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

2.7.2　臨床薬理の概要

セプトカイン配合注カートリッジ

略語及び用語の定義一覧

略語	定義	
	省略していない表現	日本語表現
AUC	Area Under the Curve	薬物血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	Maximum Concentration	最高血中濃度
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフ
Kel	Elimination rate constant	消失速度定数
T1/2	Elimination half-life	消失相の半減期
Tmax	Time of maximum concentration	最高血中濃度到達時間
UV	Ultraviolet	紫外線

目次

2.7.2.1　背景及び概観....4
2.7.2.1.1　背景....4
2.7.2.1.2　試験方法の概観....4
2.7.2.1.2.1　*In vitro* Study No. 10337/97(参考資料)....4
2.7.2.1.2.2　国内第I相試験（DAAA-1）（評価資料）....5
2.7.2.1.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験(S97001)（参考資料）....5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約....5
2.7.2.2.1　*In vitro* Study No. 10337/97(参考資料)....5
2.7.2.2.2　国内第I相試験（DAAA-1）（評価資料）....6
2.7.2.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験(S97001)（参考資料）....7
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析....9
2.7.2.3.1　国内第I相試験と海外臨床試験との比較....9
2.7.2.4　特別な試験....11
2.7.2.5　付録....11

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

アルチカインの薬物動態及び薬力学を評価するために、以下の 3 試験を実施した。

(1) 以下を目的とする *in vitro* Study No. 10337/97 (参考資料) [4.2.2.1 項]

・ヒトシトクロム P450 による代謝過程の評価

・タンパク結合率の評価

・分析方法のバリデーションを含むヒト血清中における安定性の評価

(2) 以下を目的とする国内第 I 相試験(DAAA-1)(評価資料)[5.3.3.1: DAAA-1]

・本製剤の安全性及び薬物動態の評価

(3) 以下を目的とする海外臨床 PK-PD 試験／第 II 相試験 (S97001)(参考資料)[5.3.5.2: S97001]

・アルチカイン塩酸塩 40 mg/mL・アドレナリン 0.005 mg/mL の有効性および安全性

・アルチカイン塩酸塩 40 mg/mL・アドレナリン 0.005 mg/mL を投与後のアルチカインの薬物動態及び代謝の評価

2.7.2.1.2　試験方法の概観

2.7.2.1.2.1　*In vitro* Study No. 10337/97(参考資料)

本試験は、アルチカインのヒトシトクロム P450 による代謝、タンパク結合率および分析方法のバリデーションを含むヒト血清中での安定性を評価する目的で実施した。

(1) 分析方法のバリデーション

HPLC と UV 検出器による分析方法の直線性、精確さ、精度、感度および特異性が検証された。

(2) シトクロム P450 を含むヒトミクロソームによる代謝(*in vitro*)

In vitro における代謝を評価するため、アルチカインを 2 濃度(1000 及び 4000 ng/mL)のミクロソームと共に 37℃でインキュベートした。陽性対照及び陰性対照についても検討を行った。3 時間のインキュベーション後、反応を止め、アルチカイン及びアルチカイン酸の濃度を HPLC で定量した。

(3) タンパク結合率

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（HSA）、ヒトγ-グロブリン（HGG）、及びヒトα-及びβ-グロブリン画分（HABG）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。インキュベーション時間は 37℃で 6 時間及び 24 時間とした。

HSA: 40 mg/mL

HGG: 15 mg/mL
HABG: 20 mg/mL

(4) ヒト血清中における安定性
2 濃度のアルチカインを用いてヒト血清中における 24 時間及び 7 日間、室温又は-20℃での安定性を評価した。エステラーゼ阻害剤（フッ化ナトリウム）によるアルチカインの安定性への影響についても同時に評価した。

2.7.2.1.2.2　国内第I相試験（DAAA-1）（評価資料）
本試験は、日本人に対する本製剤の安全性を確認すること、並びに日本人に本製剤を投与した後のアルチカインの血中濃度が安全域内であることを確認するために実施した。
20 歳以上の日本人の健常男性 12 例を対象とし、本製剤を口腔粘膜下に 1 カートリッジ（表示量 1.7mL・アルチカイン塩酸塩 68mg 含有）または 3 カートリッジ（表示量 5.1mL・アルチカイン塩酸塩 204mg 含有）を単回投与した場合のアルチカインの血中薬物動態、並びに有害事象の有無について検討し、本製剤の安全性について評価した。

2.7.2.1.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験(S97001)（参考資料）
本試験は、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤の安全性、有効性及び PK データを得ることを目的に実施された。
健常人 20 例（男性 10 名、女性 10 名）を対象とし、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤を口腔粘膜下に 1 カートリッジ（表示量 1.7mL・アルチカイン塩酸塩 68mg 含有）または 3 カートリッジ（表示量 5.1mL・アルチカイン塩酸塩 204mg 含有）を単回投与した場合のアルチカインの PK パラメータを確認した。また、単回投与における有効性の評価、並びに単回投与及び反復投与における安全性について評価された。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　*In vitro* Study No. 10337/97(参考資料)

(1) 分析方法のバリデーション
直線性、精度、精確さ、感度および特異度を評価し、本分析方法は血漿および血清中のアルチカインの定量法として適切であることが示された。
(2) シトクロム P450 を含むヒトミクロソームによる代謝(*in vitro*)
結果の要約を[2.6.5.10 項]に示した。
(3) タンパク結合率
結果の要約を[2.6.5.6 項]に示した。
(4) ヒト血清中における安定性

結果の要約を[2.6.5.10 項]に示した。

2.7.2.2.2　国内第I相試験（DAAA-1）（評価資料）

20 歳以上の日本人の健常男性 12 例に対し、本製剤を上顎小臼歯口腔前庭部粘膜下に 1 カートリッジ（表示量 1.7mL・アルチカイン塩酸塩 68mg 含有）及び 3 カートリッジ（表示量 5.1mL・アルチカイン塩酸塩 204mg 含有）を投与する 2 用量の群を設定し、各用量に対して 1 群 6 例に投与した。

アルチカインの血中薬物動態は、本製剤投与前から投与後 24 時間までの任意のポイントで静脈から血漿を採取し、LC/MS/MS 法にて血漿中濃度を測定し、Cmax、Tmax、T1/2、AUC を算出した。

有害事象については、本製剤投与後のバイタルサイン、被験者の症状を観察及び検査により確認した。

本試験の主要評価項目は、本製剤投与後のアルチカインの Cmax 及び有害事象とし、評価基準は、本製剤投与後のアルチカインの Cmax が 5μg/mL 以下であること、死亡または重篤な有害事象の発現が無いこととした。

PK パラメータを[表 2.7.2.2-1]に示した。1 カートリッジ群の Cmax[平均値±標準偏差（最小値-最大値）]は、374.35±97.65(252.7-514.5)ng/mL、3 カートリッジ群の Cmax は、694.00±175.23(517.9 - 970.4)ng/mL であり、Cmax は用量に依存して高値を示した。本試験で認められた最大の Cmax は 970.4ng/mL であり、評価基準の 5.0μg/mL を大幅に下回ったことから、本製剤が医療現場で使用される場合であっても、Cmax は 5.0μg/mL 以下を保つと考えられた。

表 2.7.2.2-1　各被験者の PK パラメータ

被験者 No.	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	T1/2(hr)	AUC(hr・ng/mL)
1 カートリッジ群				
DAAA-1-02	252.7	0.25	0.768	331.11
DAAA-1-03	455.5	0.25	0.831	404.28
DAAA-1-08	361	0.25	0.797	290.29
DAAA-1-11	514.5	0.25	1.058	576.95
DAAA-1-13	368.3	0.25	0.635	297.58
DAAA-1-14	294.1	0.25	0.429	266.44
平均	374.35	0.25	0.753	361.10
標準偏差	97.65	0	0.210	116.10
3 カートリッジ群				
DAAA-1-16	784.8	0.25	0.738	664.04
DAAA-1-18	540.6	0.5	0.976	838.58
DAAA-1-20	757.7	0.25	0.885	975.69
DAAA-1-25	517.9	0.5	0.973	885.18

DAAA-1-26	592.6	0.5	0.666	833.18
DAAA-1-29	970.4	0.5	0.795	1348.96
平均	694.00	0.42	0.839	924.27
標準偏差	175.23	0.13	0.127	231.47

2.7.2.2.3　海外臨床試験　PK-PD 試験／第 II 相試験(S97001)（参考資料）

健常人 20 例（男性 10 名、女性 10 名）に対し、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤を口腔前庭部粘膜下に 1 カートリッジ（アルチカイン塩酸塩 68mg 含有）及び 3 カートリッジ（アルチカイン塩酸塩 204mg 含有）を同一被験者にそれぞれ投与した。

本製剤投与前から投与後 24 時間までの任意のポイントで採尿及び採血し、アルチカイン及びアルチカインの代謝物であるアルチカイン酸の濃度を測定し、Cmax、Tmax、Kel、$T_{1/2}$、AUC、CL 等の PK パラメータを算出した。

有効性については、4%アルチカイン塩酸塩・1/200000 アドレナリン製剤を 1 カートリッジ投与後、歯髄の電気刺激装置を用いて、麻酔の発現時間、麻酔深度、麻酔持続時間を確認して評価した。

PK パラメータを[表 2.7.2.2-2]に示した。アルチカインの Cmax[平均値±標準偏差]及び Tmax [平均値±標準偏差]は、1 カートリッジ群では 384.8±164.6ng/mL 及び 0.4±0.1h、3 カートリッジ群では 899.4±363.3ng/mL 及び 0.8±0.2h であり、体内吸収が速やかに起こることを確認した。また、$T_{1/2}$ は 1.6～1.8h であり、CL は 1879～2323 mL/min であることから、血漿からのアルチカインの代謝・排泄が速いことを確認した。

アルチカインの大部分は急速にアルチカイン酸に代謝され、アルチカイン酸の Cmax はアルチカインよりも 4～7 倍高かった。アルチカイン酸の Kel は、アルチカインと同等であり、投与量の約 50%以上が尿中に排泄され、その約 95%がアルチカイン酸として、約 2%がアルチカインとして排泄された。

安全性については、1 カートリッジ及び 3 カートリッジ投与後の有害事象の有無、バイタルサイン及び検査により評価した。

表 2.7.2.2-2　アルチカイン及びアルチカイン酸の PK パラメータ

Mean ± standard deviation of plasma pharmacokinetic parameters				
	Articaine		Articainic acid	
	Articaine dose (mg)			
	68	204	68	204
C_{max} (ng/mL)				
N	20	20	20	20
Mean	384.8	899.4	1429.2	3793.1
SD	164.6	363.3	513.5	795.5
T_{max} (h)				
N	20	20	20	20
Mean	0.4	0.8	0.9	1.3
SD	0.1	0.2	0.3	0.2
Kel (h^{-1})				
N	20	20	20	20
Mean	0.393	0.442	0.495	0.404
SD	0.042	0.056	0.054	0.059
$T_{1/2}$ (h)				
N	20	20	20	20
Mean	1.8	1.6	1.4	1.7
SD	-	-	-	-
$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)				
N	20	20	20	20
Mean	631.3	1541.7	3751.1	11543.1
SD	134.6	354.4	885.2	2340.9
Vd (L/kg)				
N	20	20	20	20
Mean	4.2	4.7	0.54*	0.65*
SD	1.4	1.5	-	-
CL (mL/min)				
N	20	20	20	20
Mean	1879.4	2322.7	316**	309**
SD	431.1	561.2	-	-
CLr (average of each interval, mL/min)				
N	19	18	20	20
Mean	75.4	152.6	329.8	286.1
SD	27.1	62.7	89.3	58.5
CLr (0-24 h, mL/min)				
N	19	18	20	20
Mean	36.3	50.2	175.6	160.6
SD	11.8	23.4	44.6	41.7
Urine excretion (mg) 0-4h				
N	20	20	20	20
Mean	1.08	3.47	29.90	77.13
SD	0.54	1.61	8.32	16.83
Urine excretion (mg) 4-8h				
N	19	20	20	20
Mean	0.22	0.66	5.98	20.57
SD	0.10	0.28	2.73	8.66
Urine excretion (mg) 8-12h				
N	20	19	20	20
Mean	0.05	0.16	1.04	4.27
SD	0.03	0.06	0.66	1.71

* estimated Vd = (estimated CL/Kel)/mean body weight
Mean body weight = 70.72 kg
**estimated CL (articainic acid) = AUC (articaine) * CL (articaine) / AUC (articainic acid)

Mean ± standard deviation of plasma pharmacokinetic parameters (continued)				
	Articaine		Articainic acid	
	Articaine dose (mg)			
	68	204	68	204
Urine excretion (mg) 12-24h				
N	20	19	20	20
Mean	0.02	0.07	0.24	1.33
SD	0.01	0.05	0.14	1.13

* estimated Vd = (estimated CL/Kel)/mean body weight
Mean body weight = 70.72 kg
**estimated CL (articainic acid) = AUC (articaine) * CL (articaine) / AUC (articainic acid)

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　国内第I相試験と海外臨床試験との比較

国内第I相試験（DAAA-1）におけるアルチカインの PK パラメータ（Cmax、Tmax、T1/2、AUC）を[表 2.7.2.3-1]、海外臨床試験 (S97001)におけるアルチカインの PK パラメータを[表 2.7.2.3-2]に示す。また、国内第I相試験と海外臨床試験における両投与量群の Cmax 及び AUC の関係性を線形回帰式により検討した。([図 2.7.2.3-1]及び[図 2.7.2.3-2])

Cmax は国内第I相試験で認められた日本人の値と比較して、海外臨床試験は両投与量群ともに高値を示しているが、いずれも国内第I相試験で安全域として設定した 5.0μg/mL を下回っていた。AUC も海外臨床試験のほうが両投与量群ともに高値ではあるが、用量に依存した値を示しており、同様の薬物動態プロファイルを示していると考えられた。以上のことから本製剤を日本人に使用した場合の安全性は、海外での使用と同様に保持しうると考えた。

表 2.7.2.3-1　DAAA-1 におけるアルチカインの PK パラメータ

PK パラメータ	1 カートリッジ群 （アルチカイン 68 mg）	3 カートリッジ群 （アルチカイン 204 mg）
Cmax (ng/mL)	374.35 (97.65)	694.00 (175.23)
Tmax (hr)	0.25 (0)	0.42 (0.13)
T1/2 (hr)	0.753 (0.210)	0.839 (0.127)
AUC (hr・ng/mL)	361.10 (116.10)	924.27 (231.47)

DAAA-1：6 例における PK パラメータの平均（標準偏差）

表 2.7.2.3-2　S97001 におけるアルチカインの PK パラメータ

PK パラメータ	1 カートリッジ群 （アルチカイン 68 mg）	3 カートリッジ群 （アルチカイン 204 mg）
Cmax (ng/mL)	405.05 (177.93)	900.00 (409.00)
Tmax (hr)	0.40 (0.17)	0.82 (0.23)
T1/2 (hr)	1.76	1.57
AUC (hr・ng/mL)	634.55 (139.40)	1526.34 (398.68)

S97001：20 例における PK パラメータの平均（標準偏差）

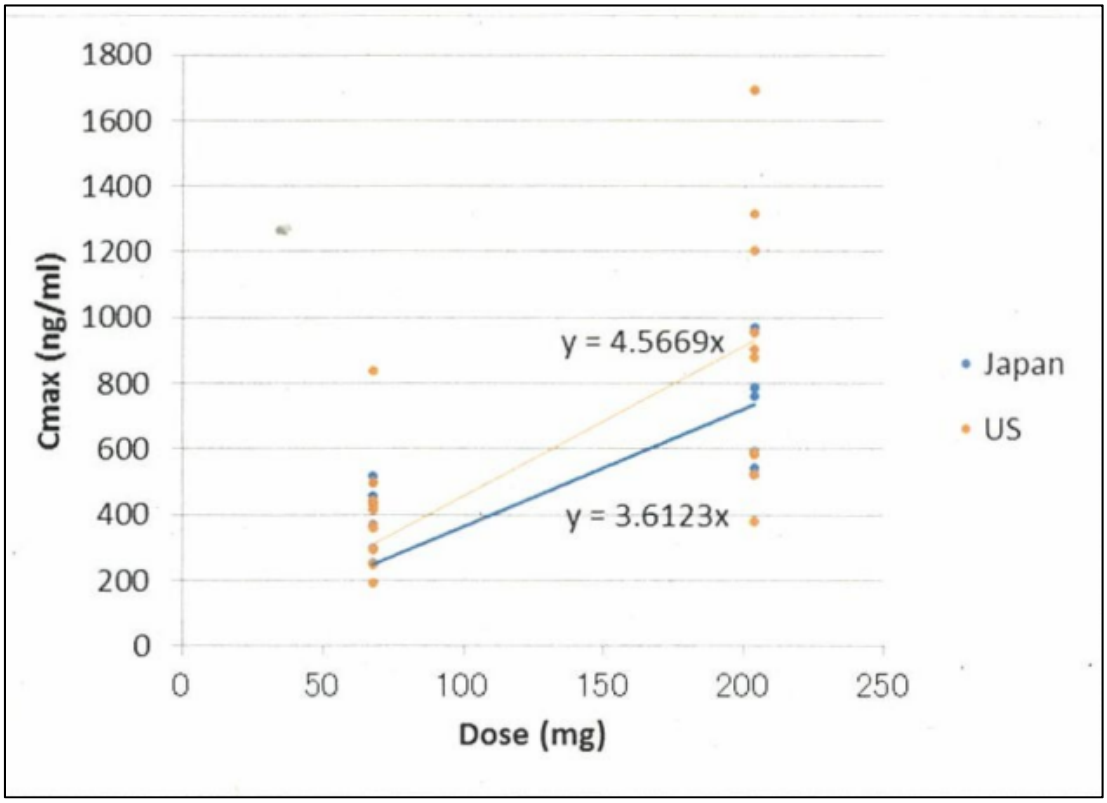


図 2.7.2.3-1　DAAA-1 と S97001 における両投与量群の Cmax の比較

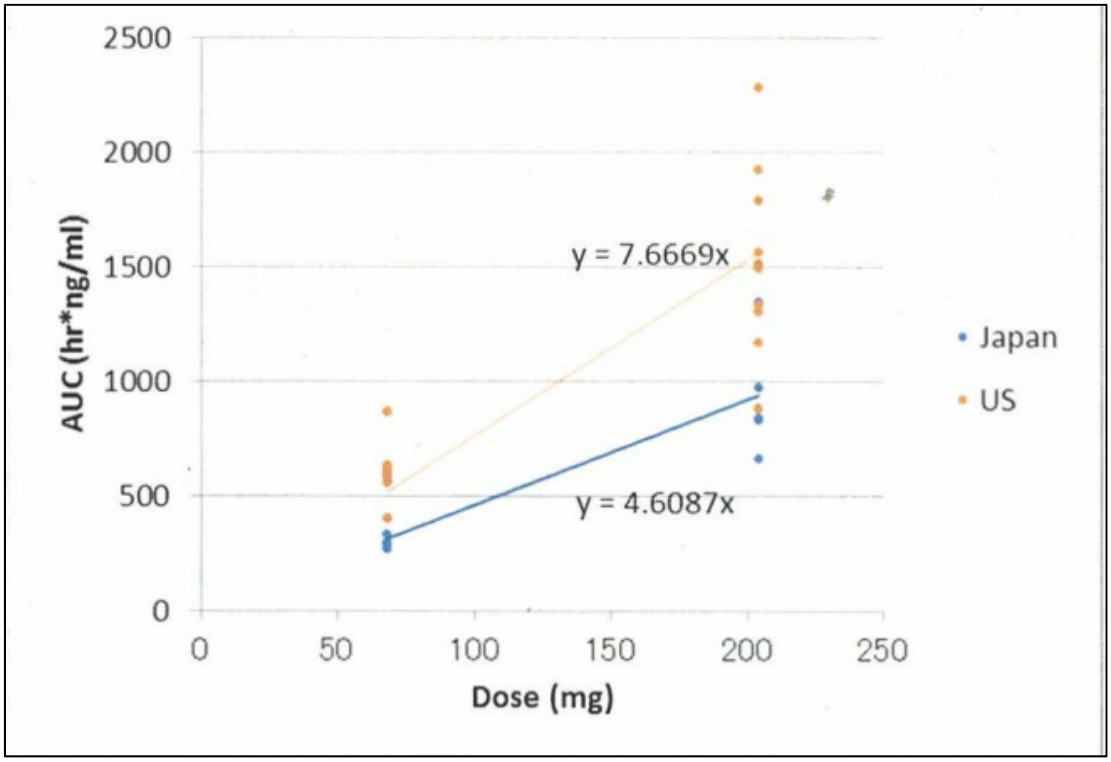


図 2.7.2.3-2　DAAA-1 と S97001 における両投与量群の AUC の比較

2.7.2.4　特別な試験

該当する資料はない

2.7.2.5　付録

該当する資料はない