ルムジェブ注カート
ルムジェブ注ミリオペン
ルムジェブ注ミリオペン HD
ルムジェブ注 100 単位/mL

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

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿/血清中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿/血清中濃度
DRI	食事摂取基準
Early 50% t_{max}	最高血清中濃度の 1/2 の濃度に最初に到達するまでの時間
ECG	心電図
FITC	フルオレセインイソチオシアネート
FOB	機能観察総合評価法
GHS	化学品の分類及び表示に関する世界調和システム
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HMVEC-d	ヒト皮膚微小血管内皮細胞
HMWP	高分子量タンパク質
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Late 50% t_{max}	最高血清中濃度到達時間後に最高血清中濃度の 1/2 の濃度に低下するまでの時間
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析
LDI	レーザードップラーイメージング法
MMRM	混合効果モデル解析
MN-PCE	小核を有する多染性赤血球
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
[redacted]	[redacted]
PCE	多染性赤血球
PD	ファーマコダイナミックス
PK	ファーマコキネティクス
QTc	心拍数補正 QT
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
RDA	栄養所要量
TK	トキシコキネティクス
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿/血清中濃度到達時間

2.6.1 緒言

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）（以下、リスプロ）は、ヒトインスリンの B 鎖 28 位のプロリンをリジンに、B 鎖 29 位のリジンをプロリンに置換したインスリンアナログである。国内では 2001 年 6 月に「ヒューマログ注カート」及び「ヒューマログ注 100 単位/mL」として承認及び販売され、その後、「ヒューマログ注ミリオペン」「ヒューマログ注ミリオペン HD」（以下、4 つの製剤を総称して「ヒューマログ」と記載）が承認及び販売されている。ヒューマログの有効成分であるリスプロは製剤の中では 6 量体を構成しているが、皮下注射後に単量体へと解離する速さが速効型インスリン製剤よりも速く、皮下からの吸収が速いことから、超速効型インスリン製剤に分類されている。

LY900014 製剤（以下、本剤）は、健康人の生理的なインスリン分泌パターンを模倣するため、既存のリスプロより作用発現を早くすることを目的に添加剤としてトレプロスチニル及びクエン酸を加えた新規の超速効型インスリン製剤である。トレプロスチニルにより注射部位の局所血管が拡張し、またクエン酸によりリスプロの血管透過性が亢進することで、ヒューマログよりもリスプロの吸収が速くなり、その血糖降下作用の発現が早くなると考えられる。

臨床薬理試験で、本剤はヒューマログと比較してリスプロの皮下からの吸収がより速く、インスリン作用発現が早くなることが示された。また、臨床試験では、本剤を食事開始時（食直前 2 分以内）又は食事開始後（20 分）投与した際の有効性及び安全性を確認できた。

今回、これらの試験成績に基づき、「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能又は効果（案）及び食事開始時（食直前 2 分以内）から食事開始後（20 分以内）の投与を可能とする用法及び用量（案）の新剤形医薬品として本剤の医薬品製造販売承認申請を行うものである。

ルムジェブ注カート
ルムジェブ注ミリオペン
ルムジェブ注ミリオペン HD
ルムジェブ注 100 単位/mL

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 クエン酸の血管透過性亢進作用（in vitro） 2
2.6.2.2.2 クエン酸の血管透過性亢進作用（in vivo） 3
2.6.2.2.3 トレプロスチニルの微小循環血流量増加作用（in vivo） 3
2.6.2.2.4 リスプロの血糖降下作用に対するトレプロスチニル及びクエン酸の作用（in vivo） 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.4.1 トレプロスチニルの心血管系安全性薬理試験 8
2.6.2.4.1.1 In vitro hERG 試験 8
2.6.2.4.1.2 イヌ単回投与心血管系安全性薬理試験 8
2.6.2.4.1.3 イヌ 3 ヵ月間反復投与試験 9
2.6.2.4.1.4 イヌ 6 ヵ月間反復投与試験 10
2.6.2.4.2 トレプロスチニルの呼吸系及び中枢神経系の安全性薬理試験 10
2.6.2.4.2.1 ラット呼吸系及び中枢神経系評価 10
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 11
2.6.2.6 考察及び結論 11
2.6.2.7 図表 11
2.6.2.8 参考文献 11

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

LY900014 製剤は、既承認の超速効型インスリンアナログであるヒューマログ注（以下、ヒューマログ）の有効成分インスリン リスプロ（以下、リスプロ）に、投与部位からの吸収を促進させる作用を持つトレプロスチニルナトリウム（以下、トレプロスチニル）及びクエン酸ナトリウム（以下、クエン酸）を添加剤として加えた新規の超速効型インスリン製剤である。トレプロスチニルはトレプロスト注射液の有効成分として日本で承認されており、肺動脈性肺高血圧症に対し持続静脈内投与又は持続皮下投与で使用されるプロスタサイクリンのアナログである（トレプロスト注射液添付文書, 2017）。LY90001 製剤に含まれる少量のトレプロスチニルは、局所血管拡張によりリスプロの吸収を促進する。また、クエン酸は血管透過性を高めることで、リスプロの吸収を促進する。

リスプロの効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験はリスプロの初回申請時に実施済みであることから、今回の申請にあたり、新たな試験は実施しなかった。

両添加剤の薬理作用を検討する目的で、種々の効力を裏付ける試験を実施した。また、糖尿病 Yucatan ミニブタを用いた試験を実施し、リスプロによる血糖降下作用に対する両添加剤の作用を評価した。さらに、トレプロスチニルの安全性薬理試験を実施し、心血管系、中枢神経系および呼吸系への影響を評価した。なお、効力を裏付ける試験ではトレプロスチニル（フリー体）を、安全性薬理試験ではトレプロスチニルナトリウム（用量はトレプロスチニル量として表記）をそれぞれ用いた。以下に得られた試験成績を要約する。

効力を裏付ける試験

- In vitro 血管内皮細胞透過性アッセイ及び in vivo Miles 透過性アッセイにおいて、クエン酸は血管透過性を用量依存的に亢進させた。
- ラットの微小循環血流量に及ぼすトレプロスチニルの作用をレーザードップラーイメージング（LDI）法を用いて検討したところ、投与部位の血流量は用量依存的かつ局所的に増加した。
- 糖尿病 Yucatan ミニブタを用いた試験において、リスプロの血糖降下作用に対するクエン酸及びトレプロスチニルの作用を評価したところ、クエン酸及びトレプロスチニルはリスプロによる血糖降下作用の作用発現を速めることが示された。

安全性薬理試験

- トレプロスチニルは、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-á-go-go-related gene：hERG）チャネル電流に対し阻害作用を示さなかった。
- トレプロスチニルをイヌに単回投与したときの心血管系パラメータを評価した。0.015 mg/kg 以上の用量で心拍数の増加を伴う顕著で一過性の血圧低下が、0.07 mg/kg の用量で QT 間隔及び心拍数補正 QT（corrected QT：QTc）間隔の延長が見られ、心血管系評価項目に対する無影響量（no-observed-effect level：NOEL）は 0.004 mg/kg であった。心電図（electrocardiogram：ECG）の定性的評価において影響は見られなかった。イヌの 3 及び 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験においては、QT 及び QTc 間隔の延長は見られなかった。
- トレプロスチニルをラットに単回皮下投与したときの中枢神経系（行動評価及び体温測定）

並びに呼吸系のパラメータを評価した。用いた最高用量である 0.1 mg/kg の用量まで中枢神経系及び呼吸機能の重大な変化は見られなかった。0.1 mg/kg 群でわずかな体温低下が認められ、トレプロスチニルの薬理作用により生じた血管拡張／赤色化による二次的な変化と推察された。中枢神経系及び呼吸系の評価項目に対する NOEL はそれぞれ 0.03 及び 0.1 mg/kg であった。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　クエン酸の血管透過性亢進作用（in vitro）

報告書 DBT216（4.2.1.1.1）

リスプロの血管透過性に対するクエン酸の作用を評価する目的で、ヒト皮膚微小血管内皮細胞（human dermal microvascular endothelial cells：HMVEC-d）をトランスウェル培養プレートに播種した血管内皮細胞透過性アッセイを実施した（報告書 DBT216）。塩化マグネシウム（以下、マグネシウム、[redacted]mM）の存在下又は非存在下で細胞をクエン酸（[redacted]、[redacted]、[redacted]mM）で処理し、フルオレセインイソチオシアネート（fluorescein isothiocyanate：FITC）標識したリスプロの HMVEC-d 単層膜に対する透過性を定量した。その結果、マグネシウムの存在に関わらず、クエン酸はリスプロの透過性を有意に亢進させた（図 2.6.2-1）。

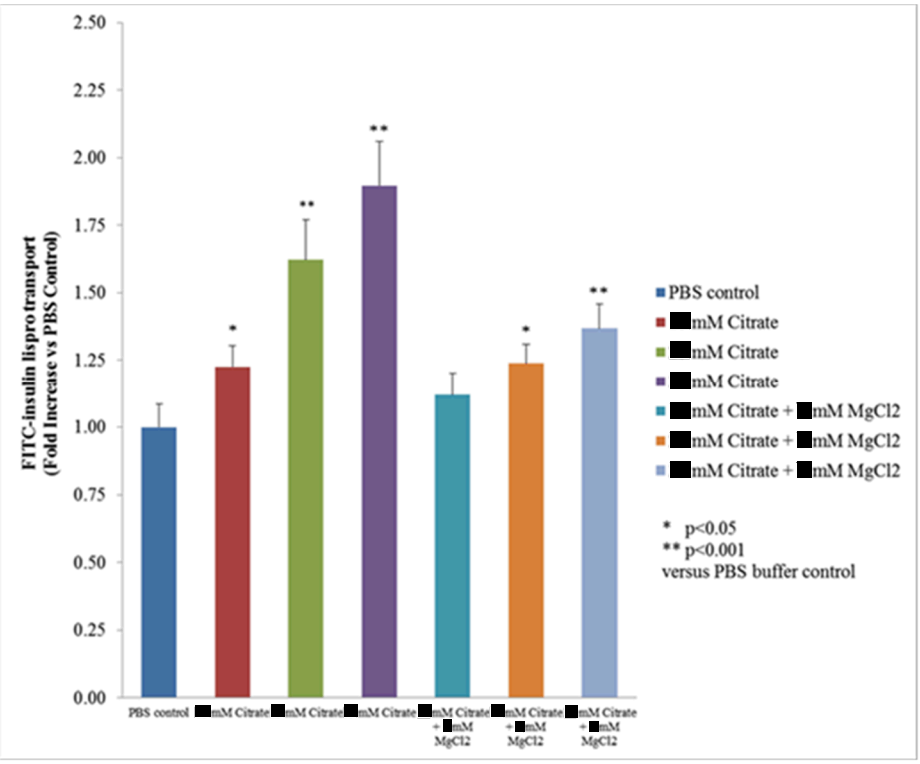


図 2.6.2-1　　血管内皮細胞におけるリスプロの透過性に対するクエン酸の亢進作用

ヒト皮膚微小血管内皮細胞におけるリスプロの透過性に対するクエン酸の作用を in vitro トランスウェルアッセイ法で評価した。マグネシウム（[redacted]mM）の存在下又は非存在下でクエン酸（[redacted]、[redacted]、[redacted]mM）を処理し、37°C で 30 分間インキュベーションした後に、FITC 標識リスプロの移行を蛍光定量法により測定した。結果は 3 回の実験の平均 ± 標準誤差で示す。統計学的解析には Student の t 検定を用いた。* p<0.05、** p<0.001。報告書 DBT216

2.6.2.2.2 クエン酸の血管透過性亢進作用（in vivo）

報告書 DBT188（4.2.1.1.2）

Miles 透過性アッセイは血清アルブミンが血管内皮障壁を緩徐に通過することに基づくアッセイである。エバンスブルー（アルブミン高親和性の色素）を実験動物に静脈内投与し、血管透過性亢進物質を処理するとアルブミンに結合したエバンスブルーが血管外に漏出する。その結果、透過性が亢進した血管を有する組織が青みを帯び、この変化を目視又は色素定量することにより被験物質の血管透過性亢進作用を評価することが出来る。麻酔下の Sprague Dawley ラットにクエン酸（[redacted]mM）又はクエン酸を含む製剤（Formulation B）を皮下投与し、投与部位の皮膚局所血管透過性の変化を Miles 透過性アッセイにより評価した（報告書 DBT188）。その結果、溶媒対照群と比較して、クエン酸投与群の色素量は統計学的有意に増加したことから、クエン酸は in vivo で血管透過性を亢進させることが示された（図 2.6.2-2）。

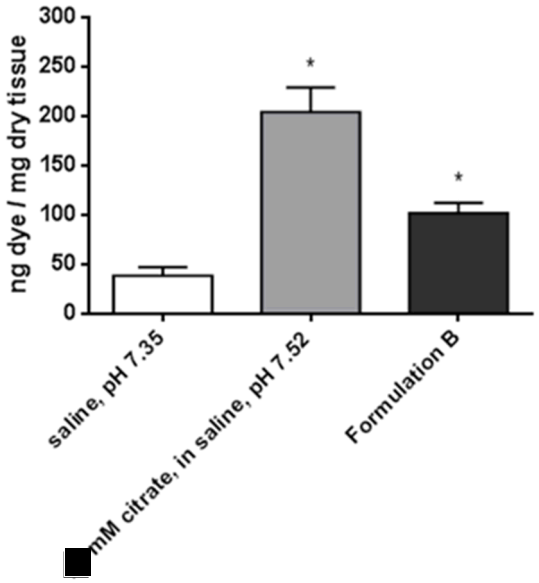


図 2.6.2-2 Miles 透過性アッセイにおけるクエン酸の血管透過性亢進作用

結果は各投与群 6 例の平均値 ± 標準誤差で示す。Formulation B は[redacted]mM クエン酸、[redacted]mM $MgCl_2$、[redacted]mM NaCl、[redacted]mg/mL m-クレゾール、[redacted]μM ZnO、[redacted]mg/mL グリセリンを含有する製剤（pH 7.50）。*は投与及び動物についての二元配置分散分析後の Dunnett 検定により生理食塩液群と各投与群を比較したときの統計学的有意性（p≤0.05）を示す。報告書 DBT188

2.6.2.2.3 トレプロスチニルの微小循環血流量増加作用（in vivo）

報告書 DBT172（4.2.1.1.3）

微小循環血流量を非侵襲性にモニタリング可能なレーザードップラーイメージング（LDI）法を用いて、トレプロスチニルが投与部位の血流量に及ぼす作用を評価した（報告書 DBT172）。LDI 法は組織に入射した単色レーザーの低出力光が赤血球の移動により散光し、その結果として周波数が広がるというドップラー原理に基づくイメージング法である。本剤に含有されるトレプロスチニルの作用として望ましい結果は、投与部位の血流量が著しく増加するが、投与部位から離れた部位での変化は軽微であることであり、そのような結果により血流量への作用は投与部位周辺に限局されることが示される（図 2.6.2-3）。

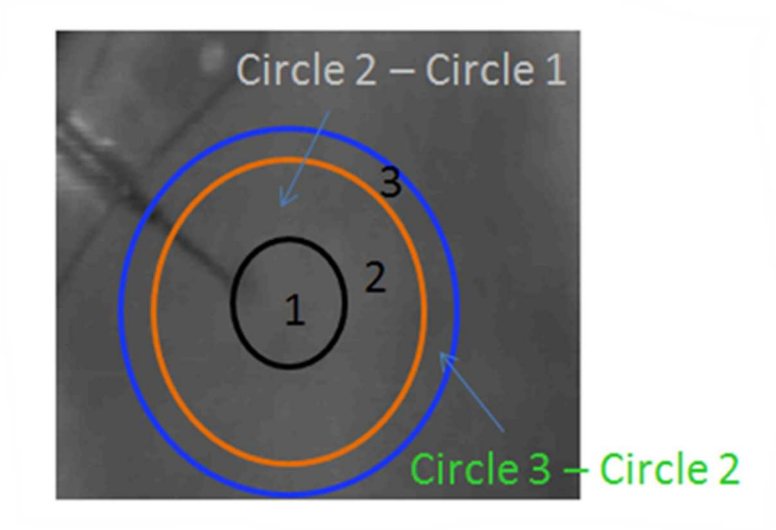


図 2.6.2-3　　レーザードップラーイメージング法で評価したラットの投与部位とその周辺領域

図は 3.8 cm × 3.9 cm の領域を示す。注射器及び注射針は左方に見える。Circle 1 は投与部位を含む領域。Circle 2 - Circle 1 は投与部位を除いた発赤が見られる領域。Circle 3 - Circle 2 は発赤が見られる領域のすぐ外側の領域。報告書 DBT172

麻酔 Sprague Dawley ラットにトレプロスチニル（0.1 ng～40 μg）を単回皮下投与し、投与部位の局所血流量への作用を LDI 法により評価した。その結果、投与部位を含む領域（Circle 1）において、溶媒対照群と比較して用量依存的な血流量増加が認められ、その作用は 1 μg で最大効果に達した（図 2.6.2-4）。投与部位から離れるにつれ、トレプロスチニルの作用は減弱し、最も離れた領域（Circle 3-Circle 2）ではその作用はほぼ消失した。以上の結果から、トレプロスチニルの血管拡張作用は投与部位周辺に限局することが示された。

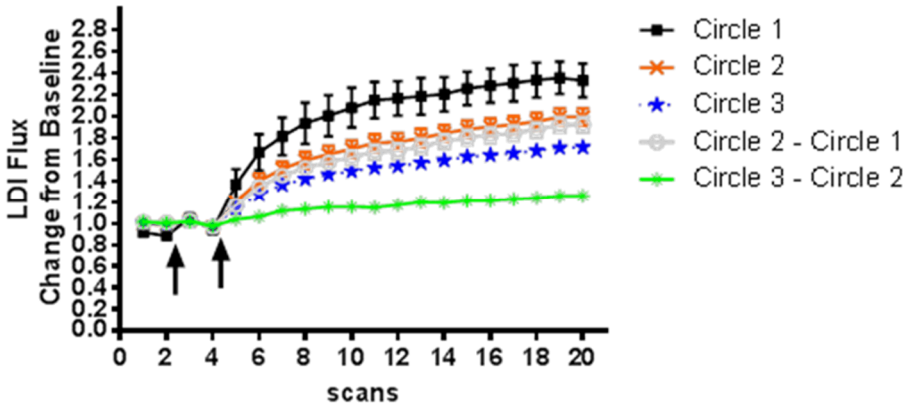


図 2.6.2-4　　雄ラットにトレプロスチニル（1 μg）を単回皮下投与した際の投与部位周辺領域の血流量変化

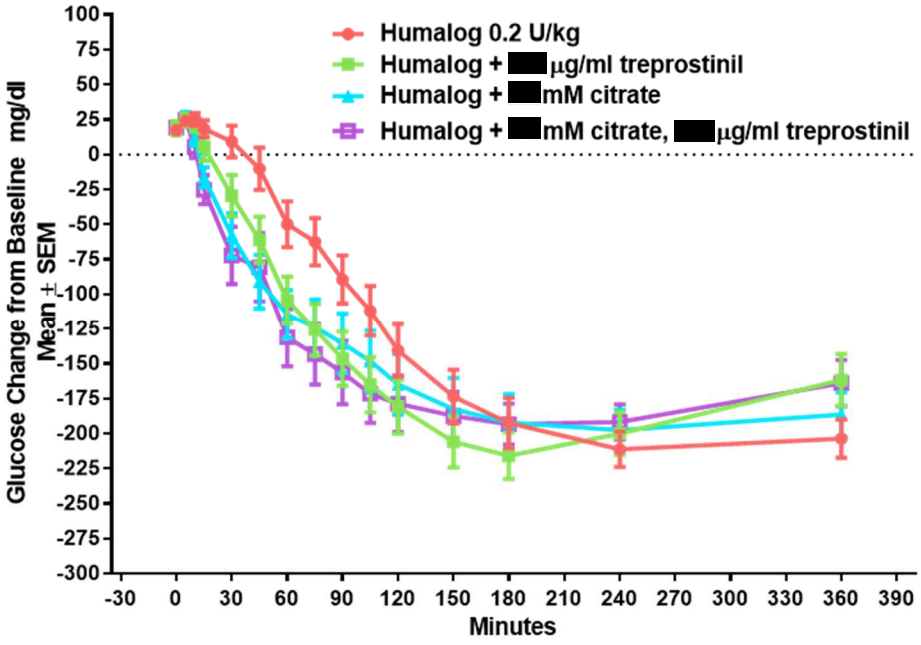
縦軸はレーザードップラーイメージング法で定量化した投与部位周辺領域の血流量変化（注射針挿入時のベースライン値からの変化量）を示す（6 例の平均値 ± 標準誤差）。スキャン 2 回目後の矢印は注射針挿入を示し、スキャン 4 回目後の矢印は被験物質投与を示す。Circle 1 は投与部位を含む領域。Circle 2 - Circle 1 は投与部位を除いた発赤が見られる領域。Circle 3 - Circle 2 は発赤が見られる領域のすぐ外側の領域。報告書 DBT172

2.6.2.2.4　リスプロの血糖降下作用に対するトレプロスチニル及びクエン酸の作用（in vivo）

報告書 DBT231（4.2.1.1.4）、DBT232（4.2.1.1.5）、DBT233（4.2.1.1.6）、DBT253（4.2.1.1.7）

糖尿病 Yucatan ミニブタモデルを用いて、リスプロの薬力学的作用（血糖降下作用）に対するクエン酸及びトレプロスチニルの作用を評価した。糖尿病 Yucatan ミニブタを一晩絶食し、朝食摂取 20 分後にリスプロ（0.2 U/kg）をクエン酸及びトレプロスチニルと共に皮下投与した。4 つの試験（報告書 DBT231、DBT232、DBT233、DBT253）で様々な濃度での各添加剤の効果を検討した。ばらつきを考慮して 1 群は 18～20 例とし、各試験ともクロスオーバーで実施した。

報告書 DBT231 では、クエン酸（[redacted]mM）含有群、トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群及びクエン酸（[redacted]mM）＋トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群をヒューマログ（リスプロ市販製品）単独群と比較した。いずれの群でもリスプロを 0.2 U/kg の用量で皮下投与した。その結果、クエン酸、トレプロスチニル又はこれら両方を含む群は、早期の測定時点（5、10、15 及び 30 分）でヒューマログ単独群よりも有意に速い血糖降下作用を示した（図 2.6.2-5）。クエン酸含有群とクエン酸＋トレプロスチニル含有群との間に有意差はなかったが、クエン酸含有群及びクエン酸＋トレプロスチニル含有群とトレプロスチニル含有群との間では血糖降下作用の発現時間に有意差が見られた（リスプロの薬物動態への影響は 2.6.4.4.2 参照）。



投与前値からの変化量を各群 19 又は 20 例の平均値 ± 標準誤差で示す。報告書 DBT231

図 2.6.2-5　糖尿病 Yucatan ミニブタにヒューマログ、ヒューマログ＋トレプロスチニル、ヒューマログ＋クエン酸又はヒューマログ＋クエン酸＋トレプロスチニルを投与した際のベースラインからの血清グルコース濃度の変化量

報告書 DBT232 では、クエン酸（[redacted]又は[redacted]mM）含有群、トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群及びクエン酸（[redacted]又は[redacted]mM）+トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群をヒューマログ単独群と比較した。いずれの群でもリスプロを 0.2 U/kg の用量で皮下投与した。その結果、クエン酸、トレプロスチニル又はこれら両方を含む群は、早期の測定時点（5、10 及び 15 分）でヒューマログ単独群よりも有意に速い血糖降下作用を示した。クエン酸含有群及びクエン酸 + トレプロスチニル含有群はトレプロスチニル含有群と比較し僅かに速い血糖降下作用の傾向が見られたものの、いずれの群間にも有意な差は見られなかった（リスプロの薬物動態への影響は 2.6.4.4.2 参照）。

報告書 DBT233 では、下記の 5 群を設けてヒューマログ単独群（A 群）と比較した。

B 群：クエン酸（[redacted]mM）含有群
C 群：クエン酸（[redacted]mM）+トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群
D 群：クエン酸（[redacted]mM）+トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群
E 群：クエン酸（[redacted]mM） +トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群
F 群：トレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有群

別の検討から製剤の安定化には塩化マグネシウムが有効であることが判明したため、B 群から E 群には $MgCl_2$（[redacted]mM）及び NaCl（[redacted]mM）も加えた。いずれの群でもリスプロを 0.2 U/kg の用量で皮下投与した。その結果、クエン酸含有群では、ヒューマログ単独群と比較して速い血糖降下作用が見られたが、統計学的に有意であったのは投与 10 分後の測定時点のみであった。トレプロスチニル含有群ではヒューマログ単独群と比較して有意な差は見られなかった。低用量あるいは高用量のトレプロスチニルとクエン酸を含有する群では、ヒューマログとの比較で有意に速い血糖降下作用が投与 5、10 及び 15 分後の測定時点で見られた。中用量のトレプロスチニルとクエン酸を含有する群では、投与 10 及び 15 分の測定時点でのみ有意に速い血糖降下作用が見られた。B 群から F 群の各群間では血糖降下作用に有意な差が見られる測定時点はなかった（リスプロの薬物動態への影響は 2.6.4.4.2 参照）。以上の結果から、トレプロスチニル及びクエン酸のリスプロの血糖降下作用に及ぼす影響は相加的であることが示唆された。

報告書 DBT253 では、市販予定製剤と同じ濃度のクエン酸及びトレプロスチニルを含む LY900014 試験製剤（133D）［リスプロ（100 U/mL）、クエン酸（[redacted]mM）、塩化マグネシウム（[redacted]mM）、m-クレゾール（[redacted]mg/mL）、グリセリン（[redacted]mg/mL）、Zn（[redacted]mM）及びトレプロスチニル（[redacted]μg/mL）含有、pH 7.4］をヒューマログと比較した。その結果、図 2.6.2-6 及び表 2.6.2-1 に示すように、LY900014 試験製剤（133D）は早期の測定時点（10 及び 15 分）で、ヒューマログと比較して有意に速い血糖降下作用を示した。（リスプロの薬物動態への影響は 2.6.4.4.2 参照）。

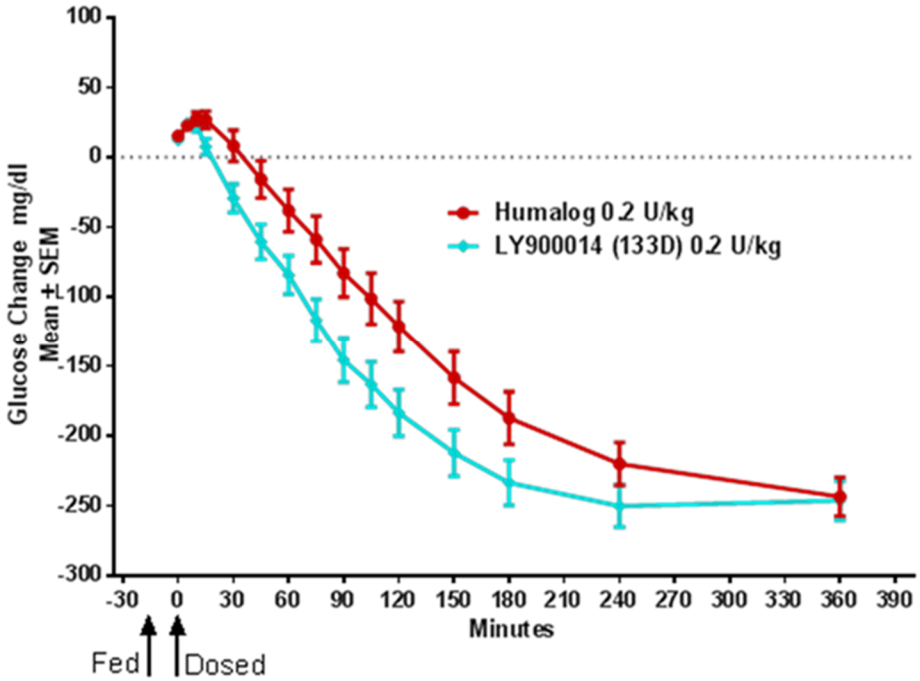


図 2.6.2-6　　糖尿病 Yucatan ミニブタに LY900014 試験製剤（133D）及びヒューマログを単回皮下投与した際の血清グルコース濃度の変化量

投与前値からの変化量を各群 n = 19 の平均値 ± 標準誤差で示す。各測定時点での血糖変化量は、各測定時点に対して一次の導関数があてはまった。各個体の経時変化データに 10 次までの多項式をフィッティングさせ、ベイズ情報量基準を用いて最適な多項式の次数を選択した。各測定時点での変化率は、フィッティングさせた多項式曲線のその測定時点での微分係数として算出した。微分係数（変化率）について、分散分析モデルを用いて各測定時点で製剤間を比較した。分散分析モデルにより個体差が評価した。製剤間比較の対比を構築し、R「multcomp」パッケージを用いて p 値を補正した。報告書 DBT253

表 2.6.2-1　　LY900014 試験製剤（133D）及びヒューマログの血糖降下作用の統計学的比較

比較	投与後時間（分）	p 値 [1]
LY900014 －ヒューマログ	5	0.136636022
LY900014 －ヒューマログ	10	0.000173236
LY900014 －ヒューマログ	15	5.76×10^{-5}
LY900014 －ヒューマログ	30	0.135360249
LY900014 －ヒューマログ	45	0.869270655
LY900014 －ヒューマログ	60	0.394707435
LY900014 －ヒューマログ	75	0.156636606
LY900014 －ヒューマログ	90	0.392924889
LY900014 －ヒューマログ	105	0.727463883
LY900014 －ヒューマログ	120	0.313117845
LY900014 －ヒューマログ	150	0.667322982

[1] R「multcomp」パッケージを用いた補正値。

2.6.2.3　副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

トレプロスチニルの安全性薬理試験を、ICH S7 ガイドライン及び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。これらの試験ではトレプロスチニルナトリウム（用量はトレプロスチニル量として表記）を用いた。

2.6.2.4.1　トレプロスチニルの心血管系安全性薬理試験

2.6.2.4.1.1　In vitro hERG 試験

報告書 150715.FMD（4.2.1.3.1）

トレプロスチニルの hERG チャネル電流に対する阻害作用を検討した。溶媒対照群、トレプロスチニル 11.5 及び 298 μM 処理での hERG チャネル電流阻害率（平均 ± 標準誤差）はそれぞれ 1.2 ± 0.8%（n = 3）、3.3 ± 0.8%（n = 3）及び 3.3 ± 0.9%（n = 4）であり、溶媒対照群と比較してトレプロスチニル処理群に統計学的有意な差はなかった（p>0.05）。本試験で用いた最高濃度（298 μM、116.4 μg/mL）は、ヒトに LY900014 の 1 回最大用量 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）を投与したときのトレプロスチニルの推定 C_{max}（0.00542 ng/mL）[1]と比較し十分高かった。以上、トレプロスチニルは hERG チャネル電流に対し阻害作用は示さなかった。

2.6.2.4.1.2　イヌ単回投与心血管系安全性薬理試験

報告書 8328214（4.2.1.3.2）

雄ビーグル犬にトレプロスチニルを単回皮下投与したときの心血管系に対する影響を検討した。テレメトリーを埋植した雄のビーグル犬 8 匹に、溶媒対照［15 mM クエン酸及び 5 mM 塩化マグネシウムを含有する注射用滅菌水］又はトレプロスチニル（0.004、0.015 及び 0.07 mg/kg）を 0.1 mL/kg の投与容量で皮下投与した。各個体に 3～4 日間隔で全ての用量を皮下投与する投与デザイン（二重ラテン方格法）にて実施した。投与 90 分以上前から投与後 25 時間までテレメトリーシステムを用いて連続的にデータを記録した。血行力学的パラメータ（左心室圧波形から得た心拍数及び左心室収縮（左室圧一次微分最大値：dP/dt_{max} 値）、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧並びに脈圧）及び ECG パラメータ（QT 及び QTc）により心血管系機能を評価した。

投与後約 4.5 時間の血漿中トレプロスチニル濃度（平均± 標準偏差）は、0.004、0.015 及び 0.07 mg/kg 群でそれぞれ 0.039± 0.030、0.075± 0.036 及び 0.300± 0.159 ng/mL であった。いずれの動物もトレプロスチニルに曝露されたことが確認された。

トレプロスチニルに関連する死亡、顕著な状態悪化及び体重への影響はなかった。0.07 mg/kg 群では自発運動の低下、空吐、嘔吐の一般状態変化が見られ、トレプロスチニルに関連すると考えられた。

0.015 mg/kg 以上の群において、対照群と比較し血圧が投与後 0.25～1.5 時間以内に中程度～顕著に低下した。0.07 mg/kg 群における血圧の最大低下は、収縮期血圧では投与後 0.5 時間（-66 mmHg、-44%）、拡張期血圧では投与後 0.25 時間（-42 mmHg、-48%）、平均血圧では投

[1] 日本人にトレプロスチニル 1000 ng を投与したときの C_{max}（0.0271 ng/mL、ITRK 試験）を 5 で除すことにより、トレプロスチニル 200 ng を投与したときの推定 C_{max} を算出した。

与後 0.25 及び 0.5 時間（-50 mmHg、-43～-47%）並びに脈圧では投与後 0.5 及び 0.75 時間（-27 mmHg、-39%）に認められた。

血圧の顕著な低下に続き、0.015 mg/kg 以上の群で心拍数の増加（最大 35 bpm、43%）、0.07 mg/kg 群で収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の上昇（最大 8 mmHg、10%）並びに dP/dt_{max} 値の増加（最大 1643 mmHg/sec、47%）が見られた。心拍数の高値は投与後 2 時間まで、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び dP/dt_{max} 値の高値は投与後 6 時間まで持続した。

0.07 mg/kg 群において、対照群と比較し QT 間隔が投与後 2.5～6 時間に平均で 9 msec（4%）延長し、QTc 間隔は投与後 0.25～2 時間及び投与後 2～7 時間でそれぞれ平均 8 msec（4%）及び 7 msec（3%）延長した。0.004 及び 0.015 mg/kg 群では、トレプロスチニルに関連する QT 間隔及び QTc 間隔への影響は見られなかった。ECG の定性的評価においてトレプロスチニルの影響は見られなかった。

以上より、心血管系評価項目に対する NOEL は 0.004 mg/kg であり、この用量における C_{max}[2] は、ヒトに LY900014 の 1 回最大用量 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）を投与したときのトレプロスチニルの推定 C_{max}（0.00542 ng/mL）[3]の約 270 倍であった。

2.6.2.4.1.3 イヌ 3 ヵ月間反復投与試験

報告書 8327888（4.2.3.2.5）

トレプロスチニルの心血管系（血圧、心拍数及び ECG）に対する影響を、イヌ 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（用量：0、0.004、0.015 及び 0.07 mg/kg/日）において検討した。雌雄ビーグル犬に、覚醒下で体外ジャケット式テレメトリーシステム（JET）を用いて、投与前並びに Day 3、24 及び 87 にデータを収集した。用量設定根拠及び毒性評価項目は 2.6.6.3.3 に要約する。

0.07 mg/kg/日群で、Day 3、24 及び 87 に収縮期血圧及び脈圧の中等度～高度な低下［それぞれ最大-32 mmHg（-21%）及び最大-31 mmHg（-39%）］が見られた。0.015 mg/kg/日群では、Day 3 及び 24 のみに軽度な低下［収縮期血圧及び脈圧でそれぞれ最大-13 mmHg（-9%）及び-8 mmHg（-10%）］が見られた。血圧の変化は血管拡張作用によると考えられ、いずれも短時間（投与後 2.5 時間以内）の反応であった。0.004 mg/kg/日群では、収縮期血圧及び脈圧にトレプロスチニルに関連する変化は認められなかった。拡張期血圧及び平均血圧については、いずれの用量においてもトレプロスチニルに関連する変化は認められなかった。

0.07 mg/kg/日群で、Day 3、24 及び 87 に心拍数が一過性（投与後 1.5 時間以内）に中等度の高値傾向（最大 40～44 bpm、49～55%）を示した。心拍数の高値は、トレプロスチニルの血管拡張作用に対する代償性の反応と考えられた。0.004 及び 0.015 mg/kg/日群にトレプロスチニルに関連する心拍数の変化は認められなかった。

ECG において、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc 間隔及び定性的評価における変化は認められなかった。

---

[2] イヌ 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験における Day 1 の C_{max}（1.44 ng/mL、雌雄合算値）。

[3] 日本人にトレプロスチニル 1000 ng を投与したときの C_{max}（0.0271 ng/mL、ITRK 試験）を 5 で除すことにより、トレプロスチニル 200 ng を投与したときの推定 C_{max} を算出した。

以上より、心血管系パラメータの変化に関する NOEL は、0.004 mg/kg/日であり、この用量における C_{max}[4]は、ヒトに LY900014 の 1 回最大用量 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）を投与したときのトレプロスチニルの推定 C_{max}（0.00542 ng/mL）[5]の約 270 倍であった。

2.6.2.4.1.4 イヌ 6 ヵ月間反復投与試験

報告書 8340050（4.2.3.2.6）

トレプロスチニルの心血管系（心拍数及び ECG）に対する影響を、イヌ 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（用量：0、0.004 及び 0.07 mg/kg/日）において検討した。雌雄ビーグル犬に、覚醒下で JET を用いて、投与前並びに Day 6、85 及び 177 にデータを収集した。用量設定根拠及び毒性評価項目は 2.6.6.3.4 に要約する。

0.07 mg/kg/日群で、Day 6、85 及び 177 に心拍数が一過性（投与後 1.5 時間以内）に中等度の上昇（最大+43 bpm、45%）を示し、Day 85 及び 177 の投与後 1 時間に統計学的に有意に上昇した。この心拍数の高値は、トレプロスチニルの血管拡張作用に対する代償性の反応と考えられた。同群では心拍数の増加に伴い Day 85 及び 177 に QT 間隔の短縮傾向が見られたが、QTc 間隔に変化はなかった。0.004 mg/kg/日群では、心拍数、QT 間隔及び QTc 間隔に変化は認められなかった。

PR 間隔、QRS 幅及び定性的 ECG 評価における変化並びにリズム異常は認められなかった。

以上より、心血管系パラメータの変化に関する NOEL は、0.004 mg/kg/日であり、この用量における C_{max}[6]は、ヒトに LY900014 の 1 回最大用量 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）を投与したときのトレプロスチニルの推定 C_{max}（0.00542 ng/mL）[5]の約 270 倍であった。

2.6.2.4.2 トレプロスチニルの呼吸系及び中枢神経系の安全性薬理試験

2.6.2.4.2.1 ラット呼吸系及び中枢神経系評価

報告書 8327887（4.2.3.2.2）

トレプロスチニルの呼吸系及び中枢神経系に対する影響を、ラット 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（用量：0、0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg/日）の投与初日に検討した。用量は 14 日間予備試験結果に基づいて設定した（2.6.6.3.1）。中枢神経系（行動評価及び体温測定）の評価は、各群雌 8 匹について投与前及び Day 1（投与後約 1 時間）に実施した。呼吸系の評価は、各群雄 8 匹について投与前及び Day 1（投与直後及び投与後約 22.5 時間）にプレチスモグラフィにより実施した。

用いた最高用量である 0.1 mg/kg/日の用量まで中枢神経系及び呼吸機能の重大な変化は見られなかった。0.1 mg/kg/日群の雌で体温低下が認められ、トレプロスチニルの薬理作用により生じた血管拡張／赤色化による二次的な変化と推察されたが、変化の程度がわずかであること、他に関連する所見は見られなかったことから、毒性ではないと判断した。機能観察総合評価法（Functional Observation Battery：FOB）検査において、トレプロスチニルに関連する所見は認められなかった。

---

[4] イヌ 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験における Day 1 の C_{max}（1.44 ng/mL、雌雄合算値）。
[5] 日本人にトレプロスチニル 1000 ng を投与したときの C_{max}（0.0271 ng/mL、ITRK 試験）を 5 で除すことにより、トレプロスチニル 200 ng を投与したときの推定 C_{max} を算出した。
[6] イヌ 6 ヵ月間反復皮下投与毒性試験における Day 1 の C_{max}（1.45 ng/mL、雌雄合算値）。

以上より、中枢神経系及び呼吸系の評価項目に対する NOEL は、それぞれ 0.03 及び 0.1 mg/kg/日であった。これらの用量における C_{max}[7]は、ヒトに LY900014 の 1 回最大用量 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）を投与したときのトレプロスチニルの推定 C_{max}（0.00542 ng/mL）[8]と比較しいずれも 1000 倍超であった。

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ていない。

2.6.2.6 考察及び結論

トレプロスチニル及びクエン酸に関する一連の効力を裏付ける試験の結果から、クエン酸は血管透過性を亢進させること、微量のトレプロスチニルは投与部位の血流量を局所的に増加させることが確認された。糖尿病 Yucatan ミニブタを用いた試験からは、クエン酸及びトレプロスチニルはリスプロによる血糖降下作用の作用発現を速めることが示された。

トレプロスチニルの安全性薬理試験において、トレプロスチニルは、臨床曝露量（ヒトに LY900014 の 1 回最大用量 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）を投与したときのトレプロスチニルの推定 C_{max}）と比較し十分高濃度においても hERG チャネル電流に対し阻害作用は示さなかった。イヌにおいてわずかな QT/QTc 延長が生じたが、これは hERG 電流阻害に起因するものではなく、トレプロスチニルの血圧低下作用に伴う心拍数の急速な変化によると考えられる（FDA 2013）。LY900014 製剤に含まれるトレプロスチニルは少量（≤5 ng/kg、1 日 3 回）であり、今回のイヌ心血管系試験における NOEL（0.004 mg/kg）での C_{max} は、臨床曝露量の約 270 倍であったことから、LY900014 製剤を投与されるヒトにおいて問題とはならないと考える。トレプロスチニルをラットに単回皮下投与したとき、0.1 mg/kg 群でわずかな体温低下が認められ、血管拡張／赤色化による二次的な変化と推察された。ラットの中枢神経系及び呼吸系の評価項目に対する NOEL（それぞれ 0.03 及び 0.1 mg/kg）での C_{max} は、臨床曝露量と比較しいずれも 1000 倍超であった。

以上の成績から、LY900014 製剤はヒューマログなどの超速効型インスリンアナログ製剤よりもより作用発現の速い食事時インスリン製剤となる可能性が示された。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

[FDA] Food and Drug Administration. 2013. Orenitram: Medical Review. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203496Orig1s000MedR.pdf. Accessed on January 14, 2019.

[7] ラット 3 ヵ月間反復皮下投与毒性試験における Day 1 の C_{max}（0.03 及び 0.1 mg/kg/日でそれぞれ 9.98 及び 41.1 ng/mL、雌雄合算値）。

[8] 日本人にトレプロスチニル 1000 ng を投与したときの C_{max}（0.0271 ng/mL、ITRK 試験）を 5 で除すことにより、トレプロスチニル 200 ng を投与したときの推定 C_{max} を算出した。

トレプロスト注射液［添付文書］持田製薬株式会社，2017 年 5 月改訂（第 3 版）Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/790005_2190416A1024_1_05. Accessed Feb. 21, 2019.

ルムジェブ注カート
ルムジェブ注ミリオペン
ルムジェブ注ミリオペン HD
ルムジェブ注 100 単位/mL

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

2.6.3.1. Pharmacology: Overview 1
2.6.3.2. Primary Pharmacodynamics 3
2.6.3.3. Secondary Pharmacodynamics (Not applicable) 6
2.6.3.4. Safety Pharmacology 7
2.6.3.5. Pharmacodynamic Drug Interactions (Not applicable) 9

2.6.3.1. Pharmacology: Overview

Type of Study	Test System	Route	Test Article	Testing Facility	Document ID (Location in CTD)
Primary Pharmacodynamics					
Cell assay of insulin transport	Human microvascular endothelial cells	In vitro	Citrate alone or Citrate with $MgCl_2$	Eli Lilly and Company	DBT216 (4.2.1.1.1)
In vivo vascular permeability assay of excipients	Rat, Sprague Dawley	In vivo, SC	Citrate Formulation B ([redacted]mM citrate,[redacted]mM MgCl2,[redacted]mM NaCl,[redacted]mg/mL m-cresol,[redacted]µM ZnO,[redacted]mg/mL glycerin, pH 7.5)	Eli Lilly and Company	DBT188 (4.2.1.1.2)
Effect on skin blood flow measured by Laser Doppler Imaging	Rat, Sprague Dawley	In vivo, SC	Treprostinil	Eli Lilly and Company	DBT172 (4.2.1.1.3)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil Insulin lispro +[redacted]mM citrate Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil +[redacted]mM citrate	[redacted]	DBT231 (4.2.1.1.4)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro Insulin lispro +[redacted]mM citrate Insulin lispro +[redacted]mM citrate Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil Insulin lispro +[redacted]mM citrate +[redacted]µg/mL treprostinil Insulin lispro +[redacted]mM citrate +[redacted]µg/mL treprostinil	[redacted]	DBT232 (4.2.1.1.5)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro Insulin lispro +[redacted]mM citrate Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil Insulin lispro +[redacted]mM citrate +[redacted]µg/mL treprostinil Insulin lispro +[redacted]mM citrate +[redacted]µg/mL treprostinil Insulin lispro +[redacted]mM citrate +[redacted]µg/mL treprostinil	[redacted]	DBT233 (4.2.1.1.6)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro LY900014 133D (Insulin lispro +[redacted]mM citrate +[redacted]µg/mL treprostinil)	[redacted]	DBT253 (4.2.1.1.7)

(continued)

Type of Study	Test System	Route	Test Article	Testing Facility	Document ID (Location in CTD)
Secondary Pharmacodynamics					
Not applicable					
Safety Pharmacology					
Cardiovascular Ion Channel[a]	HEK 293 cells transfected with hERG clone	In vitro	Treprostinil	[redacted]	150715.FMD (4.2.1.3.1)
Cardiovascular[a]	Dog, Male beagle	In vivo, SC	Treprostinil	[redacted]	8328214 (4.2.1.3.2)
3-Month Study in Rats[a b]	Rat, Male Sprague Dawley	In vivo, SC	Treprostinil	[redacted]	8327887 (4.2.3.2.2)
3-Month Study in Beagle Dogs[ac]	Dog, beagle	In vivo, SC	Treprostinil	[redacted]	8327888 (4.2.3.2.5)
6-Month Study in Beagle Dogs[ac]	Dog, beagle	In vivo, SC	Treprostinil	[redacted]	8340050 (4.2.3.2.6)
Pharmacodynamic Drug Interactions					
Not applicable					

Abbreviations: HEK = human embryonic kidney; hERG = human ether-à-go-go-related gene; SC = subcutaneous injection.

[a] Contains a GLP compliance statement.

[b] Respiratory and central nervous systems were evaluated.

[c] Cardiovascular system was evaluated.

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)
Cell assay of insulin transport	Human microvascular endothelial cells	In vitro	Citrate alone ([redacted]mM,[redacted] mM or[redacted]mM) or Citrate ([redacted] mM,[redacted]mM or[redacted]mM) with [redacted]mM $MgCl_2$	n = 8	Insulin lispro transport across an endothelial cell layer was increased in the presence of citrate alone ([redacted] mM,[redacted]mM or[redacted]mM) or citrate ([redacted]mM or[redacted]mM) with[redacted]mM $MgCl_2$ in comparison to the PBS control buffer.	No	DBT216 (4.2.1.1.1)
In vivo vascular permeability assay	Rat, Sprague Dawley	In vivo, SC	Citrate alone ([redacted]mM) Formulation B ([redacted]mM citrate,[redacted]mM MgCl2,[redacted]mM NaCl,[redacted]mg/mL m-cresol, [redacted]µM ZnO,[redacted]mg/mL glycerin, pH 7.50)	n = 6	Evans Blue dye content for formulations containing[redacted]mM citrate exhibited a statistically significant increase as compared to normal saline thereby demonstrating that citrate enhances vascular permeability in vivo.	No	DBT188 (4.2.1.1.2)
Effect on skin blood flow measured by Laser Doppler Imaging (LDI)	Rat, Sprague Dawley	In vivo, SC	Treprostinil 0.1 ng to 40 µg	n = 20	For all doses tested, minimal to no increase in blood flow was produced in a more distal site to the injection thus illustrating that the vasodilatory effect is limited to the local injection area.	No	DBT172 (4.2.1.1.3)

(continued)

2.6.3.2. Primary Pharmacodynamics

Type of Study	Test System	Route	Doses	Number of Replicates	Noteworthy Findings	GLP	Document ID (Location in CTD)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro 0.2 U/kg	Insulin lispro (n=20) Insulin lispro +[redacted]mM citrate (n=20) Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil (n =19) Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil +[redacted]mM citrate (n =19)	Insulin lispro formulations containing[redacted]mM citrate, [redacted]µg/mL treprostinil or the combination of both had significantly faster lowering of plasma glucose levels at early time points (5, 10, 15, and 30 minutes) compared to insulin lispro alone.	No	DBT231 (4.2.1.1.4)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro 0.2 U/kg	Insulin lispro (n=17) Insulin lispro +[redacted]mM citrate (n = 18) Insulin lispro +[redacted]mM citrate (n =18) Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil (n = 19) Insulin lispro +[redacted]mM citrate + [redacted]µg/mL treprostinil (n = 19) Insulin lispro +[redacted]mM citrate + [redacted]µg/mL treprostinil (n=19)	Insulin lispro formulations containing citrate ([redacted]or [redacted]mM),[redacted]µg/mL treprostinil, or a combo of both, showed significantly more rapid lowering of plasma glucose levels at early time points (5, 10, and 15 minutes) than insulin lispro alone.	No	DBT232 (4.2.1.1.5)

(continued)

2.6.3.2. Primary Pharmacodynamics (Concluded)

Type of Study	Test System	Route	Doses	Number of Replicates	Noteworthy Findings	GLP	Document ID (Location in CTD)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro 0.2 U/kg	Insulin lispro (n = 17) Insulin lispro + [redacted]mM citrate (n =17) Insulin lispro +[redacted]µg/mL treprostinil (n = 16) Insulin lispro +[redacted]mM citrate + [redacted]µg/mL treprostinil (n = 15) Insulin lispro +[redacted]mM citrate + [redacted]µg/mL treprostinil (n = 16) Insulin lispro +[redacted]mM citrate + [redacted]µg/mL treprostinil (n = 16)	There was a statistically significant faster glucose lowering with insulin lispro + [redacted]mM citrate compared to insulin lispro alone but only at the 10 minute time point. No difference was seen with the insulin lispro + treprostinil alone compared to insulin lispro alone. The insulin lispro + [redacted]mM citrate formulation containing the high and low doses of treprostinil were significantly faster in glucose lowering at 5, 10, and 15 minutes compared to insulin lispro alone. The insulin lispro + [redacted]mM citrate formulation containing the mid dose treprostinil was only significantly different at 10 and 15 minutes.	No	DBT233 (4.2.1.1.6)
Glucose lowering efficacy	Swine, diabetic miniature Yucatan	In vivo, SC	Insulin lispro 0.2 U/kg LY900014 0.2 U/kg	Insulin lispro (n = 19) LY900014 133D (n = 19)	LY900014 133D (Insulin lispro + [redacted]mM citrate + [redacted]µg/mL treprostinil) had significantly faster lowering of plasma glucose levels at early time points (10 and 15 minutes) compared to insulin lispro alone.	No	DBT253 (4.2.1.1.7)

Abbreviations: SC = subcutaneous injection.

2.6.3.3. Secondary Pharmacodynamics (Not applicable)

2.6.3.4. Safety Pharmacology

Organ Systems Evaluated	Species, Strain	Route	Treprostinil Doses[a]	Sex #/Group	Noteworthy Findings	GLP	Document ID (Location in CTD)
Cardiovascular ion channel	HEK 293 cells transfected with hERG clone	In vitro	0, 11.5, 298 µM	n=3-4 replicates	IC_{50} > 298 µM	Yes	150715.FMD (4.2.1.3.1)
Cardiovascular system	Dog, beagle	SC	0, 0.004, 0.015, 0.07 mg/kg	Males/8	NOEL: 0.004 mg/kg ≥0.015 mg/kg: ↓SAP (-66 mmHg; -44%, 0.5 hrs pd), ↓DAP(-42 mmHg; -48%, 0.25 hrs pd), ↓MAP (-50mmHg; -47%, 0.5 hrs pd), ↓PP (-27 mmHg; -39%, 0.5 and 0.75 hrs pd), ↑HR (35 bpm; 43%) 0.07 mg/kg: ↑QT (9 msec; 4%), ↑QTc (8 msec; 4%), ↑SAP (4 mmHg; 3%, Block 2), ↑DAP (3 mmHg; 4%, Block 2),↑MAP (3 mmHg; 3% Block 2), ↑dP/dt_{max} (1643 mmHg/sec; 47%), ↓activity, retching, emesis, vomiting	Yes	8328214 (4.2.1.3.2)
Respiratory, Central nervous system (CNS)	Rat, Sprague Dawley	SC	0, 0.01, 0.03, 0.1 mg/kg	Males/8 Respiratory Females/8 CNS	NOEL for CNS: 0.03 mg/kg NOEL for respiratory system: 0.1 mg/kg ≥0.01 mg/kg: ↓BW (-5.8%) in F 0.1 mg/kg: ↓BW (-2.9%) in M, ↓BT (-0.4□; -1.1%) in F	Yes	8327887 (4.2.3.2.2)

(continued)

2.6.3.4. Safety Pharmacology (concluded)

Organ Systems Evaluated	Species, Strain	Route	Treprostinil Doses[a]	Sex #/Group	Noteworthy Findings	GLP	Document ID
Cardiovascular system	Dog, beagle	SC	0, 0.004, 0.015, 0.07 mg/kg for 3 months	3/sex/group	NOEL: 0.004 mg/kg ≥0.015 mg/kg: ↓SAP (-32 mmHg; -21%), ↓PP (-31 mmHg; -39%) 0.07 mg/kg: ↑HR (44 bpm; 55%)	Yes	8327888 (4.2.3.2.5)
Cardiovascular system	Dog, beagle	SC	0, 0.004, 0.07 mg/kg for 6 months	4/sex/group	NOEL: 0.004 mg/kg 0.07 mg/kg: ↑HR (43 bpm; 45%), ↓QT (-15 msec; -6.7%)	Yes	8340050 (4.2.3.2.6)

Abbreviations: # = number; ↑ = increased; ↓ = decreased; bpm = beats per minute; BT = body temperature; DAP = diastolic arterial blood pressure; dP/dt_{max} = a surrogate measure of contractility; HEK = human embryonic kidney; hERG = human ether-à-go-go-related gene; HR = heart rate; hrs = hours; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; MAP = mean arterial blood pressure; mmHg = millimeters of mercury; msec = milliseconds; NOEL = no-observed-effect level, pd = postdose; PP = pulse pressure; QT = time between the start of the Q wave and the end of the T wave; QTc = heart rate corrected QT; SAP = systolic arterial blood pressure; SC = subcutaneous injection; sec = second.

[a] Single doses unless specified otherwise.

2.6.3.5. Pharmacodynamic Drug Interactions (Not applicable)