バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.6.1　緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.1　緒言 2

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（漿）清中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限時間まで外挿した血清（漿）中濃度–時間曲線下面積
β-CD	β–シクロデキストリン
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血清（漿）中濃度
DPC	ドデシルホスホコリン
ECG	心電図
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ISR	実試料を用いた定量値の再現性確認
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
PD	薬力学
PK	薬物動態
RIA	ラジオイムノアッセイ
$t_{1/2}$	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
t_{max}	最高血清（漿）中濃度到達時間

2.6.1　緒言

バクスミー点鼻粉末剤 3 mg（LY900018 点鼻粉末剤、以下本剤；なお CTD 第 2.6 項では点鼻グルカゴンと記載した。）は、イーライリリー・アンド・カンパニーにおいて導入及び開発された、低血糖時の救急処置に対するグルカゴン点鼻粉末製剤である。本剤の有効成分は内因性ヒトグルカゴンと同一のアミノ酸配列を有する合成グルカゴンである。

グルカゴンが肝臓のグルカゴン受容体を活性化することで、グリコーゲンの分解及び肝臓からのグルコースの放出が刺激され、血糖値が上昇する。低血糖時の救急処置としてグルカゴンを投与する目的は、速やかに血糖値を上昇させ、炭水化物の経口摂取が可能となる状態まで、患者の意識レベルを十分に回復させることである。

本剤の臨床開発では、外国及び日本において、成人 1 型糖尿病、2 型糖尿病及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした複数の臨床試験を実施した。その結果、インスリン誘導低血糖下での低血糖症状からの回復における、本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤投与に対する有効性の非劣性が確認され、また概して忍容性は良好であることが示された。さらに国内外における研究結果から、介護者にとって本剤を用いてのグルカゴン投与は、現在の治療選択肢であるグルカゴン注射剤と比べて容易であること、遅滞無く確実に低血糖の救急処置ができることが示唆された。

今般、品質に関する試験成績、非臨床試験成績、及び臨床試験成績に基づくベネフィット・リスク評価の結果から、本剤の低血糖時の救急処置における高い有用性が示され、新たなより良い治療の選択肢となり得ることが示されたため、以下の効能又は効果、及び用法及び用量について本剤の製造販売承認申請を行うものである。

【効能又は効果】（案）
低血糖時の救急処置

【用法及び用量】（案）
通常、グルカゴンとして 1 回 3 mg を鼻腔内に投与する。

【申請区分】
医療用医薬品（3）新投与経路医薬品

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.6.2　薬理試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 1
2.6.2.1　まとめ 1
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 2
2.6.2.2.1　In vitro 試験 2
2.6.2.2.2　In vivo 試験 2
2.6.2.2.2.1　イヌを用いた薬理試験 2
2.6.2.3　副次的薬理試験 3
2.6.2.4　安全性薬理試験 3
2.6.2.4.1　点鼻グルカゴン 3
2.6.2.4.1.1　In vitro hERG 試験 3
2.6.2.4.1.2　点鼻グルカゴンのイヌを用いた 28 日間反復投与試験 4
2.6.2.4.2　DPC 5
2.6.2.4.2.1　DPC のイヌの心血管系機能に関する単回投与試験 5
2.6.2.4.2.2　DPC のイヌの呼吸系及び中枢神経系に関する単回投与試験 6
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用 7
2.6.2.6　考察及び結論 7
2.6.2.7　図表 8
2.6.2.8　参考文献 8

2.6.2 薬理試験の概要文

グルカゴンは 29 のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンで、肝グルカゴン受容体を活性化して肝臓に貯蔵されたグリコーゲンを分解し、肝臓からのグルコース放出を亢進することで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し、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重症低血糖の治療に用いられている。

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、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ある。本剤は 3 mg の合成グルカゴンのほか、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）の比率で含有する乾燥粉末を点鼻容器に充填した、単回使用、使い捨ての製剤である。β-CD 及び DPC は医薬品新添加剤に該当する。

2.6.2.1 まとめ

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。

- 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性的及び定量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 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。
- 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。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　In vitro 試験

グルカゴンは既知の生理活性ペプチドであり、また本剤の有効成分は既承認の合成グルカゴン注射用製剤と同等であることから、in vitro 薬理試験は実施しなかった。

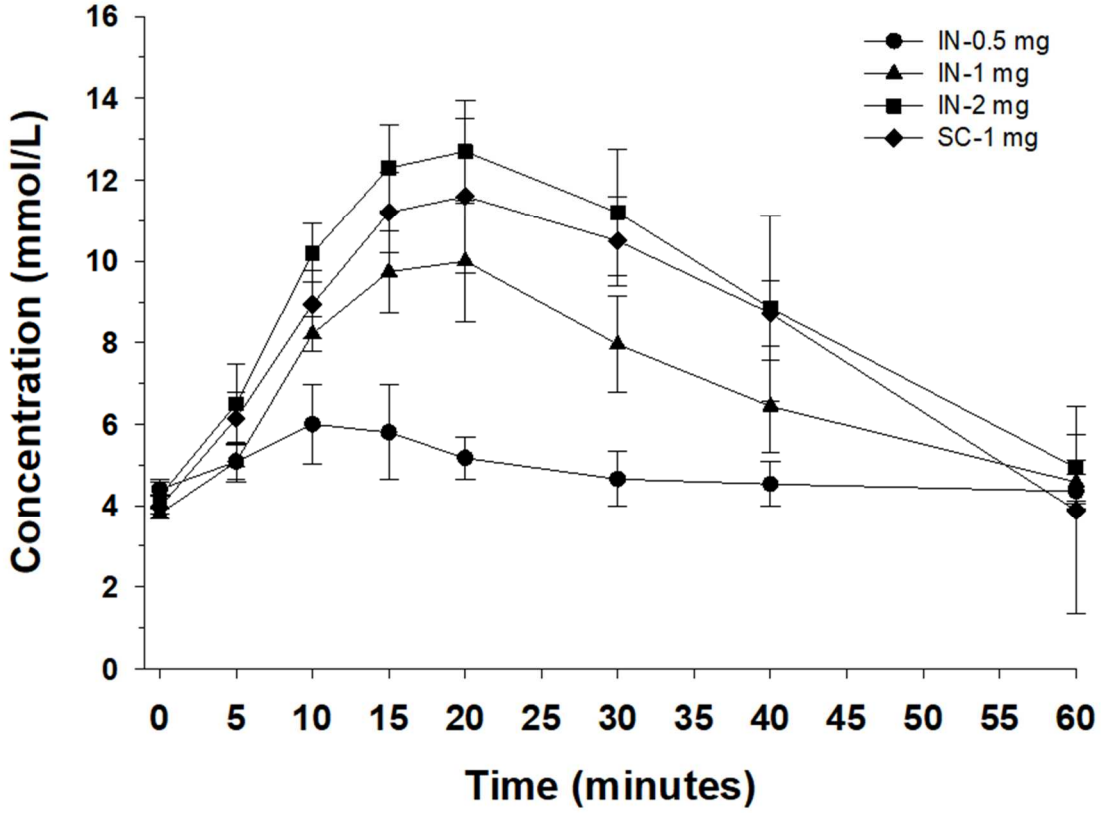
2.6.2.2.2　In vivo 試験

2.6.2.2.2.1　イヌを用いた薬理試験

報告書 65113PK1118341AMG010-012（4.2.1.1.1）、概要表 2.6.3.2

雄ビーグル犬に点鼻グルカゴンを点鼻容器を用いて単回経鼻投与したときの血糖値に対する作用を、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場合と比較した。本試験に用いたイヌ 12 例のうち、6 例には対照薬グルカゴンの皮下投与（1 mg）と点鼻グルカゴンの経鼻投与（グルカゴンとして 0.5 mg）を、別の 6 例には点鼻グルカゴンの経鼻投与（グルカゴンとして 1 及び 2 mg）を、それぞれ一定のウォッシュアウト期間を設けて実施した。投与前並びに投与 5、10、15、20、30、40 及び 60 分後に各個体から静脈穿刺により血液検体（約 1.2 mL）を採取し、一部を血液（全血）中のグルコース濃度測定に用い、残りは血清中グルカゴン濃度の測定に用いた。血糖値測定には、キャリブレーションした携帯型の血糖値測定器を用いた。本試験におけるグルカゴンの薬物動態パラメータについては薬物動態試験の項（CTD 第 2.6.4.3.1 項）に示す。

点鼻グルカゴン及び対照薬グルカゴンを投与したいずれの場合も一過性の血糖値上昇が認められ、血糖値のピーク（t_{max} 中央値）は、点鼻グルカゴン 0.5 mg 経鼻投与群では投与 12.5 分後に、その他の投与群ではいずれも投与 20 分後に認められた。血糖値のピーク濃度の中間値は、点鼻グルカゴンの 1 mg 経鼻投与群、2 mg 経鼻投与群及び対照薬グルカゴン 1 mg 皮下投与群でそれぞれ 9.6 mmol/L、13.1 mmol/L 及び 11.4 mmol/L と同程度であった（図 2.6.2-1）。0.5 mg 経鼻投与群の血糖値推移は、概して正常範囲内（3.6～6 mmol/L）であった。



略号：IN = 経鼻投与、SC = 皮下投与
投与群ごとの動物数（n）：0.5 mg 経鼻投与群（n=6）、1 mg 経鼻投与群（n=5）、2 mg 経鼻投与群（n=4）、1 mg 皮下投与群（n=5）。雄ビーグル犬に点鼻容器を用いて点鼻グルカゴンを単回経鼻投与、又は対照薬グルカゴンを単回皮下投与した。血糖値の平均値±95%信頼区間を示す。投与ミスのため一部の個体のデータは解析に含めていない。［65113PK1118341AMG010-012 試験（4.2.1.1.1）］

図 2.6.2-1　イヌにグルカゴンを投与したときの血糖値の推移

2.6.2.3　副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4　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について、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 について、イヌに単回静脈内投与したときの心血管系への影響、並びにイヌに経鼻投与したときの呼吸系及び中枢神経系への影響を評価した。いずれも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）に従って実施した。

2.6.2.4.1　点鼻グルカゴン

2.6.2.4.1.1　In vitro hERG 試験

点鼻グルカゴンは、有効成分であるグルカゴンがペプチドであり hERG 試験は推奨されていないため（Vargas et al. 2008）、実施しなかった。

2.6.2.4.1.2　点鼻グルカゴンのイヌを用いた 28 日間反復投与試験

報告書 65125-AMG014G-Amendment 01 (4.2.3.2.3)、概要表 2.6.7.7C

イヌの心血管系（心拍数及び心電図）に対する点鼻グルカゴンの影響の有無を、28 日間反復経鼻投与毒性試験で検討した。また、一般状態観察において呼吸系又は中枢神経系機能の変化の有無について確認した。用量設定の根拠及び毒性評価項目の概要については CTD 第 2.6.6.3.1 項に記載した。

試験デザインを表 2.6.2-1 に示す。

表 2.6.2-1　点鼻グルカゴンのイヌ 28 日間経鼻投与試験のデザイン

群番号	投与群	グルカゴン投与量 (mg/日)	動物数			
			主試験		回復性試験	
			雄	雌	雄	雌
1	プラセボ対照(粉末)[a]	0	3	3	2	2
2	生理食塩液 [b]	0	3	3	–	–
3	点鼻グルカゴン [c]	2	3	3	–	–
4	点鼻グルカゴン [d]	4	3	3	2	2

略語：β-CD = β-シクロデキストリン、DPC = ドデシルホスホコリン

a　DPC 6 mg + β-CD 34 mg/匹/日（15% DPC + 85% β-CD）

b　生理食塩液

c　グルカゴン 2 mg + DPC[redacted]mg + β-CD[redacted]mg /匹/日

d　グルカゴン 4 mg + DPC 4 mg + β-CD 32 mg /匹/日

イヌにプラセボ対照（点鼻グルカゴンの高用量群と同程度の用量の DPC 及びβ-CD を含む粉末）、生理食塩液又は点鼻グルカゴン（2 又は 4 mg グルカゴン/匹/日及び添加剤を含む）を 28 日間連日経鼻投与した。プラセボ対照及び点鼻グルカゴンの投与には、点鼻容器を用いた。投与前及び投与 4 週目に、覚醒拘束イヌの心電図を測定し、心臓の電気的機能不全を示唆する波形変化の有無を肉眼的に評価した。また、心拍数、PR 間隔、QRS 持続時間、QT 及び QTc 間隔を定量した。

一般状態において添加剤又は点鼻グルカゴンに関連した一般状態の毒性変化（呼吸系又は中枢神経系機能の変化を含む）はなかった。プラセボ対照及び点鼻グルカゴンの投与直後に、多くのイヌで流涎及びくしゃみが見られたが、一過性の変化であり毒性ではないと考えられた。この他の一般状態所見は、散発的で発現頻度が低く、生理食塩液対照群の動物と同程度の発現頻度であったことから、点鼻グルカゴン又は添加剤の投与と関連しない偶発的な変化であると判断した。

いずれの動物においても、心電図波形並びに定量的測定値である PR、QT 及び QTc 間隔並びに QRS 複合の持続時間に、投与前値と比較して変化は見られなかった。

以上より、イヌに点鼻グルカゴン（最高 4 mg のグルカゴン + 4 mg DPC + 32 mg β-CD/匹/日を含有）又はプラセボ対照粉末（6 mg DPC + 34 mg β-CD を含有）を 28 日間連日経鼻投与したとき、心血管系（心拍数及び心電図検査）の変化は見られず、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。イヌにおける点鼻グルカゴンの心血管系、呼吸系又は中枢神経系に関する無影響量（no-observed-effect level：NOEL）は、4 mg/匹/日［C_{max} に基づくと、ヒトに 3 mg の用量で投与したときの 1.4 倍に相当（IGBJ 試験）］であった。

2.6.2.4.2　DPC

報告書 1012-2932-AMG028G-DPC (4.2.1.3.1)、概要表 2.6.3.4

覚醒ビーグル犬（12～24 ヵ月齢、体重 8.7～12.3 kg）に DPC を単回静脈内投与したときの心血管系（テレメトリーで測定した動脈血圧及び心電図）への影響（4 匹）、並びに単回経鼻投与したときの呼吸系（呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）及び中枢神経系（神経学的評価）に対する影響（8 匹）の有無を評価した。心血管系評価では、DPC の最大全身曝露を確保するために、静脈内投与経路を用いた。

試験デザインを、表 2.6.2-2 に示す。

表 2.6.2-2　DPC の心血管系・呼吸系及び中枢神経系に関する試験デザイン

心血管系評価（静脈内投与）			
投与	**用量 (mg/kg)**	**投与濃度 (mg/mL)**	**投与容量 (mL/kg)**
対照 a	0	0	0.5
DPC	5	10	
呼吸系及び中枢神経系評価（経鼻投与）			
投与	**用量 (mg/匹)**		
対照 b	30		
DPC	30		

略語：β-CD = β-シクロデキストリン、DPC = ドデシルホスホコリン

a　生理食塩液

b　β-CD

2.6.2.4.2.1　DPC のイヌの心血管系機能に関する単回投与試験

報告書 1012-2932-AMG028G-DPC (4.2.1.3.1)、概要表 2.6.3.4

4 匹の雄イヌに、3 日以上の間隔をあけて 2 回の投与を行った（表 2.6.2-3）。

表 2.6.2-3　DPC の心血管系評価の投与スケジュール（静脈内投与）

投与	**個体番号**			
	1001	**1002**	**1003**	**1004**
1 回目	生理食塩液	5 mg/kg DPC	生理食塩液	5 mg/kg DPC
2 回目	5 mg/kg DPC	生理食塩液	5 mg/kg DPC	生理食塩液

略語：DPC = ドデシルホスホコリン

心血管系安全性薬理評価には、DPC の用量 5 mg/kg の静脈内投与を用いた。5 mg/kg の用量は、ヒトにおける治療用量の点鼻グルカゴンに含まれる DPC（[redacted]mg）と比較して[redacted]倍の用量（体重あたり換算）[1]に相当する。ラット及びウサギを用いた毒性試験において本試験と同じ用量（5 mg/kg 静脈内）の DPC を投与しても重度の全身毒性変化は見られなかった。対照物質／溶媒は、生理食塩液とした。

[1] ヒト（1 型糖尿病患者）体重を 60 kg とする

テレメトリーを用いて、投与前及び投与後にそれぞれ 24 時間以上にわたり動脈血圧、心電図、体温及び身体活動性を評価し、投与終了時と比較した。

投与前と比較して、心電図波形及び P-QRS-T 複合の間隔に、DPC に起因すると考えられる変化はなく、心電図パラメータに認められた変動は正常範囲内であった。

DPC の投与後 30 分～約 3 時間まで動脈血圧の軽度な上昇が認められ、上昇のピーク（投与 2 時間 45 分後）時点での収縮期、拡張期及び平均動脈血圧は、それぞれベースライン値と比較し 20.8%、32.7%及び 26.2%の上昇であった。その後、値はベースライン及び対照群と同程度に回復した。これらの血圧の変化は一過性で軽度であったことから、毒性変化ではないと判断した。

DPC 群の心拍数（投与後 3 時間の平均値）が、ベースライン値と比較し 22.4%減少した。しかしながら、DPC 投与群のベースライン値は対照群のベースライン値よりも高かったこと、対照群においても投与後 3 時間の平均心拍数がベースライン値に比べ 5.6%減少していたことから、DPC 群で見られた心拍数の変化は生理学的意義のあるものではないと考えられた。

一般状態において DPC に関連する毒性変化は見られなかった。

以上、イヌに DPC を 5 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、心電図に対する影響は見られなかった。DPC の投与に伴って、軽度で一過性の動脈血圧上昇が見られたが、可逆的であり、毒性変化ではないと考えられた。NOEL は特定できなかった。

2.6.2.4.2.2　DPC のイヌの呼吸系及び中枢神経系に関する単回投与試験

報告書 1012-2932-AMG028G-DPC (4.2.1.3.1)、概要表 2.6.3.4

8 匹の雄イヌに、3 日以上の間隔をあけて 2 回の投与を行った（表 2.6.2-4）。

表 2.6.2-4　DPC の呼吸系及び中枢神経系評価の投与スケジュール（経鼻投与）

投与	個体番号			
	2001 及び 2003	**2002 及び 2004**	**2006 及び 2007**	**2105 及び 2008**
1 回目	30 mg/匹 β-CD	30 mg/匹 DPC	30 mg/匹 β-CD	30 mg/匹 DPC
2 回目	30 mg/匹 DPC	30 mg/匹 β-CD	30 mg/匹 DPC	30 mg/匹 β-CD

略語：β-CD = β-シクロデキストリン（対照物質）、DPC = ドデシルホスホコリン

呼吸系及び神経学的安全性薬理評価には、DPC の用量 30 mg/匹の単回経鼻投与を用いた。この用量は、ヒトにおける治療用量の点鼻グルカゴンに含まれる DPC（[redacted]mg）と比較して[redacted]倍の用量（体重あたり換算）[2]に相当する。前述の点鼻グルカゴンのイヌ 28 日間経鼻投与試験では、DPC 4 mg/匹/日の用量（予定製剤の一部として含まれる）で 28 日間連日投与したときの忍容性は良好で、被験物質に関連した重度の全身毒性変化は認められなかった。単回使い捨ての点鼻容器では 1 回に製剤[redacted]mg（DPC[redacted]mg に相当）を超えて投与することが不可能である。対照物質としてβ-CD（30 mg/匹）を用いた。

[2] ヒト（1 型糖尿病患者）体重を 60 kg、イヌ体重を 10 kg とする

【呼吸系試験】

覚醒イヌを呼吸パラメータ測定用拘束装置に保定し、呼吸流量計を用いて呼吸機能を評価した。

投与前、投与約 1 分後、投与 6 時間後及び投与 24 時間後に呼吸機能（1 回換気量、分時換気量及び呼吸数）を測定した。

DPC の経鼻投与により、投与に関連した一過性の所見として、流涎（8 例中 6 例）、くしゃみ（8 例中 7 例）、喘ぎ呼吸（8 例中 1 例）及び透明分泌物又は泡状透明物質（8 例中 4 例）が見られた。これらの一般状態の変化は一過性で、投与後 2～8 分以内に回復した。また、DPC 投与群では、対照物質（β-CD）投与と比較して、呼吸パラメータ（呼吸数及び分時換気量）の軽度増加が見られた。

以上、イヌに DPC を 30 mg/匹の用量で経鼻投与したところ、一過性の一般状態の変化並びに呼吸数及び分時換気量の増加が見られたため NOEL は特定できなかったが、この呼吸パラメータの増加の程度はわずかであり、毒性変化ではないと判断された。なお、β-CD を 30 mg の用量で経鼻投与したとき、呼吸機能への明らかな影響はなかった。

【中枢神経系に関する試験】

神経学的評価として、イヌの全身観察、姿勢反応、脊髄節反射及び脳神経機能検査からなる一連の検査を、投与前並びに投与の約 16 分後、4 時間後及び約 24 時間後に実施した。投与 16 分後及び 24 時間後の神経学的評価は、呼吸系の評価後に実施した（例外として 1 例では、1 時点において、呼吸モニタリング終了直前に神経学的評価を開始したが、得られた結果に影響は見られなかった）。

1 例（個体番号 2002）では、四肢の動きにわずかな制限が見られたが、DPC 及びβ-CD のいずれの投与後にも見られたことから、投与に関連した変化ではないと判断した。その他の所見（部分的眼瞼下垂や直腸温度計に対する反応）はいずれも、イヌにおける正常範囲内の変化であり、偶発的なものと考えられた。

以上、DPC を 30 mg/匹の用量で経鼻投与したとき、神経学的な毒性変化は見られず、NOEL は 30 mg/匹であった。なお、β-CD を 30 mg の用量で経鼻投与したとき、神経機能への明らかな影響はなかった。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6　考察及び結論

薬効薬理試験では、イヌの血糖値に対する点鼻グルカゴンの作用を評価した。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、又は対照薬グルカゴンを 1 mg の用量で単回皮下投与したとき、いずれの投与群でも一過性の血糖値上昇が認められた。点鼻グルカゴン 1 mg 及び 2 mg 経鼻投与群の血糖値のピーク濃度及び血糖値がピークに到達した時間は、対照薬グルカゴンを 1 mg 皮下投与群と同程度であった。

点鼻グルカゴンの安全性薬理評価を、イヌの反復投与毒性試験の中で実施した。イヌに点鼻グルカゴン（最高 4 mg のグルカゴン + 4 mg DPC + 32 mg β-CD/匹/日を含有）又はプラセボ対照粉末（6 mg DPC + 34 mg β-CD を含有）を 28 日間連日経鼻投与したとき、心拍数又は心電図の定性的又は定量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。イヌにおける点鼻グルカゴンの心拍数又は心電図変化に関する NOEL 及び呼吸系又は中枢神経系に関する NOEL は、4 mg/匹［C_{max} に基づくと、ヒトに 3 mg の用量で投与したときの 1.4 倍に相当（IGBJ 試験）］であった。

DPC の安全性薬理試験を実施した。DPC をイヌに 5 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、動脈血圧上昇が認められたが、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見られなかった。DPC をイヌに 30 mg/匹の用量で経鼻投与したとき、投与直後の一般状態変化として、流涎、くしゃみ、喘ぎ呼吸及び鼻からの透明分泌物が一過性に見られた。これに関連したと考えられる所見として、投与 16 分後に呼吸数及び分時換気量が対照物質（β-CD）と比較し有意に増加したが、軽度であり毒性変化ではないと判断した。イヌに DPC を 30 mg/匹の用量で経鼻投与したとき、神経学的な毒性変化は見られなかった。

β-CD を 30 mg の用量で経鼻投与したとき、呼吸系及び神経系機能に対する明らかな影響は認められなかった。

2.6.2.7　図表

図表は本文中の適切な箇所に配置した。

2.6.2.8　参考文献

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;58:72-76.

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.6.3　薬理試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary 1
2.6.3.1 Pharmacology: Overview 1
2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics 2
2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics 2
2.6.3.4 Safety Pharmacology 3
2.6.3.5 Pharmacodynamic Drug Interactions 4

2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary

Note: Nasal glucagon (also referred to as NG, glucagon nasal powder, LY900018, intranasal [IN] glucagon, and AMG504-1) contains synthetic glucagon + dodecylphosphocholine (DPC) + beta cyclodextrin (β-CD) in a [redacted] ratio (w/w/w).

2.6.3.1 Pharmacology: Overview

Type of Study	Test System	Route	Test Article	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics						
Effects of different dose levels of intranasally administered nasal glucagon and injected glucagon on blood glucose levels	Dog, beagle	IN or SC	Nasal glucagon (IN) or recombinant human glucagon (SC)	[redacted] CANADA [redacted] CANADA	65113PK1118341AMG010-012	4.2.1.1.1
Secondary Pharmacodynamics						
Not applicable						
Safety Pharmacology						
28-Day Repeat-Dose Toxicity[b]	Dog, beagle	IN	Nasal glucagon	[redacted] CANADA	65125-AMG014G Amendment 01	4.2.3.2.3
Cardiovascular, Central Nervous System, and Respiratory Function[a]	Dog, beagle	IV or IN	DPC	[redacted] Canada	1012-2932-AMG028G-DPC	4.2.1.3.1
Pharmacodynamic Drug Interactions						
Not applicable						

Abbreviations: # = number; DPC = dodecylphosphocholine; IN = intranasal; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

[a] Contains a GLP compliance statement.

[b] Cardiovascular endpoints were evaluated. Central nervous system and respiratory function were assessed based on clinical observation.

2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Type of Study	Test System	Route	Test Article & Doses	Number of Replicates	Noteworthy Findings	GLP	Document ID	Location in CTD
Effects of different dose levels of intranasally administered nasal glucagon and injected glucagon on blood glucose levels	Dog, beagle	IN or SC	Nasal glucagon (IN): 0.5, 1, and 2 mg as glucagon recombinant human glucagon (SC): 1 mg	N=6	The peak glucose response was similar after administration of powder glucagon formulation at 1 mg IN, 2 mg IN or 1 mg SC comparator glucagon (range = 9.60 to 13.1 mmol/L)	No	65113PK1118341AMG010-012	4.2.1.1.1

Abbreviations: IN = intranasal; SC = subcutaneous.

2.6.3.3 Secondary Pharmacodynamics

Not applicable.

2.6.3.4 Safety Pharmacology

Organ Systems Evaluated	**Species, Strain**	**Route**	**Test Article**	**Doses**[a]	**Sex #/Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP**	**Document ID (Location in CTD)**
Cardiovascular	Dog, beagle	IN	Nasal Glucagon	0[b], 0[c], 2.0, 4.0 mg/day as glucagon for 28 days	3-5/sex/Group	None; NOEL 4.0 mg/day	Yes	65125-AMG014G Amendment 01 (4.2.3.2.3)
Central Nervous System and Respiratory Function (Clinical Sign)	Dog, beagle	IN	Nasal Glucagon	0[b], 0[c], 2.0, 4.0 mg/day as glucagon for 28 days	3-5/sex/Group	No adverse clinical signs observed in this study including changes in respiratory or central nervous system function. NOAEL: 4.0 mg/day	Yes	65125-AMG014G Amendment 01 (4.2.3.2.3)
Cardiovascular	Dog, beagle	IV	DPC	5 mg/kg	4 males	NOEL: not defined ↓ HR (22.4% avg) 0.5–3 hr postdose; ↑ SABP (≤20.8%) 0.5–3 hr postdose; ↑ DABP (≤32.7%) 0.5–3 hr postdose; ↑ MABP (≤26.2%) 0.5–3 hr postdose	Yes	1012-2932-AMG028G-DPC (4.2.1.3.1)
Central Nervous System	Dog, beagle	IN	DPC	30 mg	8 males	NOEL: not defined Salivation, sneezing, and clear nasal discharge 2–8 min postdose	Yes	1012-2932-AMG028G-DPC (4.2.1.3.1)
Respiratory Function	Dog, beagle	IN	DPC	30 mg	8 males	NOEL: not defined ↑ Respiratory rate; ↑minute volume; salivation 0–8 min postdose; sneezing 0–8 min postdose; clear nasal discharge 0–8 min postdose	Yes	1012-2932-AMG028G-DPC (4.2.1.3.1)

Abbreviations: # = number; ↑ = increased; ↓ = decreased; avg = average; DABP = diastolic arterial blood pressure; DPC = dodecylphosphocholine; hr = hours; HR = heart rate; IN = intranasal; IV = intravenous; MABP = mean arterial blood pressure; min = minute; NOEL = no-observed-effect level; SABP = systolic arterial blood pressure.

[a] Single doses unless specified otherwise.

[b] Placebo control group

[c] Saline control group

2.6.3.5　Pharmacodynamic Drug Interactions

Not applicable.