)

Concentration[#]	+/- NaF[##]	Storage conditions	Articaine [ng/mL]	% of O-value
# LOW : concentration range of approx. 100 ng/ml				
HIGH : concentration range of approx. 2000 ng/ml				
## - : samples stored without inhibitor				
+ : samples stored with 200 µl 1% NaF solution per ml serum				

追記: プールしたヒト血清中のアルチカインの安定性を、2 つの濃度で室温および-20℃で 24 時間および 7 日間保存し検証した。さらに、エステラーゼ阻害剤（フッ化ナトリウム）がアルチカインの安定性に及ぼす影響を測定した。

2.6.5.11　薬物動態試験：測定代謝経路

該当する試験は実施していない

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験は実施していない

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

該当する試験は実施していない

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験は実施していない

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験は実施していない

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない