バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.6.4　薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1　まとめ 1
2.6.4.2　分析法 2
2.6.4.2.1　グルカゴン 2
2.6.4.2.2　ドデシルホスホコリン 3
2.6.4.2.3　抗薬物抗体の分析法 3
2.6.4.3　吸収 3
2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態 4
2.6.4.3.1.1　グルカゴン 4
2.6.4.3.1.1.1　イヌにおける薬物動態 4
2.6.4.3.1.2　ドデシルホスホコリン 5
2.6.4.3.1.2.1　ラットにおける薬物動態 5
2.6.4.3.1.2.1.1　静脈内投与 5
2.6.4.3.1.2.1.2　経鼻投与 6
2.6.4.3.1.2.2　イヌにおける薬物動態 6
2.6.4.3.1.2.2.1　静脈内投与 6
2.6.4.3.1.2.2.2　経鼻投与 6
2.6.4.3.2　反復投与時の薬物動態 7
2.6.4.3.2.1　グルカゴン 7
2.6.4.3.2.1.1　ラットにおけるトキシコキネティクス 7
2.6.4.3.2.1.2　イヌにおけるトキシコキネティクス 8
2.6.4.4　分布 8
2.6.4.5　代謝 9
2.6.4.6　排泄 9
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9　考察及び結論 9
2.6.4.10　図表 10
2.6.4.11　参考文献 10

2.6.4 薬物動態試験の概要文

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。

2.6.4.1 まとめ

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トキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）を評価した（表 2.6.4-1）。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 又は 4 mg/日の用量で反復経鼻投与したとき、グルカゴンの最高血清中濃度（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。

表 2.6.4-1　薬物動態試験の一覧

試験の種類	動物種	投与経路	投与量	報告書番号 （添付資料番号）
グルカゴン				
単回投与時の PK	イヌ	皮下及び経鼻	皮下：1 mg 経鼻：0.5、1 又は 2 mg[a]	65113PK1118341AMG 010-012 （4.2.1.1.1）
28 日間反復投与時の TK	ラット	経鼻	0.1 又は 0.2 mg/日 [a]	75263-AMG015G （4.2.3.2.1）
28 日間反復投与時の TK	イヌ	経鼻	2 又は 4 mg/日 [a]	65125-AMG014G （4.2.3.2.3）
DPC				
単回投与時の PK	ラット	静脈内及び経鼻	静脈内：1 又は 3 mg/kg [b] 経鼻：0.22 又は 0.43 mg/kg[b]	6901466 （4.2.2.2.1）
単回投与時の PK	イヌ	静脈内及び経鼻	静脈内：1 又は 3 mg/kg [b] 経鼻：0.32 又は 0.65 mg/kg[b]	6901467 （4.2.2.2.2）

略号：DPC = ドデシルホスホコリン、PK = 薬物動態、TK = トキシコキネティクス
a :グルカゴンとしての投与量
b: DPC としての投与量

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　グルカゴン

報告書 S0125（4.2.2.1.1）、報告書 S0124（4.2.2.1.2）

ラット及びイヌの TK 試験では、バリデーション済みの RIA 法を用いて血清中グルカゴン濃度を測定した。分析法の定量範囲、精度、真度及び安定性を表 2.6.4-2 に示す。実試料の分析は、長期の凍結保存安定性が確認された期間内に実施した。濃度が定量上限を超えたサンプルは、検量線の定量範囲内となるよう希釈した後再測定した。

表 2.6.4-2　グルカゴンの分析法バリデーション

分析法バリデーションの報告書番号 分析法の種類	動物種／系統	マトリックス	定量対象	定量範囲（pg/mL） 希釈係数	精度 （%RSD）	真度 （%RE）	安定性データ
S0125 （4.2.2.1.1） RIA 法	ラット／ Sprague Dawley	血清	グルカゴン	定量範囲：200～1000 希釈係数：1:100	5～18	97～109	室温で 1 時間、 4°C で 4 時間、 凍結融解 3 サイクル、 -80°C で 149 日間
S0124 （4.2.2.1.2） RIA 法	イヌ／ ビーグル	血清	グルカゴン	定量範囲：200～1000 希釈係数：1:100	6～22	100～110	室温で 1 時間、 4°C で 4 時間、 凍結融解 3 サイクル、 -80°C で 112 日間

略号：RE = 相対誤差、RIA = ラジオイムノアッセイ、RSD = 相対標準偏差

2.6.4.2.2　ドデシルホスホコリン

報告書 8366053（4.2.2.1.3）、報告書 8366054（4.2.2.1.4）

ラット及びイヌの血漿中 DPC 濃度は、バリデーション済みの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法を用いて測定した。分析法の定量範囲、精度、真度及び安定性を表 2.6.4-3 に示す。バリデーションは動物種ごとに実施した。実試料の分析は長期の凍結保存安定性が確認された期間内に行い、分析単位ごとに検量線用標準試料及び Quality Control 試料を測定した。濃度が定量上限を超えた試料は、検量線の定量範囲内となるよう希釈した後再測定した。さらに、ラット及びイヌの PK 試験において Incurred sample reanalysis（ISR：実試料を用いた定量値の再現性確認）を実施した結果、設定された ISR の判定基準を満たしたことが確認された。

表 2.6.4-3　ドデシルホスホコリンの分析法バリデーションデータ

分析法バリデーションの報告書番号 分析法の種類	動物種／系統	マトリックス	分析対象化合物	定量範囲（ng/mL） 希釈係数	精度（%RSD）	真度（%RE）	安定性データ
8366053:（4.2.2.1.3） LC-MS/MS 法	ラット／Sprague Dawley	血漿	DPC	定量範囲：1.00～1000 希釈係数：1:400	3.4～5.9	97.7～103.6	室温 24 時間、凍結融解 5 サイクル、-80°C で 201 日間
8366054（4.2.2.1.4） LC-MS/MS 法	イヌ／ビーグル	血漿	DPC	定量範囲：1.00～1000 希釈係数：1:400	2.0～6.8	99.7～102.3	室温 28 時間、凍結融解 5 サイクル、-80°C で 201 日間

略号：DPC = ドデシルホスホコリン、LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析、RE = 相対誤差、RSD = 相対標準偏差

2.6.4.2.3　抗薬物抗体の分析法

点鼻グルカゴンに対する抗薬物抗体の非臨床における分析法は確立されていない。

2.6.4.3　吸収

グルカゴンをイヌに単回投与したときの PK、並びにラット及びイヌに反復投与したときの TK を評価した。また DPC の毒性試験を補完するため、プラセボ点鼻粉末をラット及びイヌに単回投与したときの DPC の PK を評価した（CTD 第 2.6.6.3 項及び CTD 第 2.6.2.4.2 項）。投与経路はいずれも臨床使用時と同じく経鼻投与としたが、一部の PK 試験では静脈内投与を用いた。なお、DPC の PK 試験に用いたプラセボ点鼻粉末は、DPC[redacted]%（w/w）及びβ-CD[redacted]%（w/w）を含有する。

2.6.4.3.1　単回投与時の薬物動態

2.6.4.3.1.1　グルカゴン

2.6.4.3.1.1.1　イヌにおける薬物動態

報告書 65113PK1118341AMG010-012（4.2.1.1.1）、概要表 2.6.5.3A

雄ビーグル犬に点鼻グルカゴンを単回経鼻投与したときのグルカゴンの PK 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）］を単回皮下投与時の PK と比較した。本試験に用いた 12 例のうち、6 例には対照薬グルカゴン（1 mg）の皮下投与及び点鼻グルカゴン（グルカゴンとして 0.5 mg）の経鼻投与を、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）をそれぞれ適切なウォッシュアウト期間を設け実施した（図 2.6.4-1）。経鼻投与後の血清中グルカゴン濃度は投与後 10 分までに最高値に到達し、グルカゴンの C_{max} 及び AUC は、検討した用量範囲において、いずれも用量比を上回って増加した（表 2.6.4-4）。経鼻投与時のグルカゴンの $t_{1/2}$ は約 15～57 分であった。グルカゴン 1 mg を経鼻投与時の、皮下投与時に対する相対的バイオアベイラビリティは約 15%であった。なお、グルカゴン経鼻投与により、すべての用量で一過性の血糖値の上昇が投与後 20 分までに認められ、グルカゴンを 1 及び 2 mg 経鼻投与したときの血糖値のピーク値は、対照薬グルカゴン［注射用グルカゴン（遺伝子組み換え、Lilly）］1 mg 皮下投与時とほぼ同程度であった。本試験の薬力学反応データは CTD 第 2.6.2.2.2.1 項に示した。

表 2.6.4-4　雄イヌにグルカゴンを皮下投与又は点鼻グルカゴンを経鼻投与したときのグルカゴンの薬物動態パラメータ

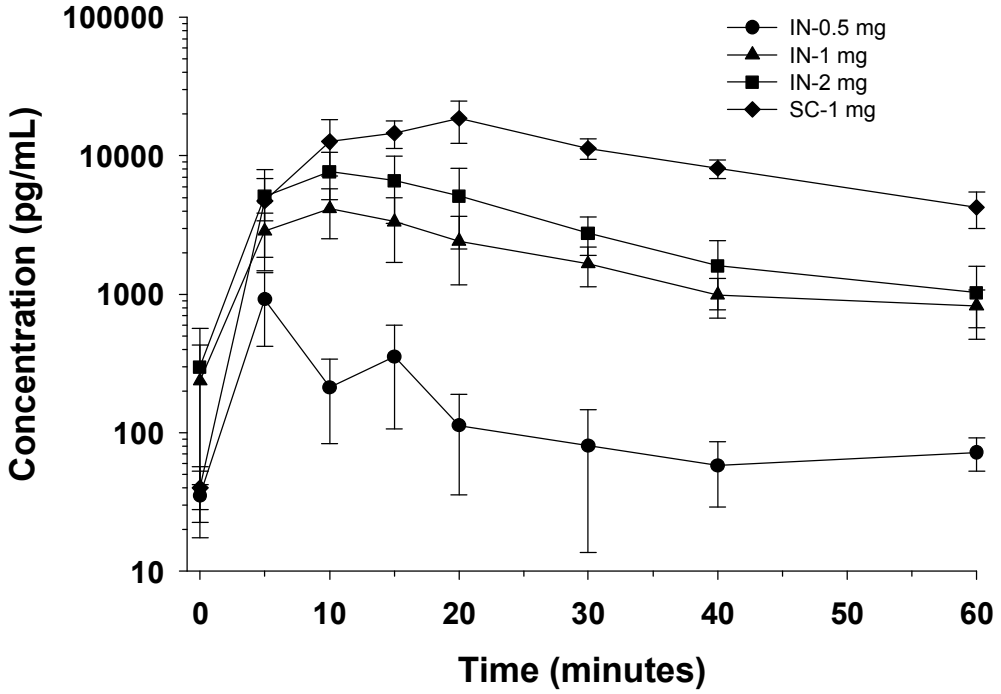
パラメータ	幾何平均値（%CV）							
	グルカゴン 0.5 mg 経鼻投与		グルカゴン 1 mg 経鼻投与		グルカゴン 2 mg 経鼻投与		グルカゴン 1 mg 皮下投与	
$AUC_{0\text{-}inf}$（pg•min/mL）	15854[a]	（145.2）[a]	106461[b]	（48.8）[b]	185071	（45）	691560	（29.6）
$AUC_{0\text{-}t}$（pg•min/mL）	6483	（119.7）	89251	（44.5）	169997	（43.4）	561342	（23.9）
CL/F（mL/min）	31538[a]	（145.2）[a]	9393[b]	（48.8）[b]	10807	（45）	1446	（29.6）
C_{max}（pg/mL）	563	（249.1）	3581	（50.4）	7050	（38.6）	18041	（36.9）

略号：$AUC_{0\text{-}inf}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$ = 0 時間から t 時間（t 時間は 60 分とした）までの血清中濃度-時間曲線下面積、CL/F = 見かけのクリアランス、C_{max} = 最高血清中濃度、CV＝変動係数

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）

a：n=2

b：n=4



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。血清中グルカゴン濃度の平均値±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。［添付資料 4.2.1.1.1、報告書 65113PK1118341AMG010-012］

図 2.6.4-1　雄イヌにグルカゴンを投与したときの血清中グルカゴン濃度推移

2.6.4.3.1.2　ドデシルホスホコリン

2.6.4.3.1.2.1　ラットにおける薬物動態

2.6.4.3.1.2.1.1　静脈内投与

報告書 6901466（4.2.2.2.1）、概要表 2.6.5.3B

雄 Sprague Dawley ラットに、純水に溶解したプラセボ点鼻粉末[1]を DPC として 1 又は 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの DPC の PK を評価した。1 mg/kg 群では、投与後 24 時間まですべての動物で血漿中に DPC が検出された。3 mg/kg 群では、投与後 72 時間まではすべての動物で血漿中に DPC が検出され、投与後 96 時間及び 168 時間においても 1 例／時点で DPC が検出された。曝露量は用量増加に伴って増加した。C_{max} の増加は用量比例的であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ の増加は用量比の 1.7 倍であった（表 2.6.4-5）。平均血漿中濃度推移から推定した CL は約 104～171 mL/h/kg、$t_{1/2}$ は約 8～12 時間であった。

[1] [redacted]% w/w DPC、[redacted]% w/w β-CD を含む

2.6.4.3.1.2.1.2　　経鼻投与

報告書 6901466（4.2.2.2.1）

雄 Sprague Dawley ラットに、プラセボ点鼻粉末 1 を単回経鼻投与したときの DPC の PK を評価した。プラセボ点鼻粉末は 100mM 酢酸溶液に溶解し、DPC として約 0.22 又は 0.43 mg/kg の用量で投与した。なお、ラット 28 日間反復投与毒性試験のプラセボ投与群には DPC として約 1 mg/kg を投与した。

すべての動物で、投与後 12 時間まで血漿中に DPC が検出された。血漿中 DPC 濃度は、投与の約 1 時間後までに最高値に到達した（表 2.6.4-5）。曝露量は用量増加に伴ってほぼ用量比例的に増加した。平均血漿中濃度推移から推定した CL/F は約 332～398 mL/hr/kg、$t_{1/2}$ は約 4 時間であった。経鼻投与時のバイオアベイラビリティは約 38%と推定された。

表 2.6.4-5　雄ラットにプラセボ点鼻粉末を単回投与したときの DPC の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内		経鼻	
パラメータ	1 mg/kg	3 mg/kg	0.22 mg/kg	0.43 mg/kg
C_{max}（ng/mL）	2740[a]	7830[a]	76.3	178
t_{max}（hr）	0.25	0.25	1	0.5
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•hr/mL）	5840	28900	662	1080
CL（mL/hr/kg）	171	104	NA	NA
CL/F （mL/hr/kg）	NA	NA	332	398
$t_{1/2}$（hr）	8.2	11.9	4.4	3.6

略号：$AUC_{0\text{-}inf}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、CL = クリアランス、CL/F = 見かけのクリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当せず、$t_{1/2}$ = 消失半減期、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
注：n=3 例／投与群／時点。スパースサンプリングで得られた測定値に基づき血漿中濃度推移を得るとともに PK パラメータを推定した。
[a] 静脈内投与後 0.25 時間における血漿中濃度

2.6.4.3.1.2.2　　イヌにおける薬物動態

2.6.4.3.1.2.2.1　　静脈内投与

報告書 6901467（4.2.2.2.2）、概要表 2.6.5.3C

雄性ビーグル犬に、純水に溶解したプラセボ点鼻粉末 1 を DPC として 1 又は 3 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの DPC の PK を評価した。1 mg/kg 群では投与 120 時間後まで、3 mg/kg 群では投与 168 時間後まですべての動物で血漿中に DPC が検出された。曝露量は用量増加に伴ってほぼ用量比例的に増加した（表 2.6.4-6）CL は約 38～42 mL/hr/kg、$t_{1/2}$ は約 17～27 時間であった。

2.6.4.3.1.2.2.2　　経鼻投与

報告書 6901467（4.2.2.2.2）、概要表 2.6.5.3C

雄ビーグル犬にプラセボ点鼻粉末 1 を DPC として約 0.32 及び 0.65 mg/kg の用量で経鼻投与したときの DPC の PK を評価した。投与には臨床使用を予定している点鼻容器を用いた。なお、イヌの 28 日間反復投与毒性試験のプラセボ群では、DPC として 0.6 mg/kg を投与した。0.65 mg/kg 群では、投与後 120 時間まですべての動物で血漿中に DPC が検出された。0.32 mg/kg 群では、3 例では投与 96 時間後まで、1 例では投与 120 時間後まで血漿中に DPC が検出された。単回経鼻

投与後の t_{max} は投与後約 6 時間以内であった（表 2.6.4-6）。曝露量は用量増加に伴ってほぼ用量比例的に増加した。CL/F は約 61～76 mL/hr/kg、$t_{1/2}$ は約 17～22 時間であった。経鼻投与時の DPC のバイオアベイラビリティは約 59%と推定された。

表 2.6.4-6　雄イヌにプラセボ点鼻粉末中に含まれる DPC を単回投与したときの DPC の薬物動態パラメータ

投与経路	静脈内		経鼻	
パラメータ	1 mg/kg	3 mg/kg	0.32 mg/kg	0.65 mg/kg
C_{max}（ng/mL）	5340 ± 349[a]	16500 ± 954[a]	372 ± 149	753 ± 262
t_{max}（hr）	0.25	0.25	4.8 ± 1.6	6.0 ± 0.0
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng•hr/mL）	23800 ± 2420	79300 ± 5220	5450 ± 2180	13300 ± 5930
CL（mL/hr/kg）	42.3 ± 4.42	38.0 ± 2.53	NA	NA
CL/F（mL/hr/kg）	NA	NA	75.8 ± 54.2	61.4 ± 38.3
$t_{1/2}$（hr）	17.4 ± 1.43	26.9 ± 4.56	16.6 ± 5.92	21.5 ± 3.24

略号：$AUC_{0\text{-}inf}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、CL = クリアランス、CL/F = 見かけのクリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当せず、SD = 標準偏差、$t_{1/2}$ = 消失半減期、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

[a] 静脈内投与後 0.25 時間における血漿中濃度

注：n=5 例／群、平均値±標準偏差を示した。

2.6.4.3.2　反復投与時の薬物動態

2.6.4.3.2.1　グルカゴン

2.6.4.3.2.1.1　ラットにおけるトキシコキネティクス

報告書 75263-AMG015G（4.2.3.2.1）

雌雄 Sprague Dawley ラットに点鼻グルカゴンをグルカゴンとして 0.1 及び 0.2 mg/日の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経鼻投与し、投与 1 日目及び 28 日目にグルカゴンの TK を評価した。グルカゴンの $AUC_{0\text{-}90min}$ 及び C_{max} は、1 日目及び 28 日目のいずれにおいても用量増加に伴って増加し、t_{max} は 10～60 分であった（表 2.6.4-7）。0.2 mg/日群では、1 日目のグルカゴンの $AUC_{0\text{-}90min}$ 及び C_{max} は 28 日目と比較して高かったが、個体間でのデータのばらつきや、同群の 1 例で 1 日目の投与 10 分後に予想外に高いグルカゴン濃度が認められたことが影響している可能性がある。また、低用量群では血清中グルカゴン濃度に大きなばらつきが認められた。28 日目の投与前濃度が 1 日目の投与前濃度と同程度であったことから、28 日間の反復経鼻投与によるグルカゴンの蓄積はないと考えられた。曝露量に明らかな性差は認められなかった（概要表 2.6.7.7A）。

表 2.6.4-7　雌雄ラットに点鼻グルカゴンを 1 日 1 回 28 日間反復経鼻投与したときのグルカゴンのトキシコキネティクスパラメータ

日	グルカゴンの用量（mg/日）	平均値（± SE）		
		$AUC_{0\text{-}90min}$（pg•min/mL）	C_{max}（pg/mL）	t_{max}（min）
1	0.1	8095 ± 3266	390 ± 240	10.0
	0.2	172893 ± 72774	9961 ± 6443	10.0
28	0.1	43036 ± 21047	988 ± 851	60.0
	0.2	60073 ± 20639	2109 ± 1464	20.0

略号：$AUC_{0\text{-}90min}$ = 投与後 0 分から 90 分までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、SE = 標準誤差、t_{max} = 最高血清中濃度到達時間
注：雌雄各 3 匹／投与群／時点。スパースサンプリングで得られた測定値に基づき血漿中濃度推移を得るとともに TK パラメータを推定した。データは雌雄の平均値。

2.6.4.3.2.1.2　　イヌにおけるトキシコキネティクス

報告書 65125-AMG014G（4.2.3.2.3）

雌雄ビーグル犬に、点鼻容器を用いて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 1 日 1 回 28 日間反復経鼻投与し、投与 1 日目及び 28 日目にグルカゴンの TK を評価した。2 及び 4 mg/日投与群におけるグルカゴンの $AUC_{0\text{-}90min}$ 及び C_{max} は、投与 1 日目では同程度であり、28 日目で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ていた（表 2.6.4-8）。両用量群における t_{max} は同程度であった。曝露量に明らかな性差は認められず（概要表 2.6.7.7C）、28 日間の反復経鼻投与によるグルカゴンの明らかな蓄積は認められなかった。

表 2.6.4-8　雌雄イヌに点鼻グルカゴンを 1 日 1 回 28 日間反復経鼻投与したときのグルカゴンのトキシコキネティクスパラメータ

パラメータ	平均値（%CV）			
	1 日目		28 日目	
	2 mg/日	4 mg/日	2 mg/日	4 mg/日
$AUC_{0\text{-}90min}$（pg•min/mL）	247875 （27.0）	202781 （41.4）	286445 （38.6）	398925 （58.4）
C_{max}（pg/mL）	7199 （25.4）	7865 （48.9）	8899 （33.2）	13785 （55.4）
t_{max}[a]（min）	10.0 （10.0, 20.0）	10.0 （5.00, 20.0）	10.0 （5.00, 10.0）	10.0 （5.00, 20.0）

略号：$AUC_{0\text{-}90min}$ = 投与後 0 分から 90 分までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最高血清中濃度、CV = 変動係数、t_{max} = 最高血清中濃度到達時間
[a]　中央値（最小値、最大値）
注：雌雄各 3 匹／投与群。データは雌雄の平均値。

2.6.4.4　　分布

点鼻グルカゴンの組織分布試験は実施していない。通常の分布試験は、放射性同位体で標識された薬物を用いて実施される。しかしながら、放射標識したペプチドは in vivo での代謝が速く放射標識結合が不安定である。また分解により遊離した標識アミノ酸が他の内因性タンパク質に

再利用されて取り込まれることがあるため、放射標識したペプチドを用いた分布試験の解釈は困難となる可能性がある［ICH S6(R1)、ICH 2011］。

2.6.4.5　代謝

点鼻グルカゴンの代謝試験は実施していない。グルカゴンはペプチドであり、一般的な異化経路によりペプチドを構成する個々のアミノ酸に分解されると推測される［ICH S6(R1)、ICH 2011］。

DPC の代謝試験は実施していない。ヘキサデシルホスホコリンはホスホリパーゼ D によりリン酸アルキルとコリンに加水分解されると考えられ、さらに脱リン酸化酵素により長鎖アルコール及び無機リン酸塩に代謝されると報告されており（Bishop et al. 1992）、DPC も同様の経路で代謝をされると考えられる。

2.6.4.6　排泄

点鼻グルカゴンの排泄試験は実施していない。グルカゴンはペプチドであり、一般的な異化経路によりペプチドを構成する個々のアミノ酸に分解されると推測される［ICH S6(R1)、ICH 2011］。

DPC の排泄試験は実施していないが、DPC はホスホリパーゼ D によりリン酸アルキルとコリンに加水分解され、尿中には排泄されないと考えられる（Bishop et al. 1992）。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9　考察及び結論

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 PK、並びにラット及びイヌに反復経鼻投与したときのグルカゴンの TK を評価した。血清中グルカゴン濃度は RIA 法により測定した。イヌに点鼻グルカゴンを単回経鼻投与したときのグルカゴンの $t_{1/2}$ は約 15～57 分の範囲であった。1 mg の用量で投与したとき、皮下投与時に対する経鼻投与時の相対的バイオアベイラビリティは約 15%であった。反復経鼻投与したときのグルカゴンの $AUC_{0\text{-}90min}$ 及び C_{max} は、全般的に用量増加に伴って増加した。t_{max} は、ラットでは 10～35 分の範囲であり、イヌでは 10 分であった。ラット及びイヌにおけるグルカゴンの曝露量に明らかな性差は認められず、28 日間の反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。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。

DPC の毒性試験を補完するため、ラット及びイヌに DPC を含むプラセボ粉末を静脈内及び経鼻投与したときの PK を評価した。その結果、血漿中に DPC が検出され、経鼻投与時の DPC のバイオアベイラビリティは、ラットでは約 38%、イヌでは約 59%と推定された。この PK データ

より、DPC を静脈内投与した生殖発生毒性試験及びラット小核試験並びに DPC を経鼻投与した反復投与毒性試験において、試験動物は DPC に曝露されていたことが示唆された。

2.6.4.10　図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.11　参考文献

Bishop FE, Dive C, Freeman S, Gescher A. Is metabolism an important arbiter of anticancer activity of ether lipids? Metabolism of SRI 62-834 and hexadecylphosphocholine by [31P]-NMR spectroscopy and comparison of their cytotoxicities with those of their metabolites. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992;31:85-92.

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports 2
2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration 3
2.6.5.3A Absorption After a Single Dose in Dogs (Glucagon) 3
2.6.5.3B Absorption After a Single Dose in Rats (DPC) 4
2.6.5.3C Absorption After a Single Dose in Dogs (DPC) 5
2.6.5.4 Absorption After Repeated Doses 6
2.6.5.5 Organ Distribution 6
2.6.5.6 Plasma Protein Binding 6
2.6.5.7 Placental Transfer in Species 6
2.6.5.8 Other Distribution Studies 6
2.6.5.9 Metabolism In Vivo 6
2.6.5.10 Metabolism In Vitro 6
2.6.5.11 Proposed Metabolic Pathways 7
2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes 7
2.6.5.13 Excretion 7
2.6.5.14 Drug-Drug Interactions 7

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary

Note: Nasal glucagon (also referred to as NG, glucagon nasal powder, LY900018, intranasal [IN] glucagon, and AMG504-1) contains 3 mg synthetic glucagon + dodecylphosphocholine (DPC) + beta-cyclodextrin (β-CD) in a [redacted] ratio (w/w/w).

2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview

Type of Study	Compound	Test System	Route	Testing Facility	Document ID (Location in CTD)
Absorption					
Single-dose pharmacokinetics	Nasal glucagon, recombinant human glucagon	Dog, beagle	IN and SC	[redacted] CANADA [redacted] CANADA	65113PK1118341AMG010-012 (4.2.1.1.1)
Single-dose pharmacokinetics	DPC	Rat, Sprague Dawley	IV and IN	[redacted] CANADA	6901466 (4.2.2.2.1)
Single-dose pharmacokinetics	DPC	Dog, beagle	IV and IN	[redacted] CANADA	6901467 (4.2.2.2.2)
Distribution					
Not applicable					
Metabolism					
Not applicable					
Excretion					
Not applicable					
Pharmacokinetic Drug Interactions					
Not applicable					
Other Studies					
Not applicable					

Abbreviations: DPC = Dodecylphosphocholine (excipient); IN = intranasal; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

Note: Pharmacokinetic parameters for glucagon are reported based on pg/mL units, while pharmacokinetic parameters for dodecylphosphocholine have been reported based on ng/mL units.

2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports

See Section 2.6.4, Pharmacokinetics Written Summary.

2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration

2.6.5.3A Absorption After a Single Dose in Dogs (Glucagon)

Study Title: Effect of Intranasally Administered Powder Glucagon Formulation on Blood Glucose and Glucagon Levels in Beagle Dogs					
Sample: Serum			Document ID: 65113PK1118341AMG010-012		
Analyte: Glucagon			Location in CTD: 4.2.1.1.1		
Species / Strain: Dog / Beagle		Vehicle / Formulation: Subcutaneous (SC): Commercially available injectable glucagon kit (glucagon powder + diluent) Intranasal (IN): [redacted] glucagon/dodecylphosphocholine/beta-cyclodextrin as powder			
Sex / Number of animals: Males / 6/group/time point		Route: SC, IN			
Feeding condition: Fasted		Dose (as glucagon): ITR Site: 1 mg SC cross-over to 0.5 mg IN MBSI Site: 1 mg IN and 2 mg IN			
		Assay / Method Validation ID: Radio-immunoassay / NA			
		Geometric Mean (%CV) Pharmacokinetics			
	Dose Route	IN			SC
PK Parameters	Dose (mg)	0.5	1	2	1
AUC_{0-t} (pg•min/mL)		6483 (119.7)	89251 (44.5)[b]	169997 (43.4)[c]	561342 (23.9)[b]
AUC_{0-inf} (pg•min/mL)		15854 (145.2)[a]	106461 (48.8)[c]	185071 (45)c	691560 (29.6)[b]
C_{max} (pg/mL)		563 (249.1)	3581 (50.4)[b]	7050 (38.6)c	18041 (36.9)[b]
CL/F (mL/min)		31538 (145.2)[a]	9393 (48.8)[c]	10807 (45)c	1446 (29.6)[b]
T_{max} (min)		7.57 (134.1)	10 (0)[b]	10 (0)c	18.9 (12.9)[b]
$T_{1/2}$ (min)		57.2 (1564.4)[a]	19.2 (13.8)[c]	15.3 (14.3)c	21.2 (28.0)[b]

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{0-t} = area under the serum concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable time point; C_{max} = maximum observed serum concentration; CL/F = clearance divided by bioavailability; CV = coefficient of variation; IN = intranasal; NA = not applicable; SC = subcutaneous; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}.

[a] n = 2.

[b] n = 5.

[c] n = 4.

2.6.5.3B　Absorption After a Single Dose in Rats (DPC)

Study Title: Pharmacokinetics of Dodecylphosphocholine in Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous or Single Intranasal Administration of Dodecylphosphocholine					
Sample: Plasma				Document ID: 6901466	
Analyte: Dodecylphosphocholine (DPC)				Location in CTD: 4.2.2.2.1	
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley		Vehicle / Formulation: Intravenous (IV): [redacted]% w/w DPC and [redacted]% w/w beta-cyclodextrin in sterile water for injection Intranasal (IN): [redacted]% w/w DPC and [redacted]% w/w beta-cyclodextrin in 100 mM acetic acid			
Sex / Number of animals: Males / 3 per time point		Route: IV or IN			
Feeding condition: Fed		Dose: 1 and 3 mg/kg (IV); 0.22 and 0.43 mg/kg (IN)			
		Assay / Method Validation ID: LC-MS/MS / 8366053 (4.2.2.1.3)			
		Composite Pharmacokinetics			
	Route	IV		IN	
PK Parameters	Dose (mg/kg)	1	3	0.22	0.43
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)		5840	28900	662	1080
$C_{0.25hr}$ (ng/mL)		2740	7830	NA	NA
C_{max} (ng/mL)		NA	NA	76.3	178
CL (mL/hr/kg)		171	104	NA	NA
CL/F (mL/hr/kg)		NA	NA	332	398
V_{dss} (mL/kg)		761	1030	NA	NA
T_{max} (hr)		NA	NA	1	0.5
$T_{1/2}$ (hr)		8.2	11.9	4.4	3.6
Bioavailability[a] (%)		NA	NA	38	

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{0.25hr}$ = plasma concentration observed at 0.25 hour following IV administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration following IN administration; CL = clearance; CL/F = clearance divided by bioavailability; IN = intranasal; IV = intravenous; NA = not applicable; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}; V_{dss} = volume of distribution at steady state.

[a] Bioavailability is calculated as mean IV CL across both doses divided by mean IN CL/F across both doses x 100.

2.6.5.3C　Absorption After a Single Dose in Dogs (DPC)

Study Title: Pharmacokinetics of Dodecylphosphocholine in Male Beagle Dogs Following a Single Intravenous or Single Intranasal Administration of Dodecylphosphocholine					
Sample: Plasma				Document ID: 6901467	
Analyte: Dodecylphosphocholine (DPC)				Location in CTD: 4.2.2.2.2	
Species / Strain: Dog / Beagle		Vehicle / Formulation: Intravenous (IV): [redacted]% w/w DPC and [redacted]% w/w beta-cyclodextrin in sterile water for injection Intranasal (IN) with glucagon delivery device: [redacted]% w/w DPC and [redacted]% w/w beta-cyclodextrin (Powder)			
Sex / Number of animals: Males / 5 per dose group		Route: IV or IN with glucagon delivery device			
Feeding condition: Fed		Dose: 1 and 3 mg DPC/kg (IV); 0.32 and 0.65 mg DPC/kg (IN)			
		Assay / Method Validation ID: LC-MS/MS / 8366054 (4.2.2.1.4)			
		Mean (SD) Pharmacokinetics			
	Route	IV		IN	
PK parameters	Dose (mg/kg)	1	3	0.32[a]	0.65[b]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)		23800 (2420)	79300 (5220)	5450 (2180)	13300 (5930)
$C_{0.25hr}$ (ng/mL)		5340 (349)	16500 (954)	NA	NA
C_{max} (ng/mL)		NA	NA	372 (149)	753 (262)
CL (mL/hr/kg)		42.3 (4.42)	38.0 (2.53)	NA	NA
CL/F (mL/hr/kg)		NA	NA	75.8 (54.2)	61.4 (38.3)
V_{dss} (mL/kg)		374 (35.0)	368 (10.9)	NA	NA
T_{max} (hr)		NA	NA	4.8 (1.6)	6.0 (0)
$T_{1/2}$ (hr)		17.4 (1.43)	26.9 (4.56)	16.6 (5.92)	21.5 (3.24)
Bioavailability[c] (%)				59	

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{0.25hr}$ = plasma concentration observed at 0.25 hours following IV administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration following IN administration; CL = systemic clearance; CL/F = clearance divided by bioavailability; IN = intranasal; IV = intravenous; NA = not applicable; SD = standard deviation; $T_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}; V_{dss} = volume of distribution at steady state.

[a] One nasal glucagon delivery device in 1 nostril.

[b] Two nasal glucagon delivery devices, one device per nostril.

[c] Bioavailability is calculated as mean IV CL across both doses divided by mean IN CL/F across both doses × 100.

2.6.5.4 Absorption After Repeated Doses

See Section 2.6.7, Toxicology Tabulated Summary.

2.6.5.5 Organ Distribution

Not applicable.

2.6.5.6 Plasma Protein Binding

Not applicable.

2.6.5.7 Placental Transfer in Species

Not applicable.

2.6.5.8 Other Distribution Studies

Not applicable.

2.6.5.9 Metabolism In Vivo

Not applicable.

2.6.5.10 Metabolism In Vitro

Not applicable.

2.6.5.11　Proposed Metabolic Pathways

Not applicable.

2.6.5.12　Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes

Not applicable.

2.6.5.13　Excretion

Not applicable.

2.6.5.14　Drug-Drug Interactions

Not applicable.