

市販直後調査

2020年10月～2021年4月

2020年10月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

87 2492

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

<p>低血糖時救急治療剤</p> <p>グルカゴン点鼻粉末</p> <h1>バクスミー®点鼻粉末剤 3 mg</h1> <p>Baqsimi® Nasal Powder 3 mg</p>
---

剤形	点鼻粉末剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	バクスミー点鼻粉末剤 3 mg:1点鼻容器中グルカゴン 3 mg 含有
一般名	和名: グルカゴン(JAN) 洋名: Glucagon(JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2020年3月25日 薬価基準収載年月日: 2020年8月26日 販売開始年月日: 2020年10月2日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: <a href="http://www.lillymedical.jp">www.lillymedical.jp</a>

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領 2018」として公表された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	11
2. 製品の治療学的特性 .....	2	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	3. 用法及び用量 .....	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2	5. 臨床成績 .....	13
6. RMPの概要 .....	3		
		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>36</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	36
1. 販売名 .....	4	2. 薬理作用 .....	36
2. 一般名 .....	4		
3. 構造式又は示性式 .....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>38</b>
4. 分子式及び分子量 .....	5	1. 血中濃度の推移 .....	38
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	5	2. 薬物速度論的パラメータ .....	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5	3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	40
		4. 吸収 .....	40
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>	5. 分布 .....	40
1. 物理化学的性質 .....	6	6. 代謝 .....	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	7	7. 排泄 .....	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7	8. トランスポーターに関する情報 .....	41
		9. 透析等による除去率 .....	41
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>	10. 特定の背景を有する患者 .....	42
1. 剤形 .....	8	11. その他 .....	44
2. 製剤の組成 .....	8		
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	<b>45</b>
4. 力価 .....	8	1. 警告内容とその理由 .....	45
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8	2. 禁忌内容とその理由 .....	45
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	45
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	45
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	9	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	45
9. 溶出性 .....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	46
10. 容器・包装 .....	9	7. 相互作用 .....	47
11. 別途提供される資材類 .....	10	8. 副作用 .....	48
12. その他 .....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	49
		10. 過量投与 .....	50

11. 適用上の注意 .....	50
12. その他の注意 .....	50
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>51</b>
1. 薬理試験 .....	51
2. 毒性試験 .....	51
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>54</b>
1. 規制区分 .....	54
2. 有効期間 .....	54
3. 包装状態での貯法 .....	54
4. 取扱い上の注意 .....	54
5. 患者向け資材 .....	54
6. 同一成分・同効薬 .....	54
7. 国際誕生年月日 .....	54
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日 .....	54
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容 .....	55
11. 再審査期間 .....	55
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	55
13. 各種コード .....	55
14. 保険給付上の注意 .....	55
<b>XI. 文献 .....</b>	<b>56</b>
1. 引用文献 .....	56
2. その他の参考文献 .....	56
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>57</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	57
2. 海外における臨床支援情報 .....	57
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>59</b>
その他の関連資料 .....	59



## 略語表

略語	略語内容
AUC	血漿(血清)中濃度-時間曲線下面積
AUC(0-t <sub>last</sub> )	0時間から最終定量可能時点までの血漿(血清)中濃度-時間曲線下面積
BG <sub>max</sub>	最高血漿中グルコース濃度
BMI	体格指数
β-CD	β-シクロデキストリン
CCDS	企業中核データシート
CL	クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿(血清)中濃度
ΔBG <sub>max</sub>	ベースラインからの変化量に基づく最高血漿中グルコース濃度
DPC	ドデシルホスホコリン
FDA	米国食品医薬品局
HbA1c	ヘモグロビンA1c
NOAEL	無毒性量
RIA	放射免疫測定
TEAE	treatment-emergent adverse event
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
V	分布容積
V/F	見かけの分布容積





## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

グルカゴンは、1923年にMurlinらによって膵臓の抽出物から血糖上昇作用を有する物質として発見された、29個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンである。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。

低血糖は、糖尿病治療中にみられる頻度の高い緊急事態で、血糖値が異常に低くなることで、自律神経症状さらには中枢神経症状を認め、低血糖状態に曝露された時間が長くなると障害を残す可能性がある<sup>1)</sup>。重症低血糖は、回復に他者の援助を必要とする低血糖と定義され<sup>2)</sup>第三者による糖質又はグルカゴンの投与、あるいはその他の医療措置を必要とする低血糖症状である<sup>1)</sup>。重症低血糖の治療は緊急を要するものの、医療機関外での治療選択肢は看護者(家族等)によるグルカゴン注射に限定されていた。

重症低血糖に対する新たな治療選択肢を提供するためにバクスマー一点鼻粉末剤 3 mg(以下、本剤)は開発された。本剤は、グルカゴン 3 mg を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。点鼻容器の先端を患者の鼻腔に挿入してピストンを押すと、グルカゴンを含有する粉末が鼻腔に放出され、鼻腔粘膜からグルカゴンが受動的に吸収される。本剤は投与後に吸入や深呼吸の必要がなく、重症低血糖で意識がない患者に対しても薬物送達することができる。

本剤の開発はA.M.G. Medical Inc.社によって海外で開始され、Locemia Solutions ULC社に引き継がれた後、2015年にイーライリリー・アンド・カンパニーに導入された。

本剤の臨床開発では、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。

国内第Ⅲ相2剤2期クロスオーバー試験(IGBJ試験)、外国第Ⅲ相部分的クロスオーバー試験(IGBB試験)(海外データ)等において、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有効性、及び安全性が確認された。また、投与に調製等を要しないことから、看護者(家族等)による投与が容易になると考えられ、低血糖時の救急処置の選択肢の一つとして医療現場に提供する意義は高いと判断された結果、2020年3月に「低血糖時の救急処置」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 低血糖時の救急処置に使用(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 本剤 3 mg 投与及びグルカゴン筋注 1 mg 投与の治療成功\*割合を比較した国内第 III 相試験(IGBJ 試験)において、本剤 3 mg 投与のグルカゴン筋注 1 mg 投与に対する非劣性が検証された[投与群間の治療成功割合の差(95%信頼区間):0%(-1.5%, 1.5%)、非劣性マージン:-10%]。(「V. 5.(4) 検証的試験」の項参照)  
\* 治療成功の定義は、グルカゴン投与から 30 分以内に血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に上昇した場合、又はグルカゴン投与後に血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇した場合とした。
- (3) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。また、本剤の国内第 III 相試験(IGBJ 試験)で認められた主な副作用は、鼻痛、血圧上昇、悪心、嘔吐、耳痛であった。(「VIII. 8.(1) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII. 8.(2) その他の副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 1 回使い切りの点鼻のグルカゴン製剤であり、グルカゴン 3 mg を含む。(「IV. 1. 剤形」の項参照)
- (2) 貯法は室温で、携帯可能である。(「X. 3. 包装状態での貯法」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有(1.6 「RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料(具体的名称)	有: 患者向け資料(低血糖時の救急処置のために ～バクスマー®点鼻粉末剤使用の手びき～) (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有: 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について [令和2年8月25日 厚生労働省保険局医療課長 保医発0825第1号]

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	治療不成功につながる不適正使用	日本人小児での使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b> 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b> 市販直後調査 特定使用成績調査(小児)
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
<b>通常のリスク最小化活動</b> 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
<b>追加のリスク最小化活動</b> 市販直後調査による情報提供 患者及び看護者(家族等)向け資材の作成及び配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

バクスマー<sup>®</sup>点鼻粉末剤 3 mg

(2) 洋名

Baqsimi<sup>®</sup> Nasal Powder 3 mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

グルカゴン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Glucagon(JAN、INN)

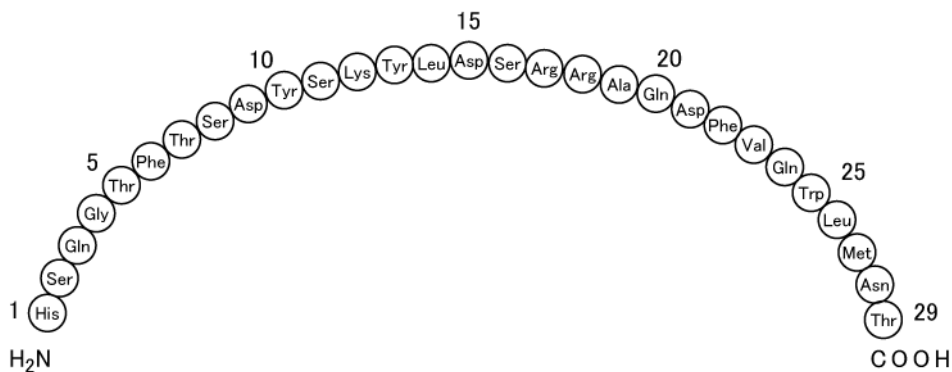
(3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

構造式： グルカゴンはアミノ酸 29 個からなる一本鎖のポリペプチドで、ヒトグルカゴンと同一の構造である。

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



### 4. 分子式及び分子量

分子式： C<sub>153</sub>H<sub>225</sub>N<sub>43</sub>O<sub>49</sub>S

分子量(平均分子量)： 3482.80 g/mol

### 5. 化学名(命名法)又は本質

L-ヒスチジル-L-セリル-L-グルタミンル-グリシル-L-トレオニル-L-フェニルアラニル-L-トレオニル-L-セリル-L-アスパルチル-L-チロシル-L-セリル-L-リシル-L-チロシル-L-ロイシル-L-アスパルチル-L-セリル-L-アルギニル-L-アルギニル-L-アラニル-L-グルタミンル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニル-L-バリル-L-グルタミンル-L-トリプトファンル-L-ロイシル-L-メチオニル-L-アスパラギニル-L-トレオニン

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号)：LY900018(治験番号)、AMG504-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性
25%アンモニア水	溶けやすい
0.1 mol/L 塩酸	やや溶けやすい
0.01 mol/L 塩酸	やや溶けにくい
1%酢酸	やや溶けにくい
アセトニトリル	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	極めて溶けにくい
エタノール(≥99.8%)	極めて溶けにくい
メタノール	極めて溶けにくい
2-プロパノール	極めて溶けにくい
水	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性を有する。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点: 6.39

ガラス転移温度: 180~209°C

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	結果
長期保存試験		-20°C、48ヵ月	褐色ガラス瓶	規格内
		5°C、48ヵ月	褐色ガラス瓶	規格内
加速試験		25°C/60%RH、6ヵ月	褐色ガラス瓶	含量の低下
		40°C/75%RH、6ヵ月	褐色ガラス瓶	含量の低下及び類縁物質の増加
苛酷試験	温度	60°C、14日間	褐色ガラス瓶(閉栓)	類縁物質の増加
		40°C/75%RH、14日間	褐色ガラス瓶(閉栓)	規格内
	温度及び湿度	25°C/60%RH、14日間	褐色ガラス瓶(開栓)	規格内
	光	120万及び600万lux・hr	シャーレ	類縁物質の増加及び純度の減少

測定項目：性状、純度試験、含量等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー、アミノ酸分析法、質量分析法

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別

点鼻粉末剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	バクスマー <sup>®</sup> 点鼻粉末剤3 mg
性状	内容物は白色の粉末である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	バクスマー <sup>®</sup> 点鼻粉末剤3 mg
有効成分	1点鼻容器中グルカゴン3 mg
添加剤	β-シクロデキストリン、ドデシルホスホコリン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質が混入する可能性がある。



## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH、24ヵ月	点鼻容器／黄色のプラスチック製容器(乾燥剤入り)	規格内
		30°C/65%RH、24ヵ月	点鼻容器／黄色のプラスチック製容器(乾燥剤入り)	規格内
		30°C/75%RH、24ヵ月	点鼻容器／黄色のプラスチック製容器(乾燥剤入り)	規格内
加速試験		40°C/75%RH、6ヵ月	点鼻容器／黄色のプラスチック製容器(乾燥剤入り)	規格内
苛酷試験	温度	60°C、3日間	シャーレ(内容物)	規格内
	温度及び湿度	60°C/75%RH、2日間	シャーレ(内容物)	含量の低下、類縁物質の増加
	光	総照度：120万lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 289W・h/m <sup>2</sup>	シャーレ(内容物)	含量の低下、類縁物質の増加
			点鼻容器	規格内
			点鼻容器／黄色のプラスチック製容器(乾燥剤入り)	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

バクスマー®点鼻粉末剤 3 mg:1 容器/箱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点鼻容器：ポリエチレン及びポリプロピレンの部品から構成されている。

黄色のプラスチック容器：ポリプロピレン／ポリエチレン

乾燥剤：ポリプロピレン及びポリエチレングリコールを含有した成形モレキュラーシーブ

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 低血糖時の救急処置

##### <効能又は効果の設定理由>

本剤の効能又は効果は既承認医薬品であるグルカゴン注射剤における効能又は効果の「低血糖時の救急処置」と同じにした。グルカゴン注射剤は、世界で50年以上にわたって低血糖時の救急処置に使用されている。本剤の有効成分は合成グルカゴンであり、既承認医薬品であるグルカゴン注射用 1 単位「イトウ」と同等と考えられる。一方、本剤の投与方法は点鼻であり、既承認医薬品の筋肉内又は静脈内注射とは異なる。

本承認申請において国内外で実施された臨床試験結果のうち、国内第 III 相 I8R-JE-IGBJ 試験(以下 IGBJ 試験)では日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者を対象とし、グルカゴン筋肉内投与と同様の有効性が確認され、概して忍容性は良好であることが示された。また、国内外における研究結果から、看護者(家族等)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り、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。

以上の結果から、本剤は、現在推奨されているグルカゴン注射剤を用いた低血糖時の救急処置に代わる治療オプションとして極めて有用と考えられる。したがって、本剤の効能又は効果は、現行のグルカゴン注射剤の対象である、低血糖時の救急処置を必要とするすべての糖尿病患者に使用されることを可能にするべく、既存のグルカゴン注射剤における効能又は効果と同じ「低血糖時の救急処置」とした。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

グルカゴンの血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、頻発する低血糖、一部糖原病、肝硬変等の場合、血糖上昇効果はほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない。[18.1 参照]

##### <効能・効果に関連する注意の解説>

本剤投与による血糖上昇効果が期待できないため、注意喚起が必要と考えた。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、グルカゴンとして 1 回 3 mg を鼻腔内に投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤投与による低血糖時の救急処置では、患者の意識レベルを十分に回復させ、炭水化物の経口摂取が可能となる状態まで、速やかにかつ確実に血糖値を上昇させることが治療目標となる。

外国人成人被験者を対象とした臨床試験で、本剤 0.5、1、2、3 及び 6 mg の用量範囲におけるグルコース濃度上昇作用を検討した結果から、成人糖尿病患者に対する本剤の用量を 3 mg とした。

日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者を対象とした IGBJ 試験では、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした本剤 3 mg 投与のグルカゴン 1 mg 筋肉内投与に対する非劣性が示され、忍容性は概して良好であることが確認された。IGBJ 試験と外国人糖尿病患者を対象とした IGBI 試験での薬力学及び薬物動態を比較した結果、本剤 3 mg 投与の血漿中グルコース濃度の速やかかつ確実な上昇は類似しており、投与後のグルカゴンの速やかな吸収及び消失という薬物動態の特徴は、日本人及び外国人被験者で同様に観察された。

海外小児糖尿病患者を対象とした IGBB 試験において、本剤 2 mg 及び 3 mg を投与したときの薬物動態、薬力学及び忍容性を評価したところ、本剤 3 mg 投与の忍容性は、2 mg 投与及び体重に基づくグルカゴン筋肉内投与と同様であった。また、本剤 3 mg 投与で小児糖尿病患者に特有の安全性に関する所見は認められなかったことから、成人糖尿病患者における用量と同じ 3 mg を小児糖尿病患者にも適用することは妥当と考えた。

以上の結果から、低血糖時の救急処置における本剤の用量を 3 mg とした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料    ○: 参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象	評価/参考	試験デザイン	概要
国内第Ⅲ相試験	IGBJ	Ⅲ	成人1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者75例	◎	多施設共同、無作為化、非盲検、2期、2投与順、クロスオーバー試験 <sup>a</sup>	本剤経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学の評価
外国第Ⅰ相試験	IGBI	Ⅰ	成人1型糖尿病患者70例	◎	多施設共同、無作為化、非盲検、2期、2投与順、クロスオーバー試験 <sup>a</sup>	本剤経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学の評価
外国第Ⅲ相試験	IGBB	Ⅲ	小児及び青年1型糖尿病患者48例	◎	多施設共同、無作為化、部分的盲検、部分的クロスオーバー試験 <sup>b</sup>	本剤経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価
外国臨床薬理試験	IGBD	Ⅰ	健康成人16例	○	単施設、無作為化、非盲検、単回投与、4期、4投与順、クロスオーバー試験	本剤経鼻投与及びグルカゴン市販製剤皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価
	IGBE	Ⅰ	感冒を有する成人(糖尿病でない)36例	○	単施設、単回投与、非盲検、2期試験及び単施設、単回投与、非盲検、並行群間比較試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤経鼻投与の安全性の評価</li> <li>・感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁の有無が薬物動態及び薬力学に与える影響の評価</li> <li>・感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有するとき、鼻炎薬の併用が薬物動態及び薬力学に与える影響の評価</li> </ul>
	IGBG	Ⅰ	成人1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者32例	○	単施設、無作為化、非盲検、4期、4投与順、クロスオーバー試験	本剤経鼻投与の薬物動態、薬力学、安全性、忍容性及び免疫原性の評価
	IGBH	Ⅰ	成人1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者12例	○	単施設、無作為化、4期、4投与順、クロスオーバー試験	本剤経鼻投与の薬物動態、薬力学、安全性、忍容性及び免疫原性の評価
外国第Ⅱ相試験	IGBA	Ⅱ	成人1型糖尿病患者18例	○	単施設、無作為化、非盲検、単回投与、3期、3投与順、クロスオーバー試験 <sup>c</sup>	本剤経鼻投与及びグルカゴン皮下投与の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学の評価
外国第Ⅲ相試験	IGBC	Ⅲ	成人1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者83例	○	多施設共同、無作為化、非盲検、2期、2投与順、クロスオーバー試験 <sup>a</sup>	本剤経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学の評価
	IGBF	Ⅲ	成人1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者75例	○	単施設、無作為化、並行群間比較試験	本剤経鼻投与又はグルカゴン筋肉内投与の免疫原性、安全性及び忍容性の評価
	B002	Ⅲ	成人1型糖尿	○	多施設共同、単一群、非盲	・実臨床下での本剤経鼻

			病患者129例		検試験	投与の有効性の評価 ・本剤の使いやすさの評価 ・本剤経鼻投与の免疫原性の評価
	B001	III	小児及び青年1型糖尿病患者26例	○	多施設共同、単一群、非盲検試験	・実臨床下での本剤経鼻投与の有効性の評価 ・本剤の使いやすさの評価

a: インスリン誘導低血糖(血漿中グルコース濃度<60 mg/dL)

b: インスリン誘導低血糖(血漿中グルコース濃度<80 mg/dL)

c: インスリン誘導低血糖(血漿中グルコース濃度≤65 mg/dL)

注)IGBJ 試験及び IGBI 試験は市販用製剤、それ以外の試験は治験用製剤を使用した。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

「V.5.(4) 1) <国内第 III 相試験(IGBJ 試験)> (日本人)」の項参照

### 2) 薬力学的試験

「V.5.(4) 1) <国内第 III 相試験(IGBJ 試験)> (日本人)」の項参照

### 3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

単回投与試験<外国第 II 相試験(IGBA 試験)> (外国人)<sup>3)</sup>

目的: 成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン誘導低血糖からの回復における本剤(治験用製剤)経鼻投与時及びグルカゴン(遺伝子組換え)皮下投与時の安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、単回投与、3期、3投与順、クロスオーバー試験
対象	成人1型糖尿病患者18例(男性13例、女性5例)
試験方法	本剤(経鼻投与)1 mg、2 mg及び3 mg及びグルカゴン注射剤(皮下注)1 mgの4種類のうち3種類を単回投与した。 各投与期のグルカゴン製剤の投与前に、インスリン持続静脈内投与による低血糖誘導を行った。血漿中グルコース濃度が65 mg/dL以下となった時点で、インスリン持続投与を終了し、インスリン持続投与終了の5分以内にグルカゴン製剤を投与した。4期の各投与期に、本剤1 mg、2 mg及び3 mg並びにグルカゴン皮下注1 mgを単回投与した。ベースラインの血清中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度を測定するため、各投与期のグルカゴン製剤の投与前1時間以内(血漿中グルコース濃度が約90 mg/dLに低下した時点)に血液試料を採取した。
結果	1回以上の治験薬投与を受けた被験者18例を安全性解析対象とした。治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者18例を有効性、薬物動態及び薬力学の解析対象とした。

#### <有効性>

- ・ 治療成功の定義は最低グルコース濃度を観測した時点から15分以内に血漿中グルコース濃度が1.5 mmol/L (27 mg/dL) 以上上昇し、かつ10分以上持続した場合とした。最低グルコース濃度はグルカゴン投与5分時点の血漿中グルコース濃度の最低値と定義した。
- ・ 治療成功した被験者の割合は、本剤1 mg投与で25%、本剤2 mg投与で50%、本剤3 mg投与で75%、グルカゴン皮下注1 mg投与で83.3%であった。
- ・ 治験薬投与後に血漿中グルコース濃度が3.8 mmol/L (68.5 mg/dL) 以上に上昇した被験者の割合は、本剤1 mg投与で81.8%、本剤2 mg投与で92.9%、本剤3 mg投与で100%、グルカゴン皮下注1 mg投与で100%であった。

#### <薬物動態>

- ・ 本剤を経鼻投与後、グルカゴンは速やかに吸収された。
- ・ 最高血漿中濃度到達時間( $T_{max}$ ) (中央値)は15分(本剤1 mg投与)から約20分(本剤2 mg投与及び本剤3 mg投与)の範囲であった。
- ・ 本剤2 mg投与及び本剤3 mg投与のグルカゴンの0時間から最終定量可能時点までの血漿(血清)中濃度-時間曲線下面積[AUC(0- $t_{last}$ )]は同様であった。
- ・ 本剤3 mg投与の方が、グルカゴンの曝露量の変動が小さかった。

#### <薬力学>

- ・ 本剤2 mg投与及び本剤3 mg投与で、血漿中グルコース濃度は投与後速やかに、かつ確実に上昇した。
- ・ ベースラインからの変化量に基づく最高血漿中グルコース濃度( $\Delta BG_{max}$ ) (平均値)は本剤2 mg投与では62.4 mg/dL、本剤3 mg投与では56.0 mg/dLであり、本剤2 mg投与及び本剤3 mg投与ではグルコース濃度上昇作用がほぼ最大に達することが示唆された。
- ・ 本剤3 mg投与の被験者では、全例の血漿中グルコース濃度が正常範囲(70 mg/dL以上)に達したが、本剤2 mg投与で血漿中グルコース濃度が70 mg/dL以上に達した被験者は93%であった。

#### <本剤1 mg、本剤2 mg及び本剤3 mg投与とグルカゴン皮下注1 mg投与の比較>

- ・ グルカゴンの曝露量[AUC(0- $t_{last}$ )及び最高血漿(血清)中濃度( $C_{max}$ ) (平均値)]及び $\Delta BG_{max}$ は、本剤1 mg、2 mg及び3 mg投与のいずれもグルカゴン皮下注1 mg投与より低かった。
- ・ 本剤2 mg投与及び本剤3 mg投与の $BG_{max}$  (平均値)は、それぞれ130 mg/dL及び129 mg/dLであり、血漿中グルコース濃度の正常範囲(70 mg/dL以上)を上回っていた。
- ・ グルカゴン皮下注1 mg投与と比較して、本剤1 mg、2 mg及び3 mg投与では、投与後の血漿中グルコース濃度上昇がわずかに遅延したが、その後の血漿中グルコース濃度の上昇速度は、本剤2 mg投与及び本剤3 mg投与とグルカゴン皮下注1 mg投与で同様であった。

<安全性>

有害事象

- ・ 本試験におけるTEAE<sup>注1)</sup>の発現割合は、本剤1 mg投与で75.0%(9/12例)、本剤2 mg投与で83.3%(15/18例)、本剤3 mg投与で100%(8/8例)、グルカゴン皮下注1 mg投与で88.9%(16/18例)であった。
- ・ 治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、本剤1 mg投与で50.0%(6/12例)、本剤2 mg投与で77.8%(14/18例)、本剤3 mg投与で100%(8/8例)、グルカゴン皮下注1 mg投与で55.6%(10/18例)であった。
- ・ 発現割合が20%以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、本剤1 mg投与では認められず、本剤2 mg投与で流涙増加50.0%(9/18例)、頭痛、鼻部不快感及び鼻閉が各27.8%(5/18例)、本剤3 mg投与で流涙増加75.0%(6/8例)、鼻部不快感50.0%(4/8例)であり、グルカゴン皮下注1 mg投与で、悪心38.9%(7/18例)及び嘔吐27.8%(5/18例)であった。
- ・ 本試験で報告されたTEAEの重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係が否定できない高度なTEAEは本剤2 mgの副鼻腔炎に伴う頭痛、グルカゴン皮下注1 mg投与での悪心各1例であった。
- ・ 本試験中に死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

注1) 治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

本試験中、臨床検査値に臨床的に重要と考えられる基準値範囲外の値は認められなかった。

また、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

以上より、本剤経鼻投与時の忍容性は概して良好であった。本剤3 mgを経鼻投与したときの血糖上昇作用は、グルカゴン皮下注1 mgと同様であることが示唆された。成人1型糖尿病患者に本剤3 mg投与したときの血漿中グルコース濃度の上昇がほぼ最大反応を示した。本試験の結果は、本剤3 mg投与を第III相試験の用量とすることを支持した。

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、グルカゴンとして1回3 mgを鼻腔内に投与する。」である。



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国内第Ⅲ相試験(IGBJ試験)>(日本人)<sup>4)</sup>

目的:日本人成人糖尿病患者を対象として、インスリン誘導低血糖治療における治療成功割合に関して、本剤(市販用製剤)3 mg 経鼻投与のグルカゴン筋肉内投与に対する非劣性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、2期、2投与順、クロスオーバー試験
対象	日本人成人1型及び2型糖尿病患者72例[1型糖尿病患者33例(男性20例、女性13例)、2型糖尿病患者39例(男性30例、女性9例)]
主な選択基準	(1) 1型糖尿病又は2型糖尿病と診断されている男性及び女性患者。 (2) スクリーニング時のヘモグロビンA1c(HbA1c)が10%以下の患者。 (3) 同意取得時の年齢が、1型糖尿病患者は18~64歳、2型糖尿病患者は20~70歳の患者。 等
主な除外基準	(1) 本剤、類似薬又は本製剤の成分に対してアレルギーがある、又は重大なアトピーの既往歴がある患者。 (2) 褐色細胞腫(副腎腫瘍)又はインスリノーマの既往歴を有する患者。 (3) スクリーニング前1ヵ月以内に重症低血糖(治療に第三者の援助を必要とした)を経験した、又は2年以内に低血糖以外の理由で意識を喪失した経験がある患者。 (4) てんかん又は発作性障害の既往歴を有する患者。 等
試験方法	<p>被験者はPeriod 1及びPeriod 2にクロスオーバー法で本剤(経鼻)3 mg投与又はグルカゴン注射剤(筋注)1 mg投与を受けた。Period 1とPeriod 2の間は3~14日間空けた。試験は最初の6例にPeriod 2の治験薬投与が行われた後、安全性を確認したうえで、残りの被験者への投与を行った。</p> <div style="text-align: center;"> <p>Timeline diagram showing the trial design. It is divided into Period 1 and Period 2. Period 1 starts at Day -1 (入院) with a 'スクリーニング (登録前28日まで)' phase. At Day 1 (退院), the subject receives '本剤' and 'グルカゴン注射剤'. This is followed by a 'ウォッシュアウト (3~14日)' phase. Period 2 starts at Day -1 (入院) with 'グルカゴン注射剤' and '本剤'. At Day 1 (退院), the subject receives '本剤'. The trial ends with a 'フォローアップ (26~30日)' phase and a 'Follow-up Visit'.</p> </div> <p>&lt;投与方法&gt; 治験薬の投与は空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。被験者は、8時間以上の絶食後にインスリン(レギュラーインスリン100単位/mL)を持続静脈内投与され、血漿中グルコース濃度が60 mg/dL未満に低下したとき、インスリンの投与を終了された。インスリン持続投与終了の約5分後に治験薬の投与を受けた。</p>

<p>評価項目</p>	<p>&lt;有効性&gt;  <u>主要評価項目</u>：  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ インスリン誘導低血糖時に本剤3 mgを経鼻投与したときの治療成功 * 割合</li> </ul> <p>* 治療成功の定義は、グルカゴン投与から30分以内に血漿中グルコース濃度が70 mg/dL以上に上昇した場合、又はグルカゴン投与後に血漿中グルコース濃度が最低値から20 mg/dL以上上昇した場合とした(1回以上の投与期でグルカゴン投与時又は投与後10分以内の血漿中グルコース濃度の最低値が70 mg/dL以上であった被験者、あるいはグルカゴン投与前又は投与後10分以内のいずれかで血漿中グルコース濃度を上昇させるための追加措置を受けた被験者は除外した)。また、最低グルコース濃度は、グルカゴン投与後10分以内の血漿中グルコース濃度の最低値と定義した。</p> <p><u>副次評価項目</u>：  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ グルカゴン筋注1 mg投与と比較した本剤3 mg投与の薬物動態特性</li> <li>・ グルカゴン筋注1 mg投与と比較した本剤3 mg投与の薬力学特性</li> <li>・ 本剤3 mg投与及びグルカゴン筋注1 mg投与の安全性及び忍容性</li> </ul> </p> <p>&lt;安全性&gt;  有害事象、鼻及び鼻以外のスコア質問票、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図</p> </p>
<p>解析計画</p>	<p><u>治療成功割合(主要解析)</u>: 各投与の治療成功割合及びその割合の差を算出した。両側95%信頼区間は2回の投与来院での主要評価項目のアウトカム(1=治療成功、0=治療成功が観察されない)における対応する差の一標本平均から得た。治療成功割合の差の平均値(グルカゴン筋注1 mg-本剤3 mg)の両側95%信頼区間の上限が非劣性マージンの10%未満である場合に、本剤3 mg投与のグルカゴン筋注1 mg投与に対する非劣性が示されたと判断した。(本試験では両投与の治療成功が100%であったため、事前に規定された解析方法では95%信頼区間の上限及び下限値が0.0となる。このため、連続補正を行ったWald法を用いて投与間の差の95%信頼区間を算出した。)</p> <p><u>治療成功を達成するまでの時間(副次解析)</u>: グルカゴン投与から治療成功までの時間は、Kaplan-Meier法により評価した。治療成功を達成するまでの時間の投与間の比較には、ベースラインのグルコース濃度及び投与期で調整したCoxの比例ハザードモデルを用いた。</p> <p><u>薬物動態</u>: 血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの薬物動態パラメータを算出した。</p> <p><u>薬力学</u>: 血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法で薬力学パラメータを算出した。</p> <p>&lt;安全性&gt;  <u>有害事象</u>  有害事象の発現例数及び割合を要約した。  <u>鼻及び鼻以外の症状(鼻及び鼻以外のスコア質問票)</u>  鼻及び鼻以外のスコア質問票の総スコアのベースライン値(低血糖誘導前)、投与後の各測定時点の値(投与後15、30、60及び120分)、及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与ごとに要約した。</p>

結果

<解析対象>

1 回以上の治験薬投与を受けた72例のうち、試験を完了した69例(1型糖尿病患者32例、2型糖尿病患者37例)から、Period 1の血漿中グルコース濃度の最低値が70 mg/dLであった1例(2型糖尿病患者)を除外した68例を有効性解析対象集団(EAS)とした。1 回以上の治験薬投与を受けた72例を安全性解析対象とした。評価可能な薬物動態データを有する被験者を薬物動態解析対象集団、評価可能な薬力学データを有する被験者を薬力学解析対象集団とした。

<有効性>

主要評価項目:治療成功割合

- ・ 有効性解析対象集団における本剤3 mg投与及びグルカゴン筋注1 mg投与での治療成功割合は、いずれも100%であった。
- ・ 連続補正を行ったWald法により算出した治療成功割合の投与間の差の両側95%信頼区間の上限值は、非劣性マージンとした10%未満であったため、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした本剤3 mg投与のグルカゴン筋注1 mg投与に対する非劣性が検証された。

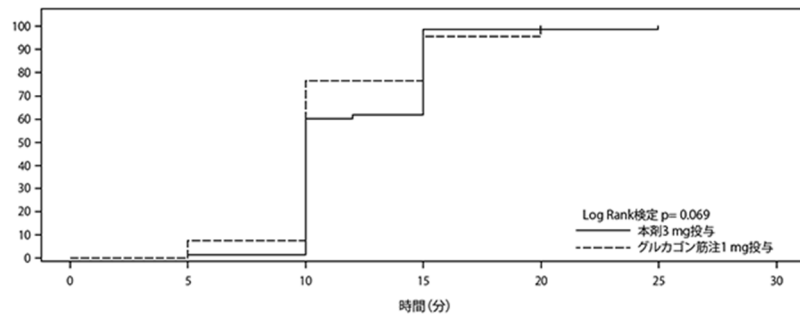
治療成功を達成した被験者の割合

	本剤3 mg (68例)	グルカゴン筋注1 mg (68例)
治療成功	68例 (100%)	68例 (100%)
投与間の差 (95%信頼区間 <sup>注1)</sup> )	0% (-1.5%, 1.5%)	
血漿中グルコース濃度の各基準の達成		
(i) 70 mg/dL (3.9 mmol/L)以上に上昇	68例 (100%)	68例 (100%)
(ii)最低値から20 mg/dL(1.1 mmol/L)以上上昇	68例 (100%)	68例 (100%)
(i)かつ(ii)	68例 (100%)	68例 (100%)

注1) 連続補正を用いたWaldの方法で算出

治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間

- ・ 両投与ともにすべての被験者が投与後25分以内に治療成功に達した。
- ・ 被験者全体(EAS集団)及び1型糖尿病患者では、本剤3 mg投与及びグルカゴン筋注1 mg投与での治療成功を達成するまでの時間(平均値±標準偏差)は、それぞれ12.0±3.0分及び11.0±3.2分であった。
- ・ 被験者全体(EAS集団)及び1型糖尿病患者では、Kaplan-Meier曲線に統計学的に有意な投与間の差が認められたが(Coxの比例ハザードモデル:p=0.005及びp=0.035)、2型糖尿病患者では投与間の差は有意ではなかった。



治療成功の累積達成例数:未達成例数

グルカゴン筋注1 mg投与	0:68	5:63	52:16	65:3	68:0	
本剤3 mg投与	0:68	1:67	41:27	67:1	67:1	68:0

Coxの比例ハザードモデル p=0.005

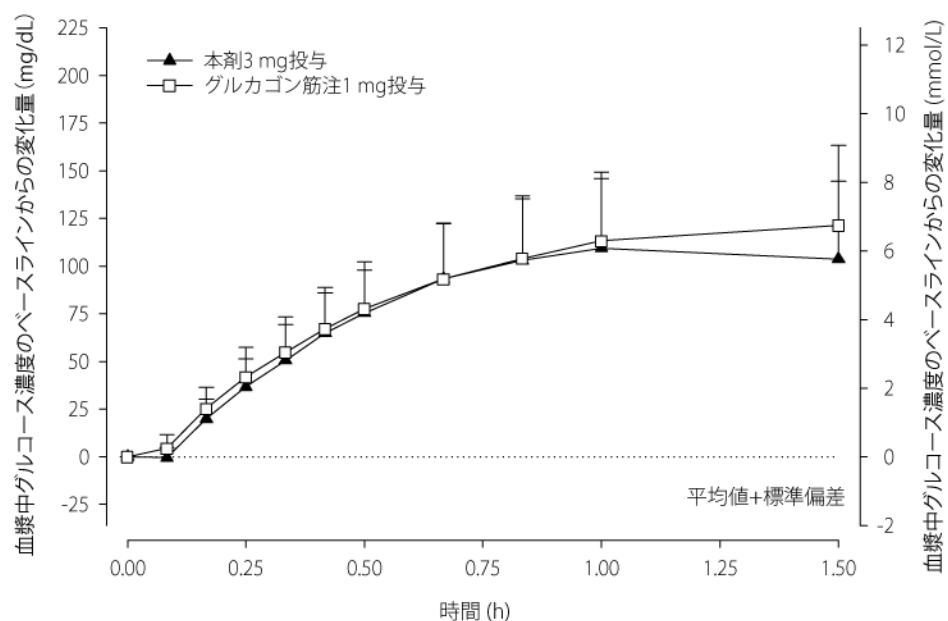
治療成功を達成するまでの時間(EAS)

**副次評価項目:薬物動態**

「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

**副次評価項目:薬力学**

- ・ 本剤3 mg投与及びグルカゴン筋注1 mgを投与したときの投与後60分までの血漿中グルコース濃度の推移は同様であった。
- ・ 本剤3 mg投与の血漿中グルコース濃度は投与後60分でプラトーに達し、その後低下した。
- ・ グルカゴン筋注1 mg投与では、血漿中グルコース濃度はプラトーに達する投与後90分まで上昇し続け、その後低下した。
- ・ 薬力学解析対象集団の被験者全体でのベースラインからの変化量に基づく0時間から1.5時間までの血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積[ $\Delta AUC(0-1.5)$ ]の幾何最小二乗平均値は、本剤3 mg投与で114.03 mg·hr/dL、グルカゴン筋注1 mg投与で120.65 mg·hr/dLであり、投与間に統計学的な有意差が認められた(p=0.0264)。BG<sub>max</sub>及びベースラインからの変化量に基づく最高血漿中グルコース濃度( $\Delta BG_{max}$ )は、投与間で同様であった。
- ・ 1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者の血漿中グルコース濃度のプロファイルは全体集団と同様であった。



血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移 (薬力学解析対象集団)

血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく

薬力学パラメータの統計比較 (薬力学解析対象集団)

パラメータ	治療薬	N	幾何最小二乗平均値 [p値]	幾何最小二乗平均値の比(90%信頼区間) (本剤3 mg投与: グルカゴン筋注1 mg)	投与間の p値
AUC (0-1.5) (mg・hr/dL)	グルカゴン筋注1 mg	70	197.44	0.97 (0.94, 0.99)	0.0364
	本剤3 mg投与	71	190.76		
BG <sub>max</sub> (mg/dL)	グルカゴン筋注1 mg	70	170.70	0.97 (0.93, 1.00)	0.0928
	本剤3 mg投与	71	164.98		
ΔAUC (0-1.5) (mg・hr/dL)	グルカゴン筋注1 mg	70	120.65 [p<0.0001]	0.95 (0.91, 0.99)	0.0264
	本剤3 mg投与	71	114.03 [p<0.0001]		
ΔBG <sub>max</sub> (mg/dL)	グルカゴン筋注1 mg	70	119.09 [p<0.0001]	0.95 (0.91, 1.00)	0.0930
	本剤3 mg投与	71	113.48 [p<0.0001]		

パラメータ	治療薬	N	中央値	中央値の差(90%信頼区間) (本剤3 mg投与-グルカゴン筋注1 mg)	投与間の p値
T <sub>max</sub> (hours)	グルカゴン筋注1 mg	69	1.50	-0.50 (-0.50, -0.17)	p<0.0001
	本剤3 mg投与	69	1.00		
ΔT <sub>max</sub> (hours)	グルカゴン筋注1 mg	69	1.50	-0.50 (-0.50, -0.17)	p<0.0001
	本剤3 mg投与	69	1.00		

p値: Wilcoxon signed rank test

<安全性>

有害事象

- ・ 本剤3 mg投与では21.1%(15/71例)にTEAE<sup>注2)</sup>が報告され、このうち16.9%(12/71例)のTEAEが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- ・ グルカゴン筋注1 mg投与では18.6%(13/70例)のTEAEが報告され、このうち12.9%(9/70例)のTEAEが治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- ・ いずれかの投与で3例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、本剤3 mg投与及びグルカゴン筋注1 mg投与でそれぞれ悪心5.6%及び11.4%、嘔吐2.8%及び4.3%、鼻痛8.5%及び0%、血圧上昇5.6%及び0%であった。
- ・ 死亡例は認められなかった。
- ・ 両投与ともに発現したTEAEはすべて軽度又は中等度であった。

注2) 治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象

鼻及び鼻以外のスコア質問票

- ・ 鼻及び鼻以外のスコア質問票を用いて評価した鼻及び鼻以外の症状[9項目:鼻水がでる、鼻づまり(鼻孔の詰まり)、鼻のかゆみ、くしゃみ、涙目、目のかゆみ、目の赤み(充血)、耳のかゆみ、喉のかゆみ]のシフト解析を行った。
- ・ 被験者全体において、本剤3 mg投与後に10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた症状は、鼻づまり(鼻孔の詰まり)及び涙目であった。
- ・ 1型糖尿病患者において、本剤3 mg投与後に10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた症状は鼻づまり(鼻孔の詰まり)及び涙目であった。また、2型糖尿病患者において、本剤3 mg投与後に10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた症状は涙目のみであった。
- ・ 1型糖尿病患者の1例(全体の1.4%)では、ベースラインの重症度が高度ではなく、本剤3 mg投与後のいずれかの時点で重症度が高度となった涙目が認められた。これ以外に高度な症状及び重篤な事象として報告された症状はみられなかった。
- ・ ベースラインの重症度が高度ではなく、投与後120分時点で重症度が高度となった症状はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図

- ・ 臨床検査値に臨床的に重要と考えられる基準値範囲外の値は認められなかった。
- ・ ベースラインが正常で、治験薬投与後の収縮期又は拡張期血圧が高値となった被験者は、グルカゴン筋注1 mg投与より本剤3 mg投与の方が多かった[本剤3 mg投与:9例(12.7%)及び6例(8.5%)、グルカゴン筋注1 mg投与:5例(7.1%)及び1例(1.4%)]。
- ・ 治験担当医師により治験薬又は試験手順との因果関係が否定できないと判断された血圧上昇又は血圧低下が6例7件報告された。本剤3 mg投与では、4例(1型糖尿病患者:2例、2型糖尿病患者:2例)に血圧上昇のTEAEが認められ、このうち2例(いずれも2型糖尿病患者)ではベースラインと比較した投与後15分時点の収縮期血圧の上昇が50 mmHg超であった。また、1例(1型糖尿病患者)では本剤3 mg投与及びグルカゴン筋注1 mg投与の両投与後、他の1例(2型糖尿病患者)ではグルカゴン筋注1 mg投与後に

	<p>血圧低下のTEAEが認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血圧上昇又は血圧低下は、いずれも一過性であり、処置なしでベースライン値まで回復した。</li> <li>・ 試験期間中に他のバイタルサインの臨床的に重要な変動は認められなかった。</li> <li>・ 試験期間中に臨床的に問題となる12誘導心電図の所見は認められなかった。また、本剤3 mg投与後とグルカゴン筋注1 mg投与後の心電図パラメータの平均変化量に臨床的に重要な差は認められなかった。</li> </ul> <p>以上より、日本人糖尿病患者を対象とした治療成功割合を指標とした評価において、本剤3 mgはグルカゴン筋注1 mgに対して非劣性を示した。日本人糖尿病患者に対する本剤3 mg経鼻投与の忍容性は良好であった。</p>
--	---

## 2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 小児及び青年1型糖尿病を対象とした試験

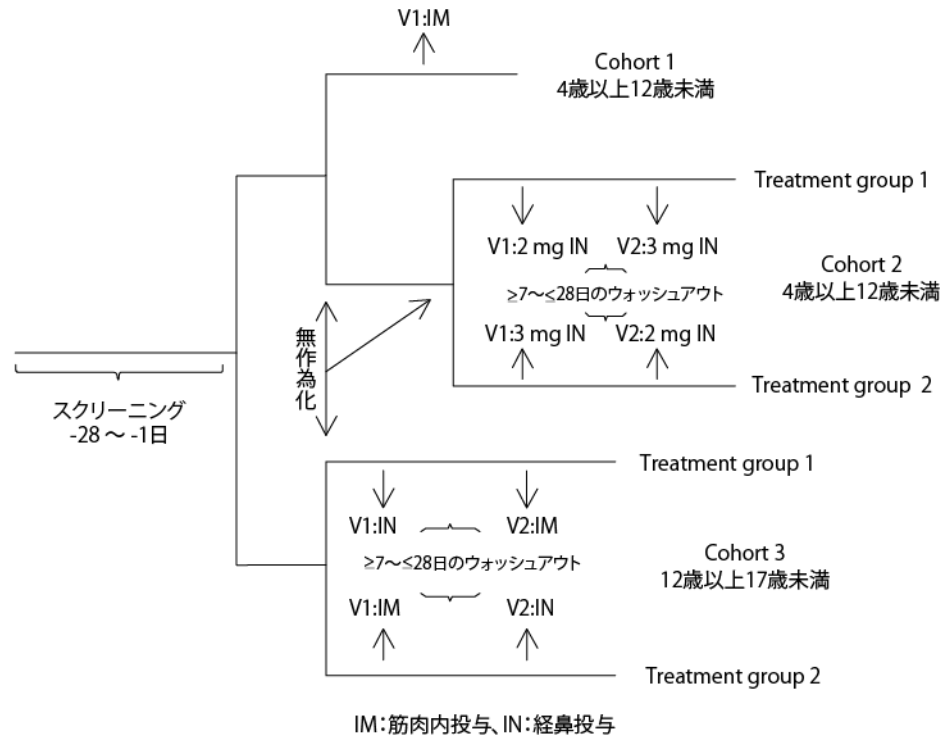
<外国第Ⅲ相試験(IGBB試験)>(外国人)<sup>5,6)</sup>

目的:小児及び青年1型糖尿病患者に本剤(治験用製剤)を経鼻投与したときの薬物動態、薬力学を市販のグルカゴン筋注製剤投与時と比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、部分的盲検、部分的クロスオーバー試験
対象	4～17歳未満の小児及び青年1型糖尿病患者48例(男性32例、女性16例)
主な選択基準	<p>(1) 1型糖尿病の病歴があり、診断から少なくとも12ヵ月以上インスリン療法を受けている患者。</p> <p>(2) 4歳以上17歳未満である患者。</p> <p>(3) 以下のいずれかに該当する女性。</p> <p>・妊娠可能な場合、治験期間中(スクリーニングから治験の完了まで)に試験手順書で認められた避妊法を用いることに同意した患者。</p> <p>又は</p> <p>・子宮摘出術又は卵管結紮を受け、妊娠の可能性がなく臨床的に不妊と判断された患者又は初経に達していない患者。</p> <p>(4) 健康状態が良好で試験結果に影響を及ぼす可能性がなく、既往歴、身体所見及び臨床検査値の評価から治験担当医師が治験に参加して問題ないと判断した患者。</p> <p>(5) 本治験実施計画書の要件を遵守する意思がある患者。</p>
主な除外基準	<p>(1) 尿妊娠検査が陽性で妊娠していると判断された女性、試験期間中に妊娠することを希望している女性又は授乳中の女性。</p> <p>(2) グルカゴン又は類似薬に対して過敏症の既往歴を有する、もしくは他の薬剤に対する重篤な過敏症反応(血管浮腫など)の既往歴を有する患者。</p> <p>(3) 心血管、胃腸、肝臓又は腎臓の疾患もしくは薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に顕著な影響を与えるか望ましくない影響を増強するおそれがある状態と治験担当医師が判断した患者。</p> <p>(4) 褐色細胞腫(副腎腫瘍)又はインスリノーマの既往歴を有する患者。</p> <p>(5) 治験登録前1ヵ月以内に重症低血糖(治療に第三者の援助を必要とした)を経験した患者。</p> <p>(6) 日常的に全身性のβ遮断薬、インドメタシン、ワルファリン又は抗コリン薬を使用している患者。</p> <p>(7) てんかん又は発作性障害の既往歴を有する患者。</p> <p>(8) 過去30日以内に治験薬を用いる臨床試験に参加していた患者。</p> <p>(9) 初回のグルカゴン投与前3ヵ月以内に献血をした患者。</p>
試験方法	<p>4歳以上12歳未満の患者は、4歳以上8歳未満と8歳以上12歳未満に層別されたうえでCohort 1又はCohort 2に無作為化された(割付比1:2)。</p> <p>Cohort 1は、グルカゴン(遺伝子組換え)の単回筋肉内投与(体重25 kg以上は1 mg投与、体重25 kg未満は0.5 mg投与)を受けた。Cohort 2は、クロスオーバー法で本剤2 mg及び3 mgの単回経鼻投与を受けた。</p> <p>12歳以上17歳未満の患者は、Cohort 3にてクロスオーバー法でグルカゴン筋注1 mg投与</p>



及び本剤3 mg投与を受けた。  
Cohort 2及びCohort 3の各投与の間は7日間以上空けた。



<投与方法>

治験薬の投与は、空腹時にインスリンを投与した後に行った。8時間以上絶食後、インスリンポンプ療法で治療中の被験者ではインスリン注入速度を速め、インスリン注射療法で治療中の被験者では市販のインスリン製剤を持続静脈内投与した。血漿中グルコース濃度が80 mg/dL未満に低下した時点で、インスリンポンプ療法で治療中の被験者はインスリン注入速度を通常の数値に戻され、インスリン注射療法で治療中の被験者はインスリン持続静脈投与を終了され、その5分後に治験薬の単回投与を受けた。

評価項目

<薬物動態・薬力学>

血漿中グルカゴン濃度:放射免疫測定(RIA)法

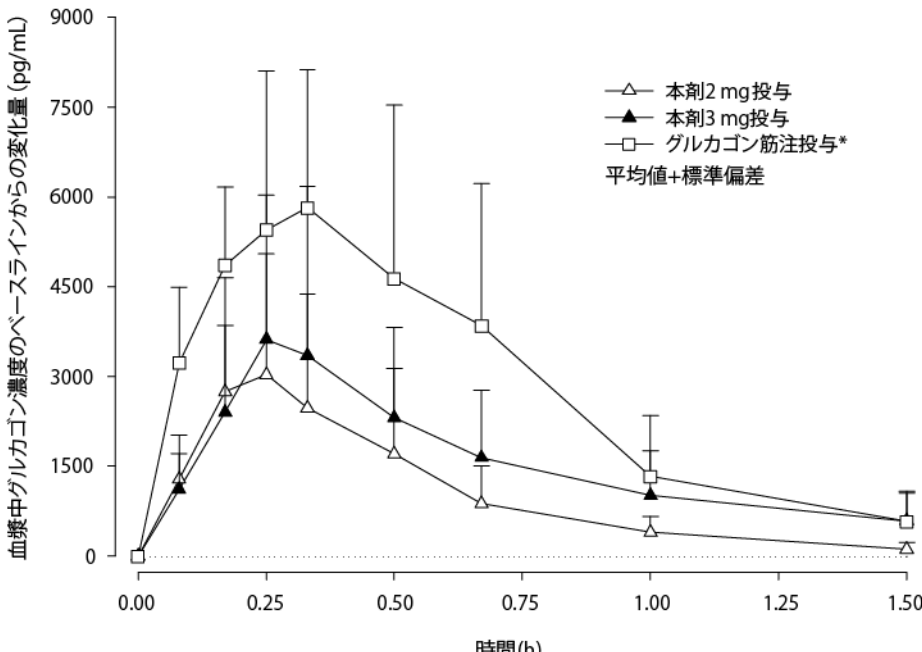
<有効性>

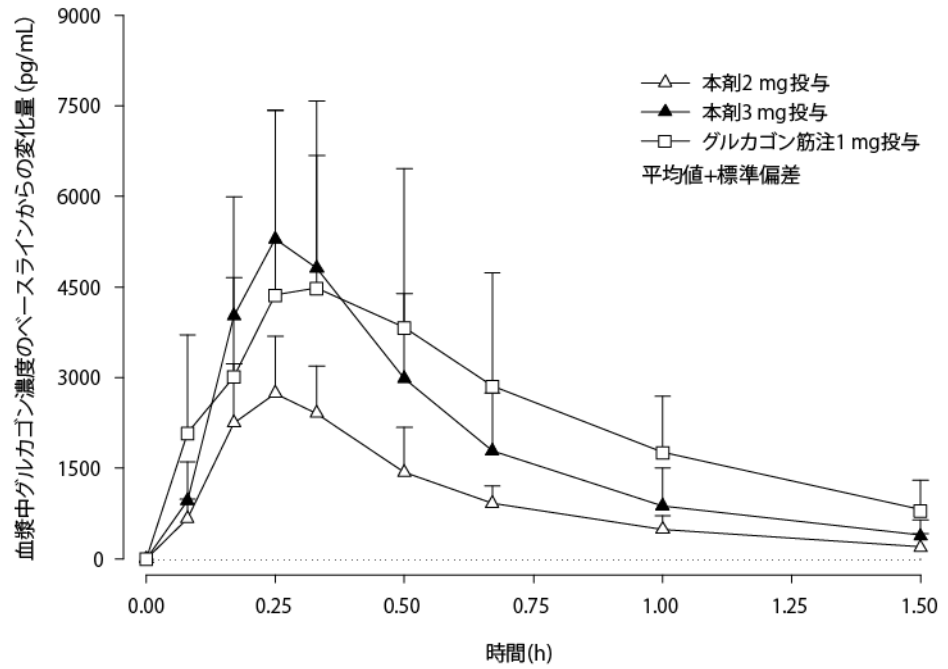
血漿中グルコース濃度が最低値から20 mg/dL又は25 mg/dL以上上昇するまでの時間を評価した。

グルコース濃度最低値はグルカゴン投与直後から10分以内の血漿中グルコース濃度の最も低い値と定義した。

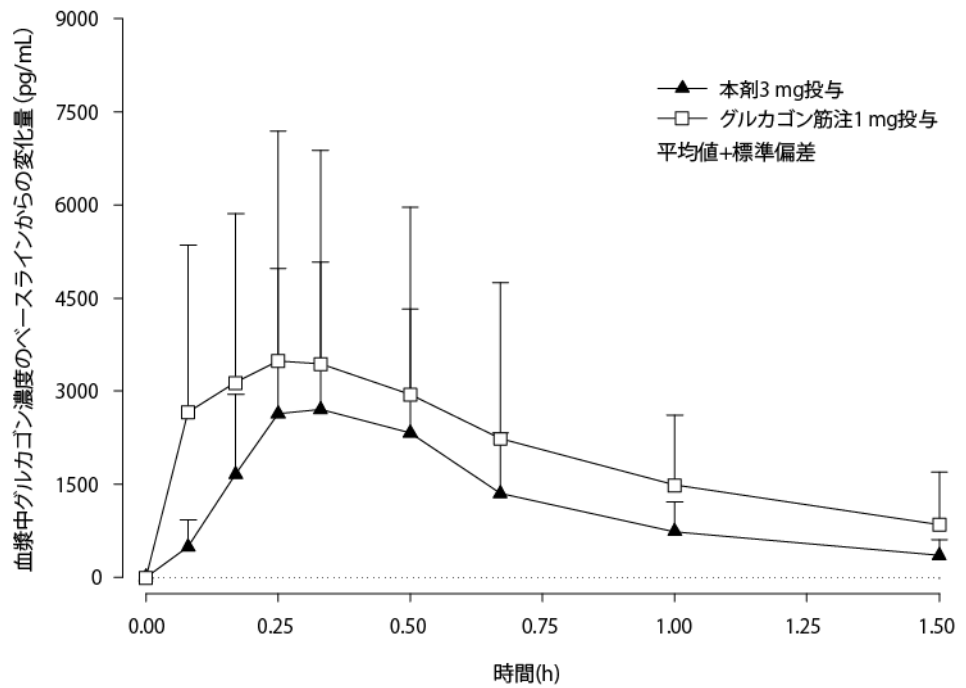
<安全性>

有害事象、身体所見、鼻所見、臨床検査値、血糖値、バイタルサイン、鼻及び鼻以外のスコア質問票

<p>解析計画</p>	<p>薬物動態: 血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの薬物動態パラメータを算出した。</p> <p>薬力学: 血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの薬力学パラメータを算出した。</p> <p>有効性: 各投与の血漿中グルコース濃度が最低値から20 mg/dL又は25 mg/dL以上上昇するまでの時間を要約した。</p> <p>安全性: 有害事象の発現例数及び割合を要約した。</p>
<p>結果</p>	<p>&lt;解析対象&gt;</p> <p>治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者48例を薬物動態、薬力学及び有効性の解析対象とした。1回以上の治験薬投与を受けた被験者48例を安全性解析対象とした。</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p>「VII. 10. (1) 小児1型糖尿病患者での薬物動態[外国臨床薬理試験(IGBB試験)](外国人データ)」の項参照</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>検討したすべての年齢層の被験者で本剤2 mg、本剤3 mg及びグルカゴン筋注投与後のグルカゴンの吸収は速やかであった。</li> <li>8歳以上12歳未満の被験者での本剤3 mg投与後のグルカゴンのC<sub>max</sub>は、グルカゴン筋注1 mg投与後の値と比べて高かったが、いずれの年齢層の被験者でも、概して本剤2 mg及び本剤3 mg投与後のC<sub>max</sub>は、グルカゴン筋注投与後の値と比べて低かった。</li> </ul>  <p>△ 本剤2 mg投与 ▲ 本剤3 mg投与 □ グルカゴン筋注投与* 平均値+標準偏差</p> <p>血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移 (4歳以上8歳未満の小児1型糖尿病患者)</p> <p>*体重25 kg以上の場合1 mg、体重25 kg未満の場合は0.5 mgを投与</p>



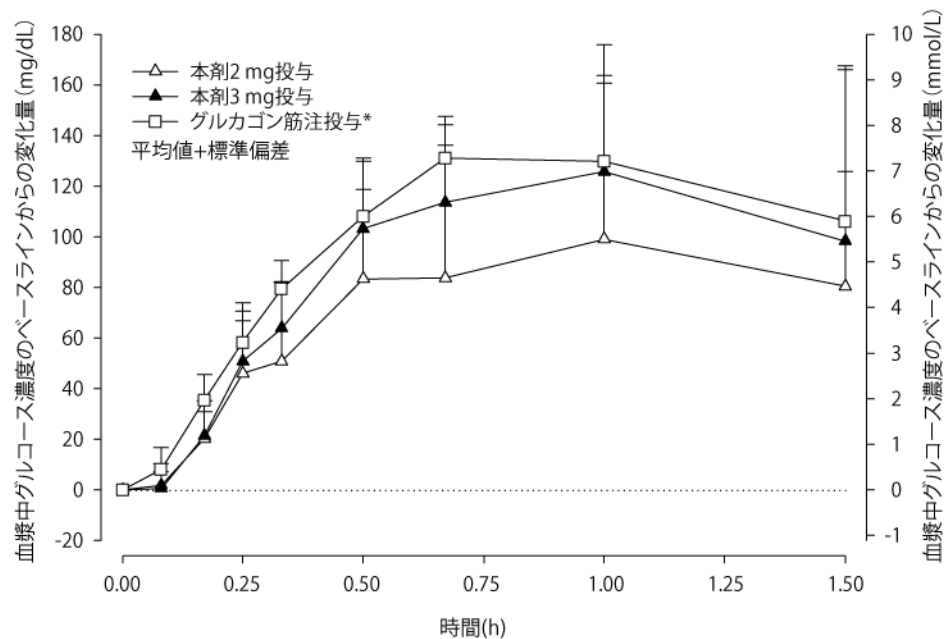
血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移  
(8歳以上12歳未満の小児1型糖尿病患者)



血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移  
(12歳以上17歳未満の小児1型糖尿病患者)

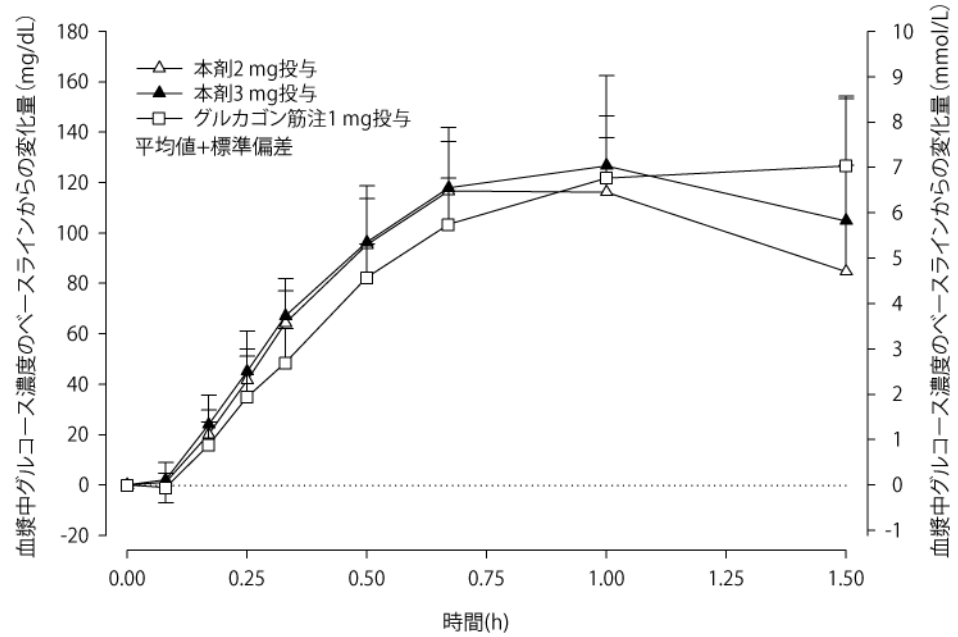
<薬力学>

- ・ 検討したすべての年齢層の被験者で本剤2 mg、本剤3 mg及びグルカゴン筋注投与後、速やかに血漿中グルコース濃度の上昇がみられた。
- ・ 12歳以上17歳未満の被験者への本剤3 mg投与後の $\Delta BG_{max}$ は、グルカゴン筋注1 mg投与後の値と比べて低かったが、他のいずれの年齢層の被験者でも、本剤3 mg投与後の $\Delta BG_{max}$ は、グルカゴン筋注投与後の値と同程度であった。
- ・ 検討したすべての年齢層の被験者での本剤投与後及びグルカゴン筋注投与後の $BG_{max}$ は生理学的な血漿中グルコース濃度より高値に達した。

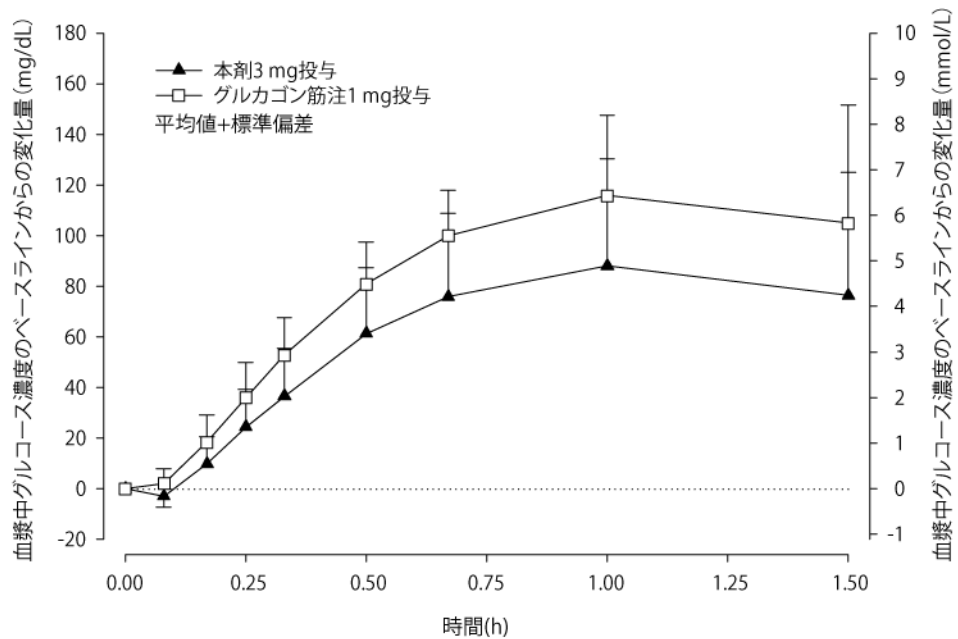


\* 体重25 kg以上の場合1 mg、体重25 kg未満の場合は0.5 mgを投与

血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移  
(4歳以上8歳未満の小児1型糖尿病患者)



血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移  
 (8歳以上12歳未満の小児1型糖尿病患者)



血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移  
 (12歳以上17歳未満の小児1型糖尿病患者)

ベースラインからの変化量に基づくグルコースの薬力学パラメータ

	治験薬 (NPD)	BG <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/dL)	ΔBG <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/dL)	T <sub>BGmax</sub> <sup>a</sup> (hours)
4歳以上 8歳未満	本剤2 mg投与 (11)	188 [27]	118 [39]	0.67 (0.33, 1.00)
	本剤3 mg投与 (12)	207 [21]	138 [31]	1.00 (0.50, 1.50)
	グルカゴン筋注投与 (6) <sup>b</sup>	210 [13]	138 [19]	1.00 (0.67, 1.50)
8歳以上 12歳未満	本剤2 mg投与 (11)	201 [14]	125 [19]	1.00 (0.67, 1.50)
	本剤3 mg投与 (12)	206 [16]	133 [23]	1.00 (0.50, 1.50)
	グルカゴン筋注1 mg投与 (6)	205 [12]	131 [17]	1.50 (1.00, 1.50)
12歳以上 17歳未満	本剤3 mg投与 (12)	178 [15]	102 [25]	1.00 (0.50, 1.50)
	グルカゴン筋注1 mg投与 (12)	194 [17]	123 [24]	1.00 (0.67, 1.50)

NPD: 薬力学の解析対象例数

a BG<sub>max</sub>、ΔBG<sub>max</sub>は平均値[変動係数%]、T<sub>BGmax</sub>は中央値(最小値, 最大値)

b 4歳以上8歳未満のコホートでは、グルカゴン筋注投与の用量を体重に応じて調整した。体重25 kg未満であった2例が0.5 mg、体重25 kg以上であった4例が1 mgの投与を受けた。

<有効性>

- ・ 検討したすべての被験者で本剤2 mg、本剤3 mg及びグルカゴン筋注投与後の血漿中グルコース濃度は、最低値から20 mg/dL及び25 mg/dL以上上昇した。
- ・ この血漿中グルコース濃度の上昇は、本剤2 mg、本剤3 mg及びグルカゴン筋注投与後20分以内に認められた。
- ・ 検討したすべての年齢層の被験者において、血漿中グルコース濃度が20 mg/dL及び25 mg/dL以上上昇するまでの時間(平均値)は、本剤2 mg、本剤3 mg及びグルカゴン筋注投与で同程度であった。

血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 及び 25 mg/dL 以上上昇するまでの時間  
(有効性解析対象集団)

最低値 からの上昇	グルカゴン投与後の時間(分)							
	4歳以上8歳未満			8歳以上12歳未満			12歳以上17歳未満	
	グルカゴン筋注 0.5/1 mg 投与 (N=6)	本剤2 mg 投与 (N=11)	本剤3 mg 投与 (N=12)	グルカゴン筋注 1 mg投 与(N=6)	本剤2 mg 投与 (N=11)	本剤3 mg 投与 (N=12)	グルカゴン筋注 1 mg投与 (N=12)	本剤3 mg 投与 (N=12)
≥20 mg/dL	10.0 (0.0)	10.9 (3.0)	10.8 (1.9)	12.5 (2.7)	12.3 (2.6)	11.3 (2.3)	12.5 (2.6)	14.2 (2.9)
≥25 mg/dL	10.0 (0.0)	12.7 (3.4)	11.7 (2.5)	15.0 (3.2)	13.6 (3.9)	12.9 (2.6)	14.2 (2.9)	15.8 (2.9)

平均値(標準偏差)

<安全性>

有害事象

- ・ 本剤投与で報告されたTEAE<sup>注1)</sup>の発現割合は、2 mg投与で47.8%(11/23例)、3 mg投与で55.6%(20/36例)であった。
- ・ このうち、治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、本剤2 mg投与で47.8%(11/23例)、本剤3 mg投与で50.0%(18/36例)であった。
- ・ 5%以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、本剤2 mg投与及び3 mg投与でそれぞれ嘔吐17.4%(4/23例)及び30.6%(11/36例)、頭痛17.4%(4/23例)及び22.2%(8/36例)、悪心21.7%(5/23例)及び16.7%(6/36例)、鼻部不快感0%及び8.3%(3/36例)であった。
- ・ グルカゴン筋注1 mg投与で報告されたTEAEは77.3%(17/22例)であり、このうち治験薬との因果関係が否定できないTEAEは72.7%(16/22例)であった。
- ・ グルカゴン筋注1 mg投与で発現割合5%以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、嘔吐40.9%(9/22例)、悪心31.8%(7/22例)、注射部位不快感22.7%(5/22例)及び頭痛9.1%(2/22例)であった。
- ・ TEAEの重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。
- ・ 高度のTEAEは、本剤2 mg投与の8歳以上12歳未満の被験者1例で報告された頭痛で、治験薬との因果関係が否定できないTEAEであった。
- ・ 本試験中に死亡例は認められなかった。
- ・ 有害事象を報告した8歳以上12歳未満の被験者1例が被験者の意思で試験を中止した。この被験者で報告されたTEAEは、本剤3 mg投与後の重症度が軽度の頭痛及び悪心であり、いずれも治験薬との因果関係が否定できないTEAEであった。この2件のTEAEが試験中止の理由となったと考えられる。

注1) 治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象

臨床検査値、バイタルサイン

- ・ 本試験中、1例の被験者で重症度が高度の低血糖(重篤な有害事象)が認められたが、このほかに臨床検査値の臨床的に重要と考えられる基準値範囲外の値は認められなかった。本試験中、バイタルサインに臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

以上より、小児及び青年の1型糖尿病患者に本剤を経鼻投与及びグルカゴン筋注を投与したときのグルカゴンの吸収は速やかであることが示された。また、本剤を経鼻投与したときのグルコース濃度上昇は、市販のグルカゴン注射筋肉内投与時と同様であることが示された。忍容性は概して良好であった。

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、グルカゴンとして1回3 mgを鼻腔内に投与する。」である。

2) 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する男性及び女性を対象とした試験

＜外国第Ⅰ相試験(IGBE 試験)＞(外国人)<sup>7, 8)</sup>

目的: 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する男性及び女性を対象として、本剤(治験用製剤)3 mg 経鼻投与時の安全性を検討する。また、感冒及び鼻炎薬併用が薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討する。

試験デザイン	Cohort 1: 単施設、単回投与、非盲検、2期試験 Cohort 2: 単施設、単回投与、非盲検、並行群間比較試験
対象	感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する男性及び女性(糖尿病でない)36例 Cohort 1: 18例(男性9例、女性9例) Cohort 2: 18例(男性:8例、女性10例)
主な選択基準	(1) 年齢18歳～50歳 (2) 体格指数(Body Mass Index、BMI)が18.5～<30.0 kg/m <sup>2</sup> (3) 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する男性及び女性 感冒に伴う症状は、8-item Jackson cold scaleで確認した。鼻汁、鼻閉、くしゃみ、咳嗽、倦怠感、咽頭痛、発熱／悪寒、頭痛の8項目について、0～3(0:なし、1:軽度、2:中等度、3:重度)で判定し、鼻汁及び／又は鼻閉については2又は3の判定であり、他に少なくとも1つの感冒症状を有することとした。感冒症状が消失した状態は、8-item Jackson cold scaleの判定でスコアが0であることとした。
試験方法	Cohort 1: 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態(Period 1)、感冒症状が消失した状態(Period 2) Cohort 2: 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態で鼻炎薬を併用(Period 1)  ＜投与方法＞ Cohort 1のPeriod 1では、感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態の被験者に治験薬を経鼻投与し、Period 2では感冒症状が消失して2日以上経過した後、被験者に治験薬を経鼻投与した。Period 1とPeriod 2の間は7日間以上空けた。 Cohort 2のPeriod 1では、感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態で被験者にオキシメタゾリン塩酸塩を含有する市販の鼻炎薬(Dristan <sup>®</sup> Long Lasting Nasal Mist 0.05%)を経鼻投与し、その2時間後に治験薬を経鼻投与した。 被験者は一晩絶食後、治験薬の単回投与を受けた。
評価項目	＜安全性＞ 有害事象、身体所見、鼻所見、前鼻鏡検査、臨床検査値、血糖値、バイタルサイン、12誘導心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票  ＜薬物動態・薬力学＞ 血漿中グルカゴン濃度:RIA法
解析計画	薬物動態: 血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの薬物動態パラメータを算出した。 薬力学: 血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの薬力学パラメータを算出した。



	安全性:有害事象の発現例数及び割合を要約した。
結果	<p>&lt;解析対象&gt; 1回以上の治験薬投与を受けた被験者36例を安全性解析対象とした。 治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者36例を薬物動態及び薬力学の解析対象とした。</p> <p>&lt;安全性&gt; <u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤3 mg投与で報告されたTEAE<sup>注1)</sup>の発現割合は、感冒被験者で100%(18/18例)、感冒症状が消失した被験者で94.1%(16/17例)、鼻炎薬併用の感冒被験者で100%(18/18例)であった。</li> <li>・治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、感冒被験者で100%(18/18例)、感冒症状が消失した被験者で88.2%(15/17例)、鼻炎薬併用の感冒被験者で100%(18/18例)であった。</li> <li>・感冒被験者で発現割合が20%以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、流涙増加66.7%(12/18例)、鼻漏55.6%(10/18例)、鼻そう痒症50.0%(9/18例)、悪心44.4%(8/18例)、眼充血38.9%(7/18例)、傾眠33.3%(6/18例)、鼻部不快感及びくしゃみが各27.8%(5/18例)、眼そう痒症、浮動性めまい及び頭痛が各22.2%(4/18例)であった。</li> <li>・感冒症状が消失した被験者で発現割合が20%以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、流涙増加及び眼充血が各41.2%(7/17例)、鼻漏及び浮動性めまいが各29.4%(5/17例)であった。</li> <li>・鼻炎薬併用の感冒被験者で発現割合が20%以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、鼻漏77.8%(14/18例)、流涙増加66.7%(12/18例)、鼻そう痒症61.1%(11/18例)、眼充血及び悪心が各38.9%(7/18例)、眼そう痒症、頭痛及び嘔吐が各27.8%(5/18例)、鼻閉、鼻部不快感及び浮動性めまいが各22.2%(4/18例)であった。</li> <li>・TEAEの重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度のTEAEは5例に7件[鼻漏3件(いずれも感冒被験者)、悪心2件(いずれも鼻炎薬併用の感冒被験者)、鼻閉1件(感冒被験者)、流涙増加1件(鼻炎薬併用の感冒被験者)]報告された。これらのTEAEはすべて、治験薬との因果関係が否定できないTEAEであった。</li> <li>・本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は認められなかった。</li> </ul> <p>注1) 治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象</p> <p><u>臨床検査値</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験中、2例の被験者で臨床的に意味のある臨床検査値の変化が認められ、そのうちCohort 1の1例がPeriod 2において白血球数増加及び好中球数増加が認められ、有害事象(白血球数増加)として報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象(白血球数増加)と判断された。</li> </ul>

<p><u>バイタルサイン、心電図</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 本試験中、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。</li></ul> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p>「VII. 10. (2) 感冒を有する成人での薬物動態[外国臨床薬理試験(IGBE試験)](外国人データ)」の項参照</p> <p>&lt;薬力学&gt;</p> <p>「VII. 10. (2) 感冒を有する成人での薬物動態[外国臨床薬理試験(IGBE試験)](外国人データ)」の項参照</p> <p>以上より、本剤3 mgの経鼻投与の忍容性は概して良好であった。また、本剤3 mgを経鼻投与したときの薬物動態及び薬力学に感冒症状及び鼻炎薬併用の影響はみられなかった。</p>
--

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査(小児)(実施予定)

目 的	低血糖時の救急処置として本剤を使用した患者を対象として、使用後1日以内に発現した有害事象及び治療の成否を収集する。
調 査 期 間	2020年10月～2025年7月(症例登録期間2020年10月～2023年9月)
調 査 対 象 集 団	本剤の初回処方時に17歳未満の糖尿病患者
調査予定症例数	本剤処方例として100例を登録する。なお、症例登録期間中は症例登録を継続する。
調 査 方 法	中央登録方式により実施する。初回登録後、半年ごとに本剤使用の有無を確認する。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

グルカゴン、グルカゴン(遺伝子組換え)

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

グルカゴンは肝臓のグルカゴン受容体に結合して活性化し、肝臓に蓄積されたグリコーゲンをグルコースに分解して血液中に放出させることにより血糖値を上昇させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

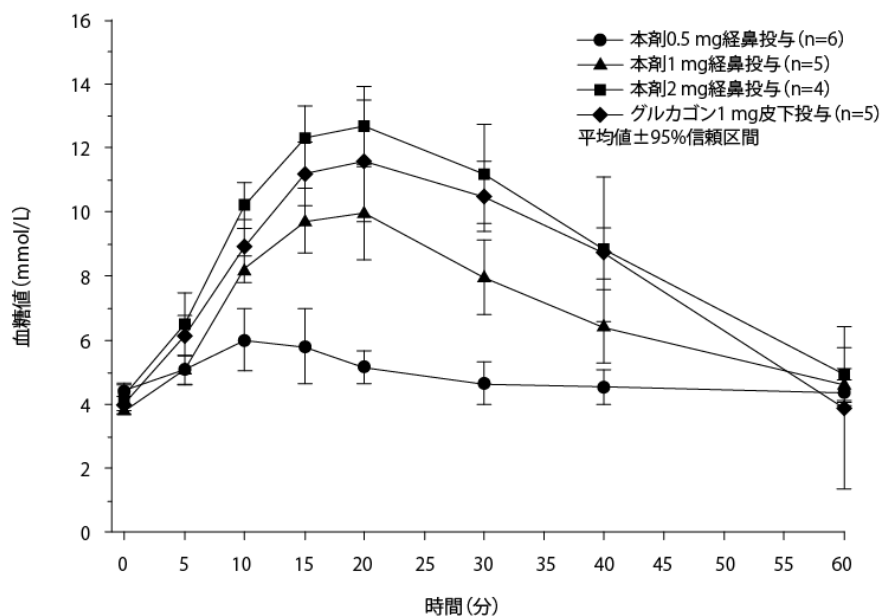
##### 1) 血糖上昇作用(イヌ)

###### 目的・方法

雄ビーグル犬に本剤を 0.5、1 及び 2 mg(グルカゴンとして)の用量で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、対照薬の注射用グルカゴン(遺伝子組み換え)1 mg を単回皮下投与した場合と比較した。

###### 結果

本剤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、本剤 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央値は、本剤 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。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。



イヌにグルカゴンを投与したときの血糖値の推移

(3) 作用発現時間・持続時間<sup>4)</sup>

1型糖尿病患者(33例)及び2型糖尿病患者(39例)の72例にクロスオーバー法により本剤3mgを経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mgを筋肉内投与した。本剤投与後10分までに血糖値(中央値)は約70mg/dLに達し、最大血糖値(平均値)は140mg/dLを超える値まで上昇した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者での薬物動態(日本人)

<単回投与試験(国内第 III 相臨床試験:IGBJ 試験)><sup>4)</sup>

1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者にクロスオーバー法により本剤(市販用製剤)3 mg 経鼻投与又はグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与で単回投与したときのグルカゴン(ベースラインからの変化量)の薬物動態は以下のとおりであった。

血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量は、投与後 15 分で  $C_{max}$  に達した。 $C_{max}$  は 9520 pg/mL (幾何平均値)であり、 $AUC(0-t_{last})$  は 4830 pg·hr/mL (幾何平均値)であった。消失半減期( $t_{1/2}$ )は 0.458 (0.129 – 1.42)時間[幾何平均値(最小値–最大値)]であった。

本剤又はグルカゴン注射剤投与後のベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの薬物動態パラメータ

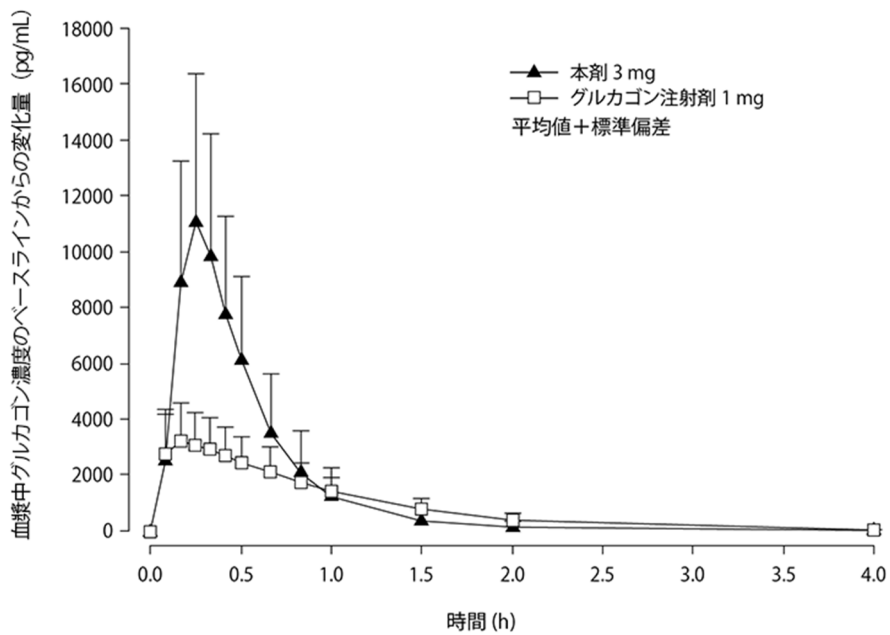
	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC$ (0- $t_{last}$ ) (pg·hr/mL)	$T_{max}$ <sup>注1)</sup> (min)	CL/F (L/hr)	V/F (L)	$t_{1/2}$ <sup>注2)</sup> (min)
本剤3 mg (71例)	9520 (103)	4830 (89)	30 (10, 40)	563 (46)	371 <sup>注3)</sup> (92)	27 <sup>注3)</sup> (8, 85)
グルカゴン 注射剤1 mg (68例)	3290 (37)	3240 (32)	10 (5, 40)	303 (31)	235 (43)	32 (14, 54)

幾何平均値(変動係数%)

注1) 中央値(範囲)

注2) 幾何平均値(範囲)

注3) 61例



本剤を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの  
血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移

(3) 中毒域  
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法  
ノンコンパートメント法により算出した。

(2) 吸収速度定数  
該当資料なし

(3) 消失速度定数  
該当資料なし

(4) クリアランス  
日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者 71 例を対象に、本剤 3 mg を経鼻投与で単回投与したとき、定常状態における見かけのクリアランス (CL/F) の幾何平均値は 563 L/hr であった<sup>4)</sup>。

(5) 分布容積

日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者 71 例を対象に、本剤 3 mg を経鼻投与で単回投与したとき、定常状態における見かけの分布容積(V/F)の幾何平均値は 371 L(N=61)であった<sup>4)</sup>。

(6) その他

該当しない

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

(日本人及び外国人データ)

母集団薬物動態解析には日本人成人患者を対象とした IGBJ 試験を含む 7 試験から得られた薬物動態データを用いた。クリアランス及び分布容積に体重の影響を入れた後、年齢、性別、民族及び糖尿病型は統計学的に有意な共変量として特定されなかった。日本人成人患者を対象とした IGBJ 試験の吸収速度定数は外国人成人患者を対象とした IGBI 試験と同様であり、グルカゴン注射剤投与に対する本剤投与のグルカゴンの相対的バイオアベイラビリティは 28%高かった。

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

グルカゴンはヒト胎盤を通過しないことが報告されている<sup>9)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし



- (6) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

## 6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
グルカゴン<sup>®</sup>は肝臓、腎臓及び血漿で分解されることが知られている。
- (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率  
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当しない
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率  
該当しない

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 小児 1 型糖尿病患者での薬物動態[外国臨床薬理試験(IGBB 試験)](外国人データ)<sup>5, 6)</sup>

4 歳以上 17 歳未満の小児 1 型糖尿病患者に本剤(治験用製剤)3 mg を経鼻投与又はグルカゴン注射剤を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量に基づく薬物動態は以下のとおりであった。

小児患者におけるベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> 注1) (pg/mL)	AUC(0-t <sub>last</sub> )注1) (pg·hr/mL)	T <sub>max</sub> 注2) (min)	t <sub>1/2</sub> 注2)、注3) (min)
4歳以上 8歳未満	本剤3 mg (12例)	3960 (62)	2470 (58)	17 (10, 60)	31 (15, 79)
	グルカゴン注射剤1 mg注4) (6例)	6290 (33)	4080 (51)	17 (5, 30)	20 (14, 23)
8歳以上 12歳未満	本剤3 mg (12例)	5660 (37)	2940 (35)	15 (10, 30)	21 (13, 35)
	グルカゴン注射剤1 mg (6例)	4740 (65)	3640 (57)	17 (5, 30)	33 (20, 57)
12歳以上 17歳未満	本剤3 mg (12例)	3100 (74)	2000 (66)	20 (15, 30)	24 (13, 42)
	グルカゴン注射剤1 mg (12例)	4280 (88)	3110 (92)	17 (5, 30)	38 (14, 58)

注1) 平均値(変動係数%)

注2) 中央値(範囲)

注3) グルカゴン濃度の実測値で算出した。

注4) 体重25 kg以上の場合1 mg、体重25 kg未満の場合は0.5 mg

### <参考>

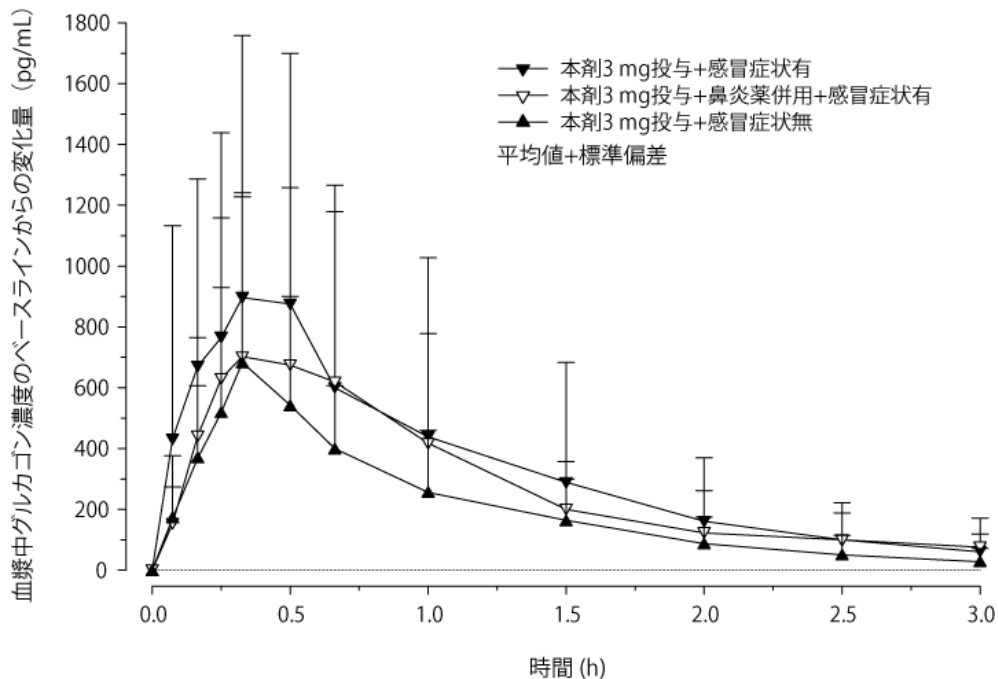
#### シミュレーションによる日本人小児及び青年糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の推定

日本人小児及び青年糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施していないが、各臨床試験から得られた血漿中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度のデータを用いて、母集団薬物動態モデルを構築し、日本人小児及び青年糖尿病患者に本剤(市販用製剤)3 mg を経鼻投与又はグルカゴン注射剤1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度を推定した。その結果、いずれの年齢層でも C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> はグルカゴン注射剤筋肉内投与時に比較して本剤経鼻投与時に高値を示したが、BG<sub>max</sub> は本剤経鼻投与時とグルカゴン注射剤筋肉内投与時で同様であった。

### (2) 感冒を有する成人での薬物動態[外国臨床薬理試験(IGBE 試験)](外国人データ)<sup>7, 8)</sup>

感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有し、他に少なくとも一つの感冒症状を有する、感冒に伴う症状以外は健康な成人被験者 36 例を対象に、本剤(治験用製剤)3 mg を経鼻投与したときの薬力学及び薬物動態に対する感冒及び鼻炎薬併用の影響を検討した。

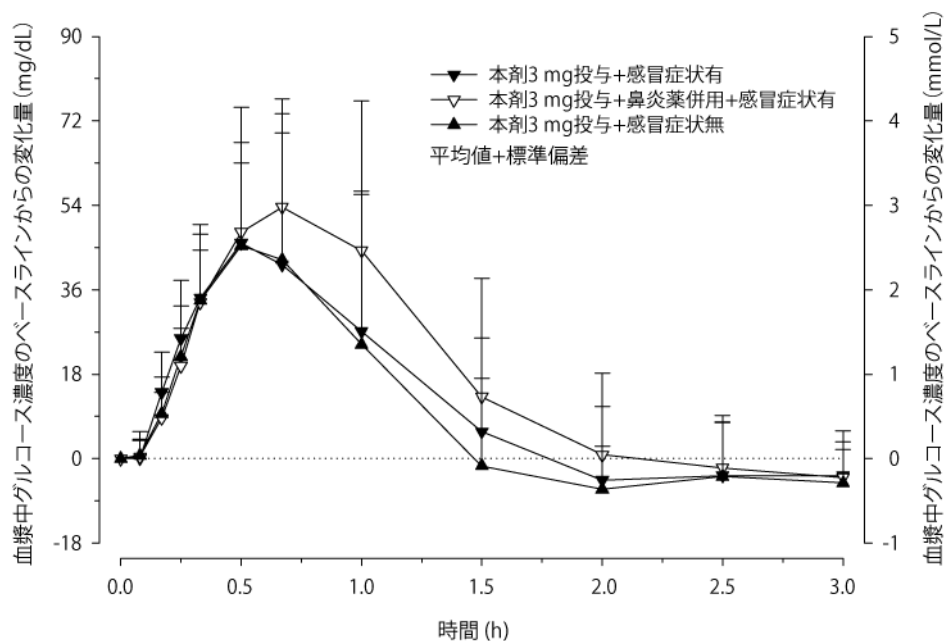
感冒症状を有する状態での本剤 3 mg 投与のグルカゴンの曝露量[AUC(0-t<sub>last</sub>)及び C<sub>max</sub>]は、感冒症状が消失した状態、又は鼻炎薬併用下で投与した場合の値と比べて高かった。しかし、これらの投与条件によるグルカゴン曝露量の差は統計学的に有意ではなかった。各投与条件で本剤 3 mg 投与の T<sub>max</sub> は同様であった。



血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移

各投与条件において、本剤 3 mg 投与 5 分後から血漿中グルコース濃度が上昇し始める被験者がみられたことから、感冒症状及び鼻炎薬併用はグルコース濃度上昇作用に対して影響を及ぼさないことが示された。

$\Delta BG_{max}$  (平均値) は、感冒症状を有する被験者では 52.2 mg/dL、感冒症状が消失した被験者では 48.6 mg/dL、感冒症状ありで鼻炎薬を併用した被験者では 61.2 mg/dL であったが、投与後 3 時間までの各測定時点における血漿中グルコース濃度に顕著な差は認められなかった。



血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移

薬物動態及び薬力学パラメータ

治験薬 (N <sub>PK</sub> /N <sub>PD</sub> )	ベースラインからの変化量に基づく グルカゴンの薬物動態パラメータ			グルコースの薬力学パラメータ		
	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (pg/mL)	AUC(0-t <sub>last</sub> ) <sup>a</sup> (pg·h/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hours)	BG <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/dL)	ΔBG <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/dL)	T <sub>BGmax</sub> <sup>a</sup> (hours)
本剤3 mg投与 +感冒症状有 (18/18)	1150 [87]	1040 [98]	0.3 (0.08, 1.50)	144 [23]	52.2 [54]	0.5 (0.25, 1.00)
本剤3 mg投与 +感冒症状有 +鼻炎薬併用 (18/18)	812 [74]	868 [72]	0.3 (0.17, 1.00)	158 [18]	61.2 [41]	0.7 (0.33, 1.00)
本剤3 mg投与 +感冒症状無 (17/17)	746 [74]	632 [63]	0.3 (0.25, 0.67)	139 [19]	48.6 [50]	0.6 (0.33, 1.00)

N<sub>PK</sub>: 薬物動態の解析対象例数、N<sub>PD</sub>: 薬力学の解析対象例数

a C<sub>max</sub>、BG<sub>max</sub>、ΔBG<sub>max</sub>、AUC(0-t<sub>last</sub>)は平均値[変動係数%]、T<sub>max</sub>、T<sub>BGmax</sub>は中央値  
(最小値, 最大値)

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 褐色細胞腫の患者 [カテコールアミンの遊離を刺激して、急激な血圧の上昇を招くおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 褐色細胞腫はアドレナリン及びノルアドレナリンなどのカテコールアミンを産生・放出し、高血圧をはじめとする種々の症状を呈する。グルカゴンの薬理作用の 1 つとしてカテコールアミンの分泌を刺激・促進する作用があるため、グルカゴン投与により高血圧を増悪させる危険性があることから設定した。
- 2.2 一般に過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 患者及びその看護者(家族等)が対処できるように、投与方法及び保管方法について十分指導すること。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させること。[14.1.1、14.1.2 参照]

8.2 低血糖を生じた患者に本剤を投与しても、意識レベルの低下等の低血糖症状が改善しない場合は、直ちに、ブドウ糖等を静脈内投与するなど適切な処置を行うこと。本剤の繰り返し投与によるグルコース濃度上昇作用の増大は認められていない<sup>10)</sup>ため、本剤又は他のグルカゴン製剤の追加投与は行わないこと。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい。[16.8.1、17.1.1 参照]

8.3 本剤投与で意識レベルが一時回復しても、低血糖の再発や遷延により、めまい、ふらつき、意識障害を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作するには注意させること。

(解説)

- 8.1 患者及びその看護者(家族等)が低血糖に対し、適切に対処できるよう十分指導することが重要であることから設定した。
- 8.2 低血糖時の対応について、同種同効薬の使用上の注意及び糖尿病治療ガイドを参考に設定した。また、本剤の投与で意識レベルの低下等の低血糖症状が改善しない場合、本剤を追加投与しても更なる有効性は

期待できず、ブドウ糖の静脈内注射等の処置が必要であることから注意喚起を設定した。

- 8.3 本剤投与により、意識レベルが一時回復しても、低血糖の再発や遷延で意識障害が再び出現するおそれがあるため、注意喚起が必要と考えた。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 インスリノーマの患者

本剤投与後に低血糖症状が認められた場合はブドウ糖の経口投与又は静脈内投与を行うこと。本剤の投与により、一旦、血糖値が上昇した後、直接又は間接的(血糖上昇に対する反応性)に過度なインスリン分泌を促し低血糖を起こすおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 インスリノーマはインスリンの異常な分泌とそれに伴う低血糖を呈する。そのような患者にグルカゴンを投与すると、グルカゴンのインスリン分泌刺激作用によりインスリンの放出を促進し、低血糖を増悪させるおそれがあることから設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。グルカゴンはヒト胎盤を通過しないことが報告されている<sup>9)</sup>。

(解説)

- 9.5 本剤の非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であることから、企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]の記載を参考に設定した。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。グルカゴンがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。グルカゴンはペプチドであり、未変化体のまま消化管から吸収される

ことはない。したがって、授乳により乳児がグルカゴンを経口摂取したとしても影響が生じる可能性は低いと考えられる。

(解説)

9.6 本剤の乳汁生成への影響及び乳汁中への移行を検討した試験及び授乳婦への臨床使用経験がなく、授乳中の投与に関する安全性が確立していない。グルカゴンを経口摂取した場合、吸収される前に消化管で分解され、活性を失うことが知られている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験及び 4 歳未満の小児等を対象とした国内外臨床試験は実施していない。  
[17.1.2 参照]

(解説)

9.7 小児等を対象とした国内臨床試験及び 4 歳未満の小児等を対象とした国内外臨床試験を実施しておらず、これらの小児における安全性情報が不足していることから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 ビソプロロールフマル酸塩 カルベジロール アテノロール等 [13.2 参照]	脈拍数の一時的な増加及び血圧の一時的な上昇が起こることがある。	β遮断剤の薬理作用が、グルカゴンのカテコールアミン分泌刺激に伴う臨床症状発現に影響する可能性がある。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強することがある。	機序は不明である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

(解説)

11.1.1 グルカゴン注でアレルギー反応が報告されているため、アレルギー反応に対する注意を設定した。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
眼		流涙増加、 眼そう痒症	眼充血	
消化器	悪心、嘔吐			
臨床検査		収縮期血圧上昇、 拡張期血圧上昇	心拍数増加	
精神神経系	頭痛			
呼吸器		上気道刺激症状(鼻 部不快感、鼻閉、鼻 痛、鼻漏等)		
皮膚			そう痒症	
その他				味覚異常

(解説)

11.2 糖尿病患者を対象とした IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験を併合したデータ並びに本剤の CCDS に基づいて記載した。

#### ◆副作用頻度一覧表等

承認時まで国内で実施された日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(IGBJ 試験)及び、海外で実施された 1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相臨床試験(IGBI 試験)、1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(IGBC 試験)の安全性評価対象症例において認められた副作用につき記載した。なお、IGBJ 試験、IGBI 試験、IGBC 試験の併合集団は計 224 例であり、副作用は 83 例(37.1%)に報告された。



国内外第Ⅲ相臨床試験(IGBJ/IGBI/IGBC試験)での副作用発現割合一覧表

(IGBJ試験、IGBI試験、IGBC試験の併合集団)

器官別大分類 基本語(MedDRA ver18.1)	IGBJ試験 本剤群(N=71)	IGBI試験 本剤群(N=70)	IGBC試験 本剤群(N=83)	合計 本剤群(N=224)
有害事象発現例数(%)	12(16.9)	30(42.9)	41(49.4)	83(37.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>4(5.6)</b>	<b>23(32.9)</b>	<b>28(33.7)</b>	<b>55(24.6)</b>
悪心	4(5.6)	22(31.4)	17(20.5)	43(19.2)
嘔吐	2(2.8)	10(14.3)	13(15.7)	25(11.2)
腹部不快感	0(0.0)	1(1.4)	1(1.2)	2(0.9)
歯痛	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
<b>神経系障害</b>	<b>1(1.4)</b>	<b>10(14.3)</b>	<b>18(21.7)</b>	<b>29(12.9)</b>
頭痛	1(1.4)	10(14.3)	16(19.3)	27(12.1)
頭部不快感	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	2(0.9)
傾眠	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	2(0.9)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>6(8.5)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>15(18.1)</b>	<b>21(9.4)</b>
鼻部不快感	0(0.0)	0(0.0)	8(9.6)	8(3.6)
鼻閉	1(1.4)	0(0.0)	6(7.2)	7(3.1)
鼻痛	6(8.5)	0(0.0)	0(0.0)	6(2.7)
鼻漏	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	2(0.9)
鼻浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.4)
鼻そう痒症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
口腔咽頭痛	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
上気道咳症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.4)
<b>眼障害</b>	<b>1(1.4)</b>	<b>2(2.9)</b>	<b>8(9.6)</b>	<b>11(4.9)</b>
流涙増加	1(1.4)	0(0.0)	7(8.4)	8(3.6)
眼痛	1(1.4)	1(1.4)	1(1.2)	3(1.3)
眼そう痒症	1(1.4)	0(0.0)	2(2.4)	3(1.3)
眼部不快感	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	1(0.4)
眼充血	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.4)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>6(7.2)</b>	<b>6(2.7)</b>
疲労	0(0.0)	0(0.0)	5(6.0)	5(2.2)
顔面痛	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	2(0.9)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>2(2.8)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>2(2.4)</b>	<b>4(1.8)</b>
耳痛	2(2.8)	0(0.0)	2(2.4)	4(1.8)
<b>臨床検査</b>	<b>4(5.6)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>4(1.8)</b>
血圧上昇	4(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	4(1.8)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>1(1.4)</b>	<b>3(3.6)</b>	<b>4(1.8)</b>
多汗症	0(0.0)	1(1.4)	1(1.2)	2(0.9)
そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	2(0.9)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>1(1.2)</b>	<b>1(0.4)</b>
高血糖	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.4)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>1(1.2)</b>	<b>1(0.4)</b>
頸部痛	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.4)
<b>精神障害</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>1(1.2)</b>	<b>1(0.4)</b>
不安	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.4)
錯乱状態	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(0.4)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

過量に投与された場合は、悪心、嘔吐、消化管運動抑制、血圧上昇、脈拍数増加及び血清カリウム低下が起こる可能性がある。

#### 13.2 処置

急激な血圧上昇が認められた場合は、適切な血圧降下処置を行うこと。ただし、β遮断剤の投与は避けること。[10.2 参照]

(解説)

グルカゴンの過量投与により有害事象が強く発現する可能性があるため、CCDSに基づいて設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者又は看護者(家族等)に添付の取扱説明書にしたがって、使用方法を指導すること。[8.1 参照]

14.1.2 本剤は防湿のため黄色の容器に包装されているので、投与直前に包装用フィルムを開封すること。[8.1 参照]

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用すること。

14.2.2 本剤は1回使用の製剤であり、使用後は容器と噴霧器を廃棄すること。

(解説)

14. 本剤を適切に使用できるように、以下のとおり各項目を設定した。

14.1 患者への指導事項として、本剤の使用法の指導及び保管方法について記載した。

14.2 本剤の投与経路及び本剤は単回の使用に限ることを明記した。

## 12. その他の注意

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) *In vitro* hERG 試験

本剤は、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、実施しなかった。

##### 2) 反復経鼻投与毒性試験(イヌ)

イヌの心血管系(心拍数及び心電図)に対する本剤の影響の有無を、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。

イヌにプラセボ対照[本剤の高用量群と同程度の用量のドデシルホスホコリン(DPC)及びβ-シクロデキストリン(β-CD)を含む粉末]、生理食塩液又は本剤(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。プラセボ対照及び本剤の投与には、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、心臓の電氣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本剤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。プラセボ対照及び本剤の投与直後に、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、本剤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。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施していない。

ラット及びイヌを用いた 28 日間反復経鼻投与毒性試験の初回投与時の成績に基づくと、本剤を経鼻投与時のグルカゴンとしての概略の致死量は、ラットで>0.2 mg/匹、イヌで>4 mg/匹であった。

(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)

動物種/系統 性別及び動物数	投与 経路	投与期間	グルカゴン 投与量 (mg/匹/日)	特記すべき所見
ラット/Sprague Dawley (雌雄各10/群)	経鼻	1日1回、28日間	0 <sup>a</sup> 0 <sup>b</sup> 0.1 <sup>c</sup> 0.2 <sup>d</sup>	・全身性の標的器官毒性に関する NOAEL: 0.2 mgグルカゴン/匹/日 ・高用量 (0.2 mgグルカゴン/匹/ 日) で鼻腔局所における組織変 化
ビーグル犬 (雌雄各3/群)	経鼻	1日1回、28日間	0 <sup>e</sup> 0 <sup>f</sup> 2 <sup>g</sup> 4 <sup>h</sup>	・全身性の標的器官毒性に関する NOAEL: 4 mgグルカゴン/匹/日 ・経鼻投与直後に多くのイヌで一 過性の流涎及びくしゃみが発現 ・グルカゴンの投与及び用量増加 に伴い鼻腔に軽微から中等度の 嗅上皮萎縮/変性

NOAEL: 無毒性量

- a プラセボ対照粉末を 100 mM 酢酸に溶解し、16  $\mu$ L/鼻腔/日 (32  $\mu$ L/匹/日) の液量で両鼻腔に投与した。
- b リン酸緩衝生理食塩液を 16  $\mu$ L/鼻腔/日 (32  $\mu$ L/匹/日) の液量で両鼻腔に投与した。
- c グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして 0.1 mg/匹/日) を 100 mM 酢酸に溶解し、8  $\mu$ L/鼻腔/日 (16  $\mu$ L/匹/日) の液量で両鼻腔に投与した。
- d グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして 0.2 mg/匹/日) を 100 mM 酢酸に溶解し、16  $\mu$ L/鼻腔/日 (32  $\mu$ L/匹/日) の液量で両鼻腔に投与した。
- e プラセボ対照 (粉末)
- f 生理食塩液
- g グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして 2 mg/匹/日)
- h グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして 4 mg/匹/日)

(3) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

本剤は低血糖時の救急処置を目的として単回使用される製剤であるため、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験(ラット、イヌ、ウサギ)

本剤の鼻腔における局所刺激性について、ラット及びイヌを用いた本剤の 28 日間反復経鼻投与毒性試験で評価した。(「IX. 2.(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)」の項参照)

また、ウサギに本剤を単回点眼投与したときの局所刺激性を評価した。(「IX. 2.(7) その他の特殊毒性」の項参照)

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 不純物安全性確認試験(ラット)

Sprague Dawley ラットに本剤(不純物を高濃度で含む強制劣化品、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、不純物の安全性を評価した結果、投与に関連する所見は見られなかった。

### 2) 変異原性不純物

グルカゴンはペプチドであることから不純物の変異原性評価は必要とされない。

### 3) 眼刺激性試験(ウサギ)

本剤は、ヒトに点鼻容器を用いて投与する際に、眼に対する予想外の曝露が生じる可能性があることから、雄ニュージージーランドホホワイトウサギを用いて本剤の眼刺激性を評価した。本剤は、点鼻容器を用いて単回点眼投与した。

一般状態所見として、本剤投与眼(左眼)又はその周囲に、透明分泌物、結膜の赤色化、部分閉眼あるいは眼窩周囲の硬化性腫脹が発現した。

投与後の眼の観察時点(1、24、48 及び 72 時間後)すべてにおいて、全例で本剤投与眼にごく軽度な所見(結膜及び瞬膜の赤色化及び浮腫)が発現した。上記の病変は、眼に固形粉末が存在する状態で眼瞼が動くことによる物理的な刺激性に起因すると考えられた。

剖検では、眼及び眼瞼において本剤に関連する肉眼変化はなかった。

### 4) 単回気管内噴霧投与試験(ラット)

本剤の予定臨床投与経路は経鼻であるが、経鼻投与後に製剤中に含まれる少量の小粒子が肺に送達される可能性がある。したがって、本試験では気管内噴霧投与により製剤が肺に送達されたときの毒性を評価した。

麻酔した Sprague Dawley ラットに気管内粉末噴霧器(Penn-Century®社製)を用いて、空気(プラセボ)又は本剤(グルカゴンとして 0.05 mg)を単回気管内噴霧投与した。

生死、一般状態、体重及び摂餌量を評価した。主試験群は投与翌日に、回復群は投与 14 日後に安楽死させ、器官重量測定及び全例の呼吸器組織について病理組織学的検査を実施した。

麻酔から回復後の一般状態並びに体重、摂餌量及び器官重量に、投与に関連する影響はなかった。剖検及び病理組織学的検査において、本剤投与に関連する所見はなかった。手技に関連する所見又は背景所見として、剖検及び病理組織学的検査において、対照群及び本剤投与群のいずれにも肺に暗色領域並びに軽微な組織球症及び肺泡出血がみられた。

### 5) 光毒性

本剤の有効成分であるグルカゴンはペプチドであるため、光毒性試験は実施していない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤:バクスマー<sup>®</sup>点鼻粉末剤 3 mg

劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:グルカゴン

劇薬

### 2. 有効期間

24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材

低血糖時の救急処置のために～バクスマー<sup>®</sup>点鼻粉末剤使用の手びき～(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 備考」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:グルカゴン注射用 1 単位「イトウ」

グルカゴン注射用 1 単位「F」

グルカゴンGノボ注射用 1 mg

同効薬:なし

### 7. 国際誕生年月日

2019 年 7 月 24 日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2020年3月25日	30200AMX00440000	2020年8月26日	2020年10月2日

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

6年：2020年3月25日～2026年3月24日

**12. 投薬期間制限に関する情報**

該当しない

**13. 各種コード**

厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
2492700R1022	2492700R1022	1279641010101	622796401

**14. 保険給付上の注意**

本製剤を1回2瓶以上処方する場合は、複数必要と判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。  
(令和2年8月25日付け保医発0825第1号厚生労働省保険局医療課長通知)

## XI. 文献

### 1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) International Hypoglycaemia Study Group: Diabetes Care, 38(8):1583-1591(2015)	(26207052)	(HMN30681)
2) 日本糖尿病学会 編・著, 糖尿病診療ガイドライン 2019, 334, (2019)		
3) 社内資料:成人 1 型糖尿病患者を対象とした外国第 II 相単回投与試験(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.8)		
4) Matsuhisa, M. et al.: Diabetes Obes Metab., 22(7):1167-1175(2020)	(32115879)	(HMN30695)
5) 社内資料:小児 1 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相臨床試験(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.7)		
6) Sherr, JL. et al.: Diabetes Care., 39(4):555-562(2016)	(26884472)	(HMN30684)
7) 社内資料:感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する男性及び女性を対象とした外国第 I 相試験(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2)		
8) Guzman, CB. et al.: Diabetes Obes Metab., 20(3):646-653(2018)	(29053231)	(HMN30685)
9) Moore, WM. et al.: Clin Sci Mol Med., 46(1):125-129(1974)	(4811865)	(HMN30686)
10) 社内資料:成人 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした外国第 I 相試験(2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3)		

### 2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 【効能又は効果】

低血糖時の救急処置

#### 【用法及び用量】

通常、グルカゴンとして1回3 mgを鼻腔内に投与する。

外国における承認状況(2020年9月)

国名	米国
販売名	BAQSIMI
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	2019年7月
剤形	点鼻粉末
含量	1点鼻容器中グルカゴン3 mgを含む。
効能又は効果	本剤は、4歳以上の糖尿病患者の重症低血糖の治療に適用される。
用法及び用量	本剤は鼻腔内使用専用である。推奨用量は1回3 mgで、鼻腔内デバイスを1つの鼻孔に1回作動させる。
国名	欧州
販売名	BAQSIMI
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	2019年12月
剤形	点鼻粉末
含量	1点鼻容器中グルカゴン3 mgを含む。
効能又は効果	本剤は、成人、青年及び4歳以上の小児の糖尿病患者の重症低血糖の治療に適用される。
用法及び用量	推奨用量は1回3 mgで、1つの鼻孔に投与する。

### 2. 海外における臨床支援情報

<妊婦に関する海外情報>

日本における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

オーストラリアにおいては未承認のためオーストラリア分類は設定されていない。なお、米国食品医薬品局(FDA)では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類(A/B/C/D/Xの表記:旧カテゴリー一)の表記を終了した。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。グルカゴンはヒト胎盤を通過しないことが報告されている<sup>9)</sup>。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。グルカゴンがヒト乳汁

中へ移行するかどうかは不明である。グルカゴンはペプチドであり、未変化体のまま消化管から吸収されることはない。したがって、授乳により乳児がグルカゴンを経口摂取したとしても影響が生じる可能性は低いと考えられる。

なお、米国添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年7月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u> Available data from case reports and a small number of observational studies with glucagon use in pregnant women over decades of use have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Multiple small studies have demonstrated a lack of transfer of pancreatic glucagon across the human placental barrier during early gestation. In a rat reproduction study, no embryofetal toxicity was observed with glucagon administered by injection during the period of organogenesis at doses representing up to 40 times the human dose, based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>) (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i> In pregnant rats given animal sourced glucagon twice-daily by injection at doses up to 2 mg/kg (up to 40 times the human dose based on body surface area extrapolation, mg/m<sup>2</sup>) during the period of organogenesis, there was no evidence of increased malformations or embryofetal lethality.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u> There is no information available on the presence of glucagon in human or animal milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. However, glucagon is a peptide and would be expected to be broken down to its constituent amino acids in the infant's digestive tract and is therefore, unlikely to cause harm to an exposed infant.</p>

米国の添付文書(2020/2/20 アクセス)

#### <小児等への投与に関する情報>

日本における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験及び 4 歳未満の小児等を対象とした国内外臨床試験は実施していない。

[「V.5.(5) 1<外国第 III 相試験(IGBB 試験)>(外国人)」の項参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年7月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of BAQSIMI for the treatment of severe hypoglycemia in patients with diabetes have been established in pediatric patients ages 4 years and above. Use of BAQSIMI for this indication is supported by evidence from a study in 48 pediatric patients from 4 to &lt;17 years of age with type 1 diabetes mellitus. [<i>see Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of BAQSIMI have not been established in pediatric patients younger than 4 years of age.</p>

米国の添付文書(2020/2/20 アクセス)

## XIII. 備考

### その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー株式会社

医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：[www.lillymedical.jp](http://www.lillymedical.jp)

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォーム、患者向け資材（低血糖時の救急処置のために～バクスマー<sup>®</sup>点鼻粉末剤使用の手びき～）の他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載

