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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

持田製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.1.1 吸収 5
2.6.4.1.2 代謝 5
2.6.4.1.3 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 定量分析法 6
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.3.1 ラット単回吸入投与 6
2.6.4.3.2 ラット単回および 7 日間反復吸入投与（トキシコキネティクス） 7
2.6.4.3.3 ラット 13 週間反復吸入投与（トキシコキネティクス） 7
2.6.4.3.4 ラット 13 週間反復吸入投与（がん原性用量設定）（トキシコキネティクス） 7
2.6.4.3.5 イヌ 7 日間反復吸入投与（トキシコキネティクス） 8
2.6.4.3.6 イヌ 13 週間反復吸入投与（トキシコキネティクス） 8
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝 8
2.6.4.5.1 *In vitro* におけるヒト肝・肺ミクロソームおよび S9 による代謝比較 8
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.7.1 *In vitro* におけるシルデナフィルおよびボセンタンとの相互作用 9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9 考察及び結論 10
2.6.4.10 図表 11

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	無限大時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable point	測定可能なポイントまでの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
CL/F	Apparent total clearance in the case of non-intravenous administration	静脈内以外に投与したときの見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DEA	Diethanolamine	ジエタノールアミン
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRE	Treprostinil	トレプロスチニル
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
UDPGA	Uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

トレプロスチニルの吸入剤である MD-711 の開発にあたり、新たに評価した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4.1-1 に示した。

吸収については、毒性試験で使用した動物種であるラットおよびイヌに吸入投与したときの薬物動態を評価した。ラットにトレプロスチニルを単回吸入投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度推移、ならびに、ラットおよびイヌに 7 日間または 13 週間反復吸入投与したトキシコキネティクス試験における血漿中トレプロスチニル濃度推移を検討した。

代謝については、肺におけるトレプロスチニルの代謝を肝での代謝と比較するため、ヒト肺および肝ミクロソームまたは S9 を用い、*in vitro* でトレプロスチニルの代謝を検討した。

薬物動態学的薬物相互作用については、ヒト初代培養肝細胞を用いて、肺動脈性肺高血圧症治療薬として承認されているシルデナフィルおよびボセンタンとの相互作用を *in vitro* で検討した。シルデナフィル、ボセンタンおよびトレプロスチニル DEA の CYP2C8、2C9、2C19 および 3A4 の酵素活性に対する誘導能を評価し、またシルデナフィルおよびボセンタンの代謝に対するトレプロスチニル DEA の影響とトレプロスチニル DEA の代謝に対するシルデナフィルおよびボセンタンの影響を評価した。

表 2.6.4.1-1 薬物動態試験一覧表

試験の種類/試験系			投与量または添加量	
吸収	血漿中未変化体濃度		肺到達率	トレプロスチニル吸入投与量[a]
	ラット 雌雄	単回吸入投与	100%[b]	0.42、3.11、6.29、6.8、20.6、70.3 µg/kg
		単回および 7 日間反復吸入投与	8%	65、193、333、1009 µg/kg（単回） 289、415、528 µg/kg/日（7 日間反復）
		13 週間反復吸入投与	8%	7.0、66.6、463.5 µg/kg/日
		13 週間反復吸入投与（がん原性用量設定）	10%	2.60、5.26、10.6、34.1、77.1、237.0 µg/kg/日
	イヌ 雌雄	7 日間反復吸入投与	55～65%	530、860、2990→2280[c] µg/kg/日
		13 週間反復吸入投与	55～60%	107.3、322.1、1557.9 µg/kg/日
代謝	代謝比較			
	ヒト肝・肺ミクロソーム/S9、*in vitro*		トレプロスチニル：1、10 µmol/L	
その他	薬物動態学的薬物相互作用（酵素誘導、他剤の代謝に対する影響）			
	ヒト初代培養肝細胞、*in vitro*		トレプロスチニル DEA：1、25 ng/mL（トレプロスチニルとして）	

a：推定肺到達用量の雌雄平均値
b：肺到達率による換算実施せず
c：投与 4 日に投与量変更

2.6.4.1.1 吸収

トレプロスチニルをラットに単回吸入投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度推移、ならびに、ラットまたはイヌに単回または 7 日間もしくは 13 週間反復吸入投与したトキシコキネティクス試験における血漿中トレプロスチニルの濃度推移を検討した。

トレプロスチニルをラットに単回吸入投与したときの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$は、投与量の増加に伴って上昇し、薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。t_{max} が吸入投与終了時またはその直後に観察されたことから、トレプロスチニルは吸入投与後速やかに吸収されることが示唆された。

トレプロスチニルをラットに 7 日間反復吸入投与したときの AUC_{0-t} は投与量の増加に伴って上昇した。7 日間反復投与による蓄積性はほとんど認められず、薬物動態パラメータに明らかな性差も認められなかった。

トレプロスチニルをラットに 13 週間反復吸入投与した試験および 13 週間反復吸入投与によるがん原性用量設定試験では、用量増加に伴い雄ラットの AUC_{0-t} は雌ラットより大きく上昇し、体内動態に性差があることが示唆された。

トレプロスチニルをイヌに 7 日間反復吸入投与したときの AUC_{0-t} は投与量の増加に伴って上昇し、C_{max} は単位時間当たりの投与量と関連していた。また、13 週間反復吸入投与したときの AUC_{0-t} および C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。反復投与による薬物の蓄積は認められず、イヌではラットで認められた体内動態の性差は認められなかった。

2.6.4.1.2 代謝

トレプロスチニルは、*in vitro* で NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下でヒト肝ミクロソームにより 60 分までにほぼ代謝された。また、NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下でのヒト肝 S9 による 60 分までの代謝は、ヒト肝ミクロソームと比較して小さいものであった。ヒト肺ミクロソームまたは S9 によるトレプロスチニルの代謝は、NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下で 60 分まで観察されなかった。これらの *in vitro* データから、*in vivo* におけるトレプロスチニルの肺での被代謝活性は、肝に比べて極めて低いことが示唆された。

2.6.4.1.3 薬物動態学的薬物相互作用

トレプロスチニル DEA は、明らかな薬物代謝誘導能を示さなかった。ヒト肝細胞によるシルデナフィルおよびボセンタンの代謝は、トレプロスチニル DEA による影響を受けなかった。同様に、トレプロスチニル DEA の代謝も、シルデナフィルおよびボセンタンによる影響を受けなかった。したがって、トレプロスチニル DEA とシルデナフィルまたはボセンタンの間で薬物動態学的相互作用が生じ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 定量分析法

（資料番号 4.2.2.1.1、4.2.2.1.2、4.2.2.1.3、4.2.2.1.4、2.6.5.2.2 項、参考資料）

ラットおよびイヌの血漿中トレプロスチニル濃度の定量には、LC-MS/MS 法を用いた。血漿に一定量の内標準物質（[redacted]または[redacted]）を添加し、[redacted]により[redacted]抽出または[redacted]処理した後、LC-MS/MS にて定量した。ラットおよびイヌ血漿中トレプロスチニルの定量下限濃度は、0.025～0.05 ng/mL とした。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラット単回吸入投与

（資料番号 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、2.6.5.3.1 項、2.6.5.3.2 項、評価資料）

雌雄ラット（雌雄各 12 例/群）にトレプロスチニル 0.42、3.11、6.29、6.8、20.6 および 70.3 μg/kg を吸入時間 15 または 27 分で単回吸入投与したときの、血漿中トレプロスチニル濃度推移を示した（図 2.6.4.3.1-1）。なお、投与量は肺到達率 100%として算出した値を示した。

血漿中トレプロスチニル濃度は大部分の投与群で投与終了時に C_{max} に達し、トレプロスチニルは吸入投与後速やかに吸収されることが示唆された。$t_{1/2}$ は 3.11 μg/kg 投与群で 7.3 分と極端に短くなっているが、これは消失相の測定データが不十分なため、分布相の半減期になっていると考えられる。したがって、最低用量とこの用量を除けば、$t_{1/2}$ は多くの群で 50～80 分であり、投与量に関係なくほぼ一定であった。C_{max} および $AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴って上昇し、薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。

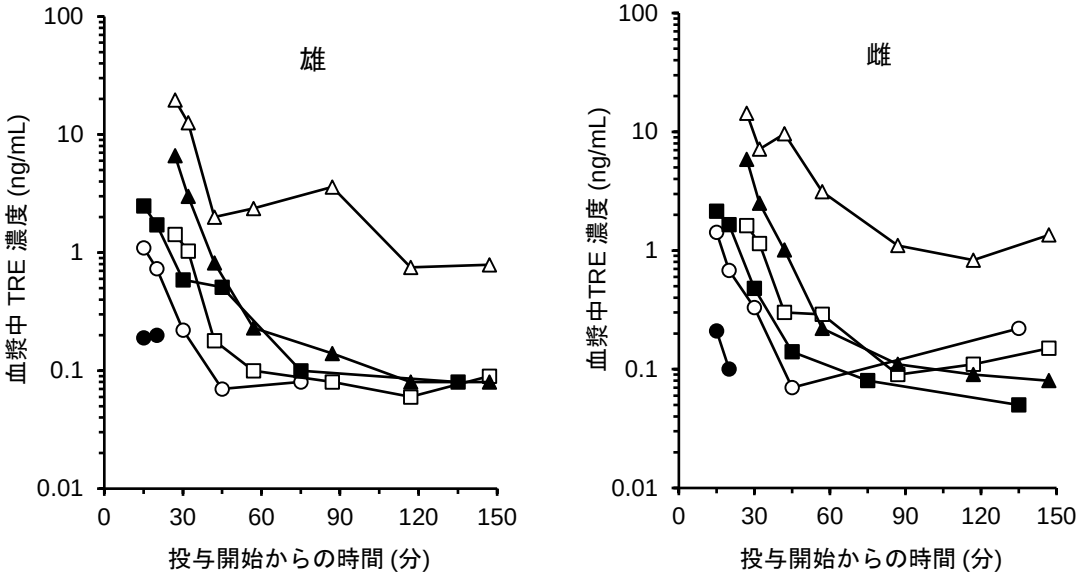


図 2.6.4.3.1-1 雌雄ラットに単回吸入投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度推移

●：0.42 μg/kg ○：3.11 μg/kg ■：6.29 μg/kg □：6.8 μg/kg ▲：20.6 μg/kg △：70.3 μg/kg

（添付資料 4.2.2.2.1 の Appendix 5 Figure 2 および 4.2.2.2.2 の Figure 2 を改変して示した。）

2.6.4.3.2 ラット単回および 7 日間反復吸入投与（トキシコキネティクス）

（資料番号 4.2.3.1.1、2.6.5.3.3 項、2.6.5.4.1 項、評価資料）

雌雄ラット（雌雄各 9 例/群）にトレプロスチニル 65、193、333 および 1009 µg/kg を吸入時間 120 または 360 分で単回吸入投与したとき、また 289、415 および 528 µg/kg/日を吸入時間 120～240 分で 7 日間反復吸入投与したときの投与初日および 7 日の血漿中トレプロスチニル濃度推移を検討した。

トレプロスチニル単回投与後の血漿中トレプロスチニル濃度は、投与量の増加に伴って上昇した。$t_{1/2}$ は投与量に関係なく、およそ 30～60 分であった。薬物動態パラメータには明らかな性差は認められなかった。

トレプロスチニル 7 日間反復吸入投与後の $AUC_{0\text{-}t}$ は投与量（吸入時間）の増加に伴って上昇したが、C_{max} は投与量によらずほぼ一定であり、吸入時間を変えて用量を調節したためと考えられた。C_{max} は吸入投与終了時またはその直後に観察された。$t_{1/2}$ は単回投与時の値に近く、全投与群を通じて、その多くは 30～50 分の範囲であった。投与初日および 7 日の血漿中トレプロスチニル濃度より、7 日間反復投与による薬物の蓄積は起こらないことが示唆された。また、薬物動態パラメータには明らかな性差は認められなかった。

2.6.4.3.3 ラット 13 週間反復吸入投与（トキシコキネティクス）

（資料番号 4.2.3.2.1、2.6.5.4.2 項、評価資料）

雌雄ラット（雌雄各 9 例/群）にトレプロスチニル 7.0、66.6 および 463.5 µg/kg/日を吸入時間 20～225 分で 13 週間反復吸入投与したときの、投与初日、30 日および 80 日の血漿中トレプロスチニル濃度推移を検討した。

血漿中トレプロスチニル濃度は、雌雄いずれも投与量の増加に伴って上昇したが、投与量の増加は吸入濃度を上げることと吸入時間を延ばすことで実施したため、C_{max} は必ずしも投与量に比例して上昇しなかった。$AUC_{0\text{-}t}$ は、低用量および中用量群では投与期間および性により明らかな差異は認められなかったが、雄の高用量群では大きく上昇し、性差が認められた。$t_{1/2}$ は投与量、性および投与期間に関係なく、ほとんどが 20～50 分の範囲であった。

2.6.4.3.4 ラット 13 週間反復吸入投与（がん原性用量設定）（トキシコキネティクス）

（資料番号 4.2.3.4.1.1、2.6.5.4.3 項、評価資料）

雌雄ラット（雌雄各 12 例/群、最低用量は雄 10 例/群、雌 9 例/群）にトレプロスチニル 2.60、5.26、10.6、34.1、77.1 および 237.0 µg/kg/日を吸入時間 55 分で 13 週間反復吸入投与したときの、投与初日および 91 日の血漿中トレプロスチニル濃度推移を検討した。

血漿中トレプロスチニル濃度は、ほぼすべての群で吸入投与終了時に最高濃度が観察された。C_{max} および $AUC_{0\text{-}t}$ は雌雄ともに投与量の増加に伴って上昇したが、最高用量では雌と比較して雄で大きく上昇し、体内動態に性差があることが示唆された。$t_{1/2}$ は投与量、性および投与期間に関係なく、およそ 30～60 分の範囲であった。

2.6.4.3.5 イヌ 7 日間反復吸入投与（トキシコキネティクス）

（資料番号 4.2.3.1.2、2.6.5.4.4 項、評価資料）

雌雄イヌ（雌雄各 2 例/群）にトレプロスチニル 530、860 および 2990/2280 µg/kg/日（投与 4 日目に投与量変更）を吸入時間 15～60 分で 7 日間反復吸入投与したときの、投与初日および 7 日の血漿中トレプロスチニル濃度推移を検討した。

血漿中トレプロスチニル濃度は、大部分の群で吸入投与終了時付近に最高濃度が観察された。$AUC_{0\text{-}t}$ および C_{max} は投与量の増加とともに上昇したが、中用量から高用量へは同じ吸入濃度で吸入時間を延ばすことで投与量を上げたため、C_{max} の上昇は用量比ほどではなかった。$t_{1/2}$ は投与量、投与速度、性または投与期間に関係なく、20～40 分の範囲であった。C_{max} および $AUC_{0\text{-}t}$ の値は、投与初日と比較して投与 7 日でわずかに大きくなる傾向が認められた。また、血漿中トレプロスチニルの薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

2.6.4.3.6 イヌ 13 週間反復吸入投与（トキシコキネティクス）

（資料番号 4.2.3.2.2、2.6.5.4.5 項、評価資料）

雌雄イヌ（雌雄各 3 例/群、最高用量は雌雄各 5 例/群）にトレプロスチニル 107.3、322.1 および 1557.9 µg/kg/日を吸入時間 6～30 分で 13 週間反復吸入投与したときの、投与初日、6 週（38 日）および 13 週（88 日）の血漿中トレプロスチニル濃度推移を検討した。

血漿中トレプロスチニル濃度は、大部分の群で吸入投与終了時またはその直後に最高濃度が観察された。$AUC_{0\text{-}t}$ および C_{max} は投与量の増加とともに上昇した。$t_{1/2}$ はおよそ 20～30 分で、投与量、吸入時間、性または投与期間とは関係なかった。$AUC_{0\text{-}t}$ は投与初日から 6 週で上昇が認められたが、6 週から 13 週ではさらに上昇することなく、同程度かまたは低下した。また、血漿中トレプロスチニルの薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

2.6.4.4 分布

該当する試験は実施していない。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* におけるヒト肝・肺ミクロソームおよび S9 による代謝比較

（資料番号 4.2.2.4.1、2.6.5.10.1 項、評価資料）

トレプロスチニル（最終濃度 1 および 10 µmol/L）を NADPH（最終濃度 1 mmol/L）存在下、あるいは NADPH（最終濃度 1 mmol/L）と UDPGA（最終濃度 2 mmol/L）存在下で、ヒト肝・肺ミクロソームまたは S9（最終濃度 1 mg/mL）とインキュベートし、トレプロスチニルの *in vitro* における代謝を検討した。なお、前者では NADPH 非存在下、後者では NADPH および UDPGA 非存在下における代謝をコントロールとした。

トレプロスチニルは、NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下でヒト肝ミクロソームにより 60 分までにほぼ代謝された。また、NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下でのヒト肝 S9 による 60 分までの代謝は、ヒト肝ミクロソームと比較して小さいものであ

った。ヒト肺ミクロソームまたは S9 によるトレプロスチニルの代謝は、NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下で 60 分まで観察されなかった。これらの *in vitro* データから、*in vivo* におけるトレプロスチニルの肺での被代謝活性は肝に比べて極めて低いことが示唆された。

2.6.4.6 排泄

該当する試験は実施していない。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 *In vitro* におけるシルデナフィルおよびボセンタンとの相互作用

（資料番号 4.2.2.6.1、2.6.5.15.1 項、2.6.5.15.2 項、評価資料）

3 例のヒト初代培養肝細胞を用いて、シルデナフィル（500 ng/mL）、ボセンタン（2000 ng/mL）およびトレプロスチニル DEA（1 および 25 ng/mL、トレプロスチニルとして換算）の CYP2C8、2C9、2C19 および 3A4 の酵素活性に対する誘導能を検討し、リファンピシン（陽性対照、50 µmol/L）の作用と比較した。さらに、シルデナフィルおよびボセンタンの代謝に対するトレプロスチニル DEA の影響とトレプロスチニル DEA の代謝に対するシルデナフィルおよびボセンタンの影響を検討した。

CYP2C8、2C9、2C19 および 3A4 活性についてリファンピシンによる誘導が認められた。トレプロスチニル DEA により CYP2C19 の 3 例中 1 例で軽度の活性増加が認められたものの、CYP2C8、2C9、2C19 および 3A4 活性の明らかな誘導作用は認められなかった。

肝細胞によるシルデナフィルおよびボセンタンの代謝は、トレプロスチニル DEA による影響を受けなかった。同様に、トレプロスチニル DEA の代謝も、シルデナフィルおよびボセンタンによる影響を受けなかった。したがって、トレプロスチニル DEA とシルデナフィルまたはボセンタンとの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

（1）吸収

血漿中トレプロスチニルの t_{max} はいずれの試験においても、そのほとんどは吸入投与終了時またはその直後に観察されることから、トレプロスチニルは吸入投与後速やかに吸収されることが示唆された。また、$t_{1/2}$ は動物種、性、投与量および投与期間（単回または反復）に係らず、その多くはおよそ 20～60 分の範囲であった。

トレプロスチニルをラットに単回吸入投与したときの C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴って上昇し、薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった（2.6.4.3.1 項）。

トレプロスチニルをラットに 7 日間反復吸入投与したときの AUC_{0-t} も投与量の増加に従って上昇したが、C_{max} は投与量によらず比較的一定であった。これは、本試験では濃度が同程度の吸入薬液を、吸入時間を変えることで投与量を調節したためと考えられた。投与初日と 7 日の血漿中トレプロスチニル濃度の推移に顕著な差は見られず、7 日間反復投与による蓄積性はほとんど認められなかった。また、薬物動態パラメータに明らかな性差も認められなかった（2.6.4.3.2 項）。

トレプロスチニルのラット 13 週間吸入投与毒性試験（2.6.4.3.3 項）および 13 週間吸入投与がん原性用量設定試験（以下、がん原性用量設定試験、2.6.4.3.4 項）では、雄ラットの高用量で AUC_{0-t} が大きく上昇し、体内動態に性差があることが示唆された。トレプロスチニルをラットに 13 週間静脈内持続投与および 26 週間皮下持続投与した際に、投与量が増加すると血漿中トレプロスチニル濃度が雌より雄で高くなる傾向が認められており、血漿中の代謝物濃度に性差が存在することが推察されていること、および *in vitro* でラット肝細胞により生成した代謝物の生成比が雌雄で異なること（初回申請時資料）から、ラットにおける体内動態の性差は代謝の性差に起因していると考えられた。

トレプロスチニルをイヌに 7 日間反復吸入投与したときの AUC_{0-t} および C_{max} は投与量の増加に伴って上昇したが、中用量から高用量へは同じ吸入濃度で吸入時間を延ばすことで投与量を上げたため、C_{max} の上昇は用量比ほどではなかった（2.6.4.3.5 項）。

また、13 週間反復吸入投与したときの AUC_{0-t} および C_{max} も投与量の増加に伴って上昇した。反復投与による薬物の蓄積は認められず、イヌにおいてはラットで認められた体内動態の性差は認められなかった（2.6.4.3.6 項）。

（2）代謝

ヒト肺ミクロソームまたは S9 によるトレプロスチニルの代謝は、NADPH 存在下または NADPH と UDPGA 存在下で観察されなかった。これらの *in vitro* データから、*in vivo* におけるトレプロスチニルの肺での被代謝活性は肝に比べて極めて低いことが示唆された。トレプロスチニルは肺でほとんど代謝されないことから、肝での代謝が主であり、吸入投与時に生成する代謝物は注射剤投与時と同様であると推察された（2.6.4.5.1 項）。

（3）薬物動態学的薬物相互作用

トレプロスチニル DEA は、明らかな薬物代謝誘導能を示さなかった。ヒト肝細胞によるシルデナフィルおよびボセンタンの代謝は、トレプロスチニル DEA による影響を受けなかった。同様に、トレプロスチニル DEA の代謝も、シルデナフィル、ボセンタンおよびリファンピシンによる影響を受けなかった。したがって、トレプロスチニル DEA とシルデナフィルまたはボセンタンの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.6.4.7.1 項)。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

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

2.6.5 薬物動態試験の概要表

持田製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 4
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 4
2.6.5.2 分析法およびバリデーション試験 5
2.6.5.2.1 バリデーション試験一覧 5
2.6.5.2.2 LC-MS/MS 法 6
2.6.5.3 薬物動態試験: 単回投与後の吸収 7
2.6.5.3.1 ラット単回投与（1） 7
2.6.5.3.2 ラット単回投与（2） 8
2.6.5.3.3 ラット単回投与（3） 9
2.6.5.4 薬物動態試験: 反復投与後の吸収 10
2.6.5.4.1 ラット反復投与（1） 10
2.6.5.4.2 ラット反復投与（2） 11
2.6.5.4.3 ラット反復投与（3） 12
2.6.5.4.4 イヌ反復投与（1） 13
2.6.5.4.5 イヌ反復投与（2） 14
2.6.5.5 薬物動態試験: 分布 15
2.6.5.6 薬物動態試験: たん白結合 15
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 15
2.6.5.8 薬物動態試験: その他の分布試験 15
2.6.5.9 薬物動態試験: *in vivo* における代謝 15
2.6.5.10 薬物動態試験: *in vitro* における代謝 16
2.6.5.10.1 ヒト肝・肺ミクロソームおよび S9 分画による代謝比較 16
2.6.5.11 薬物動態試験: 推定代謝経路 17
2.6.5.12 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導/阻害 17
2.6.5.13 薬物動態試験: 排泄 17
2.6.5.14 薬物動態試験: 胆汁中排泄 17
2.6.5.15 薬物動態試験: 薬物相互作用 18
2.6.5.15.1 各種 CYP 活性に対する影響 18
2.6.5.15.2 他剤の代謝に対する影響 19
2.6.5.16 薬物動態試験: その他 20

略号一覧

略語	英語表記	日本語表記
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	無限大時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable point	測定可能なポイントまでの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
CL/F	Apparent total clearance in the case of non-intravenous administration	静脈内以外に投与したときの見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DEA	Diethanolamine	ジエタノールアミン
GSD	Geometric standard deviation	幾何標準偏差
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MMAD	Mass median aerodynamic diameter	空気動力学的質量中央値
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRE	Toreprostinil	トレプロスチニル
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
UDPGA	Uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸

2.6.5 薬物動態試験の概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	被験物質	添付資料番号
単回投与時の吸収	ラット	吸入	[redacted]a	[redacted]51	トレプロスチニル	4.2.2.2.1
		吸入	[redacted]a	[redacted]86	トレプロスチニル	4.2.2.2.2
		吸入	[redacted]b [redacted]a	[redacted]54	トレプロスチニル	4.2.3.1.1
反復投与時の吸収	ラット	7 日間吸入	[redacted]b [redacted]a	[redacted]54	トレプロスチニル	4.2.3.1.1
		13 週間吸入	[redacted]b [redacted]a	[redacted]56	トレプロスチニル	4.2.3.2.1
		13 週間吸入	[redacted]c	[redacted]02	トレプロスチニル	4.2.3.4.1.1
	イヌ	7 日間吸入	[redacted]b [redacted]a	[redacted]55	トレプロスチニル	4.2.3.1.2
		13 週間吸入	[redacted]b [redacted]a	[redacted]57	トレプロスチニル	4.2.3.2.2
代謝	ヒト	*in vitro* （肝・肺ミクロソーム、S9）	[redacted]d	[redacted]88	トレプロスチニル	4.2.2.4.1
薬物相互作用	ヒト	*in vitro* （初代培養肝細胞）	[redacted]d	[redacted]24	トレプロスチニル DEA	4.2.2.6.1

a：現[redacted]；米国
b：現[redacted]；カナダ
c：施設閉鎖
d：現[redacted]；米国

2.6.5.2 分析法およびバリデーション試験

2.6.5.2.1 バリデーション試験一覧

手法	検体	試験番号	実施施設	各定量分析法を用いた試験の添付資料番号	添付資料番号
LC-MS/MS	ラット血漿	[redacted]15C	[redacted][a]	4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.3.1.1、4.2.3.2.1	4.2.2.1.1[c]
		[redacted]22	[redacted][b]	4.2.3.4.1.1	4.2.2.1.2[c]
		[redacted]04	[redacted][b]	4.2.3.4.1.1	4.2.2.1.3[c]
	イヌ血漿	[redacted]15B	[redacted][a]	4.2.3.1.2、4.2.3.2.2	4.2.2.1.4[c]

a：現[redacted]；米国

b：施設閉鎖

c：参考資料

2.6.5.2.2 LC-MS/MS 法

動物種／試料		ラット血漿			イヌ血漿
測定対象物質		トレプロスチニル			トレプロスチニル
添付資料番号		4.2.2.1.1 [a]	4.2.2.1.2 [a]	4.2.2.1.3 [a]	4.2.2.1.4 [a]
試料量（μL）		100	75	75	200
内標準物質		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
定量範囲（ng/mL）		0.05～50	0.025～15	0.025～15	0.05～50
特異性（夾雑ピーク）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
直線性（相関係数、 r^2）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
測定内再現性	真度（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	精度（%CV）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
測定間再現性	真度（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	精度（%CV）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マトリックスファクター（%CV）		―	[redacted]	[redacted]	―
キャリーオーバー		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
希釈の妥当性	真度（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	精度（%CV）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
短期保存安定性		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
長期保存安定性		[redacted]	[redacted] [b]	[redacted] [b]	[redacted]
凍結融解安定性		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
前処理後試料中安定性		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

真度は理論値に対する相対値で示した。 ―：実施せず

a：参考資料

b：同一試験の結果、添付資料 4.2.2.1.3 に記載

2.6.5.3 薬物動態試験: 単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 ラット単回投与（1）

被験物質：トレプロスチニル
添付資料：4.2.2.2.1
試験番号：[redacted]51

動物種／系統	ラット／Crl:CD (SD)					
投与方法／投与形態	単回吸入投与／エアロゾル					
投与量（μg/kg） [a]	0.42		3.11		6.29	
吸気中薬物濃度（μg/L）	0.05		0.33		0.67	
吸入時間（min）	15					
MMAD（μm）± GSD	1.0 ± 1.59		1.0 ± 1.61		1.0 ± 1.61	
性別／動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
給餌	非絶食					
採血時間	吸入前、吸入終了時、吸入終了後 5、15、30、60、90 および 120 分					
試料	血漿					
定量法	LC-MS/MS					
測定対象物質	トレプロスチニル					
薬物動態パラメータ：平均血漿中濃度推移から得られた値を示した。						
C_{max} (ng/mL)	0.202	0.205	1.10	1.42	2.49	2.14
t_{max} (min)	20	15	15	15	15	15
$t_{1/2}$ (min)	NC	NC	7.3	7.3	65.8	34.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	NC	NC	0.376	0.651	1.12	0.877
CL/F (mL/h/kg)	NC	NC	8588	4959	5820	7434

NC：Not Calculated
a：次式で算出した値を投与量として示した。　投与量=吸気中薬物濃度×体重補正した分時換気量×吸入時間×肺到達率（100%）÷体重

2.6.5.3.2 ラット単回投与（2）

被験物質：トレプロスチニル

添付資料：4.2.2.2.2

試験番号：[redacted]86

動物種／系統	ラット／Crl:CD (SD)					
投与方法／投与形態	単回吸入投与／エアロゾル					
投与量（μg/kg）[a]	6.8		20.6		70.3	
吸気中薬物濃度（μg/L）	0.40		1.17		4.10	
吸入時間（min）	27					
MMAD（μm）± GSD	1.2 ± 1.61		1.1 ± 1.72		0.9 ± 1.79	
性別／動物数	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12	雄／12	雌／12
給餌	非絶食					
採血時間	吸入前、吸入終了時、吸入終了後 5、15、30、75 および 105 分					
試料	血漿					
定量法	LC-MS/MS					
測定対象物質	トレプロスチニル					
薬物動態パラメータ：平均血漿中濃度推移から得られた値を示した。						
C_{max} (ng/mL)	1.43	1.62	6.64	5.85	19.63	14.28
t_{max} (min)	27	27	27	27	27	27
$t_{1/2}$ (min)	112.2	81.6	52.8	66.0	59.4	74.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	0.93	1.17	2.63	2.42	11.62	11.57
CL/F (mL/h/kg)	7522	6018	7783	8472	6193	6219

a：次式で算出した値を投与量として示した。　投与量＝吸気中薬物濃度×体重補正した分時換気量×吸入時間×肺到達率（100%）÷体重

2.6.5.3.3 ラット単回投与（3）

被験物質：トレプロスチニル

添付資料：4.2.3.1.1

試験番号：[redacted]54

動物種／系統	ラット／CD® IGS							
投与方法／投与形態	単回吸入投与／エアロゾル							
投与量（μg/kg）[a]	65		193		333		1009	
吸気中薬物濃度（μg/L）	10		10		52		53	
吸入時間（min）	120		360		120		360	
性別／動物数	雄／9	雌／9	雄／9	雌／9	雄／9	雌／9	雄／9	雌／9
給餌	非絶食							
採血時間	吸入終了時、吸入終了後 5、15、30、60、90 および 120 分							
試料	血漿							
定量法	LC-MS/MS							
測定対象物質	トレプロスチニル							
薬物動態パラメータ：平均血漿中濃度推移から得られた値を示した。								
C_{max} (ng/mL)	49.9	35.8	56.9	50.4	283.7	266.3	437.0	463.3
$t_{1/2}$ (min)	27.2	41.5	36.2	36.8	35.7	46.1	65.7	54.0
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) [b]	22.6	25.6	39.3	42.2	108	98.9	264	256

a：次式で算出した値を投与量（雌雄平均肺到達用量）として示した。　投与量＝吸気中薬物濃度×体重補正した分時換気量×吸入時間×肺到達率（8%）÷体重

b：$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) = $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·min/mL)÷60

2.6.5.4 薬物動態試験: 反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 ラット反復投与（1）

被験物質：トレプロスチニル
添付資料：4.2.3.1.1
試験番号：[redacted]54

動物種／系統	ラット／CD® IGS					
投与方法／期間／形態	反復吸入投与／7 日間／エアロゾル					
投与量（μg/kg/日）[a]	289		415		528	
吸気中薬物濃度（μg/L）	47		45		43	
吸入時間（min）	120		180		240	
MMAD（μm）± GSD	2.0 ± 1.9		1.9 ± 1.9		2.0 ± 1.8	
性別／動物数	雄／9	雌／9	雄／9	雌／9	雄／21	雌／9
採血時間	投与初日および 7 日目の吸入終了時、吸入終了後 5、15、30、60、90 および 120 分 528 μg/kg/日投与群では投与 7 日の吸入開始後 15、30 および 60 分にも採血した。					
試料	血漿					
定量法	LC-MS/MS					
測定対象物質	トレプロスチニル					
薬物動態パラメータ：平均血漿中濃度推移から得られた値を示した。（投与初日/ 7 日）						
C_{max} (ng/mL)	287.5 / 167.0	159.7 / 247.3	339.7 / 239.3	158.4 / 166.7	126.7 / 244.4	213.0 / 295.3
t_{max} (min)	120 / 125	120 / 120	180 / 180	185 / 185	245 / 30	240 / 240
$t_{1/2}$ (min)	43.0 / 35.5	36.6 / 26.8	42.2 / 40.4	40.0 / 33.3	88.1 / 43.7	49.9 / 39.6
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) [b]	366 / 220	228 / 323	646 / 485	320 / 348	327 / 896	530 / 752
CL/F (mL/h/kg) [c]	780 / 1260	1260 / 900	720 / 780	1440 / 1140	1200 /720	900 / 840

a：次式で算出した値を実投与量（雌雄平均肺到達用量）として示した。　投与量＝吸気中薬物濃度×体重補正した分時換気量×吸入時間×肺到達率（8%）÷体重

b：$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) = $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·min/mL)÷60

c：CL/F (mL/h/kg) = CL/F (ml/min/kg)×60

2.6.5.4.2 ラット反復投与（2）

被験物質：トレプロスチニル

添付資料：4.2.3.2.1

試験番号：[redacted]56

動物種／系統	ラット／Crl: CD® (SD) IGS BR					
投与方法／期間／形態	反復吸入投与／13 週間／エアロゾル					
投与量（μg/kg/日）[a]	7.0		66.6		463.5	
吸気中薬物濃度（μg/L）	7.1		44.0		40.3	
吸入時間（min）	20		30		225	
MMAD（μm）± GSD	2.0 ± 2.1		1.4 ± 2.0		1.6 ± 2.0	
性別／動物数	雄／9	雌／9	雄／9	雌／9	雄／9	雌／9
採血時間	投与初日、30 日および 80 日の吸入終了時、吸入終了後 5、15、30、75 および 105 分					
試料	血漿					
定量法	LC-MS/MS					
測定対象物質	トレプロスチニル					
薬物動態パラメータ：平均血漿中濃度推移から得られた値を示した。（投与初日 / 30 日 / 80 日）						
C_{max} (ng/mL)	13.3 / 23.0 / 15.7	10.8 / 19.1 / 26.8	131.4 / 158.4 / 121.5	107.1 / 104.2 / 78.6	185.0 / 279.0 / 563.7	266.3 / 169.0 / 212.0
t_{max} (min)	20 / 20 / 20	20 / 20 / 20	30 / 30 / 30	30 / 30 / 30	225 / 225/ 225	225 / 225 / 225
$t_{1/2}$ (min)	54.6 / 36.2 / 39.4	56.3 / 29.9 / 30.8	27.7 / 21.5 / 20.1	34.3 / 33.2 / 40.8	99.6 / 42.1 / 69.3	84.2 / 31.1 / 43.2
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) [b]	5.40 / 8.72 / 5.92	4.88 / 7.18 / 9.75	63.5 / 75.9 / 67.9	45.6 / 47.2 / 40.0	460 / 615 / 1195	608 / 433 / 505
CL/F (mL/h/kg) [c]	1128 / 744 / 1086	1332 / 978 / 732	984/ 840 / 936	1446 / 1428 / 1638	954 / 804 / 414	804 / 1212 / 1026

a：次式で算出した値を実投与量（雌雄平均肺到達用量）として示した。　投与量＝吸気中薬物濃度×体重補正した分時換気量×吸入時間×肺到達率（8%）÷体重

b：$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) = $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·min/mL)÷60

c：CL/F (mL/h/kg) = CL/F (ml/min/kg)×60

2.6.5.4.3 ラット反復投与（3）

被験物質：トレプロスチニル
添付資料：4.2.3.4.1.1
試験番号：[redacted]02

動物種／系統	ラット／Crl: CD® (SD) IGS BR					
投与方法／期間／形態	反復吸入投与／13 週間／エアロゾル					
投与量（μg/kg/日）[a]	2.60	5.26	10.6	34.1	77.1	237.0
吸気中薬物濃度（μg/L）	0.76	1.53	3.10	9.91	22.52	69.01
吸入時間（min）	55					
MMAD（μm）± GSD	1.0 ± 1.95	0.9 ± 1.97	0.9 ± 2.06	0.8 ± 2.00	0.9 ± 2.00	1.2 ± 2.12
性別／動物数	雄／10、雌／9	雄／12、雌／12	雄／12、雌／12	雄／12、雌／12	雄／12、雌／12	雄／12、雌／12
採血時間	投与初日および 91 日の投与前、吸入終了時、吸入終了後 6、15、30、60、90 および 120 分 2.60μg/kg/日投与群は、吸入終了後 90 および 120 分は採血せず					
試料	血漿					
定量法	LC-MS/MS					
測定対象物質	トレプロスチニル					
薬物動態パラメータ：平均血漿中濃度推移から得られた値を示した。（投与初日 / 91 日）						
C_{max} (ng/mL)	雄： 3.52 / 5.62 雌： 2.47 / 5.01	雄： 3.38 / 13.1 雌： 4.42 / 10.3	雄： 12.9 / 19.8 雌： 7.32 / 19.1	雄： 41.6 / 58.3 雌： 40.4 / 73.7	雄： 85.0 / 150 雌： 89.1 / 95.0	雄： 702 / 758 雌： 413 / 298
t_{max} (min)	雄： 55 / 55 雌： 55 / 55	雄： 55 / 55 雌： 55 / 55	雄： 55 / 55 雌： 55 / 55	雄： 55 / 55 雌： 55 / 55	雄： 55 / 55 雌： 55 / 61	雄： 55 / 55 雌： 55 / 55
$t_{1/2}$ (min)	雄： 18.7 / 13.8 雌： 17.4 / 16.6	雄： 32.2 / 38.5 雌： 28.1 / 41.0	雄： 56.7 / 63.7 雌： 56.7 / - [c]	雄： 43.1 / 39.5 雌： 47.2 / 37.9	雄： - [c] / 26.9 雌： 35.4 / 37.9	雄： 115 / 35.9 雌： 25.0 / 38.1
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	雄： 2.24 / 3.66 雌： 1.72 /3.49	雄： 2.36 / 8.57 雌： 3.03 / 7.06	雄： 8.05 / 13.4 雌： 5.48 / 14.8	雄： 27.2 / 50.2 雌： 27.9 / 53.4	雄： 71.1 / 105 雌： 70.1 / 86.4	雄： 454 / 506 雌： 294 / 240
CL/F (mL/h/kg) [b]	雄： 1142 / 705 雌： 1473 / 734	雄： 2200 / 608 雌： 1693 / 734	雄： 1292 / 684 雌： 1775 / - [c]	雄： 1230 / 676 雌： 1169 / 649	雄： - [c] / 733 雌： 1081 / 878	雄： 487 / 466 雌： 799 / 1011

a：次式で算出した値を実投与量（雌雄平均肺到達用量）として示した。 投与量＝吸気中薬物濃度×体重補正した分時換気量×吸入時間×肺到達率（10%）÷体重

b：CL/F (mL/h/kg) = CL/F (L/h/kg)×1000

c：最終相のデータポイント不足のため算出不能

2.6.5.4.4 イヌ反復投与（1）

被験物資：トレプロスチニル
添付資料：4.2.3.1.2
試験番号：[redacted]55

動物種／系統		イヌ／Beagle					
投与方法／期間／形態		反復吸入投与／7 日間／エアロゾル					
投与量（μg/kg/日）[a]		530		860		2990→2280 [b]	
吸気中薬物濃度（μg/L）		29		198		198	
吸入時間（min）		60		15		60→45 [b]	
肺到達率（%）		65		55		55	
MMAD（μm）± GSD		1.9 ± 2.5		1.6 ± 2.6		1.6 ± 2.6	
性別／動物数		雄／2	雌／2	雄／2	雌／2	雄／2	雌／2
採血時間	投与中	吸入開始後 30 および 45 分		吸入開始後 5 および 10 分		投与初日：吸入開始後 30 および 45 分 投与 7 日：吸入開始後 15 および 30 分	
	投与前後	吸入開始前、吸入終了時、吸入終了後 5、15、30、75 および 105 分					
試料		血漿					
定量法		LC-MS/MS					
測定対象物質		トレプロスチニル					
薬物動態パラメータ：2 例の平均値を示した。（投与初日 / 7 日）							
C_{max} (ng/mL)		75.2 / 82.7	41.0 / 53.8	364.0 / 335.5	493.0 / 629.0	425.0 / 395.0	742.5 / 615.0
t_{max} (min)		52.5 / 45.0	97.5 / 52.5	15.0 / 15.0	12.5 / 15.0	52.5 / 60.0	60.0 / 52.5
$t_{1/2}$ (min)		25.2 / 28.3	31.0 / 34.0	21.9 / 21.9	34.5 / 39.8	26.7 / 24.1	20.9 / 32.9
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) [c]		67.2 / 78.2	53.8 / 51.4	194 / 179	200 / 242	526 / 413	819 / 519
CL/F (mL/h/kg) [d]		7740 / 6660	11760 / 9900	4320 / 4680	4020 /6000	5700 / 5520	3660 / 4440

a：次式で算出した値を実投与量（雌雄平均肺到達用量）として示した。　投与量＝吸気中薬物濃度×分時換気量×吸入時間×肺到達率÷体重
b：投与 4 日目に変更した。　c：$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) = $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·min/mL)÷60　d：CL/F (mL/h/kg) = CL/F (ml/min/kg)×60

2.6.5.4.5 イヌ反復投与（2）

被験物資：トレプロスチニル
添付資料：4.2.3.2.2
試験番号：[redacted]57

動物種／系統		イヌ／Beagle					
投与方法／期間／形態		反復吸入投与／13 週間／エアロゾル					
投与量（μg/kg/日）[a]		107.3		322.1		1557.9	
吸気中薬物濃度（μg/L）		25.0		224		224	
吸入時間（min）		15		6		30	
肺到達率（%）		60		55		55	
MMAD（μm）± GSD		1.7 ± 2.2		1.6 ± 2.9		1.6 ± 2.9	
性別／動物数		雄／3	雌／3	雄／3	雌／3	雄／5	雌／5
採血時間	投与中	吸入開始後 5 および 10 分		吸入開始後 3 分		吸入開始後 15 および 25 分	
	投与前後	吸入前、吸入終了時、吸入終了後 5、15、30、75 および 105 分					
試料		血漿					
定量法		LC-MS/MS					
測定対象物質		トレプロスチニル					
薬物動態パラメータ：各群の平均値を示した。（投与初日 / 6 週（38 日）/ 13 週（88 日））							
C_{max} (ng/mL)		31.8/58.8/44.6	18.8/65.0/54.5	143.6/523.7/346.7	143.3/340.0/337.7	627.4/1326.8/1706.4	622.2/1494.0/1169.5
t_{max} (min)		15.0/15.0/15.0	15.0/15.0/16.7	9.3/6.0/7.7	9.3/7.7/6.7	29.0/30.0/30.0	28.0/30.0/30.0
$t_{1/2}$ (min)		19.3/19.2/18.0	17.9/21.3/20.5	20.3/18.5/21.0	24.8/23.9/25.5	20.9/21.0/21.0	20.9/21.7/22.8
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) [b]		14.7/19.0/18.8	10.1/21.7/21.2	57.7/111/82.0	57.4/93.6/80.8	509/647/531	476/665/412
CL/F (mL/h/kg) [c]		6480/4740/4980	12780/6060/6300	5760/2940/3780	5940/4320/4080	3600/2760/3720	3600/2580/3840

a：次式で算出した値を投与量（雌雄平均肺到達用量）として示した。　投与量＝吸気中薬物濃度×分時換気量×吸入時間×肺到達率÷体重

b：$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL) = $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·min/mL)÷60

c：CL/F (mL/h/kg) = CL/F (mL/min/kg)×60

2.6.5.5 薬物動態試験: 分布

該当資料なし

2.6.5.6 薬物動態試験: たん白結合

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.5.8 薬物動態試験: その他の分布試験

該当資料なし

2.6.5.9 薬物動態試験: *in vivo* における代謝

該当資料なし

2.6.5.10 薬物動態試験: *in vitro* における代謝

2.6.5.10.1 ヒト肝・肺ミクロソームおよび S9 分画による代謝比較

被験物資：トレプロスチニル
添付資料：4.2.2.4.1
試験番号：[redacted]88

分画	コファクター	最終濃度 (μmol/L)	未変化体残存率 (%)
肝ミクロソーム	NADPH	1	13.3
		10	18.4
	NADPH+UDPGA	1	17.6
		10	22.7
肝 S9	NADPH	1	49.3
		10	67.8
	NADPH+UDPGA	1	79.7
		10	85.2
肺ミクロソーム	NADPH	1	104
		10	98.8
	NADPH+UDPGA	1	99.8
		10	100
肺 S9	NADPH	1	100
		10	94.9
	NADPH+UDPGA	1	101
		10	115

n=3
反応時間：60 分
コファクター非存在下のインキュベートをコントロール（残存率 100%）とした。

2.6.5.11 薬物動態試験: 推定代謝経路

該当資料なし

2.6.5.12 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導/阻害

該当資料なし

2.6.5.13 薬物動態試験: 排泄

該当資料なし

2.6.5.14 薬物動態試験: 胆汁中排泄

該当資料なし

2.6.5.15 薬物動態試験: 薬物相互作用

2.6.5.15.1 各種 CYP 活性に対する影響

被験物資：トレプロスチニル DEA
添付資料：4.2.2.6.1
試験番号：[redacted] 124

添加薬物	Fold induction [a]			
	CYP2C8 [b]	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
トレプロスチニル DEA 1 ng/mL	1.30	1.26±0.12	1.92±0.70	1.57±0.93
トレプロスチニル DEA 25 ng/mL	1.14	1.21±0.21	1.52±1.05	1.72±1.03
シルデナフィル 500 ng/mL	1.08	0.97±0.29	1.10±0.47	1.51±1.27
ボセンタン 2000 ng/mL	2.57	1.53±0.36	2.40±1.34	5.74±1.21
リファンピシン 50 µmol/L	2.05	2.82±0.64	5.68±2.98	8.27±1.71

平均値±標準偏差（n=3）
a：Fold induction = 薬物添加群におけるプローブ基質の代謝速度÷溶媒群におけるプローブ基質の代謝速度
b：n=2（1 例の肝細胞で薬物添加時に活性が認められなかった。）
プローブ基質：パクリタキセル(CYP2C8)、ジクロフェナク(CYP2C9)、メフェニトイン(CYP2C19)、テストステロン(CYP3A4)

2.6.5.15.2 他剤の代謝に対する影響

被験物質：トレプロスチニル DEA
添付資料：4.2.2.6.1
試験番号：[redacted] 124

代謝速度測定	添加薬物	Fold induction [a]
シルデナフィル	トレプロスチニル DEA 1 ng/mL	0.92±0.32
	トレプロスチニル DEA 25 ng/mL	1.02±0.21
	リファンピシン 50 µmol/L	1.72±0.59
ボセンタン	トレプロスチニル DEA 1 ng/mL	1.03±0.60
	トレプロスチニル DEA 25 ng/mL	1.09±0.86
	リファンピシン 50 µmol/L	1.06±0.44
トレプロスチニル DEA 1 ng/mL	シルデナフィル 500 ng/mL	1.00±0.25
	ボセンタン 2000 ng/mL	1.19±0.46
	リファンピシン 50 µmol/L	0.91±0.73
トレプロスチニル DEA 25 ng/mL	シルデナフィル 500 ng/mL	0.83±0.17
	ボセンタン 2000 ng/mL	0.85±0.25
	リファンピシン 50 µmol/L	0.72±0.18

平均値±標準偏差（n=3）
a：Fold induction = 薬物添加群における代謝速度÷溶媒群における代謝速度

2.6.5.16 薬物動態試験: その他

該当資料なし