2.6.4　薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1　まとめ 3
2.6.4.2　分析法 5
2.6.4.2.1　イロプロスト 5
2.6.4.2.2　標識化合物 5
2.6.4.2.3　放射能の測定法 6
2.6.4.2.4　定量法 6
2.6.4.2.4.1　イロプロスト濃度 6
2.6.4.2.4.2　ジアステレオ異性体 7
2.6.4.3　吸収 8
2.6.4.3.1　吸入投与 8
2.6.4.3.2　そのほかの投与経路 10
2.6.4.3.2.1　総放射能濃度 10
2.6.4.3.2.2　未変化体濃度 11
2.6.4.3.3　反復投与 12
2.6.4.4　分布 13
2.6.4.4.1　血漿たん白結合及び血球移行 13
2.6.4.4.2　臓器・組織分布 13
2.6.4.4.2.1　全身オートラジオグラフィー 13
2.6.4.4.2.2　単回投与後の臓器・組織中濃度 14
2.6.4.4.2.3　反復投与後の臓器・組織中濃度 15
2.6.4.4.3　その他の分布試験 15
2.6.4.5　代謝 16
2.6.4.5.1　*In vitro* 16
2.6.4.5.1.1　肝臓における代謝 16
2.6.4.5.1.2　肺における代謝 16
2.6.4.5.2　*In vivo* 16
2.6.4.6　排泄 19
2.6.4.6.1　マウス 19
2.6.4.6.2　ラット 19
2.6.4.6.3　イヌ 20
2.6.4.6.4　サル 20
2.6.4.6.5　ヒト 21
2.6.4.6.6　乳汁分泌 21

2.6.4.6.7　排泄試験のまとめ 21
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 22
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 22
2.6.4.9　考察及び結論 23
2.6.4.10　図表 24
引用文献一覧 25

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

放射性標識又は非標識のイロプロストをマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルに、種々の経路（経口、静脈内、経皮）で投与し、*in vivo* にて非臨床薬物動態を検討した。臨床投与経路である吸入投与時の薬物動態については、毒性試験におけるトキシコキネティクスで得られた全身曝露により評価した。加えて、ウサギの摘出灌流肺において吸入時の全身循環への移行及び代謝について検討した。*In vitro* においては、血漿たん白結合、代謝、薬物相互作用の検討を実施した。

イロプロストをラットに吸入投与したとき、吸収は速やかであり、3.6、27.8 及び 48.7μg/kg の用量では全身曝露（$AUC_{0\text{-}tlast}$）はほぼ吸入量に比例し、また、吸入時間に比例して増加した。別試験で 9.15 及び 22.6μg/kg を吸入投与したとき、全身曝露の増加は用量比を下回った。いずれの試験の全身曝露においても反復投与の影響及び性差は認められなかった。ウサギの摘出灌流肺に吸入投与したとき、イロプロストは速やかに灌流液に移行した。各種動物にイロプロスト静脈内投与後、イロプロスト未変化体の血漿中濃度は急速に消失した。ラットにおいては、終末相における消失は緩慢であったが、これは用いた RIA 法の代謝物に対する交差反応のためと考えられた。マウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与したとき、イロプロストは速やかに、かつ完全に吸収されたが、絶対バイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌ及びサルで低く、約 10％であった。サルにおける経皮吸収率は、使用した剤形によって異なるが 1～6％の範囲であった。

ラットに ^{3}H-イロプロストを単回静脈内投与時の臓器・組織への分布を全身オートラジオグラフィー並びに組織計数法により検討した。放射能は投与後、速やかに全身に分布し、もっとも高い放射能濃度は肝臓、腎臓（皮質）及び胃に認められ、次いで肺、心臓、胎盤の放射能濃度が高かった。肝臓、腎臓、肺、筋肉、血漿における放射能濃度の消失半減期は約 45 分であった。検討した臓器・組織において放射能濃度の残留はみられなかった。血液脳関門を通過した放射能はわずかであり、脳中放射能濃度は、最高でも血漿中濃度の 6％に過ぎなかった。ウサギ及びラットにおいて血液胎盤関門を通過した放射能はわずかであった。妊娠ウサギに ^{3}H-イロプロストを単回静脈内投与 10 分後における最高放射能濃度は、母動物血漿：胎児で 50：1 であった。

ヒト血漿におけるイロプロストのたん白結合率は低く、約 60％であり、主要な結合たん白はアルブミンであった。ラット及びイヌにおいて、^{3}H-イロプロスト投与後の血液中放射能は主に血漿に存在した。

ラットにおいてイロプロストの代謝経路を明らかにした。ラットではイロプロストのカルボキシル側鎖がβ酸化され、ダイノルイロプロスト、テトラノルイロプロストに代謝された。また、テトラノルイロプロストの抱合体及び水酸化体も認められた。マウス及びヒト尿中代謝物組成は、ラットと類似していた。また、イヌ及びサル尿中の主要な代謝物もテトラノルイロプロストであると推定され、代謝物組成も他の動物と明らかな差異はみられなかった。*In vitro* でウサギの摘出灌流肺を用いて代謝を検討したところ、^{3}H-イロプロストの添加方法（灌流液に添加又は気道吸入）によらず、代謝物産生のパターンは同じであった。さらに、吸入投与時のバイオアベイラビリティは 63％で、肺における初回通過代謝の寄与は小さいと考えられた。イロプロストは天然型のプロスタグランジン I_2 と同様にβ酸化による代謝を受けた。ラットに 7 日間反復投与後の肝重量、ミクロソームタンパク含量、チトクローム P450 含量、チトクローム b_5 含量、薬物代謝酵素活性に対する影響を検討した結果、肝酵素量及び酵素活性に影響は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系ミクロソームを用いた検討で、イロプロストの代謝に対する

CYP 酵素の寄与は小さかった。*In vitro* において、CYP 酵素に対する阻害作用は認められなかった。

マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{3}H-イロプロストを静脈内投与及び経口投与したときの放射能の排泄経路を検討した。放射能は尿及び糞中に排泄され、尿糞中にほぼ同じ割合で、又は尿中に多く排泄された。放射能の排泄は完全であり、臓器・組織分布試験の結果と矛盾はなかった。尿中の放射能はすべて代謝物であり、未変化体は認められなかった。ラットでは、投与した放射能の約 3 分の 1 は胆汁中に排泄され、胆汁に排泄された放射能のうち約 3 分の 2 が再吸収された（腸肝循環）。ラットにおいてごく少量の放射能（投与量の 1%未満）が乳汁中へ移行した。

以上、イロプロストは吸入投与後、肺より全身循環血中へ速やかに吸収され、全身に広く分布した後、主にβ酸化により代謝を受け、尿糞中に速やか、かつ完全に排泄されると考えられた。イロプロストの代謝において CYP 分子種の寄与は小さく、また、CYP 分子種に対する阻害作用も示さなかったことから、CYP 分子種を介する薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　イロプロスト

薬物動態試験では、非標識又はトリチウム（^{3}H）で放射性標識したイロプロストを使用した。

吸入投与試験には、臨床用注射剤（SH L401 M）をそのまま又は生理食塩水で希釈して使用した。静脈内投与及び経口投与試験には、非標識のイロプロスト又は ^{3}H-イロプロスト を生理食塩水、1%エタノール含有生理食塩水、1%エタノール含有 TRIS 緩衝液（pH 8.3）、7.5%エタノール含有 TRIS 緩衝液（pH 8.3）、炭酸水素ナトリウム緩衝液等に溶解して使用した。経皮投与試験では、37.5%エタノール（v/v）含有 TRIS 緩衝液又は 100%エタノールに溶解して塗布した。

2.6.4.2.2　標識化合物

標識体は、^{3}H-イロプロストを Schering AG 社（現 Bayer HealthCare AG 社）で合成又は Amersham 社（現 GE HealthCare 社）から購入した。標識位置を図 2.6.4.2- 1 に示す。種々の比放射能のバッチを用い、適宜希釈して投与に用いた。

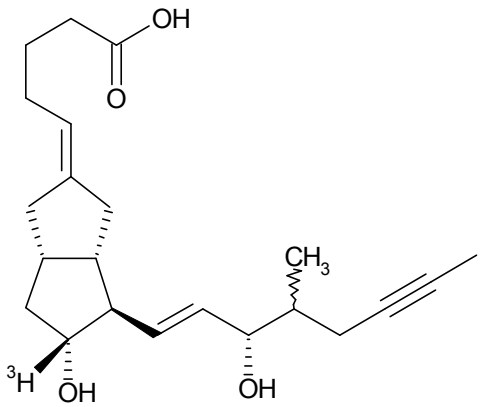


図 2.6.4.2- 1　　^{3}H-イロプロストの構造式及び標識位置

ラット、サル及びイヌにおいて、トリチウム水の生成が認められたが、^{3}H-イロプロストの標識位置は代謝に対して安定であった。ラットでは、投与後 3 日間回収した尿からトリチウム水を除去した後に残存する放射能は、除去する前の放射能の 97%以上であった（4.2.2.1.4　4255 参照）。サルでは静脈内投与 24 時間後の血漿中放射能の 42%がトリチウム水であったが、体組成の約 70%が水分と仮定すると、トリチウム水の割合は投与量の 1%に過ぎなかった（4.2.2.2.3　4760 参照）。イヌに静脈内投与後、尿中におけるトリチウム水の割合は次第に増加し、6～7 日目で尿中放射能の 74～85%がトリチウム水であったが、投与量に換算すると 5%未満であった（4.2.2.2.2　4605 参照）。

ラジオイムノアッセイ（RIA）法には、Schering AG 社（現 Bayer HealthCare AG 社）で合成したイロプロスト-^{3}H-メチルエステルをトレーサーとして使用した。比放射能は 1807～2475GBq/mmol であった。

2.6.4.2.3　　放射能の測定法

血液、組織、屍体、糞試料を秤量し、凍結乾燥後にサンプルオキシダイザーで燃焼した。燃焼により生成したトリチウム水を回収し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。血漿及び尿試料については、液体シンチレーターを直接又は凍結乾燥後に加えた後、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。なお、一部の試験では、液体シンチレーターを組織ホモジネート、あるいは組織溶解液に直接添加し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。

2.6.4.2.4　　定量法

イロプロスト投与後の血漿又は組織中の未変化体濃度の測定は、ラジオイムノアッセイ（RIA）法又はガスクロマトグラフィー/質量分析（GC/MS）法を用いて実施した。なお、^{3}H-イロプロスト投与後の未変化体濃度については、HPLC により未変化体ピークを分取後、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。

2.6.4.2.4.1　　イロプロスト濃度

ラジオイムノアッセイ

参照項目：　4.2.2.2.5　5051
4.2.2.1.2　8454/M
4.2.2.1.3　AM29

イロプロスト定量に用いた RIA 法の概要を表 2.6.4.2- 1 に示す。最初に開発した RIA 法では、使用した抗体に主要な代謝物との交差反応が示唆された（4.2.2.2.5　5051 参照）。そのため、免疫原を変更して異なる抗体を作成した。

改変した RIA 法では、イロプロスト-9-ブチニル BSA を免疫原として調製したウサギ抗血清及び標識抗原として ^{3}H-イロプロスト-メチルエステルを使用した。血漿又は血清中のイロプロストをジエチルエーテルにより抽出後、窒素気流下にて蒸発乾固した。乾固物をウシ血清アルブミン含有緩衝液（0.1%BSA、0.041M Na_2HPO_4, 0.026M KH_2PO_4, 0.154M NaCl, 0.015M NaN_3）に再溶解し、抗原抗体反応に供した。B/F（bound/free）分離にはデキストラン炭末を使用した（4.2.2.1.2　8454/M 及び 4.2.2.1.3　AM29 参照）。

表 2.6.4.2- 1　　イロプロスト分析法の概要

Method (Tracer)	Immunogen	Limit of Quantitation and remarks	Report/Location
RIA (^{3}H-iloprost)	Iloprost coupled to BSA via COOH-group	LOQ = 500 pg/mL Cross-reaction with major metabolite; therefore, development of different antibody	5051 / 4.2.2.2.5
RIA (^{3}H-iloprost methylester)	Iloprost-9-butynyl BSA	LOQ = 5 – 10 pg/mL Specificity: comparison with RIA and GC/MS 0.23% cross-reactivity to tetranor iloprost	8454/M / 4.2.2.1.2
RIA (^{3}H-iloprost methylester)	Iloprost-9-butynyl BSA	LOQ = 25 pg/mL	AM29 / 4.2.2.1.3

血漿中イロプロスト定量のための RIA 法について、感度、真度、精度及び特異性を確認した。定量下限はアッセイ条件に軽微な変更を加える前では 5～10pg/mL、軽微変更後では 25pg/mL であった。軽微変更後の RIA 法における真度及び精度の検討結果を表 2.6.4.2- 2 に示す（4.2.2.1.3 AM29 参照）。なお、実試料測定における測定バッチの感度、真度及び精度の確認は、同時に測定した QC 試料によって実施した。

表 2.6.4.2- 2　　イロプロスト濃度測定法の概観

	Matrix		
	Rat plasma	Rat serum	Mouse plasma
Range of QCS (pg/mL)	25-600	25-600	25–600
Inter-assay precision (%)	5.4–21.0	6.5–24.1[1]	4.3–13.8
Inter-assay accuracy (%)	87.3–104.3	61–94.3	112.7–123.7

1: Excluding 25 pg/mL-QCS

GC/MS 法

参照項目： 4.2.2.1.1　5783

ヒト血漿中濃度を測定するために開発された GC/MS 法を使用して、生体試料中イロプロスト濃度を定量した。抽出はウサギ抗イロプロスト抗体を結合させたセファロースカラムを用いたカラムクロマトグラフィーにより行った。抽出物に内標準物質としてカルバサイクリンを加えた後、減圧下蒸発乾固させた。乾固物にアセトニトリル/メタノール（95/5）を加えて再溶解し、イロプロスト及び内標準物質をビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミドにてシリル化した。検出は、ネガティブイオンモードで選択イオンモニタリングを実施した。変動係数は 50pg/5mL で 2.6％（日内変動）であった。定量下限は血漿 1mL を使用したとき 5pg/mL であった（4.2.2.1.1　5783 参照）。

2.6.4.2.4.2　　ジアステレオ異性体

参照項目： 4.2.2.7.2　AE60

イロプロストは 4R-及び 4S-メチル-ジアステレオ異性体（以下、4R 体及び 4S 体）がほぼ同じ量含まれる混合物である。4R 体及び 4S 体の同時定量は HPLC 法にて実施した。イロプロストの抽出は内標準物質としてカルバサイクリンを添加した後、酢酸エチルにより行った。抽出液を蒸発乾固、クロロホルムに再溶解した後。9-アントリルジアゾメタンにて蛍光誘導体化した。固相抽出カラムにて抽出後、試料を HPLC に注入し、蛍光検出器にて 4R 体及び 4S 体の誘導体を検出した。

2.6.4.3　　吸収

イロプロストをラットに吸入投与したときの血漿中未変化体濃度を、毒性試験の一環として得られた曝露量データに基づき評価した。また、^{3}H-イロプロストを種々動物に単回静脈内投与、経口投与、経皮投与し、血漿又は血清中総放射能濃度及び未変化体濃度を測定して、*in vivo* における薬物動態を検討した。さらに、ラットに[^{3}H]イロプロストを 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したときの血液中放射能濃度を測定し、反復投与時の薬物動態を検討した。

2.6.4.3.1　　吸入投与

参照項目：　4.2.3.2.2　B784
4.2.3.2.4　A05405

二つのラット反復投与毒性試験において、イロプロスト吸入投与後の未変化体の血清中濃度を RIA 法にて測定した。B784 においては、0.9～22.6μg/kg の用量でイロプロストを 1 日 1 回 135 分間吸入投与し、これを 28 日間繰り返した。A05405 においては 3.6～48.7μg/kg の用量で 1 日 1 回 135 もしくは 240 分間吸入投与し、これを 182 日間繰り返した。血液は、各時点雌雄各 2 匹から採取した。初回投与時の平均血清中濃度より得られたイロプロストの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3- 1 に示す。

表 2.6.4.3- 1　　ラットにイロプロスト吸入投与時の薬物動態学的パラメータ（反復投与試験における初回投与時のデータ）

Parameter[1]	Iloprost Dose (μg/kg)					
	0.9	3.6	9.15	22.6	27.8	48.7
Report No.	B784	A05405	B784		A05405	
Time of inhalation (min)	135					240
C_{max} (pg/mL)[2]	< 50	497	617	766	1929	1966
t_{max} (h)[3]	n/a	1.6	1.5	2.25	1.9	1.0
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg･h/mL)[4]	n/a	783	961	1309	3308	4900

1: Males and females combined
2: C_{max} = maximum concentration of drug in serum
3: t_{max} = time to reach C_{max}
4: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration versus time curve from dosing time to the last time point (tlast)
n/a = not applicable

初回投与時 0.9μg/kg の用量では、ほとんどすべての試料でイロプロスト濃度は定量下限未満であった。3.6μg/kg 以上の用量では、イロプロストの血清中濃度は、吸入開始後に速やかに上昇し、吸入終了後は速やかに減少した。

B784 において 9.15 及び 22.6μg/kg を初回吸入投与したとき、イロプロストの $AUC_{0\text{-}tlast}$ は用量増加に伴って増加したが、用量比を下回った。A05405 において 3.6、27.8 及び 48.7μg/kg を初回吸入投与したとき、イロプロストの $AUC_{0\text{-}tlast}$ は、用量にほぼ比例して増加した。また、吸入速度が等しく、吸入時間が異なる 27.8μg/kg 及び 48.7μg/kg の比較より、$AUC_{0\text{-}tlast}$ の増加は吸入時間に比例していた。いずれの試験においても明らかな性差は認められなかった（4.2.3.2.2 B784、4.2.3.2.4　A05405 参照）。

B784 及び A05405 において反復投与後（それぞれ投与 26 日目及び 182 日目）の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3- 2 及び表 2.6.4.3- 3 に示す。

表 2.6.4.3- 2　　ラットにイロプロストを 28 日間反復吸入投与時の投与 26 日目における薬物動態学的パラメータ（4.2.3.2.2　B784 参照）

Parameter	Iloprost Dose (μg/kg)	
	9.15	22.6
Time of inhalation (min)	135	
C_{max} (pg/mL)	453	677
Ratio of C_{max} Day 26/Day 1	0.73	0.88
t_{max} (h)	0.25	2.25
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg･h/mL)	910	1409
Ratio of $AUC_{0\text{-}tlast}$ Day 26/Day 1	0.95	1.08

表 2.6.4.3- 3　　ラットにイロプロストを 182 日間反復吸入投与時の薬物動態学的パラメータ（4.2.3.2.4　A05405 参照）

Parameter	Iloprost Dose (μg/kg)		
	3.6	27.8	48.7
Time of inhalation (min)	135		240
C_{max} (pg/mL)	712	1954	2233
Ratio of C_{max} Day 182/Day 1	1.4	1.0	1.1
t_{max} (h)	1	1.9	2.5
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (pg･h/mL)	1075	2983	7500
Ratio of $AUC_{0\text{-}tlast}$ Day 182/Day 1	1.4	0.9	1.5

反復吸入投与の曝露量に対する影響は認められず、26 及び 182 日間のいずれの場合にも、最終投与時の全身曝露量は初回投与時と明らかな差はみられなかった。

2.6.4.3.2 そのほかの投与経路

2.6.4.3.2.1 総放射能濃度

参照項目： 4.2.2.2.1 8114
4.2.2.3.5 4675
4.2.2.2.2 4605
4.2.2.2.3 4760
4.2.2.5.1 4387
4.2.2.2.8 5246
4.2.2.2.9 5328

マウス、ラット、イヌ及びサルに、^{3}H-イロプロストを静脈内又は経口投与したときの血漿中総放射能濃度を測定した。血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3- 4 に示す。

表 2.6.4.3- 4 ^{3}H-イロプロスト単回投与後の血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータ

Parameter	Species/No. of animals, gender (Report Number/Location)							
	Mouse/5F (8114/ 4.2.2.2.1)		Rat/3F (4675/ 4.2.2.3.5)		Dog/3F (4605/ 4.2.2.2.2)		Monkey/3F (4760/ 4.2.2.2.3)	
Route of administration	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
Dose (mg/kg)	0.2		0.2		0.2		0.002, 0.2	0.2
C_{max} (ng-eq/mL)	--	192	--	60	--	2.34[1)]	--	n/a
t_{max} (min)	--	2.0	--	120	--	42	--	30-60
$t_{1/2\alpha}$ (min)	--	--	--	--	3	9.6	--	--
$t_{1/2\beta}$ (min)	20	34	41	48	46	--	45	48
$t_{1/2\gamma}$ (h)	--	2.3	--	--	--	2.1	4.3	3.7
$t_{1/2\delta}$ (days)	--	--	1.0	0.9	3.6	2.1	1.7	--
AUC (ng-eq･h/mL)	146	152	209	330	18.6[2)]	17.4[2)]	18.0[2)]	18.5[2)]
Clearance (mL/min/kg)	35	--	16[3)]	--	--	--	--	--
f_{abs} (%)	--	104	--	158	--	94[4)]	--	102[4)]

1) % of dose/plasma volume
2) % of dose･h/plasma volume
3) Not reported: clearance was calculated by dividing dose by AUC.
4) Not reported: percent of AUCp.o. to AUCi.v
n/a = not applicable
Phase definition for half-lives and units of parameters are modified from each report.

静脈内投与後の血漿中総放射能濃度は、速やかに減少した。イヌを除く動物では、投与直後に総放射能濃度の再上昇が認められたため、分布相（α）の消失半減期は算出できなかった。この総放射能濃度の再上昇は、未変化体よりも分布容積が小さい高極性代謝物の生成に起因するものと考えられる。イヌにおける分布相の消失半減期は、約 3 分であった。引き続く、消失相（β）はすべての動物で観察された主要な消失相であり、半減期はほぼ同じで 20～46 分であった。その後さらに半減期の長い消失相（γ及びδ）も認められた。

^{3}H-イロプロストを経口投与後、血漿中放射能は 2 分～2 時間で最高濃度に達した。経口投与後と静脈内投与後の総放射能濃度の AUC 比から算出した吸収率は 94～158%であり、検討した動物において吸収はほぼ完全であることが示唆された。また、静脈内投与後と経口投与後の放射能の尿中排泄率の比較からも、^{3}H-イロプロストの吸収はほぼ完全であることが示唆された（4.2.2.2.1　8114、4.2.2.5.1　4387、4.2.2.2.3　4760、4.2.2.2.2　4605 参照）。

カニクイザルにイロプロストを経皮投与した。はじめの試験では、腹部の 2 ヵ所（各面積 4cm^{2}）に、^{3}H-イロプロスト 1mg を 37.5%エタノール（v/v）含有 TRIS 緩衝生理食塩水に溶解し塗布した（4.2.2.2.8　5246 参照）。次の試験では、同用量の ^{3}H-イロプロストをエタノールに溶解し塗布した。塗布 15 分後に塗布部位を閉塞テープで 8 時間被覆した（4.2.2.2.9　5328 参照）。尿及び糞中に排泄された総放射能から推定したイロプロストの吸収率はそれぞれの試験で、投与量の 5.5±2.2%、1.3±0.2%であった。5328 における総放射能の血漿中濃度は、36 時間の観察期間を通してほぼ一定であった（約 0.5ng-eq/mL）。

2.6.4.3.2.2　　未変化体濃度

参照項目：　4.2.2.2.4　8106
4.2.2.2.5　5051
4.2.2.2.6　5433
4.2.2.2.7　5179

マウス、ラット、イヌ及びサルに ^{3}H-イロプロスト又は非標識のイロプロスト（ラットのみ）を静脈内投与及び経口投与し、未変化体の血漿中濃度を測定した。血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3- 5 に示す。

表 2.6.4.3- 5　　^{3}H-イロプロスト又はイロプロスト単回投与後の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

Parameter	Species/No. of animals, gender (Report Number/Location)								
	Mouse/5F (8106/ 4.2.2.2.4)		Rat/3F (5051/ 4.2.2.2.5)			Dog/3F (5433/ 4.2.2.2.6)		Monkey/1-3F[1] (5179/ 4.2.2.2.7)	
Route of administration	i.v.	p.o.	i.v..	p.o		i.v.	p.o.	i.v.	p.o
Dose (mg/kg)	0.2		0.2		2	0.2		0.002, 0.2	0.2
C_{max}(ng/mL)	--	9.5	--	3.4	32.3	--	2.0	--	5.7
t_{max}(min)	--	5	--	10	15	--	30	--	25
$t_{1/2\alpha}$ (min)	3	4	5	7	2	14	--	13	--
$t_{1/2\beta}$ (min)	14	58	180	150	366	--	--	--	--
AUC (ng･h/mL)	21.9	2.2	27.1	2.17	35.71	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Clearance (mL/min/kg)	152	--	100	--	--	--	--	--	--
Oral Bioavailability (%)	--	10	--	8	13	--	10[2]	--	<10[1]

1) i.v. 0.002 mg/kg n=2, 0.2 mg/kg n=1, p.o. n=3
2) Rough estimation
Phase definition for half-lives and units of parameters are modified from each report.
n/a = not applicable

マウス及びラットに単回静脈内又は経口投与後、血漿中未変化体濃度は二相性のパターンで減少した。分布相の消失半減期は 2～7 分であり、いずれの動物でも同様であったが、終末相の消失半減期はマウスで 14～58 分であったのに対して、ラットでは 150～366 分と顕著に長かった。イヌ及びサルに単回静脈内投与後、血漿中未変化体濃度は 14 及び 13 分の消失半減期で速やかに消失した。以上のように、ラットにおいて終末相における半減期はほかの動物よりも顕著に長かった。ラット以外の動物では、放射性標識体を投与後、HPLC にて分取した未変化体の放射能を測定したのに対して、ラットでは非標識体投与後の未変化体を RIA 法で測定した。そのため、ラットで認められた長い消失半減期は、使用した抗体と消失速度の遅い代謝物との交差反応に起因する可能性がある。

経口投与後、未変化体の血漿中濃度は 5～30 分で最高濃度に到達した。マウス、ラット、イヌ及びサルにイロプロスト 0.2mg/kg を経口投与したときのイロプロストの絶対バイオアベイラビリティは約 10%であった。ラットにおいて、0.2 及び 2.0mg/kg 投与時の絶対バイオアベイラビリティは同様であった。

2.6.4.3.3　　反復投与

参照項目： 4.2.2.3.2　AE74

雄ラットに、^{3}H-イロプロスト 20μg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したときの血液中放射能濃度を測定した。初回投与後の終末相における消失半減期は 29 時間であった。反復各回投与後 24 時間における血液中放射能濃度は投与 4 日目に定常状態に到達した。投与 7 日目における血液中放射能濃度は初回投与時と比較してやや高値を示したに過ぎなかった。

2.6.4.4　　分布

2.6.4.4.1　　血漿たん白結合及び血球移行

参照項目：　4.2.2.3.7　4495
4.2.2.3.5　4675
4.2.2.3.2　AE74
4.2.2.3.4　AE66

^{3}H-イロプロストを 0.03、0.3 及び 30ng/mL の濃度となるようにヒト血漿に添加し、平衡透析法にて血漿たん白結合率を検討した。ヒト血漿たん白に対する結合率は約 60%で、検討した範囲では濃度依存性を示さなかった。主要な結合たん白種はアルブミンであった（4.2.2.3.7 4495 参照）。

雌ラットに ^{3}H-イロプロスト 200μg/kg を静脈内及び経口投与後、総放射能の血漿：血液濃度比を算出した結果、2.4±0.7 であり、試料採取時間による明らかな差はみられなかった（4.2.2.3.5　4675 参照）。また、これは妊娠ラットにおける血漿：血液濃度比（約 2）及び雄ラット（約 2）とも一致した（4.2.2.3.2　AE74 参照）。イヌに ^{3}H-イロプロスト 200μg/kg を静脈内投与後 30 分における総放射能の血漿：血液濃度比は 1.7 であった（4.2.2.3.4　AE66 参照）。

以上、ヒトにおけるイロプロストの *in vitro* 血漿たん白結合率は低く、ラット及びイヌに投与後、イロプロスト及び／又はその代謝物は主に血漿中に存在した。

2.6.4.4.2　　臓器・組織分布

^{3}H-イロプロストを単回静脈内投与又は単回経口投与後の雌雄ラット、妊娠ラット及び雄イヌにおいて、全身オートラジオグラフィー又は組織計数法により、放射能の主要な臓器・組織分布について検討した。さらに、雄ラットに反復静脈内投与後の放射能の臓器・組織分布についても検討した。

2.6.4.4.2.1　　全身オートラジオグラフィー

参照項目：　4.2.2.3.1　5015
4.2.2.3.2　AE74

妊娠ラット（妊娠 18 日目）に ^{3}H-イロプロスト 20μg/animal を静脈内投与後の全身オートラジオグラフィーにおいて、放射能は速やかに全身に分布した。最も高い放射能は、肝臓、腎臓、胃に認められ、これらよりもかなり低いものの、肺、心臓及び胎盤にも放射能が認められた。脳及び胎児にはわずかな放射能が認められた。胃に高い放射能がみられたことは、イロプロスト又は代謝物の胃における能動分泌を示唆するものである。同用量を経口投与後、放射能は投与経路である消化管（内容物）及び排泄臓器である肝臓及び腎臓に高い放射能が認められた（4.2.2.3.1　5015 参照）。

雄ラットに ^{3}H-イロプロスト 20μg/kg を静脈内投与後の全身オートラジオグラフィーにおいても、妊娠ラットと同様の結果が得られた。投与 15 分後において放射能は全身に分布し、高い放射能は肝臓、腎皮質、小腸（特に上部）に認められた。放射能が小腸上部で特に増加したことは、放射能の消化管への能動分泌を示すものである。そのほかの臓器・組織における放射能は血液よりもやや低かった。肺、褐色脂肪、皮下組織、性腺、ハーダー腺における放射能は筋肉よりもやや高かった。投与 7 時間後では消化管内容物及び肝臓、腎臓にやや高い放射能が認められた。投与 24 時間後では大腸、直腸における放射能が増加した（4.2.2.3.2　AE74 参照）。

2.6.4.4.2.2　　単回投与後の臓器・組織中濃度

参照項目：　4.2.2.3.3　7735
4.2.2.3.2　AE74
4.2.2.3.4　AE66
4.2.2.3.5　4675
4.2.2.3.6　7121

雌ラットに ^{3}H-イロプロスト 200μg/kg を静脈内投与後の臓器・組織中放射能を表 2.6.4.4- 1 に示す。投与 5 分後において高い放射能が認められたのは排泄臓器である肝臓及び腎臓であった。血漿中放射能濃度の消失半減期は 42 分であり、肝臓、腎臓、肺、筋肉（36～54 分）と同様であった。特異的な臓器・組織に対する放射能の残留性は認められなかった（4.2.2.3.3　7735 参照）。

表 2.6.4.4- 1　　雌ラット（N＝5）に ^{3}H-イロプロスト（200μg/kg）を静脈内投与後の臓器・組織中放射能濃度（平均値：ng-eq/g 又は/mL）

Tissues	Time				Detection Limit
	5 min	1 h	4 h	24 h	
Liver	1478.0±757.0	958.0±162.0	48.0±7.4	19.0±16.0	0.50
Kidney	2122.0±505.0	398.0±80.0	35.0±30.0	26.0±43.0	3.00
Lung	181.0±23.0	32.0±7.0	4.9±2.3	4.1±1.1	3.00
Spleen	62.0±13.0	--	--	--	10.00
Brain	9.6±1.7	2.4±0.1	--	--	2.00
Ovary	89.0±11.0	20.0±3.2	--	--	20.00
Adrenal gland	167.0±31.0	--	--	--	40.00
Bladder	58.0±7.0	1039.0±718.0	--	--	40.00
Pituitary gland	--	--	--	--	400.00
Lymphatic gland	79.0±18.0	--	--	--	40.00
Thymus gland	84.0±18.0	14.0±6.0	--	--	8.00
Salivary gland	134.0±10.0	17.0±6.0	--	--	10.00
Pancreas	104.0±16.0	19.0±10.0	--	--	15.00
Heart	110.0±32.0	25.0±6.0	--	--	6.00
Uterus	93.0±29.0	21.0±4.0	--	--	10.00
Skeletal muscle	51.8±7.9	8.4±2.6	2.3±1.4	4.0±4.7	0.10
Fat	57.2±32.9	10.3±3.0	1.1±0.2	--	0.70
Bone	39.2±5.5	7.0±1.1	0.9±0.1	--	0.35
Skin	67.6±8.1	18.8±4.3	1.1±0.3	0.3±0.0	0.15
Carcass	72.0±7.0	24.0±5.0	4.6±3.4	4.5±3.1	0.05
Plasma	337.0±46.0	71.0±42.0	20.0±32.0	0.7±0.0	0.70

--: Below detection limit
Mean±S.D of 3 – 5 animals

妊娠ラット（妊娠 18 日目）に ^{3}H-イロプロスト 20μg/kg を静脈内投与後の臓器・組織中放射能を測定した。母動物における放射能の分布パターンは表 2.6.4.4- 1 に示す非妊娠ラットと同様であった。胎児における放射能濃度は、母動物の肝臓、腎臓、消化管より低く、母動物の血液と同等もしくはやや高かった（4.2.2.3.2　AE74 参照）。

雄イヌに ^{3}H-イロプロスト 200μg/kg を静脈内投与後、臓器・組織中放射能濃度の分布パターンはラットと同様であった。投与 30 分後、放射能濃度は、胆汁、腎臓、肝臓、十二指腸、胃、

肺の順に高かった。投与 24 時間後にはほとんどの臓器・組織中放射能は検出下限未満となったが、肝臓及び腎皮質の放射能濃度は投与 120 時間後にも検出された（4.2.2.3.4　AE66 参照）。

^{3}H-イロプロストをラットに 0.2mg/kg の用量で静脈内投与後、血液、血漿、脳における放射能濃度及び血漿、脳における未変化体濃度を測定した。血液脳関門を通過した放射能はごくわずかであった。脳中放射能濃度は静脈内投与後 1 時間まで血漿中濃度の約 6%であった。脳中放射能濃度は二相性のパターンで減少し、消失半減期はそれぞれ、11 分、0.8 日であった。脳中放射能における未変化体の割合は、5 分後には総放射能の約 45%、1 時間後には約 5%となった。未変化体の消失半減期は約 10 分と推定された（4.2.2.3.5　4675 参照）。

^{3}H-イロプロスト 10μg/kg を妊娠ウサギに静脈内投与後、血液胎盤関門を通過した放射能はごくわずかであった。投与 10 分後の母動物血漿：胎児の放射能濃度比は 50：1 であった。臓器・組織中の放射能濃度は、肝臓、子宮、血漿、胆汁、胎盤、羊水、胎児の順に高かった。投与 10 分以降では、胎児における放射能濃度は検出下限未満であった（＜100pg-eq/g）（4.2.2.3.6 7121 参照）。

2.6.4.4.2.3　　反復投与後の臓器・組織中濃度

参照項目：　4.2.2.3.2　　AE74

雄ラットに、^{3}H-イロプロスト 20μg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したときの臓器・組織中放射能濃度を測定した（4.2.2.3.2　AE74 参照）。初回投与時の放射能濃度の分布パターンは、生殖腺を除き妊娠ラット（2.6.4.4.2.2）及び非妊娠ラット（表 2.6.4.4- 1）と同様であった。反復投与 7 日目における放射能濃度は初回投与時と同様の分布パターンを示し、投与 96 時間後には、消化管を含むほとんどの臓器・組織中の放射能濃度が減少し、高い放射能は認められなかった。

2.6.4.4.3　　その他の分布試験

参照項目：　4.2.2.4.3　J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745

ウサギ摘出肺灌流試験において、エアロゾルとして気管支肺胞内に ^{3}H-イロプロストを 75ng 投与したときの灌流液、気管支肺胞洗浄液、肺ホモジネート中の放射能を測定した。気管支肺胞内にエアロゾルを投与中、灌流液中放射能は速やかに上昇したことから、吸入投与後の循環血液中へのイロプロストの移行は速やかであることが示唆された。3 時間の灌流終了後、投与した放射能の 88%が未変化体又は代謝物として灌流液から回収され、気管支肺胞洗浄液からは 1%未満、肺のホモジネートからは約 5%が回収された（表 2.6.4.4- 2）。

表 2.6.4.4- 2　ウサギ摘出肺における灌流（180 分間）後の放射能分布

	Iloprost dose	
	Intravenous[1)]	Inhalation[2)]
Radioactivity (%)	100	100
Iloprost in recirculating buffer	28.8±9.2	37.7±0.2
Dinoriloprost in recirculating buffer	13.0±1.3	15.1±1.5
Tetranorilorost in recirculating buffer	37.2±6.2	35.3±1.9
Total counts in lavage	<0.5	0.86±0.04
Total counts in homogenized tissue	18.3±4.6	5.1±0.7
Total sum of recovery	98	94

1) bolus injection of 50 ng of ^{3}H-iloprost in the recirculating buffer
2) inhalation of 75 ng of ^{3}H-iloprost

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　*In vitro*

2.6.4.5.1.1　肝臓における代謝

参照項目：　4.2.2.4.1　5251/Ⅱ
4.2.2.4.2　A09478

雌 Wistar ラットより肝臓を摘出し、灌流試験を実施した。灌流液に ^{3}H-イロプロスト 5mg を加え 90 分間灌流、又は 10mg を 15 分毎に 60mg まで加え、計 75 分間灌流した。

^{3}H-イロプロストを 5mg 添加した場合、時間の経過とともに灌流液中の未変化体は減少し、灌流開始 15 分には放射能の 15%となった。灌流液中に認められた主要な代謝物は GC/MS 法及び核磁気共鳴分析（NMR）法によってダイノルイロプロスト、テトラノルイロプロストと同定された。イロプロストはラット灌流肝においてカルボキシル側鎖のβ酸化によって代謝された。イロプロストは 2 つのジアステレオ異性体（4R 体及び 4S 体）の混合物として投与されるため、ダイノルイロプロストでは 2 つの異性体、テトラノルイロプロストは新たに生じる不斉炭素のため、4 つの異性体が産生された（4.2.2.4.1　5251/Ⅱ参照）。

In vitro において、イロプロストをヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP の cDNA 発現系ミクロソーム（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4）とインキュベートしても、2 つの代謝物がごくわずかに認められたに過ぎなかった。CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP2E1 の発現系ミクロソームでは代謝物は産生されなかった。この結果は、イロプロストの代謝において CYP 依存的代謝の役割が非常に小さいことを示すものであった（4.2.2.4.2　A09478 参照）。

2.6.4.5.1.2　肺における代謝

参照項目：　4.2.2.4.3　J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745
4.2.2.4.6　A05909

雄ウサギより肺を摘出し、灌流試験を実施した。灌流液にイロプロストを添加した場合、並びに気管支肺胞内にエアロゾルとして投与した場合の代謝について検討した結果、イロプロストの添加方法によらず、テトラノルイロプロスト及びダイノルイロプロストの 2 つの代謝物が産生され、代謝物産生のパターンは同じであった（表 2.6.4.4- 2、4.2.2.4.6　A05909 参照）。灌流液にイロプロストを添加したときと比較すると、吸入投与したときのバイオアベイラビリティは 63%であった（4.2.2.4.3　J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745 参照）。

2.6.4.5.2　*In vivo*

参照項目：　4.2.2.4.4　8127
4.2.2.4.5　7255
5.3.3.1.3　7312
4.2.2.4.1　5251/Ⅱ
4.2.2.4.7　Prostaglandins Leukot Med:1984:13:143-151
4.2.2.4.8　Prostaglandins Leukot Med:1983:11:325-338

雌雄 NMRI マウスに静脈内又は経口投与したとき、血漿中には未変化体のほかに、主要な代謝物として、テトラノルイロプロスト及びダイノルイロプロストと推定されるピークが認められ、いずれもジアステレオ異性体のピークが複数検出された（4.2.2.4.4　8127 参照）。雌ラットに静脈内又は経口投与したとき、血漿中の主要な代謝物はテトラノルイロプロストであり、テトラノルイロプロストの抱合体も確認されたが、ダイノルイロプロストは認められなかった。未変化体は速やかに消失し、静脈内投与後 60 分の血漿中には認められなかった（4.2.2.4.5 参照）。

ヒトに持続静注又は経口投与したとき、投与直後における血漿中放射能の主要構成成分は未変化体であり、テトラノルイロプロスト及びダイノルイロプロストはごくわずかに認められたにすぎなかった（5.3.3.1.3　7312 参照）。

雌雄 NMRI マウスに静脈内又は経口投与したとき、24 時間までの尿中にはテトラノルイロプロストのジアステレオ異性体と推定されるピークが複数認められ、これらは投与量の約 40～50%を占めた。未変化体及びダイノルイロプロストは検出されなかった（4.2.2.4.4　8127 参照）。雌ラット尿中の主要な代謝物はテトラノルイロプロストであり、一連のジアステレオ異性体の合計で尿中放射能の約 73%を占めた。そのほか、17 位が水酸化されたテトラノルイロプロスト、テトラノルイロプロストの抱合体、構造未知の代謝物が少量認められ、未変化体は検出されなかった(4.2.2.4.1　5251/Ⅱ参照)。ヒトに持続静注又は経口投与したとき、尿中にはテトラノルイロプロスト、ダイノルイロプロストが認められた。未変化体は検出されず、テトラノルイロプロストの抱合体が検出された（5.3.3.1.3　7312 参照）。雌イヌに静脈内又は経口投与したとき、12 時間までの尿中に複数の代謝物が認められたが、主要な代謝物はテトラノルイロプロストと推定された（4.2.2.4.7　Prostaglandins Leukot Med:1984:13:143-151）。雌サルに経口投与したときも、12 時間までの尿中の主要な代謝物はテトラノルイロプロストと推定された（4.2.2.4.8　Prostaglandins Leukot Med:1983:11:325-338）。

雌雄 NMRI マウスに静脈内又は経口投与したとき、24 時間までの糞中には多くの代謝物が認められた。主要な代謝物は尿と同じであり、テトラノルイロプロストのジアステレオ異性体と推定されるピークが糞中放射能の 31%認められ、ダイノルイロプロストは 8～11%、未変化体がわずかに認められた（4.2.2.4.4　8127 参照）。

ラットにおいて *in vivo* 及び *in vitro* で産生された代謝物を GC/MS 及び NMR 法により同定し、イロプロストの推定代謝経路を明らかにした（図 2.6.4.5- 1）。

イロプロストは検討したすべての動物において、カルボキシル側鎖のβ酸化が主要な代謝経路であった。イロプロストは 2 つのジアステレオ異性体の混合物として投与されるため、すべての代謝物もジアステレオ異性体の混合物となる。ダイノルイロプロストでは 2 種類、テトラノルイロプロストでは、4 種類の異性体が産生された。加えて、水酸化及び抱合反応も認められた。

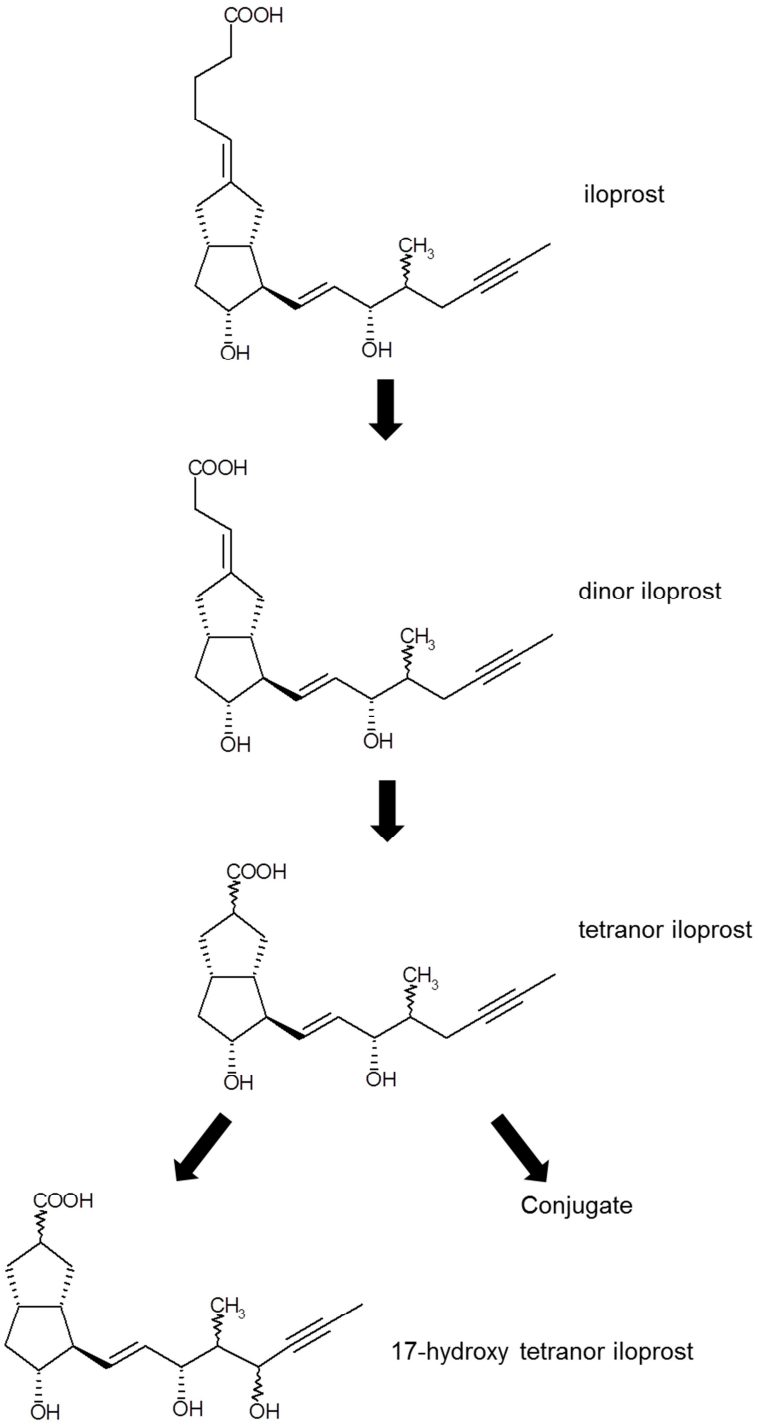


図 2.6.4.5- 1　　イロプロストの推定代謝経路（ラットのデータに基づく）

2.6.4.6 排泄

マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{3}H-イロプロストを静脈内投与及び経口投与後、放射能の排泄について検討した。

2.6.4.6.1 マウス

参照項目： 4.2.2.2.1 8114

^{3}H-イロプロストを雌雄 NMRI マウスに単回投与したとき、尿糞中排泄率に投与経路による差は認められなかった。雄では尿及び糞中にほぼ同じ量の放射能が排泄されたが、雌では排泄率が尿：糞で 2～3：1 と尿に排泄される割合が多かった。ほとんどの放射能は投与 24 時間以内に速やかに排泄された。投与 7 日後に体内に残存する放射能は投与量の 0.04%未満に過ぎなかった（4.2.2.2.1 8114 参照）。

表 2.6.4.6- 1 ^{3}H-イロプロストを雌雄マウスに単回投与後の尿糞中排泄

Route/time	Dose [μg/kg]	Gender [M/F]	% of dose				
			Urine	Feces	GI tract	Carcass	Recovery
i.v./0-7 day	200	M	41	32	-	0.04	73
		F	59	18	-	0.03	77
p.o./0-7 day		M	35	36	0.005	0.04	71
		F	47	25	0.004	0.03	72

Mean of 5 animals per group
GI tract = gastrointestinal tract

2.6.4.6.2 ラット

参照項目： 4.2.2.5.1 4387
4.2.2.3.2 AE74
4.2.2.5.2 4574

^{3}H-イロプロストを雌雄 Wistar ラットに単回投与したとき、投与経路によらず多くの放射能は尿中に排泄された。経口投与後、雌ラットでは尿中に排泄された放射能が雄と比べてやや多く、糞中に排泄された放射能が少なかった。排泄は速やかであり、ほとんどの放射能は投与 24 時間以内に排泄された。投与 7 日後に体内に残存する放射能は検出下限未満（投与量の 0.3%未満）であった（4.2.2.5.1 4387 参照）。

表 2.6.4.6- 2 ^{3}H-イロプロストを雌雄ラットに単回投与後の尿糞中排泄

Route/time	Dose [μg/kg]	Gender [M/F]	% of dose			
			Urine	Feces	Carcass	Recovery
i.v./0-7 day	10	M	66.3±10.3	28.6±7.7	<0.3	94.9±4.2
		F	66.0±10.0	20.5±7.7	<0.3	86.5±13.0
p.o./0-7 day		M	50.7±4.4	35.9±3.6	<0.3	86.6±3.2
		F	62.8±5.7	29.2±8.6	<0.3	92.0±8.7

Mean±S.D. of 5 animals per group except for females for p.o. (10 animals)

^{3}H-イロプロストを雄 SD ラットに 1 日 1 回 20μg/kg の用量で 7 日間反復静脈内投与したとき、最終投与 96 時間後までに、投与した放射能の 60.8±0.4%が尿中に、39.1±0.5%が糞中に排泄された。反復投与中の尿糞中排泄率は一定であり、反復投与の影響は認められなかった。放射能は尿及び糞中に完全に回収された（4.2.2.3.2 AE74 参照）。

胆管カニューレを施した（BDC）雌ラットに ^{3}H-イロプロストを単回静脈内投与し、胆汁排泄を検討した。また、回収した胆汁を十二指腸内に投与して、腸肝循環についても検討を行った。BDC ラットにおいて、投与 24 時間までに投与量の 33%が胆汁中に排泄された。十二指腸内に投与した放射能の約 3 分の 2 が再吸収され、ラットにおいて腸肝循環が示された（4.2.2.5.2 4574 参照）。

表 2.6.4.6- 3　　BDC ラットに ^{3}H-イロプロストを単回静脈内投与したとき又は回収した胆汁を十二指腸内投与したときの胆汁中排泄

Route/time	Dose [μg/kg]	Gender [M/F]	% of dose			
			Urine	Feces	Bile	Recovery
i.v./0-24h	200	F	49.5±12.5	n.c.	32.8±14.4	81.3±4.4
i.d./0-24h	--[1)]		33.0±10.2	n.c.	25.1±7.6	58.9±9.2

Mean±S.D. of 5 animals per group
n.c.: sample not collected
1) Pooled bile received intravenous administration of ^{3}H-iloprost was administered at a dose of 26kBq/head

2.6.4.6.3　　イヌ

参照項目：　4.2.2.2.2　4605
4.2.2.3.4　AE66

^{3}H-イロプロストを雌ビーグル犬に単回投与したとき、尿及び糞中への排泄率の比はおよそ 3：1 であり、投与経路による差はみられなかった（4.2.2.2.2　4605 参照）。放射能のほとんどは投与 24 時間後までに排泄された。

表 2.6.4.6- 4　　^{3}H-イロプロストを雌イヌに単回投与後の尿糞中排泄

Route/time	Dose [μg/kg]	Gender [M/F]	% of dose		
			Urine	Feces	Recovery
i.v./0-7 day	200	F	54.6±4.0	18.9±1.5	73.4±3.5
p.o./0-5 day			61.3±7.6	22.4±2.2	83.7±5.8

Mean of 3 animals per group

^{3}H-イロプロストを雄イヌに単回静脈内投与したとき、投与 5 日後までに尿中に放射能の 60.1%、糞中に 43.8%が回収された。そのうち、87.7%及び 60.3%の放射能は投与 24 時間後までに排泄された（4.2.2.3.4　AE66 参照）

2.6.4.6.4　　サル

参照項目：　4.2.2.2.3　4760

^{3}H-イロプロストを雌カニクイザルに 2 及び 200μg/kg の用量で、それぞれ 2 匹及び 1 匹に単回静脈内投与した。また、200μg/kg を 3 匹に単回経口投与した。尿糞中への排泄率に投与量による差はみられなかった（4.2.2.2.3　4760 参照）。いずれの投与経路でも放射能のほとんどは尿中に排泄された。

表 2.6.4.6- 5 ^{3}H-イロプロストを雌サルに単回投与後の尿糞中排泄

Route/time	Dose [μg/kg]	Gender [M/F]	% of dose		
			Urine	Feces	Recovery
i.v./0-7 day	2, 200	F	56.9±9.2	9.3±4.5	70±7
p.o./0-10 day	200		59.6±9.4	12.4±4.6	72±5

Mean of 3 animals per group

2.6.4.6.5 ヒト

参照項目： 5.3.3.1.3 7312

^{3}H-イロプロストを健康成人（男性 4 名、女性 4 名）に 4 時間持続静注（2ng/kg/min=0.48μg/kg）又は経口投与（0.1 及び 0.48μg/kg）し、尿糞中排泄を検討した。

表 2.6.4.6- 6 ^{3}H-イロプロストを健康成人男女に単回投与後の尿糞中排泄

Route/time	Dose	Gender [M/F]	% of dose		
			Urine	Feces	Recovery
i.v./0-7 day	0.48 μg/kg	M/F	68±6	12±3	81±6
p.o./0-7 day	0.1 μg/kg		74±17	17±6	91±19
	0.48 μg/kg		53±14	16±4	69±15

Mean±S.D.

いずれの投与経路でも、投与 7 日目までに投与した放射能の大部分は尿中に排泄された。静脈内投与後 7 日までに、尿中に投与量の 68%、糞中に投与量の 12%が回収された（5.3.3.1.3 7312 参照）。

2.6.4.6.6 乳汁分泌

参照項目： 4.2.2.3.2 AE74

授乳中の SD 系ラットに ^{3}H-イロプロスト 20μg/kg を単回静脈内投与したとき、新生児ラット胃内容物にわずかな放射能が認められた。新生児胃内容物は投与 2 時間後に最高濃度（1.12ng･eq/mL）を示し、これは同じ時間に採取した母動物の血液中濃度（0.74ng･eq/mL）よりも高かった。投与 24 時間後までの乳汁中放射能濃度及び乳汁分泌量の理論値[1)]から、乳汁中に分泌される放射能を概算したところ、投与量の 1%未満であった。

2.6.4.6.7 排泄試験のまとめ

^{3}H-イロプロスト投与後、すべての動物で放射能は速やかに排泄され、尿及び糞中排泄率を比較すると、投与経路によらず尿糞中に同じ割合で排泄されるか、尿中に排泄される割合が多かった。ラットにおいては、胆汁中排泄及び再吸収が認められ、腸肝循環が示唆された。また、単回投与 7 日後の屍体に放射能は検出されず、7 日間反復投与後に放射能は尿糞中に完全に回収された。これは全身オートラジオグラフィー及び臓器・組織中放射能濃度の結果とも一致していた。ラット乳汁中に排泄される放射能は投与量の 1%未満であった。

大部分の試験における放射能の回収率は、程度の差はあるものの完全ではなかった。これは、検体採取時の技術的な問題、トリチウム置換により生成したトリチウム水の気化による結果が考えられる。放射能の大半は速やかに排泄され、屍体中に放射能が認められなかったことから、生体成分との不可逆的な放射能の結合はなく、イロプロスト及び／又は代謝物は体内から完全に排泄されると考えられた。

2.6.4.7　　薬物動態学的薬物相互作用

参照項目：　4.2.2.6.1　AE65
4.2.2.6.2　A09477

ラットにイロプロスト（0.02、0.1、0.5mg/kg）又は生理食塩水を 7 日間静脈内投与し、肝重量、ミクロソームタンパク含量、チトクローム P450 含量、チトクローム b_5 含量及び種々の薬物代謝酵素活性（ベンズフェタミン N-デメチラーゼ活性、p-ニトロアニゾール O-デメチラーゼ活性、アニリンヒドロキシラーゼ活性）を測定することによりイロプロストが薬物代謝に及ぼす影響について評価した。各種パラメータ及び酵素活性において投与群間に有意差は認められなかったことから、イロプロストが肝薬物代謝酵素を誘導し、他の薬物の代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（4.2.2.6.1　AE65 参照）。

イロプロストのヒト CYP に対する阻害作用を、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP の cDNA 発現系ミクロソームを用いて *in vitro* にて検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対しては、阻害作用を示さないか、示しても阻害作用が弱く阻害定数は計算できなかった。また、CYP2C19 及び CYP2C8 に対しては、非常に弱い阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ約 56μM 及び 195μM であったが、これらの濃度は、臨床におけるイロプロストの最高血漿中濃度より 1000 倍以上大きな値であった。したがって、イロプロストが CYP 分子種によって主に代謝される併用薬の代謝を阻害して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる（4.2.2.6.2　A09477 参照）。

2.6.4.8　　その他の薬物動態試験

参照項目：　4.2.2.7.1　AG42
4.2.2.7.2　AE60
4.2.2.7.3　8994

イロプロストは 4R 体及び 4S 体がほぼ同じ量含まれる混合物である。2 つの異性体はいずれも薬理活性を有するが、ほとんどのモデル系において 4S 体のほうが 4R 体よりも作用が強いことが示されている（2.6.2 参照）。

雄ラット（N＝4～5/群）にイロプロスト、4R 体及び 4S 体を 0.3μg/kg/min の用量でそれぞれ 30 分間持続静注した。イロプロスト及び両異性体の薬物動態パラメータは類似していた（$t_{1/2\alpha}$ ＝0.1～3.6 分、$t_{1/2\beta}$ ＝12～16 分、V_{dss} ＝0.29～0.59L/kg、CL_{total} ＝49～75mL/min/kg）（4.2.2.7.1　AG42 参照）。

雄ラット（N=3/群）にイロプロスト、4R 体及び 4S 体 1mg/kg を静脈内投与後、4R 体及び 4S 体の血漿中濃度を投与後 60 分まで測定した。イロプロスト、4R 体及び 4S 体投与後、両異性体の薬物動態パラメータを比較したところ、いずれの場合にも類似していた（表 2.6.4.8- 1）。また、4R 体から 4S 体、4S 体から 4R 体への異性体変換は生じなかった。

表 2.6.4.8- 1　　ラットにイロプロスト及び異性体を 1mg/kg の用量で静脈内投与後の 4R 体及び 4S 体の薬物動態パラメータ

Drug administered	Iloprost		4R-iloprost	4S-iloprost
Drug Measured	4R-iloprost	4S-iloprost	4R-iloprost	4S-iloprost
$t_{1/2\alpha}$ (min)	4.0 ± 0.7	4.5 ± 0.8	4.0 ± 0.9	3.1 ± 0.6
$t_{1/2\beta}$ (min)	18.9 ± 2.7	18.2 ± 1.9	17.9 ± 5.4	15.6 ± 2.2
V_{ss} (L/kg)	2.37 ± 0.5	2.23 ± 0.4	2.64 ± 0.4	2.06 ± 0.7

Data represent a mean±SE of 3 rats

イロプロスト静脈内投与後のラット血漿中におけるイロプロストの 4R 体／4S 体比は 1.1～1.2 であり、親化合物と一致したことから、4R 体及び 4S 体の体内動態に差異はないことが明らかとなった（4.2.2.7.2　AE60 参照）。

雌イヌを用いた試験では、イロプロスト、4R 体及び 4S 体を 0.1μg/kg/min の用量で 6 時間持続静注し、イロプロスト濃度を測定した。イロプロスト投与時の $AUC_{(0-6.5h)}$は 19～26ng･h/mL であった。4S 体投与時の $AUC_{(0-6.5h)}$は 7～16ng･h/mL、4R 体投与時の $AUC_{(0-6.5h)}$は 19～28ng･h/mL であり、4S 体投与時の全身曝露はやや低値を示した。しかしながら、イロプロスト投与時の血漿中イロプロストの 4R 体/4S 体比はほぼ 1：1 であり、4R 体又は 4S 体投与時には対応する異性体もみられなかったことから、4R 体及び 4S 体の体内動態に差異はないと考えられた（4.2.2.7.3 8994 参照）。

2.6.4.9　考察及び結論

放射性標識又は非標識のイロプロストを種々動物に様々な経路で投与し、*in vivo* にて非臨床薬物動態を検討した。臨床投与経路である吸入投与時の薬物動態については、ラット吸入投与毒性試験におけるトキシコキネティクスにより評価した。また、ウサギの摘出灌流肺において吸入時の全身循環への移行及び代謝について検討した。*In vitro* においては、血漿たん白結合、代謝、薬物相互作用を検討した。

雌雄ラットに吸入投与したとき、イロプロストは速やかに吸収された。3.6、27.8 及び 48.7μg/kg の用量では未変化体の全身曝露（$AUC_{0-tlast}$）は吸入量にほぼ比例し、吸入時間に比例して増加した。9.15 及び 22.6μg/kg を吸入投与したとき、全身曝露の増加は用量比を下回った。いずれの試験においても、全身曝露に反復投与の影響及び性差は認められなかった。吸入投与時の全身曝露を、雌ラットに単回静脈内投与したときの全身曝露と比較することによってバイオアベイラビリティを概算したところ、およそ 40～160%であり、経口投与時のバイオアベイラビリティ 8%よりも高値であった。摘出灌流肺において、吸入投与による代謝物産生は顕著ではなく、摘出灌流肺におけるバイオアベイラビリティは 63%と、概算した結果を支持するものであった。すなわち、吸入投与時の肺における初回通過代謝は経口投与時と比べると小さいと考えられた。

ラットに ^{3}H-イロプロストを単回静脈内投与時の臓器・組織への分布を全身オートラジオグラフィー及び組織計数法により検討した。放射能は投与後、速やかに全身に分布し、もっとも高い放射能濃度は肝臓、腎臓（皮質）及び胃に認められ、次いで肺、心臓、胎盤の放射能濃度が高かった。肝臓、腎臓、肺、筋肉、血漿における放射能濃度の消失半減期は同様で、約 45 分であった。検討した臓器・組織において放射能濃度の経時的な増加はみられなかった。血液脳関門を通過した放射能はわずかであり、脳における放射能の最高濃度は血漿中濃度の 6%に過ぎなかった。ウサギ及びラットにおいて、放射能の胎児移行がわずかに認められた。妊娠ウサギに ^{3}H-イロプロストを単回静脈内投与後、投与 10 分後の母動物血漿：胎児の放射能濃度比は 50：1 であった。投与 10 分以降では、胎児における放射能濃度は検出下限未満であった（＜100pg-eq/mg）

イロプロストの臨床投与経路である吸入投与時の分布試験は実施しなかったが、吸入投与後に気道、気管支、肺胞などに、吸入粒子が沈着することによってイロプロスト及び／又は代謝物濃度が静脈内投与時と比べて投与部位の組織で高濃度になる可能性が考えられる。しかしながら、ウサギの摘出灌流肺における肺胞洗浄液に回収された放射能は、吸入量の 0.86%に過ぎなかったこと、^{3}H-イロプロスト静脈内投与後のラット肺における放射能濃度の消失は、血液と同様、速やかであったことから、吸入投与時の肺においてイロプロストの顕著な曝露及び長期滞留が生じる可能性は低いと考えられる。

ヒト血漿におけるイロプロストのたん白結合率は低く、約 60%であり、主要な結合たん白はアルブミンであった。ラット及びイヌにおいて、^{3}H-イロプロスト投与後の血液中放射能は主に血漿に存在した。

イロプロストはプロスタグランジン I_2 (PGI_2) の誘導体であることから、PGI_2 において認められるβ酸化によって、主に肝臓で代謝された。ラットではイロプロストのカルボキシル側鎖がβ酸化され、ダイノルイロプロスト、テトラノルイロプロストに代謝された。抱合体及び水酸化体も認められた。サル、イヌ、マウス及びヒト尿中代謝物のパターンは、ラットと類似していた。ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP の cDNA 発現系ミクロソームを用いた検討で、イロプロストの代謝に対する CYP 酵素の寄与は小さかった。

各種動物にイロプロスト静脈内投与後、イロプロスト未変化体の血漿中濃度は急速に消失した。ラットにおいては、終末相の半減期が緩慢であったが、これは用いた RIA 法の代謝物に対する交差反応のためと考えられた。マウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与したとき、イロプロストは速やかに、かつ完全に吸収されたが、絶対バイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌ及びサルで約 10%であり、ヒトにおけるバイオアベイラビリティと類似し、低値であった。サルにおける経皮吸収率は、使用した剤形によって異なるが 1～6%の範囲であった。

マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルに ^{3}H-イロプロストを静脈内投与及び経口投与時の放射能の排泄経路を検討した。投与経路及び用量によらず、放射能は尿糞中に同じ割合で、又は尿中に多く排泄された。臓器・組織分布試験と矛盾することなく、放射能の排泄は完全であった。尿中の放射能はすべて代謝物であり、未変化体は認められなかった。ラットでは、投与した放射能の約 3 分の 1 は胆汁中に排泄され、胆汁に排泄された放射能のうち約 3 分の 2 が再吸収されたことから、腸肝循環が示唆された。ラットにおいてごく少量の放射能（投与量の 1%未満）が乳汁中へ移行した。

非臨床薬物動態試験において使用した ^{3}H-イロプロストにおいては、トリチウム交換によるトリチウム水の生成が認められ、投与後時間の経過とともに血漿及び尿中に回収される放射能におけるトリチウム水の割合が増加する傾向が認められた。一部の試験では凍結乾燥を行い、トリチウム水の影響を除外しているが、凍結乾燥を実施せずに放射能を測定した試験もあった。しかしながら、イロプロストの体内からの消失は極めて速やかであり、トリチウム水の割合が多い時間帯では体内に残存する放射能そのものが少なく、解析結果に及ぼすトリチウム水の影響は小さいと考えらえた。

ラットに 7 日間反復投与後の肝重量、ミクロソームタンパク含量、チトクローム P450 含量、チトクローム b_5、薬物代謝酵素活性に対する影響を検討した結果、反復投与による肝酵素量及び酵素活性に影響は認められなかった。ヒト CYP 分子種に対する阻害作用は認められなかった。

以上より、イロプロストは吸入投与後、肺より循環血中へ速やかに吸収され、全身に広く分布した後に、主に肝臓でβ酸化により代謝を受け、尿糞中に速やかに、かつ完全に排泄されると考えられた。イロプロストの代謝において CYP 分子種の寄与は小さく、イロプロストは CYP 分子種に対する阻害作用を示さなかったことから、CYP 分子種を介した薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.10　図表

図表は概要文中に適切に配置した。

引用文献一覧

1) Grigor MR et al., J Nutr 1987:117:1247-1258 (4.3.6 参照)

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test article: **Iloprost**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility[a]	Report no.	Location
Analytical methods						
Bioanalytical method	-	- / RIA	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5051	4.2.2.2.5
Bioanalytical method	-	- / RIA	[^{3}H]iloprost	Schering AG	8454/M	4.2.2.1.2
Bioanalytical method	-	- / RIA	[^{3}H]iloprost	Schering AG	AM29	4.2.2.1.3
Bioanalytical method	-	- / GC-MS	Iloprost	Schering AG	5783	4.2.2.1.1
Bioanalytical method	-	- / HPLC- fluorescence	4R-iloprost, 4S-iloprost	[redacted]	AE60	4.2.2.7.2
Metabolic stability	Rat / Wistar	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4255	4.2.2.1.4
Absorption						
Absorption	Rat / Wistar	Inhalation / RIA	Iloprost	[redacted] Schering AG	B784	4.2.3.2.2
Absorption	Rat / Wistar	Inhalation / RIA	Iloprost	[redacted] Schering AG	A05405	4.2.3.2.4
Absorption and excretion	Mouse / NMRI	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	8114	4.2.2.2.1
Absorption	Rat / Wistar	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4675	4.2.2.3.5
Absorption and excretion	Dog / Beagle	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4605	4.2.2.2.2
Absorption and excretion	Monkey / Cynomolgus	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4760	4.2.2.2.3
Absorption	Mouse / NMRI	i.v., p.o. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	8106	4.2.2.2.4
Absorption	Rat / Wistar	i.v., p.o. / RIA	Iloprost	Schering AG	5051	4.2.2.2.5
Absorption	Dog / Beagle	i.v., p.o. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5433	4.2.2.2.6
Absorption	Monkey / Cynomolgus	i.v., p.o. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5179	4.2.2.2.7
Absorption	Monkey / Cynomolgus	Percutaneous / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5246	4.2.2.2.8

a : Schering AG is currently Bayer HealthCare AG

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility[a]	Report no.	Location
Absorption (continued)						
Absorption	Monkey / Cynomolgus	Percutaneous / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5328	4.2.2.2.9
Absorption and excretion (repeated dose)	Rat / SD	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE74	4.2.2.3.2
Distribution						
Plasma protein binding	Human / -	*in vitro* / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4495	4.2.2.3.7
Blood to plasma concentration ratio	Rat / Wistar	*in vivo* / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4675	4.2.2.3.5
Blood to plasma concentration ratio	Rat / SD	*in vivo* / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE74	4.2.2.3.2
Blood to plasma concentration ratio	Dog / Beagle	*in vivo* / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE66	4.2.2.3.4
Whole body autoradiography (placental transfer, brain transfer)	Rat / Wistar	i.v., p.o. / WBA (qualitatively)	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5015	4.2.2.3.1
Whole body autoradiography	Rat / SD	i.v. / WBA (qualitatively)	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE74	4.2.2.3.2
Single dose tissue distribution	Rat / Wistar	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	7735	4.2.2.3.3
Single dose tissue distribution (placental transfer)	Rat / SD	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE74	4.2.2.3.2
Single dose tissue distribution	Dog / Beagle	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE66	4.2.2.3.4

a : Schering AG is currently Bayer HealthCare AG

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility[a]	Report no.	Location
Distribution (continued)						
Single dose tissue distribution (brain transfer)	Rat / Wistar	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4675	4.2.2.3.5
Single dose tissue distribution (placental transfer)	Rabbit / New Zealand Whites	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	7121	4.2.2.3.6
Repeated dose tissue distribution	Rat / SD	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE74	4.2.2.3.2
Distribution *in vitro*	Rabitt / -	*in vitro* / lung perfusion (intravenous, inhalation)	[^{3}H]iloprost	Justus-Liebig-University	J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745	4.2.2.4.3
Metabolism						
Metabolism *in vitro*	Rat / Wistar	*in vitro* / liver perfusion	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5251/II	4.2.2.4.1
CYP isoforms involved	Human / -	*in vitro* / Human cDNA expressed CYPs	[^{3}H]iloprost	Schering AG	A09478	4.2.2.4.2
Metabolism *in vitro*	Rabbit / -	*in vitro* / lung perfusion (intravenous, inhalation)	iloprost	Justus-Liebig-University	J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745	4.2.2.4.3
Metabolism *in vitro*	Rabbit/ -	*in vitro* / lung perfusion (intravenous, inhalation)	[^{3}H]iloprost	Schering AG	A05909	4.2.2.4.6
Metabolism *in vivo*	Mouse / NMRI	i.v., p.o. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	8127	4.2.2.4.4
Metabolism *in vivo*	Rat / Wistar	i.v., p.o. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	7255	4.2.2.4.5
Metabolism *in vivo*	Rat / Wistar	i.v. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4675	4.2.2.3.5
Metabolism *in vivo*	Rat / Wistar	p.o. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	5251/II	4.2.2.4.1

a : Schering AG is currently Bayer HealthCare AG

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表（続き）

Test article: **Ilroprost**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility[a]	Report no.	Location
Metabolism (continued)						
Metabolism *in vivo*	Dog / Beagle	i.v., p.o. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	Prostaglandins Leukot Med:1984:13: 143-151	4.2.2.4.7
Metabolism *in vivo*	Monkey / Cynomolgus	i.v. / Radio-HPLC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	Prostaglandins Leukot Med:1983:11: 325-338	4.2.2.4.8
Excretion						
Absorption and excretion	Mouse / NMRI	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	8114	4.2.2.2.1
Excretion	Rat / Wistar	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4387	4.2.2.5.1
Absorption and excretion (repeated dose)	Rat / SD	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE74	4.2.2.3.2
Excretion (BDC rat)	Rat / Wistar	i.v., i.d.[b] / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4574	4.2.2.5.2
Absorption and excretion	Dog / Beagle	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4605	4.2.2.2.2
Absorption and excretion	Dog / Beagle	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE66	4.2.2.3.4
Absorption and excretion	Monkey / Cynomolgus	i.v., p.o. / LSC	[^{3}H]iloprost	Schering AG	4760	4.2.2.2.3
Milk secretion	Rat / SD	i.v. / LSC	[^{3}H]iloprost	[redacted]	AE74	4.2.2.3.2
Pharmacokinetic drug interactions						
Enzyme induction	Rat / SD	i.v.	Iloprost	[redacted]	AE65	4.2.2.6.1
Enzyme inhibition CYP	Human / -	*in vitro* / Human liver microsomes, Human cDNA expressed CYPs	Iloprost	Schering AG	A09477	4.2.2.6.2

a : Schering AG is currently Bayer HealthCare AG, b : intraduodenal

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表（続き）

Test article: **Ilroprost**

2.6.5.1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Test system / Species / strain	Route of administr. / method	Admin. compound	Testing facility[a]	Report no.	Location
Other PK studies						
Single isomer pharmacokinetics	Rat / Wistar	i.v. infusion / RIA	Iloprost, 4R-iloprost, 4S-iloprost	Schering AG	AG42	4.2.2.7.1
Single isomer pharmacokinetics	Rat / SD	i.v. / HPLC-fluorescence	Iloprost, 4R-iloprost, 4S-iloprost	[redacted]	AE60	4.2.2.7.2
Single isomer pharmacokinetics	Dog / mongrel	i.v. infusion / HPLC-fluorescence, GC-MS	Iloprost, 4R-iloprost, 4S-iloprost	Berlex Laboratories, Inc.	8994	4.2.2.7.3

a : Schering AG and Berlex Laboratories, Inc. are currently Bayer HealthCare AG

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test article: **Iloprost**

2.6.5.2-1: Pharmacokinetics: Analytical methods and validation

Method (Tracer)	Immunogen	Limit of Quantitation and remarks	Report/Location
RIA (^{3}H-iloprost)	Iloprost coupled to BSA via COOH-group	LOQ = 500 pg/mL Cross-reaction with major metabolite; therefore, development of different antibody	5051 / 4.2.2.2.5
RIA (^{3}H-iloprost methylester)	Iloprost-9-butynyl BSA	LOQ = 5 – 10 pg/mL Specificity: comparison with RIA/HPLC and RIA/GC/MS 0.23% cross-reactivity to tetranor iloprost	8454/M / 4.2.2.1.2
RIA (^{3}H-iloprost methylester)	Iloprost-9-butynyl BSA	LOQ = 25 pg/mL Specificity (human) vs GC/MS (report AG12)	AM29 / 4.2.2.1.3
GC/MS	-	LOQ = 5 pg/mL	5783 / 4.2.2.1.1
HPLC-fluorescence	-	LOQ = 5 ng/mL	AE60 / 4.2.2.7.2

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.2-2: Pharmacokinetics: Metabolic stability of labeled position

Location: 4.2.2.1.4
Report no.: 4255

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36374 in the rat. I. Metabolic stability of the ^{3}H-labeling. - Breif report -

Species / strain:		Rat / Wistar			
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost			
Analyte:		Radioactivity			
Dose:	[mg/kg]	0.01			
Route:		i.v.		p.o.	
Gender / No. of animals:		Female / 3		Female / 3	
Feeding condition:		Not reported		Not reported	
Formulation:		Solution containing, NaCl (9 mg/mL) and $NaHCO_3$ (0.5mg/mL)			
Duration:	[day]	7		7	
Assay:		LSC	LSC after removal of $^{3}H_2O$	LSC	LSC after removal of $^{3}H_2O$
			% of administered dose		
Interval [day]		**Urine**	**Urine**	**Urine**	**Urine**
0-1		62.7 ± 3.6	62.0 ± 5.9	39.3 ± 4.8	39.0 ± 3.9
1-2		1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	4.9 ± 5.1	4.6 ± 4.8
2-3		0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.9 ± 0.8	1.0 ± 0.9
3-4		0.2 ± 0.2	- *	0.5 ± 0.5	- *
4-5		0.1 ± 0.0	- *	0.1 ± 0.0	- *
5-6		-	- *	0.1 ± 0.0	- *
6-7		-	- *	-	- *
Total		64.6 ± 3.6	63.5 ± 6.1	45.8 ± 1.4	44.6 ± 0.8

Mean ± S.D.
- : below 0.1% of the dose, -*: not tested

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-1: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose (inhalation), Rat Location: 4.2.3.2.2

Report no.: B784

Report title: Iloprost serum levels in a 4-week inhalation toxicity study with iloprost nebulizing suspension in the rat

Species / strain:		Rat / Wistar		Rat / Wistar		Rat / Wistar	
Admin. compound:		Iloprost		Iloprost		Iloprost	
Analyte:		Iloprost		Iloprost		Iloprost	
Dose:	[µg/kg]	0.9		9.15		22.6	
Route:		Inhalation (T = 135 min)		Inhalation (T = 135 min)		Inhalation (T = 135 min)	
Gender / No. of animals:		M / 2, F / 2		M / 2, F / 2		M / 2, F / 2	
Feeding condition:		Not reported		Not reported		Not reported	
Formulation:		Aqueous solution (SH L 401 M) : physiological saline = 1:1				Aqueous solution (SH L 401 M)	
Duration:	[h]	3.25		26.25		26.25	
Assay:		Radioimmunoassay		Radioimmunoassay		Radioimmunoassay	
		Pharmacokinetic parameters were calculated from means of the concentrations					
Parameter	**Unit**	**Day 1**	**Day 26**	**Day 1**	**Day 26**	**Day 1**	**Day 26**
AUC(0-tlast)[a]	[pg·h/mL]	-	-	961	910	1309	1409
C_{max}	[pg/mL]	-[b]	-[b]	617	453	766	677
t_{max}	[h]	-	-	1.50	0.25	2.25	2.25

a : AUC from dosing time to the last time point (tlast)

b : below LOQ

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-2: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose (inhalation), Rat

Location: 4.2.3.2.4
Report no.: A05405

Report title: Pharmacokinetics of ILOPROST in the rat during once-daily inhalation with a nebulizing solution over a period of 6 months

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		Iloprost	Iloprost	Iloprost
Analyte:		Iloprost	Iloprost	Iloprost
Dose:	[µg/kg]	3.55	27.8	48.7
Route:		Inhalation (T = 135 min)	Inhalation (T = 135 min)	Inhalation (T = 240 min)
Gender / No. of animals:		M / 2, F / 2	M / 2, F / 2	M / 2, F / 2
Feeding condition:		Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum
Formulation:			Aqueous solution (SH L 401 M)	
Duration:	[min]	140	140	245
Assay:		Radioimmunoassay	Radioimmunoassay	Radioimmunoassay

				Mean of male and female[a]			
Parameter	**Unit**	**Day 1**	**Day 182**	**Day 1**	**Day 182**	**Day 1**	**Day 182**
AUC(0-tlast)[b]	[ng·min/mL]	47	65	199	179	294	450
C_{max}	[pg/mL]	497	712	1929	1954	1966	2233
t_{max}	[min]	98	60	113	113	60	150

a: Pharmacokinetics parameters were caluculated from means of the concentrations in male and female, separetely
b : AUC from dosing time to the last time point (tlast)

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-3: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Mouse

Location: 4.2.2.2.1
Report no.: 8114

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost in mice: I. Plasma levels and excretion of ^{3}H-iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:		Mouse / NMRI	Mouse / NMRI
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[mg/kg]	0.2	0.2
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 5	F / 5
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris-HCl-buffer (pH 8.3)	
Duration:	[h]	24	24
Assay:		LSC	LSC
Parameter	**Unit**	Pharmacokinetic parameters were calculated from means of the concentrations	
AUC	[ng-eq·h/mL]	146	152
C_{max}	[ng-eq/mL]	-	192
t_{max}	[h]	-	0.033
$t_{1/2\beta}$	[h]	0.34	0.56
$t_{1/2}$	[h]	-	2.3
CL	[mL/min/kg]	35	-
V_d	[L/kg]	0.7	-
f_{abs}	[%]	-	104

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-4: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Mouse

Location: 4.2.2.2.4
Report no.: 8106

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in mice: III. Bioavailability of iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:		Mouse / NMRI	Mouse / NMRI
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Iloprost	Iloprost
Dose:	[mg/kg]	0.2	0.2
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 5	F / 5
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris-HCl-buffer (pH 8.3)	
Duration:	[min]	120	120
Assay:		Radio-HPLC	Radio-HPLC
Parameter	**Unit**	Pharmacokinetic parameters were calculated from means of the concentrations	
AUC	[ng·h/mL]	21.9	2.2
C_{max}	[ng/mL]	-	9.5
t_{max}	[min]	-	5
$t_{1/2\alpha}$	[min]	3	4
$t_{1/2\beta}$	[min]	14	-
$t_{1/2}$	[min]	-	58
CL	[mL/min/kg]	152	-
F	[%]	-	10

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-5: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Rat

Location: 4.2.2.3.5
Report no.: 4675

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation odf ZK 36374 in the rat. V. Investigation into the blood and plasma levels after p.o. and i.v. administration and into the passage across the blood/brain barrier after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36374.

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	200
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 3	F / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	
Duration:	[h]	24	24
Assay:		LSC	LSC
Parameter	**Unit**	Pharmacokinetic parameters were calculated from means of the concentrations	
AUC(0-24)	[ng-eq·h/mL]	209	330
C_{max}	[ng-eq/mL]	-	60
t_{max}	[h]	-	2
$t_{1/2}$ (absorption)	[min]	-	23
$t_{1/2\alpha}$	[min]	41	48
$t_{1/2\beta}$	[h]	24.5	22.4
CL	[mL/min/kg]	16[a]	-
f_{abs}	[%]	-	158

a: CL = dose/AUC, data not calculated in the report

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-6: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Rat Location: 4.2.2.2.5
Report no.: 5051

Report title: Pharmacokinetics and Biotransformation of the Prostacyclin Analogue, ZK 36374 - Development of a Radioimmunoassay and its Application to the Pharmacokinetics of ZK 36374 in the Rat

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		Iloprost	Iloprost	Iloprost
Analyte:		Iloprost	Iloprost	Iloprost
Dose:	[µg/kg]	200	200	2000
Route:		i.v.	p.o.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 3	F / 3	F / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer (1.94 mg/mL) containing NaCl (9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.1N HCl)		
Duration:	[h]	12	12	12
Assay:		Radioimmunoassay	Radioimmunoassay	Radioimmunoassay
Parameter	**Unit**	Pharmacokinetic parameters were calculated from means of the concentrations		
AUC	[ng·h/mL]	27.10	2.17	35.71
C_{max}	[ng/mL]	-	3.4	32.3
t_{max}	[min]	-	10	15
$t_{1/2}$ (absorption)	[min]	-	7	3
$t_{1/2\alpha}$ (disposition)	[min]	5	7	2
$t_{1/2\beta}$ (disposition)	[h]	3.0	2.5	6.1
CL	[mL/min/kg]	100	-	-
V_d	[L/kg]	1.4	-	-
F	[%]	-	8	13

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-7: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Dog Location: 4.2.2.2.2

Report no.: 4605

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36374 in the dog. II. ^{3}H-activity in the plasma and blood and excretion of active substance and metabolites via the urine and faeces after the i.v. and p.o. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36374.

Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	200
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 3	F / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	
Duration:	[h]	168	120
Assay:		LSC	LSC
Parameter	**Unit**	**Mean ± S.D.**	
AUC(0-24)	[% of dose·h/Pl. Vol.[b]]	18.6 ± 4.3	17.4 ± 2.6
C_{max}	[% of dose/Pl. Vol.[b]]	-	2.34[a]
t_{max}	[h]	-	0.7[a]
$t_{1/2}$ (absorption)	[min]	-	9.6[a]
$t_{1/2\alpha}$	[min]	3 ± 0	-
$t_{1/2\beta}$	[min]	46.0 ± 7.5	126[a]
$t_{1/2\gamma}$	[day]	3.6 ± 3.4	2.1[a]
f_{abs}	[%]	-	94[c]

a : n = 2

b : Plasma Volume

c : f_{abs} = AUC p.o.*100/ AUC i.v., data not shown in the report

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-8: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Dog

Location: 4.2.2.2.6
Report no.: 5433

Report title: Plasma levels of unchanged ZK 36374 in the dog after intravenous and oral administrations of 200 µg/kg

Species / strain:		Dog / Beagle[a]	Dog / Beagle[a]
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Iloprost	Iloprost
Dose:	[µg/kg]	200	200
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 3	F / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.112 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	
Duration:	[h]	1.5	4
Assay:		Radio-HPLC	Radio-HPLC
Parameter	**Unit**	**Mean ± S.D.**	
C_{max}	[ng/mL]	-	2.0 ± 0.5
t_{max}	[min]	-	30
$t_{1/2}$ (disposition)	[min]	14 ± 3	-
F	[%]	-	About 10[b]

a : described in Report 4605
b : rough estimation

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-9: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Monkey

Location: 4.2.2.2.3
Report no.: 4760

Report title: Pharmacokinetics and Biotransformation of the Prostacyclin Analogue ZK 36374 VI: Blood and Plasma Levels and Excretion with Urine and Faeces in the monkey (Macaca fascicularis)

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	2	200	200
Route:		i.v.	i.v.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 2	F / 1	F / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		
Duration:	[h]	-	-	-
Assay:		LSC	LSC	LSC
Parameter	**Unit**	**Mean ± S.D.**		
AUC	[% of dose·h/Pl. Vol.]	18.02 ± 4.59		18.45 ± 4.06
C_{max}	[% of dose/Pl. Vol.]	-		-
t_{max}	[h]	-		0.5 – 1[a]
$t_{1/2}$ (absorption)	[min]	-		11[b]
$t_{1/2\alpha}$	[min]	45 ± 7		48
$t_{1/2\beta}$	[h]	4.3 ± 1.7		3.7 ± 2.3
$t_{1/2\gamma}$	[day]	1.7 ± 0.2		-
f_{abs}	[%]	-		102[c]

a : n = 2
b : n = 1
c : f_{abs} = AUC p.o.*100/ AUC i.v., data not shown in the report

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-10: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, Monkey

Location: 4.2.2.2.7
Report no.: 5179

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue, ZK 36374. VII. Plasma levels of unchanged drug in the monkey (macaca fascicularis) after intravenous injection of 2 and 200 µg/kg and oral administration of 200 µg/kg

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Iloprost	Iloprost	Iloprost
Dose:	[µg/kg]	2	200	200
Route:		i.v.	i.v.	p.o.
Gender / No. of animals:		F / 2	F / 1	F / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		
Duration:	[h]	-	-	-
Assay:		Radio-HPLC	Radio-HPLC	Radio-HPLC

Parameter	**Unit**	**Mean ± S.D.**	
C_{max}	[ng/mL]	-	5.7 ± 3.6
t_{max}	[min]	-	25 ± 9
$t_{1/2}$	[min]	13 ± 2	-
F	[%]	-	<10[a]

a : rough estimation

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-11: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose (percutaneous), Monkey

Location: 4.2.2.2.8
Report no.: 5246

Report title: Percutaneous absorption of ZK 36374 in the monkey (Macaca fascicularis).

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity
Dose:	[mg/animal]	1
Route:		Percutaneous
Gender / No. of animals:		Female / 3
Feeding condition:		Not reported
Formulation:		Ethanolic (37.5 %, v/v) Tris buffer containing Tris (1.212 mol/mL), NaCl (8.9 mg/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)
Duration:	[day]	16 (urine) – 20 (feces)
Assay:		LSC

Matrix	**Interval**	**% of administered dose**
Urine	0-16 day	5.17 ± 2.17
Feces	0-20 day	0.35 ± 0.14
Recovery		5.51 ± 2.20

Mean ± S.D.

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-12: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose (percutaneous), Monkey

Location: 4.2.2.2.9
Report no.: 5328

Report title: Percutaneous absorption of an ethanolic solution of ZK 36374 in the monkey (Macaca fascicularis). - short report -

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity
Dose:	[mg/animal]	1
Route:		Percutaneous
Gender / No. of animals:		Female / 3
Feeding condition:		Not reported
Formulation:		Ethanol
Duration:	[day]	14 (urine) – 20 (feces)
Assay:		LSC
Matrix	**Interval**	**% of administered dose**
Urine	0-14 day	1.12 ± 0.22
Feces	0-20 day	0.19 ± 0.09
Recovery		1.3 ± 0.2

Mean ± S.D.

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.3-12: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose (percutaneous), Monkey (continued) Location: 4.2.2.2.9
Report no.: 5328

Report title: Percutaneous absorption of an ethanolic solution of ZK 36374 in the monkey (Macaca fascicularis). - short report -

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity
Dose:	[mg/animal]	1
Route:		Percutaneous
Gender / No. of animals:		Female / 3
Feeding condition:		Not reported
Formulation:		Ethanol
Duration:	[h]	36
Assay:		LSC

Time	**Plasma concentration [ng-eq/mL]**			
	No.1	**No.2**	**No.3**	**Mean ± S.D.**
5 min	-	-	0.1	0.1
7.5	0.8	-	-	0.8
15	0.2	-	0.2	0.2
20	-	0.2	-	0.2
30	0.7	-	0.0	0.4
40	-	0.1	-	0.1
45	0.5	-	0.3	0.4
60	0.3	0.2	0.4	0.3 ± 0.1
2 h	0.5	0.3	0.3	0.4 ± 0.1
4	0.4	0.1	0.3	0.3 ± 0.2
6	0.5	0.4	0.5	0.5 ± 0.1
8	0.7	0.4	0.3	0.5 ± 0.2
12	1.0	0.6	0.9	0.8 ± 0.2
24	0.5	0.4	0.3	0.4 ± 0.1
36	0.6	0.4	0.4	0.5 ± 0.1

-: below detection limit

2.6.5.4　　薬物動態試験：　反復投与後の吸収

反復吸入投与後の iloprost の薬物動態パラメータは 2.6.5.3-1 及び 2.6.5.3-2 を参照のこと。

2.6.5.4 薬物動態試験： 反復投与後の吸収（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.4-1: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after repeated dose, Rat

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: AE74

Report title: Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted]

Species / strain:		Rat / SD
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity
Dose:	[µg/kg/d]	20
Route:		i.v.
Gender / No.:		Male / 3
Feeding condition:		Ad libitum
Formulation:		Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol
Duration:	[day]	7
Assay:		LSC

	Mean blood concentration [ng-eq/mL]						
Dosing no.	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
5 min	8.65	-	-	-	-	-	9.65
15 min	6.04	6.43	6.12	6.59	7.27	6.72	6.64
30 min	3.44	-	-	-	-	-	4.66
1 hr	1.68	-	-	-	-	-	2.38
2 hr	0.76	-	-	-	-	-	1.23
4 hr	0.40	-	-	-	-	-	0.69
8 hr	0.28	-	-	-	-	-	0.54
12 hr	0.25	-	-	-	-	-	0.50
24 hr	0.19	0.31	0.38	0.45	0.45	0.46	0.47

- : not sampled

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-1: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, qualitative, single dose, Pregnant rats

Location: 4.2.2.3.1
Report no.: 5015

Report title: Whole body autoradiography following intravenous and oral administration of ^{3}H-ciloprost to pregnant rats

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	Intravenous	Assay:	Radioluminography
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 1 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Gestation day:	18th	Feeding conditions:	Ad libitum
Dose:	20 µg/animal	Formulation:	Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		

Tissue distribution of radioactivity in pregnant rats; 0.25 - 24 h after intravenous administration

Highest exposure	**Low exposure**	**Trace**
Liver = kidney = stomach	Lung > heart = placenta	Brain = fetus

Additional information:
After oral administration, radioactivity was detected almost exclusively in the gastrointestinal tract, liver and kidney.
[^{3}H]iloprost seems to be actively secreted into the stomach.
In the kidney the highest concentration was reached at first in the cortex (15 min after i.v. injection) and then in the parenchyma (any other autoradiographs, either i.v. or p.o. administration).
There was no specific enrichment of radioactivity in any of the organs or tissues.

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-2: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Rat Location: 4.2.2.3.3
Report no.: 7735

Report title: Distribution of ^{3}H-iloprost in rats after single i.v. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 5 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	0.2 mg/kg	Formulation:	Tris-HCl-buffer (pH 8.3)		

Organ / tissue	5 min	1 hr	4 hr	24 hr	Detection limit [ng-eq/mL or g fresh weight]	$t_{1/2}$ [min]
Liver	1478.0 ± 757.0	958.0 ± 162.0	48.0 ± 7.4	19.0 ± 16.0	0.50	45
Kidney	2122.0 ± 505.0	398.0 ± 80.0	35.0 ± 30.0	26.0 ± 43.0	3.00	36
Lung	181.0 ± 23.0	32.0 ± 7.0	4.9 ± 2.3	4.1 ± 1.1	3.00	45
Spleen	62.0 ± 13.0	-	-	-	10.00	
Brain	9.6 ± 1.7	2.4 ± 0.1	-	-	2.00	
Ovary	89.0 ± 11.0	20.0 ± 3.2	-	-	20.00	
Adrenal gland	167.0 ± 31.0	-	-	-	40.00	
Bladder	58.0 ± 7.0	1039.0 ± 718.0	-	-	40.00	
Pituitary gland	-	-	-	-	400.00	
Lymphatic gland	79.0 ± 18.0	-	-	-	40.00	
Thymus gland	84.0 ± 18.0	14.0 ± 6.0	-	-	8.00	
Salivary gland	134.0 ± 10.0	17.0 ± 6.0	-	-	10.00	
Pancreas	104.0 ± 16.0	19.0 ± 10.0	-	-	15.00	
Heart	110.0 ± 32.0	25.0 ± 6.0	-	-	6.00	
Uterus	93.0 ± 29.0	21.0 ± 4.0	-	-	10.00	
Skeletal muscle	51.8 ± 7.9	8.4 ± 2.6	2.3 ± 1.4	4.0 ± 4.7	0.10	54
Fat	57.2 ± 32.9	10.3 ± 3.0	1.1 ± 0.2	-	0.70	
Bone	39.2 ± 5.5	7.0 ± 1.1	0.9 ± 0.1	-	0.35	
Skin	67.6 ± 8.1	18.8 ± 4.3	1.1 ± 0.3	0.3	0.15	
Carcass	72.0 ± 7.0	24.0 ± 5.0	4.6 ± 3.4	4.5 ± 3.1	0.05	
Plasma	337.0 ± 46.0	71.0 ± 42.0	20.0 ± 32.0	0.7	0.70	42

Mean ± S.D.
- : below detection limit

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Pregnant rats

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: AE74

Report title: Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted]

Species / strain:	Rat / SD	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 3 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Gestation day:	18th	Feeding conditions:	Ad libitum
Dose:	20 µg/kg	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

Organ / tissue	15 min	7 hr	24 hr
	[ng-eq/g or mL]		
Brain	0.98	0.35	0.28
Pituitary	5.88	0.51	0.24
Thyroid	8.57	0.50	0.35
Thymus	5.84	0.39	0.27
Lung	15.63	0.72	0.31
Heart	9.26	0.51	0.29
Liver	329.13	6.61	1.36
Kidney	400.45	4.09	0.88
Adrenal	20.10	0.61	0.34
Spleen	6.18	0.70	0.29
Pancreas	9.04	1.54	0.92
Skeletal muscle	2.70	0.30	0.25
Stomach	26.77	2.03	0.80
Small intestine	66.56	19.26	1.62
Cecum	4.50	134.20	7.80

Mean of 3 animals per time point

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-3: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Pregnant rats (continued)

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: AE74

Report title: Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted]

Species / strain:	Rat / SD	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 3 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Gestation day:	18th	Feeding conditions:	Ad libitum
Dose:	20 µg/kg	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

Organ / tissue	15 min	7 hr	24 hr
	[ng-eq/g or mL]		
Large intestine	10.82	138.19	8.01
Urinary bladder	37.88	4.01	0.32
Fat	1.32	1.02	0.17
Ovary	10.60	0.93	0.38
Uterus	9.68	4.43	0.70
Fetus	4.82	0.99	0.46
Placenta	4.79	1.36	0.49
Amniotic fluid	4.32	2.16	0.98
Amnion	5.08	1.81	0.92
Fetal liver	13.89	1.95	0.58
Fetal kidney	5.19	1.40	0.58
Fur	4.92	0.31	0.28
Carcass	4.79	0.54	0.27
Blood	5.77	0.28	0.18
Plasma	11.65	0.57	0.38

Mean of 3 animals per time point

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-4: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Dog Location: 4.2.2.3.4

Report no.: AE66

Report title: Evaluation of the report entitled: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost intravenously administered to dogs of [redacted]

Species / strain:	Dog / Beagle	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	M / 1 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Fasted		
Dose:	200 µg/kg	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

Organ / tissue	0.5 hr	24 hr [ng-eq/g or mL]	120 hr
Cerebral cortex	35	-	-
Cerebel lum	43	-	-
Hypophysis	216	-	-
Spinal cord	23	-	-
Eye		-	-
Anterior chamber	19	-	-
Corner	28	-	-
Lens	-	-	-
Iris	-	-	-
Ciliary body	-	-	-
Vitreous body	6	-	-
Choroider	-	-	-
Retina	-	-	-
Sclera	70	-	-
Submaxillary gland	150	-	-
Lymph node	153	-	-

- : below detection limit

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-4: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Dog (continued) Location: 4.2.2.3.4

Report no.: AE66

Report title: Evaluation of the report entitled: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost intravenously administered to dogs of [redacted].

Species / strain:	Dog / Beagle	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	M / 1 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Fasted		
Dose:	200 µg/kg	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

Organ / tissue	0.5 hr	24 hr	120 hr
		[ng-eq/g or mL]	
Thyroid	106	-	-
Thymus	116	-	-
Heart	124	-	-
Lung	252	-	-
Adipose	72	-	-
Spleen	135	-	-
Pancreas	161	-	-
Adrenal	108	-	-
Kidney cortex	4943	80	20
Kidney medura	251	74	-
Muscle	109	-	-
Sciatic nerve	79	-	-
Bone marrow	102	-	-
Testis	87	-	-
Prostate gland	139	-	-

- : below detection limit

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-4: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Dog (continued) Location: 4.2.2.3.4
Report no.: AE66

Report title: Evaluation of the report entitled: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost intravenously administered to dogs of [redacted]

Species / strain:	Dog / Beagle	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	M / 1 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Fasted		
Dose:	200 µg/kg	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

Organ / tissue	0.5 hr	24 hr	120 hr
		[ng-eq/g or mL]	
Urinary bladder	130	-	-
Urine	-	1285	17
Aorta	154	-	-
Vein	214	-	-
Skin	102	-	-
Liver	3760	87	13
Gall bladder	2650	676	-
Bile	36909	14705	35
Stomach	307	20	-
Duodenum	401	-	-
Jejunum	197	-	-
Large intestine	141	150	-
Blood	253	-	-
Plasma	422	17	-
Erythocyte	86	-	-

- : below detection limit

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-5: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Rat Location: 4.2.2.3.5
Report no.: 4675

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. V. Investigations into the blood and plasma levels after p.o. and i.v. administration and into the passage across the blood/brain barrier after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36374.

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 3 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Not reported		
Dose:	200 µg/kg	Formulation:	Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		

Time	Brain [ng-eq/g]	Plasma [ng-eq/mL]	Blood [ng-eq/mL]
5 min	12.2	195.2	
10	7.9	165.2	
15	8.8	162.6	77.7
30	4.6	80.2	29.7
45	3.7	61.7	
60	2.9	49.0	17.9
90	2.5	21.9	
2 h	2.8	21.2	5.6
3	2.1	10.6	
4	3.1	5.6	
5	2.3	5.0	
6	1.9	4.0	
8	2.2	4.0	
12	1.9	3.1	
24	1.7	2.4	

Mean of 3 animals per time point

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-5: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Rat (continued) Location: 4.2.2.3.5
Report no.: 4675

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. V. Investigations into the blood and plasma levels after p.o. and i.v. administration and into the passage across the blood/brain barrier after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36374.

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	Intravenous / Oral	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 3 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Not reported		
Dose:	200 µg/kg	Formulation:	Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		

		$t_{1/2}$		
Route	**Phase**	**Brain**	**Plasma**	**Blood**
i.v.	α [min]	11	41	37
	β [h]	20.1	24.5	
p.o.	absorption [min]		23	
	α [min]		48	
	β [h]		22.4	

Calculated from means of the concentrations

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-5: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Rat (continued) Location: 4.2.2.3.5
Report no.: 4675

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. V. Investigations into the blood and plasma levels after p.o. and i.v. administration and into the passage across the blood/brain barrier after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36374.

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	Intravenous	Assay:	Radio-HPLC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 3 / time point		
Analyte:	Iroprost	Feeding conditions:	Not reported		
Dose:	200 µg/kg	Formulation:	Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		

	Brain		Plasma	
Time	**Iloprost [ng/g]**	**% of radioactivity**	**Iloprost [ng/mL]**	**% of radioactivity**
5 min	5.5	45.4	75.5	38.7
3 min	0.5	9.7	2.5	3.1
60 min	0.1	4.7	-	-
2 h	-	-	-	-
4 h	-	-	-	-

Mean of 3 animals per time point
- : not detected

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-6: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Pregnant rabbits Location: 4.2.2.3.6
Report no.: 7121

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in rabbit: I. Permeation of the blood-placenta barrier

Species / strain:	Rabbit / New Zealand Whites	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 1 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Gestation day:	18th	Feeding conditions:	Not reported
Dose:	10 µg/kg	Formulation:	Tris-HCl buffer (pH 8.3)		

Organ / tissue	**10 min**	**2 hr**	**6 hr**	**24 hr**
	[pg-eq/g or mL]			
Liver	33280	1920	480	192
Uterus	25280	2464	1088	416
Placenta	2528	1152	256	256
Bile	8640	13760	4800	-
Amniotic fluid	1280	-	-	-
Plasma	23360	576	128	64
Fetus	512	-	-	-
Fetal liver	-	-	-	-

- : below detection limit

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-6: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, Pregnant rabbits (continued)

Location: 4.2.2.3.6
Report no.: 7121

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in rabbit: I. Permeation of the blood-placenta barrier

Species / strain:	Rabbit / New Zealand Whites		Route:	Intravenous	Assay: LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 1 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Gestation day:	18th	Feeding conditions:	Not reported
Dose:	10 µg/kg	Formulation:	Tris-HCl buffer (pH 8.3)		

	Plasma	**Liver**	**Uterus**
	[hr]		
$t_{1/2\ (I)}$	0.3	0.4	0.4
$t_{1/2\ (II)}$	18	14	13

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-7: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, repeated dose, Rat Location: 4.2.2.3.2

Report no.: AE74

Report title: Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted].

Species / strain:	Rat / SD	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	M / 3 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	20 µg/kg/d	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

Dosing	**1st dosing**		**7th dosing**	
	15 min	**24 hr**	**24hr**	**96 hr**
Organ / tissue	**[ng-eq/g or mL]**			
Brain	1.27	0.35	0.78	0.40
Pituitary	6.41	0.38	0.82	0.49
Thyroid	7.87	0.40	0.79	0.45
Thymus	4.68	0.32	0.80	0.42
Lung	14.11	0.38	0.84	0.36
Heart	10.94	0.37	0.79	0.34
Liver	298.20	1.33	2.69	0.95
Kidney	328.29	1.27	2.66	0.86
Adrenal	21.58	0.44	0.85	0.51
Spleen	7.80	0.39	0.78	0.53
Pancreas	6.88	0.64	1.47	0.37
Skeletal muscle	3.02	0.35	0.72	0.38
Stomach	22.07	1.11	1.07	0.36

Mean of 3 animals per time point

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布、組織分布（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.5-7: Pharmacokinetics: Organ and tissue distribution, quantitative, repeated dose, Rat (continued) Location: 4.2.2.3.2
Report no.: AE74

Report title: Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted].

Species / strain:	Rat / SD	Route:	Intravenous	Assay:	LSC
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	M / 3 / time point		
Analyte:	Radioactivity	Feeding conditions:	Ad libitum		
Dose:	20 µg/kg/d	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

dosing	**1st dosing**		**7th dosing**	
	15 min	**24 hr**	**24hr**	**96 hr**
Organ / tissue	**[ng-eq/g or mL]**			
Small intestine	58.93	6.39	4.96	0.46
Cecum	4.50	37.59	19.50	0.51
Large intestine	9.26	39.37	15.70	0.50
Urinary bladder	223.29	0.48	1.25	0.15
Fat	3.24	0.46	0.70	0.29
Testis	2.57	0.46	0.82	0.41
Epididymitis	5.55	0.46	0.73	0.36
Seminal vesicle	9.13	0.33	1.72	0.40
Prostate	25.87	0.56	1.50	0.36
Fur	5.68	0.28	0.69	0.34
Carcass	5.38	0.33	0.79	0.38
Blood	6.55	0.22	0.47	0.26
Plasma	13.49	0.45	0.95	0.53

Mean of 3 animals per time point

2.6.5.6 薬物動態試験： 分布、たん白結合

Test article: **Iloprost**

2.6.5.6-1: Pharmacokinetics: Plasma protein binding in vitro

Location: 4.2.2.3.7
Report no.: 4495

Report title: Plasma protein binding of ZK 36 374 in-vitro

Test compound:	[^{3}H]iloprost	Method:	Equilibrium-dialysis
Analyte:	Radioactivity	Assay:	LSC

Species / strain	Gender / no.	Matrix	Concentration [ng/mL]	Fraction bound [%]
Human / Not reported	Not reported / -	Plasma	0.03	58.9 ± 0.9
	Not reported / -		0.3	62.1 ± 0.9
	Not reported / -		30	68.6 ± 0.8
Human / Not reported	Not reported / -	Albumin[a]	0.03	45.3 ± 3.0
	Not reported / -		0.3	46.5 ± 1.5
	Not reported / -		30	49.5 ± 4.5

Mean ± S.D. of 3 (at 0.03 ng/mL) or 5 (at 0.3 and 30 ng/mL) determinations
a: Albumin concentration 4 %

2.6.5.7　　薬物動態試験：　妊娠または授乳動物における試験（胎盤移行性）

妊娠動物を用いた胎盤移行性の試験成績は 2.6.5.5-3 及び 2.6.5.5-6 に記載した。

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験（乳汁分泌）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.7-1: Pharmacokinetics: Secretion into the milk, Rat

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: AE74

Report title: Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted].

Species / strain:	Rat / SD	Route:	Intravenous	Feeding conditions:	Ad libitum
Admin. compound:	[^{3}H]iloprost	Gender / no.:	F / 3 / time point	Assay:	LSC
Analyte:	Radioacitivity	Lactating day:	10		
Dose:	20 µg/kg	Formulation:	Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol		

	Concentration [ng-eq/mL]	
Time	**Maternal blood**	**Neonatal gastric cavity contents**
15 min	6.10	-
30 min	3.36	0.01
45 min	2.29	-
1 hr	1.68	0.13
2 hr	0.74	1.12
4 hr	0.44	0.78
6 hr	0.31	-
8 hr	0.28	0.60
24 hr	0.20	0.23

Mean of 3 animals per time point
- : not sampled

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

Test article: **Iloprost**

2.6.5.8-1: Pharmacokinetics: Distribution *in vitro*, Inhalation and Infusion in isolated rabbit lung

Location: 4.2.2.4.3
Report no.: J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745

Report title: Pharmacokinetics and Metabolism of Infused versus Inhaled Iloprost in Isolated Rabbit

Species / strain:		Rabbit / -	Rabbit / -
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[ng]	50	75
Route:		*in vitro* (intravenous[a])	*in vitro* (inhalation)
Material:		Isolated lung	Isolated lung
Gender / No.:		M or F[b] / 6	M or F[b] / 6
Feeding condition		Not reported	Not reported
Formulation:		Recirculating buffer (Krebs-Henseleit buffer)	Aerosol
Duration:	[min]	180	180
Assay:		Radio-HPLC	Radio-HPLC
		% of dose (mean ± S.E.M)	
Radioactivity		100	100
Iloprost in recirculating buffer		28.8 ± 9.2	37.7 ± 0.2
Dinoriloprost in recirculating buffer		13.0 ± 1.3	15.1 ± 1.5
Tetranoriloprost in recirculating buffer		37.2 ± 6.2	35.3 ± 1.9
Total counts in lavage		< 0.5	0.86 ± 0.04
Total counts in homogenized tissue		18.3 ± 4.6	5.1 ± 0.7
Total sum of recovery		98	94

a : bolus injection of 50 ng of [^{3}H]iloprost in the recirculating buffer
b : rabbits of either sex were used

2.6.5.9 薬物動態試験： In Vivo における代謝

Test article: **Iloprost**

2.6.5.9-1: Pharmacokinetics: Metabolism *in vivo*, Rat

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: 5251/II

Report title: Biotransformation of ZK 36 374 in the Rat

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	Oral	Gender / no.:	Female / 3	Assay:	Radio-HPLC
Compound:	[^{3}H]iloprost	Dose	100 mg/kg	Nuclide:	^{3}H	Feeding condition:	Not reported
Analyte:	Radioactivity	Formulation:	Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)				

Table: Metabolic pattern of iloprost in rat urine. Percentage of dose was calculated on the assumption of 60 % urinary excretion

Metabolite no.	**% of radioactivity excreted in urine**
1	2.2
2[b]	3.1
3[b c]	7.8
4[c]	2.5
5	4.7
6[a]	34.5
7[a]	27.6
8[a]	5.9
9[a]	4.6
Total	92.9

Mean of 3 animals
a : assumed to be tetranor-iloprost
b : assumed to contain tetranor-iloprost hydoxylated at position 17
c : assumed to contain conjugation of tetranor-iloprost

2.6.5.9 薬物動態試験： In Vivo における代謝（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.9-2: Pharmacokinetics: Metabolism *in vivo*, Rat

Location: 4.2.2.4.5
Report no.: 7255

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-iloprost in rat: Metabolic patterns in plasma after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	Oral, intravenous	Gender / no.:	Female / 3	Assay:	Radio-HPLC
Compound:	[^{3}H]iloprost	Dose:	0.2 mg/kg	Nuclide:	^{3}H	Feeding condition:	Not reported
Analyte:	Radioactivity	Formulation:	Tris-HCl buffer (pH 8.3)				

Result

The metabolic patterns and assignments of biodegradation products accord with data obtained in rat liver perfusion studies (see 2.6.5.10-1). The tetranor-diastereomers are qualitatively and with regard to time course as far as investigated, the main metabolites of iloprost in the plasma of rat. The metabolic pathways are qualitatively similar after both routes of administration.

2.6.5.9 薬物動態試験： In Vivo における代謝（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.9-3: Pharmacokinetics: Metabolism *in vivo*, Dog

Location: 4.2.2.4.7
Report no.: Prostaglandins Leukot Med:1984:13:143-151

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue, ZK 36374, in the Beagle dog

Species / strain:	Dog / Beagle	Route:	Oral	Gender / no.:	Female / 3	Assay:	Radio-HPLC
Compound:	[^{3}H]iloprost	Dose:	0.2 mg/kg	Nuclide:	^{3}H	Feeding condition:	Not reported
Analyte:	Radioactivity	Formulation:	Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)				

Result

Metabolic pattern in urine (0 - 12 h) was investigated after single oral administration of [^{3}H]iloprost to female dogs (see 4.2.2.2.2 4605). Iloprost was totally metabolited in the dog.

2.6.5.9 薬物動態試験： In Vivo における代謝（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.9-4: Pharmacokinetics: Metabolism *in vivo*, Monkey

Location: 4.2.2.4.8
Report no.: Prostaglandins Leukot Med:1983:11:325-338

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacyclin analogue, ZK 36374, in the monkey (Macaca Fascicularis)

Species / strain:	Monkey / Cynomolgus	Route:	Inreavenous and oral	Gender / no.:	Female / 3	Assay:	Radio-HPLC
Compound:	[^{3}H]iloprost	Dose:	0.2 mg/kg (i.v., p.o.), 0.002 mg/kg (i.v.)	Nuclide:	^{3}H	Feeding condition:	Not reported
Analyte:	Radioactivity	Formulation:	Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)				

Result

Metabolic pattern in urine (0 – 12 h) was investigated after single intravenous and oral administration of [^{3}H]iloprost to female monkeys (see 4.2.2.2.3 4760). The metabolic patterns of Iloprost were not identical in the monkey and the rat (see 4.2.2.4.1 5251/II), exhibiting a greater variety of metabolits in the first-mentioned species.

2.6.5.10 薬物動態試験： In Vitroにおける代謝

Test article: **Iroprost**

2.6.5.10-1: Pharmacokinetics: Metabolism *in vitro*, Metabolic pattern, Perfusion in isolated rat liver

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: 5251/II

Report title: Biotransformation of ZK 36 374 in the Rat

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	*In vitro* (liver perfusion)	Gender / no.:	Female / 1
Material:	Liver	Assay:	Radio-HPLC, GC/MS, NMR		
Compound:	[^{3}H]iloprost	Nuclide:	^{3}H		
Table:	Metabolic pattern of iloprost as obtained by rat liver perfusion of 5 mg				

% of total radioactivity in perfusion medium

	Metabolite no.							
Time [min]	**II / 1[c]**	**II / 2[d]**	**III / 1[e]**	**III / 2[f]**	**IV / 1[a]**	**IV / 2[b]**	**iloprost**	**total**
0							95.6	96
15	8.8	5.2	10.6	16.0	20.8		15.0	76
30	10.2	13.5	15.5	15.3	10.0	7.0	1.5	73
60	44.6		9.4	10.4	3.1	1.1	-	69
90	35.3	20.0	5.5	4.1	-	-	-	65

a : (16α-CH_3) dinor-iloprost
b : (16β-CH_3) dinor-iloprost
c : (6α-H, 16α-CH_3) tetranor-iloprost
d : (6α-H, 16β-CH_3) tetranor-iloprost
e : (6β-H, 16α-CH_3) tetranor-iloprost
f : (6β-H, 16β-CH_3) tetranor-iloprost

2.6.5.10 薬物動態試験： In Vitroにおける代謝（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.10-2: Pharmacokinetics: Metabolism *in vitro*, CYP isoforms involved

Location: 4.2.2.4.2
Report no.: A09478

Report title: Identification of the principal human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of ZK 36374 in human liver microsomes

Species / strain:	Human / -	Route:	*In vitro*
Material:	Human cDNA expressed CYPs	Assay:	Radio-HPLC
Test compound:	[^{3}H]iloprost		

Table: Biotransformation of iloprost (20 µM) in lymphoblast-expressed and baculovirus-insect-cell-expressed human cytochrome P450 isoenzyme and human liver microsome

Enzyme	**P450 content**	**Incub. time**	**M-1**	**M-2**	**Iloprost**	**Sum. of metabolites**	**Turnover rate**
	[nmol/mL]	**[min]**	**[% of peak]**				**[nmol/h/nmol P450]**
Control + NADP	0.12	60	0	0.00	100	0.00	0.00
Human CYP1A2	0.12	60	0.68	0.00	99.32	0.68	1.13
Human CYP2A6	0.12	60	0	0.00	100	0.00	0.00
Human CYP2C8	0.12	60	0	0	100	0.00	0.00
Human CYP2C9	0.12	60	0.95	0	99.05	0.95	1.58
Human CYP2C19	0.12	60	0	2.73	97.27	2.73	4.55
Human CYP2D6	0.12	60	0	0	100	0.00	0.00
Human CYP2E1	0.12	60	0.00	0.00	100	0.00	0.00
Human CYP3A4	0.12	60	1.55	0.00	98.45	1.55	2.58
Human liver microsome	0.26	60	1.50	1.43	97.07	2.93	2.29

2.6.5.10 薬物動態試験： In Vitroにおける代謝（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.10-3: Pharmacokinetics: Metabolism *in vitro*, Inhalation and Infusion in isolated rabbit lung (I)

Location: 4.2.2.4.3
Report no.: J Pharmacol Exp Ther:2002:303:741-745

Report title: Pharmacokinetics and Metabolism of Infused versus Inhaled Iloprost in Isolated Rabbit lung

Species / strain:		Rabbit / -	Rabbit / -
Admin. compound:		iloprost	iloprost
Analyte:		Iloprost	Iloprost
Dose:	[ng]	50	75
Route:		*in vitro* (intravenous[a])	*in vitro* (inhalation)
Material:		Isolated lung	Isolated lung
Gender / No.:		M or F[b] / 6	M or F[b] / 6
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Recirculating buffer (Krebs-Henseleit buffer)	Aerosol
Duration:	[min]	180	180
Assay:		Radioimmunoassay	Radioimmunoassay
Parameters	**Unit**	**Mean ± S.E.M**	
Half-life	[min]	220 ± 18	170 ± 50
AUC	[pg·min/mL]	44899 ± 4504	42623 ± 16301
Bioavailability	[%]	100	63 ± 4

a : bolus injection of 50 ng of [^{3}H]iloprost in the recirculating buffer
b : rabbits of either sex were used

2.6.5.10 薬物動態試験： In Vitroにおける代謝（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.10-4: Pharmacokinetics: Metabolism *in vitro*, Inhalation and Infusion in isolated rabbit lung (II)

Location: 4.2.2.4.6
Report no.: A05909

Report title: Metabolism of ^{3}H-Iloprost in vitro during rabbit lung perfusion

Species / strain:		Rabbit / -	Rabbit / -
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[MBq]	0.253	0.0557
Route:		*in vitro* (intravenous[a])	*in vitro* (inhalation)
Material:		Isolated lung	Isolated lung
Gender / No.:		M / 1	M / 1
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Recirculating buffer (Physiological buffer)	Aerosol
Duration:	[min]	179	179
Assay:		Radio-HPLC, LSC	Radio-HPLC, LSC

Summary of results

No quantitative difference was observed between the metabolite pattern of ^{3}H-iloprost obtained after both routes of application in vitro. These results suggest that the metabolism of ^{3}H-iloprost in the lung is similar after intravenous administration or inhalation.

a : bolus injection of 0.253 MBq of ^{3}H-iloprost in the recirculating buffer

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-1: Pharmacokinetics: Excretion, Mouse

Location: 4.2.2.2.1
Report no.: 8114

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost in mice: I. Plasma levels and excretion of ^{3}H-Iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:		Mouse / NMRI		Mouse / NMRI	
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost		[^{3}H]iloprost	
Analyte:		Radioactivity		Radioactivity	
Dose:	[mg/kg]	0.2		0.2	
Route:		i.v.		p.o.	
Gender / No.:		Male / 5	Female / 5	Male / 5	Female / 5
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Tris-HCl buffer (pH 8.3)			
Duration:	[day]	7	7	7	7
Assay:		LSC	LSC	LSC	LSC
Matrix	**Interval**	**% of administered dose**			
Urine	0-7 day	41	59	35	47
Feces	0-7 day	32	18	36	25
GIT[a]	7 day	-	-	0.005	0.004
Carcass	7 day	0.04	0.03	0.04	0.03
Recovery		73	71	77	71

Mean of 5 animals per group
a : gastrointestinal tract
- : not sampled

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-1: Pharmacokinetics: Excretion, Mouse (continued)

Location: 4.2.2.2.1
Report no.: 8114

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost in mice: I. Plasma levels and excretion of ^{3}H-Iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:			Mouse / NMRI		
Admin. compound:			[^{3}H]iloprost		
Analyte:			Radioactivity		
Dose:	[mg/kg]		0.2		
Route:			i.v.		
Gender / No.:		Male / 5		Female / 5	
Feeding condition:		Not reported		Not reported	
Formulation:			Tris-HCl buffer (pH 8.3)		
Duration:	[day]	7		7	
Assay:		LSC		LSC	
			% of administered dose		
Interval [day]		**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-1		39.52	29.64	54.76	14.47
1-2		1.02	1.08	2.06	1.59
2-3		0.29	0.60	0.73	0.67
3-4		0.11	0.22	0.33	0.53
4-5		-	0.09	0.28	0.29
5-6		-	0.09	0.19	0.21
6-7		-	0.06	0.17	0.13
Total		40.94	31.78	58.52	17.89

Mean of 5 animals per group
- : below detection limit

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-1: Pharmacokinetics: Excretion, Mouse (continued)

Location: 4.2.2.2.1
Report no.: 8114

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost in mice: I. Plasma levels and excretion of ^{3}H-Iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:			Mouse / NMRI		
Admin. compound:			[^{3}H]iloprost		
Analyte:			Radioactivity		
Dose:	[mg/kg]		0.2		
Route:			p.o.		
Gender / No.:		Male / 5		Female / 5	
Feeding condition:		Not reported		Not reported	
Formulation:			Tris-HCl buffer (pH 8.3)		
Duration:	[day]	7		7	
Assay:		LSC		LSC	
			% of administered dose		
Interval [day]		**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-1		33.43	32.09	42.40	21.98
1-2		0.93	2.13	2.20	1.34
2-3		0.39	0.59	0.90	0.29
3-4		0.25	0.49	0.40	0.33
4-5		0.18	0.42	0.26	0.25
5-6		0.13	0.23	0.31	0.22
6-7		-	0.16	0.20	0.10
Total		35.31	36.11	46.68	24.50

Mean of 5 animals per group
- : below detection limit

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-1: Pharmacokinetics: Excretion, Mouse (continued)

Location: 4.2.2.2.1
Report no.: 8114

Report title: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost in mice: I. Plasma levels and excretion of ^{3}H-Iloprost after i.v. and i.g. administration of 0.2 mg/kg

Species / strain:		Mouse / NMRI				Mouse / NMRI			
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost				[^{3}H]iloprost			
Analyte:		Radioactivity				Radioactivity			
Dose:	[mg/kg]	0.2				0.2			
Route:		i.v.				p.o.			
Gender / No.:		Male / 5		Female / 5		Male / 5		Female / 5	
Feeding condition:		Not reported		Not reported		Not reported		Not reported	
Formulation:		Tris-HCl buffer (pH 8.3)							
Duration:	[day]	7		7		7		7	
Assay:		LSC		LSC		LSC		LSC	
Matrix	**Phase**	**$t_{1/2}$ [day]**	**% of dose[a]**	**$t_{1/2}$ [day]**	**% of dose[a]**	**$t_{1/2}$ [day]**	**% of dose[a]**	**$t_{1/2}$ [day]**	**% of dose[a]**
Urine	I	0.21	40	0.25	55	0.24	33	0.29	42
	II	0.54	1.4	1.2	3.8	1.1	1.9	1.2	4.3
Feces	I	0.26	30	0.42	15	0.32	32	0.30	22
	II	1.0	2.1	1.1	3.4	1.1	4.0	1.2	2.5

a : dose fraction (%) which is excreted with the afore-mentioned $t_{1/2}$

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-2: Pharmacokinetics: Excretion, Rat

Location: 4.2.2.5.1
Report no.: 4387

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. II. Excretion after oral and intravenous administration of 10 µg/kg.

Species / strain:		Rat / Wistar		Rat / Wistar	
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost		[^{3}H]iloprost	
Analyte:		Radioactivity		Radioactivity	
Dose:	[µg/kg]	10		10	
Route:		i.v.		p.o.	
Gender / No.:		Male / 5	Female / 5	Male / 5	Female / 10
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Solution containing NaCl (9.0 mg/mL) and $NaHCO_3$ (0.5 mg/mL)			
Duration:	[day]	7	7	7	7
Assay:		LSC	LSC	LSC	LSC
Matrix	**Interval**	**% of administered dose**			
Urine	0-7 day	66.3 ± 10.3	66.0 ± 10.0	50.7 ± 4.4	62.8 ± 5.7
Feces	0-7 day	28.6 ± 7.7	20.5 ± 7.7	35.9 ± 3.6	29.2 ± 8.6
Rest of body	7 day	-	-	-	-
Recovery		94.9 ± 4.2	86.5 ± 13.0	86.6 ± 3.2	92.0 ± 8.7

Mean ± S.D.
- : below detection limit

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-2: Pharmacokinetics: Excretion, Rat (continued)

Location: 4.2.2.5.1
Report no.: 4387

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. II. Excretion after oral and intravenous administration of 10 µg/kg.

Species / strain:		Rat / Wistar	
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	
Analyte:		Radioactivity	
Dose:	[µg/kg]	10	
Route:		i.v.	
Gender / No.:		Male / 5	Female / 5
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Solution containing NaCl (9.0 mg/mL) and $NaHCO_3$ (0.5 mg/mL)	
Duration:	[day]	7	7
Assay:		LSC	LSC

	% of administered dose[a]			
Interval [day]	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-1	63.19 ± 11.54	26.47 ± 8.33	62.24 ± 10.39	18.13 ± 7.45
1-2	0.43 ± 0.33	1.61 ± 1.09	0.39 ± 0.19	1.99 ± 1.15
2-3	1.62 ± 1.38	0.21 ± 0.17	2.17 ± 1.43	0.21 ± 0.19
3-4	0.06 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.03 ± 0.01
4-5	0.84 ± 1.11	0.04 ± 0.01	0.72 ± 0.38	0.04 ± 0.02
5-6	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.02
6-7	0.12 ± 0.09	0.18 ± 0.25	0.34 ± 0.26	0.04 ± 0.01
Total	66.28 ± 10.32	28.58 ± 7.72	65.97 ± 10.01	20.48 ± 7.7

Mean ± S.D.

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-2: Pharmacokinetics: Excretion, Rat (continued)

Location: 4.2.2.5.1
Report no.: 4387

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. II. Excretion after oral and intravenous administration of 10 µg/kg.

Species / strain:		Rat / Wistar	
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	
Analyte:		Radioactivity	
Dose:	[µg/kg]	10	
Route:		p.o.	
Gender / No.:	Male / 5		Female / 10
Feeding condition:	Not reported		Not reported
Formulation:	Solution containing NaCl (9.0 mg/mL) and $NaHCO_3$ (0.5 mg/mL)		
Duration:	[day] 7		7
Assay:	LSC		LSC

	% of administered dose			
Interval [day]	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-1	47.48 ± 5.36	34.52 ± 3.93	59.36 ± 6.46	23.50 ± 7.84
1-2	0.38 ± 0.11	0.96 ± 0.55	0.58 ± 0.31	4.95 ± 3.83
2-3	2.05 ± 1.91	0.20 ± 0.08	1.92 ± 1.23	0.30 ± 0.20
3-4	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.06
4-5	0.54 ± 0.31	0.08 ± 0.04	0.30 ± 0.12	0.12 ± 0.18
5-6	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.16 ± 0.32
6-7	0.10 ± 0.08	0.06 ± 0.02	0.23 ± 0.28	0.09 ± 0.05
Total	50.67 ± 4.42	35.92 ± 3.59	62.80 ± 5.66	29.18 ± 8.57

Mean ± S.D.

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-2: Pharmacokinetics: Excretion, Rat (continued)

Location: 4.2.2.5.1
Report no.: 4387

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. II. Excretion after oral and intravenous administration of 10 µg/kg.

Species / strain:		Rat / Wistar		Rat / Wistar	
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost		[^{3}H]iloprost	
Analyte:		Radioactivity		Radioactivity	
Dose:	[mg/kg]	10		10	
Route:		i.v.		p.o.	
Gender / No.:		Male / 5	Female / 5	Male / 5	Female / 10
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Solution containing NaCl (9.0 mg/mL) and $NaHCO_3$ (0.5 mg/mL)			
Duration:	[day]	7	7	7	7
Assay:		LSC	LSC	LSC	LSC
Matrix	**Phase**	**$t_{1/2}$**			
Urine	α [h]	5.4 ± 1.5	5.8 ± 1.3	6.0 ± 1.3	5.5 ± 0.9
	β [day]	1.0 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.5
Feces	α [h]	6.8 ± 1.2	8.3 ± 1.1	6.3 ± 1.5	8.8 ± 1.7
	β [day]	2.8 ± 2.4	1.5 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.3

Mean ± S.D.

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-3: Pharmacokinetics: Excretion, Rat

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: AE74

Report title: Evaluation of the report entitled: Study report on pharmacokinetics of iloprost in rats of [redacted]

Species / strain:		Rat / SD
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	20
Route:		i.v.
Gender / No.:		Male / 3
Feeding condition:		Ad libitum
Formulation:		Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol
Duration:	[day]	7
Assay:		LSC

		% of administered dose											
	Dosing no.	**1**		**2**	**3**	**4**	**5**	**6**			**7**		
Matrix	**Interval [hr]**	**0-6**	**6-24**	**0-24**	**0-24**	**0-24**	**0-24**	**0-24**	**0-6**	**6-24**	**24-48**	**48-72**	**72-96**
Urine	Noncumulative	50.04	11.95	59.38	61.20	58.66	59.33	62.84	45.86	12.85	2.52	0.65	0.34
		± 0.70	± 0.48	± 0.65	± 1.23	± 0.62	± 0.74	± 0.87	± 4.28	± 1.98	± 0.70	± 0.14	± 0.04
	Cumulative	50.04	61.99	60.68	60.86	60.28	60.07	60.57	58.26	60.27	60.67	60.77	60.82
		± 0.70	± 0.95	± 0.68	± 0.58	± 0.47	± 0.32	± 0.21	± 0.84	± 0.53	± 0.42	± 0.40	± 0.40
Feces	Noncumulative	2.71	29.91	40.46	39.10	41.10	41.91	35.90	4.73	29.60	6.11	1.01	0.16
		± 2.63	± 3.54	± 0.84	± 0.50	± 1.30	± 0.50	± 1.71	± 1.86	± 2.42	± 0.67	± 0.66	± 0.02
	Cumulative	2.71	32.62	36.54	37.42	38.40	39.16	38.58	33.27	37.91	38.87	39.03	39.05
		± 2.63	± 1.07	± 0.94	± 0.72	± 0.56	± 0.34	± 0.14	± 0.37	± 0.29	± 0.40	± 0.49	± 0.50

Mean ± S.E.M

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-4: Pharmacokinetics: Excretion,Rat

Location: 4.2.2.5.2
Report no.: 4574

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. VI: Investigations into the biliary excretion and the re-absorption after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	Collected bile
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	-
Route:		i.v.	i.d.[a]
Gender / No.:		Female / 5 BDC[b]	Female / 5 BDC[b]
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	Bile
Duration:	[h]	24	24
Assay:		LSC	LSC
Matrix	**Interval**	**% of administered dose**	
Urine	0-24 h	49.5 ± 12.5	33.0 ± 10.2
Bile	0-24 h	32.8 ± 14.4	25.1 ± 7.6

Mean ± S.D.
a : intraduodenal administration of collected bile
b : bile duct cannulated

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-4: Pharmacokinetics: Excretion, Rat (continued)

Location: 4.2.2.5.2
Report no.: 4574

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. VI: Investigations into the biliary excretion and the re-absorption after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	Collected bile
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	-
Route:		i.v.	i.d.[a]
Gender / No.:		Female / 5 BDC[b]	Female / 5 BDC[b]
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	Bile
Duration:	[h]	24	24
Assay:		LSC	LSC

	% of administered dose	
Interval [h]	**Urine**	**Urine**
0-1	4.25 ± 8.72	2.04 ± 1.45
1-2	25.44 ± 12.26	11.06 ± 7.20
2-3	12.67 ± 9.47	7.00 ± 4.39
3-4	3.27 ± 2.65	2.26 ± 0.94
4-5	0.93 ± 0.95	1.43 ± 0.68
5-6	0.90 ± 1.12	1.11 ± 0.87
6-7	0.45 ± 0.88	0.79 ± 0.27
7-8	0.57 ± 1.15	0.92 ± 0.55
8-24	0.95 ± 1.68	10.58 ± 7.51[c]
Total	49.45 ± 12.50	32.97 ± 10.24

Mean ± S.D.
a : intraduodenal administration of collected bile, b : bile duct cannulated, c : n = 3

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-4: Pharmacokinetics: Excretion, Rat (continued)

Location: 4.2.2.5.2
Report no.: 4574

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. VI: Investigations into the biliary excretion and the re-absorption after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	Collected bile
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	-
Route:		i.v.	i.d.[a]
Gender / No.:		Female / 5 BDC[b]	Female / 5 BDC[b]
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	Bile
Duration:	[h]	24	24
Assay:		LSC	LSC

	% of administered dose	
Interval [h]	**Bile**	**Bile**
0-2	29.13 ± 14.07	7.30 ± 8.08
2-4	2.92 ± 0.70	4.35 ± 2.11
4-6	0.34 ± 0.16	2.93 ± 0.88
6-8	0.09 ± 0.05	2.55 ± 1.26
8-24	0.32 ± 0.10	8.02 ± 3.37
Total	32.80 ± 14.41	25.14 ± 7.64

Mean ± S.D.
a : intraduodenal administration of collected bile
b : bile duct cannulated

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-4: Pharmacokinetics: Excretion, Rat (continued)

Location: 4.2.2.5.2
Report no.: 4574

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the rat. VI: Investigations into the biliary excretion and the re-absorption after the i.v. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	Collected bile
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	-
Route:		i.v.	i.d.[a]
Gender / No.:		Female / 5 BDC[b]	Female / 5 BDC[b]
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	Bile
Duration:	[h]	24	24
Assay:		LSC	LSC

Matrix	**Phase**	$t_{1/2}$	
Urine	α [h]	0.8	
	β [h]	2.0	1.9
	γ [h]		8.3
Bile	α [h]	0.7	
	β [h]	3.3	5.3

a : intraduodenal administration of collected bile
b : bile duct cannulated

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-5: Pharmacokinetics: Excretion, Dog

Location: 4.2.2.2.2
Report no.: 4605

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the dog. II. ^{3}H-activity in the plasma and blood and excretion of active substance and metabolites via the urine and faeces after the i.v. and p.o. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Dog / Beagle			Dog / Beagle		
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost			[^{3}H]iloprost		
Analyte:		Radioactivity			Radioactivity		
Dose:	[µg/kg]	200			200		
Route:		i.v.			p.o.		
Gender / No.:		Female / 3			Female / 3		
Feeding condition		Not reported			Not reported		
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)					
Duration:	[day]	7			5		
Assay:		LSC			LSC		
Matrix		**Interval**	**% of dose**	**$t_{1/2}$ [h]**	**Interval**	**% of dose**	**$t_{1/2}$ [h]**
Urine		0-7 day	54.6 ± 4.0	10.1 ± 1.5	0-5 day	61.3 ± 7.6	4.4 ± 1.3
Feces		0-7 day	18.9 ± 1.5		0-5 day	22.4 ± 2.2	
Recovery			73.4 ± 3.5			83.7 ± 5.8	

Mean ± S.D.

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-5: Pharmacokinetics: Excretion, Dog (continued)

Location: 4.2.2.2.2
Report no.: 4605

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the dog. II. ^{3}H-activity in the plasma and blood and excretion of active substance and metabolites via the urine and faeces after the i.v. and p.o. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	200
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No.:		Female / 3	Female / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	
Duration:	[day]	7	5
Assay:		LSC	LSC

	% of administered dose	
Interval [h]	**Urine**	**Urine**
0-1	3.25 ± 0.94	6.87 ± 2.08
1-2	7.82 ± 2.61	10.1 ± 2.40
2-3	3.84 ± 0.48	7.15 ± 3.85
3-4	1.91 ± 0.87	5.71 ± 1.96
4-5	1.37 ± 0.94	4.34 ± 1.21
5-6	0.98 ± 0.37	2.77 ± 1.32
6-7	0.88 ± 0.27	2.57 ± 1.61
7-8	0.82 ± 0.16	2.42 ± 0.81
8-12	3.42 ± 1.36	3.61 ± 2.51
12-24	14.2 ± 12.3	5.67 ± 4.98

Mean ± S.D.

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-5: Pharmacokinetics: Excretion, Dog (continued)

Location: 4.2.2.2.2
Report no.: 4605

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the dog. II. ^{3}H-activity in the plasma and blood and excretion of active substance and metabolites via the urine and faeces after the i.v. and p.o. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	200
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No.:		Female / 3	Female / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	
Duration:	[day]	7	5
Assay:		LSC	LSC

	% of administered dose	
Interval [day]	**Urine**	**Urine**
1-2	13.9 ± 14.0	8.77 ± 9.23
2-3	1.08 ± 0.98	0.70 ± 0.44
3-4	0.44 ± 0.03	0.38 ± 0.10
4-5	0.23 ± 0.06	0.26 ± 0.08
5-6	0.19 ± 0.08	
6-7	0.15 ± 0.04	

Mean ± S.D.

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-5: Pharmacokinetics: Excretion, Dog (continued)

Location: 4.2.2.2.2
Report no.: 4605

Report title: Pharmacokinetics and biotransformation of ZK 36 374 in the dog. II. ^{3}H-activity in the plasma and blood and excretion of active substance and metabolites via the urine and faeces after the i.v. and p.o. administration of 200 µg/kg ^{3}H-ZK 36 374.

Species / strain:		Dog / Beagle	Dog / Beagle
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200	200
Route:		i.v.	p.o.
Gender / No.:		Female / 3	Female / 3
Feeding condition		Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)	
Duration:	[day]	7	5
Assay:		LSC	LSC

	% of administered dose	
Interval [day]	**Feces**	**Feces**
0-1	-	17.7[a]
1-2	15.9 ± 2.33	15.0 ± 8.32
2-3	2.27 ± 2.76	1.15 ± 1.11
3-4	0.56 ± 0.93	0.30 ± 0.40
4-5	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.03
5-6	0.03 ± 0.01	
6-7	0.04 ± 0.02	

Mean ± S.D.
a : n = 1

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-6: Pharmacokinetics: Excretion, Dog

Location: 4.2.2.3.4
Report no.: AE66

Report title:	Evaluation of the report entitled: Pharmacokinetics of ^{3}H-Iloprost intravenously administered to dogs of [redacted].	
Species / strain:		Dog / Beagle
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	200
Route:		i.v.
Gender / No.:		Male / 3
Feeding condition:		Fasted
Formulation:		Solution in Tris buffer (pH 8.3) with 1% ethanol
Duration:	[day]	5
Assay:		LSC
Matrix	**Interval**	**% of administered dose**
Urine	0-1 day	52.7
	0-5 day	60.1
Feces	0-5 day	43.8
Carcass	5 day	-
Recovery		103.9

Mean of 3 animals

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-7: Pharmacokinetics: Excretion, Monkey

Location: 4.2.2.2.3
Report no.: 4760

Report title: Pharmacokinetics and Biotransformation of the Prostacyclin Analogue ZK 36 374. VI: Blood and Plasma Levels and Excretion with Urine and Faeces in the Monkey (Macaca fascicularis)

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	2	200	200
Route:		i.v.	i.v.	p.o.
Gender / No.:		Female / 2	Female / 1	Female / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		
Duration:	[day]	7	7	10
Assay:		LSC	LSC	LSC
Matrix	**Interval**		**% of administered dose**	
Urine	0-7 day (i.v.) 0-10 day (p.o.)	57 ± 9		60 ± 9
Feces	0-7 day (i.v.) 0-10 day (p.o.)	9 ± 5		12 ± 5
Recovery		70 ± 7		72 ± 5

Mean ± S.D.

2.6.5.11 薬物動態試験：累積排泄（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.11-7: Pharmacokinetics: Excretion, Monkey (continued)

Location: 4.2.2.2.3
Report no.: 4760

Report title: Pharmacokinetics and Biotransformation of the Prostacyclin Analogue ZK 36 374. VI: Blood and Plasma Levels and Excretion with Urine and Faeces in the Monkey (Macaca fascicularis)

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost	[^{3}H]iloprost
Analyte:		Radioactivity	Radioactivity	Radioactivity
Dose:	[µg/kg]	2	200	200
Route:		i.v.	i.v.	p.o.
Gender / No.:		Female / 2	Female / 1	Female / 3
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Tris buffer containing Tris (1.212 mg/mL), NaCl (8.9 mg/mL) and ethanol (0.01 mL/mL) at pH 8.3 (adjusted with 0.01N NaOH)		
Duration:	[day]	7	7	10
Assay:		LSC	LSC	LSC
Matrix	**Phase**		**$t_{1/2}$**	
Urine	α [min]		44 ± 18	-
	β [h]		3.6 ± 0.6	4.9 ± 1.0
	γ [day]		1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.0
Feces	[day]		0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.0

Mean ± S.D.

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物相互作用

Test article: **Iloprost**

2.6.5.12-1: Pharmacokinetics: Effects of Drugs on Biotransformation *in vivo*, Rat, Enzyme induction potential

Location: 4.2.2.6.1
Report no.: AE65

Report title: Evaluation of the report entitled: Effects of i.v. dosed iloprpst on liver drug-metabolizing enzymes in rats of [redacted].

Species / strain:	Rat / SD	Route:	Itravenous	Gender / no.:	Male / 4	Route:	i.v.
Compound:	Iloprost	Dose:	0, 20, 100, 500 µg/kg			Feeding condition:	Not reported
Analyte:	-	Formulation:	1% solution of EtOH in saline				

Table: Effects of iloprost after its repeated intravenous administration to rats in doses of 20, 100 and 500 µg/kg for 7 days

		Dose (µg/kg)			
		Control	**20**	**100**	**500**
Growth rate	[%]	116.0	113.1	118.7	121.7
Liver weight	[% of body weight]	4.41	4.58	4.66	4.30
Microsomal protein	[mg/g liver]	15.3	17.5	16.8	15.9
Cytochrome P-450	[nmol/mg protein]	1.086	0.899	0.912	1.106
Cytochrome b_5	[nmol/mg protein]	0.505	0.467	0.462	0.474
Benzphetamine N-demethylase	[nmol/15 min/mg protein]	108.45	94.22	99.42	113.68
p-Nitroanisole O-demethylase	[nmol/15 min/mg protein]	21.26	21.95	22.98	21.67
Aniline hydroxylase	[nmol/15 min/mg protein]	16.91	14.69	14.63	16.61

Mean of 5 animals per group

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物相互作用（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.12-2: Pharmacokinetics: Metabolism *in vitro*, CYP inhibitory potential

Location: 4.2.2.6.2
Report no.: A09477

Report title: Inhibitory effects of ZK 36374 on cytochrome P450 catalyzed metabolism of model substrates in vitro assays

Species / strain: Human / - Route: *In vitro*
Material: Human cDNA expressed CYPs / human liver microsomes
Test compound: Iloprost Assay: HPLC-UV, HPLC + LSC
Table: IC_{50} values of iloprost on CYP-catalyzed reactions of model substrates

CYP isoform	Probe reaction	Enzyme source	Protein or CYP concentration	Incubation time [min]	IC_{50} [µM]
1A2	Phenacetin O-deethylation	Human liver microsomes	0.6 mg/mL	60	>100
2A6	Coumarin 7-hydroxylation	Human liver microsomes	0.1 mg/mL	20	>100
2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	Human cDNA expressed CYP	120 pmol/mL	30	195.2
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	Human liver microsomes	0.2 mg/mL	30	>100
2C19	S-mephenytoin 4'-hydroxylation	Human cDNA expressed CYP	80 pmol/mL	60	55.6
2D6	Dextromethorphan O-demethylation	Human liver microsomes	0.4 mg/mL	60	>100
2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	Human liver microsomes	0.4 mg/mL	30	>100
3A4	Testosterone 6β-hydroxylation	Human liver microsomes	0.4 mg/mL	30	>100

2.6.5.13 薬物動態試験： その他

Test article: **Iloprost**

2.6.5.13-1: Pharmacokinetics: Single isomer, Rat

Location: 4.2.2.7.1
Report no.: AG42

Report title: Pharmacokinetics of iloprost and its diastereoisomers in rats after i.v. infusion of 0.3 µg/kg/min and of 3 µg/kg/min ZK 91404 over 30 min

Species / strain:		Rat / Wistar	Rat / Wistar	Rat / Wistar	Rat / Wistar
Admin. compound:		Iloprost	4R-iloprost	4R-iloprost	4S-iloprost
Analyte:		Iloprost	4R-iloprost	4R-iloprost	4S-iloprost
Dose:	[µg/kg/min]	0.3	0.3	3	0.3
Route:		i.v. infusion (T = 30 min)	i.v. infusion (T = 30 min)	i.v. infusion (T = 30 min)	i.v. infusion (T = 30 min)
Gender / No. of animals:		M / 4	M / 5	M / 5	M / 4
Feeding condition:		Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Formulation:		Solution in physiological saline			
Duration:	[min]	180	180	180	180
Assay:		Radioimmunoassay	Radioimmunoassay	Radioimmunoassay	Radioimmunoassay
Parameter	**Unit**	Pharmacokinetic parameters were calculated from means of the concentrations			
C_{ss}	[ng/mL]	5.5	5.6	39.8	3.7
$T_{1/2\lambda 1}$[a]	[h]	0.002	0.004	0.02	0.06
$T_{1/2\lambda z}$	[h]	0.20	0.21	0.21	0.26
k_{el}	[h^{-1}]	0.08	0.03	0.007	0.003
AUC	[ng·h/mL]	3.1	3.1	21.5	2.0
CL_t	[mL/min/kg]	49.1	48.7	69.6	75.0
MRT	[h]	0.35	0.34	0.35	0.38
V_{dc}[b]	[L/kg]	0.01	0.02	0.17	0.42
V_{dss}	[L/kg]	0.29	0.26	0.40	0.59

a : half-lives of distribution phase
b : volume of distribution in the central compartment

2.6.5.13 薬物動態試験： その他（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.13-2: Pharmacokinetics: Single isomer, Rat Location: 4.2.2.7.2
Report no.: AE60

Report title: Evaluation of the report entitled: Separation and determination of the isomers of iloprost by fluorescence detection HPLC of [redacted].

Species / strain:		Rat / SD		Rat / SD	Rat / SD
Admin. compound:		Iloprost		4R-iloprost	4S-iloprost
Dose:	[mg/kg]	1		1	1
Route:		i.v.		i.v.	i.v.
Gender / No. of animals:		M / 3		M / 3	M / 3
Feeding condition:		Fasted		Fasted	Fasted
Formulation:		Solution in 10 mM tris buffer (pH 8.3) with 7.5 % ethanol			
Duration:	[min]	150		150	150
Analyte:		4R-iloprost	4S-iloprost	4R-iloprost	4S-iloprost
Assay:		HPLC-fluorescence	HPLC-fluorescence	HPLC-fluorescence	HPLC-fluorescence
Parameter	**Unit**	Pharmacokinetic parameters			
$T_{1/2(\alpha)}$	[min]	4.0	4.5	4.0	3.1
$T_{1/2(\beta)}$	[min]	18.9	18.2	17.9	15.6
K_{12}	[min^{-1}]	0.050	0.037	0.041	0.063
K_{21}	[min^{-1}]	0.067	0.061	0.080	0.075
K_{el}	[min^{-1}]	0.110	0.112	0.121	0.151
V_1	[L/kg]	0.79	0.80	0.90	0.63
V_{ss}	[L/kg]	2.37	2.23	2.64	2.06

Mean of 3 animals per group

2.6.5.13 薬物動態試験： その他（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.13-3: Pharmacokinetics: Single isomer, Dog

Location: 4.2.2.7.3
Report no.: 8994

Report title: Investigation of the Biotransformation of Iloprost and Its Diastereoisomers in Dog During a Six-Hour Intravenous Infusion of Each Compound

Species / strain:		Dog / mongrel
Admin. compound:		Iloprost
Dose:	[ng/kg/min]	100
Route:		i.v. infusion (T = 6 h)
Gender / No. of animals:		F/ 3
Feeding condition:		Not reported
Formulation:		0.9% physiological saline
Duration:	[h]	6.5
Analyte:		4R-iloprost, 4S-iloprost
Assay:		HPLC-fluorescence

Time [h]	**% of 4R-iloprost / % of 4S-iloprost**		
	No. 1	**No. 2**	**No. 3**
0.00	-	-	-
0.25	1.00	1.01	1.02
0.50	1.07	1.01	1.00
0.75	1.02	1.00	0.96
1.00	1.07	1.06	0.84
2.00	1.10	1.08	0.96
3.00	1.09	1.11	0.98
4.00	1.09	1.04	1.11
5.00	1.16	1.11	1.00
6.00	1.04	1.02	0.96
6.50	-	-	-

2.6.5.13 薬物動態試験： その他（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.13-3: Pharmacokinetics: Single isomer, Dog (continued)

Location: 4.2.2.7.3
Report no.: 8994

Report title: Investigation of the Biotransformation of Iloprost and Its Diastereoisomers in Dog During a Six-Hour Intravenous Infusion of Each Compound

Species / strain:		Dog / mongrel
Admin. compound:		Iloprost
Dose:	[ng/kg/min]	100
Route:		i.v. infusion (T = 6h)
Gender / No. of animals:		F/ 3
Feeding condition:		Not reported
Formulation:		0.9% physiological saline
Duration:	[h]	6.5
Analyte:		Iloprost
Assay:		GC/MS

Time [h]	**Plasma concentration [ng/mL]**		
	No. 1	**No. 2**	**No. 3**
0.00	0.0	0.0	0.0
0.25	0.71	0.90	3.7
0.50	1.7	1.4	3.8
0.75	2.2	2.2	4.0
1.00	3.8	2.3	1.7
2.00	5.9	3.2	2.8
3.00	4.9	3.3	3.1
4.00	4.4	3.0	3.2
5.00	4.6	3.3	3.2
6.00	2.7	3.8	3.8
6.50	2.3	1.9	2.6
AUC [ng·h/mL]	26	19	20

2.6.5.13 薬物動態試験： その他（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.13-3: Pharmacokinetics: Single isomer, Dog (continued)

Location: 4.2.2.7.3
Report no.: 8994

Report title: Investigation of the Biotransformation of Iloprost and Its Diastereoisomers in Dog During a Six-Hour Intravenous Infusion of Each Compound

Species / strain:		Dog / mongrel
Admin. compound:		4R-iloprost
Dose:	[ng/kg/min]	100
Route:		i.v. infusion (T = 6h)
Gender / No. of animals:		F/ 3
Feeding condition:		Not reported
Formulation:		0.9% physiological saline
Duration:	[h]	6.5
Analyte:		Iloprost
Assay:		GC/MS

Time [h]	**Plasma concentration [ng/mL]**		
	No. 1	**No. 2**	**No. 3**
0.00	0.0	0.0	0.0
0.25	1.3	3.6	3.8
0.50	4.4	5.5	4.8
0.75	4.8	5.9	6.1
1.00	5.3	4.3	6.4
2.00	6.0	3.8	5.2
3.00	5.3	3.3	4.7
4.00	4.1	3.3	5.0
5.00	4.0	2.6	4.2
6.00	4.1	2.5	0.85
6.50	0.38	0.22	0.15
AUC [ng·h/mL]	28	21	27

2.6.5.13 薬物動態試験： その他（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.13-3: Pharmacokinetics: Single isomer, Dog (continued)

Location: 4.2.2.7.3
Report no.: 8994

Report title: Investigation of the Biotransformation of Iloprost and Its Diastereoisomers in Dog During a Six-Hour Intravenous Infusion of Each Compound

Species / strain:		Dog / mongrel
Admin. compound:		4S-iloprost
Dose:	[ng/kg/min]	100
Route:		i.v. infusion (T = 6h)
Gender / No. of animals:		F/ 3
Feeding condition:		Not reported
Formulation:		0.9% physiological saline
Duration:	[h]	6.5
Analyte:		Iloprost
Assay:		GC/MS

Time [h]	**Plasma concentration [ng/mL]**		
	No. 1	**No. 2**	**No. 3**
0.00	0.0	0.0	0.0
0.25	0.93	1.8	2.0
0.50	1.3	3.6	4.1
0.75	1.2	2.8	2.7
1.00	1.6	3.0	1.7
2.00	1.1	3.5	1.3
3.00	2.5	2.3	1.7
4.00	1.1	2.2	0.89
5.00	0.10	2.1	1.2
6.00	0.27	2.8	0.85
6.50	0.16	0.21	0.15
AUC [ng·h/mL]	6.9	16	8.9

2.6.5.13 薬物動態試験： その他（続き）

Test article: **Iloprost**

2.6.5.13-3: Pharmacokinetics: Single isomer, Dog (continued) Location: 4.2.2.7.3

Report no.: 8994

Report title: Investigation of the Biotransformation of Iloprost and Its Diastereoisomers in Dog During a Six-Hour Intravenous Infusion of Each Compound

Species / strain:		Dog / mongrel						Dog / mongrel					
Admin. compound:		4R-iloprost						4S-iloprost					
Dose:	[ng/kg/min]	100						100					
Route:		i.v. infusion (T = 6h)						i.v. infusion (T = 6h)					
Gender / No. of animals:		F/ 3						F/ 3					
Feeding condition:		Not reported						Not reported					
Formulation:		0.9% physiological saline											
Duration:	[h]	6.0						6.0					
Analyte:		4R-iloprost, 4S-iloprost						4R-iloprost, 4S-iloprost					
Assay:		HPLC-fluorescence						HPLC-fluorescence					
Time [h]		**Plasma concentration [ng/mL]**						**Plasma concentration [ng/mL]**					
		No. 1		**No. 2**		**No. 3**		**No. 1**		**No. 2**		**No. 3**	
		4R	**4S**	**4R**	**4S**	**4R**	**4S**	**4R**	**4S**	**4R**	**4S**	**4R**	**4S**
2.0		4.9	ND	3.7	ND	7.9	ND	ND	2.5	ND	2.7	ND	1.4
4.0		3.9	ND	4.6	ND	6.2	ND	ND	1.6	ND	2.6	ND	1.0
6.0		4.9	ND	4.3	ND	1.2	ND	ND	NQ	ND	3.1	ND	NQ

ND : not detected
NQ : below LOQ