(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-519489
(P2019-519489A)
(43)公表日　令和1年7月11日(2019.7.11)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/192	***(2006.01)***	A61K	31/192	4C076
A61P 9/12	***(2006.01)***	A61P	9/12	4C206
A61K 9/72	***(2006.01)***	A61K	9/72	
A61K 9/14	***(2006.01)***	A61K	9/14	
A61K 47/26	***(2006.01)***	A61K	47/26	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 105 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-558275 (P2018-558275)
(86)(22)出願日　平成29年5月5日 (2017.5.5)
(85)翻訳文提出日　平成31年1月4日 (2019.1.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/031301
(87)国際公開番号　WO2017/192993
(87)国際公開日　平成29年11月9日 (2017.11.9)
(31)優先権主張番号　62/440,078
(32)優先日　平成28年12月29日 (2016.12.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/404,960
(32)優先日　平成28年10月6日 (2016.10.6)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/332,013
(32)優先日　平成28年5月5日 (2016.5.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)

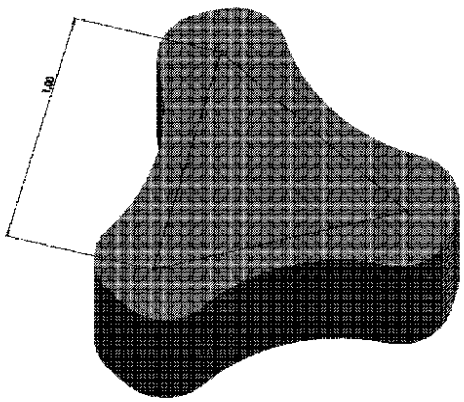
(71)出願人　509157410
リクイディア・テクノロジーズ・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５６０，モリスビル，デーヴィス・ドライブ　４１９，スイート　１００
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100120112
弁理士　中西　基晴

最終頁に続く

(54)【発明の名称】肺高血圧症を治療するための乾燥粉末トレプロスチニル

(57)【要約】
肺動脈高血圧症のための乾燥粉末吸入治療は、カプセルに封入された２５マイクログラムを超えるトレプロスチニルを含む乾燥粒子の投与量を含む。乾燥粒子は、トレプロスチニル、湿潤剤、疎水性調整剤、ｐＨ調整剤および緩衝剤を含み得る。肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末吸入器を患者に提供するステップと、乾燥粉末吸入器で使用するための少なくとも１つのカプセルを患者に提供するステップであって、カプセルは少なくとも２５マイクログラムのトレプロスチニルを含む、ステップとを含む。
【選択図】図１

FIGURE 1



1 micrometer ‘pollen’ particle

【特許請求の範囲】
【請求項１】
カプセルに封入された２５マイクログラムを超えるトレプロスチニルを含む乾燥粒子の投与量を含む、肺動脈高血圧症のための乾燥粉末吸入治療。
【請求項２】
乾燥粒子の投与量が１００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む、請求項１に記載の乾燥粉末吸入治療。
【請求項３】
乾燥粒子の投与量が１５０マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む、請求項１に記載の乾燥粉末吸入治療。
【請求項４】
乾燥粒子の投与量が５ｍｇ以上の乾燥粒子を含む、請求項１に記載の乾燥粉末吸入治療。
【請求項５】
乾燥粒子の投与量が１０ｍｇ以上の乾燥粒子を含む、請求項２に記載の乾燥粉末吸入治療。
【請求項６】
乾燥粒子の投与量が１５ｍｇ以上の乾燥粒子を含む、請求項３に記載の乾燥粉末吸入治療。
【請求項７】
乾燥粒子各５ｍｇ当たり２５マイクログラムのトレプロスチニルを含む５ｍｇ以上の乾燥粒子を封入する単一カプセルを含む、肺動脈高血圧症のための乾燥粉末治療。
【請求項８】
肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法であって、
乾燥粉末吸入器を患者に提供するステップと；
乾燥粉末吸入器で使用するための少なくとも１つのカプセルを患者に提供するステップであって、カプセルが少なくとも２５マイクログラムのトレプロスチニルを含む、ステップと；
乾燥粉末吸入器を利用してトレプロスチニルを吸入するように患者に指示するステップと
を含む方法。
【請求項９】
カプセルが少なくとも５０マイクログラムのトレプロスチニルを含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
カプセルが少なくとも１００マイクログラムのトレプロスチニルを含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
カプセルが少なくとも１５０マイクログラムのトレプロスチニルを含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１２】
肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法であって、トレプロスチニルの乾燥粉末投与量を肺動脈高血圧症に罹患している患者に投与するステップを含み、トレプロスチニルの投与量が８５マイクログラムを超える、方法。
【請求項１３】
トレプロスチニル、非還元糖、湿潤剤、疎水性調整剤、ｐＨ調整剤および緩衝剤を含む複数の乾燥粉末粒子を含む、肺動脈高血圧症を治療するための乾燥粉末吸入組成物。
【請求項１４】
充填剤がトレハロース二水和物を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項１５】

湿潤剤がポリソルベート８０を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項１６】
疎水性調整剤がＬ－ロイシンを含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項１７】
ｐＨ調整剤がクエン酸ナトリウム二水和物を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項１８】
緩衝剤が塩化ナトリウムを含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項１９】
組成物が約４重量パーセント未満の水を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項２０】
組成物が約２重量パーセント未満の水を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項２１】
組成物が約１重量パーセント未満の水を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項２２】
乾燥粉末粒子が、１マイクロメートル以上２マイクロメートル以下の幅および長さと、０．３マイクロメートル以上０．８マイクロメートル以下の深さを含む、三次元形状を有する粒子を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項２３】
乾燥粉末粒子がトレハロース二水和物、Ｌ－ロイシン、トレプロスチニルナトリウム、ポリソルベート８０、クエン酸ナトリウム二水和物、塩化ナトリウムおよび水を含む乾燥溶液を含む、請求項１３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項２４】
乾燥粉末粒子が固形物パーセントとして約０．５８１パーセントのトレプロスチニルナトリウム、約９２．３２パーセントのトレハロース（ｔｒｅｈｅｌｏｓｅ）、約２．１９パーセントのポリソルベート８０、約４．３９パーセントのＬ－ロイシン、約０．２６パーセントのクエン酸ナトリウム、および約０．２５パーセントの塩化ナトリウムを含む、請求項２３に記載の乾燥粉末吸入組成物。
【請求項２５】
それを必要とする患者の肺に乾燥粉末を送達するための粒子を製造する方法であって、
約１２．３０重量パーセントのトレハロース（ｔｒｅｈｅｌｏｓｅ）二水和物、約０．５３重量パーセントのＬ－ロイシン、約０．０７重量パーセントのトレプロスチニルナトリウム、約０．２６重量パーセントのポリソルベート８０、約０．０４重量パーセントのクエン酸ナトリウム二水和物、約０．０３重量パーセントの塩化ナトリウムおよび約８６．７８重量パーセントの水を含む組成物を粒子に成形するステップと；
粒子が４重量パーセント未満の水を含むように組成物を乾燥させるステップと
を含む方法。
【請求項２６】
肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法であって、一呼吸当たり１２．５マイクログラムを超えるトレプロスチニルを患者に送達するステップを含む方法。
【請求項２７】
肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法であって、一呼吸当たり２５マイクログラムを超えるトレプロスチニルを患者に送達するステップを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照

[0001]本出願は、２０１６年５月５日に出願した米国仮特許出願第６２／３３２，０１３号、２０１６年１０月６日に出願した米国仮特許出願第６２／４０４，９６０号、２０１６年１２月２９日に出願した米国仮特許出願第６２／４４０，０７８号、および２０１７年３月１６日に出願した米国仮特許出願第６２／４７２，２０４号の優先権とその利益を主張し、これらはすべて、参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

技術分野

[0002]本発明は、何千人もの患者の生命を早期の死に向けて悪化させる症状である肺高血圧症の治療の改善を提供する。本発明は、初めて、安定的で利用者が使いやすい均一な乾燥粉末吸入トレプロスチニル製剤、その製造方法、およびヒトにおけるその使用を提供する。

【背景技術】

【０００３】

[0003]肺動脈高血圧症（ＰＡＨ）は、肺血管系における増殖性および閉塞性の変化を特徴とし、多くの生化学的経路および細胞型が関与する、複雑かつ多因子性で進行性の生命に危険を及ぼす疾患である。本疾患は、肺血管の狭窄によって引き起こされる肺動脈圧の上昇、および最終的には右心室の不全を特徴とする。本疾患は、著しい罹患率および死亡率に関連した予後不良があり、５年未満の履歴的生存率（ｈｉｓｔｏｒｉｃａｌ　ｓｕｒｖｉｖａｌ　ｒａｔｅ）を有する。ＰＡＨは、肺高血圧症（ＰＨ）のサブグループであり、肺の血圧を上昇させる。内皮機能不全は早期に起こり、肺動脈圧（ＰＡＰ）の上昇とその結果としての右心室の拡大および機能不全につながる肺血管系における細胞増殖および構造変化がもたらされると考えられる。さらに、内皮機能不全は、血管収縮薬、例えばエンドセリン－１などの長期間の過剰発現に加えて、一酸化窒素（ＮＯ）およびプロスタサイクリンなどの血管作用性メディエーターの産生の慢性的障害をもたらす。

【０００４】

[0004]ＰＡＨは個体１００万人のうち約１５人に影響を及ぼす。毎年米国においては、ＰＡＨと診断された約１，０００件の新しい症例が存在する。診断時の平均年齢は５０歳～６５歳であるが、この障害は幼児期の非常に早期またはさらに乳児期に発症し得る。ＰＡＨに関する性別に基づく罹患率の推定値は変動するが、女性における肺高血圧症（ＰＨ）の全体的罹患率の推定値は男性の罹患率の約２倍である。

【０００５】

[0005]ＰＡＨは、世界保健機関（ＷＨＯ）の基準に基づいた５つの群（ＷＨＯ第１群～第５群として指定）に分けられた肺高血圧症に関するより大きな分類の一部である。ＰＡＨは、もっぱらＷＨＯ第１群のみについて記述するために使用される。肺高血圧症は、残りの４つの群（ＷＨＯ第２群～第５群）について記述するため、またさらには５つの群全部を総称して言及するために使用される。

・　ＷＨＯ第１群－ＰＡＨ：肺動脈高血圧症。
・　ＷＨＯ第２群－ＰＨ：左心疾患に次ぐ肺高血圧症。
・　ＷＨＯ第３群－ＰＨ：肺疾患または低酸素血症に次ぐ肺高血圧症。
・　ＷＨＯ第４群－ＰＨ：慢性血栓塞栓性肺高血圧症。
・　ＷＨＯ第５群－ＰＨ：未知の機序を有する肺高血圧症。

【０００６】

[0006]ＰＡＨは、初期は労作性呼吸困難、嗜眠および疲労として現れ、多くの場合、他の病態と混同される。ＰＡＨが進行し右心室不全が発症した場合、労作時胸痛（狭心症）、労作性意識消失、および末梢浮腫が発生し得る。血行動態パラメータに基づいた診断の確認後、肺圧を低下させ、ＰＡＨの症状を治療する治療が推奨される。ＰＡＨの治癒はないが、ＰＡＨの治療は、血行動態測定、ニューヨーク心臓協会（ＮＹＨＡ）の機能クラス、６分歩行距離（６ＭＷＤ）、生活の質、およびいくつかの試験における生存率の改善を対象とする。

【０００７】

[0007]ＰＡＨの重症度は、ＮＹＨＡ心不全ガイドラインに従って、以下のように分類され得る：
・　ＮＹＨＡクラスＩ：活動制限のない患者；患者は通常の活動から何の症状も患わない。
・　ＮＹＨＡクラスＩＩ：わずかな軽度の活動制限を有する患者；患者は安静または軽度の労作で快適である。
・　ＮＹＨＡクラスＩＩＩ：著しい活動制限を有する患者；患者は安静時にのみ快適である。
・　ＮＹＨＡクラスＩＶ：ベッドまたは椅子にいて、完全に安静にすべき患者；あらゆる身体活動によって不快が生じ、症状が安静時に生じる。

【０００８】
[0008]ＰＡＨの正確な根本的原因は不明であるが、骨形態形成タンパク質受容体ＩＩ型（ＢＭＰＲ２）遺伝子中の変異は家族性ＰＡＨの約７５％を占め、また明らかに孤発性ＰＡＨ症例の２５％以下を占める。これらの変異は、細胞分裂を促進し、または細胞死を防ぎ、小さな肺動脈中の細胞の過増殖をもたらし得る。この過増殖は血流に対する抵抗を増し、高血圧を引き起こす。さらなる遺伝的異常もまた、ＰＡＨに寄与し得る。

【０００９】
[0009]現在利用可能な治療
[0010]エンドセリン受容体アンタゴニスト（ＥＲＡ）、ホスホジエステラーゼ５型（ＰＤＥ５）阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤、プロスタサイクリン受容体アゴニストおよびプロスタサイクリン類似体を含む、ＰＡＨを治療することが承認された５つのクラスの薬剤がある。承認されたＰＡＨ療法およびそれらの投与経路としては、次のものが挙げられる：
・　ＥＲＡ：ボセンタン（経口）およびアンブリセンタン（経口）
・　ＰＤＥ５：シルデナフィル（経口、静脈内（ＩＶ）およびタダラフィル（経口）
・　可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）刺激剤：リオシグアト（経口）
・　プロスタサイクリン受容体アゴニスト：セレキシパグ（経口）
・　プロスタサイクリン類似体：エポプロステノール（ＩＶ）イロプロスト（吸入）、ならびにトレプロスチニル（経口）、（皮下およびＩＶ）、および（吸入）。

【００１０】
[0011]トレプロスチニルは、全身血圧に対する影響が最小限な肺血管収縮を低減することができる血管拡張特性を有する、化学的に安定な三環式ベンジジンプロスタノイドである。トレプロスチニルは、ＰＡＨの治療用に、商品名ＲＥＭＯＤＵＬＩＮ（登録商標）（Ｕｎｉｔｅｄ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；皮下またはＩＶ輸液）、およびＴＹＶＡＳＯ（登録商標）（Ｕｎｉｔｅｄ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；超音波、パルス噴霧送達デバイスを介して吸入）で承認されている。両方ともＰＡＨに有効であることが証明されているが、ＴＹＶＡＳＯの吸入投与経路の有利な点の１つは、所望する作用部位（肺内の肺動脈）の極めて近くに薬物が送達されることである。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１１】
[0012]ＰＡＨ患者に対する現行の治療選択にもかかわらず、それぞれの選択には欠点があり、最も顕著なのは、吸入投与経路に関して、Ｔｙｖａｓｏが、掃除および操作のために電力、水および使用者の操作を必要とする大型の取り扱い困難な噴霧デバイスを使用することが求められることである。さらに、その性質による噴霧デバイスは、喘息および他の多くの慢性および急性病変を治療するために使用されるような、小型で隠すことができる乾燥粉末吸入デバイスを所持することと比べると、患者にとっては便利ではない。さらに、トレプロスチニルを投与する上で噴霧化トレプロスチニルは、臨床上、限界があることが示されており、これにより、吸入投与経路の適用範囲が、本発明の乾燥粉末吸入トレ

プロスチニル製品からの吸入経路によって必然的に治療可能なＰＡＨ患者のサブセクターよりも小さな、ＰＡＨ患者のサブセクターに限定され得る。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

[0013]本発明者らは、ＬｉｑｕｉｄｉａのＰＲＩＮＴ（登録商標） Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（ノンウェッティングテンプレートにおける粒子複製（Ｐａｒｔｉｃｌｅ Ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ Ｎｏｎｗｅｔｔｉｎｇ Ｔｅｍｐｌａｔｅｓ））、ＬＩＱＵＩＤＩＡ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＩＥＳ， ＩＮＣ．を使用して製造されるトレプロスチニルの吸入乾燥粉末製剤を開発し、実施化した。トレプロスチニルの乾燥粉末送達のためのこのＰＲＩＮＴ粒子製剤（またはＬＩＱ８６１とも呼ばれる）は臨床評価中である。本出願人は、承認されたネブライザによる治療ラベル（ＴＹＶＡＳＯ（登録商標） ＵＮＩＴＥＤ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ）において定義されているのと同じ適応（すなわち、運動能力を改善するための、ＮＹＨＡクラスＩＩＩの症状を有する患者における肺動脈高血圧症［ＷＨＯ第１群］の治療）投与量および用法（４回／日）を使用することを企図する。特に、本発明は、ネブライザを介して送達される最大許容投与量を超える投与レベルを提供する。いくつかの場合においては、本発明はまた、肺高血圧症病態下の他の適応症も治療し得る。

【００１３】

[0014]いくつかの実施形態において、本発明による肺動脈高血圧症のための乾燥粉末吸入治療は、カプセルに封入された２５マイクログラムを超えるトレプロスチニルを含む乾燥粒子の投与量を含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、約２５マイクログラム～約４００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、約５０マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、約７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、約１００マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、１００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、１５０マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、２００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、２５０マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、３００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、５ｍｇ以上の乾燥粒子を含む。いくつかの実施形態において、乾燥粒子の投与量は、１０ｍｇ以上の乾燥粒子を含む。さらに他の実施形態において、乾燥粒子の投与量は、１５ｍｇ以上の乾燥粒子を含む。さらなる実施形態において、肺動脈高血圧症のための乾燥粉末治療は、乾燥粒子各５ｍｇ当たり２５マイクログラムのトレプロスチニルを含む５ｍｇ以上の乾燥粒子を封入する単一カプセルを含む。

【００１４】

[0015]いくつかの実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末吸入器を患者に提供するステップと；乾燥粉末吸入器で使用するための少なくとも１つのカプセルを患者に提供するステップであって、カプセルが少なくとも２５マイクログラムのトレプロスチニルを含む、ステップと；乾燥粉末吸入器を利用してトレプロスチニルを吸入するように患者に指示するステップとを含む。いくつかのそのような実施形態において、カプセルは少なくとも５０マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルは少なくとも１００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルは少なくとも１５０マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルは、２００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルはトレプロスチニル２５０マイクログラム以上を含む。いくつかの実施形態において、カプセ

ルは３００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルは、約２５マイクログラム～約４００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルは、約５０マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルは、約７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、カプセルは、約１００マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。さらなる実施形態において、患者は１日当たり１回の投与サイクルにつき２つのカプセルを使用するように処方されていてもよく、一般にＰＡＨは１日投与当たり４回の投与を必要とする。いくつかの実施形態において、患者は１日当たり３つのカプセルを使用するように処方されていてもよい。いくつかの実施形態において、患者は１日当たり４つのカプセルを使用するように処方されていてもよい。いくつかの実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、肺動脈高血圧症に罹患している患者にトレプロスチニルの乾燥粉末投与量を投与するステップを含み、ここで、トレプロスチニルの投与量は８５マイクログラムを超える（例えば、約１００マイクログラム～約３５０マイクログラム）。いくつかの実施形態において、患者は、１日当たり１回、２回、３回、４回またはそれ以上の回数で投与され得る。肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療するさらなる方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり１２．５マイクログラムを超えるトレプロスチニルを送達するステップを含む。別の実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり２５マイクログラムを超えるトレプロスチニルを送達するステップを含む。別の実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり約１２．５～約５０マイクログラムのトレプロスチニルを送達するステップを含む。さらに別の実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり約２５～約５０マイクログラムのトレプロスチニルを送達するステップを含む。さらなる実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり５０マイクログラムを超えるトレプロスチニルを送達するステップを含む。さらなる実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり１００マイクログラム以上のトレプロスチニルを送達するステップを含む。さらなる実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり１５０マイクログラム以上のトレプロスチニルを送達するステップを含む。さらなる実施形態において、肺動脈高血圧症に罹患している患者を治療する方法は、乾燥粉末で、患者に一呼吸当たり２００マイクログラム以上のトレプロスチニルを送達するステップを含む。

【００１５】

[0016]さらなる実施形態による肺動脈高血圧症を治療するための乾燥粉末吸入組成物は、トレプロスチニル、非還元糖、湿潤剤、疎水性調整剤、ｐＨ調整剤および緩衝剤を含む複数の乾燥粉末粒子を含む。いくつかのそのような実施形態において、充填剤はトレハロース二水和物を含む。いくつかの実施形態において、湿潤剤はポリソルベート８０を含む。いくつかの実施形態において、疎水性調整剤はＬ－ロイシンを含む。いくつかの実施形態において、ｐＨ調整剤はクエン酸ナトリウム二水和物を含む。いくつかの実施形態において、緩衝剤は塩化ナトリウムを含む。特定の実施形態において、組成物は約４重量パーセント未満の水を含む。いくつかの実施形態において、組成物は約２重量パーセント未満の水を含む。いくつかの実施形態において、組成物は約１重量パーセント未満の水を含む。

【００１６】

[0017]またさらなる実施形態において、乾燥粉末粒子は、１マイクロメートル以上２マイクロメートル以下の幅および長さと、０．３マイクロメートル以上０．８マイクロメートル以下の深さを含む、三次元形状を有する粒子を含む。いくつかの実施形態において、乾燥粉末粒子は、トレハロース二水和物、Ｌ－ロイシン、トレプロスチニルナトリウム、ポリソルベート８０、クエン酸ナトリウム二水和物、塩化ナトリウムおよび水を含む乾燥

溶液を含む。いくつかの実施形態において、乾燥粉末粒子は、固形物パーセントとして、約０．５８１パーセントのトレプロスチニルナトリウム、約９２．３２パーセントのトレハロース（ｔｒｅｈｅｌｏｓｅ）、約２．１９パーセントのポリソルベート８０、約４．３９パーセントのＬ－ロイシン、約０．２６パーセントのクエン酸ナトリウム、および約０．２５パーセントの塩化ナトリウムを含む。

【００１７】

[0018]それを必要とする患者の肺に乾燥粉末を送達するための粒子を製造する方法は、いくつかの実施形態において、約１２．３０重量パーセントのトレハロース（ｔｒｅｈｅｌｏｓｅ）二水和物、約０．５３重量パーセントのＬ－ロイシン、約０．０７重量パーセントのトレプロスチニルナトリウム、約０．２６重量パーセントのポリソルベート８０、約０．０４重量パーセントのクエン酸ナトリウム二水和物、約０．０３重量パーセントの塩化ナトリウム、および約８６．７８重量パーセントの水を含む組成物を型に入れて粒子を成形するステップを含む。いくつかの実施形態において、粒子を製造する方法は、粒子が４重量パーセント未満の水を含むように組成物を乾燥させるステップをさらに含む。

【００１８】

[0019]本発明の上記概要ならびに以下の詳細な説明は、添付の図面と一緒に読むとよりよく理解されるであろう。本発明を例示する目的において、図面には現在好ましい実施形態が示されている。しかし、本発明は異なる形態で具体化することができ、したがって、本明細書に記載の図示した実施形態に限定されると解釈されるべきではないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】[0020]本発明の一実施形態による花粉粒子の三次元描写を示す図である。

【図２】[0021]活性粒子（ＰＡＨ－１Ｒ－０９４３－０１０）のＮＧＩ分配の一例を示す図である。各捕集カップについて示した３つのデータセットのそれぞれについて、実行の開始は左側のバー（Ａ１）であり、実行の最中は中央のバー（Ｂ１）であり、実行の終了は右側のバー（Ｃ１）である。データは、Ｍｏｎｏｄｏｓｅモデル８デバイス（９５Ｌ／分、２秒）を使用して得た。

【図３Ａ】[0022]臨床試験のコホート１に関するデータを含む表である。図３Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート１の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図３Ｂに示した表に、トレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。

【図３Ｂ】[0022]臨床試験のコホート１に関するデータを含む表である。図３Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート１の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図３Ｂに示した表に、トレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。

【図４Ａ】[0023]臨床試験のコホート２に関するデータを含む表である。図４Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート２の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図４Ｂに示した表に、コホート２のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。

【図４Ｂ】[0023]臨床試験のコホート２に関するデータを含む表である。図４Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート２の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図４Ｂに示した表に、コホート２のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。

【図５Ａ】[0024]臨床試験のコホート３に関するデータを含む表である。図５Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート３の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図５Ｂに示した表に、コホート３のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。

【図５Ｂ】[0024]臨床試験のコホート３に関するデータを含む表である。図５Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート３の６

名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図５Ｂに示した表に、コホート３のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図６Ａ】[0025]臨床試験のコホート４に関するデータを含む表である。図６Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート４の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図６Ｂに、コホート４のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図６Ｂ】[0025]臨床試験のコホート４に関するデータを含む表である。図６Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート４の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図６Ｂに、コホート４のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図７Ａ】[0026]臨床試験のコホート５に関するデータを含む表である。図７Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート５の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図７Ｂに、コホート５のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図７Ｂ】[0026]臨床試験のコホート５に関するデータを含む表である。図７Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート５の６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図７Ｂに、コホート５のトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図８Ａ】[0027]臨床試験のコホート６に関するデータを含む表である。図８Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート６－Ｒの６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図８Ｂに、コホート６－Ｒのトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。図８Ｃに、コホート６－オリジナルのトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図８Ｂ】[0027]臨床試験のコホート６に関するデータを含む表である。図８Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート６－Ｒの６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図８Ｂに、コホート６－Ｒのトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。図８Ｃに、コホート６－オリジナルのトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図８Ｃ】[0027]臨床試験のコホート６に関するデータを含む表である。図８Ａに示した表は、個別の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データの概要を、コホート６－Ｒの６名の有効な対象についての記述統計とともに含む。図８Ｂに、コホート６－Ｒのトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。図８Ｃに、コホート６－オリジナルのトレプロスチニルに関する予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを要約する。
【図８Ｄ】[0028]臨床試験のデータを含む図である。図８Ｄに、６つのコホートのそれぞれに関する平均濃度－時間データを線形目盛で示す。図８Ｅおよび図８Ｆに、用量とＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆとの間の関係のプロットをそれぞれ示す。図８Ｇに、用量と経口クリアランスＣＬ／Ｆとの間の関係のプロットを示す。
【図８Ｅ】[0028]臨床試験のデータを含む図である。図８Ｄに、６つのコホートのそれぞれに関する平均濃度－時間データを線形目盛で示す。図８Ｅおよび図８Ｆに、用量とＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆとの間の関係のプロットをそれぞれ示す。図８Ｇに、用量と経口クリアランスＣＬ／Ｆとの間の関係のプロットを示す。
【図８Ｆ】[0028]臨床試験のデータを含む図である。図８Ｄに、６つのコホートのそれぞれに関する平均濃度－時間データを線形目盛で示す。図８Ｅおよび図８Ｆに、用量とＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆとの間の関係のプロットをそれぞれ示す。図８Ｇに、用量と経口クリアランスＣＬ／Ｆとの間の関係のプロットを示す。
【図８Ｇ】[0028]臨床試験のデータを含む図である。図８Ｄに、６つのコホートのそれぞれに関する平均濃度－時間データを線形目盛で示す。図８Ｅおよび図８Ｆに、用量とＣｍ

ａｘおよびＡＵＣｉｎｆとの間の関係のプロットをそれぞれ示す。図８Ｇに、用量と経口クリアランスＣＬ／Ｆとの間の関係のプロットを示す。
【図９】[0029]本発明の実施形態による花粉粒子を示すＳＥＭ画像である。
【図１０】[0030]本発明の一実施形態による粒子の製造プロセスを示すフロー図である。
【図１１】[0031]本発明の実施形態に従って患者に粒子を送達するために使用することができる一例の乾燥粉末吸入デバイスを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
[0032]薬物物質
[0033]本発明の実施形態による薬物物質（ＤＳ）はトレプロスチニルであり、これはプロスタサイクリン（PGI_2）の合成類似体である。トレプロスチニルのＩＵＰＡＣ名称は、（２－［［（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，９ａＳ）－２－ヒドロキシ－１－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシオクチル］－２，３，３ａ，４，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｇ］ナフタレン－５－イル］オキシ］酢酸）である。
【００２１】
[0034]吸入粉末薬剤
[0035]本発明の特定の態様による吸入粉末薬剤は、粒子に形成されたトレプロスチニルおよび賦形剤の乾燥粉末剤形（製剤中間体またはＤＰ中間体）を提供し、いくつかの実施形態において、これはカプセル、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）カプセル（サイズ３）（ＬＩＱ８６１）に充填されている。いくつかの実施形態において、ＤＰ中間体は、正確なサイズおよび形状の粒子が本明細書の方法によって形成されたトレプロスチニル／賦形剤マトリックスである。一例において、ＤＰ中間体の粒子は、容積を有する丸みを帯びた三角形状に全体的に対応する形状を有し、ここで、丸みを帯びた三角形状の内側部分は、サイズとして１マイクロメートルの正三角形に適合する（または花粉形状であるともいう）。そのような粒子形状の三次元描画を図１に示す。別の実施形態において、花粉形状は、内接円直径が１マイクロメートルであり、０．５～１マイクロメートル、より好ましくは０．７マイクロメートルの値または範囲の所定の厚さを有する三つ葉状の形状であってもよい。さらに、本薬剤の特定の実施形態は、ＬＩＱ８６１中の２５ｍｃｇ、５０ｍｃｇ、７５ｍｃｇ、１００ｍｃｇ、１２５ｍｃｇおよび１５０ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルを調べる最初の臨床試験において使用される０．５％トレプロスチニルを有する粒子を含む。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、１７５ｍｃｇ、２００ｍｃｇ、２２５ｍｃｇ、２５０ｍｃｇ、２７５ｍｃｇ、３００ｍｃｇ、３２５ｍｃｇまたは３５０ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルを提供し得る。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するためのカプセルに充填された５０ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０ｍｃｇ、９ｍｃｇ、８ｍｃｇ、７ｍｃｇ、６ｍｃｇ、５ｍｃｇ、４ｍｃｇ、３ｍｃｇ、２ｍｃｇもしくは１ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルを提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するためのカプセルに充填された７５ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０ｍｃｇ、９ｍｃｇ、８ｍｃｇ、７ｍｃｇ、６ｍｃｇ、５ｍｃｇ、４ｍｃｇ、３ｍｃｇ、２ｍｃｇもしくは１ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルを提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するためのカプセルに充填された１００ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０ｍｃｇ、９ｍｃｇ、８ｍｃｇ、７ｍｃｇ、６ｍｃｇ、５ｍｃｇ、４ｍｃｇ、３ｍｃｇ、２ｍｃｇもしくは１ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルを提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するためのカプセルに充填された１５０ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％もしくは１％トレプロスチニルの投与量レベルを提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するためのカプセルに充填された２００ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％

、４％、３％、２％もしくは１％ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルを提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するためのカプセルに充填された３００ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％または１％トレプロスチニルの投与量レベルを提供することができる。

【００２２】

[0036]本発明によれば、本乾燥粉末粒子の処方により、粒子は相対的に低湿度条件で長期間安定性が維持される。いくつかの実施形態において、本発明は、７５パーセントの相対湿度で摂氏４０度にて３ヶ月間以上安定性が維持される密封条件下で包装された乾燥粉末粒子を提供する。したがって、粒子は、本発明以前には利用できなかったトレプロスチニルの乾燥粉末吸入薬物形態を患者に提供するために利用することができる。本発明は、いくつかの実施形態において、ネブライザデバイスで使用するためにそれらの薬剤を患者が再構成する必要性を取り除くことによって、薬剤との接点の低減を使用者に提供する。また患者は、デバイスでの呼気治療において５０パーセント超の減少、いくつかの実施形態においては、呼気治療において６５パーセント超の減少に等しい投与量を摂取することが可能になる。

【００２３】

[0037]本発明はまた、いくつかの実施形態において、吸入経路を介して患者に送達された場合、１０秒未満で可溶となり薬学的に利用可能なトレプロスチニルの乾燥製剤も提供する。いくつかの実施形態において、乾燥製剤組成物は、５秒未満で可溶となり薬学的に利用可能になる。いくつかの実施形態において、乾燥製剤組成物は、２秒未満で可溶となり薬学的に利用可能になる。いくつかの実施形態において、乾燥製剤組成物は、約１秒で可溶となり薬学的に利用可能になる。いくつかの実施形態において、乾燥製剤組成物は、１秒未満で可溶となり薬学的に利用可能になる。いくつかの実施形態において、乾燥製剤組成物は、約０．５秒未満で可溶となり薬学的に利用可能になる。さらに、本発明の乾燥粒子製剤中の賦形剤は、プロセス中にｐＨおよび塩勾配を維持し、活性剤が使用者の肺のコンディションで可溶性になる状態で留まらせる。

【００２４】

[0038]ＬＩＱ８６１製剤、粒子組成、粒子の幾何構造、パッケージング、デバイス、送達、安定性、投与量の詳細な説明、および使用の説明は以下の通りである。

[0039]いくつかの実施形態において、本発明による製剤は、薬物物質（例えばトレプロスチニル、トレプロスチニルナトリウム）を１つ以上の賦形剤とともに含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の賦形剤は、充填剤、湿潤剤、疎水性調整剤、ｐＨ調整剤、緩衝剤成分、またはそれらの組み合わせを含み得る。ある特定の実施形態によるそのような製剤の例は、下記の表で提供する。

【００２５】

【表１】

LIQ861 薬剤-アクティブ(LIQ861)製剤およびプラセボ製剤(二水和物形態計算)の中間体説明

成分	機能	量(mg/g)(アクティブ)	固形物パーセント
トレプロスチニルナトリウム	薬物物質	5.3 (トレプロスチニルとして 5.0)	0.53
トレハロース二水和物	充填剤	930	92.97
ポリソルベート 80	湿潤剤	20	2.00
L-ロイシン	疎水性調整剤	40	4.00
クエン酸ナトリウム二水和物	pH 調整剤	2.7	0.27
塩化ナトリウム	緩衝剤成分	2.3	0.23

【００２６】

【表２】

LIQ861 薬剤-アクティブ(LIQ861)製剤およびプラセボ製剤(無水形態計算)の中間体説明

成分	機能	量(mg/g)(アクティブ)	固形物パーセント	標準化 mg/g
トレプロスチニルナトリウム	薬物物質	5.3 (トレプロスチニルとして 5.0)	0.581	5.81
トレハロース	充填剤	841	92.32	923.23
ポリソルベート 80	湿潤剤	20	2.19	21.94
L-ロイシン	疎水性調整剤	40	4.39	43.89
クエン酸ナトリウム	pH 調整剤	2.4	0.26	2.60
塩化ナトリウム	緩衝剤成分	2.3	0.25	2.52

【００２７】

[0040]吸入デバイス

[0041]本発明の薬物粒子を投与する一実施形態によれば、ＬＩＱ８６１は、ＲＳ００モデル８乾燥粉末吸入デバイス（Ｐｌａｓｔｉａｐｅ　Ｓ．ｐ．Ａ．）を使用して投与される。本発明は、いくつかの実施形態に従って、ＬＩＱ８６１の複数日投与を提供する。

【００２８】

[0042]適応症

[0043]本発明は、一実施形態によれば、運動能力を改善するために、ＮＹＨＡクラスＩＩ症状を有する患者における肺動脈高血圧（ＷＨＯ第１群）の治療に有用である。

【００２９】

[0044]化学、製造および管理（ＣＭＣ）

[0045]薬物物質（ＤＳ）

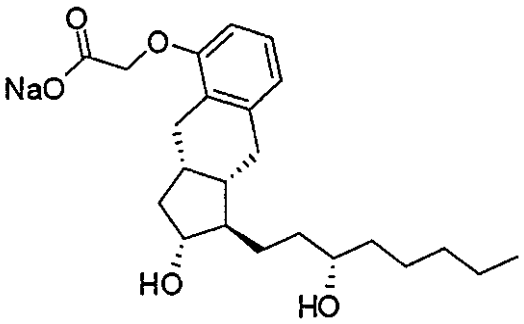
[0046]本発明の実施形態による薬物物質はトレプロスチニルであり、ＬＩＱ８６１に使用される塩の形態はトレプロスチニルナトリウムである。物理的性質および化学的性質、特性、製造および管理、容器密封システム、ならびに安定性の属性を含むトレプロスチニルナトリウムについての詳細情報は、トレプロスチニルに関してＦＤＡに提出されたドラッグマスターファイル（ＤＭＦ）で確認することができる。ＤＳに関する一般的な情報を本明細書で提供する。

【００３０】

[0047]命名

[0048]ＬＩＱ８６１に関する国際的一般名（ＩＮＮ）はトレプロスチニルナトリウムである。化学名は、２－（（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，９ａＳ）－２－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－ヒドロキシオクチル）－２，３，３ａ，４，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ナフタレン－５－イルオキシ）酢酸、ナトリウム塩である。ケミカルアブストラクトサービス登録番号は［２８９４８０－６４－４］である。

【００３１】
[0049]構造
[0050]トレプロスチニルナトリウムの構造を本明細書の下記に示す。分子式は$C_{23}H_{33}NaO_5$であり、分子量は４１２．４９ダルトンである。
【００３２】
[0051]トレプロスチニルナトリウムの化学構造
【００３３】
【化１】



【００３４】
[0052]一般的特性
[0053]トレプロスチニルナトリウムは、白色または淡黄色の粉末として出現する。トレプロスチニルナトリウムは水およびエタノールに非常に溶解しやすく、アセトンにほとんど溶解せず、実際、アセトニトリル、ｎ－ヘキサンおよび酢酸エチルにはほとんど溶解しない。無水および溶媒を含まないベースに基づいて算出される特定の旋光度は、$[\alpha]_D^{20}$＝＋３８．０°～＋４４．０°である。これは吸湿性である。トレプロスチニルのｐＫａは、共溶媒として２０％エタノールを用いた水性滴定を使用した場合、４．５である。様々なｐＨレベルでの様々な緩衝溶液中のトレプロスチニルの分布係数は、すべてのｐＨレベルでのオクタノール層への分布を示す。
【００３５】
[0054]吸入粒子製剤－ＬＩＱ８６１
[0055]製剤粒子の説明および組成
[0056]吸入薬物粒子製品は、いくつかの実施形態において、例えばＨＰＭＣカプセル（サイズ３）に充填されていてもよい、トレプロスチニルおよび賦形剤の乾燥粉末剤形（薬剤中間体；ＤＰ中間体；または薬物粒子）を含むか、またはそれらからなる。ＤＰ中間体は、いくつかの実施形態において、正確なサイズ（例えば１μｍ）および形状（例えば「花粉形状」）の粒子が、ＬｉｑｕｉｄｉａのＰＲＩＮＴ技術を使用して生成されるトレプロスチニル／賦形剤マトリックスである。「花粉形状」の粒子は、内接円直径が１μｍ、厚さが０．７μｍである三つ葉形状ということもできる。そのような粒子形状の三次元描画を図１に示す。ＬＩＱ８６１は、２５ｍｃｇ、５０ｍｃｇ、７５ｍｃｇ、１００ｍｃｇ、１２５ｍｃｇおよび１５０ｍｃｇのトレプロスチニルの計画投与量レベルを調査する最初の臨床試験で使用される２５ｍｃｇ、５０ｍｃｇおよび７５ｍｃｇのトレプロスチニルの製剤カプセル強度を含んでいた。１００ｍｃｇ、１２５ｍｃｇおよび１５０ｍｃｇ投与量は、より低投与量のカプセル剤の組み合わせから構成することもできる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、１７５ｍｃｇ、２００ｍｃｇ、２２５ｍｃｇ、２５０ｍｃｇ、２７５ｍｃｇ、３００ｍｃｇ、３２５ｍｃｇまたは３５０ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルのカプセル剤を提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するための５０ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０ｍｃｇ、９ｍｃｇ、８ｍｃｇ、７ｍｃｇ、６ｍｃｇ、５ｍｃｇ、４ｍｃｇ、３ｍｃｇ、２ｍｃｇもしくは１ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルのカプセル剤を提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するための７５ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０ｍ

ｃｇ、９ｍｃｇ、８ｍｃｇ、７ｍｃｇ、６ｍｃｇ、５ｍｃｇ、４ｍｃｇ、３ｍｃｇ、２ｍｃｇもしくは１ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルのカプセル剤を提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するための１００ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０ｍｃｇ、９ｍｃｇ、８ｍｃｇ、７ｍｃｇ、６ｍｃｇ、５ｍｃｇ、４ｍｃｇ、３ｍｃｇ、２ｍｃｇもしくは１ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルのカプセル剤を提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するための１５０ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％もしくは１％トレプロスチニルの投与量レベルのカプセル剤を提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するための２００ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％もしくは１％ｍｃｇトレプロスチニルの投与量レベルのカプセル剤を提供することができる。さらなる実施形態において、本発明による薬剤は、乾燥粉末で患者に送達するための３００ｍｃｇのトレプロスチニルプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％もしくは１％トレプロスチニルの投与量レベルのカプセル剤を提供することができる。特定の例示的な実施形態による、粉末組成物、粒子の幾何構造を含むＬＩＱ８６１製剤の概要、および投与単位の説明を以下に示す。

【００３６】

【表３】

LIQ861 薬剤-アクティブ製剤(LIQ861)およびプラセボ製剤(二水和物)に関する中間体説明

成分	機能	量(mg/g)(アクティブ)	固形物パーセント
トレプロスチニルナトリウム	薬物物質	5.3 (トレプロスチニルとして 5.0)	0.53
トレハロース二水和物	充填剤	930	92.97
ポリソルベート 80	湿潤剤/プロセス補助剤	20	20
L-ロイシン	疎水性調整剤	40	40
クエン酸ナトリウム二水和物	pH 調整剤	2.7	0.27
塩化ナトリウム	緩衝剤成分	2.3	0.23

【００３７】

【表４】

吸入薬剤投与単位の説明

カプセル	サイズ3乳白色HPMCカプセル			
充填説明	白色～オフホワイト色の粉末			
充填粒子形状	「花粉形状」			
アクティブ強度(μg)	0(プラセボ)*	25	50	75
カプセル当たりの製剤粉末(mg)	15	5	10	15

*賦形剤のみ(トレプロスチニルなし)。略語:HPMC、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

【００３８】

[0057]本発明のいくつかの実施形態によれば、患者に対して送達されるトレプロスチニルの１５～９０μｇの目標投与量を有する組成物を含む薬物粒子が提供される（現在のＴＹＶＡＳＯ（登録商標）ラベルは１８～５４μｇである）。本発明のいくつかの実施形態において、患者に提供されるトレプロスチニルの投与量は、例えば１００マイクログラム、１２５マイクログラムまたは１５０マイクログラムであり得る。本発明のいくつかの実施形態において、患者に提供されるトレプロスチニルの投与量は、例えば、約１００マイクログラム、約１２５マイクログラムまたは約１５０マイクログラムを含み得る。いくつかの実施形態において、各投与量は２００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は２２５マイクログラム以上のトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は２５０マイクログラム以上のトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は２７５マイクログラム以上のトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は３００マイクログラム以上のトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１０マイクログラム～約１５マイクログラム、１５マイクログラム～約２０マイクログラム、２０マイクログラム～約２５マイクログラム、２５マイクログラム～約３０マイクログラム、約３０マイクログラム～約３５マイクログラム、約３５マイクログラム～約４０マイクログラム、約４０マイクログラム～約４５マイクログラム、約４５マイクログラム～約５０マイクログラム、約５０マイクログラム～約５５マイクログラム、約５５マイクログラム～約６０マイクログラム、約６０マイクログラム～約６５マイクログラム、約６５マイクログラム～約７０マイクログラム、約７０マイクログラム～約７５マイクログラム、約７５マイクログラム～約８０マイクログラム、約８０マイクログラム～約８５マイクログラム、約８５マイクログラム～約９０マイクログラム、約９０マイクログラム～約９５マイクログラム、約９５マイクログラム～約１００マイクログラム、または約１００マイクログラム～約１０５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約１１０マイクログラム、１１０マイクログラム～約１２０マイクログラム、１２０マイクログラム～約１３０マイクログラム、１３０マイクログラム～約１４０マイクログラム、約１４０マイクログラム～約１５０マイクログラム、約１５０マイクログラム～約１６０マイクログラム、約１６０マイクログラム～約１７０マイクログラム、約１７０マイクログラム～約１８０マイクログラム、約１８０マイクログラム～約１９０マイクログラム、約１９０マイクログラム～約２００マイクログラム、約２００マイクログラム～約２１０マイクログラム、約２１０マイクログラム～約２２０マイクログラム、約２２０マイクログラム～約

２３０マイクログラム、約２３０マイクログラム～約２４０マイクログラム、約２４０マイクログラム～約２５０マイクログラム、約２５０マイクログラム～約２６０マイクログラム、約２６０マイクログラム～約２７０マイクログラム、約２７０マイクログラム～約２８０マイクログラム、約２８０マイクログラム～約２９０マイクログラム、約２９０マイクログラム～約３００マイクログラム、約３００マイクログラム～約３１０マイクログラム、約３１０マイクログラム～約３２０マイクログラム、約３２０マイクログラム～約３３０マイクログラム、約３３０マイクログラム～約３４０マイクログラム、または約３４０マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５マイクログラム～約４００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約５０マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含む。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２００マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２２５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５０マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約５０マイクログラム～約７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約５０マイクログラム～約１００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約５０マイクログラム～約１５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約１００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約１２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約１５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約１７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約２００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約２２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約２５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約７５マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約１２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約１５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００

マイクログラム～約１７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約２００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約２２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約２５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１００マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約１５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約１７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約２００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約２２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約２５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１２５マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約１７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約２００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約２２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約２５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１５０マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約２００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約２２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約２５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約１７５マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態

において、各投与量は、約２００マイクログラム～約２２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２００マイクログラム～約２５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において

、各投与量は、約２００マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２００マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２００マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２００マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２２５マイクログラム～約２５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２２５マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２２５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２２５マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２２５マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５０マイクログラム～約２７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５０マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５０マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２５０マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２７５マイクログラム～約３００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２７５マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約２７５マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約３００マイクログラム～約３２５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約３００マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約３２５マイクログラム～約３５０マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約３５０マイクログラム～約３７５マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、各投与量は、約３７５マイクログラム～約４００マイクログラムのトレプロスチニルを含有する。いくつかの実施形態において、患者には、１日当たり１、２、３もしくは４回分またはそれ以上の投与量が提供され得る。いくつかの実施形態において、患者には、１日当たり１、２、３もしくは４回分までの投与量が提供され得る。各投与量は、いくつかの実施形態による単一のカプセル、例えばＨＰＭＣカプセル（サイズ３）に含有されていてもよい。他の実施形態において、投与量は、より低投与量のカプセルの組み合わせから構成されていてもよい。いくつかの実施形態において、現在の治療サイクル（噴霧トレプロスチニル）にマッチするように１日当たり４回分の投与量を患者に提供することができるが、本発明の乾燥粉末下の治療サイクル当たりの薬物投与量は、驚いたことにそれぞれＬＩＱ８６１の第１次臨床試験で実証されたように、安全に投与される有意に高い投与量レベル、例えば、１回の投与当たり１００ｍｃｇ以下のトレプロスチニル、１２５ｍｃｇ以下のトレプロスチニル、および１回の投与当たり１５０ｍｃｇ以下のトレプロスチニルを提供する。代替実施形態において、現在の治療サイクル（噴霧トレプロスチニル）にマッチするように１日当たり４回分の投与量を患者に提供することができるが、本発明の乾燥粉末下の治療サイクル当たりの薬物投与量は、驚いたことにＬＩＱ８６１を使用する前臨床毒性試験において証明されたように、達成される有意に高い投与量レベル、例えば１回の投与当たり２００ｍｃｇ以下のトレプロスチニル、および１回の投与当たり３００ｍｃｇ以下のトレプロスチニルを提供する。

【００３９】

[0058]トレプロスチニル自体は、無緩衝水および低ｐＨ緩衝剤にほとんど溶解しない。しかし、カルボン酸が脱プロトン化されるにつれてｐＨが増加すると溶解度は改善する。

ナトリウム塩は、水性媒体中での溶解を促進しプロセシングを容易にするので、この製品で使用するためにそれを選択した。

【００４０】

[0059]賦形剤

[0060]本発明のいくつかの実施形態によれば、ＤＰ中間体（無水）には、例えば、以下の賦形剤：トレハロース、ポリソルベート８０、Ｌ－ロイシン、クエン酸ナトリウム、および塩化ナトリウムを含む粒子が含まれる。いくつかの実施形態において、トレプロスチニルナトリウムと賦形剤の比は、トレプロスチニルナトリウム：トレハロース：ポリソルベート８０：ロイシン：クエン酸ナトリウム：塩化ナトリウムが０．５８１：９２．３２：２．１９：４．３９：０．２６：０．２５（ｗｔ：ｗｔ固形物）である。これらの賦形剤の機能、量および概略ステータスの要約を本明細書において提供する。

【００４１】

[0061]賦形剤は、製剤に関する以下の機能要件に基づいて選択された：

・　トレハロース二水和物：トレハロースは粒子の嵩を構成し、それが高ガラス転移温度を有する非還元糖であることから選択した。トレハロースは、本発明で使用することができる非還元糖（還元糖であるラクトースとは異なる）の一例である。トレハロースは、ロイシンなどの第一級アミンを含有する化合物とより化学的に適合する。

・　Ｕｌｔｒａ－Ｐｕｒｅポリソルベート８０（Ｕｌｔｒａ－Ｐｕｒｅ　Ｔｗｅｅｎ　８０）：ポリソルベート８０をプロセシングの助剤／湿潤剤として添加し、粒子製造を容易にする。いくつかの実施形態において、ポリソルベート８０は粒子プロセシング助剤であり、デウェッティングを減少させることによって粒子製造中にフィルムが生成されるようにより、均一な粒子形態がもたらされる。

・　Ｌ－ロイシン：ロイシンは、疎水性調整剤および表面調整剤として添加され、粒子の吸湿性を低下させ、エアロゾル効率を改善する。Ｌ－ロイシンは、吸湿性を低下させ最終薬剤粉末の安定性を改善するための製剤添加物の一例である。

・　塩化ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム：クエン酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムは、ＰＲＩＮＴ技術による製造プロセスにおいて使用されるストック溶液を緩衝し、粒子の酸性度を調節するために使用される。塩化ナトリウムおよびクエン酸ナトリウムは、ｐＨを維持し、製剤のイオン化／酸性度を調節するのに役立つ緩衝剤の例である。本発明のいくつかの実施形態において、ｐＨは約ｐＨ６．０～７．２の間に維持される。

【００４２】

[0062]活性医薬成分に加えて、本発明の薬物粒子は、充填剤、湿潤剤、疎水性調整剤、ｐＨ調整剤および緩衝剤を含む。いくつかの実施形態において、本発明の薬物粒子は、活性成分とともに、充填剤、疎水性調節剤、およびｐＨ調節剤を含む。

【００４３】

[0063]本発明の別の実施形態によれば、ＬＩＱ８６１は、以下のような５つの賦形剤を含む：比が０．５３：９２．９７：４：２：０．２７：０．２３のトレプロスチニルナトリウム：トレハロース二水和物：ロイシン：ポリソルベート８０：クエン酸ナトリウム二水和物：塩化ナトリウム。本発明の薬物粒子の１００μｇ／日のトレプロスチニル投与量レベルの一例では、患者は、以下の毎日賦形剤投与量を服用する：

・　１８．６ｍｇのトレハロース二水和物。患者の体重が６０ｋｇであり、肺の質量が１０００ｇであると仮定した場合、これは３１０μｇ／ｋｇおよび１８．６μｇ／ｇ（肺）に相当する。

・　０．４ｍｇのポリソルベート８０。患者の体重が６０ｋｇであり、肺の質量が１０００ｇであると仮定した場合、これは６．７μｇ／ｋｇおよび０．４μｇ／ｇ（肺）に相当する。

・　ロイシン０．８ｍｇ。患者の体重が６０ｋｇであり、肺の質量が１０００ｇであると仮定した場合、これは１３．３μｇ／ｋｇおよび０．８μｇ／ｇ（肺）に相当する。

・　０．０５ｍｇのクエン酸ナトリウムおよび０．０５ｍｇの塩化ナトリウム。患者の体重が６０ｋｇであり、肺の質量が１０００ｇであると仮定した場合、これは各化合物につ

いて０．８３μｇ／ｋｇおよび各化合物について０．０５μｇ／ｇ（肺）に相当する。

【００４４】

[0064]製剤の開発

[0065]本発明の実施形態によれば、ＬＩＱ８６１は、ＰＡＨを治療するためのトレプロスチニルの新規製剤として開発された。トレプロスチニルは、現在、皮下投与、静脈内投与、経口投与および吸入投与の経路によるＰＡＨの治療において使用が認可されている。ＴＹＶＡＳＯは、現在、トレプロスチニルで唯一市販されている吸入製剤であり、ネブライザを使用して投与する液体溶液として製剤化されている。噴霧トレプロスチニルは、投与セッションにつき５４ｍｃｇの投与量を投与するために、維持投与量で、一呼吸につき６ｍｃｇの薬物が９回の呼吸にわたって投与される。また噴霧トレプロスチニルは、呼吸１４回の投与セッションにわたり最大許容投与量は８４ｍｃｇである。

【００４５】

[0066]ＬＩＱ８６１は、乾燥粉末吸入デバイスを使用する吸入投与に好適である。ＤＰの物理化学的特性および性能特性、製造プロセスおよびパッケージング、ならびに安定性特性が試験されており、ヒト試験への展開において適切な製剤が同定されている。

【００４６】

[0067]生理化学的特性および生物学的特性

[0068]特定の実施形態による「花粉形状」のＬＩＱ８６１粒子は、口咽頭沈着を制限するように高ＦＰＦで肺細動脈への効率的な送達を可能にする空気力学的サイズを有する（１≦ＭＭＡＤ≦５μｍ）。「花粉形状」の特徴の走査型電子顕微鏡（ＳＥＭ）画像を図９に示す。図９に示した例示粒子の製剤は、トレプロスチニル：トレハロース：ロイシン：ポリソルベート８０：クエン酸ナトリウム：塩化ナトリウム（バッチ　ＬＫＩ－１Ｒ－９８３－２７）である。また活性粒子についてのエアロゾルデータの例も以下の表に示す。

【００４７】

[0069]ＬＩＱ８６１製剤の開発中、本出願人らは、他の可能性のある粒子の形状およびサイズについても試験した（例えば、１．５μｍドーナツ状、３．０μｍドーナツ状）。これらの試験に基づき、本出願人らは、トレプロスチニルの有無にかかわらず他の特徴と比較した場合、「花粉形状」の特徴ではＦＰＦの増加、ＭＭＡＤの低下、ＥＤの許容可能、投与量の均一特性が得られたことを観察した。

【００４８】

【表５】

活性粒子についての代表的なエアロゾルデータ(NGI)

試料	MMAD (μm)	GSD	ED (公称%)	FPF (% ED)
トレプロスチニルナトリウム:トレハロース:ロイシン:ポリソルベート 80:クエン酸ナトリウム:塩化ナトリウム(「花粉形状」)	1.88	1.99	64	83

略語:NGI,Ｎｅｘｔ　Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　Ｉｍｐａｃｔｏｒ(商標),MSP Corp.;MMAD,空気力学的質量中央径;GSD,幾何標準偏差;ED,放出投与量;FPF,微粒子画分;wt,重量。バッチ LKI-1R-0983-21。

【００４９】

[0070]製造

[0071]本発明のいくつかの実施形態によるＬＩＱ８６１粒子の製造を以下に説明する。

いくつかの実施形態による粒子（ＤＰ中間体とも呼ぶ）に関するプロセスフロー図を図１０に示す。

【００５０】

[0072]特定の実施形態において、本開示の粒子は、ＰＲＩＮＴ（登録商標）技術（Ｌｉｑｕｉｄｉａ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｉｎｃ．、Ｍｏｒｒｉｓｖｉｌｌｅ、ＮＣ）粒子製造を使用して製造される。特に、粒子は、金型キャビティで粒子を構成するように材料を型に入れて成形することによって製造される。

【００５１】

[0073]いくつかの実施形態において、金型はポリマーベースの金型であってもよく、金型キャビティは任意の所望の形状および寸法に形成することができる。ユニークなことには、粒子が金型のキャビティ内に形成されるので、粒子は形状、サイズおよび組成に関して極めて均一である。本組成物の粒子の物理的および組成的構成間の一貫性により、本開示の組成物は、非常に均一な放出速度および投与範囲を提供する。本開示の実施形態による粒子の製造に使用することができる方法および材料は、発行された特許および同時係属中の特許出願にさらに記載および開示されており、それらはそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる：米国特許第８，５１８，３１６号；第８，４４４，９０７号；第８，４２０，１２４号；第８，２６８，４４６号；第８，２６３，１２９号；第８，１５８，７２８号；第８，１２８，３９３号；第７，９７６，７５９号；米国特許出願公開第２０１３－０２４９１３８号、第２０１３－０２４１１０７号、第２０１３－０２２８９５０号、第２０１３－０２０２７２９号、第２０１３－００１１６１８号、第２０１３－０２５６３５４号、第２０１２－０１８９７２８号、第２０１０－０００３２９１号、第２００９－０１６５３２０号、第２００８－０１３１６９２号；ならびに２０１３年３月２８日に出願された係属中の米国出願第１３／８５２，６８３号および２０１３年７月２５日に出願された同第１３／９５０，４４７号。

【００５２】

[0074]粒子の製造

[0075]水性ストック溶液を所望の全固形分濃度で調製する。すべての他の賦形剤をトレプロスチニルと組み合わせ、次いで、粒子を製造する前に濾過する。

【００５３】

[0076]ストック溶液は、連続的ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）基材裏材層に薄層で塗布される。強制的な空気熱を使用して水を除去し、トレプロスチニルおよび賦形剤の乾燥フィルムを得る。次いで、乾燥させたフィルムを、製剤粒子が模倣する所望の形状およびサイズのキャビティを有する金型フィルムと高温で接触させる。薬物／賦形剤混合物を金型キャビティに流入し、キャビティによって定められた形状にあてはめる。その結果、ＰＥＴ裏材層に付着されている粒子の均一なアレイが得られる。次いで、ロールが後の回収で巻き取られるように、粒子が室温まで冷却される。

【００５４】

[0077]本発明の薬物粒子の一例において、以下のストック溶液が使用される：

一実施形態によるトレプロスチニル粒子の製造において使用されるストック溶液の成分：

【００５５】

【表６】

一実施形態による、トレプロスチニル粒子の製造において使用されるストック溶液の成分:

ストック成分	目標溶液濃度(アクティブ)	目標溶液濃度(プラセボ)	目標
トレハロース	12%	12.7%	他の製剤成分の質量バランスに基づいて調節される
ロイシン	0.52%	0.54%	0.52-0.54%(4%固形分)
トレプロスチニルナトリウム	0.069%	0％	0.069%(0.53%固形分)
ポリソルベート80	0.26%	0.27%	0.26-0.28%(2%固形分)
クエン酸ナトリウム	0.035%	0.037%	トレプロスチニル安定のためにストック溶液pHを維持する
NaCl	0.030%	0.031%	ストック溶液の張性を維持する
希釈剤(水)	87.0%	86.4%	86～91%が評価された;賦形剤成分(複数可)のプロセシングおよび溶解性のため適切な製剤塊をコートすることについて

【００５６】

[0078]乾燥回収および乾燥

[0079]次いで、粒子を乾燥回収し、成形粒子をＰＥＴ裏材層から取り除き、それによりバルク粉末が生成されるプロセスが行われる。まず成形物をＰＥＴ裏材層から分離させ、ＰＥＴ裏材層に付着されている粒子アレイを露出させる。次いで、粒子アレイはブレードを、いくつかの実施形態においてはプラスチックブレードを横切って通過し、粒子が裏材層から移動する。次いで、さらなるプロセスのために粒子をバルク粉末に回収することができる。

【００５７】

[0080]湿度は、いくつかの実施形態においては粉末の吸湿性のため、回収中１５％ＲＨ未満に調節する。温度は周囲温度、典型的には１５～２５℃で維持する。

[0081]乾燥およびバルク包装

[0082]薬物粒子は、いくつかの実施形態によれば、１５０ｍＴｏｒｒ以下の窒素または乾燥空気で、ベンチトップ凍結乾燥機内で室温にて少なくとも２日間乾燥させる。

【００５８】

[0083]いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、約１０％未満の水分含量まで乾燥させる。いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、約５％未満の水分含量まで乾燥させる。さらなる実施形態において、本発明の粒子は、約４％未満の水分含量まで乾燥させる。またさらなる実施形態において、本発明の粒子は、約２％未満の水分含量まで乾燥させる。好ましい実施形態において、生成物はカールフィッシャー滴定によって約１％未満の水分含量まで乾燥させる。

【００５９】

[0084]薬物粒子のバッチ間の均一性

[0085]いくつかの実施形態において、バッチ間の粒子均一性は、本発明に、予期せぬ先行技術よりも優れた利点を提供する。特定の実施形態において、任意の所定のバッチ内均一性は予期せぬものであり、従来技術よりも極めて有利である。本発明は、以下のデータに示す通り、高度に保存されたバッチ均一性を含む。下記の表および図２も参照されたい。

【００６０】

【表７】

均一性:活性粒子(PAH-1R-0974-010)に関する試料エアロゾルデータ

(NGI)

試料	MMAD	GSD	ED (%rec)	FPF (%ED)	F345(充填)
PAH-1R-0974-010-A1 最初	1.74	1.88	81%	88%	42%
PAH-1R-0974-010-B1 中間	1.80	1.87	78%	87%	44%
PAH-1R-0974-010-C1 最後	1.72	1.87	90%	89%	40%

【００６１】

示した例において、微粒子画分は単一バッチ実行でプラス／マイナス１％以内に維持された。

[0086]カプセル充填およびパッケージング

[0087]いくつかの実施形態において、ＨＰＭＣカプセルは、ＸＣＥＬＯＤＯＳＥ（登録商標）（Ｃａｐｓｕｇｅｌ）装置を使用し、湿度制御されたＩＳＯ８環境において、ＤＰ中間体が充填される。充填されたＨＰＭＣカプセルは、低湿度環境で包装される。１０個のカプセルをＤＥＳＩＣＡＰ（登録商標）バイアルに入れ、ＤＥＳＩＣＡＰ（登録商標）キャップで閉める。次いで、閉めたバイアルを、乾燥キャニスタ付きのホイルバッグに入れた後、ホイルバッグをヒートシールして包装した製剤を形成する。

【００６２】

[0088]安定性試験

[0089]本薬物粒子の製剤によれば、未制御の周囲湿度への暴露を最小限にすることが望ましい。本発明の実施形態による薬物粒子は、２５℃／６０％ＲＨでの制御された湿度条件下で保存された場合、少なくとも９ヶ月間安定的であることが明らかにされている。いくつかの実施形態において、薬物粒子は、４０℃／７５％ＲＨでの制御された湿度条件下で保存された場合、少なくとも６ヶ月間安定的であることが明らかにされている。いくつかの実施形態において、薬物粒子は、２５℃／６０％ＲＨでの乾燥条件下で保存した場合、少なくとも９ヶ月間安定的であることが明らかにされている。いくつかの実施形態において、薬物粒子は、４０℃／７５％ＲＨでの乾燥条件下で保存された場合、少なくとも６

ヶ月間安定的であることが明らかにされている。２５℃／６０％ＲＨおよび４０℃／７５％ＲＨでの薬物粒子の安定性を決定するために試験を実施した。

【００６３】

[0090]試作品の安定性試験

[0091]試作品の安定性試験の目的は、カプセル中の薬物粒子の安定性を評価することであった。２５μｇおよび７５μｇの両方の強度を、２５℃／６０％ＲＨおよび４０℃／７５％ＲＨで保存した場合に評価した。試験のため、薬物粒子をサイズ３のＨＰＭＣ不透明カプセル（Ｃａｐｓｕｇｅｌ　Ｖｃａｐｓ）に入れた。１０個の充填したカプセルをＨＤＰＥバイアル（Ｄｅｓｉｃａｐ）に入れ、これを栓で密閉した。栓を付けたバイアルを、乾燥剤サシェで包んだホイルに入れた。

【００６４】

[0092]２５℃／６０％ＲＨで保存した２５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００６５】

【表８】

試験	仕様		時点				
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.489	0.520	0.493	0.494	0.486
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	1.92 1.72 87	2.11 1.67 84	2.2 1.6 82.9	2.1 1.6 83.6	2.1 1.7 83.6
送達された投与量の均一性	報告結果	平均(μg)	19.9	21.6	19.65	19.47	18.86

【００６６】

[0093]４０℃／７５％ＲＨで保存した２５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００６７】

【表９】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.489	0.512	0.502	0.492
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	1.92 1.72 87	2.09 1.65 85	2.1 1.6 84.8	2.1 1.6 84.7
送達された投与量の均一性	報告結果	平均(μg)	19.9	21.2	18.86	19.28

【００６８】

[0094]２５℃／６０％ＲＨで保存した７５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００６９】

【表１０】

試験	仕様		時点				
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.489	0.500	0.496	0.494	0.487
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	2.13 1.60 85	2.17 1.61 84	2.2 1.6 84.2	2.2 1.6 83.7	2.2 1.6 82.3
送達された投与量の均一性	報告結果	平均(μg)	63.6	63.0	60.76	59.62	60.01

【００７０】

[0095]４０℃／７５％ＲＨで保存した７５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００７１】

【表１１】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.489	0.509	0.506	0.491
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	2.13 1.60 85	2.14 1.61 85	2.2 1.6 84.8	2.1 1.6 85.3
送達された投与量の均一性	報告結果	平均(μg)	63.6	61.0	59.86	59.42

【００７２】

[0096]臨床試験材料の安定性試験

[0097]臨床試験材料の安定性試験の目的は、カプセル中の薬物粒子の安定性を評価することであった。３つの強度：カプセル中の２５μｇ、５０μｇおよび７５μｇの活性薬剤投与量を評価した。前の試験と同様に、２つの保存条件：２５℃／６０％ＲＨおよび４０℃／７５％ＲＨで評価した。試験のため、薬物粒子をサイズ３のＨＰＭＣ不透明カプセル（Ｃａｐｓｕｇｅｌ　Ｖｃａｐｓ）に入れた。１０個の充填したカプセルをＨＤＰＥバイアル（ＤＥＳＩＣＡＰ）に入れ、これを栓で密閉した。栓を付けたバイアルを、乾燥剤サシェで包んだホイルに入れた。

【００７３】

[0098]２５℃／６０％ＲＨで保存した２５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００７４】

【表１２】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.520	0.505	0.504	0.504
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	2.3 1.6 84.1	2.3 1.6 82.7	2.2 1.6 83.6	2.1 1.6 85.0
送達された投与量の均一性	報告結果(μg)	平均(μg)	19.784	20.48	19.24	19.47

【００７５】

[0099]４０℃／７５％ＲＨで保存した２５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００７６】

【表１３】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.520	0.518	0.501	0.506
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	2.3 1.6 84.1	2.2 1.6 84.1	2.2 1.6 85.8	2.2 1.6 84.7
送達された投与量の均一性	報告結果	平均(μg)	19.784	20.73	18.89	18.80

【００７７】

[00100]２５℃／６０％ＲＨで保存した５０μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００７８】

【表１４】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.515	0.509	0.509	0.506
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	2.2 1.6 86.2	2.2 1.6 85.6	2.2 1.6 85.7	2.2 1.6 85.3
送達された投与量の均一性	報告結果(μg)	平均(μg)	40.417	40.75	39.14	40.05

【００７９】

[00101]４０℃／７５％ＲＨで保存した５０μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００８０】

【表１５】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.515	0.520	0.505	0.501
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	2.2 1.6 86.2	2.2 1.6 86.5	2.2 1.6 86.2	2.2 1.6 84.1
送達された投与量の均一性	報告結果	平均(μg)	40.417	39.55	38.96	37.50

【００８１】

[00102]２５℃／６０％ＲＨで保存した７５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００８２】

【表１６】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.517	0.512	0.509	0.508
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm) GSD (μm) FPF (%)	2.3 1.6 84.8	2.3 1.6 84.1	2.3 1.6 84.5	2.2 1.6 85.1
送達された投与量の均一性	報告結果(μg)	平均(μg)	61.851	63.91	59.88	60.25

【００８３】

[00103]４０℃／７５％ＲＨで保存した７５μｇ投与量の薬物粒子に関するデータを以下の表に示す。

【００８４】

【表１７】

試験	仕様		時点			
			開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ	遊離酸としての0.450-0.550%w/wトレプロスチニル(%)		0.517	0.513	0.503	0.495
空気力学的粒径分布	報告結果	MMAD (μm)	2.3	2.3	2.2	2.2
		GSD (μm)	1.6	1.6	1.6	1.6
		FPF (%)	84.8	85.1	85.8	84.9
送達された投与量の均一性	報告結果	平均(μg)	61.851	61.94	58.61	58.17

【００８５】

[00104]乾燥粉末吸入デバイス

[00105]ＲＳ００モデル８は、ＩＳＯおよびＦＤＡの基準に従ってＰｌａｓｔｉａｐｅ Ｓ．ｐ．Ａ（イタリア）によって製造された市販の単回投与乾燥粉末吸入デバイスである。ＲＳ００モデル８デバイスの全体的デザインを図１１に示す。

【００８６】

[00106]マウスピースに保持されたキャップは、使用しない時に埃や他の異物が吸入器に入ることを防ぐために設計されている。プラスチックの側部は空気流入孔をカバーするが、キャップはデバイスに気密性の密閉を提供するものではない。キャップは、作動プロセスの一部を形成してはいない。

【００８７】

[00107]組み立て時、マウスピースは吸入器本体に取り付けられるが、洗浄の目的で取り外しすることができる。マウスピースを組み立てるため、マウスピースの基部のオフセットペグを吸入器本体にある対応する孔に配置し、スナップが閉まるまでマウスピースを回転させる。スナップの密閉によって、確実にマウスピースと吸入器本体が適切に配列され、不都合な気流が発生しない。マウスピースは、粒子サイズを低減し、吸入中にカプセルを誤って摂取することを防ぐメッシュを含有する。

【００８８】

[00108]吸入器本体の構成材料は２個のサイドボタンを含み、それぞれ、カプセルを穿孔するための４個のピンを収容する。ピンは、押しボタンの対応するハウジング内に挿入され、ピンのヘッド部は、押しボタンに超音波溶接された背面プレートによってそれらの位置に維持される。ボタンおよびピンは、それぞれのボタンの４つの小さなスチールスプリングによってそれらの外側の位置にそれぞれ維持される。吸入器本体の３つの構成材料スナップロックシステムによって、閉じた時に確実にマウスピースが正しく配置される。

【００８９】

[00109]カプセル穿孔領域は、ピンに隣接させて内部に配置される。カプセルがこの領域に挿入された時、ボタンを離すと、ボタンのピンがカプセル端部を突き刺し、それによりカプセルが排出されるための準備が整う。カプセル穿孔領域上には、２つの接線方向の空気入口および円形チャンバがある。これらは、患者がデバイスによって吸入する時、カプセルを回転させる。カプセルが回転して粉末に遠心効果が生じ、効率的な排出を促進する。

【００９０】

[00110]予め測定した乾燥粉末吸入器の性能は、ＬＩＱ８６１（粉末およびカプセルを

含む）ならびに吸入デバイス自体の特性の組み合わせである。

[00111]非臨床試験

[00112]トレプロスチニルは内因性ＰＧＩ$_2$の三環式ベンジジン類似体である。トレプロスチニルの主たる薬理作用は、肺および全身の動脈血管床の直接的血管拡張、ならびに血小板凝集の阻害である。トレプロスチニルは、ＰＡＨに罹患している患者の治療として連続的皮下注入の長期投与用に開発された。内皮細胞由来物質であるＰＧＩ$_2$は、強力な血管拡張剤であり、血小板凝集の阻害剤である。トレプロスチニルの血行動態的特性はＰＧＩ$_2$の特性と類似しているが、しかしＰＧＩ$_2$とは異なりトレプロスチニルは化学的に安定性である。

【００９１】

[00113]本発明の乾燥粉末トレプロスチニル製剤の薬物動態（ＰＫ）および毒性を評価するために一連のｉｎ　ｖｉｖｏでの試験を行った。

[00114]イヌにおけるトレプロスチニルのパイロット、非ＧＬＰ、単回投与量、吸入ＰＫ試験（試験１９０７３）

[00115]この試験は、３匹のビーグル犬において、３μｇ／ｋｇの目標肺沈着で、（ＤＰＩを介して投与された）ＬＩＱ８６１の単回投与ＰＫを（ネブライザを介して投与された）Ｔｙｖａｓｏと比較した。結果は、Ｔｙｖａｓｏと比べた場合、ＬＩＱ８６１の投与後に一般的に同様のトレプロスチニルＰＫプロファイルを示した。このパイロット単回投与ＰＫ試験において、トレプロスチニル（乾燥粉末製剤；３．０～３．４μｇ／ｋｇの推定肺沈着）およびトレプロスチニル（噴霧状液体；３μｇ／ｋｇの目標肺沈着）を、３匹のビーグル犬で比較した。結果は、トレプロスチニル（噴霧状液体）と比較した場合、トレプロスチニル（乾燥粉末製剤）の投与後に一般的に同様のトレプロスチニルＰＫプロファイルを示した。試験計画および結果については、本明細書でより詳細に論じる。

【００９２】

[00116]本出願人らは、麻酔したビーグル犬に（調節呼吸による）単一吸入暴露としてトレプロスチニルナトリウム（噴霧状液体対本発明のＬＩＱ８６１製剤に類似した乾燥粉末製剤）を投与した後に、血漿濃度および薬力学（ＰＤ）を比較する試験を実施した。トレプロスチニルナトリウムは、乾燥粉末製剤の調製に使用されているものと同じＤＳからの噴霧状液体として調製した。乾燥粉末製剤は、ＰＲＩＮＴ技術を使用して製造し、同じ薬物物質のトレプロスチニルナトリウムを利用したが、ＬＩＱ８６１と比較して賦形剤濃度が異なっていた。重要なことには、本発明の賦形剤濃度は非常に一貫性があり、ＬＩＱ８６１製品の、バッチ間で再現性がある製造を提供する。本試験において使用した製剤は、本試験の説明において、それぞれトレプロスチニル（噴霧状液体）およびトレプロスチニル（乾燥粉末製剤）と呼ぶ。試験計画、結果、および結論は以下に記載する。

【００９３】

[00117]試験１９０７３において、３匹のイヌに噴霧状トレプロスチニル（噴霧状液体；３．４μｇ／ｋｇの推定肺沈着）の単回吸入投与を行った。２日間の休薬期間後、イヌにトレプロスチニル（乾燥粉末製剤；３．０～３．４μｇ／ｋｇの推定肺沈着）の単回吸入投与を行った。各投与前に、ならびに各投与終了の２、５、１０、２０、３０、６０、１２０および１８０分後に、トレプロスチニル濃度の血漿分析用に血液を採取した。さらに、２匹の異なるイヌ（それぞれのトレプロスチニル製剤に１匹を割り当てた）を使用して、以下のＰＤエンドポイント（血行動態変化）をモニタリングした：全身動脈血圧［平均動脈圧（ＭＡＰ、ｍｍＨｇ）、収縮期動脈圧（ｍｍＨｇ）、心拡張期動脈圧（ｍｍＨｇ）］、肺動脈圧（ＰＡＰ、ｍｍＨｇ）、右心房圧（ＲＡＰ、ｍｍＨｇ）、肺毛細血管楔入圧（ＰＣＷＰ、ｍｍＨｇ）または左心房圧（ｍｍＨｇ）、心拍出量（ＣＯ、Ｌ／分、３回平均）、総末梢抵抗（ＴＰＲ）、肺血管抵抗（ＰＶＲ）、および心拍数（ＨＲ）。投与の開始前、ならびに投与終了の５、１０、２０、３０、６０、１２０および１８０分の目標時間にＰＤ効果を評価した。最初の３匹のイヌとは異なり、ＰＤ効果をモニターするために割り当てられたイヌをデータ収集の期間中、麻酔した。トレプロスチニル（噴霧状液体）を割り当てられたイヌには４．０μｇ／ｋｇの推定肺沈着を投与し、トレプロスチニル

（乾燥粉末製剤）を割り当てられたイヌには２．５μｇ／ｋｇの推定肺沈着を投与した。血液を、最初の３匹のイヌと同時点で採取した。

【００９４】

[00118]トレプロスチニル（噴霧状液体および乾燥粉末製剤）は、ＨＲ、ＰＡＰ、ＲＡＰ、ＰＣＷＰ、またはＣＯに影響を及ぼさなかったが、動脈血圧の低下とその後の上昇にわずかな効果があった。トレプロスチニル（噴霧状液体）は、拍出量を低下させ、ＴＰＲを増加させ、ＰＶＲを低下させるようであった。トレプロスチニル（乾燥粉末製剤）は、拍出量を増加させ、ＴＰＲを低下させ、ＰＶＲを低下させるようであった。試験管理者は、トレプロスチニル（噴霧状液体）のＰＤ効果の可能性をトレプロスチニル（乾燥粉末製剤）製剤と比較するのにパイロットデータが決定的ではないとの結論を下した。しかし、いずれの製剤においてもトレプロスチニルの投与に伴ったＰＤ効果に重大な違いはないように思われた。

【００９５】

[00119]オスラットにおけるＬＩＱ８６１のパイロット、非ＧＬＰ、単回投与量、吸入ＰＫ試験（試験７５６７０）

[00120]この試験では、ＬＩＱ８６１投与量の範囲を実施可能な投与量まで単回吸入させた後のオスラットにおけるトレプロスチニルのＰＫを評価した。この試験からの全身暴露データを使用し、ＬＩＱ８６１および噴霧状トレプロスチニルの最終的な比較ＰＫブリッジング試験のための適切な投与量および血液サンプリング時間を決定した。この試験の結果を使用し、最終的なＰＫブリッジング試験のための投与量レベルおよび最適な血液サンプリングパラダイムを選択した。

【００９６】

[00121]要約：試験７５６７０

[00122]本試験の目的は、試験アイテムとしてＰＲＩＮＴトレプロスチニル乾燥粉末（ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ）を０．１５、０．７５および１．５ｍｇ／ｋｇの目標投与量レベルで単回４時間吸入として投与した場合の、オスＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットにおけるトレプロスチニルの薬物動態プロファイルを決定することであった。この試験の結果を使用し、最終的なＰＫブリッジング試験のための適切な投与量レベルおよび血液サンプリング時点を決定した。

【００９７】

[00123]試験アイテムは、下記の表に記載されている通り、１群につき３匹のオスラットに対し吸入により１回投与した。

【００９８】

【表１８】

群番号	群呼称	達成されたトレプロスチニルの平均総吸入投与量レベル(mg/kg/日)	達成されたトレプロスチニルのエアロゾル濃度(μg/L)	達成されたトレハロースのエアロゾル濃度(μg/L)
1	低投与量	0.158	1.06	150.46
2	中間投与量	0.707	4.72	664.85
3	高投与量	1.409	9.39	1298.81

【００９９】

[00124]死亡率、臨床的症状および体重の評価を実施した。血液試料を採取し、トレプ

ロスチニル含有量について分析した。

[00125]死亡は起こらなかった。臨床的症状は観察されず、また体重に影響はなかった。

【０１００】

[00126]すべての群に関する全体的な達成された重量測定および分析によるエアロゾル濃度は、目標濃度の１６％以内であった。すべての群に関する対応する平均トレプロスチニル投与量レベルは、目標投与量レベルの７％以内であり、それぞれの性別に対して群間の明白な投与量の差が達成された。すべての群の重量測定粒径ＭＭＡＤは、１．２～１．６μｍ（ＧＳＤ２．０６～２．５６）であった。トレプロスチニルおよびトレハロースの両方に関して、粒径分布の化学的測定は１．３～１．８μｍの範囲であり、対応するＧＳＤは１．６５～２．１５の間であった。粒径分布は、重量測定によって、および化学的に、吸入可能であると考えられた。

【０１０１】

[00127]平均トレプロスチニル血漿濃度データセットのノンコンパートメント解析によって得られたＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ治療群に関する平均ＰＫパラメータを以下の通り要約する。

【０１０２】

【表１９】

群		$T_{1/2}$ (時間)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}Tlast}$ (時間*ng/mL)	AUC_{INF} (時間*ng/mL)
1	平均	1.01	3.75	6.800	17.320	18.335
	SD	0.521	0.00	0.951	2.281	1.806
	N	3	3	3	3	3
2	平均	1.68	3.75	31.933	81.289	93.369
	SD	0.967	0.00	9.500	19.478	19.372
	N	3	3	3	3	3
3	平均	1.48	3.75	46.130	121.285	137.512
	SD	0.619	0.00	20.580	53.331	53.418
	N	3	3	3	3	3

【０１０３】

[00128]結論として、Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットによる１．４０９ｍｇ／ｋｇ／日の高平均トレプロスチニル投与量でのＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの４時間単回吸入投与は、有意な試験アイテム関連所見がなかったので耐容性は良好であった。トレプロスチニルへの暴露は、一般的に、低投与量および中間投与量の間で投与量に比例して増加した。中間投与量と高投与量の間の暴露は、投与量比例よりもわずかに少なく増加した。しかし、高投与量群の動物は、吸入の最後の１６～２６分間、目標よりもはるかに下のエアロゾル濃度に暴露されており、これにより暴露が投与量比例的増加よりも少ないことを説明することができる。これらの結果に基づき、同様の投与量レベルが以下の最終的なＰＫ試験に推奨される。試験アイテムの吸入期間中の血液サンプリング時点は、試験アイテム投与中の暴露をより良く特徴付けるように調節することができる。

【０１０４】

[00129]序論

[00130]本試験の目的は、試験アイテムとしてＰＲＩＮＴトレプロスチニル乾燥粉末（ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ）を０．１５、０．７５および１．５ｍｇ／ｋｇの目標投与量レベル

で単回４時間吸入として投与した場合の、オスＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットにおけるトレプロスチニルの薬物動態プロファイルを決定することであった。この試験の結果を使用し、最終的なＰＫブリッジング試験のための適切な投与量レベルおよびサンプリング時点を決定する。

【０１０５】

[00131]試験はＧＬＰ規則に従って実施されたのではなく、適切な標準操作手順書（ＳＯＰ）に従った。

[00132]実験計画

[00133]試験アイテムは、下記の表に記載されている通り、１日吸入投与によってラット群に投与された。

【０１０６】

【表２０】

群番号	群呼称	目標トレプロスチニルの総吸入投与量レベル(mg/kg/日)[a]	目標トレプロスチニルのエアロゾル濃度(μg/L)	目標トレハロースのエアロゾル濃度(μg/L)	動物の数
					オス
1	低投与量	0.15	1	130.7	3
2	中間投与量	0.75	5	653.5	3
3	高投与量	1.5	10	1306.9	3

[a]=目標エアロゾル濃度は0.250kgの推定体重に基づいて計算した

【０１０７】

[00134]投与後、薬物動態評価のために一連の６つの血液試料を採取した。

【０１０８】

【表２１】

- 試験アイテムの特徴付け

試験アイテム*:	識別情報:	PRINTトレプロスチニル
	内容:	92.75%のトレハロース,4%のロイシン,2%のTween80,0.26%のNAクエン酸塩二水和物,0.25%のNaCl:0.74%のトレプロスチニルナトリウム(0.67%トレプロスチニル)
	保存条件:	低温(2～8℃),水分からの保護(例えば乾燥剤)
	取り扱い上の注意:	標準的な実験室の注意事項。乾燥条件下での取り扱い(相対湿度≦23%)
	供給者:	Liquidia Technologies Inc.

【０１０９】

[00135]治療

[00136]暴露システムへの順応

[00137]動物が試験アイテムのエアロゾルに暴露される前に、ラットは３日間にわたり拘束処置に順応させた。動物は、エアロゾル投与に使用される期間まで、暴露中に使用される投与チューブで拘束されることに徐々に慣らした。

【０１１０】

[00138]動物の暴露

使用した暴露システム：　Ｆｌｏｗ－ｐａｓｔ式齧歯類吸入暴露システム
暴露方法：　鼻単独暴露による吸入
試験アイテムのタイプ：　乾燥粉末製剤
発生方法：　ピストン供給／回転ブラシ発生器
暴露時間：　２４０分

[00139]目標エアロゾル濃度および投与量レベルは以下の通りであった：

【０１１１】

【表２２】

群番号	群呼称	目標トレプロスチニルの投与量レベル (mg/kg/日)[a]	目標トレプロスチニルのエアロゾル濃度(μg/L)	目標トレハロースのエアロゾル濃度(μg/L)
1	低投与量	0.15	1	130.7
2	中間投与量	0.75	5	653.5
3	高投与量	1.5	10	1306.9

a=目標エアロゾル濃度は0.250kgの推定体重に基づいて計算した。

【０１１２】
[00140]達成された投与量レベルの評価
目標投与量レベルは、以下の式を用いて評価した：
【０１１３】
【数１】

$$D_L = \frac{E_c \times RMV \times T}{BW}$$

【０１１４】
D_L＝達成された投与量レベル（ｍｇ／ｋｇ／日）
E_c＝動物に送達された実際の濃度（ｍｇ／Ｌ空気）
ＲＭＶ＝Ｂｉｄｅ，　Ａｒｍｏｕｒ　ａｎｄ　Ｙｅｅ　Ｊ．　Ａｐｐ．　Ｔｏｘｉｃｏｌ．，　Ｖｏｌ．　２０，　２０００の方法による毎分呼吸量（Ｌ／分）：ＲＭＶ（Ｌ／分）＝０．４９９×ＢＷ（ｋｇ）$^{0.809}$
Ｔ＝時間、１日暴露の期間（分）
ＢＷ＝暴露期間中の平均体重（ｋｇ）。
総吸入投与量のこの評価は、気道内の１００％沈着を想定した。
【０１１５】
[00141]吸入暴露システム
[00142]粉末エアロゾルは、ピストン供給／回転ブラシ発生器を使用して生成した。生成されたエアロゾルは必要に応じて希釈し、目標エアロゾル濃度を達成し、直径４０ｍｍのチューブを介してｆｌｏｗ－ｐａｓｔ式吸入暴露システムに排出した。暴露システムを通る空気流量をモニターし、各エアロゾル生成期間中に手動で記録した。暴露システムへの気流は、面積式流量計を使用して生成装置に供給する空気の絶対量によって調節した。動物暴露システムからのエアロゾル排気流の調節は排気バルブを使用して達成され、暴露システムにおける気流の全体バランスは、圧力計を使用してモニターした。このシステムはそれぞれの動物暴露口に最小量１．０Ｌ／分を提供し、提示した動物暴露の部位でわずかな陽圧を確保するように平衡をとった。これによって、生成されたエアロゾルが希釈されていないことが確実であった。それぞれの提示した暴露位置へのエアロゾルの等量の送達は、システムに取り付けられた個別の暴露位置に対し同一の分配ネットワークを用いることによって達成された。
【０１１６】
[00143]吸入システムのモニタリング
[00144]エアロゾル濃度、粒径分布、酸素濃度、相対湿度および温度の決定は、暴露チャンバの代表的なポートから回収された試料について測定した。試料流速は、第一次気流

キャリブレータを使用して、使用前に較正された面積式流量計を使用し正確に調節した。それぞれのエアロゾル濃度試料の絶対量は湿式ガスメーターで測定した。

【０１１７】

[00145]酸素濃度

[00146]生成された雰囲気の酸素濃度は、それぞれのエアロゾル暴露中に１回測定した。暴露雰囲気の酸素濃度は１９～２３％で維持された。

【０１１８】

[00147]相対湿度／温度

[00148]生成された雰囲気の温度および相対湿度は、それぞれのエアロゾル暴露中に１回測定した。暴露雰囲気の温度は１９～２４℃で維持された。

【０１１９】

[00149]エアロゾル濃度の決定

[00150]生成されたエアロゾル中の試験アイテムの重量測定による濃度を測定するため、少なくとも１つのエアロゾル濃度フィルター試料をガラス繊維フィルター上に収集し、毎日秤量した。フィルター試料を、分析方法（試験番号４１６０９および試験番号４１６３５）を使用し、トレプロスチニル濃度およびトレハロース濃度の化学的測定のために分析化学研究室に移した。

【０１２０】

[00151]粒径分布および空気力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）の決定

[00152]生成されたエアロゾル中の粒径分布は、試料を７段階マーサーカスケードインパクター（７－Ｓｔａｇｅ　Ｍｅｒｃｅｒ　Ｃａｓｃａｄｅ　Ｉｍｐａｃｔｏｒ）に収集することにより各暴露中に１回測定した。ＭＭＡＤおよび幾何標準偏差（ＧＳＤ）は、ログ－プロビット変換を使用してインパクターから得られた結果に基づいて計算した。

【０１２１】

[00153]生存観察

[00154]死亡率

[00155]死亡率のチェックは、試験のすべての段階で少なくとも１日１回実施した。

【０１２２】

[00156]臨床観察

[00157]ケージサイドの臨床症状（健康不良、挙動変化など）は、ケージサイドの臨床症状がＤＣＥに置き換えられた詳細な臨床試験日を除き、試験のすべての段階で少なくとも１日１回記録した。

【０１２３】

[00158]それぞれのラットの詳細な臨床試験は、到着時に健康状態の一部として、ならびに投与前１日目に実施した。

[00159]健康状態が保証されると判断された動物は、追加の評価が臨床獣医によって検査された。

【０１２４】

[00160]体重

[00161]体重は、すべての動物に対して、到着時に１回健康状態として、群の割り当て前に１回、および（投与前）１日目に記録した。

【０１２５】

[00162]薬物動態

[00163]一連の６つの血液試料（それぞれ約０．３ｍＬ）を、１日目のそれぞれのラットから、治療後の－１５、５、１５、３０、７５および１０５分に採取した。したがって、総血液量１．８ｍＬが試験の過程中にそれぞれのラットから採取された。この目的において、（麻酔していない）それぞれのラットから頸静脈穿刺により採血し、試料を抗凝固剤のK_2ＥＤＴＡを含むチューブに回収した。チューブは処理待ち中湿った氷上に置いた。

【０１２６】

[00164]回収後、試料を遠心分離し（約４℃で１０分間、２５００ｒｐｍ）、得られた血漿を回収し、ラベル付けしたチューブ内で凍結保存した（－６０℃以下）。

[00165]薬物動態学的時点の偏差は生データに記し、試料とともに利用可能となった。血液採取の場所は生データに記した。

【０１２７】

[00166]血漿中のトレプロスチニル濃度のノンコンパートメント解析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　６．３ソフトウェアを使用することにより実施した。

[00167]以下の設定を解析に使用した：

サンプリング方法：　　スパース

ＡＵＣ計算方法：　　線形補間を用いた線形台形法

ラムダＺ（λ_z）方法：　　λ_zに関する最適フィット、対数回帰

重み付け（λ_z計算）：　　ユニフォーム

[00168]薬物動態パラメータ（それぞれのパラメータの略語および説明を含む）を以下の表に記載する：

【０１２８】

【表２３】

パラメータ	略語	単位*
投与時点から最後の定量化可能な濃度までの血漿薬物濃度-時間曲線下面積	$AUC_{0\text{-}Tlast}$	μg*時間/mL
投与時点から無限大まで外挿された血漿薬物濃度-時間曲線下面積	AUC_{INF}	μg*時間/mL
終末相消失半減期	$T_{1/2}$	時間
最大血漿濃度	C_{max}	μg/mL
最大血漿濃度までの時間	T_{max}	時間

*異なる単位を試験報告中で示す場合がある

【０１２９】

[00169]データ評価および統計

[00170]試験中に得られた数値データおよび非数値データは、単に個別の値として報告された。

【０１３０】

[00171]結果

[00172]エアロゾル濃度

[00173]達成された重量測定試験雰囲気濃度は以下の通りであった：

【０１３１】

【表２４】

群番号	目標エアロゾル濃度 (mg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (mg\L)	変動係数 (%)	目標の%
1	0.156	0.165	17.2	105.9
2	0.781	0.728	14.0	93.2
3	1.563	1.439	43.5	92.0

【０１３２】

[00174]トレプロスチニルに関する達成された解析試験雰囲気濃度は以下の通りであった：

【０１３３】

【表２５】

群番号	目標エアロゾル濃度 (μg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (μg\L)	変動係数 (%)	目標の%
1	1	1.06	17.6	105.9
2	5	4.72	13.9	94.4
3	10	9.39	43.6	93.9

【０１３４】

[00175]トレハロースに関する達成された解析試験雰囲気濃度は以下の通りであった：

【０１３５】

【表２６】

群番号	目標エアロゾル濃度 (μg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (μg\L)	変動係数 (%)	目標の%
1	130.7	150.46	18.8	115.1
2	653.5	664.85	15.0	101.7
3	1306.9	1298.81*	44.1	99.4

*トレハロースに関する最後の２つのエアロゾル濃度試料は、解析結果がBLQであった場合に重量データとの差が92.79%であると推定された

【０１３６】

[00176]全体的に達成された重量測定および分析によるエアロゾル濃度は、すべての群について、目標濃度の１６％以内であった。生成された雰囲気は、第３群を除き、ＣＶ％がすべて２０％未満であるため、治療期間を通して安定的であると考えられた。第３群に関するＣＶ％の増加は、生成において残った２６分でキャニスタ内に試験アイテムが残っていないので、回転ブラシジェネレーター（ＲＢＧ）の不具合によってもたらされた（動

物３００１Ａについては投与して１６分、動物３００２Ａについては２１分、動物３００３Ａについては２６分）。ＲＢＧ装置に新しい試験アイテムキャニスタを取り付けたが、エアロゾル濃度は、最後の２６分間で目標としたものよりも著しく低かった。しかし、群間でエアロゾル濃度に有意な差があったので、全般的なエアロゾル濃度は依然としてこの試験においては許容可能であると考えられた。

【０１３７】

[00177]投与量レベル

[00178]トレプロスチニルの全体的に達成された投与量を以下に示す：

【０１３８】

【表２７】

群番号	目標投与量レベル (mg/kg/日)	暴露時間 (分)	動物	体重 (kg)	推定された達成投与量 (mg/kg/日)	目標投与量レベルの%
1	0.15	240	1001A	0.326	0.157	104.7
			1002A	0.309	0.159	106.0
			1003A	0.314	0.158	105.3
			平均		*0.158*	*105.3*
2	0.75	240	2001A	0.319	0.703	93.7
			2002A	0.308	0.708	94.4
			2003A	0.304	0.709	94.5
			平均		*0.707*	*94.3*
3	1.5	240	3001A	0.322	1.396	93.1
			3002A	0.321	1.397	93.1
			3003A	0.281	1.433	95.5
			平均		*1.409*	*93.9*

【０１３９】

[00179]すべての群における達成された平均投与量レベルは目標投与量レベルの７％以内であり、したがって、各性別について群間に明らかな投与量の差が達成されたので、投与量レベルは試験に許容可能であると考えられた。

【０１４０】

[00180]粒径分布

[00181]平均重量粒径分布の測定データは以下の通りであった：

【０１４１】

【表２８】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
1	95.8	92.4	82.4	45.4	32.4	21.5	12.3	0.0	1.2	2.28	93
2	86.8	83.3	76.0	39.4	28.0	15.4	8.9	0.0	1.5	2.56	85
3	94.0	90.9	77.3	30.3	13.4	8.9	5.3	0.0	1.6	2.06	90

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０１４２】

[00182]トレプロスチニルに関する粒径分布の平均化学的測定は以下の通りであった：

【０１４３】

【表２９】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
1	96.4	93.9	83.3	42.8	28.1	16.5	6.9	0.0	1.3	2.06	94
2	91.7	88.5	81.1	37.9	25.8	11.8	4.9	0.0	1.5	2.15	90
3	95.2	91.5	76.6	25.7	8.8	5.1	1.8	0.0	1.7	1.86	91

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０１４４】

[00183]トレハロースについての粒径分布の平均化学的測定は以下の通りであった：

【０１４５】

【表３０】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
1	95.8	91.6	81.5	38.4	24.1	13.0	4.2	0.0	1.4	2.01	93
2	94.4	88.9	83.3	31.5	26.0	11.1	5.6	0.0	1.4	2.11	91
3	95.2	90.4	77.0	25.5	9.6	4.8	0.0	0.0	1.8	1.65	94

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０１４６】

[00184]ＭＭＡＤが４μｍ未満であり、ＧＳＤが１．５および３以内であったので、粒径分布はこの試験において吸入可能であると考えられた。

[00185]暴露チャンバの条件

[00186]報告したエアロゾル濃度暴露の暴露チャンバ条件を以下に要約する：

【０１４７】

【表３１】

群番号	湿度(%RH)	温度(℃)	酸素濃度(%)
1	31.4	21.2	20.9
2	34.2	21.7	20.9
3	26.2	20.7	20.9

【０１４８】

[00187]暴露雰囲気の酸素濃度、温度および相対湿度の範囲は、すべての場合で許容可能であると考えられた。

[00188]死亡率

[00189]この試験中に死亡はなかった。

【０１４９】

[00190]臨床症状

[00191]有害な臨床症状は試験中に観察されなかった。

[00192]１５分時点の直前の動物３００１Ａにおいて、活性のわずかな低下、毛様体および部分的に閉じた眼が見られた。しかし、これらはその後には観察されず、また他のいずれの動物においても観察されなかったので、試験アイテムに関連するとは思われなかった。

【０１５０】

[00193]体重

[00194]体重は、投与量レベルの計算目的で行った。

[00195]薬物動態

[00196]すべての達成された投与量レベルでＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを投与した後、平均C_{max}は６．８００～４６．１３３ｎｇ／ｍＬの範囲であった。平均最大血漿中濃度（T_{max}）は、すべての群において３．７５時間（投与終了１５分前）で達した。平均ＡＵ

$C_{0-Tlast}$（AUC_{INF}）は、１７．３２０（１８．３３５）～１２１．２５８（１３７．５１２）時間＊ｎｇ／ｍＬの範囲であった。T_{max}の後、トレプロスチニル血漿濃度は、１．０１～１．６８時間の範囲の推定平均$T_{1/2}$で徐々に低下した。

【０１５１】

[00197]投与量範囲にわたって、トレプロスチニルへの暴露（C_{max}、$AUC_{0-Tlast}$およびAUC_{INF}に基づく）は、一般的に、低投与量（０．１５８ｍｇ／ｋｇ）と中間投与量（０．７０７ｍｇ／ｋｇ）との間で投与量比例的に増加した。投与量レベルが低投与量から中間投与量に４．５倍増加した場合、C_{max}および$AUC_{0-Tlast}$は４．７倍増加した。中間投与量（０．７０７ｍｇ／ｋｇ）と高投与量（１．４０９ｍｇ／ｋｇ）の間のトレプロスチニル暴露は、投与量比例的よりもわずかに少なく増加した（暴露において投与量の２倍増加は１．４倍（C_{max}）～１．５倍（$AUC_{0-Tlast}$）の増加）。しかし、高投与量群の動物は暴露期間の最後の１６～２６分間、目標よりはるかに低いエアロゾル濃度に暴露されたので、暴露レベルが達成された可能性があり、これにより暴露が投与量比例的増加よりも少ないことを説明し得る。

【０１５２】

[00198]結論

[00199]Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに対する１．４０９ｍｇ／ｋｇ／日の平均トレプロスチニル高投与量でのＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの４時間単回吸入投与は、有意な試験アイテム関連所見がなかったため、耐容性は良好であった。トレプロスチニルへの暴露は、一般に、低投与量と中間投与量との間で投与量比例的に増加した。中間投与量と高投与量との間の暴露は、投与量比例的よりもわずかに少なく増加した。しかし、高投与量群の動物は、吸入の最後の１６～２６分間、目標よりもはるかに低いエアロゾル濃度に暴露されており、これにより暴露が投与量比例的増加よりも少ないことを説明することができる。これらの結果に基づき、同様の投与量レベルが以下の最終的なＰＫ試験に推奨される。試験アイテムの吸入期間中の血液サンプリング時点は、試験アイテム投与中の暴露をより良好に特徴付けるように調節することができる。

【０１５３】

[00200]ラットにおけるＬＩＱ８６１および噴霧状トレプロスチニルの非ＧＬＰ、単回投与、吸入、比較ＰＫ試験（試験７５６５８）

[00201]この試験は、２つの製剤の間のブリッジを確立するために、ＬＩＱ８６１のＰＫプロファイルを評価し、トレプロスチニル（噴霧状）と比較した。

【０１５４】

[00202]非ＧＬＰ、吸入による単回投与、ラットにおけるトレプロスチニルのＰＫ試験（試験７５６５８）は、Ｌｉｑｕｉｄｉａ（最終的なＰＫブリッジング試験と呼ばれる）により完了した。この試験では、ＬＩＱ８６１を噴霧状液体トレプロスチニルナトリウムに対する全身暴露と比較した。観察された全身暴露は製剤間に有意な差がないことを示し、ＬＩＱ８６１製剤と市販のＴｙｖａｓｏ製剤との間のブリッジを提供し、それにより５０５（ｂ）（２）経路でＬＩＱ８６１製剤を支持するためのＴｙｖａｓｏ非臨床的毒性試験を使用することができた。

【０１５５】

[00203]試験７５６５８において、ＬＩＱ８６１の噴霧状トレプロスチニルナトリウムに対する全身暴露をラットで比較した。ＬＩＱ８６１は、０．２７３、０．７６２、１．５０ｍｇ／ｋｇ体重の総送達投与量レベルで、４時間の暴露期間にわたって送達された。噴霧状トレプロスチニルナトリウムは、ＬＩＱ８６１と同じ暴露期間（４時間）、単回投与量レベル（０．７８５ｍｇ／ｋｇの総送達投与量）で送達された。投与開始後の３０および６０分に、投与の直後（２４０分）、ならびに投与終了後の５、１５、３０、７５および１０５分に、血液をトレプロスチニル濃度の血漿分析のために採取した。

【０１５６】

[00204]試験７５６５８の薬物動態パラメータ。トレプロスチニルの個別の血漿濃度は、０．３４５～６７．４ｎｇ／ｍＬの範囲であった。最大血漿濃度は、暴露期間４時間の

開始後０．５～４時間に達した。最大濃度（Ｃｍａｘ）および曲線下面積（ＡＵＣ）の値は、治療群内のオスおよびメス間で類似していた。Ｃｍａｘ値およびＡＵＣ値の投与量関連増加がＬＩＱ８６１の３つの投与量群において観察された。時間無限大まで外挿した、投与量について正規化したＡＵＣ－時間曲線（ＡＵＣｉｎｆ）に基づく噴霧状トレプロスチニルと比較したＬＩＱ８６１の相対的バイオアベイラビリティは、１．２～２．２の範囲であった。

【０１５７】

【表３２】

試験 75658 に関する治療および性別による平均ノンコンパートメント PK パラメータの概要

吸入のタイプ	群	達成された平均投与量レベル (mg/kg)	性別	R^2	$t_{1/2}$ (時間)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}Tlast}$ (時間 *ng/mL)	AUC_{INF} (時間 *ng/mL)
トレプロスチニルナトリウム (噴霧状)	1	0.785	メス	0.99	0.59	4.00	16.2	62.4	63.5
			オス	0.97	0.77	0.50	16.5	59.3	60.6
乾燥粉末 (PRINT トレプロスチニル)	2	0.273	メス	0.92	1.77	4.00	5.38	22.2	24.2
			オス	1.00	0.73	1.00	7.18	26.9	27.4
	3	0.762	メス	0.97	0.66	4.00	32.8	107	110
			オス	0.90	0.95	4.00	54.4	144	149
	4	1.498	メス	0.84	0.67	0.50	44.5	174	182
			オス	1.00	0.90	4.00	44.1	143	148

略語:Cmax,最大濃度;Tmax,最大濃度到達時間;AUClast,最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積;t½,半減期;AUCinf,時間無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積。PRINT トレプロスチニル=LIQ861DP 中間体。

【０１５８】

【表３３】

試験 75658 からの AUCinf(投与量補正済み)に基づいて計算された相対バイオアベイラビリティ(組合せ性別)

群	治療	投与量レベル (mg/kg)	平均 AUCinf (時間*ng/mL)	Frel (PRINT/トレプロスチニル)
1	トレプロスチニル	0.785	62.1	NA
2	低 PRINT-トレプロスチニル	0.273	25.8	1.20
3	中間 PRINT-トレプロスチニル	0.762	129	2.15
4	高 PRINT-トレプロスチニル	1.498	165	1.39

略語:AUCinf,時間無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積;Frel,相対バイオアベイラビリティ;NA,該当なし。PRINT トレプロスチニル=LIQ861DP 中間体。

【０１５９】

[00205]要約：試験７５６５８

[00206]この試験の目的は、ＰＲＩＮＴ－トレプロスチニル（ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ）として０．１５、０．７５および１．５ｍｇ／ｋｇを４時間吸入により投与した場合のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおけるトレプロスチニルの薬物動態（ＰＫ）プロファイルを決定することと、溶液（Ｔｒｅ溶液）の噴霧トレプロスチニルナトリウムとして０．７５ｍｇ／ｋｇで４時間吸入により投与した場合のＳｐｒａｇｕｅ－ＤａｗｌｅｙラットにおけるトレプロスチニルのＰＫプロファイルを決定することと、ＰＲＩＮＴ－ＴｒｅおよびＴｒｅ溶液として投与した場合のトレプロスチニルのＰＫプロファイルを比較することであった。

【０１６０】

[00207]試験アイテムは、以下の表に記載されている通り、４時間の鼻単独吸入により、群当たり６匹のオスラットおよび６匹のメスラットに１回投与した：

【０１６１】

【表３４】

群番号	群呼称	達成されたトレプロスチニルの平均総吸入投与量レベル(mg/kg/日)	達成されたトレプロスチニルのエアロゾル濃度(μg/L)	達成されたトレハロースのエアロゾル濃度(μg/L)
1	Tre溶液	0.785	5.07	0
2	PRINT-Tre(低投与量)	0.273	1.76	254.84
3	PRINT-Tre(中間投与量)	0.762	4.95	719.53
4	PRINT-Tre(高投与量)	1.498	9.73	1394.33

【０１６２】

[00208]死亡率、臨床症状および体重の評価を実施した。薬物動態試料を収集し、これらの試料の分析を実施した。

[00209]死亡は起こらず、また臨床症状は観察されなかった。

【０１６３】

[00210]すべての群に関して全体での達成されたエアロゾル濃度は、トレプロスチニルおよびトレハロースの両方について、目標濃度を有意に上回った第２群（７６～９５％）を除き、重力測定による目標とした濃度の１０％以内であった。すべての群に関して達成された対応する平均投与量レベルは、目標投与量レベルの８２％を上回る第２群を除き、目標投与量レベルの５％以内であった。しかし、投与量レベルは、それぞれの性別に関する群間の明らかな投与量差が達成されたので、この試験に許容可能であると考えられた。

【０１６４】

[00211]第２群～第４群の粒径ＭＭＡＤは、重量測定では１．７～２．０μｍであった（ＧＳＤ１．９０～２．６７）。トレプロスチニルおよびトレハロースの両方について、化学的粒径分布は１．６～１．８μｍの範囲であり、対応するＧＳＤは１．８９～２．２４であった。第１群に関する粒径ＭＭＡＤは０．５μｍであり、対応するＧＳＤは２．６０であった。粒径分布は吸入可能であると考えられた。

【０１６５】

[00212]０．２７３ｍｇ／ｋｇ、０．７６２ｍｇ／ｋｇまたは１．４９８ｍｇ／ｋｇの達成投与量レベルでＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを投与した場合、トレプロスチニルに対する血漿暴露は、一般に、両性別において類似していた。しかし、暴露量は、中間投与量レベルではメスがオスよりわずかに低く、高投与量レベルではメスがオスよりもわずかに高かった。

【０１６６】

[00213]両性別に関する$AUC_{0-Tlast}$、AUC_{INF}およびC_{max}値に基づいて、血漿暴露は低投与量レベルおよび中間投与量レベルの間で、比例的増加よりも増加した。しかし、中間投与量と高投与量レベルの間では、血漿暴露はメスに対して比例的減少よりも減少し、オスに対する暴露では増加しなかった。最大平均トレプロスチニル血漿濃度（T_{max}）は、低投与量のオスおよび高投与量のメスを除き、両性別において吸入終了時であり、平均T_{max}はそれぞれ吸入開始後１時間および０．５時間であった。

【０１６７】

[00214]低投与量レベルで、平均トレプロスチニル血漿濃度は、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅへ

の吸入暴露の０．５時間、１時間、４時間後と同様であり、このことは定常状態が暴露の最初の３０分以内で達成されたことを示唆している。同様のことが高投与量レベルのメスにおいても当てはまった。しかし、高投与量レベルのオスに関して、また中間投与量レベルの両性別に関して、平均トレプロスチニル血漿濃度は、吸入の最後では吸入の１時間後よりも高かった。吸入が終了したら、トレプロスチニル血漿濃度は徐々に低下した。個体差の程度を考慮すると、推定平均$T_{1/2}$値はすべての投与量レベルで類似しており、オスでは０．７～１．８時間、メスでは０．７～１．０時間の範囲であった。

【０１６８】

[00215]Ｔｒｅ溶液については、０．７８５ｍｇ／ｋｇでの投与の場合、トレプロスチニルへの血漿暴露は、一般に両性別において類似していた。最大平均トレプロスチニル血漿濃度（T_{max}）は、吸入の最後であった。平均トレプロスチニル血漿濃度は、吸入暴露の０．５時間、１時間、または４時間後にＴｒｅ溶液に類似しており、このことは定常状態が暴露の最初の３０分以内で達成されたことを示唆している。吸入が終了すると、トレプロスチニル血漿濃度は徐々に低下し、平均$T_{1/2}$値はオスで０．６時間、メスで０．８時間と推定された。

【０１６９】

[00216]ＰＲＩＮＴ－ＴｒｅおよびＴｒｅ溶液のほぼ同等の投与量レベル（それぞれ０．７６および０．７９ｍｇ／ｋｇ）での投与では、トレプロスチニルに対する血漿暴露は、Ｔｒｅ溶液よりもＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの方が大きかった。詳細には、平均$AUC_{0-Tlast}$が約２倍高く（それぞれ６１時間＊ｎｇ／ｍＬに対し１２６時間＊ｎｇ／ｍＬ）、平均C_{max}は３倍高かった（それぞれ１６ｎｇ／ｍＬに対し４４ｎｇ／ｍＬ）。予想された通り、トレプロスチニルが全身循環系に入ったら同様の速度で血漿から除かれ、平均$T_{1/2}$値はＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅでは０．７～１．０時間、Ｔｒｅ溶液では０．６～０．８時間であった。

【０１７０】

[00217]まとめると、Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに対する１．４９８ｍｇ／ｋｇ／日の平均高投与量でのＰＲＩＮＴトレプロスチニルの４時間単回吸入投与は、試験アイテムに関連する所見がなかったので耐容性は良好であった。同等の投与量レベルで、トレプロスチニルに対する血漿暴露は、Ｔｒｅ溶液よりもＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅで高かった。詳細には、平均$AUC_{0-Tlast}$は約２倍高く、平均C_{max}は３倍高かった。予期された通り、トレプロスチニルが全身循環に入ったら、投与された方法にかかわらず、同様の速度で血漿から除かれた。

【０１７１】

[00218]試験の目的は以下の通りであった：

１．　０．１５、０．７５、および１．５ｍｇ／ｋｇの４時間吸入によるＰＲＩＮＴ－トレプロスチニル（ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ）として投与した場合のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおけるトレプロスチニル薬物動態（ＰＫ）プロファイルを決定する。

２．　０．７５ｍｇ／ｋｇの４時間吸入により、噴霧状トレプロスチニルナトリウム溶液（Ｔｒｅ溶液）として投与した場合のＳｐｒａｇｕｅ－ＤａｗｌｅｙラットにおけるトレプロスチニルＰＫプロファイルを決定する。

３．　ＰＲＩＮＴ－ＴｒｅおよびＴｒｅ溶液として投与した場合のトレプロスチニルＰＫプロファイルを比較する。

【０１７２】

[00219]実験計画

[00220]試験アイテムを、以下の表に記載されているようにラットの群に４時間吸入投与した：

【０１７３】

【表３５】

群番号	群呼称	目標トレプロスチニルの総吸入投与量レベル(mg/kg/日)	目標トレプロスチニルのエアロゾル濃度(μg/L)[a]	目標トレハロースのエアロゾル濃度(μg/L)[a]	動物の数	
					オス	メス
1	Tre溶液	0.75	5	0	6	6
2	PRINT-Tre	0.15	1	130.7	6	6
3	PRINT-Tre	0.75	5	653.5	6	6
4	PRINT-Tre	1.5	10	1306.9	6	6

[a]=目標エアロゾル濃度は0.250kgの推定体重に基づいて計算した

【０１７４】

[00221]吸入期間中および吸入後、薬物動態評価のための一連の８つの血液試料を採取した。

[00222]投与経路、種および投与量レベルの選択に関する正当性

[00223]投与経路は、意図したヒト治療経路であるように選択した。

【０１７５】

[00224]ラットは、様々な監督官庁によって推奨された齧歯動物種であるため選択された。バックグラウンドデータは利用可能である。またラットは、その製品の開発および承認をサポートするトレプロスチニルナトリウム溶液を用いた以前の毒性試験の試験システムとして使用された。現行の試験においてラットを使用することで以前の試験との比較が可能であった。

【０１７６】

[00225]ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅに関する高投与量レベルは、試験アイテムを用いた技術的エアロゾル試験（試験番号４１６１０）に基づいて達成可能な適した投与量であった。

[00226]ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの低投与量および中間投与量レベルは、ラットにおける以前のパイロットＰＫ試験（試験番号７５６７０）に基づいて選択された。

【０１７７】

[00227]Ｔｒｅ溶液に関する投与量レベルは、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの中間投与量レベルと一致させ直接比較ができるように選択された。

【０１７８】

【表３６】

- 試験アイテムの特徴付け

	内容:	92.79%のトレハロース,4%のロイシン,2%の Tween80,0.26%の NA Citrate,0.24%の NaCl:0.71%のトレプロスチニル
	保存条件:	低温(2～8℃),水分からの保護(例えば乾燥剤)
	取り扱い上の注意:	標準的な実験室の注意事項。乾燥条件下での取り扱い(相対湿度≦23%)
	供給者:	Liquidia Technologies Inc.

【０１７９】

【表３７】

試験アイテム 2*:	識別情報:	トレプロスチニルナトリウム
	説明:	白色または淡黄色粉末
	バッチ番号:	TN115E010
	有効期限:	May 28, 2017
	純度:	101.49%
	保存条件:	低温(2～8℃)
	取り扱い上の注意:	標準的な実験室の注意事項
	供給者:	Yonsung Fine Chemicals Co., LTD

【０１８０】

[00228]試験アイテムの調製

[00229]ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅはスポンサーによって提供された通りに使用した。窒素下のグローブボックスをキャニスタのハンドリング、アリコートまたはパッキングに使用した。グローブボックス内の相対湿度（ＲＨ）をモニターし、湿度計を使用して記録し、２３％ＲＨ未満に維持した。

【０１８１】

[00230]第１群に関して、トレプロスチニルナトリウムを純水に溶解し、所望の製剤濃度を達成した。代表試料（０．５ｍＬ、２連）を回収し、製剤中のトレプロスチニルの製剤濃度を確認した。

【０１８２】

[00231]治療

[00232]暴露システムへの順応

[00233]動物が試験アイテムのエアロゾルに暴露される前に、ラットを３日間にわたり拘束処置に順応させた。動物は、エアロゾル投与に使用される期間まで、暴露中に使用される投与チューブで拘束することに徐々に慣らした。

【０１８３】

[00234]動物の暴露
使用した暴露システム：　Ｆｌｏｗ－ｐａｓｔ式齧歯類吸入暴露システム
暴露方法：　鼻単独暴露による吸入
試験アイテムのタイプ：　溶液（第１群）、乾燥粉末（第２～４群）
発生方法：　噴霧（第１群）およびピストン供給／回転ブラシ発生器（第２～４群）
暴露時間：　２４０分
[00235]目標エアロゾル濃度および投与量レベルは以下の通りであった：
【０１８４】
【表３８】

群番号	群呼称	目標トレプロスチニルの投与量レベル (mg/kg/日)	目標トレプロスチニルのエアロゾル濃度(μg/L)[a]	目標トレハロースのエアロゾル濃度(μg/L)
1	Tre溶液	0.75	5	0
2	PRINT-Tre(低投与量)	0.15	1	130.7
3	PRINT-Tre(中間投与量)	0.75	5	653.5
4	PRINT-Tre(高投与量)	1.5	10	1306.9

a=目標エアロゾル濃度は0.250kgの推定体重に基づいて計算した。

【０１８５】
[00236]達成された投与量レベルの評価
目標投与量レベルは、下記の式を使用して評価した：
【０１８６】
【数２】

$$D_L = \frac{E_c \times RMV \times T}{BW}$$

【０１８７】
D_L＝達成された投与量レベル（ｍｇ／ｋｇ／日）
E_c＝動物に送達された実際の濃度（ｍｇ／Ｌ空気）
ＲＭＶ＝Ｂｉｄｅ，　Ａｒｍｏｕｒ　ａｎｄ　Ｙｅｅ　２０００　Ｊ．　Ａｐｐ．　Ｔｏｘｉｃｏｌ．，　Ｖｏｌ．　２０の方法による毎分呼吸量（Ｌ／分）：ＲＭＶ（Ｌ／分）＝０．４９９×ＢＷ（ｋｇ）$^{0.809}$
Ｔ＝時間、１日暴露の期間（分）
ＢＷ＝暴露期間中の平均体重（ｋｇ）。
総吸入投与量のこの評価は、気道内の１００％沈着を想定した。
【０１８８】
[00237]吸入暴露システム
[00238]第２～４群の粉末エアロゾルは、ピストン供給／回転ブラシ発生器を使用して生成し、第１群の液体エアロゾルは、製剤の流れを臨床ネブライザ（Ｓｉｄｅｓｔｒｅａｍ）に計量供給することにより生成した。生成されたエアロゾルを必要に応じて希釈し、目標エアロゾル濃度を達成し、直径４０ｍｍのチューブを介してｆｌｏｗ－ｐａｓｔ式吸入暴露システムに排出した。暴露システムを通る空気流量をモニターし、各エアロゾル生

成期間中に手動で記録した。暴露システムへの気流は、面積式流量計を使用して生成装置に供給する空気の絶対量によって調節した。動物暴露システムからのエアロゾル排気流の調節は排気バルブを使用して達成され、暴露システム内の気流の全体的バランスは圧力計を使用してモニターした。このシステムはそれぞれの動物暴露口に最小量１．０Ｌ／分を提供し、動物暴露の部位でのわずかな陽圧を確保するように平衡をとった。これによって、生成されたエアロゾルが希釈されていないことが確実であった。それぞれの暴露位置へのエアロゾルの等量の送達は、システムに取り付けられた個別の暴露位置に対し同一の分配ネットワークを使用することによって達成された。

【０１８９】

[00239]吸入システムのモニタリング

[00240]エアロゾル濃度、粒径分布、酸素濃度、相対湿度および温度の決定は、暴露チャンバの代表的なポートから回収された試料について測定した。試料流速は、第一次気流キャリブレータを使用して、使用前に較正された面積式流量計を使用し正確に調節した。それぞれのエアロゾル濃度試料の絶対量は湿式ガスメーターで測定した。

【０１９０】

[00241]酸素濃度

[00242]生成された雰囲気の酸素濃度は、それぞれのエアロゾル暴露中に１回測定した。暴露雰囲気の酸素濃度は１９～２３％に維持された。

【０１９１】

[00243]相対湿度／温度

[00244]生成された雰囲気の温度および相対湿度は、それぞれのエアロゾル暴露中に１回測定した。暴露雰囲気の温度は１９～２４℃に維持された。

【０１９２】

[00245]エアロゾル濃度の決定

[00246]少なくとも１つのエアロゾル濃度フィルター試料を各エアロゾル生成のすべての群について回収した。第２～４群からのフィルター試料を秤量して、生成されたエアロゾル中の試験アイテムの重量測定による濃度を測定した。フィルター試料を、トレプロスチニルおよびトレハロース濃度を化学的に測定する分析化学研究室に移した。第１群のフィルター試料は重量測定により秤量せず、トレプロスチニル濃度を決定するために分析用実験室に移しただけだった。分析実験室における分析は、分析方法（試験番号４１６０９）を使用して実施した。

【０１９３】

[00247]粒径分布および空気力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）の決定

[00248]生成されたエアロゾル中の粒径分布は、試料を７段階マーサーカスケードインパクターに収集することにより、第１～４群に対して１回測定した。第２～４群から得られたすべての試料物質を重量測定により秤量し、次いで、エアロゾル化トレプロスチニルおよびトレハロースの粒径を化学的に測定するため分析化学研究室に移した。第１群から得られたすべての試料物質は、エアロゾル化トレプロスチニルの粒径を化学的に測定するためにだけ分析実験室に移した。分析実験室における分析は、分析方法（試験番号４１６０９）を使用して実施した。

【０１９４】

[00249]ＭＭＡＤおよび幾何標準偏差（ＧＳＤ）は、ログ－プロビット変換を使用してインパクターから得られた結果に基づいて計算した。

[00250]解析結果の報告

[00251]フィルター分析および粒径分布試料分析の結果を含む分析レポートを作成した。一次分析に使用されなかったすべての試料または一次分析のすべての残りの試料は、分析者および試験責任者が確証分析の必要がないと決定するまで保持された。これらの試料は廃棄され、それらの性質は生データに記録された。

【０１９５】

[00252]生存観察

[00253]死亡率

[00254]死亡率チェックは、試験のすべての段階で少なくとも１日１回実施した。

【０１９６】

[00255]臨床観察

[00256]ケージサイドの臨床症状（健康不良、挙動変化など）は、ケージサイドの臨床症状がＤＣＥと置き換えられた詳細な臨床試験日を除き、試験のすべての段階で少なくとも１日１回記録した。

【０１９７】

[00257]それぞれのラットの詳細な臨床試験は、到着時に健康状態の一部として、ならびに投与前１日目に実施した。

[00258]体重

[00259]体重は、すべての動物に対して、到着時に１回健康状態として、群の割り当て前に１回、および（投与前の）１日目に記録した。

【０１９８】

[00260]薬物動態

[00261]一連の８つの血液試料（それぞれ約０．３ｍＬ）は、下記の表の通り、暴露開始の３０分後、１時間後、暴露終了直後（ＩＰＥ）、および投与後の５分、１５分、３０分、７５分および１０５分に回収した。したがって、総血液量１．２ｍＬが試験の過程中にそれぞれのラットから採取された。この目的において、（麻酔していない）それぞれのラットから頸静脈穿刺により採血し、試料を抗凝固剤のK_2ＥＤＴＡを含むチューブに回収した。チューブを処理待ち中湿った氷上に置いた。

【０１９９】

【表３９】

群番号	動物/性別の数	毒性動態の時点							
		開始後30分	開始後1時間	IPE	終了後5分	終了後15分	終了後30分	終了後75分	終了後105分
1	3 +	√		√		√		√	
	3 #		√		√		√		√
2	3 +	√		√		√		√	
	3 #		√		√		√		√
3	3 +	√		√		√		√	
	3 #		√		√		√		√
4	3 +	√		√		√		√	
	3 #		√		√		√		√

＋　同定数の最も低い動物

＃　同定数の最も高い動物

【０２００】

[00262]回収後、試料を遠心分離し（約４℃で１０分間、２５００ｒｐｍ）、得られた血漿を回収し、ラベル付けしたチューブ内で凍結保存した（－６０℃以下）。

[00263]薬物動態学的時点の偏差は生データに記し、試料とともに利用可能となった。血液採取の場所は生データに示した。

【０２０１】
[00264]血漿分析を実施し、バイオ分析データを最終報告に含めるため準備した。
[00265]薬物動態パラメータを計算し、血漿中のＰＲＩＮＴ－ＴｒｅおよびＴｒｅ溶液のトレプロスチニル濃度のノンコンパートメント解析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　６．３ソフトウェアを使用することにより実施した。
【０２０２】
[00266]以下の設定を解析に使用した：
サンプリング方法：　　スパース
ＡＵＣ計算方法：　　線形補間を用いた線形台形法
ラムダＺ（λ_z）方法：　　λ_zに関する最適フィット、対数回帰
重み付け（λ_z計算）：　　ユニフォーム
[00267]薬物動態パラメータ（それぞれのパラメータの略語および説明を含む）を以下の表に記載した：
【０２０３】
【表４０】

パラメータ	略語	単位*
投薬時点から最後の定量可能な濃度までの血漿薬物濃度-時間曲線下面積	$AUC_{0\text{-}Tlast}$	μg*時間/mL
投薬時点から無限大まで外挿された血漿薬物濃度-時間曲線下面積	AUC_{INF}	μg*時間/mL
終末相消失半減期	$T_{1/2}$	hr
最大血漿濃度	C_{max}	μg/mL
最大血漿濃度までの時間	T_{max}	hr

【０２０４】
[00268]データ評価および統計
[00269]試験中に得られた数値データおよび非数値データは、単に個別の値として報告された。
【０２０５】
[00270]結果
[00271]製剤分析
[00272]第１群に関する製剤濃度は以下の通りであった：
【０２０６】
【表４１】

群番号	平均の目標濃度 (mg/mL)	平均の測定濃度 (mg/mL)	目標濃度の%
1	0.50	0.492	98.4

【０２０７】
[00273]第１群の製剤濃度は目標濃度の２％以内であり、したがって製剤濃度は試験に許容可能であると考えられた。
[00274]エアロゾル濃度
[00275]達成された重量測定試験雰囲気濃度は以下の通りであった：
【０２０８】

【表４２】

群番号	目標エアロゾル濃度 (mg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (mg\L)	変動係数 (%)	目標の%
2	0.156	0.283	55.5	181.4
3	0.781	0.814	16.3	104.2
4	1.563	1.548	21.9	99.0

【０２０９】

[00276]トレプロスチニルに関する達成された化学試験雰囲気濃度は以下の通りであった：

【０２１０】

【表４３】

群番号	目標エアロゾル濃度 (μg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (μg\L)	変動係数 (%)	目標の%
1	5	5.07	3.6	101.4
2	1	1.76	55.2	176.3
3	5	4.95	19.8	99.1
4	10	9.73	22.3	97.3

【０２１１】

[00277]トレハロースに関する達成された化学試験雰囲気濃度は以下の通りであった：

【０２１２】

【表４４】

群番号	目標エアロゾル濃度 (μg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (μg\L)	変動係数 (%)	目標の%
2	130.7	254.84	54.4	195.0
3	653.5	719.53	20.5	110.1
4	1306.9	1394.33	23.2	106.7

【０２１３】

[00278]全体的に達成されたエアロゾル濃度は、すべての群について、トレプロスチニルおよびトレハロースの両方について、目標濃度を有意に上回った第２群を除き（トレプロスチニルおよびトレハロースについてそれぞれ７６％および９５％）、重力測定による目標とした濃度の１０％以内であった。生成された雰囲気は、第２群（ＣＶ％～５４％）を除き、治療期間を通して安定的であると考えられた。しかし、全体的なエアロゾル濃度

は、群間でエアロゾル濃度に有意な差があったので、依然としてこの試験においては許容可能であると考えられた。

【０２１４】

[00279]達成された投与量レベル

[00280]トレプロスチニルの全体的に達成された投与量を以下に示す：

【０２１５】

【表４５】

群番号	目標投与量レベル (mg/kg/日)	暴露時間 (分)	性別	体重 (kg)	推定された達成投与量 (mg/kg/日)	目標投与量レベルの%
1	0.75	240	オス	0.308	0.760	101.4
			メス	0.212	0.817	108.9
			組合せ	*0.260*	*0.785*	*104.7*
2	0.15	240	オス	0.301	0.265	176.7
			メス	0.211	0.284	189.1
			組合せ	*0.256*	*0.273*	*182.3*
3	0.75	240	オス	0.321	0.737	98.2
			メス	0.215	0.795	106.0
			組合せ	*0.268*	*0.762*	*101.6*
4	1.5	240	オス	0.317	1.451	96.7
			メス	0.219	1.557	103.8
			組合せ	*0.268*	*1.498*	*99.9*

【０２１６】

[00281]すべての群における達成された平均投与量レベルは目標投与量レベルの８２％を上回った第２群を除き、目標投与量レベルの５％以内であった。しかし、投与量レベルは、各性別について群間に明らかな投与量の差が達成されたので、試験に許容可能であると考えられた。

【０２１７】

[00282]粒径分布

[00283]平均重量粒径分布の測定データは以下の通りであった：

【０２１８】

【表４６】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
2	87.9	80.0	61.0	31.2	21.8	16.2	9.1	0.0	1.7	2.67	80
3	90.7	85.0	66.9	24.9	14.8	9.0	3.0	0.0	1.8	2.12	85
4	91.7	84.0	61.6	23.5	8.1	4.3	0.8	0.0	2.0	1.90	86

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０２１９】

[00284]トレプロスチニルに関する粒径分布の平均化学的測定は以下の通りであった：

【０２２０】

【表４７】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
1	95.9	95.7	95.4	95.1	85.1	50.1	22.0	0.0	0.5	2.60	98
2	94.0	86.3	64.4	29.3	19.8	14.1	6.1	0.0	1.6	2.24	87
3	95.3	90.3	71.5	25.9	15.2	9.3	2.7	0.0	1.6	1.97	90
4	94.1	88.4	64.3	23.9	8.2	4.4	1.5	0.0	1.8	1.89	88

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０２２１】

[00285]トレハロースについての粒径分布の平均化学的測定は以下の通りであった：

【０２２２】

【表４８】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
2	94.3	86.7	63.8	26.4	16.8	14.1	6.1	0.0	1.6	2.22	87
3	96.0	92.0	72.3	22.2	12.0	8.0	4.0	0.0	1.6	1.97	90
4	95.7	91.4	68.0	27.9	12.8	8.6	4.3	0.0	1.6	2.00	90

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０２２３】

[00286]ＭＭＡＤが４μｍ未満であり、ＧＳＤが１．５および３以内であったので、粒径分布はこの試験において吸入可能であると考えられた。

[00287]暴露チャンバの条件

[00288]報告したエアロゾル濃度暴露の暴露チャンバ条件を以下に要約する：

【０２２４】

【表４９】

群番号	湿度(%RH)	温度(℃)	酸素濃度(%)
1	58.5	21.0	20.9
2	35.1	21.6	20.9
3	39.0	21.5	20.9
4	39.4	21.2	20.9

【０２２５】

[00289]暴露雰囲気の酸素濃度、温度および相対湿度の範囲は、すべての場合で許容可能であると考えられた。

[00290]死亡率

[00291]この試験中に死亡はなかった。

【０２２６】

[00292]臨床症状

[00293]この試験中に臨床症状は観察されなかった。

[00294]体重

[00295]体重は、投与量レベルの計算目的で行った。

【０２２７】

[00296]薬物動態

[00297]０．２７３ｍｇ／ｋｇ、０．７６２ｍｇ／ｋｇまたは１．４９８ｍｇ／ｋｇの達成投与量レベルでＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを投与した場合、トレプロスチニルに対する血漿暴露は、一般に、両性別において類似していた。しかし、暴露は、中間投与量レベルではメスがオスよりもわずかに低く、高投与量レベルではメスがオスよりもわずかに高かった。

【０２２８】

[00298]両性別に関するＡＵＣ$_{0-Tlast}$、ＡＵＣ$_{INF}$およびＣ$_{max}$の値に基づいて、血漿暴露は、低投与量レベルおよび中間投与量レベルの間で比例的増加よりも増加した。しかし、中間投与量レベルと高投与量レベルの間では、血漿暴露はメスにおいて比例的増加ほどには増加せず、オスにおいて暴露では増加しなかった。最大平均トレプロスチニル血漿濃度（Ｔ$_{max}$）は、低投与量のオスおよび高投与量のメスを除き、両性別において吸入終了時であり、平均Ｔ$_{max}$はそれぞれ吸入開始後１時間および０．５時間であった。

【０２２９】

[00299]低投与量レベルで、平均トレプロスチニル血漿濃度は、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅへの吸入暴露の０．５時間、１時間または４時間後と同様であり、このことは定常状態が暴露の最初の３０分以内に達成されたことを示唆している。同様のことが高投与量レベルのメスにおいても当てはまった。しかし、高投与量レベルのオスに関して、また中間投与量レベルの両性別に関して、平均トレプロスチニル血漿濃度は、吸入の最後では吸入の１時間後よりも高かった。これらのデータを以下にまとめる。

【０２３０】

【表５０】

	オス			メス		
投与量(mg/kg)=	0.273	0.762	1.498	0.273	0.762	1.498
0.5時間の吸入	6.1	22	26	4.2	18	44
1時間の吸入	7.2	21	27	5.1	19	35
4時間の吸入	5.4	54*	44^	5.4	33**	44

*個々の値は33,63,および67 ng/mLであった

^個々の値は34,48,および50 ng/mLであった

**個々の値は22,27,および49 ng/mLであった

【０２３１】

[00300]吸入が終了したら、トレプロスチニル血漿濃度は徐々に低下した。個体差の程度を考慮すると、推定平均Ｔ$_{1/2}$値はすべての投与量レベルで類似しており、オスでは０．７～１．８時間、メスでは０．７～１．０時間の範囲であった。

【０２３２】

[00301]Ｔｒｅ溶液については、０．７８５ｍｇ／ｋｇでの投与の場合、トレプロスチニルへの血漿暴露は、一般に両性別において類似していた。

[00302]最大平均トレプロスチニル血漿濃度（Ｔ$_{max}$）は、吸入の最後であった。平均トレプロスチニル血漿濃度は、吸入暴露の０．５時間、１時間、または４時間後にＴｒｅ溶液に類似しており、このことは定常状態が暴露の最初の３０分以内で達成されたことを示唆している。これらのデータを以下にまとめる。

【０２３３】

【表５１】

	オス	メス
0.5時間の吸入	17	12
1時間の吸入	11	14
4時間の吸入	16	16

【０２３４】

[00303]吸入が終了すると、トレプロスチニル血漿濃度は徐々に低下し、推定平均$T_{1/2}$値はオスで０．６時間、メスで０．８時間と推定された。

[00304]ＰＲＩＮＴ－ＴｒｅおよびＴｒｅ溶液のほぼ同量の投与量（それぞれ０．７６および０．７９ｍｇ／ｋｇ）での投与では、トレプロスチニルに対する血漿暴露は、Ｔｒｅ溶液よりもＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの方が大きかった。詳細には、平均$AUC_{0-Tlast}$が約２倍高く（それぞれ６１時間＊ｎｇ／ｍＬに対し１２６時間＊ｎｇ／ｍＬ）、平均C_{max}は３倍高かった（それぞれ１６ｎｇ／ｍＬに対し４４ｎｇ／ｍＬ）。予想された通り、トレプロスチニルが全身循環に入ったら同様の速度で血漿から除かれ、平均$T_{1/2}$値はＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅでは０．７～１．０時間、Ｔｒｅ溶液では０．６～０．８時間であった。

【０２３５】

[00305]結論

[00306]Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに対する１．４９８ｍｇ／ｋｇ／日の平均高投与量でのＰＲＩＮＴトレプロスチニルの４時間単回吸入投与は、試験アイテムに関連する所見がなかったので耐容性は良好であった。同等の投与量レベルで、トレプロスチニルに対する血漿暴露は、Ｔｒｅ溶液よりもＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅで高かった。詳細には、平均$AUC_{0-Tlast}$は約２倍高く、平均C_{max}は３倍高かった。予期された通り、トレプロスチニルが全身循環に入ったら、投与された方法にかかわらず、同様の速度で血漿から除かれた。

【０２３６】

[00307]ラットにおけるＬＩＱ８６１による非ＧＬＰ、７日間、反復投与、範囲所見（ＤＲＦ）、吸入試験（試験７５６５４）

[00308]完成した比較ＰＫ試験の結果を使用して、気道の局所毒性および全身性トレプロスチニル毒性を評価するこのＤＲＦ試験で試験しようとする投与量レベルを選択する。結果を使用して、ラットにおける２週間のＧＬＰ反復投与毒性試験の適切な投与量レベルを選択する。

【０２３７】

[00309]要約：試験７５６５４

[00310]この試験の目的は、Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに７日間、１日４時間、鼻単独吸入により投与した場合に、試験アイテムのＰＲＩＮＴトレプロスチニル、および対照アイテムのＰＲＩＮＴプラセボを構成する賦形剤の毒性を評価することであった。結果は、その後の１４日間ＧＬＰ吸入毒性試験の投与量レベルの選択を容易にするため使用した。

【０２３８】

[00311]６匹のラット（３匹／性別）の群を、下記の表に記載の通り、７日間毎日４時間吸入させることにより、空気、ＰＲＩＮＴプラセボ、または約１７０μｇ／ｋｇ、６８０μｇ／ｋｇまたは１３７０μｇ／ｋｇのトレプロスチニル投与量レベルのＰＲＩＮＴトレプロスチニルに暴露させた：

【０２３９】

【表５２】

群番号	群呼称	平均投与量レベルおよび濃度[a]				
		トレプロスチニル		トレハロース		
		投与量レベル(μg/kg/日)	エアロゾル濃度(μg/L)	投与量レベル(mg/kg/日)	エアロゾル濃度(μg/L)	ロイシン投与量レベル(mg/kg/日)[b]
1	空気対照	0	0	0	0	0
2	プラセボ対照[b]	0	0	281.2	1832.13	12.0
3	PRINT-Tre(低投与量)	170	1.10	33.1	216.30	1.3
4	PRINT-Tre(中間投与量)	680	4.44	133.5	869.99	5.1
5	PRINT-Tre(高投与量)	1370	8.94	266.6	1735.84	10.3

a=投与期間中の各群の平均体重に基づく。

b=PRINTトレプロスチニルおよびPRINTプラセボにおいて4%のロイシン含有量で計算し、第2群のPRINTプラセボではトレハロース率93.5%、第3群～第5群ではPRINTトレプロスチニルにおいて0.53%のトレプロスチニルパーセンテージを使用して計算した。

【０２４０】

[00312]第２群～第５群の粒径ＭＭＡＤは、重量測定で１．３～２．０μｍ（ＧＳＤ１．９６～２．４６）であった。トレプロスチニルおよびトレハロースの両方に関して、化学的粒径分布は１．３～２．１μｍの範囲であり、対応するＧＳＤは１．８７～１．９５であった。死亡は起こらなかった。臨床症状は観察されず、凝固、臨床化学および尿分析のパラメータは影響されず、試験アイテムの関連所見は肉眼的には確認されなかった。

【０２４１】

[00313]ラットは、７日間の４時間吸入により１．３７ｍｇ／ｋｇ／日以下で、ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの毎日投与を許容した。

[00314]序論

[00315]試験の目的は次の通りであった：

１．　Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに鼻単独吸入により１日４時間７日間投与した場合に、試験アイテムのＰＲＩＮＴトレプロスチニルの毒性を評価する。

２．　Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに鼻単独吸入により１日４時間７日間投与した場合に、対照アイテムのＰＲＩＮＴプラセボを構成する賦形剤の毒性を評価する。

３．　この投与量範囲－所見試験の結果から以下の１４日間ＧＬＰ吸入毒性試験に対するＰＲＩＮＴトレプロスチニルの投与量レベルを決定する。

【０２４２】

[00316]実験計画
[00317]概要
[00318]試験アイテムおよび対照アイテムを、６匹のラット（３匹／性別）の群に、下記の表に記載の通り、７日間１日４時間吸入させることにより投与した。投与の第１日を１日目とした。
【０２４３】
【表５３】

群番号	試験物質	目標エアロゾル濃度 (μg/L)		目標投与量レベル (mg/kg/日)		ロイシン投与量レベル (mg/kg/日)[c]
		トレプロスチニル	トレハロース	トレプロスチニル[a]	トレハロース[b]	
1	空気対照	0	0	0	0	0
2	PRINT プラセボ[b]	0	1684.6	0	262.9	11.2
3	PRINT-Tre(低投与量)	1	175.2	0.15	26.3	1.1
4	PRINT-Tre(中間投与量)	5	876.2	0.75	131.4	5.7
5	PRINT-Tre(高投与量)	10	1752.5	1.5	262.9	11.3

a=目標エアロゾル濃度は 0.250kg の推定体重に基づいて計算した

b=プラセボ対照の目標投与量レベルは、高投与量群(第 5 群)と同じ投与量レベルであった

c=PRINT トレプロスチニルおよび PRINT プラセボにおいて 4%のロイシン含有量で計算した

(第 2 群の PRINT プラセボではトレハロースパーセンテージ 93.5%を使用し、第 3 群から第 5 群の PRINT トレプロスチニルではトレプロスチニルパーセンテージ 0.53%を使用)

【０２４４】
[00319]ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅに関する高投与量レベルは、試験アイテムによる技術的エアロゾル試験に基づき達成可能な投与量であった。（試験番号４１６１０）。
[00320]ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅに関する低投与量および中間投与量レベルは、ラットにおける以前のＰＫ試験（試験番号７５６５８）に基づいて選択した。
【０２４５】
[00321]試験アイテムおよび対照アイテムの情報
[00322]試験アイテムの作用
[00323]トレプロスチニルはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの有効成分であり、肺動脈高血圧症の治療薬として承認されているプロスタサイクリン化合物である。
【０２４６】
[00324]
【０２４７】

【表５４】

試験アイテムの特徴付け

内容:	92.97%のトレハロース,4%のロイシン,2%のTween80,0.27%のクエン酸ナトリウム二水和物,0.23%の塩化ナトリウム:0.53%のトレプロスチニルナトリウム
保存条件:	低温(2～8℃),水分からの保護(例えば乾燥剤)
取り扱い上の注意:	標準的な実験室の注意事項。乾燥条件下での取り扱い(相対湿度≦23%)
供給者:	Liquidia Technologies Inc.

【０２４８】

[00325]

【０２４９】

【表５５】

プラセボ対照アイテムの特徴付け

内容:	-LKI-1R-983-3:93.53%のトレハロース,4%のロイシン,2%のTween80,0.24%のクエン酸ナトリウム二水和物,0.23%の塩化ナトリウム -LKI-1R-983-27:93.5%のトレハロース,4%のロイシン,2%のTween80,0.27%のクエン酸ナトリウム二水和物,0.23%の塩化ナトリウム
保存条件:	低温(2～8℃),水分からの保護(例えば乾燥剤)
取り扱い上の注意:	標準的な実験室の注意事項。乾燥条件下での取り扱い(相対湿度≦23%)
供給者:	Liquidia Technologies Inc.

【０２５０】

[00326]空気対照の特徴付け

説明：医療グレード空気（ＮＱ　５７１０－５００／２０００）

供給者：Ｋａｅｓｅｒ　ＳＭ－１１　Ａｉｒ　Ｃｏｍｐｒｅｓｓｏｒ

[00327]試験アイテムおよび対照アイテムの調製

[00328]ＰＲＩＮＴ－ＴｒｅおよびＰＲＩＮＴプラセボはスポンサーが提供した通りに使用した。キャニスタのハンドリング、アリコートまたはパッキングに、窒素下のグローブボックスを使用した。グローブボックス内の相対湿度（ＲＨ）をモニターし、湿度計を使用して記録し、２３％ＲＨ未満に維持した。

【０２５１】

[00329]治療

[00330]暴露システムへの順応

[00331]ラットが暴露雰囲気に暴露される前に、ラットを３日間にわたり拘束処置に順

応させた。動物は、エアロゾル投与に使用される期間まで、暴露中に使用される投与チューブで拘束されることに徐々に慣らした。

【０２５２】

[00332]動物の暴露

使用した暴露システム：　Ｆｌｏｗ－ｐａｓｔ式齧歯類吸入暴露システム

暴露方法：　鼻単独暴露による吸入

試験アイテムおよび対照アイテムのタイプ：　空気（第１群）、乾燥粉末（第２～５群）

発生方法：　ピストン供給／回転ブラシ発生器（第２～５群）

暴露時間：　２４０分

[00333]目標エアロゾル濃度および投与量レベルは以下の通りであった：

【０２５３】

【表５６】

群番号	群呼称	目標トレプロスチニルの総吸入投与量レベル(mg/kg/日)[a]	目標トレプロスチニルのエアロゾル濃度(μg/L)	目標トレハロースの総吸入投与量レベル(mg/kg/日)[a]	目標トレハロースのエアロゾル濃度(μg/L)	推定されたロイシンの総吸入投与量レベル(mg/kg/日)[c]
1	空気対照	0	0	0	0	0
2	プラセボ対照[b]	0	0	262.9	1684.6	11.2
3	PRINT-Tre(低投与量)	0.15	1	26.3	175.2	1.1
4	PRINT-Tre(中間投与量)	0.75	5	131.4	876.2	5.7
5	PRINT-Tre (高投与量)	1.5	10	262.9	1752.5	11.3

a=目標エアロゾル濃度は0.250kgの推定体重に基づいて計算した

b=プラセボ対照の目標投与量レベルは、高投与量群(第5群)としての投与量レベルであった

c=PRINTトレプロスチニルおよびPRINTプラセボ中4%のロイシン含有量で計算した(第2群に関してはPRINTプラセボ中トレハロースパーセンテージ93.5%、第3群～第5群に関してはPRINTトレプロスチニル中トレプロスチニルパーセンテージ0.53%を使用)

【０２５４】

[00334]達成された投与量レベルの評価

目標投与量レベルは、以下の式を使用して評価した：

【０２５５】

【数３】

$$D_L = \frac{E_c \times RMV \times T}{BW}$$

【０２５６】

D_L＝達成された投与量レベル（ｍｇ／ｋｇ／日）

E_c＝動物に送達された実際の濃度（ｍｇ／Ｌ空気）

ＲＭＶ＝Ｂｉｄｅ，　Ａｒｍｏｕｒ　ａｎｄ　Ｙｅｅ．　Ｊ．　Ａｐｐ．　Ｔｏｘｉｃｏｌ．，　Ｖｏｌ．　２０，　２０００の方法による毎分呼吸量（Ｌ／分）：ＲＭＶ（Ｌ／分）＝０．４９９×ＢＷ（ｋｇ）$^{0.809}$

Ｔ＝時間、１日暴露の期間（分）

ＢＷ＝暴露期間中の平均体重（ｋｇ）。

総吸入投与量のこの評価は、気道内の１００％沈着を想定した。

【０２５７】

[00335]吸入暴露システム

[00336]第２～５群の粉末エアロゾルは、ピストン供給／回転ブラシ発生器を使用して生成した。生成されたエアロゾルは必要に応じて希釈し、目標エアロゾル濃度を達成し、直径４０ｍｍのチューブを介してｆｌｏｗ－ｐａｓｔ式吸入暴露システムに放出した。暴露システムを通る空気流量をモニターし、各エアロゾル生成期間中に手動で記録した。暴露システムへの気流は、面積式流量計を使用して生成装置に供給する空気の絶対量によって調節した。動物暴露システムからのエアロゾル排気流の調節は、排気バルブを使用して達成され、暴露システムにおける気流の全体バランスは、圧力計を使用してモニターした。このシステムはそれぞれの動物暴露口に最小量１．０Ｌ／分を提供し、動物暴露の部位でわずかな陽圧を確保するように平衡をとった。これによって、生成されたエアロゾルが希釈されていないことが確実であった。それぞれの暴露位置へのエアロゾルの等量の送達は、システムに取り付けられた個別の暴露位置に対し同一の分配ネットワークを使用することによって達成された。

【０２５８】

[00337]吸入システムのモニタリング

[00338]エアロゾル濃度、粒径分布、酸素濃度、相対湿度および温度の決定は、１Ｌ／分の回収試料流速で、暴露チャンバの代表的なポートから回収された試料について測定した。試料流速は、第一次気流キャリブレータを使用して、使用前に較正された面積式流量計を使用して正確に調節した。それぞれのエアロゾル濃度試料の絶対量は湿式ガスメーターで測定した。

【０２５９】

[00339]酸素濃度

[00340]生成された雰囲気の酸素濃度は、それぞれのエアロゾル暴露中に１回測定した。暴露雰囲気の酸素濃度は１９～２３％に維持された。

【０２６０】

[00341]相対湿度／温度

[00342]生成された雰囲気の温度および相対湿度は、それぞれのエアロゾル暴露中に１回測定した。暴露雰囲気の温度は１９～２４℃に維持された。

【０２６１】

[00343]エアロゾル濃度の測定

[00344]少なくとも１つのエアロゾル濃度フィルター試料を各エアロゾル生成のすべての群について回収した。第３～５群のフィルター試料を秤量し、生成されたエアロゾル中の試験アイテムの重量測定による濃度を測定した。フィルター試料を、トレプロスチニルおよびトレハロース濃度を化学的に測定する分析化学研究室に移した。生成されたエアロゾル中の対照アイテムの重量濃度を測定するため、第２群のフィルター試料を秤量した。トレハロース濃度の化学的測定のためおよびトレプロスチニルの非存在を確認するため、

フィルター試料を分析化学研究室に移した。第１群のフィルター試料は重量測定により秤量せず、トレプロスチニルおよびトレハロースの非存在を確認するためにだけ分析実験室に移した。分析実験室における分析は、分析方法（試験番号４１６０９および４１６３５）を使用して実施した。

【０２６２】

[00345]エアロゾル均一性の測定

[00346]試験中少なくとも１回は、暴露システムの雰囲気均一性を、第２～５群の暴露システムの上部層、中間層および下部層から複数のエアロゾル試料を回収することによって試験した。

【０２６３】

[00347]粒径分布および空気力学的質量中央径（ＭＭＡＤ）の決定

[00348]生成されたエアロゾル中の粒径分布は、試料を７段階マーサーカスケードインパクターに収集することによって、第２～５群について少なくとも１回測定した。第３～５群から得られたすべての試料物質を重量測定で秤量し、次いで、エアロゾル化トレプロスチニルおよびトレハロースの粒径を化学的に測定するため分析化学研究室に移した。第２群から得られたすべての試料物質を重量測定で秤量し、次いで、エアロゾル化トレハロースの粒径を測定するために分析実験室に移した。分析実験室における分析は、分析方法（試験番号４１６０９および４１６３５）を使用して実施した。

【０２６４】

[00349]ＭＭＡＤおよび幾何標準偏差（ＧＳＤ）は、ログ－プロビット変換を使用してインパクターから得られた結果に基づいて計算した。

[00350]解析結果の報告

[00351]フィルター分析および粒径分布試料分析の結果を含む分析レポートを作成した。一次分析に使用されなかったすべての試料または一次分析の残りのすべての試料は、分析者および試験責任者が確認分析の必要がないと決定するまで保持された。その後、これらの試料は廃棄され、それらの性質は生データに記録された。

【０２６５】

[00352]標準操作手順

[00353]すべての手順は標準操作手順に従って実施され、これらはファイルに保存した。標準操作手順の偏差は生データ中に文書化した。

【０２６６】

[00354]結果

[00355]吸入システムのモニタリング

[00356]酸素濃度、温度および相対湿度

[00357]報告したエアロゾル濃度暴露による暴露チャンバの条件を以下にまとめる：

【０２６７】

【表５７】

群番号	湿度(%RH)	温度(℃)	酸素濃度(%)
	平均	平均	平均
1	28.6	20.4	20.9
2	39.6	21.2	20.9
3	35.6	21.6	20.9
4	26.2	21.1	20.9
5	31.1	20.8	20.9

【０２６８】
[00358]暴露雰囲気の酸素濃度、温度および相対湿度は、試験を通して許容可能であると考えられた。
[00359]エアロゾル濃度
[00360]達成された重量測定試験雰囲気濃度は、以下の通りであった：
【０２６９】
【表５８】

群番号	目標エアロゾル濃度 (mg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (mg\L)	変動係数 (%)	目標の%
2	2.000*	1.966	34.7	98.3
3	0.200*	0.231	21.4	115.5
4	1.000*	0.928	20.5	92.8
5	2.000*	1.848	26.0	92.4

* 目標エアロゾル濃度は、暴露の最初の２日間、第３群では0.140mg/L、第４群では0.700mg/L、第２群および第５群では1.400mg/Lであった。

【０２７０】
[00361]トレプロスチニルに関する達成された試験雰囲気濃度は以下の通りであった：
【０２７１】
【表５９】

群番号	目標エアロゾル濃度 (μg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (μg\L)	変動係数 (%)	目標の%
3	1.0	1.10	22.1	110.0
4	5.0	4.44	21.0	88.8
5	10.0	8.94	28.1	89.4

【０２７２】
[00362]トレハロースに関する達成された試験雰囲気濃度は以下の通りであった：
【０２７３】

【表６０】

群番号	目標エアロゾル濃度 (μg\L)	達成された平均エアロゾル濃度 (μg\L)	変動係数 (%)	目標の%
2	1684.6	1832.13	36.4	108.8
3	175.2	216.30	22.1	123.5
4	876.2	869.99	21.2	99.3
5	1752.5	1735.84	29.4	99.0

【０２７４】

[00363]すべての群に関して全体での達成されたエアロゾル濃度は、目標濃度よりも２３．５％高いトレハロースに関する第３群を除き、重量測定によると、目標とした濃度の２０％以内であり、トレプロスチニルおよびトレハロースの両方で２０％以内であった。投与の最初の２日間は不適当な目標重量測定濃度が適用されたため、生成された雰囲気は、すべてのＣＶ％がすべて２０％よりも高くとも、治療期間にわたって安定的であると考えられた。群間のエアロゾル濃度に有意差があったので、全体的でのエアロゾル濃度はなおこの試験において許容可能であると考えられた。

【０２７５】

[00364]エアロゾルの均一性

[00365]達成された重量測定試験雰囲気の均一濃度は以下の通りであった：

【０２７６】

【表６１】

群番号	上部層のエアロゾル濃度 (mg/L)	中間層のエアロゾル濃度 (mg/L)	下部層のエアロゾル濃度 (mg/L)	CV (%)
2	1.061	1.029	1.078	2.4
3	0.134	0.136	0.126	4.0
4	0.810	0.877	0.845	4.0
5	1.225	1.263	1.280	2.2

【０２７７】

[00366]トレプロスチニルに関する達成された試験雰囲気均一濃度は以下の通りであった：

【０２７８】

【表６２】

群番号	上部層のエアロゾル濃度 (μg/L)	中間層のエアロゾル濃度 (μg/L)	下部層のエアロゾル濃度 (μg/L)	CV (%)
3	0.63	0.64	0.59	4.3
4	3.90	4.16	4.04	3.2
5	5.73	6.03	6.12	3.4

【０２７９】

[00367]トレハロースに関する達成された試験雰囲気均一濃度は以下の通りであった：

【０２８０】

【表６３】

群番号	上部層のエアロゾル濃度 (μg/L)	中間層のエアロゾル濃度 (μg/L)	下部層のエアロゾル濃度 (μg/L)	CV (%)
2	916.21	888.61	919.90	1.9
3	113.82	111.38	102.88	5.3
4	774.67	887.67	780.97	7.8
5	1091.32	1153.45	1160.14	3.3

【０２８１】

[00368]エアロゾル濃度のチャンバ均一性は、試料間のエアロゾル濃度の変動係数が２０％以下であったので、許容可能であると考えられた。

[00369]粒径分布

[00370]平均重量粒径分布の測定データは以下の通りであった：

【０２８２】

【表６４】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
2	89.1	81.8	51.3	19.3	11.6	9.4	7.9	0.0	2.0	2.46	78
3	97.9	95.0	79.6	35.5	21.1	15.1	5.7	0.0	1.3	1.96	94
4	95.5	89.4	60.3	24.1	13.4	9.0	4.8	0.0	1.7	2.07	88
5	96.9	92.3	63.1	28.2	15.7	8.5	4.8	0.0	1.6	1.99	91

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０２８３】

[00371]トレプロスチニルに関する粒径分布の化学的測定は以下の通りであった：

【０２８４】

【表６５】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
3	98.8	95.7	80.3	35.2	20.2	14.2	5.0	0.0	1.3	1.88	96
4	96.3	90.1	59.9	22.2	11.1	6.9	2.9	0.0	1.7	1.95	89
5	97.2	92.8	63.3	26.7	13.6	6.4	2.8	0.0	1.6	1.89	92

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０２８５】

[00372]トレハロースに関する粒径分布の化学的測定は以下の通りであった：

【０２８６】

【表６６】

群番号	累積%未満実効カットオフ直径(μm)								平均		4μm未満の%
	4.60	3.00	2.10	1.60	1.10	0.70	0.33	0.00	MMAD (μm)	GSD	
2	89.3	85.2	52.1	17.7	8.1	4.0	0.0	0.0	2.1	1.74	87
3	96.6	93.3	77.4	31.0	15.4	12.0	3.4	0.0	1.5	1.94	93
4	97.3	90.9	59.3	19.9	8.0	5.3	2.7	0.0	1.8	1.88	90
5	97.2	94.4	62.6	25.0	12.1	5.6	2.8	0.0	1.6	1.87	92

MMAD=空気力学的質量中央径

GSD=幾何標準偏差.

【０２８７】

[00373]すべてのＭＭＡＤが４μｍ未満であり、ＧＳＤが１．５および３以内であったので、粒径分布はこの試験において吸入可能であると考えられた。

[00374]達成された投与量レベルの評価

[00375]トレプロスチニルに関する全体での達成された投与量を以下に示す：

【０２８８】

【表６７】

群番号	目標投与量レベル(mg/kg/日)	暴露時間(分)	性別	体重(kg)	推定された達成投与量(mg/kg/日)	目標投与量レベルの%
3	0.15	240	オス	0.324	0.16	106.7
			メス	0.227	0.17	113.3
			組合せ	*0.276*	*0.17*	*113.3*
4	0.75	240	オス	0.316	0.66	88.0
			メス	0.229	0.70	93.3
			組合せ	*0.273*	*0.68*	*90.7*
5	1.5	240	オス	0.315	1.33	88.7
			メス	0.228	1.42	94.7
			組合せ	*0.272*	*1.37*	*91.3*

【０２８９】

[00376]トレハロースに関する全体での達成された投与量を以下に示す：

【０２９０】

【表６８】

群番号	目標投与量レベル(mg/kg/日)	暴露時間(分)	性別	体重(kg)	推定された達成投与量(mg/kg/日)	目標投与量レベルの%
2	262.9	240	オス	0.316	273.4	104.0
			メス	0.229	290.8	110.6
			組合せ	*0.273*	*281.2*	*107.0*
3	26.3	240	オス	0.324	32.1	122.1
			メス	0.227	34.4	130.8
			組合せ	*0.276*	*33.1*	*125.9*
4	131.4	240	オス	0.316	129.8	98.8
			メス	0.229	138.1	105.1
			組合せ	*0.273*	*133.5*	*101.6*
5	262.9	240	オス	0.315	259.2	98.6
			メス	0.228	275.7	104.9
			組合せ	*0.272*	*266.6*	*101.4*

【０２９１】

[00377]ロイシンに関する全体での達成された投与量を以下に示す：

【０２９２】

【表６９】

群番号	目標投与量レベル(mg/kg/日)	暴露時間(分)	性別	体重(kg)	推定された達成投与量[a](mg/kg/日)	目標投与量レベルの%
2	11.2	240	オス	0.316	11.7	104.5
			メス	0.229	12.4	110.7
			組合せ	*0.273*	*12.0*	*107.1*
3	1.1	240	オス	0.324	1.2	109.1
			メス	0.227	1.3	118.2
			組合せ	*0.276*	*1.3*	*118.2*
4	5.7	240	オス	0.316	5.0	87.7
			メス	0.229	5.3	93.0
			組合せ	*0.273*	*5.1*	*89.5*
5	11.3	240	オス	0.315	10.0	88.5
			メス	0.228	10.7	94.7
			組合せ	*0.272*	*10.3*	*91.2*

a=PRINT-Treおよび PRINT プラセボ中の 4%のロイシン含有量で計算した(第 2 群については PRINT プラセボ中のトレハロースパーセンテージ 93.5%を使用し、第 3 群～第 5 群の PRINT-Treについてはトレプロスチニルパーセンテージ 0.53%を使用)

【０２９３】

[00378]すべての群に関する平均の達成された投与量レベルは、目標投与量レベルの２６％を上回ったトレハロースに関する第３群を除き、目標投与量レベルの２０％以内であった。しかし、投与量レベルは、各性別について各群間に明らかな投与量の差が達成されたので、試験に許容可能であると考えられた。

【０２９４】

[00379]死亡率

[00380]この試験中に死亡はなかった。

[00381]臨床症状

[00382]臨床症状は試験中に観察されなかった。

【０２９５】

[00383]体重

[00384]試験アイテムまたは対照アイテムの投与に潜在的に関連している体重または体重増加における唯一の差は、０．６８ｍｇ／ｋｇ／日でＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを与えられたオスで、また１．３７ｍｇ／ｋｇ／日でＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを与えられた両性別で、空気対照群に対して増加（体重増加）が若干少なかった。差のパターンは、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ中の賦形剤の１つではなく、有効成分トレプロスチニルを意味する。

【０２９６】

[00385]これらのデータは下の表にまとめており、トレプロスチニルに関連した潜在的な差は太字である。

【０２９７】

【表７０】

試験物質=	空気	PRINT プラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル(mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
オス					
開始重量(1 日目)(g)	301	309	315	312	312
投与 4 日後(5 日目)(g)	324	326	337	324	322
変化					
絶対値(g)	+23	+17	+22	+12	+10
空気対照との比較	---	−6	−1	**−11**	**−13**
投与の 7 日後(断食した 8 日目)(g)	300	302	310	301	298
変化					
絶対値(g)*	−1	−7	−5	−10	−14
空気対照との比較	---	−6	**−4**	**−9**	**−13**
メス					
開始重量(1 日目)(g)	220	223	220	227	226
投与 4 日後(5 日目)(g)	231	235	232	237	231
変化					
絶対値(g)	+11	+12	+12	+10	+5
空気対照との比較	---	+1	+1	−1	**−6**
投与の 7 日後(断食した 8 日目)(g)	205	209	204	213	211
変化					
絶対値(g)*	−15	−14	−16	−14	−15
空気対照との比較	---	+1	−1	−1	0

*すべての動物は剖検前に一晩絶食させた。

【０２９８】

[00386]残りの差は偶発的であり、生物学的に重要ではないと考えられた。

[00387]血液学

[00388]試験アイテムまたは対照アイテムの投与に潜在的に関連している平均血液学パラメータの唯一の差は、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを与えられたすべての群で、空気対照群と比較して平均網状赤血球数が多かった。差の大きさは投与量に関連していたが、オスにおいてのみ統計的に有意であった。差のパターンは、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ中の賦形剤の１つではなく、有効成分トレプロスチニルを意味する。

【０２９９】

[00389]これらのデータは下の表にまとめてあり、トレプロスチニルに関連する潜在的な差は太字で示している。

【０３００】

【表７１】

試験物質=	空気	PRINT プラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル (mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
網状赤血球数					
オス					
平均(x 10^{12}/L)	0.226	0.228	0.309	0.333	0.337
空気対照との比較	---	+1%	**+37%**	**+47%**	**+49%**
メス					
平均(x 10^{12}/L)	0.179	0.176	0.214	0.290	0.283
空気対照との比較	---	+1%	**+20%**	**+62%**	**+58%**

【０３０１】

[00390]網状赤血球数の増加は、ＲＢＣの需要の増加に対する適切な応答である。この試験において、増大した網状赤血球数は、循環するエリスロン質量の差と関連していなかった（すなわち、ＲＢＣ数、ヘモグロビン濃度、またはヘマトクリットにおける差はない）。このことは、網状赤血球の放出の増加が、ＲＢＣ喪失速度の増加を伴い、おそらくそれに対する応答であること、また赤血球生成応答が正常な循環ＲＢＣ数を維持するのに十分であったことを示唆している。

【０３０２】

[00391]平均血液学的パラメータ間の残りの差は偶発的であり、生物学的に重要ではないと考えられた。

[00392]凝固

[00393]試験アイテムまたは対照アイテムの投与に関連すると考えられる平均凝固パラメータには差がなかった。すべての差は偶発的であり、生物学的に重要ではないと考えられた。

【０３０３】

[00394]臨床化学

[00395]試験アイテムまたは対照アイテムの投与に関連すると考えられる平均臨床化学パラメータには差がなかった。すべての差は偶発的であり、生物学的に重要ではないと考えられた。

【０３０４】

[00396]尿分析

[00397]試験アイテムまたは対照アイテムの投与に関連すると考えられる尿分析パラメータには差はなかった。すべての差は偶発的であり、生物学的に重要ではないと考えられた。

【０３０５】
[00398]臓器重量
[00399]試験アイテムまたは対照アイテムの投与に潜在的に関連する平均臓器重量の差は、肺、副腎、胸腺および精巣で注目された。
【０３０６】
[00400]平均臓器重量の残りの差は偶発的であり、生物学的に重要ではないと考えられた。
[00401]肺
[00402]平均肺／気管重量（絶対重量および体重に対する相対重量）は、空気対照群と比較して、試験または対照アイテムを与えられたすべての群において増加した。ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅとの差はＰＲＩＮＴプラセボよりも大きく、その差はＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの投与量に関連していた。このパターンは、賦形剤（おそらくトレハロース）の投与が肺重量のわずかな増加（１５％～１７％）をもたらし、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ群の肺重量がＰＲＩＮＴプラセボ群の肺重量と比較して増加するので、トレプロスチニルの同時投与によって悪化することを示唆している。
【０３０７】
[00403]増加した肺重量を説明することができる肺での組織病理学的所見があった。詳細には、ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを０．６８ｍｇ／ｋｇ／日以上で投与したすべてのラットの肺において好塩基球性空胞化細胞質を有する肺胞マクロファージが増加した。しかし、群全体にわたるこの組織病理学的所見の分布も、所見の等級も平均肺重量の差と十分に相関しておらず、このことは他のいくつかの要因が原因であることが示唆された。肺を固定前に秤量したので、体重の増加に関与する一部の物質が組織の固定中および処理中に除去された可能性がある。
【０３０８】
[00404]肺重量データは下の表にまとめてあり、ＰＲＩＮＴプラセボおよびＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅと潜在的に関連している差は太字である。
【０３０９】

【表７２】

平均肺重量データ

試験物質=	空気	PRINT プラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル (mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
オス					
絶対重量(g)	1.39	1.60	1.70	1.78*	1.90*
空気対照との比較	---	+15%	+22%	+28%	+37%
相対重量(%体重)	0.46	0.53	0.55	0.59*	0.64*
空気対照との比較	---	+15%	+20%	+28%	+39%
メス					
絶対重量(g)	1.09	1.27	1.31*	1.48*	1.44*
空気対照との比較	---	+17%	+20%	+36%	+32%
相対重量(%体重)	0.53	0.61	0.64	0.70*	0.68*
空気対照との比較	---	+15%	+21%	+32%	+28%

*空気対照と比較して統計的に有意;Dunnettの２回両側検定、p<0.05

【０３１０】

[00405]胸腺

[00406]平均胸腺重量（絶対重量および体重に対する相対重量）は、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを０．６８ｍｇ／ｋｇ／日で与えられた両性別において、またＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを１．３７ｍｇ／ｋｇ／日で与えられた両性別において、空気対照と比較して（統計的に有意差はないが）わずかに低下した。差のパターンは、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ群とＰＲＩＮＴプラセボ群との間にも差が見られたので、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ中の賦形剤の１つではなく、有効成分トレプロスチニルを意味する。胸腺重量の低下は、リンパ球数の減少または任意の組織病理学的所見と関連していなかった。

【０３１１】

[00407]胸腺重量の低下は、非特異的な生理的または心理的ストレスの共通症状の１つである（Ｅｖｅｒｄｓら、２０１３）。この所見は、体重増加（成長）の低下と、時には副腎重量の増加と関連していたので、ストレスに付随する可能性が最も高く、トレプロスチニルの直接効果ではなかった。

【０３１２】

[00408]胸腺重量データを以下の表にまとめており、潜在的にトレプロスチニルに関連する差は太字である。

【０３１３】

【表７３】

平均胸腺重量データ

試験物質=	空気	PRINT プラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル (mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
オス					
絶対重量(mg)	504	593	537	388	429
空気対照との比較	---	+18%	+7%	−23%	−15%
相対重量(%体重)	0.168	0.198	0.173	0.128	0.143
空気対照との比較	---	+18%	+3%	−24%	−15%
メス					
絶対重量(mg)	469	437	465	428	352
空気対照との比較	---	−7%	−1%	−9%	−25%
相対重量(%体重)	0.229	0.210	0.228	0.202	0.166
空気対照との比較	---	−8%	±0%	−12%	−28%

【０３１４】

[00409]副腎

[00410]平均副腎重量（絶対重量および体重に対する相対重量）は、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを０．１７ｍｇ／ｋｇ／日で与えられたオスにおいて、またＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを１．３７ｍｇ／ｋｇ／日で与えられた両性別において、空気対照と比較して（統計的に有意差はないが）増加した。その差は、偶然と群のサイズが小さいこと（３匹／性別）の結果によるものかもしれないが、差が高投与量ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ群とＰＲＩＮＴプラセボ群との間にも見られるので、差のパターンは少なくとも高投与量レベルでのトレプロスチニルの投与に関連している可能性が高い。副腎重量の増加は、組織病理学的所見と関連していなかった。

【０３１５】

[00411]副腎重量の増加は、非特異的な生理的または心理的ストレスの共通症状の１つである（Ｅｖｅｒｄｓら、２０１３）。この所見は、体重増加（成長）の低下と、高投与量レベルでの胸腺重量の低下と関連していたので、ストレスに付随する可能性が最も高く、トレプロスチニルの直接効果ではなかった。

【０３１６】

[00412]副腎重量データを以下の表にまとめており、潜在的にトレプロスチニルに関連する差は太字である。

【０３１７】

【表７４】

平均副腎重量データ

試験物質=	空気	PRINT プラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル (mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
オス					
絶対重量(mg)	62	71	76	68	78
空気対照との比較	---	+15%	**+23%**	+10%	**+26%**
相対重量(%体重)	0.021	0.023	0.025	0.023	0.027
空気対照との比較	---	+10%	**+19%**	+10%	**+29%**
メス					
絶対重量(mg)	74	73	70	76	89
空気対照との比較	---	−1%	−5%	+3%	**+20%**
相対重量(%体重)	0.036	0.035	0.035	0.036	0.042
空気対照との比較	---	−3%	−3%	±0%	**+17%**

【０３１８】

[00413]精巣

[00414]ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅが０．６８ｍｇ／ｋｇ／日以上で与えられた群においては、空気対照群と比較して、精巣重量（絶対重量および体重に対する相対重量）がわずかに低下する傾向が見られた。その差は、偶然と群のサイズが小さいこと（３匹／性別）の結果によるものかもしれないが、差が中間投与量および高投与量ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅ群とＰＲＩＮＴプラセボ群との間にも見られるので、差のパターンはトレプロスチニルの投与に関連している可能性が高い。精巣重量のわずかな低下は任意の組織病理学的所見とは関連していなかった。

【０３１９】

[00415]精巣重量データを以下の表にまとめており、潜在的にトレプロスチニルに関連する差は太字である。

【０３２０】

【表７５】

平均精巣重量データ

試験物質=	空気	PRINT プラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル (mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
絶対重量(g)	3.51	3.40	3.39	3.25	3.15
空気対照との比較	---	−3%	−3%	−7%	−10%
相対重量(%体重)	1.17	1.13	1.10	1.08	1.06
空気対照との比較	---	−3%	−6%	−8%	−9%

【０３２１】

[00416]肉眼的所見

[00417]剖検時の試験アイテムに関連する肉眼的所見の証拠はなかった。

[00418]すべての所見は、投与量関連性がなく、発症率が低く、または空気対照、プラセボ対照および治療動物で起こったので、偶発的であると考えられた。

【０３２２】

[00419]顕微鏡的所見

[00420]治療関連の所見は、肺、前鼻腔および鼻咽頭で観察された。他のすべての顕微鏡的所見は、偶発的または処理関連であると考えられた。

【０３２３】

[00421]肺

[00422]肺において、ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを０．６８ｍｇ／ｋｇ／日以上で与えられたすべてのラットで、好塩基球性空胞化細胞質を有する肺胞マクロファージの最小限～軽度の増加が観察された。群をまたがったこの所見のパターンは、賦形剤（トレハロースの可能性）に対する応答であることを示す。肺における関連の炎症性変化はなかった。増加した肺胞マクロファージは、粉末による吸入毒性試験における共通の所見である。これは吸入した粒子の正常な肺クリアランスを反映しており、有害であるとは考えられない。

【０３２４】

[00423]これらのデータは下の表にまとめられており、潜在的に試験アイテムまたは対照アイテムに関連する差は太字である。

【０３２５】

【表７６】

増加した肺胞マクロファージの発生およびグレード

試験物質=	空気	PRINT プラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル (mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
オス					
発生	0/3	3/3	0/3	3/3	3/3
平均グレード	---	1.7	---	1.0	1.7
メス					
発生	0/3	3/3	0/3	3/3	3/3
平均グレード	---	2.0	---	1.0	1.7

【０３２６】

[00424]鼻腔および鼻咽腔

[00425]ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅが投与されたすべての群において、少なくとも１匹のラットの鼻腔の頭蓋部分および鼻咽頭において杯細胞肥大／過形成が見られたが、発生率はＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅが０．６８ｍｇ／ｋｇ／日以上で投与された群で高く、平均グレードはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅが１．３７ｍｇ／ｋｇ／日で投与された群で高かった。このパターンは、賦形剤（トレハロースの可能性）の投与が時々杯細胞の変化をもたらし、高投与量レベルでのトレプロスチニルの同時投与によって悪化することを示唆している。

【０３２７】

[00426]前鼻腔および鼻咽頭における杯細胞肥大／過形成は、刺激化合物に暴露された齧歯動物において最も頻繁に観察される病変の１つである。この所見は、一般的に、非特異的な保護応答または適応応答と考えられ、有害ではない。

【０３２８】

[00427]これらのデータは下の表にまとめられており、試験アイテムまたは対照アイテムと潜在的に関連する差は太字である。

【０３２９】

【表７７】

杯細胞肥大/過形成の発生およびグレード

試験物質=	空気	PRINTプラセボ	PRINT-Tre		
トレプロスチニル投与量レベル(mg/kg/日)=	0	0	0.17	0.68	1.37
トレハロース投与量レベル(mg/kg/日)=	0	281	33	134	267
鼻腔					
オス					
発生	0/3	1/3	1/3	3/3	3/3
平均グレード	---	1.0	1.0	1.0	1.3
メス					
発生	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3
平均グレード	---	---	---	1.0	1.5
鼻咽腔					
オス					
発生(すべて最小に類別)	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3
メス					
発生(すべて最小に類別)	0/3	1/3	0/3	3/3	3/3

【０３３０】

[00428]考察および結論

[00429]ラットは、ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの毎日投与を、７日間４時間吸入による１．３７ｍｇ／ｋｇ／日以下で許容した。

【０３３１】

[00430]賦形剤（トレハロースの可能性）の投与に潜在的に関連する唯一の所見は、以下の通りであった：

・　ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅを０．６８ｍｇ／ｋｇ／日以上で投与されたすべてのラットにおいて、すなわち１３４ｍｇ／ｋｇ／日以上のトレハロースが投与されたラットにおいて、好塩基球性空胞化細胞質を有する肺胞マクロファージが増加した。この所見の平均グレードは、トレハロース投与量レベルに伴い増加した。この所見は、肺における炎症性変化と関連しておらず、吸入された粒子の正常な肺クリアランスを反映するものと考えられた。それは有害であるとは考えられなかった。

・　ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅが投与された群において平均肺重量が増加した。重量差は、トレハロース投与量レベルとは無関係であった。代わりに、それらはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの場合の方がＰＲＩＮＴプラセボの場合よりも重く、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅの投与量との関連性があった。このパターンは、賦形剤（トレハロースの可能性）の投与が、トレプロスチニルの同時投与によって悪化した、肺重量のわずかな増加（１５

％～１７％）をもたらしたことを示唆している。注目すべきは、群をまたいだ肺重量の差のパターンは、群をまたいだ肺胞マクロファージの増加パターンとは異なり、このことは、重量差がマクロファージの増加の結果ではないことを示唆している。肺の重量の増加と考えられる組織病理学的所見は、肺では存在しなかった。肺を固定前に秤量したので、体重の増加に関与する一部の物質が組織の固定および処理中に除去された可能性がある。

・　ＰＲＩＮＴプラセボまたはＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅが投与されたすべての群における少なくとも１匹のラットの鼻腔の頭蓋部分における最小の杯細胞肥大／過形成。この所見の発生は、トレハロースの投与量レベルとは無関係であった。代わりに、発生は、０．６８ｍｇ／ｋｇ／日以上のＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅでより多く、平均グレードは１．３７ｍｇ／ｋｇ／日のＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅでより多かった。このパターンは、賦形剤（トレハロースの可能性）の投与が、高投与量レベルでのトレプロスチニルの同時投与により悪化する、杯細胞の変化を時折もたらすことを示唆している。杯細胞肥大／過形成は非特異的な保護応答または適応応答と考えられ、有害ではない。

【０３３２】

[00431]鼻腔および鼻咽頭における肺重量の差および杯細胞の肥大／過形成の悪化の他に、ＰＲＩＮＴ－Ｔｒｅとしてのトレプロスチニルの投与に潜在的に関連した他の所見は次の通りである：

・　０．６８ｍｇ／ｋｇ／日のオスおよび１．３７ｍｇ／ｋｇ／日の両性別において、若干成長（体重増加）が少ない。

・　すべての投与量レベルで平均網状赤血球数が増加し、投与量レベルとともに差の大きさが拡大する。これは、それ自体が有害であるとは考えられなかった。しかし、ＲＢＣ喪失またはターンオーバーの増加率に対する適切な適応応答を反映している可能性が高い。

・　０．１７ｍｇ／ｋｇ／日のオスにおける平均副腎重量の増加、０．６８ｍｇ／ｋｇ／日の両性別における平均胸腺重量の低下、１．３７ｍｇ／ｋｇ／日の両性別における平均副腎重量の増加と平均胸腺重量の低下。いずれの臓器においても、リンパ球数または組織病理学的所見に関連する差はなかった。これらの臓器重量の差は、ストレスを反映した可能性が最も高く、トレプロスチニルの直接効果ではなかった。

【０３３３】

[00432]これらの結果に基づき、ラットにおける今後の１４日間のＧＬＰ吸入毒性試験が現在の試験で使用されている同等の投与量レベルを目標とすることが推奨される。

[00433]臨床試験：ＬＩＱ８６１

[00434]健常男性および女性ボランティアにおいて薬物動態（ＰＫ）および安全性を評価する無作為化されたプラセボ対照、単一上昇投与量試験

[00435]臨床試験は、（１）単回投与の安全性および耐容性を決定するため、ならびに（２）健常男性および女性対象に投与した際の本発明の粒子の単回投与薬物動態を評価するために実施した。

【０３３４】

[00436]６つのコホート：それぞれ２５、５０、７５、１００、１２５および１５０μｇのトレプロスチニルの投与量レベルを評価した。それぞれのコホートにおいて、８名の対象を３：１の盲検比でランダムに割り当て、本発明の粒子（Ｎ＝６）またはプラセボ粒子（Ｎ＝２）のいずれかを単回投与した。

【０３３５】

[00437]ＰＫ評価の血液は、Ｔ＝０、５、１０、１５、２０、２５、３０、４５、６０、９０および１２０分ならびに投与後の３、４、６および８時間後に採取した。

[00438]コホート１

[00439]８名の対象がコホート１に登録され、投与された。６名の対象がアクティブ治療を受け、２名がプラセボを投与された。アクティブ治療は、２５μｇのトレプロスチニル強度の単一カプセルとして乾燥粉末吸入（ＤＰＩ）により投与され、プラセボ治療はプラセボ製剤の単一カプセルとしてＤＰＩにより投与された。すべての吸入は、ＲＳ００吸入器を使用して投与した。

【０３３６】
[00440]血液試料は、投与前および吸入の名目上０．０８３、０．１６７、０．２５、０．３３、０．４１７、０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、６および８時間後に採取した。吸入後の標準薬物動態（ＰＫ）パラメータを計算するための血漿濃度対時間データの分析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン６．３を使用して予定を立てた血液サンプリング時間を用いて行った。血漿濃度は、アクティブ投与量の対象に関してのみ供給され、無作為対象数は試験ブラインドを維持するためにバイオ分析研究所によって割り当てられた。
【０３３７】
[00441]図３Ａに示した表は、コホート１における６名のアクティブ対象に関する記述統計とともに個々の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データのまとめを含む。トレプロスチニルの予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを図３Ｂに示した表にまとめる。６名の対象のうち３名の最高濃度は、吸入の０．３３時間後で生じた；１名の対象は、投与０．１６７、０．２５および０．４１７時間後のＴｍａｘをそれぞれ有していた。濃度は、その後、対数直線プロットで示した通り、単相配置プロファイルで減衰した。吸入後２時間で、６名のアクティブ対象のうち２名がトレプロスチニルの測定可能な濃度を有し、吸入後２．５時間および３時間で、１名の対象のみが測定可能な濃度を有した。対象は、３時間の時点の後に定量化可能な濃度を有していなかった。
【０３３８】
[00442]Ｃｍａｘは平均０．３６４ｎｇ／ｍＬであり、最も多いＴｍａｘは吸入後０．３３時間であった。ＡＵＣｉｎｆ値は平均して０．３０１時間＊ｎｇ／ｍＬであり、ＣＶ％は３０．２％であった。見掛けの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は平均６８．１Ｌであった。経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は平均９１．０Ｌ／時間であり、範囲は５９．１～１５０であった。ＣＬ／Ｆ値の変動はＣＶ％が３５．８％であった。
【０３３９】
[00443]コホート２
[00444]９名の対象がコホート２に登録され、投与された。少なくとも６名の対象がアクティブ治療を受け、少なくとも２名がプラセボを受けた；１名の対象は、２時間のＰＫ試料前に取り消され、置き換えられた。サンプリングスケジュールが短くされた対象は、この暫定分析では除外された。アクティブ治療は５０μｇトレプロスチニル強度の単一カプセルとして乾燥粉末吸入（ＤＰＩ）により投与され、プラセボ治療はプラセボ製剤の単一カプセルとしてＤＰＩによって投与された。すべての吸入は、ＲＳ００吸入器を使用して投与した。
【０３４０】
[00445]血液試料は、投与前および吸入の名目上０．０８３、０．１６７、０．２５、０．３３、０．４１７、０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、６および８時間後に採取した。吸入後の標準薬物動態（ＰＫ）パラメータを計算するための血漿濃度対時間データの分析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン６．３を使用して予定を立てた血液サンプリング時間を用いて行った。血漿濃度は、アクティブ投与量の対象に関してのみ供給され、無作為対象数は試験ブラインドを維持するためにバイオ分析研究所によって割り当てられた。
【０３４１】
[00446]図４Ａに示した表は、コホート２における６名のアクティブ対象に関する記述統計とともに個々の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データのまとめを含む。
[00447]６名の対象のうち４名の最高濃度は、吸入の０．１７時間後で生じた；残りの対象のうち、１名は投与後０．０８３時間に、１名は投与後０．４１７時間にＴｍａｘを有していた。吸入後２．５時間で、６名のアクティブ対象のうち２名がトレプロスチニルの測定可能な濃度を有し、１名の対象のみが吸入後３時間で測定可能な濃度を有した。対象は、３時間の時点の後に定量化可能な濃度を有していなかった。
【０３４２】

[00448]コホート２に関するトレプロスチニルの予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを図４Ｂに示す表にまとめる。Ｃｍａｘは平均０．５７２ｎｇ／ｍＬであり、最も多いＴｍａｘは吸入後０．１６７時間であった。ＡＵＣｉｎｆ値は平均して０．４２２時間＊ｎｇ／ｍＬであり、ＣＶ％は６２．８％であった。見掛けの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は平均１１０Ｌであった。経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は平均２０８Ｌ／時間であり、範囲は６７～６２４であった。ＣＬ／Ｆ値の変動はＣＶ％が１０１．５％であった。

【０３４３】

[00449]比較すると、コホート１のＣｍａｘは平均０．３６４ｎｇ／ｍＬであり、ＡＵＣｉｎｆ値は平均０．３０１時間＊ｎｇ／ｍＬであった。したがって、トレプロスチニル投与量を２倍にすると、暴露に約５０％の増加があった。Ｖｚ／ＦおよびＣＬ／Ｆ値は、コホート２の方がかなり高く、変動性も大きかった。

【０３４４】

[00450]コホート３

[00451]８名の対象をコホート３に登録し、投与した。６名の対象がアクティブ治療を受け、２名がプラセボを受けた。アクティブ治療は７５μｇトレプロスチニル強度の単一カプセルとして乾燥粉末吸入（ＤＰＩ）により投与され、プラセボ治療はプラセボ製剤の単一カプセルとしてＤＰＩによって投与された。すべての吸入は、ＲＳ００吸入器を使用して投与した。

【０３４５】

[00452]血液試料は、投与前および吸入の名目上０．０８３、０．１６７、０．２５、０．３３、０．４１７、０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、６および８時間後に採取した。吸入後の標準薬物動態（ＰＫ）パラメータを計算するための血漿濃度対時間データの分析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン６．３を使用して予定を立てた血液サンプリング時間を用いて行った。血漿濃度は、アクティブ投与量の対象に関してのみ供給され、無作為対象数は試験ブラインドを維持するためにバイオ分析研究所によって割り当てられた。

【０３４６】

[00453]図５Ａに示した表は、コホート３における６名のアクティブ対象に関する記述統計とともに個々の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データのまとめを含む。

[00454]６名の対象のうち３名の最高濃度は、吸入の０．２５時間後で生じた；残りの対象のうち、１名は投与後０．０８３時間に、１名は投与後０．１７時間に、１名は投与後０．４１７時間にＴｍａｘを有していた。吸入後３時間で、６名のアクティブ対象のうち２名がトレプロスチニルの測定可能な濃度を有していた。対象は、３時間の時点の後に定量化可能な濃度を有していなかった。

【０３４７】

[00455]コホート３に関するトレプロスチニルの予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを図５Ｂに示す表にまとめる。Ｃｍａｘは平均０．７２８ｎｇ／ｍＬであり、最も多いＴｍａｘは吸入後０．２５時間であった。ＡＵＣｉｎｆ値は平均して０．７５７時間＊ｎｇ／ｍＬであり、ＣＶ％は３９．４％であった。見掛けの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は平均９７Ｌであった。経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は平均１１２Ｌ／時間であり、範囲は５８～１６１であった。ＣＬ／Ｆ値の変動はＣＶ％が３９．４％であった。

【０３４８】

[00456]比較すると、コホート１およびコホート２のＣｍａｘはそれぞれ平均０．３６４ｎｇ／ｍＬおよび５７２ｎｇ／ｍＬであり、ＡＵＣｉｎｆ値は平均０．３０１時間＊ｎｇ／ｍＬおよび０．４２２時間＊ｎｇ／ｍＬであった。したがって、コホート１からの投与量を３倍にすると、暴露に約１００～１５０％の増加があった。コホート３のＣＬ／Ｆ値は、コホート２において観察されたものよりも、コホート１とより一貫性があり、同様の変動性を有していた。これらの結果は、ＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆの両方が投与量の増加に比例して増加し得ること、またＣＬは２５～７５μｇのトレプロスチニルの範囲にわたる投与量とは無関係であることを示している。

【０３４９】
[00457]コホート４
[00458]８名の対象がコホート４に登録され、投与された。６名の対象がアクティブ治療を受け、２名がプラセボを受けた。１００μｇトレプロスチニルのアクティブ治療は、５０μｇトレプロスチニル強度の２個カプセルとして乾燥粉末吸入（ＤＰＩ）により投与され、プラセボ治療はプラセボ製剤の２個カプセルとしてＤＰＩによって投与された。すべての吸入は、ＲＳ００吸入器を使用して投与した。
【０３５０】
[00459]血液試料は、投与前および吸入の名目上０．０８３、０．１６７、０．２５、０．３３、０．４１７、０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、６および８時間後に採取した。吸入後の標準薬物動態（ＰＫ）パラメータを計算するための血漿濃度対時間データの分析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン６．３を使用して予定を立てた血液サンプリング時間を用いて行った。血漿濃度は、アクティブ投与量の対象に関してのみ供給され、無作為対象数は試験ブラインドを維持するためにバイオ分析研究所によって割り当てられた。
【０３５１】
[00460]図６Ａに示した表は、コホート４における６名のアクティブ対象に関する記述統計とともに個々の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データのまとめを含む。６名の対象のうち２名の最高濃度は、吸入の０．２５時間後で生じた；残りの対象のうち、２名は投与後０．５時間に、１名は投与後０．１７時間に、１名は投与後０．３３時間にＴｍａｘを有していた。吸入後４時間で、６名のアクティブ対象のうち３名がトレプロスチニルの測定可能な濃度を有していた。対象は、６または８時間の時点の後に定量化可能な濃度を有していなかった。
【０３５２】
[00461]コホート４に関するトレプロスチニルの予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを図６Ｂに示す表にまとめる。Ｃｍａｘは平均１．０８ｎｇ／ｍＬであり、最も多いＴｍａｘ値は吸入後０．２５時間および０．５時間に観察された。ＡＵＣｉｎｆ値は平均して１．２２時間＊ｎｇ／ｍＬであり、ＣＶ％は１８．４％であった。見掛けの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は平均９６Ｌであった。経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は平均８４．８Ｌ／時間であり、範囲は６８．３～１２２であった。ＣＬ／Ｆ値の変動（ＣＶ％）は２２．８％であった。
【０３５３】
[00462]比較すると、コホート１、２および３のＣｍａｘはそれぞれ平均０．３６４ｎｇ／ｍＬ、０．５７２ｎｇ／ｍＬ、および０．７２８ｎｇ／ｍＬであり、ＡＵＣｉｎｆ値は平均０．３０１時間＊ｎｇ／ｍＬ、０．４２２時間＊ｎｇ／ｍＬおよび０．７５７時間＊ｎｇ／ｍＬであった。したがって、コホート１からの投与量を４倍にすると、暴露に約２００～３００％の増加があり、コホート２からの投与量を２倍にすると、暴露に約２倍の増加があった。これらの結果は、ＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆの両方が投与量の増加に比例して増加し得ること、またＣＬ／Ｆは２５～１００μｇのトレプロスチニルの範囲にわたって投与量とは無関係であることを示している。
【０３５４】
[00463]コホート５
[00464]８名の対象がコホート５に登録され、投与された。６名の対象がアクティブ治療を受け、２名がプラセボを受けた。１２５μｇトレプロスチニルのアクティブ治療は、７５μｇトレプロスチニル強度の１個カプセルと５０μｇトレプロスチニル強度の１個カプセルとして乾燥粉末吸入（ＤＰＩ）により投与され、プラセボ治療はプラセボ製剤の２個カプセルとしてＤＰＩによって投与された。すべての吸入は、ＲＳ００吸入器を使用して投与した。
【０３５５】
[00465]血液試料は、投与前および吸入の名目上０．０８３、０．１６７、０．２５、

０．３３、０．４１７、０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、６および８時間後に採取した。吸入後の標準薬物動態（ＰＫ）パラメータを計算するための血漿濃度対時間データの分析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン６．３を使用して予定を立てた血液サンプリング時間を用いて行った。血漿濃度は、アクティブ投与量の対象に関してのみ供給され、無作為対象数は試験ブラインドを維持するためにバイオ分析研究所によって割り当てられた。

【０３５６】

[00466]図７Ａに示した表は、コホート５における６名のアクティブ対象に関する記述統計とともに個々の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データのまとめを含む。６名の対象のうち３名の最高濃度は、吸入の０．１７時間後で生じた；残りの対象のうち、２名は投与後０．３３時間に、１名は投与後０．４２時間にＴｍａｘを有していた。吸入後３．５時間および４時間で、６名のアクティブ対象のうち１名のみがトレプロスチニルの測定可能な濃度を有していた。対象は、６または８時間の時点の後に定量化可能な濃度を有していなかった。

【０３５７】

[00467]コホート５に関するトレプロスチニルの予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを図７Ｂに示す表にまとめる。Ｃｍａｘは平均１．１９ｎｇ／ｍＬであり、最も多いＴｍａｘ値は吸入後０．１７時間に観察された。ＡＵＣｉｎｆ値は平均して１．１５時間＊ｎｇ／ｍＬであり、ＣＶ％は４４．９％であった。見掛けの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は平均１０１Ｌであった。経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は平均１４１Ｌ／時間であり、範囲は６５．７～３３６であった。ＣＬ／Ｆ値の変動（ＣＶ％）が６９．９％であった。

【０３５８】

[00468]比較すると、コホート１、２、３および４のＣｍａｘはそれぞれ平均０．３６４ｎｇ／ｍＬ、０．５７２ｎｇ／ｍＬ、０．７２８ｎｇ／ｍＬおよび１．０８ｎｇ／ｍＬであり、ＡＵＣｉｎｆ値は平均０．３０１時間＊ｎｇ／ｍＬ、０．４２２時間＊ｎｇ／ｍＬ、０．７５７時間＊ｎｇ／ｍＬおよび１．２２時間＊ｎｇ／ｍＬであった。したがって、コホート１からの投与量を５倍にすると、暴露に約２２０～２８０％の増加があった。これらの結果は、ＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆの両方が投与量の増加に比例して増加し得ること、またＣＬ／Ｆは２５～１２５μｇのトレプロスチニルの範囲にわたって投与量とは無関係であることを示している。

【０３５９】

[00469]コホート６

[00470]コホート６はオリジナルおよびリピートとして実施された。それぞれのコホート６（オリジナルおよびリピート）において、８名の対象が登録され、投与された。６名の対象がアクティブ治療を受け、２名がプラセボを受けた。１５０μｇトレプロスチニルのアクティブ治療は、７５μｇトレプロスチニル強度の２個カプセルとして乾燥粉末吸入（ＤＰＩ）により投与され、プラセボ治療はプラセボ製剤の２個カプセルとしてＤＰＩによって投与された。すべての吸入は、ＲＳ００吸入器を使用して投与した。コホート６オリジナルは、いくつかの機械デバイスの不具合とコホート６リピートを生じさせる指示に従わない対象を含んでいた。

【０３６０】

[00471]血液試料は、投与前および吸入の名目上０．０８３、０．１６７、０．２５、０．３３、０．４１７、０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、６および８時間後に採取した。吸入後の標準薬物動態（ＰＫ）パラメータを計算するための血漿濃度対時間データの分析は、Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎバージョン６．３を使用して予定を立てた血液サンプリング時間を用いて行った。血漿濃度は、アクティブ投与量の対象に関してのみ供給され、無作為対象数は試験ブラインドを維持するためにバイオ分析研究所によって割り当てられた。

【０３６１】

[00472]図８Ａに示した表は、コホート６－Ｒにおける６名のアクティブ対象に関する

記述統計とともに個々の対象に関するトレプロスチニル濃度－時間データのまとめを含む。６名の対象のうち２名の最高濃度は、吸入の０．２５時間後および吸入の０．３３時間後で生じた。残りの２名において、Ｔｍａｘは投与後０．１６７時間および０．４１７時間の時点で生じた。吸入後４時間で、６名のアクティブ対象のうち４名がトレプロスチニルの測定可能な濃度を有していた。対象は、６または８時間の時点の後に定量化可能な濃度を有していなかった。

【０３６２】

[00473]コホート６－Ｒに関するトレプロスチニルの予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを図８Ｂに示す表にまとめる。コホート６－オリジナルに関するトレプロスチニルの予試験ノンコンパートメントＰＫパラメータを図８Ｃに示す表にまとめる。６つのコホートのそれぞれに関する平均濃度－時間データを図８Ｄに線形尺度で示す。Ｃｍａｘは平均１．４５ｎｇ／ｍＬであり、最も多いＴｍａｘ値は吸入後０．２５時間および０．３３時間に観察された。ＡＵＣｉｎｆ値は平均して１．６２時間＊ｎｇ／ｍＬであり、ＣＶ％は６８．３％であった。見掛けの分布容積（Ｖｚ／Ｆ）は平均１０７Ｌであった。経口クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は平均１２６Ｌ／時間であり、範囲は５１．８～２４５であった。ＣＬ／Ｆ値の変動（ＣＶ％）は６８．３％であった。

【０３６３】

[00474]比較すると、コホート１、２、３、４、５および組み合わせたコホート６のＣｍａｘはそれぞれ平均０．３６４ｎｇ／ｍＬ、０．５７２ｎｇ／ｍＬ、０．７２８ｎｇ／ｍＬ、１．０８ｎｇ／ｍＬ、１．１９ｎｇ／ｍＬおよび１．２１ｎｇ／ｍＬであり（図８Ｅ）、ＡＵＣｉｎｆ値は平均０．３０１時間＊ｎｇ／ｍＬ、０．４２２時間＊ｎｇ／ｍＬ、０．７５７時間＊ｎｇ／ｍＬ、１．２２時間＊ｎｇ／ｍＬ、１．１５時間＊ｎｇ／ｍＬおよび１．３７時間＊ｎｇ／ｍＬであった（図８Ｆ）。したがって、コホート１から、組み合わせたコホート６観察へと投与量を６倍に増加させると、暴露に約２６０～４００％の増加があり、コホート２からの３倍およびコホート３からの２倍の増加は、それぞれ暴露に約１３０～２５５％および８１～９８％の増加をもたらした。さらに、投与量とＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆとの間の関係のプロットを図８Ｅおよび図８Ｆにそれぞれ示す。これらの結果は、ＣｍａｘおよびＡＵＣｉｎｆの両方が投与量の増加に比例して増加し得ることを示している。しかし、オリジナルの１５０μｇ投与中のＣＲＵで、不完全なおよび／または非効率的な暴露を生じ得るいくつかの明らかなデバイスの不具合があったことが観察された。デバイスの不具合がリピート投与中には認められず、平均値が最初のコホートよりも高い可能性があるが、リピートされたコホートでの変動性がより大きいことに留意されたい。投与量とＣＬ／Ｆとの間の関係のプロット（図８Ｇ）は、ＣＬ／Ｆが２５～１５０μｇのトレプロスチニルの範囲にわたる投与量とは無関係であることを示しており、このことは、トレプロスチニルのＰＫが、２５～１５０μｇのトレプロスチニルの範囲にわたる投与量に対して比例関係を有することを示唆している。

【０３６４】

[00475]臨床の結論

[00476]ＬＩＱ８６１は、単一カプセル（２５、５０および７５ｍｃｇ投与量）または２つのより低いカプセル強度（１００、１２５および１５０ｍｃｇ投与量）の組み合わせから２５、５０、７５、１００、１２５および１５０μｇのトレプロスチニルのレベルで投与され、それぞれのカプセルは１回呼吸または２回呼吸のいずれかを受ける。本発明の実施形態によれば、新規カプセルの粒子粉末に対する有効成分比、ならびに１個カプセル当たりの呼吸、およびヒト投与に関する１回呼吸当たり粉末比が以下の表に含まれる。

【０３６５】

【表７８】

0.5パーセントの活性剤が充填された粒子製剤に関する呼吸1回につきカプセル1個当たりの粒子粉末および活性剤の患者提示						
カプセル	1	1	1	2	2	2
粒子粉末(mg)	5	10	15	2個の50mcgカプセルまたは1個の25mcgおよび1個の75mcgの組み合わせ	例えば50mcgを1個および75mcgを1個の組み合わせ	例えば75mcgのカプセル2個の組み合わせ
充填された活性剤(mcg)	25	50	75	変化、上記参照	変化、上記参照	変化、上記参照
送達する呼吸	1～2	1～2	1～2	1～2/カプセル	1～2/カプセル	1～2/カプセル
呼吸当たりの粒子粉末(mg)	2.5-5	5-10	7.5-15	変化、15以下	変化、15以下	変化、15以下
呼吸当たりの活性剤(mcg)	12.5-25	25-50	37.5-75	変化、75以下	変化、75以下	変化、75以下

【０３６６】

[00477]こうした実施形態によれば、上記の表に示した通り、呼吸はそれぞれ、２．５～１５ｍｇの粒子効力および１２．５～７５ｍｃｇの活性剤を受け取り得る。

[00478]カプセルに充填され、乾燥粉末吸入器を介して送達された所定量の粒子粉末で送達された所定のトレプロスチニルについて、ヒト臨床転帰の結果は、ＬＩＱ８６１に関する以下の表に含まれる。

【０３６７】

【表７９】

LIQ861 臨床転帰	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (時間)	$t_{½}$ (時間)	AUC_{last} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf} (時間 *ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
25 mcg トレプロスチニル	0.36 (0.12)	0.33 (0.17, 0.42)	0.52 (0.16)	0.27 (0.09)	0.3 (0.09)	91 (32.6)	68.1 (27.4)
50 mcg トレプロスチニル	0.57 (0.37)	0.17 (0.08, 0.42)	0.45 (0.12)	0.4 (0.26)	0.42 (0.27)	208 (211)	110 (66.6)
75 mcg トレプロスチニル	0.73 (0.3)	0.25 (0.08, 0.42)	0.62 (0.18)	0.72 (0.31)	0.76 (0.31)	112 (38.5)	97 (29.1)
100 mcg トレプロスチニル	1.08 (0.31)	0.29 (0.17, 0.5)	0.78 (0.13)	1.18 (0.22)	1.22 (0.23)	84.8 (19.3)	95.5 (28.2)
125 mcg トレプロスチニル	1.19 (0.53)	0.25 (0.17, 0.42)	0.53 (0.07)	1.12 (0.51)	1.15 (0.52)	141 (98.8)	101 (58.7)
150 mcg トレプロスチニル	1.21 (0.3)	0.29 (0.08, 0.42)	0.66 (0.15)	1.33 (0.44)	1.37 (0.42)	119 (35.8)	115 (51.4)
150 mcg トレプロスチニル	1.45 (0.63)	0.29 (0.17, 0.42)	0.64 (0.11)	1.58 (0.85)	1.62 (0.87)	126 (80.3)	107 (54)

略語:SD=標準偏差;C_{max}=観察された最大血漿濃度;T_{max}=C_{max}までの時間;$t_{1/2}$=半減期;AUC=曲線下面積;CL/F=見掛けのクリアランス;Vz/F=見掛けの分布容積

T_{max}を除いたすべての値は、括弧中のSDで相加平均として報告される。

[a]T_{max}は、最小値と最大値の中央値を括弧内に示す

【０３６８】

[00479]比較のため、ＴＹＶＡＳＯ（Ｕｎｉｔｅｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、Ｉｎｃ．）はトレプロスチニルを吸入する治療の現行基準を提供する。このようなトレプロスチニルはＰＡＨを治療するためにネブライザを介して送達され、呼吸１回当たり６ｍｃｇのトレプロスチニルを送達するように制限されており、９回の呼吸を用いて５４ｍｃｇの投与量に達する。吸入治療の現行基準は、トレプロスチニル８４ｍｃｇの最大許容投与量に制限された投与量であることが示されており、これはこうした投与量に達するまでに１４回の呼吸が必要である。Ｃｈａｎｎｉｃｋ，Ｒ．ら、Ｉｎｈａｌｅｄ Ｔｒｅｐｒｏｓｔｉｎｉｌ：ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｒｅｖｉｅｗ，Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ ２０１２：６ １９－２８；およびＮｅｌｓｅｎ ＡＣら、Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ Ｏｆ Ｉｎｈａｌｅｄ Ｔｒｅｐｒｏｓｔｉｎｉｌ Ｓｏｄｉｕｍ Ｉｎ Ｈｅａｌｔｈｙ Ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２０１０；１８１：Ａ３３４８を参照されたい。なお、この両方は参照によってそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【０３６９】

[00480]別の実施形態において、本発明の粒子は、ＬＩＱ８６１粒子の充填された０．５％トレプロスチニルと比較して、充填された１％トレプロスチニルを含み得る。本発明の一実施形態によれば、水中の固体重量パーセントが１．０６％のトレプロスチニルナトリウム、９２．４４％のトレハロース二水和物、２％のポリソルベート８０、４％のＬロ

イシン、０．２７％のクエン酸ナトリウム二水和物、および０．２３％塩化ナトリウムを含む溶液から複数の１％トレプロスチニル粒子を製造した。

【０３７０】

[00481]本発明の１％トレプロスチニル粒子製剤によれば、患者に提示された粒子粉末質量および活性剤は、以下の新規のカプセルの粒子粉末対有効成分比、およびカプセル１個当たりの呼吸およびヒト投与の呼吸当たりの粉末比を含む。

【０３７１】

【表８０】

1パーセントの活性剤が充填された粒子製剤に関する呼吸1回につきカプセル1個当たりの粒子粉末および活性剤の患者提示						
カプセル	1	1	1	1	1	1
粒子粉末(mg)	2.5	5	7.5	10	12.5	15
充填された活性剤(mcg)	25	50	75	100	125	150
送達する呼吸	1～2	1～2	1～2	1～2	1～2	1～2
呼吸当たりの粒子粉末(mg)	1.25-2.5	2.5-5	3.75-7.5	5-10	6.25-12.5	7.5-15
呼吸当たりの活性剤(mcg)	12.5-25	25-50	37.5-75	50-100	62.5-125	75-150

【０３７２】

[00482]このような実施形態によれば、上記の表に示す通り、それぞれの呼吸は、１．２５～１５ｍｇの粒子効力および１２．５～１５０ｍｃｇの活性剤を受けることができる。

【０３７３】

[00483]１５０ｍｃｇ投与量の送達に関連するＬＩＱ８６１の最初の臨床試験において許容され得ると確認された粉末質量については、１％の活性薬剤粒子で、３００ｍｃｇの活性薬剤投与量を安全かつ許容可能な粉末質量および賦形剤の量で投与することができる。

【０３７４】

[00484]キット

[00485]本発明の実施形態によれば、乾燥粉末吸入器デバイスは、使用するカプセルを中に含む形でキットに組み合わせることができる。カプセルは乾燥剤の有無にかかわらずブリスターパックに包装することができ、ユーザーとの移動中、ＬＩＱ８６１粒子粉末の環境が確実に制御され得る。ブリスターパックは、単回投与用のカプセル、または１日、１週間または１ヶ月投与用の複数のカプセルを含むことができる。典型的には、患者は、ＰＡＨ適応症に対して１日４回治療する。このキットは、ＰＡＨを治療するための２５、５０、７５、１００、１２５、１５０、２００、２５０、３００ｍｃｇまたはそれ以上の投与強度を含むカプセルを含むことができる。キットのカプセル中の粉末粒子は、０．５

％のトレプロスチニルまたは１％のトレプロスチニルを含む粒子であり得る。
【０３７５】
[00486]
【０３７６】
【表８１－１】

略語および命名法の相互参照

6MWD	6分歩行距離
AE	有害事象
AUC	曲線下面積
AUCinf	時間無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積
AUClast	最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
AUCext	最終測定可能濃度を超えて外挿された曲線下面積のパーセンテージ
AVT	急性肺血管拡張剤試験
BA	バイオアベイラビリティ
BDI	ボルグ呼吸困難指数
BLQ	定量限界以下
BMPR2	骨形成タンパク質受容体 II 型遺伝子
BP	英国薬局方
BTO	ベンジジントリオール
CAS	ケミカルアブストラクトサービス
CFR	連邦規則コード
CFU	コロニー形成ユニット
cGMP	最新適正製造基準
CI	心臓指標
CL	クリアランス
Cmax	最高濃度
CMC	化学、製造および管理
CO	心拍出量
COPD	慢性閉塞性肺疾患
Css	定常状態における濃度

【０３７７】

【表８１－２】

CTEPH	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CYP	シトクロム P450
DMF	ドラッグマスターファイル
DP	薬剤
DPI	乾燥粉末吸入器
DPPA	ジフェニルホスフィン酸
DRF	投与量範囲所見
DS	薬物物質
DUSA	投与量単位サンプリング装置
eCMH	拡張コクラン・マンテル・ヘンゼル試験
ECG	心電図
ED	放出投与量
Emax	最大効果
EP	欧州薬局方
ERA	エンドセリン受容体アゴニスト
ET3	ポリエチレンテレフタレート環状トリマー
EU	内毒素ユニット
ESRD	末期腎疾患
F	バイオアベイラビリティ
FCR	Fluorocur(登録商標)
FDA	食品医薬品局
FPF	微粒子画分
Frel	相対的バイオアベイラビリティ
FT-IR	フーリエ変換赤外分光法
GC	ガスクロマトグラフィー
GLP	優良実験室基準

【０３７８】

【表８１－３】

GMP	優良製造基準
GSD	幾何標準偏差
HIAC	高精度粒子カウンター
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
H-L	ホッジス-レーマン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HR	心拍数
ICH	ハーモナイゼーションに関する国際会議
IM	筋肉内
IND	治験新薬
INR	国際正規化比率
IR	赤外線
ISO	国際標準化機構
IV	静脈内
JP	日本薬局方
KF	カールフィッシャー滴定
LC	液体クロマトグラフィー
LC-MS	質量分析計を用いた液体クロマトグラフィー
LV	左心室
LVdP/dt	左心室収縮性
mcg	マイクログラム、μgまたはug
MDI	定量吸入器
MeOH	メタノール
MLWHF	心不全を抱えたミネソタの生活者アンケート
MMAD	空気力学的質量中央径

【０３７９】

【表８１－４】

MTD	最大許容投与量
PAPm	平均肺動脈圧
NDA	新薬申請
NF	国民医薬品集
NGI	Ｎｅｘｔ　Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　Ｉｍｐａｃｔｏｒ(商標)
NMR	核磁気共鳴
NMT	それ以上ではない
NO	一酸化窒素
NOAEL	観察された有害影響レベルはない
NRF	正常腎機能
NT	未試験
NT-proBNP	ホルモン前駆体である脳性ナトリウム利尿ペプチドのＮ端
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OHSAS	労働安全衛生アドバイザリーサービス
OPP	配向ポリプロピレン
PAH	肺動脈高血圧症
PAP	肺動脈圧
PCW	肺毛細血管楔入圧
PD	薬力学
PDE5	ホスホジエステラーゼ５型阻害剤
PE	ポリエチレン
PET	ポリエチレンテレフタレート
PGI_2	プロスタグランジンI2(プロスタサイクリン)
PH	肺高血圧症
PK	薬物動態

【０３８０】

【表８１－５】

PPM	百万分率
PRINT	非ウェットテンプレートの粒子複製(Particle Replication In Nonwetting Templates)
PTFE	ポリテトラフルオロエチレン
PVR	肺血管抵抗
QID	1日4回(日に4回)
(Q)SAR	定量的構造-活性相関
QTc	補正されたQT間隔
RH	相対湿度
RLD	参照リスト医薬品
SAC	単回作動の内容
SAE	重大な有害事象
SAP	全身動脈圧
SC	皮下
SEM	平均の標準誤差
SOP	標準操作手順
SVR	全身血管抵抗
$t_{1/2}$	半減期
TBD	未定
TK	毒性動態
Tmax	最高濃度到達時間
TMB acid	トリメチル安息香酸
TMB-Ald	トリメチルベンズアルデヒド
TMP	トリメチルベンゾイルジフェニルホスフィンオキシド
TRIUMPH	肺動脈高血圧症の管理に使用されるトレプロスチニルナトリウム吸入(臨床試験)

【０３８１】

【表８１－６】

TTC	毒物学的懸念の閾値
IUPAC	国際純正応用化学連合
μg or ug	μｇまたは mcg
US	アメリカ合衆国
USP	米国薬局方
WHO	世界保健機関
WRS	ウィルコクソン順位和検定
WT	重量
XRD	Ｘ線回折計

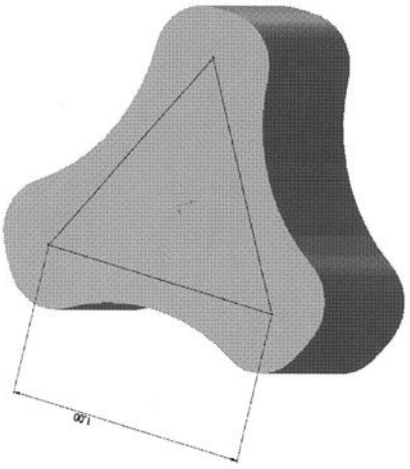
【０３８２】

【表８２】

製品標準名称および参照表

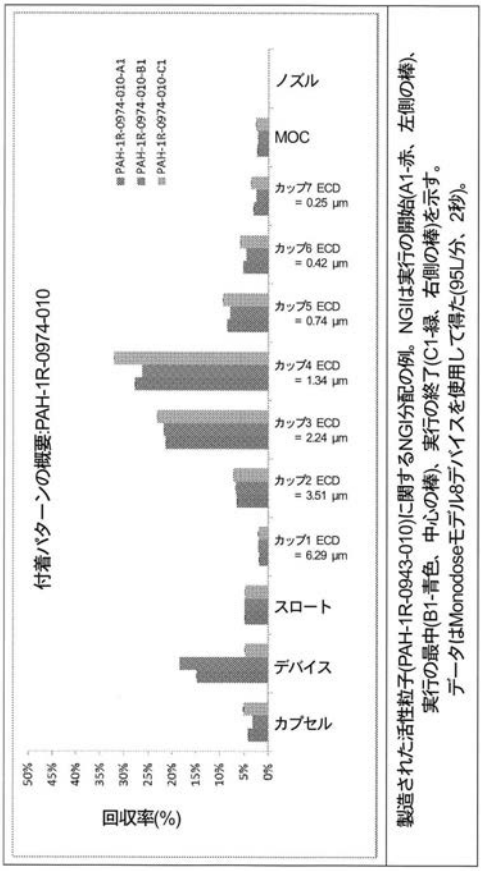
用語	名称	例示の実施形態
薬物物質	DS または トレプロスチニル	LIQ861 医薬品中間体の製造のためのトレプロスチニルナトリウムとして供給されたトレプロスチニル
薬剤中間体	DP 中間体 または LIQ861DP 中間体	Liquidia の PRINT(登録商標)技術製造プロセスを使用して製造されたトレプロスチニルと賦形剤との一体化マトリックスを含有する正確なサイズおよび形状の乾燥粉末粒子(カプセル充填前のバルク乾燥粉末)
プラセボ薬剤中間体	プラセボ DP 中間体	DP-中間体と同じ処方であるが、トレプロスチニルは同量のトレハロースで置き換えられる
吸入粉末薬剤	DP または LIQ861 薬剤 または LIQ861	吸入デバイスとの一体化前に経口吸入用サイズ 3HPMC カプセルに充填された LIQ861DP 中間体
プラセボ薬剤	プラセボ	吸入デバイスとの一体化前にサイズ 3 ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)カプセルに充填されたプラセボ DP 中間体
薬剤の強度 または 投与量	LIQ861 中のトレプロスチニル	薬剤中のトレプロスチニルの量
包装された薬剤	なし	一次包装中の薬剤
吸入デバイス	デバイス	薬剤の送達に使用されるデバイス
予め定量された乾燥粉末吸入器	DPI	吸入デバイスと一体化された薬剤;すなわち、患者が使用する最終製品

【図１】



1マイクロメートルの花粉粒子

【図２】



製造された活性粒子(PAH-1R-0943-010)に関するNGI分配の例。NGIは実行の開始(A1-赤、左側の棒)、実行の最中(B1-青色、中心の棒)、実行の終了(C1-緑、右側の棒)を示す。
データはMonodoseモデル8デバイスを使用して得た(95L/分、2秒)。

【図３Ａ】

		時間(時間)																		
		0.00	0.08	0.17	0.25	0.33	0.42	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	6.00	8.00
コホート	対象の別名	トレプロスチニル (ng/mL)																
コホート1	1-A	0.00	0.164	NR	0.166	0.197	0.150	0.146	0.0992	0.0553	0.0314	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	1-B	0.00	0.243	0.251	0.266	0.326	0.268	0.278	0.136	0.124	0.0688	0.0573	0.0292	0.0328	0.00	0.00	0.00	0.00
	1-C	0.00	0.200	0.272	0.412	0.414	0.251	0.176	0.139	0.108	0.0460	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	1-D	0.00	0.474	0.493	0.458	0.443	0.511	0.383	0.258	0.138	0.0629	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	1-E	0.00	0.200	0.28	0.224	0.255	0.172	0.148	0.114	0.105	0.0519	0.0308	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	1-F	0.00	0.402	NR	0.456	0.427	0.313	0.265	0.188	0.106	0.0483	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	N	6	6	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.00	0.281	0.324	0.330	0.344	0.278	0.233	0.156	0.106	0.0516	0.0147	0.00487	0.00547	0.00	0.00	0.00	0.00
	SD	0.00	0.127	0.113	0.127	0.101	0.130	0.0934	0.0585	0.028	0.0132	0.0242	0.0119	0.0134	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小	0.00	0.164	0.251	0.166	0.197	0.150	0.146	0.0992	0.0553	0.0314	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央	0.00	0.222	0.276	0.339	0.370	0.260	0.221	0.138	0.107	0.0501	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大	0.00	0.474	0.493	0.458	0.443	0.511	0.383	0.258	0.138	0.0688	0.0573	0.0292	0.0328	0.00	0.00	0.00	0.00
	CV%	NC	45.1	35.0	38.6	29.5	46.7	40.1	37.6	26.4	25.6	165.1	244.9	244.9	NC	NC	NC	NC

NC=計算なし, NR=報告なし

【図３Ｂ】

コホート	対象の別名	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	t½ (時間)	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
コホート1	1-A	0.197	0.33	0.454	0.146	0.167	150	98.2
	1-B	0.326	0.33	0.795	0.321	0.359	69.7	80.0
	1-C	0.414	0.33	0.460	0.242	0.272	91.8	60.9
	1-D	0.511	0.42	0.377	0.389	0.423	59.1	32.1
	1-E	0.280	0.17	0.648	0.218	0.247	101	94.7
	1-F	0.456	0.25	0.399	0.308	0.336	74.4	42.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.364	0.306	0.522	0.271	0.301	91.0	68.1
	SD	0.117	0.086	0.164	0.086	0.091	32.6	27.4
	最小	0.20	0.17	0.38	0.15	0.17	59.1	32.1
	中央	0.37	0.33	0.46	0.28	0.30	83.1	70.4
	最大	0.51	0.42	0.80	0.39	0.42	150	98.2
	CV%	32.3	28.2	31.5	31.8	30.2	35.8	40.2
	幾何平均	0.347	0.294	0.503	0.258	0.288	86.8	63.0
	CV%幾何平均	36.52	33.02	29.96	35.77	33.91	33.9	47.67

【図４Ａ】

		時間(時間)																
		0.00	0.08	0.17	0.25	0.33	0.42	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	6.00	8.00
コホート	対象の別名	トレプロスチニル (ng/mL)																
コホート2	2-A	0.00	NR	0.99	0.93	0.77	0.70	0.58	0.37	0.30	0.12	0.08	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2-B	0.00	0.94	1.03	0.95	0.83	0.64	0.41	0.30	0.18	0.09	0.05	0.03	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
	2-C	0.00	0.48	0.41	0.32	0.31	0.26	0.22	0.13	0.08	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2-D	0.00	0.45	0.53	0.50	0.46	0.45	0.44	0.30	0.22	0.08	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2-E	0.00	0.28	0.29	0.26	0.23	0.21	0.20	0.13	0.08	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2-F	0.00	0.00	0.09	0.11	0.11	0.12	0.11	0.06	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	N	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.00	0.429	0.556	0.511	0.452	0.395	0.326	0.214	0.149	0.0624	0.0277	0.0108	0.00507	0.00	0.00	0.00	0.00
	SD	0.00	0.342	0.382	0.355	0.295	0.240	0.180	0.123	0.101	0.0433	0.0333	0.0168	0.0124	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小	0.00	0.00	0.0853	0.111	0.108	0.116	0.110	0.0600	0.0270	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央	0.00	0.453	0.470	0.410	0.385	0.351	0.313	0.216	0.134	0.0603	0.0186	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大	0.00	0.937	1.03	0.948	0.833	0.703	0.583	0.367	0.298	0.124	0.0794	0.0332	0.0304	0.00	0.00	0.00	0.00
	CV%	NC	79.7	68.8	69.4	65.1	60.8	55.2	57.6	68.1	69.3	120.3	155.0	244.9	NC	NC	NC	NC

NC=計算なし; NR=報告なし

【図４Ｂ】

コホート	対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	t½ (時間)	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
コホート2	2-A	0.991	0.17	0.482	0.723	0.746	67.0	46.6
	2-B	1.03	0.17	0.624	0.663	0.690	72.5	65.2
	2-C	0.477	0.08	0.474	0.254	0.282	177	121
	2-D	0.530	0.17	0.410	0.466	0.488	102	60.5
	2-E	0.288	0.17	0.478	0.212	0.242	206	142
	2-F	0.116	0.42	0.247	0.0706	0.0802	624	222
	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.572	0.195	0.452	0.398	0.422	208	110
	SD	0.370	0.114	0.123	0.262	0.265	211	66.6
	最小	0.116	0.0830	0.247	0.0706	0.0802	67.0	46.6
	中央	0.504	0.167	0.476	0.360	0.385	140	93.3
	最大	1.03	0.417	0.624	0.723	0.746	624	222
	CV%	64.7	58.6	27.2	65.8	62.8	101.5	60.7
	幾何平均	0.453	0.173	0.436	0.308	0.334	150	94.3
	CV%幾何平均	98.2	54.9	31.8	107.4	100.4	100.4	65.7

【図５Ａ】

		N時間(時間)																
		0.00	0.08	0.17	0.25	0.33	0.42	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	6.00	8.00
コホート	対象の別名	トレプロスチニル (ng/mL)																
コホート3	3-A	0.00	0.63	0.62	0.55	0.47	0.43	0.42	0.32	0.21	0.11	0.06	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3-B	0.00	0.44	0.52	0.51	0.51	0.53	0.47	0.39	0.26	0.13	0.12	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3-C	0.00	0.75	1.07	1.11	1.01	NR	0.80	0.47	0.35	0.14	0.07	0.05	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
	3-D	0.00	NR	0.40	0.43	0.40	0.37	0.34	0.29	0.20	0.10	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3-E	0.00	0.45	0.52	0.54	0.57	0.54	0.48	0.36	0.28	0.15	0.11	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3-F	0.00	0.94	1.05	1.10	1.10	1.07	1.03	0.80	0.53	0.30	0.15	0.07	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
	N	6	5	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.00	0.641	0.697	0.706	0.677	0.587	0.591	0.437	0.304	0.155	0.0951	0.0349	0.0124	0.00	0.00	0.00	0.00
	SD	0.00	0.209	0.290	0.312	0.299	0.279	0.267	0.187	0.123	0.0755	0.0389	0.0225	0.0192	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小	0.00	0.437	0.399	0.428	0.400	0.371	0.344	0.285	0.199	0.0976	0.0547	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央	0.00	0.630	0.571	0.545	0.540	0.532	0.474	0.379	0.269	0.136	0.0916	0.0342	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大	0.00	0.936	1.07	1.11	1.10	1.07	1.03	0.796	0.529	0.304	0.149	0.0682	0.0395	0.00	0.00	0.00	0.00
	CV%	NC	32.6	41.7	44.2	44.2	47.5	45.2	42.8	40.5	48.8	40.9	64.6	155.4	NC	NC	NC	NC

NC=計算なし; NR=報告なし

【図５Ｂ】

コホート	対象の別名	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	t½ (時間)	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
コホート3	3-A	0.630	0.08	0.609	0.538	0.568	132	116
	3-B	0.532	0.42	0.568	0.611	0.638	118	96.3
	3-C	1.11	0.25	0.980	0.906	0.955	78.5	111
	3-D	0.428	0.25	0.522	0.411	0.452	166	125
	3-E	0.567	0.33	0.531	0.619	0.639	117	89.9
	3-F	1.10	0.25	0.520	1.26	1.29	58.1	43.6
	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.728	0.264	0.622	0.724	0.757	112	97.0
	SD	0.299	0.111	0.179	0.309	0.310	38.5	29.1
	最小	0.428	0.0833	0.520	0.411	0.452	58.1	43.6
	中央	0.599	0.250	0.550	0.615	0.639	117	104
	最大	1.11	0.417	0.980	1.26	1.29	166	125
	CV%	41.1	42.0	28.7	42.7	41.0	34.5	30.0
	幾何平均	0.681	0.238	0.605	0.676	0.711	106	92.1
	CV%幾何平均	41.2	60.0	24.8	41.5	39.4	39.4	40.0

【図６Ａ】

		N時間(時間)																
		0.00	0.08	0.17	0.25	0.33	0.42	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	6.00	8.00
コホート	対象	トレプロスチニル (ng/mL)																
コホート 4	4-A	0.00	0.294	0.534	0.648	0.684	0.722	0.763	0.575	0.358	0.150	0.0789	0.0523	0.0332	0.00	0.00	0.00	0.00
	4-B	0.00	0.629	0.872	0.959	1.04	1.02	0.924	0.622	0.495	0.273	0.144	0.0710	0.0449	0.0300	0.00	0.00	0.00
	4-C	0.00	0.552	0.725	0.704	0.718	0.688	0.729	0.625	0.557	0.346	0.205	0.143	0.0908	0.0445	0.0286	0.00	0.00
	4-D	0.00	1.30	1.54	1.44	1.35	1.29	1.08	0.790	0.559	0.290	0.134	0.0709	0.0728	0.0333	0.00	0.00	0.00
	4-E	0.00	0.877	1.14	1.16	1.14	0.969	0.970	0.657	0.513	0.270	0.166	0.0968	0.0524	0.0367	0.0256	0.00	0.00
	4-F	0.00	1.13	1.21	1.23	1.09	0.915	0.826	0.662	0.521	0.253	0.125	0.140	0.0698	0.0324	0.0837	0.00	0.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.00	0.797	1.00	1.02	1.00	0.934	0.882	0.655	0.501	0.264	0.142	0.0957	0.0607	0.0295	0.0230	0.00	0.00
	SD	0.00	0.377	0.365	0.310	0.257	0.220	0.134	0.0730	0.0742	0.0642	0.0422	0.0382	0.0210	0.0153	0.0326	0.00	0.00
	最小	0.00	0.294	0.534	0.648	0.684	0.688	0.729	0.575	0.358	0.150	0.0789	0.0523	0.0332	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央	0.00	0.753	1.01	1.06	1.07	0.942	0.875	0.641	0.517	0.272	0.139	0.0839	0.0611	0.0329	0.0128	0.00	0.00
	最大	0.00	1.30	1.54	1.44	1.35	1.29	1.08	0.790	0.559	0.346	0.205	0.143	0.0908	0.0445	0.0837	0.00	0.00
	CV%	NC	47.3	36.3	30.3	25.6	23.5	15.2	11.1	14.8	24.4	29.7	40.0	34.7	51.9	141.8	NC	NC

NC=計算なし

【図６Ｂ】

コホート	対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	t½ (時間)	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
コホート 4	4-A	0.763	0.50	0.801	0.781	0.819	122	141
	4-B	1.04	0.33	0.805	1.13	1.17	85.8	99.6
	4-C	0.729	0.50	0.702	1.18	1.21	82.8	83.8
	4-D	1.54	0.17	0.583	1.44	1.46	68.3	57.4
	4-E	1.16	0.25	0.968	1.26	1.30	77.1	108
	4-F	1.23	0.25	0.794	1.28	1.37	72.8	83.4
	N	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
	平均	**1.08**	**0.333**	**0.775**	**1.18**	**1.22**	**84.8**	**95.5**
	SD	**0.305**	**0.139**	**0.127**	**0.221**	**0.225**	**19.3**	**28.2**
	最小	**0.729**	**0.167**	**0.583**	**0.781**	**0.819**	**68.3**	**57.4**
	中央	**1.10**	**0.292**	**0.798**	**1.22**	**1.25**	**79.9**	**91.7**
	最大	**1.54**	**0.500**	**0.968**	**1.44**	**1.46**	**122**	**141**
	CV%	**28.3**	**41.8**	**16.4**	**18.7**	**18.4**	**22.8**	**29.5**
	幾何平均	**1.04**	**0.309**	**0.766**	**1.16**	**1.20**	**83.2**	**92.0**
	CV%幾何平均	**29.5**	**45.5**	**17.0**	**21.2**	**20.7**	**20.7**	**30.8**

【図７Ａ】

		N時間(時間)																
		0.00	0.08	0.17	0.25	0.33	0.42	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	6.00	8.00
コホート	対象	トレプロスチニル (ng/mL)																
コホート 5	5-A	0.00	1.13	1.96	1.80	1.64	1.54	1.38	0.971	0.752	0.394	0.238	0.136	0.0833	0.0583	0.0345	0.00	0.00
	5-B	0.00	0.562	1.26	1.26	1.45	1.40	1.24	0.876	0.605	0.312	0.195	0.0732	0.0351	0.00	0.00	0.00	0.00
	5-C	0.00	0.478	0.763	0.979	1.02	0.976	0.909	NR	0.409	0.294	0.128	0.0658	0.0433	0.00	0.00	0.00	0.00
	5-D	0.00	1.04	1.42	1.26	1.08	1.02	0.824	0.635	0.467	0.252	0.146	0.0615	0.0304	0.00	0.00	0.00	0.00
	5-E	0.00	0.543	0.728	0.730	0.743	0.754	0.699	0.502	0.397	0.230	0.113	0.0500	0.0262	0.00	0.00	0.00	0.00
	5-F	0.00	0.502	0.510	0.427	0.399	0.333	0.265	0.201	0.120	0.0565	0.0306	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.00	0.709	1.11	1.08	1.06	1.00	0.886	0.637	0.458	0.256	0.142	0.0644	0.0364	0.00972	0.00575	0.00	0.00
	SD	0.00	0.294	0.542	0.478	0.453	0.438	0.399	0.307	0.214	0.113	0.0714	0.0437	0.0273	0.0238	0.0141	0.00	0.00
	最小	0.00	0.478	0.510	0.427	0.399	0.333	0.265	0.201	0.120	0.0565	0.0306	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央	0.00	0.553	1.01	1.12	1.05	0.998	0.867	0.635	0.438	0.273	0.137	0.0637	0.0328	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大	0.00	1.13	1.96	1.80	1.64	1.54	1.38	0.971	0.752	0.394	0.238	0.136	0.0833	0.0583	0.0345	0.00	0.00
	CV%	NC	41.5	48.9	44.4	43.0	43.6	45.0	48.2	46.6	44.2	50.4	67.9	74.9	244.9	244.9	NC	NC

NC=計算なし; NR=報告なし

【図７Ｂ】

コホート	対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	t½ (時間)	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
コホート 5	5-A	1.96	0.17	0.647	1.87	1.90	65.7	61.3
	5-B	1.45	0.33	0.495	1.42	1.45	86.2	61.6
	5-C	1.02	0.33	0.561	1.05	1.08	115	93.3
	5-D	1.42	0.17	0.526	1.18	1.20	104	78.9
	5-E	0.754	0.42	0.473	0.874	0.891	140	95.6
	5-F	0.510	0.17	0.448	0.352	0.372	336	217
	N	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
	平均	**1.19**	**0.264**	**0.525**	**1.12**	**1.15**	**141**	**101**
	SD	**0.528**	**0.111**	**0.0716**	**0.512**	**0.516**	**98.8**	**58.7**
	最小	**0.510**	**0.167**	**0.448**	**0.352**	**0.372**	**65.7**	**61.3**
	中央	**1.22**	**0.250**	**0.511**	**1.11**	**1.14**	**110**	**86.1**
	最大	**1.96**	**0.417**	**0.647**	**1.87**	**1.90**	**336**	**217**
	CV%	**44.5**	**42.0**	**13.6**	**45.6**	**44.9**	**69.9**	**57.9**
	幾何平均	**1.08**	**0.245**	**0.521**	**1.00**	**1.03**	**121**	**91.3**
	CV%幾何平均	**52.4**	**44.9**	**13.2**	**62.6**	**60.9**	**60.9**	**49.3**

【図８Ａ】

		N時間(時間)															
		0.00	0.08	0.17	0.25	0.33	0.42	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	6.00	8.00
コホート	対象	トレプロスチニル (ng/mL)																
コホート 6-R	6-A	0.00	0.244	0.474	0.596	0.622	0.704	0.61	0.459	0.345	0.177	0.085	0.0387	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	6-B	0.00	0.877	0.907	0.75	0.657	0.538	0.459	0.287	0.166	0.0915	0.0488	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	6-C	0.00	0.547	1.47	1.68	1.67	1.59	1.41	1.00	0.762	0.406	0.232	0.144	0.0885	0.0603	0.0376	0.00	0.00
	6-D	0.00	1.41	1.7	1.89	1.86	1.75	1.69	1.24	0.9	0.463	0.22	0.116	0.0673	0.0758	0.0404	0.00	0.00
	6-E	0.00	1.21	1.83	2.12	2.34	2.06	1.9	1.65	1.25	0.699	0.431	0.244	0.14	0.106	0.093	0.00	0.00
	6-F	0.00	0.615	0.938	1.09	1.19	1.12	1.11	0.912	0.682	0.412	0.207	0.122	0.0677	0.0502	0.0325	0.00	0.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	0.00	0.817	1.22	1.35	1.39	1.29	1.2	0.925	0.684	0.375	0.204	0.111	0.0606	0.0487	0.0339	0.00	0.00
	SD	0.00	0.436	0.529	0.631	0.688	0.605	0.58	0.501	0.389	0.217	0.135	0.0854	0.0539	0.0422	0.0342	0.00	0.00
	最小	0.00	0.244	0.474	0.596	0.622	0.538	0.459	0.287	0.166	0.0915	0.0488	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央	0.00	0.746	1.20	1.39	1.43	1.36	1.26	0.956	0.722	0.409	0.214	0.119	0.0675	0.0553	0.0351	0.00	0.00
	最大	0.00	1.41	1.83	2.12	2.34	2.06	1.90	1.65	1.25	0.699	0.431	0.244	0.14	0.106	0.093	0.00	0.00
	CV%	NC	53.4	43.4	46.6	49.5	46.8	48.4	54.2	56.8	57.8	66.1	77.1	89	86.6	100.8	NC	NC

NC=計算なし; NR=報告なし

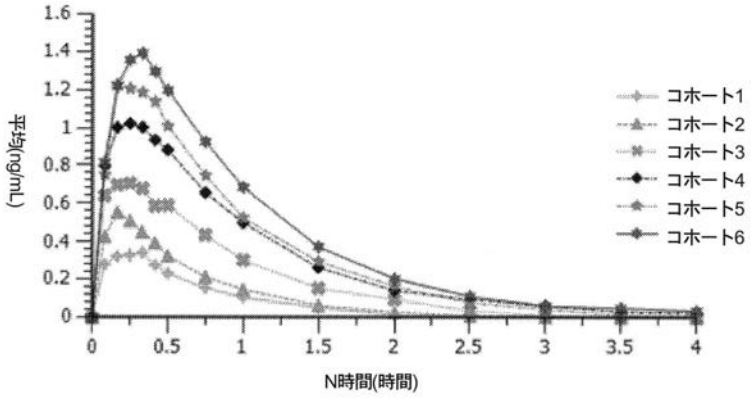
【図８Ｂ】

コホート	対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	t½ (時間)	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
コホート 6-R	6-A	0.704	0.42	0.456	0.696	0.721	208	137
	6-B	0.907	0.17	0.566	0.573	0.613	245	200
	6-C	1.68	0.25	0.768	1.80	1.85	81.3	90.1
	6-E	1.89	0.25	0.628	2.10	2.13	70.3	63.6
	6-F	2.34	0.33	0.734	2.80	2.90	51.8	54.9
	6-G	1.19	0.33	0.665	1.50	1.53	97.9	93.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均	1.45	0.292	0.636	1.58	1.62	126	107
	SD	0.626	0.087	0.114	0.849	0.869	80.3	54.0
	最小	0.704	0.167	0.456	0.573	0.613	51.8	54.9
	中央	1.44	0.292	0.646	1.65	1.69	89.6	92.0
	最大	2.34	0.417	0.768	2.8	2.90	245	200
	CV%	43.1	30.0	18.0	53.8	53.5	63.9	50.7
	幾何平均	1.33	0.28	0.627	1.36	1.41	107	96.5
	CV%幾何平均	48.6	32.9	19.2	70	68.3	68.3	50.9

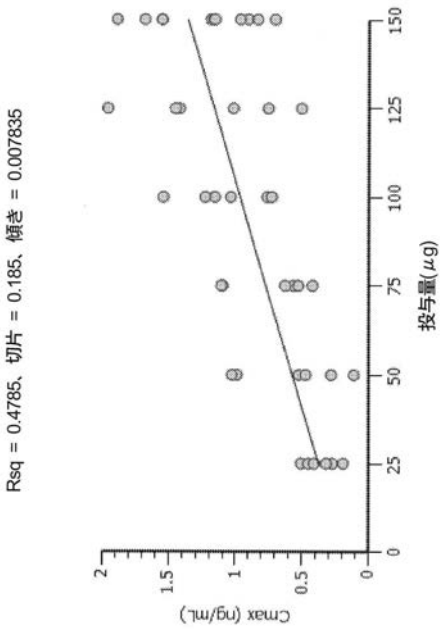
【図８Ｃ】

コホート	対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	t½ (時間)	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	CL/F (L/時間)	Vz/F (L)
コホート 6-オリジナル	6-A (オリジナル)	1.55	0.33	0.607	1.96	1.99	75.6	66.2
	6-B (オリジナル)	1.16	0.08	0.946	0.868	0.987	152	208
	6-C (オリジナル)	1.17	0.42	0.534	1.28	1.30	115	88.9
	6-D (オリジナル)	0.968	0.42	0.649	1.30	1.33	113	105
	6-E (オリジナル)	1.55	0.17	0.658	1.68	1.71	87.9	83.5
	6-F (オリジナル)	0.835	0.25	0.565	0.871	0.891	168	137
	N	6	6	6	6	6	6	6
	平均	1.21	0.278	0.660	1.33	1.37	119	115
	SD	0.295	0.136	0.148	0.435	0.418	35.8	51.4
	最小	0.835	0.0833	0.534	0.868	0.891	75.6	66.2
	中央	1.17	0.292	0.628	1.29	1.32	114	97.2
	最大	1.55	0.417	0.946	1.96	1.99	168	208
	CV%	24.4	49.0	22.5	32.8	30.6	30.2	44.8
	幾何平均	1.18	0.242	0.648	1.27	1.31	114	107
	CV%幾何平均	25.2	69.5	20.4	34.2	31.4	31.4	42.4

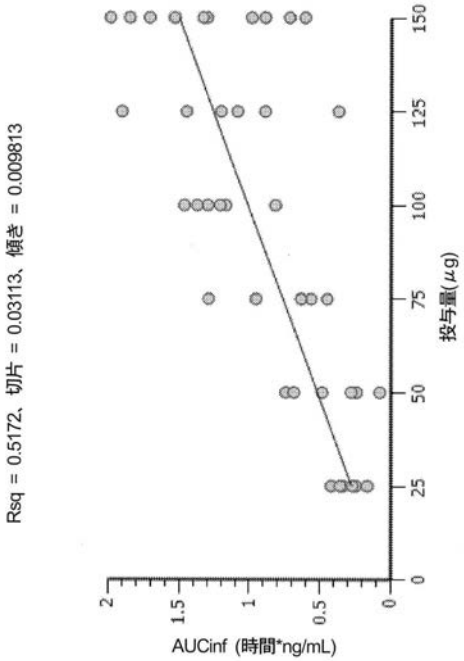
【図８Ｄ】



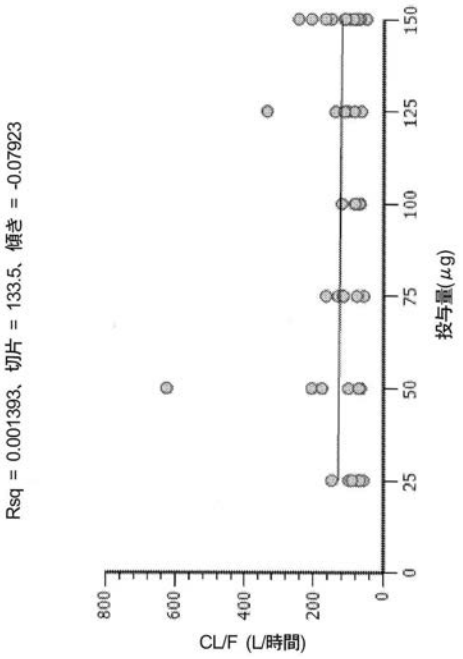
【図８Ｅ】



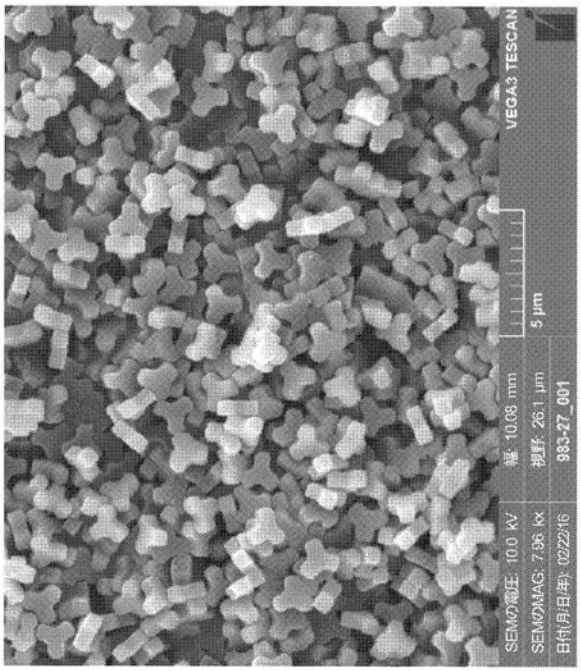
【図８Ｆ】



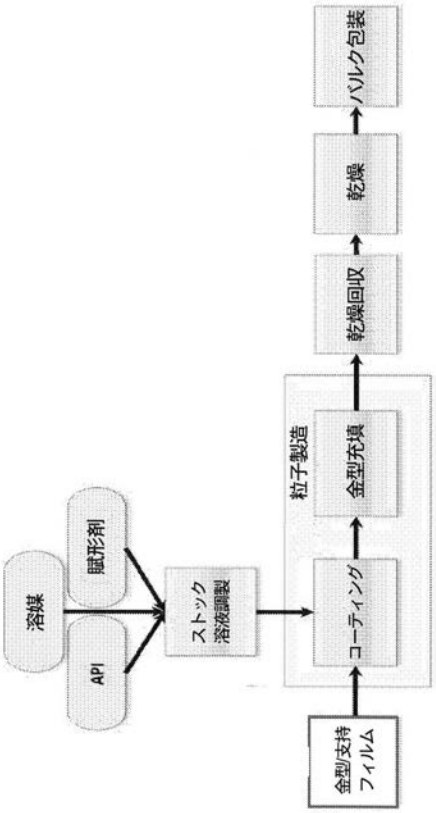
【図８Ｇ】



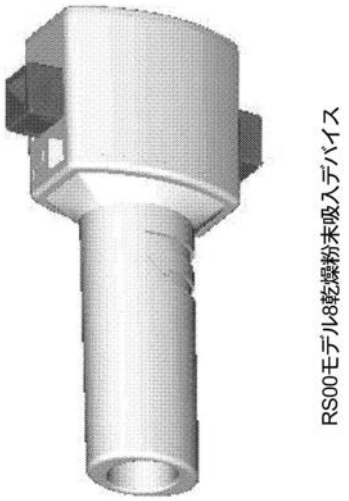
【図９】



【図１０】



【図１１】



RS00モデル8乾燥粉末吸入デバイス

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/031301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61P 9/12; A61K 9/72; A61K 31/00; A61K 31/192; A61K 31/557; A61P 9/00 (2017.01)
CPC - A61K 31/5575; A61K 9/00; A61K 9/0075; A61K 31/00; A61K 31/192; A61K 31/557 (2017.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0036465 A1 (ROSCIGNO et al) 05 February 2009 (05.02.2009) entire document	1-21, 23, 26, 27
Y	US 2009/0264389 A1 (ZENG) 22 October 2009 (22.10.2009) entire document	1-12
Y	US 2016/0045434 A1 (ERATECH SRL) 18 February 2016 (18.02.2016) entire document	13-21, 23
Y	US 2014/0127227 A1 (CHANG) 08 May 2014 (08.05.2014) entire document	13-21, 23
Y	US 5,441,060 A (ROSE et al) 15 August 1995 (15.08.1995) entire document	26, 27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June 2017	19 JUL 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 47/18	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ 47/12	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ 47/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	47/02	

(31)優先権主張番号 62/472,204
(32)優先日 平成29年3月16日(2017.3.16)
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人 100106080
弁理士 山口 晶子
(72)発明者 ロシーニョ，ロバート・フランク
アメリカ合衆国フロリダ州３２９５１，メルボルン・ビーチ，アクアリーナ・ビーチ・ドライブ ７４１５，ユニット ４０３
(72)発明者 ファーラー，ブライアン・ティー
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５０２，エイペックス，フェアファックス・ウッズ・ドライブ １２０４
(72)発明者 スプレイグ，ジェイコブ・ジェイ
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７５１３，ケーリー，ウェストン・グリーン・ループ ２０６９
(72)発明者 メイナー，ベンジャミン
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州２７７０７，ダラム，ノーサンプトン・ロード ３７００

Ｆターム(参考) 4C076 AA32 AA93 BB27 CC11 DD23Z DD43Z DD46X DD51 DD67
4C206 AA01 AA02 DA29 KA01 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA57
MA63 MA79 NA10 NA20 ZA42