

SKY0402 (bupivacaine) does not prolong QTc interval in a thorough QT/QTc study in healthy volunteers

3P-64

Tomohiko Harada¹, Asif Naseem¹, Marius Ardeleanu², Radivoj Arezina¹, Ulrike Lorch¹, Jorg Taubel¹ and A. John Camm³

¹Richmond Pharmacology Ltd., St George's University of London, Cranmer Terrace, London, United Kingdom.

²Pacira Pharmaceuticals, 10450 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, United States of America.

³Department of Cardiological Sciences, St George's University of London, Cranmer Terrace, London, United Kingdom.

Introduction

Bupivacaine has been marketed since 1987 but no conclusive data on cardiac safety of its use as a local anaesthetic is available. Only two studies have reported a slight prolongation of QTc after doses of 48 mg (27 msec) and 75 mg (24 msec), respectively [1,2].

The duration of analgesic action of local anaesthetics is typically less than 12 hours [3]. A new formulation of slow release bupivacaine, SKY0402, given as a single local injection after surgery could provide adequate, continuous, and extended pain relief. SKY0402 consists of microscopic, spherical, lipid based particles (the DepoFoam® drug delivery system) which release drug over an extended period of time.

Aims

The purpose of this TQT study was to characterise the effect on QTc of single doses of SKY0402 300 mg, 450 mg, 600 mg and 750 mg compared to placebo on the largest time-matched mean QTc variation using a 400 mg dose of moxifloxacin as a positive control to confirm assay sensitivity.

Methods

Study Design

This study was performed in two parts in the same subjects.

Part 1 - single centre, randomised, double blind, placebo- and positive-controlled, double dummy (placebo and moxifloxacin randomised), five-way, cross-over study (300 mg & 450 mg). SKY0402 was administered in an ascending manner for safety reasons. The maximum dose of SKY0402 was chosen based on literature and the summary of product characteristics (SPC).

Part 2 - single centre, sequential dose, open-label study (600 mg & 750 mg). Higher doses were used as plasma concentrations from 300 mg and 450 mg were lower than expected.

SKY0402 or placebo was administered subcutaneously into the subcutaneous layer of the abdominal wall and Moxifloxacin or placebo were administered orally. ECG profiling was performed over a 24 hour period after each dose of study medication using 10 second 12-lead triplicate recording with further ECG recordings over a 96 hour period to accommodate the extended plasma half life of SKY0402. Adverse events were recorded from the first dose of study medication until follow-up.

Data Analysis and Statistical Methods

Measurement of the QT interval was performed automatically with subsequent manual on-screen over-reading using electronic callipers (MUSE CV® Interval Editor; GE Healthcare). The effect on the QT/QTc interval was analysed using the largest time-matched mean difference between moxifloxacin/SKY0402 and placebo. All on treatment values were corrected using time matched baseline values. Under blinded conditions QTcI was determined to be the best correction formula.

Subject Disposition

49 subjects in total were randomised in Part 1. Three subjects did not complete the study and one of these subjects withdrew consent and was replaced.

Of all subjects (48) included 47 were Caucasian and one subject was Hispanic; their mean age was 26±5 years. 34 subjects were male and 15 subjects were female, the mean BMI ranged from 19.1 and 29.0 kg/m².

Of the 46 subjects completing Part 1 of the study 16 were available for inclusion in Part 2 (mean age 27 ± 6 years; 10 subjects were male and 6 subjects were female; the mean BMI ranged from 20.3 to 27.1 kg/m²).

QTc Results

QTcI (Statistical analysis of change)

	Estimate (1)	95% CI (2)
Part 1		
Moxifloxacin 400 mg (N=48)	11.91 (1.21)	[9.87 ; 13.96]
SKY0402 300 mg (N=46)	-2.24 (1.00)	[-3.91 ; -0.56]
SKY0402 450 mg (N=47)	-2.45 (0.88)	[-3.92 ; -0.97]
Part 2		
SKY0402 600 mg (N=16)	-3.60 (2.16)	[-7.27 ; 0.07]
SKY0402 750 mg (N=16)	-7.67 (2.47)	[-11.9 ; -3.46]

(1): Estimate (standard error) of the adjusted changes differences;
(2): 95% CI of the adjusted changes differences

Table 1 QTcI (msec) change from P-baseline to P-postbaseline for moxifloxacin 400 mg, SKY0402 300 mg, SKY0402 450 mg, SKY0402 600 mg, SKY0402 750 mg and placebo

Effect of Moxifloxacin 400 mg on QTc

Mean QTcI was prolonged in subjects receiving moxifloxacin 400 mg compared with placebo (Table 1). This observation is consistent with previous findings at the study site [4,5] using the same clinical and ECG core laboratory infrastructure.

Effect of SKY0402 300 mg and 450 mg on QTc

No prolongation of mean QTcI was observed in subjects receiving either SKY0402 300 mg or 450 mg compared with placebo (Table 1).

Effect of SKY0402 600 mg and 750 mg on QTc

No prolongation of mean QTcI was observed in subjects receiving either SKY0402 600 mg or 750 mg compared with placebo (Table 1).

When heart rate was corrected using QTcF, a similar pattern of results was seen. The largest time-matched difference in QTcF was found to be 11.27 msec (moxifloxacin 400 mg), -1.77 msec (300 mg), -2.60 msec (450 mg), -2.85 msec (600 mg) and -6.24 msec (750 mg), respectively.

Safety Results

Safety and Tolerability

Moxifloxacin and SKY0402 were well tolerated by healthy subjects in both parts of the study. The majority of subjects reported AEs which were considered to be mild.

One serious adverse event (SAE) occurred during Part 1 which was not considered drug related: one subject was diagnosed with acute hepatitis A seven days after the administration of SKY0402 450 mg.

QTc vs PK Analysis

The relationship between QTcI and moxifloxacin plasma concentration (Figure 1) and the relationship between QTcI and SKY0402 plasma concentration (Figure 2) was analysed.

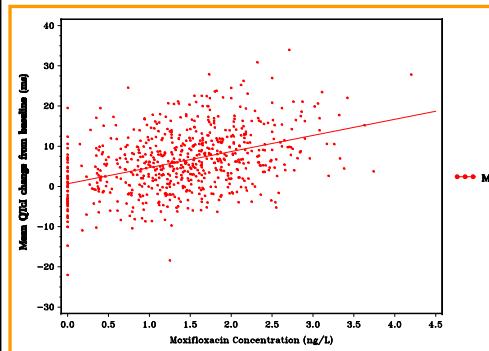


Figure 1 QTcI change from baseline against plasma concentration for moxifloxacin 400 mg

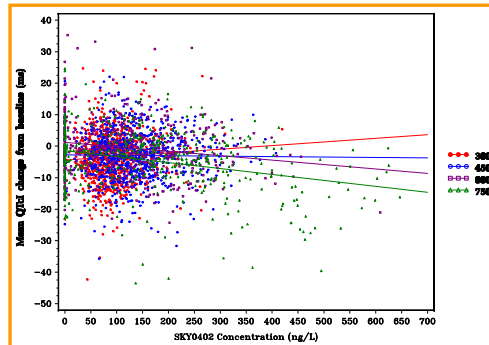


Figure 2 QTcI change from baseline against plasma concentration for SKY0402 300 mg, SKY0402 450 mg, SKY0402 600 mg and SKY0402 750 mg

An increase in moxifloxacin plasma concentration was associated with a moderate increase in QTcI (Figure 1). A change of approximately 5 msec per 1 ng/L corresponding to approximately a 20 msec increase in QTcI change at the higher end of the moxifloxacin range (0-4 ng/L) was observed.

Increasing SKY0402 plasma concentration resulted in a slight decrease in QTcI (Figure 2).

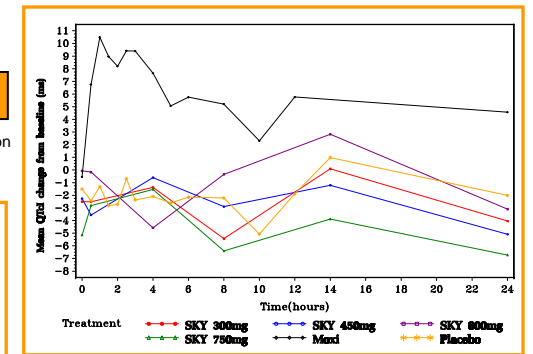


Figure 3 QTcI change from baseline against time for moxifloxacin 400 mg, SKY0402 300 mg, SKY0402 450 mg, SKY0402 600 mg, SKY0402 750 mg and placebo

Conclusions

This thorough QTc study was initially designed to investigate two doses of SKY0402 using 400mg moxifloxacin as a positive control. An exploratory arm was added to investigate higher doses of SKY0402 when plasma levels were found to be lower than anticipated.

All four doses of SKY0402 did not have any clinically significant effect on QTc, a slight shortening of the QTc interval was observed (more than placebo) which appears to be dose dependent. The clinical significance of shortening of the QTc interval in the region of 5 msec is not known but currently considered to be of no clinical concern [6]. QTc shortening has also been described in published data for other medicines [5].

This study shows that bupivacaine given subcutaneously as a new extended release formulation SKY0402 in doses of up to 750 mg does not prolong the QT interval and raises no cardiac concerns.

References

- 1) Bardsley H et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racibupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1998; 46:245-249.
- 2) Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. Drugs 2000; 59:551-579.
- 3) Conception M and Covino BG. Rational Use of Local Anesthetics. Drugs 1984; 54:256-540.
- 4) Taubel J, Naseem A, Harada T, Arezina R, Lorch U and Camm AJ. Levofloxacin can be used effectively as a positive control in thorough QT/QTc studies in healthy volunteers. British Journal of Pharmacology, 2009.
- 5) Dixon R, Job S, Oliver R, Tompson D, Wright JG, Maitly K, Lorch U, Taubel J. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66(3):398-404. Epub 2008 Jul 23.
- 6) ICH E14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs. International Conference on Harmonisation Step 4 Guideline, EMEA, CHMP/ICH/04. 25-5-2005.

健常被験者を用いた綿密なQT/QTc 試験において、SKY0402 (ブピバカイン)はQTc間隔を延長しない

Tomohiko Harada¹, Asif Naseem¹, Marius Ardeleanu², Radivoj Arezina¹, Ulrike Lorch¹, Jorg Taubel¹ and A. John Camm³

¹Richmond Pharmacology Ltd., St George's University of London, Cranmer Terrace, London, United Kingdom.

²Pacira Pharmaceuticals, 10450 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, United States of America.

³Department of Cardiological Sciences, St George's University of London, Cranmer Terrace, London, United Kingdom.

3P-64

背景

Bupivacaine (ブピバカイン)は1987年に上市されたが、局所麻酔薬として使用された際の心機能に対する安全性評価については、一定の結論を得ていない。これまでに施行された2つの試験においては、48 mg投与後に27 msecの延長を、また75 mg投与後に24 msecの延長を認め、QTc間隔のわずかな延長が報告されている [1,2]。

局所麻酔薬の鎮痛効果持続時間は、通常12時間以下である [3]。ブピバカインの徐放型の新製剤 SKY0402は、術後の局所麻酔注射薬として単回投与され、適切かつ持続的に延長した除痛効果をもたらす。SKY0402は極小の(顕微鏡レベルの)球状脂質成分に基づく粒子からなり("DepoFoam® 薬物送達システム"と呼ばれる。)、より長時間にわたる薬物放出を可能としている。

目的

この綿密なQT試験の目的は、SKY0402をそれぞれ300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mg単回投与した場合の、プラセボを対照とした時間を一致させた平均QTc 間隔の最大変化量 (largest time-matched mean QTc variation) に対する影響について検討することである。また、試験系の感度を評価するため、モキシフロキサシン 400 mgを陽性対照として使用した。

方法

試験デザイン

この試験は2つのパートからなり、同一の被験者を用いて行われた。

Part 1 - 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボおよび陽性対照を使用した、二重ダミー(プラセボおよびモキシフロキサシン盲検化)5回、クロスオーバー試験 (300 & 450 mg)。SKY0402は安全上の理由から用量を漸増する形で投与された。SKY0402の最高投与量は文献およびEUで承認された製品の特性概要 (Summary of product characteristics; SPC) に基づき決定された。

Part 2 - 単一施設、非盲検、用量漸増試験 (600 mg & 750 mg)。SKY0402 300 mgおよび450 mg投与時の血漿中薬物濃度が予想よりも低値であったため、より高用量が投与された。

SKY0402およびプラセボの投与は腹壁の皮下組織に皮下注射により投与された。また、モキシフロキサシンおよびプラセボは経口投与された。ECG計測は、試験薬の投与後24時間にわたり、12誘導心電図を用い、3回連続 (triplicate) で1回あたり10秒間の計測が行われた。また、SKY0402の血漿中半減期の延長に対応するため、96時間間隔にわたるECG計測も行われた。有害事象については、試験薬の初回投与日から事後検診日まで記録された。

データ解析と統計処理

QT間隔の計測はまず自動判定機能により行われ、その後電子カルパーを用いて、スクリーン上で手動で補正が行われた (MUSE CV® Interval Editor; GE Healthcare)。QT/QTc間隔への影響については、モキシフロキサシン投与群またはSKY0402投与群と、プラセボ投与群との間で、時間を一致させた平均QTc間隔の最大値を用いて解析が行われた。各時点の変化量は時間を一致させたベースライン値を使って補正された。盲検化の状況では、QTcが最適な補正式と考えられた。

対象被験者

Part 1では計49名の被験者に対して無作為化が行われた。3名の被験者は試験を途中で終了した。そのうちの1名は同意を撤回したため、別の被験者で入れ替えた。

試験に含まれた全48名の被験者のうち、47名はコーカシアンで、残りの1名はヒスパニック系であった。平均年齢は26±5歳であった。34名の被験者は男性で、15名は女性であった。また、体格指数 [BMI] の平均は19.1から29.0 kg/m²の範囲にあった。

Part 2には、この試験のPart 1を完了した46名の被験者のうち、16名が含まれた。(これら16名の被験者の平均年齢は27±6歳で、10名が男性で、6名が女性であった。体格指数 [BMI] の平均は20.3から27.1 kg/m²の範囲にあった。)

結果 - QTc間隔

QTcI (変化量に対する統計解析)

	推定値 ⁽¹⁾	95% 信頼区間 ⁽²⁾
Part 1		
Moxifloxacin 400 mg (N=48)	11.91 (1.21)	[9.87; 13.96]
SKY0402 300 mg (N=46)	-2.24 (1.00)	[-3.91; -0.56]
SKY0402 450 mg (N=47)	-2.45 (0.88)	[-3.92; -0.97]
Part 2		
SKY0402 600 mg (N=16)	-3.60 (2.16)	[-7.27; 0.07]
SKY0402 750 mg (N=16)	-7.67 (2.47)	[-11.9; -3.46]

(1): 推定値 (標準誤差)

(2): 95%信頼区間

表1 プラセボ投与群を対照とした、モキシフロキサシン 400 mg投与群、SKY0402 300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mg投与群のQTcI 間隔(msec) の変化量

モキシフロキサシン 400 mg投与時のQTcI間隔に与える影響

モキシフロキサシン投与時における平均QTcI 間隔は、プラセボ投与時と比べ延長していた(表1)。この結果は、過去に本試験施設において、同一の臨床設備・ECG測定器を用いて施行された結果と一致していた [4,5]。

SKY0402 300 mgおよび450 mg投与時のQTcI間隔に与える影響

プラセボを対照とした場合、SKY0402 300 mgおよび450 mg投与時の平均QTcI 間隔に延長はみられなかった。

SKY0402 600 mgおよび750 mg投与時のQTcI間隔に与える影響

プラセボを対照とした場合、SKY0402 600 mgおよび750 mg投与時の平均QTcI 間隔に延長はみられなかった。

QTcFによる心拍数補正を行った場合にも、同様の結果が認められた。時間を一致させた平均QTcF間隔の最大値はそれぞれ、11.27 msec (モキシフロキサシン 400 mg投与時)、-1.77 msec (SKY0402 300 mg投与時)、-2.60 msec (450 mg投与時)、-2.85 msec (600 mg投与時)、-6.24 msec (750 mg投与時)であった。

安全性評価

安全性と忍容性

本試験の両パートにおいて、モキシフロキサシンとSKY0402とともに健常被験者によく忍容された。報告された有害事象のほとんどが軽度と考えられた。

Part 1において、重篤な有害事象 (SAE) が1例にみられたが、試験薬との因果関係はないと考えられた。1名の被験者がSKY0402 450 mgの投与7日後に急性A型肝炎と診断された。

QTc間隔と薬物動態との関係

QTcI 間隔とモキシフロキサシン血漿中濃度との関係 (図1) およびQTcI 間隔とSKY0402血漿中濃度との関係 (図2) を以下に示す。

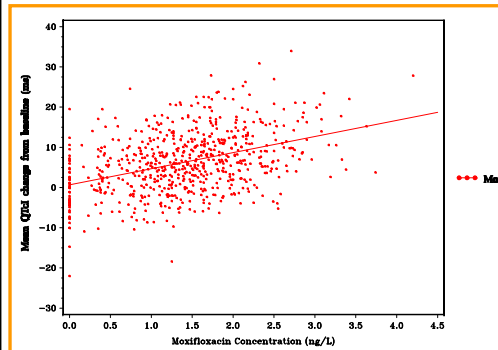


図1 モキシフロキサシン400 mg投与時の血漿中濃度に対するQTcI 間隔の変化量

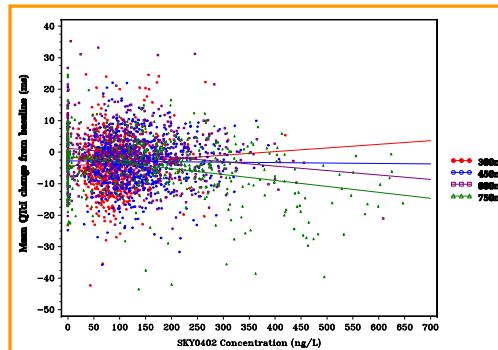


図2 SKY0402 300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mg投与時の血漿中濃度に対するQTcI 間隔の変化量

モキシフロキサシン血漿中濃度が上昇するにつれて、中程度のQTcI 間隔の延長がみられた (図1)。1 ng/L あたり約5 msecの延長がみられ、モキシフロキサシン血漿中濃度の範囲内(0-4 ng/L)で、最大約20 msecの延長が認められた。

SKY0402血漿中濃度が上昇するにつれて、QTcI 間隔のわずかな短縮が認められた (図2)。

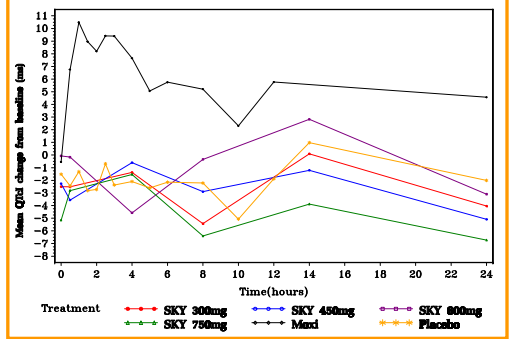


図3 モキシフロキサシン 400 mg, SKY0402 300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mgおよびプラセボ投与後の経時的QTcI 間隔の変化量

結語

この綿密なQTc試験は、モキシフロキサシン 400 mgを陽性対照として、当初はSKY0402の2つの用量について検討する目的で計画された。しかし、SKY0402の血漿中濃度が予想よりも低値であったため、より高用量を用いた追加試験が行われた。

SKY0402の4つの異なる投与量のいずれにおいても、QTcI間隔に対して臨床的に意義のある変化はみられなかったが、わずかな(プラセボと比べてより大きな) QTcI間隔の短縮が認められ、これは用量に依存していた。5 msecの範囲のQTcI間隔短縮に対する臨床的意義は依然不明であるが、現時点では臨床的に問題があるとは考えられていない [6]。QTcI間隔の短縮は、他の薬物においてもみられており、そのデータが公表されている [5]。

本試験では、ブピバカインの徐放型新製剤 SKY0402が皮下投与された。750 mgまでの用量が投与されたが、QT間隔の延長は認められず、問題となる心臓への影響はみられなかった。

参考文献

- 1) Barsley H et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racibupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1998; 46:245-249.
- 2) Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. Drugs 2000; 59:551-579.
- 3) Conception M and Covino BG. Rational Use of Local Anesthetics. Drugs 1984; 54:256-540.
- 4) Taubel J, Naseem A, Harada T, Arezina R, Lorch U, and Camm A. J. Levofloxacin can be used effectively as a positive control in thorough QT/QTc studies in healthy volunteers. British Journal of Pharmacology, 2009.
- 5) Dixon R, Job S, Oliver R, Tompson D, Wright JG, Maitley K, Lorch U, Taubel J. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66(3):386-404. Epub 2008 Jul 23.
- 6) ICH E14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs. International Conference on Harmonisation Step 4 Guideline. EMEA, CHMP/ICH/2/04. 25.6.2005.