バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 2
2.4.1　非臨床試験計画概略 2
2.4.2　化学的及び薬剤学的考察 4
2.4.2.1　臨床試験用製剤及び市販製剤を用いて実施した重要な 28 日間反復投与毒性試験で使用した点鼻グルカゴン製剤の同等性／同質性 4
2.4.2.2　点鼻グルカゴン製剤の分解生成物の安全性確認 4
2.4.3　薬理試験 5
2.4.4　薬物動態 5
2.4.5　毒性試験 6
2.4.6　総括及び結論 8
2.4.7　参考文献 10

略語一覧

AUC	血清（漿）中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}90min}$	投与後 0 分から 90 分までの血清（漿）中濃度–時間曲線下面積
β-CD	β-シクロデキストリン
C_{max}	最高血清（漿）中濃度
DPC	ドデシルホスホコリン
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IV	静脈内
NOAEL	無毒性量
PD	薬力学
PK	薬物動態
RIA	ラジオイムノアッセイ
SC	皮下
$t_{1/2}$	消失半減期
TK	トキシコキネティクス

2.4　非臨床試験の概括評価

グルカゴンは 29 のアミノ酸残基からなるポリペプチドホルモンであり（図 2.4-1）、ヒト、ウシ、ブタ、ラット及びイヌで同一のアミノ酸配列を保持している（Eistrup et al. 1993）。グルカゴンは血糖値が低くなると膵臓から分泌される内因性ホルモンであり、肝臓に貯蔵されたグリコーゲンを分解し、グルコースを放出することによって血糖値を上昇させる。体外から投与されたグルカゴンも内因性グルカゴンと同様の生理活性を示すことから、ウシ及びブタの膵グルカゴンは重症低血糖に対する注射薬として長年にわたり市販され、近年ではこれに代わり、遺伝子組換えグルカゴン及び合成グルカゴンの注射用製剤が販売されている。

H-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-OH.

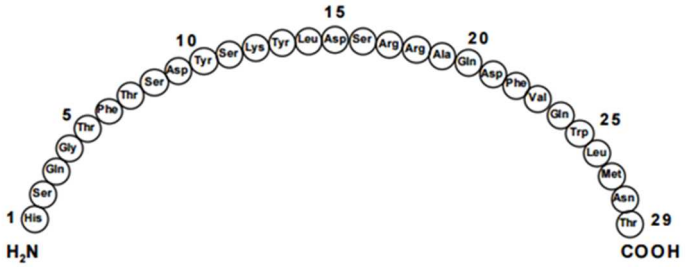


図 2.4-1　グルカゴンの構造

点鼻グルカゴン（別称：LY900018 又は AMG504-1）は、低血糖時の救急処置を目的とした新規のグルカゴン製剤である。有効成分はヒトグルカゴンと配列が同一の合成グルカゴンで、3 mg の合成グルカゴンに加え、ドデシルホスホコリン（dodecylphosphocholine：DPC）及びβ-シクロデキストリン（beta-cyclodextrin：β -CD）を[redacted](w/w/w）の比率で含有する粉末を点鼻容器に充填した経鼻投与用の製剤で、投与時にそのまま使用できる単回使用、使い捨ての製剤である。点鼻グルカゴンの有効成分である合成グルカゴンは、既承認医薬品であるグルカゴン注射用 1 単位「イトウ」の有効成分と同等と考えられることから、今回、新投与経路医薬品として承認申請を行う。また、β-CD 及び DPC は日本において新規の添加物に該当する。

2.4.1　非臨床試験計画概略

点鼻グルカゴンは、糖尿病患者における低血糖時の救急処置を目的として単回使用される新規のグルカゴン製剤である。これを踏まえ、新投与経路（経鼻投与）としての点鼻グルカゴン、並びに新添加剤（β-CD 及び DPC）について、一連の非臨床評価を実施した。

グルカゴンの薬理学的特性はよく知られているため、薬効薬理試験ではイヌを用いて、点鼻グルカゴン単回投与後と遺伝子組換えグルカゴン皮下（subcutaneous：SC）投与後の血糖値上昇の比較評価のみを実施した（CTD 第 2.6.2 項及び概要表 2.6.3）。

薬物動態試験では、点鼻グルカゴンをイヌに単回投与、並びにラット及びイヌに反復投与したときのグルカゴンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）及びトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価した（CTD 第 2.6.4 項及び概要表 2.6.5）。また DPC の毒性試験を補

完するため、ラット及びイヌにプラセボ対照粉末を単回静脈内（intravenous：IV）及び単回経鼻投与したときの DPC の PK プロファイルを評価した（CTD 第 2.6.4 項及び概要表 2.6.5）。

点鼻グルカゴンを用いた毒性試験として、グルカゴンが薬理活性を示すラット及びイヌの 2 種を用いて 28 日間反復経鼻投与試験を実施した。点鼻グルカゴンは臨床で救急処置を目的として単回使用される薬剤であることから、さらなる長期の反復投与毒性試験並びにがん原性試験は実施しなかった［ICH M3 (R2)、ICH S1A］。グルカゴンはペプチドであるため、遺伝毒性試験は実施しなかった［ICH S6 (R1)］。生殖発生毒性試験については、合成グルカゴンのアミノ酸配列が、遺伝子組換えグルカゴン及びヒト、ウシ、ブタ、ラット及びイヌの膵グルカゴンと同一であり、これらのグルカゴンについて静脈内投与による生殖発生毒性試験成績が公表されていること、また、点鼻グルカゴンの経鼻投与時の曝露量が、同じ用量のグルカゴンを静脈内投与時の曝露量を超えないと考えられることから、点鼻グルカゴンの生殖発生毒性試験は実施しなかった。点鼻グルカゴンを用いたその他の試験として、イヌに単回経鼻投与後の粉末拡散試験、ラットを用いた 2 週間の不純物安全性確認試験、ウサギを用いた眼刺激性試験及びラット単回気管内噴霧試験を実施した。

なお、注射用グルカゴンについては、これまでに広範な安全性データ及び毒性データ（表 2.4-1）、並びに長期間にわたる臨床使用経験が得られており、グルカゴン投与による全身毒性の特徴が明らかになっている。

表 2.4-1　公表されているグルカゴンの安全性データ

動物種	投与経路	用量	結果	参考文献
マウス	IV	–	急性 LD_{50}：300 mg/kg	GLUCAGON® Prescribing Information, 2017
ラット	IV	–	急性 LD_{50}：38.6 mg/kg	GLUCAGON® Prescribing Information, 2017
ラット	IV	最高 5.0 mg/kg/日を 28 日間	反復投与による一般状態の明らかな毒性変化は認められなかった。	Eistrup et al. 1993
イヌ	IV	最高 5.0 mg/kg/日を 28 日間	反復投与による一般状態の明らかな毒性変化は認められなかった。	Eistrup et al. 1993
ラット	IV	最高 2 mg/kg を 1 日 2 回投与	受胎能に対する影響なし	GLUCAGON® Prescribing Information, 2017
ラット	IV	胎児の器官形成期に最高 10 mg/kg/日	胎児に対する毒性所見なし	GLUCAGEN® Prescribing Information, 2015
ウサギ	IV	胎児の器官形成期に最高 10 mg/kg/日	胎児に対する毒性所見なし	GLUCAGEN® Prescribing Information, 2015

略語：IV = 静脈内、LD_{50} = 半数致死量、SC = 皮下

β-CD（[redacted]剤／[redacted]剤）は、長年にわたり食品添加物及び医薬品添加剤として世界的に広く使用されている（Stella and He 2008）。日本では経口製剤の医薬品添加剤として使用前例があるほか、食品添加物公定書の既存添加物リストに収載されており、経口投与での全身毒性の評価は十分になされている。また、特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の事例として、パッチテストパネル（投与経路：その他の外用）の添加剤として使用が認めら

れているものの、点鼻剤としての使用前例はない。β-CD を経鼻投与した時の影響については、ラット及びイヌを用いた 28 日間経鼻投与毒性試験におけるプラセボ対照の構成成分のひとつとして、また、安全性薬理試験（呼吸系及び中枢神経系）の対照群として評価した。さらに、β-CD の公表情報からも安全性を考察した。

DPC は[redacted]剤／[redacted]剤である（Liu et al. 1999）。医薬品添加物としての使用前例は確認できておらず、DPC を経鼻投与時の影響については、ラット及びイヌを用いた 28 日間経鼻投与毒性試験におけるプラセボ対照の構成成分のひとつとして評価した。また、イヌに DPC を 5 日間反復経鼻投与したときの安全性を評価した。さらに、一連の安全性薬理試験（CTD 第 2.6.2.4 項）、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。

重要な安全性薬理試験、毒性試験及び TK 試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice：GLP）規制に従い実施した。なお、ラット及びイヌ 28 日間反復投与毒性試験の一部（血清中薬物濃度測定及び TK 解析）は、規制当局による GLP 査察経験のない施設で実施されたが、試験責任者の陳述書及び信頼性保証部門による信頼性保証陳述書が作成されている。したがって、試験の信頼性や安全性の評価に影響はないと判断した。

2.4.2　化学的及び薬剤学的考察

2.4.2.1　臨床試験用製剤及び市販製剤を用いて実施した重要な 28 日間反復投与毒性試験で使用した点鼻グルカゴン製剤の同等性／同質性

非臨床試験及び臨床試験には、2 つの原薬供給業者（[redacted]社及び[redacted]社）で製造された原薬が使用された。両者の製造法（ペプチドの合成及び切断並びに精製工程）は極めて類似している。市販製剤には、[redacted]社がその後に改良した製造法（[redacted]社の optimized process：市販用製造法）で製造された原薬を使用する予定である。

毒性試験［ただし点鼻グルカゴン（強制劣化品）の不純物安全性確認試験を除く］は、[redacted]社の旧製造法で製造された原薬を用いて製造した点鼻グルカゴンを用いて実施した（概要表 2.6.7.4）。このうち、ラット及びイヌの 28 日間反復投与毒性試験で使用した製剤（原薬ロット：[redacted]）、第 III 相臨床試験で使用した製剤及び市販製剤（国内第 III 相試験には市販製剤を使用）の同等性を評価した（ICH Q5E）。製剤の同等性評価は、1）物理化学的性質、2）生物学的特性、3）安定性試験結果、4）強制分解試験結果、及び 5）規格を考慮し実施した。市販用製造工程で得られた原薬の不純物プロファイルは、臨床試験で使用されたバッチと概して同等であり、また、その不純物プロファイルは、毒性試験で使用した原薬（ロット[redacted]）及び[redacted]社の製造工程で製造された原薬の不純物プロファイルと極めて類似しており、新たな不純物は認められず、既存の不純物の量は同程度以下であった。

2.4.2.2　点鼻グルカゴン製剤の分解生成物の安全性確認

総不純物量及び個別規格設定分解生成物［ *** 不純物A** 、 *** 不純物B** 、 *** 不純物C** 、 *** 不純物D** 及び *** 不純物E** ］の安全性確認を、ラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験で実施した（GLP 適用；報告書 7300547）。ラットに点鼻グルカゴン（不純物を高濃度で含む強制劣化品）を合成グルカゴンとして 0.1 mg/日の用量で 1 日 1 回、14

日間経鼻投与したとき、忍容性は良好で、被験物質に関連した所見は認められなかった。このときのラットにおける総不純物量及び個別規格設定分解不純物の投与量は、規格の限度値に基づくヒトの推定最大摂取量と比較し同程度あるいはそれよりも高用量であった。したがって、規格値の妥当性が示された（CTD 第 2.6.6.8.1.1.1 項参照）。

2.4.3　薬理試験

薬効薬理試験

イヌに点鼻グルカゴンを単回経鼻投与したときの血糖上昇作用の薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価し、対照薬グルカゴン［注射用グルカゴン（遺伝子組み換え、Lilly）］を単回皮下投与したときの PD と比較した。

- グルカゴンの経鼻投与及び皮下投与いずれにおいても一過性の血糖値上昇が認められ、点鼻グルカゴン 1 mg 及び 2 mg 経鼻投与時の血糖値がピークに到達した時間及び血糖値のピーク濃度は、対照薬グルカゴン 1 mg 皮下投与時と同程度であった。

安全性薬理試験

点鼻グルカゴン及びその添加剤の心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する影響の有無を、イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験の中で評価した。また、DPC をイヌに単回静脈内投与したときの心血管系への影響、及び経鼻投与したときの呼吸系及び中枢神経系機能への影響の有無を評価した。

点鼻グルカゴン（グルカゴン＋β-CD＋DPC）

- イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験において、点鼻グルカゴン（最高 4 mg グルカゴン/匹/日）による心拍数並びに心電図の定量的及び定性的パラメータに変化は見られず、呼吸系又は中枢神経系機能に関する一般状態の毒性変化もなかった。

DPC

- DPC をイヌに 5 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、動脈血圧の上昇が見られたが、軽度で一過性の可逆的な変化であったことから毒性変化ではないと判断した。心電図の定性的及び定量的パラメータに変化はなかった。
- DPC をイヌに 30 mg/匹の用量で経鼻投与したとき、投与 16 分後に呼吸数及び分時換気量が軽度に増加した。神経学的な毒性変化は見られなかった。

β-CD

- DPC をイヌに単回経鼻投与した試験において、対照物質としてβ-CD（30 mg）を経鼻投与したとき、呼吸系及び神経系機能に対する明らかな影響は見られなかった。

2.4.4　薬物動態

点鼻グルカゴンをイヌに単回経鼻投与したときのグルカゴンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）並びにラット及びイヌに反復経鼻投与したときの TK を評価した（CTD 第 2.6.6.3 項）。すべての試験で、グルカゴンの血清中濃度はラジオイムノアッセイ（radioimmunoassay：RIA）法を用いて測定した。グルカゴンに対する抗薬物抗体の測定は実施しなかった。また医薬品新添加剤である DPC の毒性試験において TK を評価していないことから、毒性試験を補完するためラッ

ト及びイヌにプラセボ点鼻粉末を静脈内及び経鼻投与したときの DPC の PK を評価した。試験結果の要約を以下に示す。

グルカゴン

- イヌに点鼻グルカゴンをグルカゴンとして 0.5、1 及び 2 mg の用量で単回経鼻投与したとき、血清中グルカゴン濃度は投与 10 分後までに最高値に到達し、グルカゴンの血清中における消失半減期（$t_{1/2}$）は約 15～57 分であった。
- イヌに点鼻グルカゴンをグルカゴンとして 2 及び 4 mg/日の用量で反復経鼻投与したとき、グルカゴンの C_{max} 及び投与後 0 分から 90 分までの血清中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}90min}$）は用量増加に伴って増加したが、増加の程度は用量比を下回った。
- ラット及びイヌのいずれにおいても、28 日間の反復経鼻投与による血清中グルカゴンの明らかな蓄積は認められなかった。
- グルカゴンを反復経鼻投与したときの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

DPC

- ラット及びイヌに DPC を静脈内及び経鼻投与したとき、血漿中に DPC が検出された。経鼻投与時の DPC のバイオアベイラビリティは、ラットで約 38%、イヌで約 59%と推定された。また、経鼻投与時の DPC の $t_{1/2}$ は、ラット及びイヌでそれぞれ約 4 時間及び 19 時間であった。

結論

ラット及びイヌに点鼻グルカゴンを経鼻投与したときのグルカゴンの吸収は迅速であり、十分なグルカゴン曝露が得られたことが確認された。また、プラセボ点鼻粉末を静脈内及び経鼻投与したとき、試験動物は DPC による全身的曝露を受けたことが示された。

2.4.5　毒性試験

点鼻グルカゴンを用いた毒性試験として、ラット及びイヌの 28 日間反復経鼻投与試験を実施し、毒性を評価した。点鼻グルカゴンを用いたその他の試験として、イヌに単回経鼻投与後の粉末拡散試験、ラットを用いた 2 週間の不純物安全性確認試験、ウサギを用いた眼刺激性試験及びラット単回気管内噴霧試験を実施した。

β-CD を経鼻投与した時の影響については、ラット及びイヌを用いた 28 日間経鼻投与毒性試験におけるプラセボ対照の構成成分のひとつとして、また、安全性薬理試験（呼吸系及び中枢神経系）の対照群として評価した。さらに、β-CD の公表情報からも安全性を考察した。

DPC を経鼻投与した時の影響については、ラット及びイヌを用いた 28 日間経鼻投与毒性試験におけるプラセボ対照の構成成分のひとつとして評価した。また、イヌに DPC を 5 日間反復経鼻投与したときの安全性を評価した。さらに、一連の安全性薬理試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。主な所見及び結論を以下に示す。

点鼻グルカゴン（グルカゴン＋β-CD＋DPC）

- 点鼻グルカゴンをラット（グルカゴンとして 0.2 mg/匹/日までの用量）及びイヌ（グルカゴンとして 4 mg/匹/日までの用量）に 1 日 1 回、28 日間経鼻投与した後 14 日間の休薬期間を設

ける試験を実施した。

- 忍容性は良好であった。
- ラットでは 0.2 mg グルカゴン/匹/日、イヌでは 2 及び 4 mg グルカゴン/匹/日の用量で、鼻腔嗅上皮に可逆的かつ軽度から中等度の局所の組織変化（萎縮／変性等）が生じた。添加剤のみを含むプラセボ対照投与群における局所の組織変化は軽微であったため、この組織変化を主に生じた物質はグルカゴンであることが示唆された。
- 全身性の標的器官毒性は認められず、全身性の標的器官毒性に関する無毒性量（no-observed-adverse-effect level：NOAEL）はラットで 0.2 mg グルカゴン/匹/日、イヌで 4 mg グルカゴン/匹/日であった。このときの血清中濃度–時間曲線下面積（AUC）に基づくグルカゴンの曝露量比は、ヒトに治療用量（3 mg）の点鼻グルカゴンを投与時の AUC のそれぞれ 5.8 倍及び 39 倍であった。β-CD については、ヒトと比較した鼻表面積に基づく用量比が 31 倍（ラット）及び[redacted]倍（イヌ）（表 2.6.6-22）、DPC については、ヒトにおける AUC の 36 倍（ラット）及び 177 倍（イヌ）（表 2.6.6-23）となる用量を投与したが、全身性の標的器官毒性は生じなかった。

- 青色色素を添加した点鼻グルカゴン（製剤として 20 mg）をイヌに単回経鼻投与した試験において、色素は鼻道、鼻咽頭、胃、食道及び舌に分布拡散したが、喉頭及び気管には見られなかった。したがって、点鼻グルカゴンは肺に分布しなかったことが示唆された。局所の変化として軽微な炎症が見られたが、イヌを用いた 28 日間試験で認められた嗅上皮の萎縮／変性はなかった。
- 点鼻グルカゴン 0.5 mg をラットに単回気管内噴霧したときの忍容性は良好であった。投与翌日及び 14 日間の休薬期間翌日の剖検及び病理組織学的検査において点鼻グルカゴンに関連する異常所見はなかった。
- 点鼻グルカゴン[redacted]mg をウサギに点鼻容器を用いて単回点眼したときの忍容性は良好であり、軽微な眼刺激性として結膜及び瞬膜に限局したごく軽度の発赤及び浮腫が見られたのみであった。

β-CD + DPC

- β-CD 及び DPC を含むプラセボ対照粉末を 1 日 1 回、28 日間経鼻投与したところ、ラット（DPC 0.3 mg + β-CD 1.7 mg/匹/日）の嗅上皮に変化は見られず、イヌ（DPC 6 mg + β-CD 34 mg/匹/日）の嗅上皮には軽微な変化のみが見られた。

DPC

- DPC をイヌに 10 mg/匹/日までの用量で 5 日間連続経鼻投与したときの忍容性は良好であり、一般状態における毒性徴候及び剖検所見はなかった。病理組織学的検査では、鼻腔に軽微な炎症及び好塩基性物質の軽度な蓄積が見られたが、嗅上皮の萎縮／変性は見られなかった。
- DPC は、細菌を用いる復帰突然変異試験（最高用量：5000 μg/plate、代謝活性化系存在下／非存在下）、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験（最高用量：3515 μg/mL、代謝活性化系存在下／非存在下）及びラット小核試験（最高用量：40 mg/kg/日）において遺伝毒性を示さなかった。
- ラットを用いた DPC の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、DPC を 3 mg/kg/日までの用量で交配前から交配期間を経て着床まで 1 日 1 回静脈内投与しても、雌

雄の生殖能及び初期胚発生に毒性変化はなかった。

- ラット及びウサギを用いた DPC の胚・胎児発生に関する試験で、DPC をそれぞれ 2.5 及び 1 mg/kg/日までの用量で器官形成期にわたり 1 日 1 回静脈内投与しても、母動物及び胚・胎児に毒性変化はなかった。
- ラットを用いた DPC の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で、DPC を 1 mg/kg/日までの用量で雌ラットに妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回静脈内投与しても、母動物（F_0）の一般毒性及び生殖並びに出生児（F_1）の成長、行動及び生殖に対する毒性作用はなかった。
- DPC は、その光化学的特性に基づくと光毒性を示さないと考えられた。

2.4.6　総括及び結論

点鼻グルカゴンは、糖尿病患者における重症低血糖の救急処置薬として単回使用される新規のグルカゴン製剤である。これを踏まえ、新投与経路（経鼻投与）としての点鼻グルカゴン、並びに新添加剤（β-CD 及び DPC）について、一連の非臨床評価を実施した。

薬効薬理試験及び薬物動態試験の結果、グルカゴン経鼻投与時と皮下投与時の PK 及び PD は類似しており、グルカゴンは速やかに吸収され、血糖値を上昇させることが確認された。点鼻グルカゴン及び DPC の安全性薬理試験では、心血管系、呼吸系及び中枢神経系の機能変化に関する安全上の懸念は生じなかった。

点鼻グルカゴンのラット及びイヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験を実施した。これらの試験では、AUC に基づくグルカゴンの曝露量比が、ヒトにおける AUC のそれぞれ 5.8 倍（ラット）及び 39 倍（イヌ）となる用量（表 2.4-2）まで投与したが、投与期間中の観察項目に毒性所見は見られず、全身性の標的器官毒性も特定されなかった。これらの 28 日間反復投与毒性試験において、β-CD ではヒトの 31 倍（ラット）及び[redacted]倍（イヌ）（鼻腔表面積換算用量での比較：表 2.4-3）、DPC ではヒトの 36 倍（ラット）及び 177 倍（イヌ）（AUC での比較：表 2.4-4）となる用量を投与したが、全身性の標的器官毒性は生じなかった。点鼻グルカゴンの投与により、ラットでは嗅上皮の粘膜固有層に可逆的な炎症及び嗅上皮のびらん／潰瘍が、イヌでは嗅上皮の萎縮／変性が見られ、これらは主にグルカゴンに起因すると考えられた。ラット及びイヌでは嗅上皮が鼻腔の大部分を占めるが、ヒトでは鼻腔における嗅上皮の割合がはるかに小さいことから（Harkema et al. 2006）、ヒトで同様の刺激性が生じる可能性は低いと考える。イヌに点鼻グルカゴン 20 mg（28 日反復投与毒性試験で嗅上皮の萎縮／変性が生じた用量）を単回投与後の鼻腔局所の変化は軽微な炎症のみであり、嗅上皮の萎縮／変性は見られなかった。DPC 及びβ-CD による鼻腔局所への刺激性はほとんどないと考えられた。

これらの非臨床試験成績に基づき、糖尿病患者における重症低血糖の治療薬として点鼻グルカゴンの承認申請を行うことは可能と考える。

表 2.4-2　グルカゴンの安全域：28 日間反復投与毒性試験での曝露量と治療用量を投与時のヒトの曝露量の比較

	投与量 (mg/日)	AUC (pg•min/mL)	曝露量比	
			単回投与 [a]	28 回投与 [b]
ヒト [c]	3	289800	–	–
ラット [d]	0.1	43036	0.1 倍	4.2 倍
	0.2 [e]	60073	0.2 倍	5.8 倍
イヌ [f]	2	286445	1.0 倍	28 倍
	4 [e]	398925	1.4 倍	39 倍

略語：AUC = 血清中濃度－時間曲線下面積、NOAEL = 無毒性量

[a] 曝露量比 = 動物の AUC ÷ ヒトの AUC

[b] 曝露量比 =（動物の AUC ÷ ヒトの AUC）× 28 回投与

[c] インスリンで低血糖を誘発した日本人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者に予定治療用量を投与したときの $AUC_{0\text{-}tlast}$（IGBJ 試験）

[d] ラットを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験の 28 日目に測定した $AUC_{0\text{-}90\ min}$［報告書 75263-AMG015G Amendment 01 (4.2.3.2.1)］

[e] 全身性の標的器官毒性に関する NOAEL

[f] イヌを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験の 28 日目に測定した $AUC_{0\text{-}90\ min}$［報告書 65125-AMG014G Amendment 01 (4.2.3.2.3)］

表 2.4-3　β-CD の安全域：28 日間反復投与毒性試験と治療用量の比較（鼻腔表面積換算用量）

種 有効濃度（β-CD の投与量）	β-CD の投与量 (mg/cm^2)	投与回数	β-CD の用量比	
			単回投与 [a]	28 回投与 [b]
ヒト				
[redacted]mg/ヒト/日 [c]	[redacted]	1	–	
ラット 28 日間試験				
[redacted]mg/匹/日 [d]	[redacted]	28	1.10 倍	30.7 倍
イヌ 28 日間試験				
34 mg/匹/日 [e]	0.103	28	[redacted]倍	[redacted]倍

略語：β-CD = β-シクロデキストリン

[a] 用量比 = 動物へのβ-CD 投与量 (cm^2) / ヒトへのβ-CD 投与量 (cm^2)

[b] 用量比 =［動物へのβ-CD 投与量 (cm^2) ÷ ヒトへのβ-CD 投与量 (cm^2)］× 28 回投与

[c] ヒトの鼻腔表面積を 209 cm^2 と仮定［Ménache らが提唱する計算式（Ménache et al. 1997）に基づき、体重 60 kg として算出］

[d] 体重 0.25 kg の Sprague Dawley ラットの鼻腔表面積 = 14 cm^2（Ménache et al. 1997）

[e] 体重 10 kg のビーグル犬の鼻腔表面積 = 329 cm^2（Ménache et al. 1997）

表 2.4-4　DPC の安全域：28 日間反復投与毒性試験での曝露量と治療用量を投与時のヒトの曝露量の比較

	DPC 投与量 (mg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	曝露量比	
			単回投与 [a]	28 回投与 [b]
ヒト [c]	[redacted]	1940	–	–
ラット [d]	[redacted]	1674	0.9 倍	24 倍
	0.3[e]	2512	1.3 倍	36 倍
イヌ [f]	4	8185	4.2 倍	118 倍
	6[g]	12277	6.3 倍	177 倍

略語：AUC = 血漿中濃度－時間曲線下面積、NOAEL = 無毒性量

[a] 曝露量比 = 動物の AUC÷ヒトの AUC

[b] 曝露量比 =（動物の AUC÷ヒトの AUC）× 28 回投与

[c] インスリンで低血糖を誘発した成人 1 型糖尿病患者を対象とした試験（I8R-MC-IGBI 試験）

[d] ラットにプラセボ対照［DPC として 0.43 mg/kg（0.129 mg/匹）の用量］を単回点鼻投与後の AUC は 1080 ng•hr/mL であった［報告書 6901466 (4.2.2.2.1)、体重 = 0.3 kg］。この数値に基づき、ラットを用いた 28 日間投与毒性試験における推定 AUC を算出した。

[e] ラットを用いた 28 日間投与毒性試験［報告書 75263-AMG015G Amendment 01 (4.2.3.2.1)］において、[redacted]mg（点鼻グルカゴン中の DPC 量）及び 0.3 mg（プラセボ対照中の DPC 量）の用量まで全身性の標的器官毒性は見られなかった。これらの用量における推定 AUC は、0.129 mg の用量での AUC（1080 ng•hr/mL）を 0.129 で除した後、[redacted]または 0.3 を乗じて算出した。

[f] イヌにプラセボ対照（粉末）［DPC として 0.65 mg/kg（6.5 mg/匹）の用量］を単回経鼻投与後の AUC は 13300 ng•hr/mL であった［報告書 6901467 (4.2.2.2.2)、体重 = 10 kg］。この数値に基づき、イヌを用いた 28 日間投与毒性試験における推定 AUC を算出した。

[g] イヌを用いた 28 日間投与毒性試験［報告書 65125-AMG014G Amendment 01 (4.2.3.2.3)］において、4 mg（点鼻グルカゴン中の DPC 量）及び 6 mg［プラセボ対照（粉末）中の DPC 量］の用量まで全身性の標的器官毒性は見られなかった。これらの用量における推定 AUC は、6.5 mg の用量での AUC（13300 ng•hr/mL）を 6.5 で除した後、4 または 6 を乗じて算出した。

2.4.7　参考文献

Eistrup C, Hjortkjaer RK, Pickersgill N, Virgo DM, Woolley AP. Glucagon produced by recombinant DNA technology: repeated dose toxicity studies, intravenous administration to CD rats and beagle dogs for four weeks. *Pharmacol Toxicol*. 1993;73(2)103-108.

GLUCAGEN® [glucagon (rDNA origin) for injection] [prescribing information]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2015.

GLUCAGON® [glucagon for injection (rDNA origin)] [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2017.

Harkema JR, Carey SA, Wagner JG. The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. *Toxicol Pathol*. 2006;34(3):252-269.

Liu DZ, Lecluyse EL, Thakker DR. Dodecylphosphocholine-mediated enhancement of paracellular permeability and cytotoxicity in Caco-2 cell monolayers. *J Pharm Sci*. 1999;88(11):1161-1168.

Ménache MG, Hanna LM, Gross EA, Lou SR, Zinreich SJ, Leopold DA, et al. Upper respiratory tract surface areas and volumes of laboratory animals and humans: considerations for dosimetry models. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50(5):475-506.

Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. *Toxicol Pathol*. 2008;36:30-42.