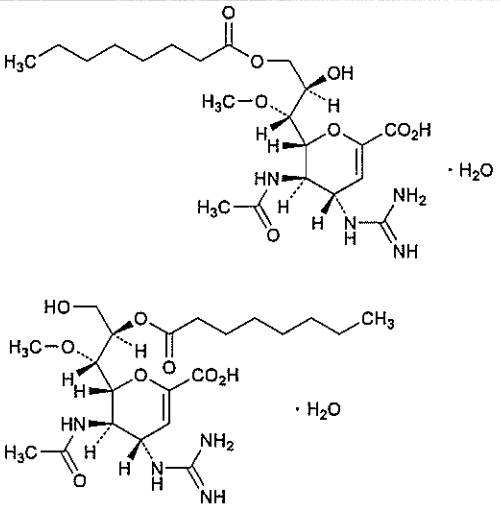
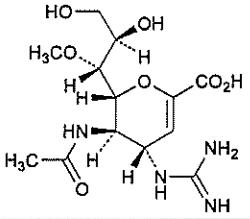
目次

1. まとめ....3
2. 分析法....3
3. 吸収....3
3.1 幼若ラットに反復吸入投与時の曝露量....3
4. 分布....4
5. 代謝....4
6. 排泄....4
7. 薬物動態学的薬物相互作用....4
8. その他の薬物動態試験....4
9. 考察及び結論....4
10. 図表....5

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Tmax	time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

化合物一覧

名称	化学名	構造式
CS-8958 （ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、未変化体）	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*,2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 （ラニナミビル、活性代謝物）	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid	

1. まとめ

本申請にあたり実施した CS-8958 の幼若ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験のサテライト群で、CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 の血漿中濃度を測定した。その結果、血漿中濃度は概ね投与量に依存して増加した。

CS-8958 ネブライザ用吸入剤投与後の非臨床薬物動態は CS-8958 吸入粉末剤の申請時に実施した非臨床薬物動態試験で評価可能と考えられるため、新たな試験は実施しなかった。

2. 分析法

毒性試験での血漿中薬物濃度測定には、吸入剤申請時に使用した測定法の一部を変更し、部分バリデーションを実施した方法（4.2.2.1-1）を使用した。

3. 吸収

3.1 幼若ラットに反復吸入投与時の曝露量

添付資料番号：4.2.3.2-1

方法：幼若ラット（RccHan: WIST、7 日齢、1 群雌雄各 3 例／時点）に生理食塩液で懸濁した CS-8958（[redacted] mg/mL のチロキサポールを含有、[redacted]）を 2、6、及び 20 mg/kg（目標値、無水物換算）の投与量で 1 日 1 回 28 日間反復吸入投与（吸入時間：1 時間）し、投与 1 日目と 28 日目に、投与前（28 日目のみ）、投与終了 5 分後、1、6、及び 23 時間後の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法により測定した。

結果：薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。

CS-8958 の Cmax 及び AUClast は投与 1 日目と 28 日目で概ね用量に依存して増加したが、投与 1 日目の雄では 2 mg/kg 群と 6 mg/kg 群で同程度であった。投与 28 日目の曝露量は投与 1 日目より低かった。投与 1 日目の Tmax は 5 分又は 1 時間であり、投与 28 日目はいずれの投与群でも 5 分であった。CS-8958 の薬物動態パラメータに明確な性差は認められなかった。

R-125489 の Cmax 及び AUClast は投与 1 日目と 28 日目で概ね用量に依存して増加した。投与 28 日目の Cmax は投与 1 日目に比べて高い傾向が見られた。AUClast は投与 1 日目と 28 日目で同程度であった。投与 1 日目の Tmax は 5 分～6 時間とばらつきが見られたが、投与 28 日目はいずれの投与群でも 1 時間であった。R-125489 の薬物動態パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 2.6.4.3-1　幼若ラットに CS-8958 を 4 週間反復吸入投与後の薬物動態パラメータ

投与量（目標値）[a]		2 mg/kg		6 mg/kg		20 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
CS-8958							
Cmax (ng/mL)	Day 1	181 ± 164	91.7 ± 8.6	148 ± 123	396 ± 183	690 ± 402	447 ± 267
	Day 28	73.0 ± 6.6	68.8 ± 10.7	123 ± 32	135[b]	344 ± 111	301 ± 37
Tmax (h)	Day 1	0.083	0.083	0.083	0.083	1.0	1.0
	Day 28	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
AUClast (ng·h/mL)	Day 1	1330	829	1360	1500	5030	4010
	Day 28	166	148	333	343	861	939
R-125489							
Cmax (ng/mL)	Day 1	19.1 ± 15.2	13.3 ± 3.2	26.3 ± 17.0	39.2 ± 19.3	140 ± 12	66.1 ± 63.3
	Day 28	27.3 ± 7.8	30.3 ± 6.2	48.3[b]	71.3 ± 4.6	130 ± 18	166 ± 17
Tmax (h)	Day 1	0.083	1.0	6.0	0.083	6.0	6.0
	Day 28	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
AUClast (ng·h/mL)	Day 1	278	196	495	529	2290	1240
	Day 28	253	317	444	652	1430	2030

CS-8958 は [redacted] mg/mL のチロキサポールを含有する生理食塩液に懸濁して吸入投与した。
薬物動態パラメータは、各採血時点の平均血漿中濃度（N＝3）から算出した。Cmax は平均値±標準偏差。
a: エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した推定投与量は、Day 1 ではそれぞれ 2.21、5.68、及び 19.8 mg/kg、Day 28 ではそれぞれ 2.61、5.63、及び 19.3 mg/kg であった。
b: N＝2 のため標準偏差は算出しなかった。

4.　分布

追加の試験は実施していない。

5.　代謝

追加の試験は実施していない。

6.　排泄

追加の試験は実施していない。

7.　薬物動態学的薬物相互作用

追加の試験は実施していない。

8.　その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

9.　考察及び結論

幼若ラット（7 日齢）に生理食塩液で懸濁した CS-8958（[redacted] mg/mL のチロキサポールを含有）を 4 週間反復吸入投与したとき、CS-8958 は速やかに吸収され、活性代謝物 R-125489 に変換された。CS-8958 及び R-125489 の曝露量は概ね用量に依存して増加した。両化合物の薬

物動態パラメータに明確な性差は認められなかった。これらの結果は、ラットに CS-8958 を経鼻あるいは経気管投与したときの薬物動態や、ラットあるいは幼若ラット（27 日齢）に CS-8958-B20（CS-8958 を 20%含有する乳糖水和物との混合粉末）を吸入投与したときの薬物動態（1.13.1.2.1-2 2.6.4 及び 2.6.7 参照）と概ね類似した結果であった。

10. 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

目次

1. 薬物動態試験：一覧表 2
2. 分析方法及びバリデーション試験 3

1. 薬物動態試験：一覧表

追加の薬物動態試験は実施していない。

幼若ラットの反復吸入毒性試験で薬物濃度測定に使用した分析法の部分バリデーション試験結果を次項に示す。

2. 分析方法及びバリデーション試験

動物種（系統）	ラット（Wistar）	
測定対象	CS-8958	R-125489
試料	血漿	
前処理法	AEBSF 添加、固相抽出	
測定法	LC/MS/MS	
内部標準物質	$^{2}H_3$-CS-8958	$^{2}H_3$-R-125489
定量範囲（ng/mL）	1～1000	1～1000
定量下限（ng/mL）	1	1
日内変動: 真度（%）[a]	93.9～105.0	94.0~101.0
日内変動: 精度（%）[b]	1.3～6.7	0.6~11.0
日間変動: 真度（%）[a]	98.0～99.3	96.6~99.1
日間変動: 精度（%）[b]	2.8～6.7	2.0~9.4
希釈再現性	200 倍希釈	200 倍希釈
安定性 −80°C 凍結融解	 90 日 5 回	 90 日 5 回
資料番号	4.2.2.1-1	
記載箇所	4.2.2.1	

AEBSF: 4-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルフォニルフルオライド
a: 真度（%）＝（測定値）÷ 理論値 × 100
b: 精度（%）＝ 測定値の標準偏差 ÷ 測定値の平均値 × 100