MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

持田製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言 3

2.6.1 緒言

トレプロスチニルはUpjohn社（現Pfizer社）で創製され、United Therapeutics社（米国）により開発されたPGI$_2$誘導体である。トレプロスチニルの化学構造式を図 2.6.1-1に示す。

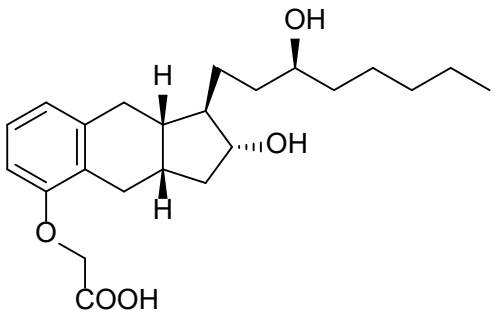


図 2.6.1-1 トレプロスチニルの化学構造式

トレプロスチニルを有効成分とする注射剤は現在30ヵ国以上で肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬として承認されており、国内では持田製薬株式会社が2014年にトレプロスト®注射液として、肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスII、III 及びIV）の効能・効果で製造販売承認を取得している。MD-711はトレプロスチニルを有効成分とする吸入剤であり、米国で肺動脈性肺高血圧症（2009年）および間質性肺疾患（気腫合併肺線維症を含む）に伴う肺高血圧症（2021年）、ならびにイスラエルおよびアルゼンチンで肺動脈性肺高血圧症（それぞれ2010年および2015年）に対する治療薬として承認されている。

MD-711 の国内で予定される効能・効果および用量・用法を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1 MD-711 の効能・効果および用法・用量（案）

効能・効果	用法・用量
肺動脈性肺高血圧症	通常、成人には、1 日 4 回ネブライザを用いて吸入投与する。1 回 3 吸入（トレプロスチニルとして 18μg）から投与を開始し、忍容性を確認しながら、7 日以上の間隔で、1 回 3 吸入ずつ、最大 9 吸入（トレプロスチニルとして 54μg）まで漸増する。3 吸入の増量に対して忍容性に懸念がある場合は、増量幅を 1 又は 2 吸入としてもよい。忍容性がない場合は減量し、1 回最小量は 1 吸入とすること。

MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

持田製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文....4
2.6.2.1 まとめ....4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験....4
2.6.2.1.2 安全性薬理試験....4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験....5
2.6.2.2.1 ウサギ摘出灌流肺の血行動態に及ぼす影響....5
2.6.2.2.2 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ラットの血行動態に及ぼす影響....6
2.6.2.2.3 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ウサギの血行動態に及ぼす影響....7
2.6.2.2.4 モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルに及ぼす影響....8
2.6.2.3 副次的薬理試験....9
2.6.2.4 安全性薬理試験....10
2.6.2.4.1 心血管系に及ぼす影響....10
2.6.2.4.1.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響....10
2.6.2.4.2 呼吸器系に及ぼす影響....12
2.6.2.4.2.1 吸入投与による覚醒ラットの呼吸機能に及ぼす影響....12
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験....12
2.6.2.6 考察および結論....12
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験....12
2.6.2.6.2 安全性薬理試験....12
2.6.2.7 図表....13
2.6.2.8 参考文献一覧....13

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
DEA	Diethanolamine	ジエチルエタノールアミン
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
PGI_2	Prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
QTcV 間隔	Corrected QT interval（Van de Water's formula）	補正 QT 間隔（Van de Water の補正式）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

肺動脈性肺高血圧症は、肺動脈における血管平滑筋の収縮、血管壁構成細胞の増殖および微小血栓の形成に伴う肺動脈の狭窄によって、肺動脈圧および肺血管抵抗が持続的に増加して右心室に圧負荷がかかり、その結果、心拍出量が減少して右心室不全に至る疾患である[1) -7)]。肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管内皮細胞では、血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有するPGI_2やNOの産生が減少していることに加え、血管収縮作用および平滑筋細胞増殖作用を有するエンドセリンの産生が増加していることが報告されている[2) ,6) ,8)]。そのため、血管内皮細胞の機能不全によるこれら因子の不均衡が本症の発症・進展に関与すると考えられている[8)]。

トレプロスチニルは、血中半減期の短いPGI_2を化学的に修飾して安定化した化合物であり、PGI_2と同様に、血管拡張作用および血小板凝集抑制作用により肺動脈の収縮および血栓形成を抑制し、肺動脈圧および肺血管抵抗を低下させることで、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性を示すと考えられている[9)]。本邦において、トレプロスチニルを有効成分とするトレプロスト®注射液が、肺動脈性肺高血圧症を効能・効果として持続皮下投与もしくは持続静脈内投与の用法で承認されている。MD-711はトレプロスチニルを有効成分とする吸入剤であり、携帯型ネブライザを用いることで非侵襲的な投与を可能とし、標的臓器である肺にトレプロスチニルを直接曝露させることでトレプロスト®注射液で発現する全身性有害事象のリスクを軽減することが期待される。

皮下投与および静脈内投与を中心としたトレプロスチニルの薬理試験成績はトレプロスト®注射液の初回申請時に提出済みである。MD-711の開発にあたり、吸入投与による有効性・安全性を評価するための「効力を裏付ける試験」および「安全性薬理試験」を追加で実施した。実施した薬理試験の一覧を2.6.3.1項に示す。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

ウサギ摘出灌流肺にトレプロスチニルを噴霧投与した結果、トロンボキサン類縁化合物により誘発される肺動脈圧の上昇が抑制された。ラットおよびウサギにトレプロスチニルを吸入投与した結果、トロンボキサン類縁化合物により誘発される肺動脈圧および肺血管抵抗の上昇が抑制された。モノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデルにトレプロスチニルを反復吸入投与した結果、生存率の低下が抑制された。

2.6.2.1.2 安全性薬理試験

トレプロスチニルの*in vivo*における心血管系に及ぼす影響評価として、覚醒イヌを用いた皮下投与による試験を初回申請時に提出済みである。一方、吸入投与された薬物は気道や肺胞に付着した後速やかに血液中に吸収されて肺静脈から心臓、全身循環に移行するため[10) ,11)]、皮下投与に比べて心臓への最大曝露量が高くなる可能性が考えられることから、トレプロスチニルの急速静脈内投与による覚醒イヌを用いた心血管系試験を追加した。覚醒下の雌性ビーグル犬にトレプロスチニルを単回静脈内投与した結果、最高用量の200 μg/kg投与において血圧低

下に対する交感神経反射と考えられる血圧上昇および心拍数の高値が認められたものの、心電図パラメータに異常は認められなかった。

トレプロスチニルの呼吸器系に及ぼす影響評価として、覚醒ラットを用いた皮下投与による試験を初回申請時に提出済みである。吸入投与では薬物を肺に直接曝露させることから、トレプロスチニル吸入投与による覚醒ラットを用いた呼吸器系試験を追加した。覚醒下の雄性Sprague-Dawleyラットにトレプロスチニルを単回吸入投与した結果、平均肺到達用量が299.2 μg/kg/日以上で吸入開始後15分以内に呼吸数の減少およびそれに伴う分時換気量の減少が認められ、吸入中は低下したままであったが、投与後24時間にはいずれも回復していた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ウサギ摘出灌流肺の血行動態に及ぼす影響

（資料番号 4.2.1.1.1、参考資料）

ウサギ摘出灌流肺標本において、肺動脈および左心房にカニューレを挿入して左心房圧が1.5 mmHgとなるようKrebs-Henseleit緩衝液で灌流した（灌流速度120 mL/分）。灌流と並行して混合ガス（窒素80.5%、酸素15%、二酸化炭素4.5%）を呼気終末陽圧1 cm H_2Oで換気した。トロンボキサン類縁化合物であるU46619を灌流液中に持続添加（70～160 pmol/kg/分）することで肺動脈圧を約25 mmHgまで上昇させた後、トレプロスチニルを混合ガス中に10分間噴霧（肺内沈着量：75、300および900 ng）して肺動脈圧を測定した。対照群としてトレプロスチニルを噴霧投与しない群を設けた。

結果を図 2.6.2.2.1-1に示す。トレプロスチニルを噴霧投与した結果、U46619により上昇した肺動脈圧が用量の増加に伴って低下し、その効果は噴霧終了後も持続した。

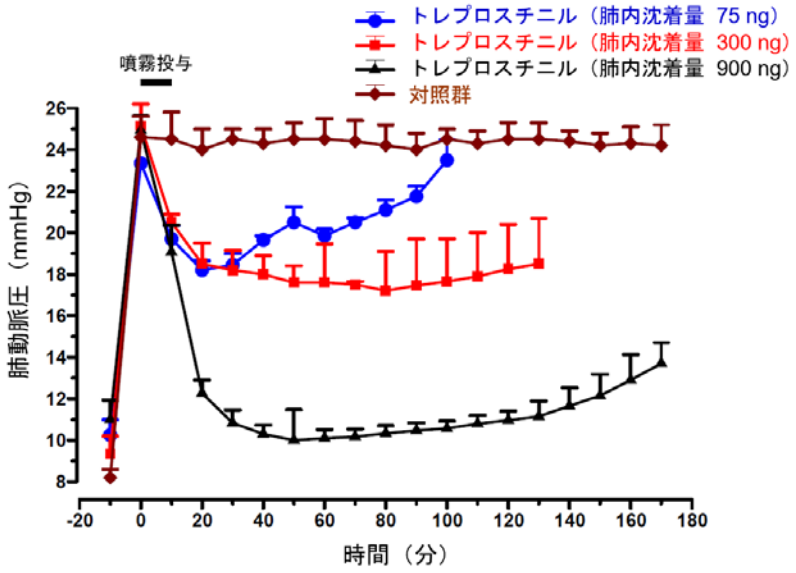


図 2.6.2.2.1-1 ウサギ摘出灌流肺の U46619 誘発肺動脈圧上昇に対するトレプロスチニル噴霧投与の作用

Source：資料番号4.2.1.1.1のFigure 1より作成
結果は、4例以上の平均値および標準誤差で示す。

2.6.2.2.2 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ラットの血行動態に及ぼす影響

（資料番号 4.2.1.1.2、2.6.3.2.1 項、評価資料）

雄性 Sprague-Dawley ラットの肺動脈内に麻酔下で肺動脈圧測定用カニューレを挿入し、テレメーター送信器を腹腔内に埋入固定した。Baseline の肺動脈圧を測定後、トロンボキサン類縁化合物である U44069 を 15 分間持続静脈内投与（2.5 mg/kg/時間）し、U44069 投与中の肺動脈圧を測定した。その後、1.55 mg/mL のトレプロスチニルをエアロゾル化して 9、17 および 55 分間経鼻吸入投与（体重を 300 g と仮定して算出した標的用量：5.26、10.6 および 34.1 μg/kg）し、吸入終了直後および吸入終了 60 分後に U44069 を 15 分間持続静脈内投与して U44069 投与中の肺動脈圧を測定した。なお、トレプロスチニル DEA の経口投与群およびトレプロスチニル DEA 経口とトレプロスチニル吸入の併用投与群を設定し、同様に U44069 投与中の肺動脈圧に及ぼす影響を検討した。

トレプロスチニル吸入投与群の肺動脈圧を図 2.6.2.2.2-1に示す。トレプロスチニル吸入前ではU44069の持続静脈内投与によって肺動脈圧の上昇が認められたが、トレプロスチニル吸入終了直後ではいずれのラットもU44069による肺動脈圧の上昇が抑制された。一方、トレプロスチニル吸入終了60分後には、吸入終了直後と比べて抑制の程度は小さくなった。なお、経口投与および経口と吸入の併用投与においてもU44069による肺動脈圧上昇が抑制され、その抑制の程度は投与方法の間で顕著な差はなかった。

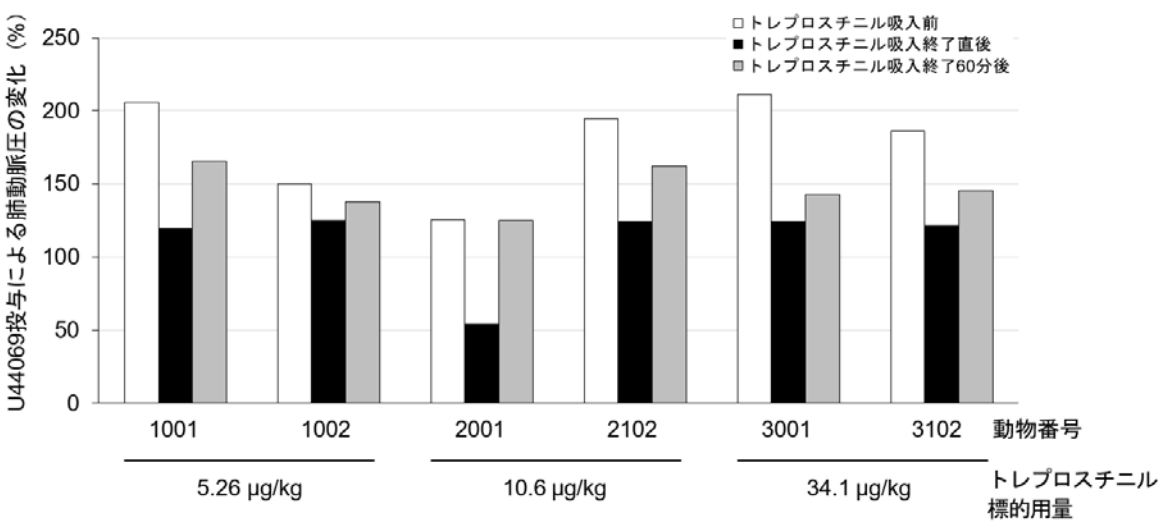


図 2.6.2.2.2-1 ラットの U46619 誘発肺動脈圧上昇に対するトレプロスチニル吸入の作用

Source：資料番号 4.2.1.1.2 の Appendix 3 より作成
各データはBaselineに対する比率（%）で、U44069投与中に認められた最高値を示す。
トレプロスチニルの標的用量は体重を300 gと仮定して算出した。

2.6.2.2.3 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ウサギの血行動態に及ぼす影響

（資料番号 4.2.1.1.1、参考資料）

麻酔下のウサギを吸入酸素濃度0.5、呼吸数40回/分、一回換気量8 mL/kg、二酸化炭素分圧35～45 mmHg、呼気終末陽圧0.5 mmHgの換気条件で人工呼吸し、肺動脈圧および全身血圧測定用のカテーテルを挿入した。トロンボキサン類縁化合物であるU46619を持続静脈内投与（0.5～2 μg/kg/分）して肺動脈圧を約26 mmHgで安定させた後、トレプロスチニルを10分間吸入投与（肺内沈着量：625 ngおよび3125 ng）して肺動脈圧、心拍出量、肺血管抵抗および全身動脈圧を測定した。対照群としてトレプロスチニルを吸入投与しない群を設けた。

結果を図 2.6.2.2.3-1および図 2.6.2.2.3-2に示す。トレプロスチニルを吸入することによって、いずれの用量においてもU46619により上昇した肺動脈圧が速やかに低下し、その効果は吸入終了後も持続した。また、トレプロスチニルの吸入により心拍出量のわずかな増加および肺血管抵抗の低下が認められたが、全身動脈圧への影響は認められなかった。

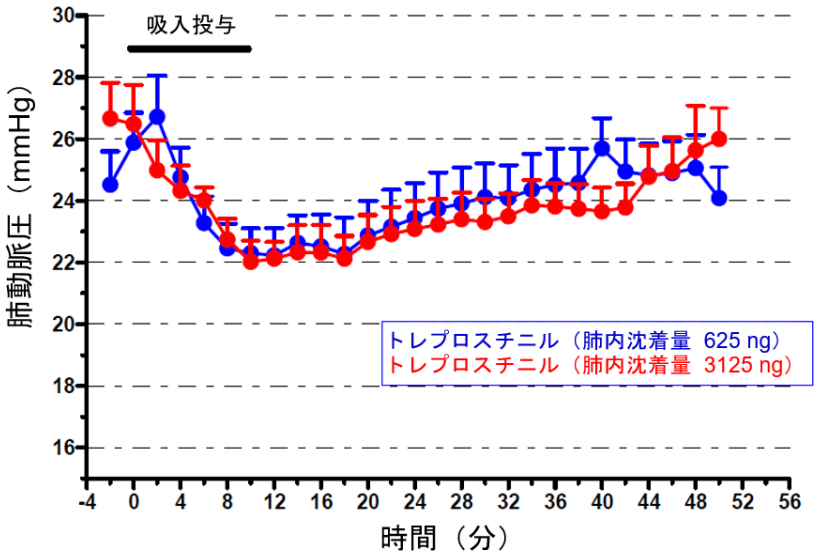


図 2.6.2.2.3-1 ウサギの U46619 誘発肺動脈圧上昇に対するトレプロスチニル吸入の作用

Source：資料番号4.2.1.1.1のFigure 2より作成

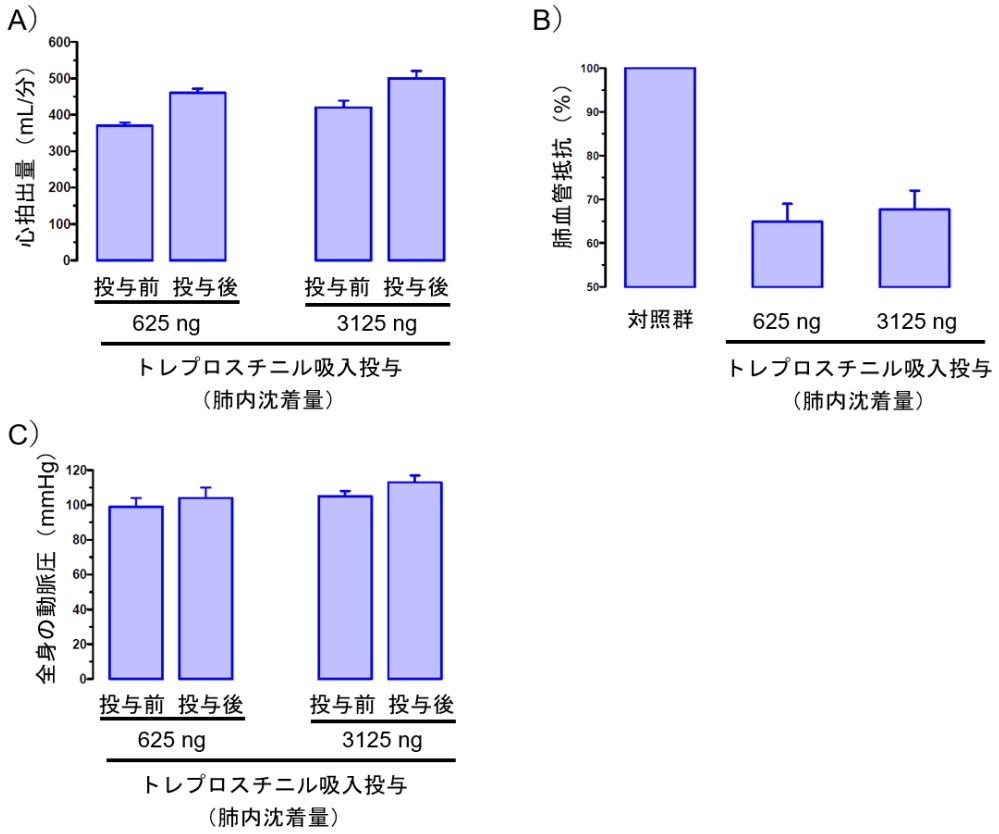


図 2.6.2.2.3-2　ウサギの心拍出量、肺血管抵抗および全身動脈圧に対するトレプロスチニル吸入の作用

Source：資料番号4.2.1.1.1のFigure 4-6より作成
A）トレプロスチニル投与前後の心拍出量、B）対照群およびトレプロスチニル投与群の肺血管抵抗、
C）トレプロスチニル投与前後の全身動脈圧

2.6.2.2.4　モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルに及ぼす影響

（資料番号 4.2.1.1.1、参考資料）

植物アルカロイドの一種であるモノクロタリンは、その単回投与により血管内皮細胞障害、血管炎および肺血管透過性亢進を引き起こし、それに続いて肺血管中膜肥厚によるリモデリング、肺高血圧症および右心肥大を誘発させることから実験的肺高血圧症モデルとして使用されている[12),13)]。ラットにモノクロタリン60～80 mg/kgを単回皮下投与すると、投与後28日以内にこれら症状を誘発し、右心不全や死亡へと進行させることから[13)]、本試験でも同様にモノクロタリンの投与量を60 mg/kgに設定した。ラットにモノクロタリン60 mg/kgもしくは生理食塩水を単回皮下投与し、投与後28日および42日にペントバルビタール麻酔し、吸入酸素濃度0.5、換気回数60回/分、一回換気量10 mL/kg、呼気終末陽圧1.5 cm H_2Oの換気条件の人工呼吸下で右心室収縮期圧を測定し、右心室肥大の指標として左心室および心室中隔に対する右心室の重量比（右心室重量比）を測定した。加えて、モノクロタリン投与後28日からトレプロスチニルを14日間吸入投与（15分/回、12回/日、1回あたりの推定肺内沈着量：約30 ng）し、投与期間中の死亡率を測定した。対照群としてトレプロスチニルを吸入投与しない群を設けた。

生理食塩水を投与したラットの右心室収縮期圧は25 mmHgであったのに対し、モノクロタリンを投与したラットの右心室収縮期圧は、投与後28日に約60 mmHg、投与後42日に約70 mmHgであり、モノクロタリン投与により右心室収縮期圧の上昇が認められた。さらに、モノクロタリン投与前の右心室重量比は0.3であったのに対し、モノクロタリン投与後28日、42日にはそれぞれ0.5、0.7であり、右心室肥大が認められた。モノクロタリン投与後42日までに約40%のラットが死亡したが、モノクロタリン投与後にトレプロスチニルを吸入投与することにより死亡率は約10%に留まった（図 2.6.2.2.4-1）。

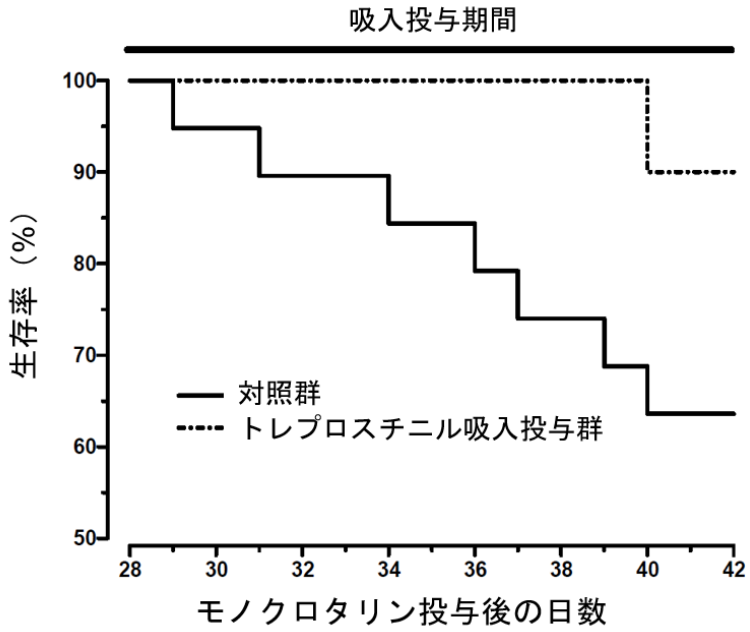


図 2.6.2.2.4-1 モノクロタリン誘発肺高血圧モデルに対するトレプロスチニル吸入の作用

Source：資料番号 4.2.1.1.1 の Figure 8 より作成

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.1.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響

（資料番号 4.2.1.3.1、2.6.3.4.1 項、評価資料）

4例の雌性ビーグル犬に溶媒および吸入用トレプロスチニル製剤（投与量：2、20および200 μg/kg）をラテン方格法（休薬期間3日）で単回急速静脈内投与し、1時間ごとの血圧、心拍数、体温および心電図パラメータ（PR、QRS、RR、QTおよびQTcV間隔）をテレメトリー法で投与後24時間まで測定した。加えて、観察期間を3つに分け（①投与後1-6時間、②投与後7-18時間、③投与後19-24時間）、観察期間ごとの平均値を算出した。

トレプロスチニル投与前の血圧、心拍数、体温および心電図パラメータはすべての群で同程度であった。トレプロスチニル200 μg/kg投与後の観察期間①の平均体温で低下（0.41℃）が認められたものの、変化の程度が小さく持続時間も短かったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。また、トレプロスチニル2、20および200 μg/kg投与後1時間に平均血圧の低下が認められた（図 2.6.2.4.1-1）が、トレプロスチニルの薬理作用によるものと考えられたため、毒性学的意義はないと判断した。一方、トレプロスチニル200 μg/kg投与後2-6時間に平均血圧の上昇が認められており（図 2.6.2.4.1-1）、著しい血圧低下に対する代償性の交感神経反射と考えられた[14)] ものの、過度な変化であったため毒性と判断した。また、トレプロスチニル200 μg/kg投与後1-3時間に心拍数の上昇が認められた（図 2.6.2.4.1-2）が、投与後1時間に認められた血圧低下に起因する代償性の変化と考えられた。

心電図パラメータのうち、QT間隔の変化はいずれのトレプロスチニル投与群でも認められなかった。トレプロスチニル200 μg/kg投与後17-18時間にQTcV間隔の延長、トレプロスチニル2、20および200 μg/kg投与後の観察期間③の平均QTcV間隔で短縮が認められたが、トレプロスチニルに起因する変化ではなく、対照群のばらつきに起因するものと考えられた。加えて、トレプロスチニル200 μg/kg投与後1時間にPR間隔の短縮、トレプロスチニル200 μg/kg投与後1-3時間にRR間隔の短縮がそれぞれ認められたが、これらの変化はトレプロスチニル投与による血圧変化に起因する心拍数上昇の影響[15)] と考えられたため、毒性学的意義はないと判断した。さらに、トレプロスチニル200 μg/kg投与後の観察期間①および②の平均QRS間隔で延長が認められたが、施設の背景データの範囲内であったことから毒性学的意義の乏しい変化と判断した。

以上の結果から、本試験におけるトレプロスチニルの無毒性量は20 μg/kgと推定された。

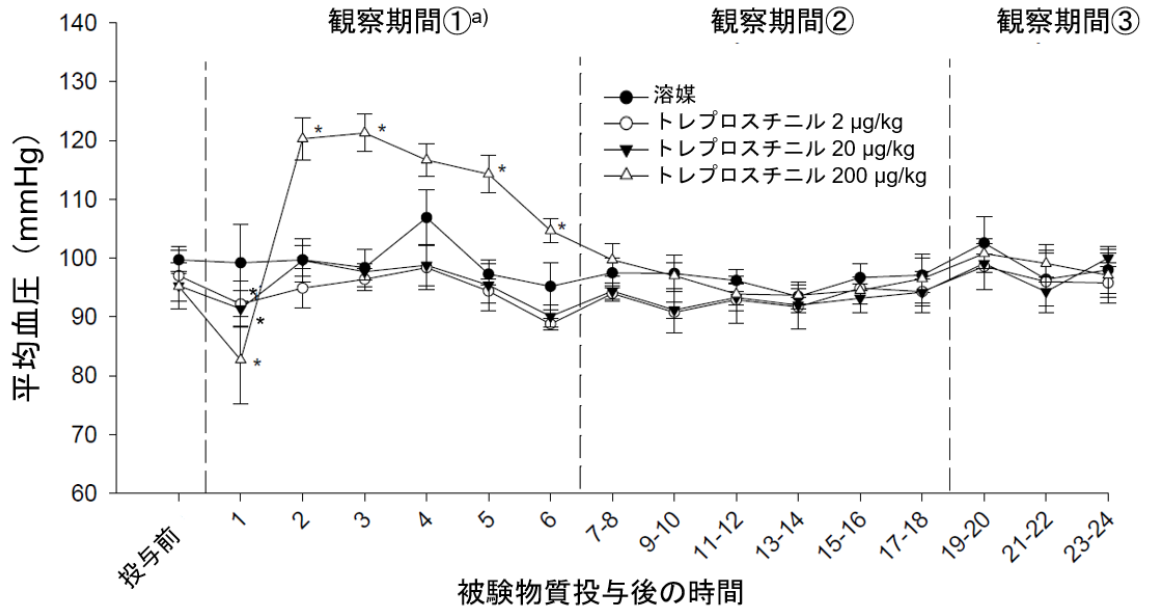


図 2.6.2.4.1-1 トレプロスチニルの覚醒イヌの平均血圧に及ぼす影響

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Figure 4 より作成
結果は 1 群 4 例の平均値および標準誤差で示す。
*： p<0.05 （反復測定共分散分析および傾向検定）
a) トレプロスチニル 200 μg/kg 投与後の観察期間①の平均値で統計学的有意差が認められた（p<0.05、反復測定共分散分析および傾向検定）。

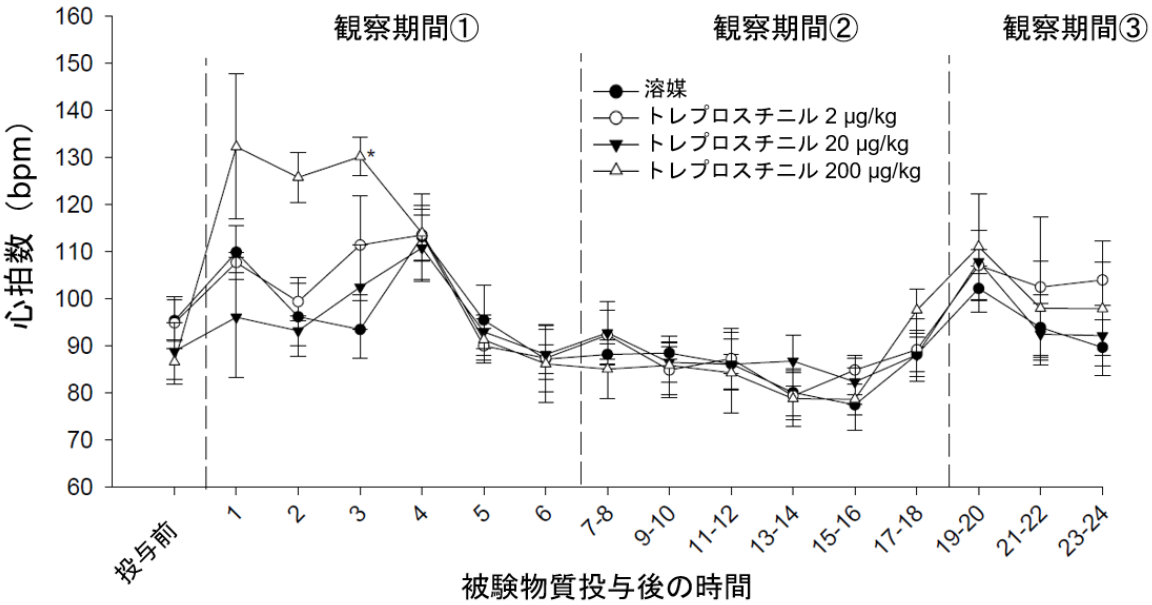


図 2.6.2.4.1-2 トレプロスチニルの覚醒イヌの心拍数に及ぼす影響

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Figure 1 より作成
結果は 1 群 4 例の平均値および標準誤差で示す。
*： p<0.05 （反復測定共分散分析および傾向検定）

2.6.2.4.2 呼吸器系に及ぼす影響

2.6.2.4.2.1 吸入投与による覚醒ラットの呼吸機能に及ぼす影響

（資料番号 4.2.1.3.2、2.6.3.4.2 項、評価資料）

各群6例の雄性Sprague-Dawleyラットに10 mg/mLのトレプロスチニルをエアロゾル化して120分間、180分間および240分間経鼻吸入投与し、吸入前および吸入投与中の呼吸パラメータ（1回換気量、呼吸数および分時換気量）を測定した。対照群として溶媒を240分間経鼻吸入投与する群を設けた。トレプロスチニル吸入後24時間において呼吸パラメータを再度測定し、回復性あるいは遅発性作用を検討した。

トレプロスチニルを120分間、180分間および240分間吸入投与した際の平均肺到達用量は、それぞれ299.2、415.7および568.9 μg/kgであった。トレプロスチニル投与群の1回換気量はいずれの用量においても大きな変化はなく、吸入投与中および吸入後24時間のいずれも対照群と同程度であった。一方、トレプロスチニル投与群の呼吸数および分時換気量は、いずれの用量においても吸入開始後15分以内に対照群より低値を示し、これらの変化は吸入中も持続していた。しかしながら、吸入投与後24時間にはいずれのトレプロスチニル投与群も吸入前と同程度にまで回復しており、対照群とも大きな差は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.6 考察および結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

ウサギ摘出灌流肺、ラットおよびウサギを用いて有効性を評価した結果、トレプロスチニルを噴霧・吸入投与することでトロンボキサン類縁化合物により誘発される肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇が抑制された。また、トレプロスチニルを吸入投与することでモノクロタリン誘発ラット肺高血圧症モデルにおける生存率の減少が抑制された。したがって、吸入投与されたトレプロスチニルはトレプロスト®注射液と同様の作用機序で薬理作用を示すと考えられた。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

覚醒下の雌性ビーグル犬にトレプロスチニルを単回静脈内投与して心血管系に及ぼす影響を評価した結果、最高用量の200 μg/kg投与において血圧低下に対する交感神経反射と考えられる血圧上昇および心拍数の高値が認められた。これらの変化は20 μg/kg以下の投与では認められなかったことから、本試験におけるトレプロスチニルの無毒性量は20 μg/kgと考えられた。

覚醒下の雄性Sprague-Dawleyラットにトレプロスチニルを単回吸入投与して呼吸機能に及ぼす影響を評価した結果、いずれの用量においても呼吸数および分時換気量の減少が吸入開始後15分以内に認められたが、投与後24時間にはいずれも回復していた。これら変化は最低用量（平均肺到達用量：299.2 μg/kg/日）でも認められたことから、本試験における無毒性量を得られなかったが、より低用量を用いた毒性試験では、ラットの呼吸機能に影響が認められなかっ

たときの最高用量は36.9 μg/kg/日であった（2.6.6.9（3）2）項）。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献一覧

1） Rich S. Clinical insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension. Chest. 1998;114:237S-41S.

＜資料番号 4.3.3.1＞

2） Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. Cleve Clin J Med. 2003;70:S2-8.

＜資料番号 4.3.3.2＞

3） Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:13S-24S.

＜資料番号 4.3.3.3＞

4） Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351:1655-65.

＜資料番号 4.3.3.4＞

5） Raiesdana A, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. Ann Med. 2006;38:95-110.

＜資料番号 4.3.3.5＞

6） Jain S, Ventura H, deBoisblanc B. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11:104-9.

＜資料番号 4.3.3.6＞

7） Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. J Mol Cell Cardiol. 2008;44:14-30.

＜資料番号 4.3.3.7＞

8） 堀之内孝宏，真崎雄一，寺田晃士，東恒仁，三輪聡一．肺高血圧症治療薬の最近の進歩：エンドセリンシステムから見た作用機序．日本薬理学雑誌. 2016;148:231-8.

＜資料番号 4.3.3.8＞

9） 齋藤亮，大森庸子．トレプロスチニル（トレプロスト®注射液）の薬理学的特徴および臨床試験成績．日本薬理学雑誌. 2016;147:56-62.

＜資料番号 4.3.3.9＞

10）小栗候二郎．吸入剤の研究開発の進め方―特に吸入剤特有の包括的な評価―．Drug Delivery System. 2005;20:610-9.

＜資料番号 4.3.3.10＞

11）竹内洋文，山本浩充，川島嘉明．吸入剤の粒子設計．粉体工学会誌. 2002;39:108-13.

＜資料番号 4.3.3.11＞

12）五十嵐登．ラットのモノクロタリン誘発による実験的肺高血圧症モデルに対するエリス

ロポエチン投与の有効性. 新潟医学会雑誌. 2008;120:184-93.

＜資料番号 4.3.3.12＞

13）Dignam JP, Scott TE, Kemp-Harper BK, Hobbs AJ. Animal models of pulmonary hypertension: Getting to the heart of the problem. Br J Pharmacol. 2021;1-27. doi: 10.1111/bph.15444.

＜資料番号 4.3.3.13＞

14）Robertson RM, Robertson D. Chapter32 Drugs used for the Treatment of myocardial ischemia. In The Pharmacological Basis Of Therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill: United States of America; 1996. p.759-79.

＜資料番号 4.3.3.14＞

15）Soloviev MV, Hamlin RL, Shellhammer LJ, Barrett RM, Wally RA, Birchmeier PA, et al. Variations in hemodynamic parameters and ECG in healthy conscious freely moving telemetrized beagle dogs. Cardiovascular Toxicology. 2006;6:51-62.

＜資料番号 4.3.3.15＞

MD-711

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験の概要表

持田製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験の概要表....4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表....4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験....5
2.6.3.2.1 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ラットの血行動態に及ぼす影響....5
2.6.3.3 副次的薬理試験....5
2.6.3.4 安全性薬理試験....6
2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響....6
2.6.3.4.2 吸入投与による覚醒ラットの呼吸機能に及ぼす影響....15
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験....17

略号一覧

略語	英語表記	日本語表記
DEA	Diethanolamine	ジエチルエタノールアミン
GLP	Good laboratory practice	安全性に関する非臨床試験の実施の基準
QTcV 間隔	Corrected QT interval（Van de Water’s formula）	補正 QT 間隔（Van de Water の補正式）

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：トレプロスチニル

試験の種類	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号	GLP適用
効力を裏付ける試験					
ウサギ摘出灌流肺の血行動態に及ぼす影響	吸入	[redacted]（ドイツ）	—	4.2.1.1.1（参考資料）	—
トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ウサギの血行動態に及ぼす影響	吸入				
モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルに及ぼす影響	吸入				
トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ラットの血行動態に及ぼす影響	吸入	[redacted]（カナダ）	[redacted]05	4.2.1.1.2	—
安全性薬理試験					
覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響	静脈内	[redacted] a)（米国）	[redacted]583001	4.2.1.3.1	適
覚醒ラットの呼吸機能に及ぼす影響	吸入	[redacted] b)（カナダ）	[redacted]78	4.2.1.3.2	適

a) 現 [redacted]

b) 現 [redacted]

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 トロンボキサン類縁化合物誘発肺高血圧ラットの血行動態に及ぼす影響

資料番号：4.2.1.1.2

被験物質：トレプロスチニル、トレプロスチニル DEA

被験物質		トレプロスチニル						トレプロスチニル DEA						トレプロスチニル、トレプロスチニル DEA					
投与方法		吸入投与						経口投与						吸入と経口の併用投与 [a]					
吸入投与量	被験物質濃度（mg/mL）	1.55						—						1.55					
	吸入濃度（μg/L）	10.9												10.9					
	吸入時間（分）	9		17		55								9					
	標的用量（μg/kg）[b]	5.26		10.6		34.1								5.26					
経口投与量（mg/kg）		—						5		10		15		5		10		15	
動物番号 [c]		1001	1002	2001	2102	3001	3102	1001	1002	2001	2102	3001	3102	1001	1002	2001	2102	3001	3102
U44069 投与による肺動脈圧の変化（%）[d]																			
	被験物質投与前	205.86	149.86	125.82	194.71	211.31	186.51	215.11	158.83	128.65	194.52	235.86	208.97	205.79	151.70	136.71	203.82	181.38	180.62
	被験物質投与直後	119.61	125.05	54.18	124.73	124.52	121.95	—	—	—	—	—	—	122.65	123.95	90.33	117.16	114.10	61.96
	被験物質投与 60 分後	165.72	137.60	125.16	162.33	143.12	145.79	197.47	150.25	90.24	168.39	177.22	112.68	126.01	127.65	115.25	114.90	137.88	103.40
	被験物質投与 120 分後	—	—	—	—	—	—	198.04	142.23	178.86	178.84	180.87	151.42	—	157.02	—	—	—	125.23

Source：資料番号4.2.1.1.2のAppendix 3より作成

a：吸入投与にはトレプロスチニルを使用し、経口投与にはトレプロスチニル DEA を使用した。

b：体重を300 gと仮定して算出した。

c：同一のラットを用いて投与方法ごとに評価を実施し、投与方法を変更する際に2日間の休薬期間を設けた。

d：Baselineに対する比率（%）で、U44069投与中に認められた最高値を示す。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
収縮期血圧（mmHg）					
投与前		139.00 ± 13.610	133.43 ± 16.001	133.81 ± 16.559	135.10 ± 16.609
観察期間①	投与後 1 時間	135.30 ± 20.761	126.04 ± 15.044	127.68 ± 14.369	108.12 ± 19.335 *
	投与後 2 時間	140.46 ± 15.642	131.63 ± 14.140	139.31 ± 15.237	157.89 ± 10.425 *
	投与後 3 時間	139.47 ± 12.733	132.45 ± 10.900	138.23 ± 11.444	160.40 ± 11.557 *
	投与後 4 時間	146.64 ± 17.240	133.53 ± 13.670	137.76 ± 15.509	157.76 ± 12.805
	投与後 5 時間	139.02 ± 12.902	133.89 ± 10.174	137.46 ± 17.910	158.17 ± 13.900 *
	投与後 6 時間	135.88 ± 13.260	129.98 ± 7.892	131.99 ± 13.759	148.75 ± 12.652 *
	Overall [a]	139.46	131.25	135.40	148.52
観察期間②	投与後 7-8 時間	138.98 ± 8.259	133.86 ± 7.588	136.07 ± 11.423	142.05 ± 12.161
	投与後 9-10 時間	139.71 ± 10.853	131.33 ± 10.741	132.42 ± 8.846	138.70 ± 9.334
	投与後 11-12 時間	138.08 ± 9.479	133.53 ± 12.461	135.61 ± 12.148	136.27 ± 10.947
	投与後 13-14 時間	137.51 ± 10.231	133.90 ± 13.558	134.21 ± 9.540	136.51 ± 12.598
	投与後 15-16 時間	141.17 ± 11.321	135.84 ± 14.779	134.85 ± 7.985	137.04 ± 10.166
	投与後 17-18 時間	138.58 ± 14.628	133.98 ± 16.079	134.92 ± 12.173	134.21 ± 16.084
	Overall [a]	139.00	133.74	134.68	137.46
観察期間③	投与後 19-20 時間	140.45 ± 16.999	134.83 ± 17.292	135.90 ± 11.817	137.74 ± 14.549
	投与後 21-22 時間	134.63 ± 18.660	131.74 ± 18.238	132.41 ± 12.493	137.70 ± 15.966
	投与後 23-24 時間	137.80 ± 17.730	132.68 ± 16.714	139.98 ± 8.507	136.44 ± 16.742
	Overall [a]	137.63	133.08	136.09	137.29

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.2 より作成 （続く）
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
拡張期血圧（mmHg）					
投与前		76.958 ± 3.6104	76.779 ± 6.0647	72.333 ± 7.6384	73.038 ± 2.0461
観察期間①	投与後 1 時間	76.938 ± 9.4790	71.248 ± 5.3428	70.796 ± 2.9491 *	67.299 ± 12.5631 *
	投与後 2 時間	77.379 ± 4.7660	72.495 ± 4.5401	76.258 ± 3.2718	96.092 ± 6.8914 *
	投与後 3 時間	74.804 ± 3.6006	73.758 ± 2.8718	72.792 ± 6.2005	94.950 ± 5.4348 *
	投与後 4 時間	82.308 ± 5.2241	77.298 ± 5.7510	74.700 ± 4.8536	90.156 ± 1.9508
	投与後 5 時間	74.796 ± 2.1200	73.550 ± 2.0805	71.658 ± 4.1066	89.363 ± 4.6773 *
	投与後 6 時間	74.217 ± 7.7444	68.567 ± 1.4183	67.433 ± 4.7404	80.471 ± 4.1118
	Overall [a]	76.740	72.819	72.273	86.388 *
観察期間②	投与後 7-8 時間	76.158 ± 5.2651	73.298 ± 1.3654	72.192 ± 4.0318	76.350 ± 5.0641
	投与後 9-10 時間	76.435 ± 6.7844	71.127 ± 4.7316	70.650 ± 4.0892	75.240 ± 4.5903
	投与後 11-12 時間	75.646 ± 4.0921	72.946 ± 6.2523	73.158 ± 5.4533	71.992 ± 4.5481
	投与後 13-14 時間	72.846 ± 4.2992	71.925 ± 6.9065	72.104 ± 5.8462	72.717 ± 3.4514
	投与後 15-16 時間	76.529 ± 5.1241	75.458 ± 6.9364	72.135 ± 7.0124	74.460 ± 6.2349
	投与後 17-18 時間	75.077 ± 4.5338	73.377 ± 4.5749	72.240 ± 2.2782	74.777 ± 4.8793
	Overall [a]	75.449	73.022	72.080	74.256
観察期間③	投与後 19-20 時間	79.127 ± 5.2346	76.014 ± 4.5955	76.094 ± 0.7397	77.788 ± 2.4192
	投与後 21-22 時間	73.885 ± 5.0623	75.233 ± 9.0903	72.006 ± 4.1331	77.050 ± 3.9249
	投与後 23-24 時間	75.060 ± 4.3402	74.200 ± 3.6510	77.248 ± 3.8809	74.536 ± 6.0721
	Overall [a]	76.024	75.149	75.116	76.458

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.3 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

（続く）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
平均血圧（mmHg）					
投与前		99.738 ± 4.6778	97.029 ± 8.5383	95.292 ± 7.7726	95.213 ± 4.9492
観察期間①	投与後 1 時間	99.243 ± 13.0952	92.201 ± 7.7128 *	91.413 ± 6.0176 *	82.662 ± 14.7895 *
	投与後 2 時間	99.725 ± 7.3399	94.891 ± 6.5808	99.621 ± 5.2940	120.35 ± 7.226 *
	投与後 3 時間	98.350 ± 6.3849	96.408 ± 3.7751	97.679 ± 2.7789	121.33 ± 6.341 *
	投与後 4 時間	106.88 ± 9.565	98.372 ± 7.3625	98.817 ± 6.9030	116.68 ± 5.324
	投与後 5 時間	97.329 ± 3.5262	94.433 ± 4.0382	95.400 ± 8.5781	114.33 ± 6.409 *
	投与後 6 時間	95.192 ± 7.9819	88.846 ± 1.9202	90.096 ± 3.8039	104.74 ± 3.997 *
	Overall [a]	99.454	94.192	95.504	110.01 *
観察期間②	投与後 7-8 時間	97.456 ± 5.0843	93.992 ± 2.5086	94.394 ± 2.8292	99.723 ± 5.5381
	投与後 9-10 時間	97.381 ± 6.2386	90.769 ± 6.9603	91.192 ± 2.8730	96.981 ± 4.3920
	投与後 11-12 時間	96.227 ± 3.7627	92.931 ± 7.9434	93.265 ± 4.5197	93.873 ± 3.7560
	投与後 13-14 時間	93.473 ± 2.5712	91.721 ± 7.5508	91.996 ± 2.5406	93.706 ± 4.6692
	投与後 15-16 時間	96.723 ± 4.5406	94.935 ± 8.2518	93.171 ± 4.8016	94.475 ± 4.6233
	投与後 17-18 時間	97.146 ± 5.7663	94.327 ± 7.0823	94.213 ± 4.5850	96.452 ± 8.1733
	Overall [a]	96.401	93.113	93.038	95.868
観察期間③	投与後 19-20 時間	102.56 ± 8.817	98.631 ± 7.7873	99.055 ± 3.1325	100.83 ± 4.997
	投与後 21-22 時間	96.419 ± 8.9084	96.048 ± 10.5478	94.267 ± 4.8427	99.063 ± 6.4793
	投与後 23-24 時間	98.027 ± 7.9730	95.761 ± 6.7855	99.971 ± 3.0628	97.132 ± 7.3393
	Overall [a]	99.001	96.813	97.764	99.007

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.4 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

（続く）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
心拍数（bpm）					
投与前		95.362 ± 8.8514	94.900 ± 10.9529	88.858 ± 12.1598	86.579 ± 9.4321
観察期間①	投与後 1 時間	109.95 ± 11.335	107.73 ± 4.219	96.075 ± 25.5868	132.31 ± 30.773
	投与後 2 時間	96.163 ± 16.7205	99.423 ± 8.0910	93.233 ± 6.1938	125.76 ± 10.627
	投与後 3 時間	93.475 ± 12.2055	111.38 ± 21.041	102.48 ± 17.783	130.20 ± 8.248 *
	投与後 4 時間	113.16 ± 18.154	113.59 ± 10.794	110.83 ± 13.938	113.97 ± 11.826
	投与後 5 時間	95.504 ± 14.8198	90.013 ± 7.3247	93.050 ± 7.2078	91.317 ± 8.7846
	投与後 6 時間	87.238 ± 6.1982	87.421 ± 14.4099	88.213 ± 10.5172	86.200 ± 16.1967
	Overall [a]	99.248	101.59	97.314	113.29
観察期間②	投与後 7-8 時間	88.244 ± 4.5751	92.263 ± 10.3204	92.804 ± 13.3173	85.121 ± 12.3606
	投与後 9-10 時間	88.529 ± 2.8310	84.898 ± 11.5266	86.523 ± 8.6922	85.917 ± 12.3810
	投与後 11-12 時間	86.240 ± 4.2844	87.348 ± 12.9882	86.144 ± 10.7388	84.340 ± 17.2227
	投与後 13-14 時間	80.142 ± 9.9417	79.404 ± 10.0424	86.825 ± 10.8911	78.815 ± 11.8687
	投与後 15-16 時間	77.544 ± 4.2669	84.871 ± 6.1304	82.358 ± 9.7322	78.713 ± 13.1208
	投与後 17-18 時間	88.229 ± 7.4578	89.163 ± 13.1271	88.112 ± 9.1737	97.604 ± 8.8175
	Overall [a]	84.821	86.324	87.128	85.085
観察期間③	投与後 19-20 時間	102.23 ± 9.837	107.07 ± 14.884	107.88 ± 5.247	111.08 ± 22.639
	投与後 21-22 時間	93.873 ± 13.9376	102.52 ± 29.512	92.548 ± 13.0622	98.015 ± 19.7694
	投与後 23-24 時間	89.731 ± 11.8426	104.02 ± 16.829	92.200 ± 12.8370	97.876 ± 19.7213
	Overall [a]	95.278	104.54	97.543	102.32

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.1 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

（続く）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
体温（℃）					
投与前		37.771 ± 0.3630	37.942 ± 0.2989	37.954 ± 0.2562	37.938 ± 0.3789
観察期間①	投与後 1 時間	38.216 ± 0.2476	38.200 ± 0.3022	38.004 ± 0.2536	37.523 ± 0.4772 *
	投与後 2 時間	37.863 ± 0.2204	37.765 ± 0.3020	37.883 ± 0.1881	37.150 ± 0.3577 *
	投与後 3 時間	38.054 ± 0.1294	37.925 ± 0.3586	38.058 ± 0.1984	37.575 ± 0.3513 *
	投与後 4 時間	38.000 ± 0.0782	38.252 ± 0.3062	38.154 ± 0.4448	37.840 ± 0.2782
	投与後 5 時間	37.867 ± 0.2265	38.050 ± 0.3197	38.075 ± 0.2703	37.800 ± 0.0561
	投与後 6 時間	38.054 ± 0.1462	37.896 ± 0.1572	38.108 ± 0.2062	37.717 ± 0.2415 *
	Overall [a]	38.009	38.015	38.047	37.601 *
観察期間②	投与後 7-8 時間	38.052 ± 0.1952	37.952 ± 0.1819	38.002 ± 0.2672	37.952 ± 0.1501
	投与後 9-10 時間	37.996 ± 0.1476	37.838 ± 0.2806	37.931 ± 0.2832	37.988 ± 0.1757
	投与後 11-12 時間	37.981 ± 0.2881	37.921 ± 0.2111	38.008 ± 0.4154	37.983 ± 0.2249
	投与後 13-14 時間	37.971 ± 0.0997	37.902 ± 0.1741	37.938 ± 0.1920	37.923 ± 0.1999
	投与後 15-16 時間	37.831 ± 0.2011	37.854 ± 0.1379	37.902 ± 0.1279	37.748 ± 0.3447
	投与後 17-18 時間	37.606 ± 0.2792	37.654 ± 0.4016	37.750 ± 0.1882	37.554 ± 0.2514
	Overall [a]	37.906	37.853	37.922	37.858
観察期間③	投与後 19-20 時間	38.092 ± 0.2348	37.965 ± 0.3210	37.909 ± 0.4033	38.031 ± 0.4742
	投与後 21-22 時間	38.050 ± 0.2484	38.000 ± 0.5129	37.898 ± 0.4407	37.877 ± 0.4526
	投与後 23-24 時間	37.888 ± 0.3241	37.894 ± 0.3838	37.831 ± 0.2246	37.853 ± 0.3535
	Overall [a]	38.010	37.953	37.879	37.920

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.5 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

（続く）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
心電図パラメータ：PR 間隔（msec）					
投与前		108.7 ± 11.50	110.0 ± 13.17	110.8 ± 12.49	111.8 ± 13.54
観察期間①	投与後 1 時間	108.5 ± 12.64	109.3 ± 13.45	107.2 ± 12.01	98.3 ± 7.26 *
	投与後 2 時間	108.3 ± 13.23	108.0 ± 12.11	108.7 ± 13.70	104.0 ± 14.05
	投与後 3 時間	109.3 ± 13.19	107.2 ± 9.00	106.2 ± 12.97	106.3 ± 12.21
	投与後 4 時間	106.3 ± 12.11	106.1 ± 11.31	108.8 ± 13.33	110.7 ± 15.16
	投与後 5 時間	108.4 ± 13.53	110.2 ± 15.13	110.1 ± 16.03	112.8 ± 15.40
	投与後 6 時間	108.4 ± 13.91	111.6 ± 15.23	111.5 ± 17.29	112.3 ± 15.95
	Overall [a]	108.2	108.7	108.7	107.4
観察期間②	投与後 7-8 時間	105.3 ± 14.25	109.9 ± 15.91	109.7 ± 14.38	113.7 ± 15.85
	投与後 9-10 時間	106.1 ± 14.15	111.8 ± 19.03	108.8 ± 15.10	113.4 ± 17.32
	投与後 11-12 時間	105.6 ± 14.99	109.9 ± 17.71	107.3 ± 15.39	112.6 ± 16.52
	投与後 13-14 時間	106.7 ± 15.40	111.3 ± 19.48	107.5 ± 15.71	111.5 ± 18.60
	投与後 15-16 時間	108.8 ± 15.54	109.8 ± 16.55	109.2 ± 15.18	111.6 ± 16.58
	投与後 17-18 時間	106.2 ± 14.32	109.7 ± 16.11	107.8 ± 15.06	107.5 ± 14.18
	Overall [a]	106.4	110.4	108.4	111.7
観察期間③	投与後 19-20 時間	107.9 ± 11.30	106.5 ± 9.48	107.4 ± 11.46	106.9 ± 9.91
	投与後 21-22 時間	111.5 ± 12.49	107.8 ± 8.27	109.4 ± 11.72	109.6 ± 12.46
	投与後 23-24 時間	110.7 ± 13.69	108.2 ± 11.28	109.4 ± 11.23	109.4 ± 11.83
	Overall [a]	110.0	107.5	108.7	108.7

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.6 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

（続く）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
心電図パラメータ：QRS 間隔（msec）					
投与前		32.1 ± 1.91	32.4 ± 1.83	32.4 ± 1.95	31.7 ± 2.16
観察期間①	投与後 1 時間	31.5 ± 1.96	32.5 ± 1.69	33.0 ± 1.05	34.3 ± 1.99 *[b]
	投与後 2 時間	32.0 ± 1.83	32.5 ± 1.73	33.3 ± 2.04	34.3 ± 2.34 *[b]
	投与後 3 時間	31.6 ± 1.95	32.0 ± 2.31	32.8 ± 1.73	33.8 ± 2.73 *[b]
	投与後 4 時間	31.4 ± 2.15	32.1 ± 1.99	32.3 ± 2.16	31.6 ± 4.15
	投与後 5 時間	32.1 ± 2.15	32.6 ± 2.32	32.1 ± 2.25	32.5 ± 2.57
	投与後 6 時間	31.7 ± 1.76	32.2 ± 3.36	32.3 ± 2.79	31.8 ± 2.40
	Overall [a]	31.7	32.3	32.6	33.1*[b]
観察期間②	投与後 7-8 時間	31.7 ± 1.72	32.5 ± 2.06	32.2 ± 2.10	32.3 ± 2.06
	投与後 9-10 時間	32.0 ± 1.80	32.4 ± 2.48	32.4 ± 2.10	32.4 ± 2.72
	投与後 11-12 時間	31.8 ± 1.71	32.3 ± 2.38	32.3 ± 1.95	32.2 ± 2.41
	投与後 13-14 時間	31.0 ± 2.01	31.9 ± 2.01	31.5 ± 2.38	31.2 ± 2.23
	投与後 15-16 時間	31.6 ± 2.01	32.1 ± 2.24	32.2 ± 1.97	32.0 ± 2.58
	投与後 17-18 時間	31.6 ± 2.14	31.9 ± 2.07	32.2 ± 1.92	32.0 ± 2.36
	Overall [a]	31.6	32.2	32.1	32.0*[b]
観察期間③	投与後 19-20 時間	31.9 ± 1.80	32.1 ± 2.23	32.2 ± 2.47	32.1 ± 2.28
	投与後 21-22 時間	32.0 ± 1.76	32.1 ± 2.72	32.2 ± 2.13	31.9 ± 2.25
	投与後 23-24 時間	32.1 ± 1.74	31.9 ± 2.19	32.0 ± 1.92	32.0 ± 2.46
	Overall [a]	32.0	32.0	32.1	32.0

（続く）

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.7 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
b：試験施設の背景データ（平均値 ± 標準偏差で[redacted] ±[redacted] msec）の範囲内
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
心電図パラメータ：RR 間隔（msec）					
投与前		658.2 ± 42.51	651.2 ± 69.99	699.1 ± 97.86	716.7 ± 86.33
観察期間①	投与後 1 時間	603.6 ± 32.35	583.5 ± 28.09	698.2 ± 138.29	501.7 ± 133.60
	投与後 2 時間	658.8 ± 96.08	625.9 ± 42.44	661.5 ± 50.10	500.7 ± 43.37
	投与後 3 時間	674.5 ± 101.19	574.1 ± 124.38	611.0 ± 113.57	478.6 ± 21.71 *
	投与後 4 時間	585.3 ± 85.90	554.2 ± 51.79	570.3 ± 74.02	538.1 ± 61.43
	投与後 5 時間	659.7 ± 91.95	692.2 ± 60.22	669.2 ± 63.87	686.8 ± 37.22
	投与後 6 時間	719.8 ± 45.35	730.9 ± 105.19	699.6 ± 80.52	728.9 ± 119.53
	Overall [a]	650.3	626.8	651.6	572.4
観察期間②	投与後 7-8 時間	710.3 ± 18.39	692.7 ± 88.43	696.3 ± 74.02	735.5 ± 108.31
	投与後 9-10 時間	721.3 ± 11.48	765.3 ± 135.98	732.0 ± 68.49	735.3 ± 113.90
	投与後 11-12 時間	729.9 ± 17.86	751.8 ± 105.55	737.1 ± 75.16	756.3 ± 145.98
	投与後 13-14 時間	793.4 ± 62.74	787.5 ± 107.25	745.6 ± 86.41	792.7 ± 123.49
	投与後 15-16 時間	819.4 ± 28.75	755.6 ± 46.70	789.6 ± 67.62	828.5 ± 134.81
	投与後 17-18 時間	732.1 ± 59.26	717.6 ± 99.43	716.6 ± 74.96	651.2 ± 67.48
	Overall [a]	751.1	745.1	736.2	749.9
観察期間③	投与後 19-20 時間	619.4 ± 58.18	593.6 ± 91.05	586.5 ± 38.00	558.5 ± 122.52
	投与後 21-22 時間	679.8 ± 93.55	635.2 ± 184.93	678.3 ± 113.27	648.8 ± 122.74
	投与後 23-24 時間	701.0 ± 71.67	619.3 ± 111.35	692.6 ± 93.60	669.7 ± 153.83
	Overall [a]	666.7	616.0	652.5	635.7

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.8 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

（続く）

2.6.3.4.1 静脈内投与による覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.1
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（μg/kg、静脈内投与）		—	2	20	200
例数		4	4	4	4
心電図パラメータ：QTcV 間隔（msec）					
投与前		242.0 ± 11.59	245.1 ± 8.22	242.9 ± 16.89	241.0 ± 10.25
観察期間①	投与後 1 時間	235.7 ± 8.05	244.2 ± 11.99	243.3 ± 21.31	247.2 ± 10.03
	投与後 2 時間	238.7 ± 11.47	242.2 ± 11.10	244.6 ± 14.96	245.5 ± 10.88
	投与後 3 時間	244.3 ± 7.71	238.8 ± 13.79	241.8 ± 8.86	246.6 ± 15.32
	投与後 4 時間	237.9 ± 4.11	237.2 ± 11.35	239.0 ± 13.25	242.5 ± 7.72
	投与後 5 時間	246.0 ± 8.76	242.5 ± 11.07	245.2 ± 12.70	248.3 ± 10.76
	投与後 6 時間	244.4 ± 8.37	242.2 ± 13.02	245.3 ± 11.53	243.3 ± 8.36
	Overall [a]	241.2	241.2	243.2	245.6
観察期間②	投与後 7-8 時間	241.9 ± 7.07	245.0 ± 9.81	239.3 ± 10.16	245.2 ± 9.00
	投与後 9-10 時間	245.7 ± 7.31	243.2 ± 14.42	240.6 ± 14.14	243.8 ± 11.10
	投与後 11-12 時間	245.5 ± 6.51	241.4 ± 11.44	237.4 ± 13.44	241.6 ± 11.63
	投与後 13-14 時間	241.8 ± 5.51	240.6 ± 12.56	236.7 ± 14.15	241.0 ± 12.87
	投与後 15-16 時間	244.5 ± 4.86	243.1 ± 12.13	238.9 ± 17.07	241.4 ± 16.01
	投与後 17-18 時間	238.4 ± 6.31	239.0 ± 11.05	239.9 ± 14.76	245.7 ± 14.04 *
	Overall [a]	243.0	242.0	238.8	243.1
観察期間③	投与後 19-20 時間	244.7 ± 6.54	240.9 ± 8.94	239.2 ± 7.69	241.4 ± 15.92
	投与後 21-22 時間	250.8 ± 4.41	237.9 ± 7.70	243.3 ± 8.92	243.8 ± 12.97
	投与後 23-24 時間	246.5 ± 5.95	242.2 ± 11.72	239.0 ± 6.96	238.6 ± 12.11
	Overall [a]	247.3	240.4 *	240.5 *	241.3 *

Source：資料番号 4.2.1.3.1 の Table 3.10 より作成
結果は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
a：各観察期間の平均値
*：$p < 0.05$（反復測定共分散分析および傾向検定）

2.6.3.4.2 吸入投与による覚醒ラットの呼吸機能に及ぼす影響

資料番号：4.2.1.3.2
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（吸入投与）	被験物質濃度（mg/mL）	—	10	10	10
	吸入濃度（μg/L）	—	50.4	47.1	48.6
	吸入時間（min）	240	120	180	240
平均肺到達用量（μg/kg）		0	299.2	415.7	568.9
例数		6	6	6	6
呼吸数（回/分）					
	投与前	186.8 ± 4.35	176.7 ± 3.02	158.0 ± 9.05	182.3 ± 6.59
	投与後 0-15 分	10.3 ± 6.31	-56.2 ± 8.77 ***	-26.7 ± 11.55 *	-63.0 ± 9.71 ***
	投与後 15-30 分	9.7 ± 5.85	-65.8 ± 9.13 ***	-29.5 ± 11.02 *	-78.0 ± 12.75 ***
	投与後 30-45 分	8.0 ± 7.86	-64.7 ± 12.68 ***	-20.8 ± 11.57	-74.0 ± 12.16 ***
	投与後 45-60 分	11.8 ± 3.55	-67.0 ± 10.62 ***	-24.3 ± 11.71	-67.5 ± 12.99 ***
	投与後 60-75 分	1.8 ± 7.78	-61.3 ± 10.26 ***	-29.8 ± 11.03	-67.8 ± 11.89 ***
	投与後 75-90 分	-0.5 ± 9.20	-57.0 ± 8.54 **	-31.2 ± 9.84	-65.7 ± 12.12 ***
	投与後 90-105 分	-2.2 ± 6.92	-51.7 ± 7.83 **	-28.5 ± 11.06	-61.5 ± 14.51 **
	投与後 105-120 分	6.8 ± 5.26	-49.3 ± 9.54 **	-29.0 ± 9.46	-60.7 ± 15.03 ***
	投与後 120-135 分	-0.8 ± 8.98	NA	-31.7 ± 8.55	-59.8 ± 16.66 **
	投与後 135-150 分	-4.0 ± 8.38	NA	-31.8 ± 8.30	-62.7 ± 16.93 **
	投与後 150-165 分	-6.7 ± 8.26	NA	-32.2 ± 7.57	-61.0 ± 17.02 **
	投与後 165-180 分	-9.8 ± 5.86	NA	-35.3 ± 7.06	-61.0 ± 14.42 **
	投与後 180-195 分	-11.2 ± 7.90	NA	NA	-63.8 ± 15.21 *
	投与後 195-210 分	-4.2 ± 11.09	NA	NA	-62.5 ± 16.80 *
	投与後 210-225 分	-13.5 ± 9.40	NA	NA	-62.0 ± 17.84 *
	投与後 225-240 分	-18.2 ± 10.60	NA	NA	-61.0 ± 17.65
	投与後 24 時間 45-60 分	-4.3 ± 4.69	-0.7 ± 7.87	15.0 ± 10.28	-4.7 ± 7.50

Source：資料番号 4.2.1.3.2 の Table 1 および Table 2 より作成 （続く）
投与前の結果は実測値を示し、投与後の結果は投与前に対する変化量を示す。
結果は 6 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
NA：not applicable
*：$p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.001$ vs.対照群（Dunnett の t 検定）
トレプロスチニル吸入後 24 時間において再度測定した結果、対照群と大きな差は認められなかった。

2.6.3.4.2 吸入投与による覚醒ラットの呼吸機能に及ぼす影響（続き）

資料番号：4.2.1.3.2
被験物質：トレプロスチニル

被験物質		溶媒（対照群）	トレプロスチニル		
投与量（吸入投与）	被験物質濃度（mg/mL）	—	10	10	10
	吸入濃度（μg/L）	—	50.4	47.1	48.6
	吸入時間（min）	240	120	180	240
平均肺到達用量（μg/kg）		0	299.2	415.7	568.9
例数		6	6	6	6
分時換気量（mL/分）					
	投与前	321.0 ± 24.85	288.5 ± 26.00	274.0 ± 32.44	310.8 ± 28.61
	投与後 0-15 分	-1.5 ± 24.40	-72.0 ± 31.17	-100.5 ± 31.11	-143.2 ± 22.53 **
	投与後 15-30 分	-7.2 ± 27.26	-101.2 ± 32.00	-95.0 ± 21.35	-144.7 ± 28.19 **
	投与後 30-45 分	-5.8 ± 27.78	-96.2 ± 26.63	-97.0 ± 23.12	-139.5 ± 32.08 **
	投与後 45-60 分	6.3 ± 21.84	-98.3 ± 27.43 *	-97.3 ± 22.80 *	-118.7 ± 35.62 *
	投与後 60-75 分	-16.5 ± 25.79	-88.0 ± 29.32	-92.7 ± 20.33	-109.0 ± 37.46
	投与後 75-90 分	6.2 ± 28.50	-78.3 ± 30.93	-89.7 ± 27.07	-97.3 ± 42.11
	投与後 90-105 分	-24.2 ± 44.52	-73.2 ± 29.78	-80.0 ± 29.28	-86.5 ± 44.79
	投与後 105-120 分	9.5 ± 26.68	-59.2 ± 23.69	-73.0 ± 32.76	-83.5 ± 45.76
	投与後 120-135 分	27.5 ± 31.81	NA	-67.0 ± 30.90	-79.5 ± 47.58
	投与後 135-150 分	22.7 ± 32.97	NA	-71.2 ± 33.17	-85.7 ± 46.28
	投与後 150-165 分	30.0 ± 35.47	NA	-78.3 ± 34.93	-85.5 ± 44.00
	投与後 165-180 分	28.3 ± 28.52	NA	-83.3 ± 33.35	-89.8 ± 41.99
	投与後 180-195 分	46.2 ± 31.49	NA	NA	-99.0 ± 40.37 *
	投与後 195-210 分	69.5 ± 36.34	NA	NA	-100 ± 42.43 *
	投与後 210-225 分	55.8 ± 32.13	NA	NA	-102.7 ± 41.04 *
	投与後 225-240 分	29.0 ± 32.39	NA	NA	-106.3 ± 39.76 *
	投与後 24 時間 45-60 分	-37.0 ± 26.48	18.2 ± 27.22	37.8 ± 40.69	-25.8 ± 32.23

Source：資料番号 4.2.1.3.2 の Table 1 および Table 2 より作成
投与前の結果は実測値を示し、投与後の結果は投与前に対する変化量を示す。
結果は 6 例の平均値 ± 標準誤差を示す。
NA：not applicable
*：$p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ vs.対照群（Dunnett の t 検定）
トレプロスチニル吸入後 24 時間において再度測定した結果、対照群と大きな差は認められなかった。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。