

審議結果報告書

令和 2 年 2 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] バクスミー点鼻粉末剤3 mg
[一 般 名] グルカゴン
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 1 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和2年1月7日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] バクスミー点鼻粉末剤 3 mg
[一般名] グルカゴン
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成31年3月29日
[剤形・含量] 1噴霧中にグルカゴン 3 mg を含有する点鼻粉末剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の低血糖時の救急処置に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

[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。

審査報告(1)

令和元年11月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] バクスミー点鼻パウダー3mg
[一般名] グルカゴン
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成31年3月29日
[剤形・含量] 1噴霧中にグルカゴン3mgを含有する点鼻粉末剤

- [申請時の効能・効果] 低血糖時の救急処置
[申請時の用法・用量] 通常、グルカゴンとして1回3mgを鼻腔内に投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	37
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	37

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 製剤の粒子径分布の管理について

機構は、製剤粉末の粒子径分布について、開発初期の製剤では単峰性を示したが、申請製剤等では■■■■を示し、当該粒子径分布の違いが製剤間のPKプロファイル(C_{max})の違いに影響している可能性があることを踏まえ、粒子径分布の一貫性を担保するための管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の処方は、開発初期の臨床試験に用いた製剤から申請製剤までいずれも同一であるが、開発中に■■■■の■■■■工程(■■■■、■■■■及び■■■■工程)を変更したことにより、各製剤で粒子径分布に差が生じ、開発初期の臨床試験(IGBC試験)に比較して申請製剤を用いた試験(IGBI試験)で C_{max} が高いことに影響した可能性がある。実生産の製造方法では、■■■■の■■■■は、■■■■により■■■■し、■■■■は、■■■■により■■■■される。目標とする■■■■、粒子径分布が得られるよう、工程パラメータの許容範囲等を検討し、管理している。また、■■■■の■■■■における粒子径分布について、安定性試験で経時的な変化は認められなかったことから、■■■■の■■■■の製剤に対して■■■■の粒子径分布を製造工程中で管理する。以上より、実生産の製造工程における粒子径分布の恒常性は保証されていると考える。

機構は、■■■■工程における工程パラメータの管理も含め、申請者が提案する管理戦略により、粒子径分布の恒常性は適切に管理されていると判断した(製剤粉末の粒子径分布の違いが本剤の薬物動態に及ぼす影響については、「6.R.1 本剤経鼻投与時の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について」の項を参照)。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、いずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤であるDPC、及び経鼻投与において使用前例のない新添加剤である β -CDが含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

β -CDは医薬品添加物規格適合品である。 β -CD及びDPCについて、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

β -CD及びDPCについて、ラット及びイヌを用いた28日間反復経鼻投与毒性試験で使用されたプラセボ群の構成成分として、局所及び全身毒性が評価された(「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照)。 β -CD及びDPCによると考えられる毒性所見は認められなかった。 β -CDはシクロデキストリン類の一種であり、シクロデキストリンは米国、欧州及び日本で長年にわたり食品添加剤及び医薬品添加剤として広く利用されている。DPCについて、遺伝毒性試験は陰性であり、生殖発生毒性試験の結果、特段の懸念は認められなかった。DPCは細胞膜に認められる天然のリン脂質と類似の構造を有しており、その構

成要素は生体構成成分であるリン脂質やレシチンとしてほ乳類細胞膜に広範に存在する（Introduction to Biological Membranes. New York: John Wiley & Sons; 1988:10-50）ため、DPC 投与により重篤な有害作用が生じる可能性は低いと考えられる。また、細胞を用いた検討により、DPC による吸収促進作用は、細胞間のタイトジャンクションを一過性に調整し細胞間透過性を増加させることによるものであり、細胞間透過性への影響、細胞毒性及び細胞膜に対する非特異的な傷害を生じることが報告されている（J Pharm Sci 1999; 88: 1161-68）。

機構は、以下のように考える。β-CD 及び DPC について、適切な毒性学的評価が行われており、本剤の用法・用量の範囲内においては、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと判断した。しかしながら、本剤はヒトでは単回投与されることを踏まえて、毒性試験においては 28 日間を超えて投与された場合の安全性は評価されていない。したがって、使用期間を限定しない製剤へ当該添加剤が使用された場合の安全性は担保されないことから、一般的な使用前例としては取り扱わないことが妥当であると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo* においてイヌを用いたグルカゴンの血糖上昇作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が反復投与毒性試験において評価された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 イヌにおける血糖上昇作用（CTD4.2.1.1.1）

雄性イヌ（12 例）にグルカゴン点鼻剤（0.5、1 及び 2 mg）を単回経鼻投与、又はグルカゴン注射剤 1 mg を単回皮下投与し、投与前～投与 60 分後までの血糖値が測定された¹⁾。その結果、グルカゴン点鼻剤 0.5、1、2 mg 及びグルカゴン注射剤 1 mg 投与では、ベースラインの血糖値（中央値、以下同様）は、それぞれ 4.35、3.70、4.35 及び 4.10 mmol/L であり、投与 12.5 又は 20 分後において血糖値は最高値である 6.65、9.60、13.1 及び 11.4 mmol/L を示し、いずれも一過性の血糖値の上昇が認められた。

3.2 安全性薬理試験

グルカゴン点鼻剤の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 4 のとおりであり、反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）において評価された。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 (mg/kg)	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 ・ 心血管系 ・ 呼吸系	イヌ（ビーグル） （雌雄 3～5 例/群）	一般状態、心拍数、心電図	0 ^{a)} 、0.2 ^{b)} 、0.4 ^{c)}	経鼻	中枢神経系、心血管系、呼吸系への影響なし	4.2.3.2.3

a) 生理食塩液群及びプラセボ群（DPC 6 mg 及び β-CD 34 mg）の 2 群で試験が実施された。

b) グルカゴン点鼻剤（グルカゴン 2 mg、DPC ■mg、β-CD ■mg）を投与

c) グルカゴン点鼻剤（グルカゴン 4 mg、DPC 4 mg、β-CD 32 mg）を投与

¹⁾ 雄性イヌ 12 例のうち 6 例にはグルカゴン点鼻剤 0.5 mg 又はグルカゴン注射剤、他の 6 例にはグルカゴン点鼻剤 1 又は 2 mg をそれぞれ一定の wash-out 期間を設けてクロスオーバー法にて投与された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本剤の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、ヒトグルカゴンとアミノ酸配列が同一の化学合成されたグルカゴンであり、ヒトグルカゴンと同様に肝臓のグルカゴン受容体を活性化して、肝臓に貯蔵されたグリコーゲンを分解し、肝臓からのグルコース放出を亢進することで血糖値を上昇させることが期待される。イヌを用いた効力を裏付ける試験においてグルカゴン点鼻剤の経鼻投与によって血糖値の上昇が認められたことから、ヒトにおいても低血糖時の救急処置における本剤の有効性が期待されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

イヌにグルカゴンを単回経鼻投与又は単回皮下投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びイヌを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、グルカゴンを反復投与したときの薬物動態が検討された。血清中グルカゴン濃度の測定には、RIA法が用いられ、定量下限はラット及びイヌでいずれも 200 pg/mL であった。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.1.1.1)

雄性イヌにグルカゴン点鼻剤を単回経鼻投与、又はグルカゴン注射剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表5のとおりであった。

表5 グルカゴン点鼻剤を単回経鼻投与、又はグルカゴン注射剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-inf} (pg·min/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)	CL/F (mL/min)	V _d /F (mL)
イヌ	経鼻	0.5 mg	6	887±253	7465, 33667 ^{a)}	14.2±9.17	10.9, 301 ^{a)}	66975, 14851 ^{a)}	1052694, 6443246 ^{a)}
		1 mg	5	3915±832	115928±29286 ^{b)}	10.0±0	19.4±1.40 ^{b)}	10101±2023 ^{b)}	290015±74107 ^{b)}
		2 mg	4	7422±1345	197474±38727	10.0±0	15.4±1.09	11613±2650	250590±46395
	皮下	1 mg	5	19027±3250	715166±92418	19±1	21.8±2.68	1494±188	44596±3245

平均値±標準誤差、3例未満の場合は個々の値

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-inf}: 無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけのクリアランス、V_d/F: 見かけの分布容積

a) 2例、b) 4例

4.2 分布

分布に関する試験は実施されていない。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出されたグルカゴンに関する非臨床薬物動態試験成績からは、投与経路を経鼻とすることに関する特段の懸念は認められないと判断するが、本剤の薬物動態については、ヒトでの試験成績も踏まえて引き続き検討する（「6 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項を参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

グルカゴンを用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性試験、眼刺激性試験、気管内噴霧投与試験）が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

イヌを用いたグルカゴンの粉末拡散試験が実施された（表 6）。本試験においては病理組織学的検査で鼻腔における軽微な炎症及び好塩基性物質の軽微な蓄積が認められたが、イヌを用いた 28 日間反復経鼻投与毒性試験で認められた、嗅上皮の萎縮/変性は認められなかった。グルカゴンの概略の致死量はラット及びイヌを用いた 28 日間反復経鼻投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）の初回投与時の成績に基づき、ラットで 0.8 mg/kg 超及びイヌで 0.4 mg/kg 超と判断されている。

表 6 単回投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	本薬の用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌イヌ (ビーグル)	経鼻	0.2 ^{a)}	鼻腔における軽微な炎症及び好塩基性物質の軽微な蓄積	— ^{b)}	参考 4.2.3.2.2

a) 1 日目から 5 日目までは DPC を 4 又は 10 mg 経鼻投与とされ、グルカゴンは 5 日目にのみ投与とされた。

b) 本試験ではグルカゴンの単回投与に加え、DPC が反復投与されていることから、概略の致死量は求められていない。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた 28 日間の試験が実施された。主な所見は表 7 のとおりであり、全身性の標的器官毒性は認められなかった。

ラット及びイヌにグルカゴン点鼻剤を 28 日間投与したときの全身性の標的器官毒性に関する無毒性量（ラットで 0.8 mg/kg 及びイヌで 0.4 mg/kg）における単回投与時のグルカゴンの AUC_{0-90 min} はそれぞれ 60073 pg・min/mL 及び 398925 pg・min/mL であり、日本人における臨床用量投与時の曝露量²⁾と比較して、それぞれ約 0.2 倍及び約 1.4 倍であった。

2) インスリンで低血糖を誘発した日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者に本剤 3 mg を単回経鼻投与したときの AUC₀₋₄ : 289800 pg・min/mL

表7 反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経鼻 ^{b)}	28日 (1回/日) + 休薬14日	0 ^{c)} 、0.4 ^{d)} 、0.8 ^{e)}	0.8：嗅上皮における軽度から中程度のびらん/潰瘍、背側鼻甲介の粘膜固有層の炎症 ^{f)} 回復性：あり	0.8	4.2.3.2.1
雌雄イヌ (ビーグル)	経鼻	28日 (1回/日) + 休薬14日	0 ^{g)} 、0.2 ^{h)} 、0.4 ⁱ⁾	≥0.2：軽微から中等度の嗅上皮萎縮/変性 ^{j)} 回復性：あり	0.4	4.2.3.2.3

a) 全身性の標的器官毒性に関する無毒性量

b) 臨床用の点鼻容器が大きく使用不可能であることから、100 mmol/L 酢酸に溶解。

c) プラセボ (DPC 0.3 mg 及び β-CD 1.7 mg) を投与

d) グルカゴン点鼻剤 (グルカゴン 0.1 mg、DPC ■mg、β-CD ■mg) を投与

e) グルカゴン点鼻剤 (グルカゴン 0.2 mg、DPC ■mg、β-CD ■mg) を投与。本用量は経鼻投与可能な量及び 100 mmol/L 酢酸への溶解性を考慮し、ラットに投与可能な最大量であった。

f) 軽微又は軽度の急性から亜急性の炎症

g) 生理食塩液群及びプラセボ群 (DPC 6 mg 及び β-CD 34 mg) の2群で試験が実施された。

h) グルカゴン点鼻剤 (グルカゴン 2 mg、DPC ■mg、β-CD ■mg) を投与

i) グルカゴン点鼻剤 (グルカゴン 4 mg、DPC 4 mg、β-CD 32 mg) を投与

j) 一部の個体では亜急性の炎症が認められた。

5.3 遺伝毒性試験

グルカゴンは 29 個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンであり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用することは考えにくいことから、グルカゴンの遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤は低血糖時の救急処置が必要な際に単回使用される製剤であるため、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤の生殖発生毒性試験は実施されていない。申請者は、グルカゴンの生殖発生毒性について、以下のように説明している。ラットにグルカゴンを 2 mg/kg までの用量で 1 日 2 回静脈内投与した生殖発生毒性試験では、グルカゴンに起因する受胎能障害及び胎児毒性は認められていない³⁾。なお、グルカゴンを経鼻投与したときの曝露量は、同用量のグルカゴンを静脈内投与したときの曝露量を超えないと考えられるため、経鼻投与では静脈内投与で実施された報告での結果と比較して、生殖発生毒性について問題となる結果が得られる可能性は低い。

5.6 局所刺激性試験

グルカゴンを経鼻投与した際の局所刺激性については、イヌを用いた DPC の 5 日間反復経鼻投与毒性及びグルカゴンの粉末拡散試験 (「5.1 単回投与毒性試験」の項を参照) 並びにラット及びイヌを用いた反復経鼻投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) で評価され、ヒトにおける安全性上の懸念となりうる局所刺激性変化は認められなかった。

³⁾ GLUCAGON. Prescribing Information, 2017

5.7 その他の試験

5.7.1 不純物の毒性試験

ラットを用いた不純物の毒性試験が実施された（表 8）。ラットに、50°Cで 82 日間の苛酷条件下で強制劣化させたグルカゴン点鼻剤を 1 日 1 回、14 日間経鼻投与したときの忍容性は良好であると判断された。

表 8 不純物の毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 (mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経鼻 ^{a)}	14 日間	0 ^{b)} 、0.4 ^{c)}	毒性変化なし	4.2.3.7.6.1

a) 臨床用の点鼻容器が大きく使用不可能であることから、100 mmol/L 酢酸に溶解。

b) 生理食塩液群及びプラセボ群（DPC 11.1%及びβ-CD 88.9%）の 2 群で試験が実施された。

c) 不純物（ *不純物A、*不純物B、*不純物C、*不純物D、*不純物E ）を高濃度で含有する本剤と同一処方グルカゴン点鼻剤を投与

5.7.2 眼刺激性試験

ウサギを用いた本剤の眼刺激性試験が実施された（表 9）。本剤をウサギに単回点眼投与したときの忍容性は良好であると判断された。

表 9 眼刺激性試験の概略

試験系	投与経路	本薬の用量 (mg)	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	点眼	3	透明分泌物、結膜及び瞬膜の赤色化及び浮腫 ^{a)} 、部分閉眼、眼窩周囲の硬化性膨張	4.2.3.7.7.1

a) 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。

5.7.3 気管内噴霧投与試験

ラットを用いたグルカゴン点鼻剤の気管内噴霧投与試験が実施された（表 10）。グルカゴン点鼻剤をラットに単回気管内噴霧投与したときの忍容性は良好であると判断された。

表 10 気管内噴霧投与試験の概略

試験系	投与経路	本薬の用量 (mg)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	気管内噴霧	0、0.05 ^{a)}	肺の暗色領域 ^{b)} 、軽微な組織球症 ^{b)} 、肺泡出血 ^{b)}	4.2.3.7.7.2

a) グルカゴン点鼻剤（グルカゴン 0.05 mg、DPC[■]mg、β-CD[■]mg）を投与

b) 手技に関連する所見又は背景所見であると考えられた。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 グルカゴンに起因すると考えられる嗅上皮の変性について

申請者は、以下のように説明している。グルカゴン点鼻剤のラットを用いた 28 日間反復経鼻投与毒性試験において、嗅上皮に軽度から中程度のびらん/潰瘍、背側鼻甲介の粘膜固有層の炎症が認められ、イヌを用いた 28 日間反復経鼻投与毒性試験では軽微から中等度の鼻腔嗅上皮の萎縮/変性が認められた。これらの鼻腔の組織変化は、ラット及びイヌ共に 28 日間の反復投与後に認められたものの、以下の理由より臨床的に問題となる可能性は低い。

- イヌを用いたグルカゴンの粉末拡散試験では当該所見は認められていないこと
- 医療現場では低血糖時の救急処置を目的として単回投与されること並びに毒性試験で認められた鼻腔の組織変化は一般状態所見を伴わず、休薬により完全に回復したこと

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、主な臨床試験で使用された製剤の内訳については表 11 のとおりであった。なお、以降においては、例えば I8R-JE-IGBJ 試験を IGBJ 試験と略記している。

表 11 主な臨床試験で使用された製剤

	含量	開発の相 (試験名)
開発初期製剤	0.5、1、2、3 mg ^{a)}	海外第 I 相試験 (IGBD 試験、IGBE 試験) 海外第 II 相試験 (IGBA 試験) 海外第 III 相試験 (IGBB 試験、IGBC 試験)
開発後期製剤	3 mg ^{b)}	海外第 I 相試験 (IGBG 試験、IGBI 試験) 国内第 III 相試験 (IGBJ 試験)

a) IGBD 試験では 0.5、1 及び 2 mg、IGBE 試験、IGBC 試験では 3 mg、IGBA 試験では 1 及び 2 mg、IGBB 試験では 2 及び 3 mg 含量の製剤が使用された。

b) IGBJ 試験、IGBI 試験では申請製剤が使用された。

ヒト生体試料中のグルカゴンの定量には ELISA 法、RIA 法及び LC-MS/MS 法が用いられ、ヒト血清中グルカゴン濃度の定量下限は ELISA 法で 100 pg/mL、ヒト血漿中グルカゴン濃度の定量下限⁴⁾は RIA 法で 25 pg/mL、LC-MS/MS 法で 10 pg/mL であった。ヒト血清中抗グルカゴン抗体は ACE リガンド結合法、中和抗体は HEK 細胞を用いた中和抗体測定法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内 1 試験 (IGBJ 試験) 及び海外 2 試験 (IGBB 試験及び IGBI 試験)、参考資料として、海外 5 試験 (IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験及び IGBG 試験) の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.1.1 : IGBD 試験<2011 年 10 月~11 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数 16 例) を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各投与期に、本剤 0.5、1 若しくは 2 mg を空腹時に単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤 1 mg を空腹時に単回皮下投与とされ、各投与期の休薬期間は 7 日間とされた。

無作為化された 16 例全例に対して安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析⁵⁾が行われた。

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回皮下投与したときの血清中グルカゴン (ベースライン値で補正した値) の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回皮下投与したときの血清中グルカゴンの薬物動態パラメータ

投与経路	用量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
経鼻 ^{a)}	1 mg	7 ^{b)}	413 (104)	106 (122)	0.25 [0.17, 0.28]
	2 mg	15	1350 (75)	446 (73)	0.25 [0.17, 0.67]
皮下	1 mg	15	3720 (54)	2420 (54)	0.33 [0.11, 0.67]

算術平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血清中グルカゴン濃度、AUC_{0-t}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

t_{max}: 最高血清中グルカゴン濃度到達時間

a) 本剤 0.5 mg が投与された 14 例で血清中グルカゴン濃度が検出下限未満であり、検出されたのが 1 例 1 時点のみだったことから薬物動態パラメータは未算出。b) 14 例中 7 例は血清中グルカゴン濃度が検出されなかった。

⁴⁾ RIA 法では検量線範囲の下限値

⁵⁾ 治験中止 3 例 (治験薬投与前の薬物スクリーニングでコカイン陽性 1 例、有害事象による被験者からの申し出 1 例、治験薬投与前の治験担当医師の判断 1 例) により、本剤 0.5 mg 投与 15 例、本剤 1 mg 投与 14 例、本剤 2 mg 投与 16 例、グルカゴン注射剤 1 mg 投与 15 例がそれぞれ解析された。

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回皮下投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回皮下投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ

投与経路	用量	例数	BG _{max} (mg/dL)	ΔBG _{max} (mg/dL)	t _{BGmax} (h)
経鼻	0.5 mg	15	106 (9)	14.6 (57)	0.33 [0.17, 0.67]
	1 mg	14	128 (10)	34.6 (34)	0.36 [0.25, 0.50]
	2 mg	16	151 (12)	57.6 (32)	0.50 [0.33, 0.67]
皮下	1 mg	15	153 (17)	59 (39)	0.37 [0.25, 0.67]

算術平均値 (変動係数%)、t_{BGmax} は中央値 [範囲]

BG_{max} : 血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max} : 投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

t_{BGmax} : 最高血漿中グルコース濃度到達時間

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、本剤 0.5 mg 投与時に 33.3% (5/15 例) 及び 13.3% (2/15 例)、本剤 1 mg 投与時に 57.1% (8/14 例) 及び 35.7% (5/14 例)、本剤 2 mg 投与時に 75.0% (12/16 例) 及び 62.5% (10/16 例)、グルカゴン注射剤 1 mg 投与時に 60.0% (9/15 例) 及び 60.0% (9/15 例) であった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、グルカゴン注射剤 1 mg 投与時に 1 例 (腹痛/眼刺激/眼そう痒症/悪心) 認められ、副作用と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.2 成人患者における検討

6.2.2.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : IGBJ 試験<2018 年 2 月~8 月>)

インスリン製剤により治療中の成人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 75 例 (1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者 : 各 30 例以上)) を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2 国内第 III 相試験」の項を参照)。

無作為化された 75 例 (1 型糖尿病患者 34 例、2 型糖尿病患者 41 例) のうち、治験薬投与前に試験中止となった 3 例 (治験担当医師の判断) を除く 72 例が薬物動態解析対象集団⁶⁾及び薬力学解析対象集団⁷⁾とされた。

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ

投与経路	用量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
経鼻	3 mg	71	9520 (103)	4830 (89)	0.25 [0.17, 0.67]	0.458 [0.129, 1.42] ^{a)}
筋肉内	1 mg	68	3290 (37)	3240 (32)	0.17 [0.08, 0.67]	0.536 [0.241, 0.90]

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]、t_{1/2} は幾何平均値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中グルカゴン濃度、AUC_{0-t} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

t_{max} : 最高血漿中グルカゴン濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) 61 例

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータは、表 15 のとおりであった。

⁶⁾ 本剤 3 mg 投与では、投与されなかった 1 例を除く 71 例、グルカゴン注射剤 1 mg 投与では、投与されなかった 2 例及び投与前の血液試料が未採取の 2 例を除く 68 例がそれぞれ解析された。

⁷⁾ 本剤 3 mg 投与では、投与されなかった 1 例を除く 71 例、グルカゴン注射剤 1 mg 投与では、投与されなかった 2 例を除く 70 例がそれぞれ解析された。

表 15 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ

投与経路	用量	例数	BG _{max} (mg/dL)	ΔBG _{max} (mg/dL)	t _{BGmax} (h)
経鼻	3 mg	71	165 (22)	113 (32)	1.00 [0.50, 4.02]
筋肉内	1 mg	70	171 (23)	119 (33)	1.50 [0.67, 4.00]

幾何平均値 (変動係数%)、t_{BGmax} は中央値 [範囲]

BG_{max}: 血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max}: 投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

t_{BGmax}: 最高血漿中グルコース濃度到達時間

抗体について、インスリン持続静脈内投与前⁸⁾、試験中止時及び試験終了時において評価され、72 例中 2 例でインスリン持続静脈内投与前に抗グルカゴン抗体が認められ、1 例は本剤投与後 36 日においても抗グルカゴン抗体は認められたが、もう 1 例は試験中止時においても抗グルカゴン抗体は認められなかった。グルカゴンに対する中和抗体は認められなかった。

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.1.2 : IGBI 試験<2017 年 11 月~2018 年 1 月>)

外国において、インスリン製剤により治療中の成人 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 70 例) を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 海外第 I 相試験」の項を参照)。

無作為化された 70 例が薬物動態解析対象集団⁹⁾及び薬力学解析対象集団¹⁰⁾とされた。

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ

投与経路	用量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
経鼻	3 mg	63	6130 (74)	2740 (68)	0.25 [0.17, 0.50]
筋肉内	1 mg	66	3750 (44)	3320 (40)	0.25 [0.08, 0.50]

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血漿中グルカゴン濃度、AUC_{0-t}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

t_{max}: 最高血漿中グルカゴン濃度到達時間

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ

投与経路	用量	例数	BG _{max} (mg/dL)	ΔBG _{max} (mg/dL)	t _{BGmax} (h)
経鼻	3 mg	68	192 (24)	132 (36)	1.00 [0.42, 1.50]
筋肉内	1 mg	69	220 (20)	161 (29)	1.50 [0.83, 1.50]

幾何平均値 (変動係数%)、t_{BGmax} は中央値 [範囲]

BG_{max}: 血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max}: 投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

t_{BGmax}: 最高血漿中グルコース濃度到達時間

6.2.2.3 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.3 : IGBC 試験<2013 年 12 月~2015 年 1 月>参考資料)

外国において、インスリン製剤により治療中の成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 82 例) を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 2 期

8) 本試験においては、8 時間以上の絶食後に速効型インスリン製剤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、インスリン投与が終了され、その約 5 分後に治験薬を投与することとされた。

9) 本剤 3 mg 投与では、投与前の血液試料が未採取の 7 例を除く 63 例、グルカゴン注射剤 1 mg 投与では、投与前の血液試料が未採取の 2 例、治験薬投与 240 分後の血液試料が未採取の 1 例及び投与前の血漿中グルカゴン濃度が高値で薬物動態パラメータの評価が困難であった 1 例を除く 66 例がそれぞれ解析された。

10) 本剤 3 mg 投与では、投与前の血液試料が未採取の 2 例を除く 68 例、グルカゴン注射剤 1 mg 投与では、治験中止 1 例 (有害事象による) を除く 69 例がそれぞれ解析された。

クロスオーバー試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3 海外第 III 相試験」の項を参照）。

無作為化された 83 例（1 型糖尿病患者 77 例、2 型糖尿病患者 6 例）のうち、80 例が薬物動態解析対象¹¹⁾、83 例が薬力学解析対象¹²⁾とされた。

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ

投与経路	用量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
経鼻	3 mg	80	3130 (63)	1940 (65)	0.33 [0.17, 1.50]
筋肉内	1 mg	80	3500 (49)	2510 (40)	0.25 [0.08, 1.00]

算術平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血漿中グルカゴン濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中グルカゴン濃度到達時間

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤 1 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ

投与経路	用量	例数	BG _{max} (mg/dL)	ΔBG _{max} (mg/dL)	t _{BGmax} (h)
経鼻	3 mg	82	163 (29)	114 (41)	1.50 [0.50, 1.50]
筋肉内	1 mg	82	180 (25)	130 (34)	1.50 [0.50, 1.50]

算術平均値（変動係数%）、t_{BGmax} は中央値 [範囲]

BG_{max}：血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max}：投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

t_{BGmax}：最高血漿中グルコース濃度到達時間

6.2.2.4 海外第 I 相試験（CTD5.3.4.2.1：IGBG 試験<2015 年 1 月～4 月>参考資料）

外国において、インスリン製剤により治療中の成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者（目標被験者数 32 例）を対象に、本剤を単回又は複数回経鼻投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

主な選択基準は、1 年以上インスリン療法を受けており、BMI が 18.5 kg/m² 以上 35.0 kg/m² 未満の 18 歳以上 70 歳以下の 1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者とされた。

用法・用量は、本剤 3 mg を食事開始後 4 時間に単回経鼻投与、同じ鼻腔に 15 分間隔で本剤 3 mg を 2 回経鼻投与、異なる鼻腔に 15 分間隔で本剤 3 mg を各 1 回経鼻投与又は異なる鼻腔に 1 分間隔で本剤 3 mg を各 1 回経鼻投与とされた。各投与期の間 wash-out 期間は 7 日間とされた。

無作為化された 32 例（1 型糖尿病患者 23 例、2 型糖尿病患者 9 例）が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象¹³⁾とされた。

本剤を単回又は複数回経鼻投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

11) 治験中止 1 例（有害事象による）、治験薬投与時の血糖値が 70 mg/dL 以上であった 1 例及び本剤 3 mg 投与後に炭水化物を摂取した 1 例を除いた 80 例について、本剤 3 mg 投与後及びグルカゴン注射剤 1 mg 投与後の解析が行われた。

12) 本剤 3 mg 投与では、投与後 3 分に炭水化物を摂取した 1 例を除く 82 例、グルカゴン注射剤 1 mg 投与では、治験中止 1 例を除く 82 例がそれぞれ解析された。

13) 治験中止 7 例（被験者からの申し出 6 例、血圧の上昇及び脈拍数の増加が認められたことによる治験担当医師の判断 1 例）及びいずれかの用法・用量が投与されなかった 3 例を除き、単回経鼻投与例 27 例、同じ鼻腔に 15 分間隔で 2 回経鼻投与例 28 例、異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回経鼻投与例 25 例、異なる鼻腔に 1 分間隔で各 1 回経鼻投与例 29 例で安全性、薬物動態及び薬力学的作用が解析された。

表 20 本剤を単回又は複数回経鼻投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ

投与回数・方法	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
単回経鼻	27	4960 (75)	2470 (75)	0.17 [0.17, 0.75]
同じ鼻腔に 15 分間隔で 2 回	28	7140 (46)	4100 (43)	0.33 [0.17, 0.50]
異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回	25	8080 (52)	4640 (52)	0.50 [0.17, 0.50]
異なる鼻腔に 1 分間隔で各 1 回	29	6650 (55)	3610 (52)	0.33 [0.17, 0.33]

算術平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中グルカゴン濃度、AUC_{0-t} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

t_{max} : 最高血漿中グルカゴン濃度到達時間

本剤を単回又は複数回経鼻投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本剤を単回又は複数回経鼻投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ

投与回数・方法	例数	BG _{max} (mg/dL)	ΔBG _{max} (mg/dL)	t _{BGmax} (h)
単回経鼻	27	199 (22)	89.5 (41)	0.75 [0.50, 1.50]
同じ鼻腔に 15 分間隔で 2 回	28	204 (22)	98.4 (40)	1.00 [0.50, 2.50]
異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回	25	208 (20)	108 (34)	1.00 [0.75, 1.75]
異なる鼻腔に 1 分間隔で各 1 回	29	200 (19)	105 (42)	1.00 [0.50, 2.50]

算術平均値 (変動係数%)、t_{BGmax} は中央値 [範囲]

BG_{max} : 血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max} : 投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

t_{BGmax} : 最高血漿中グルコース濃度到達時間

抗体について、スクリーニング時、第 3 期の本剤投与後及び試験終了時において評価され、32 例中スクリーニング時に 1 例、本剤投与後に 1 例、試験終了時に 5 例で抗グルカゴン抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。

安全性について、いずれかの薬剤投与時に 3 例以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの薬剤投与時に 3 例以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (IGBG 試験、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象				副作用			
	単回 (27例)	同じ鼻腔に 15分間隔で 2回 (28例)	異なる鼻腔 に15分間隔 で各1回 (25例)	異なる鼻腔 に1分間隔で 各1回 (29例)	単回 (27例)	同じ鼻腔に 15分間隔で 2回 (28例)	異なる鼻腔 に15分間隔 で各1回 (25例)	異なる鼻腔 に1分間隔で 各1回 (29例)
すべての事象	100 (27)	100 (28)	100 (25)	93.1 (27)	100 (27)	100 (28)	96.0 (24)	93.1 (27)
流涙増加	92.6 (25)	89.3 (25)	92.0 (23)	86.2 (25)	92.6 (25)	89.3 (25)	92.0 (23)	86.2 (25)
頭痛	33.3 (9)	46.4 (13)	44.0 (11)	37.9 (11)	25.9 (7)	46.4 (13)	40.0 (10)	37.9 (11)
鼻部不快感	25.9 (7)	21.4 (6)	20.0 (5)	34.5 (10)	25.9 (7)	21.4 (6)	20.0 (5)	34.5 (10)
悪心	14.8 (4)	28.6 (8)	20.0 (5)	27.6 (8)	14.8 (4)	28.6 (8)	20.0 (5)	24.1 (7)
咳嗽	11.1 (3)	3.6 (1)	8.0 (2)	6.9 (2)	11.1 (3)	3.6 (1)	8.0 (2)	6.9 (2)
眼刺激	7.4 (2)	17.9 (5)	8.0 (2)	10.3 (3)	7.4 (2)	17.9 (5)	8.0 (2)	10.3 (3)
眼充血	7.4 (2)	17.9 (5)	12.0 (3)	10.3 (3)	7.4 (2)	14.3 (4)	12.0 (3)	10.3 (3)
血中ブドウ糖減少	7.4 (2)	10.7 (3)	12.0 (3)	13.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嗅覚錯誤	7.4 (2)	7.1 (2)	12.0 (3)	13.8 (4)	7.4 (2)	7.1 (2)	12.0 (3)	13.8 (4)
傾眠	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)	13.8 (4)	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)
鼻閉	3.7 (1)	7.1 (2)	8.0 (2)	10.3 (3)	3.7 (1)	7.1 (2)	8.0 (2)	10.3 (3)
鼻漏	3.7 (1)	17.9 (5)	20.0 (5)	6.9 (2)	3.7 (1)	17.9 (5)	20.0 (5)	6.9 (2)
浮動性めまい	3.7 (1)	10.7 (3)	4.0 (1)	3.4 (1)	3.7 (1)	7.1 (2)	4.0 (1)	3.4 (1)
味覚異常	3.7 (1)	21.4 (6)	12.0 (3)	3.4 (1)	3.7 (1)	21.4 (6)	12.0 (3)	3.4 (1)
嘔吐	0 (0)	25.0 (7)	12.0 (3)	10.3 (3)	0 (0)	25.0 (7)	12.0 (3)	6.9 (2)
くしゃみ	0 (0)	7.1 (2)	8.0 (2)	10.3 (3)	0 (0)	7.1 (2)	8.0 (2)	10.3 (3)
振戦	0 (0)	3.6 (1)	12.0 (3)	0 (0)	0 (0)	3.6 (1)	4.0 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、異なる鼻腔に1分間隔で各1回投与時に1例（蜂巣炎）認められたが、副作用とは判断されなかった。治験中止に至った有害事象は、異なる鼻腔に1分間隔で各1回投与時に1例（蜂巣炎）及び単回投与時に1例（眼外傷）認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。

臨床検査値について、単回投与時に好中球数の増加及び白血球数の増加が1例認められた。同じ鼻腔に15分間隔で2回投与時に血清カリウム値の増加が1例認められた。異なる鼻腔に1分間隔で各1回投与時に血中クレアチニン値の増加及び血清カリウム値の増加が1例認められた。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.3 小児患者における検討

6.2.3.1 海外第III相試験（CTD5.3.5.1.4：IGBB試験＜2013年■月～2015年1月＞）

外国において、インスリン製剤で治療中の4歳以上17歳未満の1型糖尿病患者（目標被験者数48例）を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化部分盲検部分的2期クロスオーバー試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.4 海外第III相試験」の項を参照）。

無作為化された48例（4歳以上8歳未満18例、8歳以上12歳未満18例、12歳以上17歳未満12例）が薬物動態及び薬力学解析対象¹⁴⁾とされた。

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータは、表23のとおりであった。

表23 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ

年齢層	投与経路	用量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
4歳以上 8歳未満	経鼻	2 mg	11	3460 (51)	1740 (56)	0.25 [0.17, 0.33]
		3 mg	12	3960 (62)	2470 (58)	0.29 [0.17, 1.00]
	筋肉内	1 mg ^{a)}	6	6290 (33)	4080 (51)	0.29 [0.08, 0.50]
8歳以上 12歳未満	経鼻	2 mg	11	2780 (35)	1510 (36)	0.25 [0.17, 0.33]
		3 mg	12	5660 (37)	2940 (35)	0.25 [0.17, 0.50]
	筋肉内	1 mg	6	4740 (65)	3640 (57)	0.29 [0.08, 0.50]
12歳以上 17歳未満	経鼻	3 mg	12	3100 (74)	2000 (66)	0.33 [0.25, 0.50]
	筋肉内	1 mg	12	4280 (88)	3110 (92)	0.29 [0.08, 0.50]

算術平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中グルカゴン濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中グルカゴン濃度到達時間

a) 体重25 kg未満の場合は0.5 mg投与とされ、2例で0.5 mgが投与された。

本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータは、表24のとおりであった。

¹⁴⁾ 4歳以上8歳未満の本剤2 mg投与では、投与後に鼻をかんだ1例を除く11例、8歳以上12歳未満の本剤2 mg投与では、治験中止（被験者からの申し出）1例を除く11例で薬物動態及び薬力学的作用が解析された。

表 24 本剤を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ

年齢層	投与経路	用量	例数	BG _{max} (mg/dL)	ΔBG _{max} (mg/dL)	t _{BGmax} (h)
4 歳以上 8 歳未満	経鼻	2 mg	11	188 (27)	118 (39)	0.67 [0.33, 1.00]
		3 mg	12	207 (21)	138 (31)	1.00 [0.50, 1.50]
	筋肉内	1 mg ^{a)}	6	210 (13)	138 (19)	1.00 [0.67, 1.50]
8 歳以上 12 歳未満	経鼻	2 mg	11	201 (14)	125 (19)	1.00 [0.67, 1.50]
		3 mg	12	206 (16)	133 (23)	1.00 [0.50, 1.50]
	筋肉内	1 mg	6	205 (12)	131 (17)	1.50 [1.00, 1.50]
12 歳以上 17 歳未満	経鼻	3 mg	12	178 (15)	102 (25)	1.00 [0.50, 1.50]
	筋肉内	1 mg	12	194 (17)	123 (24)	1.00 [0.67, 1.50]

算術平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

BG_{max}: 血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max}: 投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

t_{BGmax}: 最高血漿中グルコース濃度到達時間

a) 体重 25 kg 未満の場合は 0.5 mg 投与され、2 例で 0.5 mg が投与された。

6.2.4 その他の検討

6.2.4.1 感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する成人における薬物動態試験 (CTD5.3.4.1.2 : IGBE 試験<2013 年 3 月~4 月>参考資料)

感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する成人 (目標被験者数 36 例) を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、コホート 1 では、感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する状態で本剤 3 mg を絶食時に経鼻投与後、wash-out 期間を 7 日以上かつ感冒症状が消失して 2 日以上経過した後に本剤 3 mg を絶食時に経鼻投与とされた。コホート 2 では、感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する状態でオキシメタゾリン塩酸塩鼻炎薬を絶食時に経鼻投与し、その 2 時間後に本剤 3 mg を経鼻投与とされた。

総投与例数 36 例 (コホート 1 : 18 例、コホート 2 : 18 例) が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象¹⁵⁾とされた。

本剤を単回経鼻投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。

表 25 本剤 3 mg を単回経鼻投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ

投与対象	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
感冒症状有り (コホート 1)	18	1150 (87)	1040 (98)	0.3 [0.08, 1.50]
感冒症状消失 (コホート 1)	17	746 (74)	632 (63)	0.3 [0.25, 0.67]
鼻炎薬併用 (コホート 2)	18	812 (74)	868 (72)	0.3 [0.17, 1.00]

算術平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]、C_{max}: 最高血漿中グルカゴン濃度

AUC_{0-t}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中グルカゴン濃度到達時間

本剤を単回経鼻投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータは、表 26 のとおりであった。

表 26 本剤 3 mg を単回経鼻投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ

投与対象	例数	BG _{max} (mg/dL)	ΔBG _{max} (mg/dL)	t _{BGmax} (h)
感冒症状有り (コホート 1)	18	144 (23)	52.2 (54)	0.5 [0.25, 1.00]
感冒症状消失 (コホート 1)	17	139 (19)	48.6 (50)	0.6 [0.33, 1.00]
鼻炎薬併用 (コホート 2)	18	158 (18)	61.2 (41)	0.7 [0.33, 1.00]

算術平均値 (変動係数%)、t_{BGmax} は中央値 [範囲]

BG_{max}: 血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max}: 投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

t_{BGmax}: 最高血漿中グルコース濃度到達時間

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する状態で本剤 3mg 経鼻投与時において、100% (18/18 例) 及び 100% (18/18 例)、感冒症状が消失して 2 日以上経過した後に本剤 3 mg 経鼻投与時において、94.1% (16/17 例) 及び 88.2% (15/17 例)、感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する状態で市販の鼻炎薬を経鼻投与 2 時間後に本剤 3 mg 経鼻投与時において、100% (18/18 例)

¹⁵⁾ コホート 1 に組み入れられた 1 例が、2 回目の治験薬投与前に治験中止 (被験者の申し出) に至り、wash-out 期間後の 17 例が解析対象とされた。

及び100%（18/18例）であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、本剤3mg経鼻投与時（コホート1での感冒症状消失）において白血球数増加及び好中球数増加が認められた。また、本剤3mg経鼻投与時（コホート2での鼻炎薬併用）において好中球数増加が認められた。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.4.2 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5.4）

健康成人、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者を対象に国内外で実施された第I相、第II相及び第III相試験7試験（国内試験：IGBJ試験、海外試験：IGBA¹⁶⁾試験、IGBB試験、IGBC試験、IGBD試験、IGBG試験及びIGBI試験）の337例（性別：男性202例、女性135例、人種：白人250例、黒人又はアフリカ系アメリカ人9例、日本人72例、日本人以外のアジア人3例、その他の人種3例）から得られた8076点の血清中又は血漿中グルカゴン濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.4.2））。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（平均値〔範囲〕、以下同様）について、年齢は36〔4, 70〕歳、ベースラインにおけるグルコース濃度は63.1〔28, 181〕mg/dL、BMIは24.5〔14.8, 41.7〕kg/m²、身長は167〔98.7, 194〕cm、体重は69.6〔18.2, 129.1〕kgであった。

基本モデルとして、筋肉内又は皮下投与¹⁷⁾と比較したときの経鼻投与後のラグタイムを考慮した1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築され、CL/F及びV/Fに対する共変量として体重を予め組み込んだモデルが構築された。CL/F及びV/Fに対する共変量として、年齢、性、ベースライン時のグルカゴン濃度、病型（1型糖尿病又は2型糖尿病）、試験の違い¹⁸⁾及び人種（日本人又は外国人）、吸収速度定数に対する共変量として、試験の違い¹⁸⁾及び人種（日本人又は外国人）、筋肉内又は皮下投与と比較したときの経鼻投与時の相対的バイオアベイラビリティに対する共変量として、試験の違い¹⁹⁾及び人種（日本人又は外国人）がステップワイズ法により検討された。その結果、予め組み込まれたCL/F及びV/Fに対する共変量である体重の他に、相対的バイオアベイラビリティ及び吸収速度定数に対する共変量として試験の違い¹⁸⁾¹⁹⁾が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、筋肉内又は皮下投与、IGBG試験、IGBI試験及びIGBJ試験における経鼻投与並びにIGBA試験、IGBB試験、IGBC試験及びIGBD試験における経鼻投与において、吸収速度定数はそれぞれ1.35、3.47及び2.11 h⁻¹、IGBG試験及びIGBI試験、IGBJ試験並びにIGBA試験、IGBB試験、IGBC試験及びIGBD試験における経鼻投与時の相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ27、55及び15%と推定された。

¹⁶⁾ インスリン製剤により治療中の外国人成人1型糖尿病患者（目標被験者数12～18例）を対象に、グルカゴンを単回経鼻投与又は単回皮下投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬理学を検討する無作為化非盲検3期クロスオーバー試験が実施された。本剤（1、2又は3mg）を単回経鼻投与、若しくはグルカゴン注射剤1mgを単回皮下投与とされた。

¹⁷⁾ グルカゴンを筋肉内投与したときの薬物動態と皮下投与したときの薬物動態は同様であったため、筋肉内投与と皮下投与は一つの投与方法とみなして解析した。

¹⁸⁾ 粒子径分布が主に単峰性であった開発初期の製剤を用いた試験（IGBA試験、IGBB試験、IGBC試験、IGBD試験）と製剤の製造方法変更により粒子径分布が■■■■を示した製剤（申請製剤を含む）を用いた試験（IGBI試験、IGBG試験、IGBJ試験）で分類した。

¹⁹⁾ 粒子径分布が主に単峰性であった開発初期の製剤を用いた試験（IGBA試験、IGBB試験、IGBC試験、IGBD試験）、製剤の製造方法変更により■■■■を示した製剤（申請製剤を含む）を用いた試験（IGBI試験、IGBG試験）、及び日本人患者対象の申請製剤を用いた試験（IGBJ試験）で分類した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤経鼻投与時の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について

申請者は、本剤経鼻投与時の薬物動態及び薬力学的作用の特徴について、以下のように説明している。本剤は、グルカゴン 3 mg を含有する粉末を点鼻容器に充てんした経鼻投与用の製剤であり、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。本剤の開発過程で実施された各臨床試験においては、製剤粉末の粒子径分布が単峰性を示す製剤と、申請製剤と同様に粒子径分布が■■■■を示す製剤が用いられた。粒子径分布が単峰性を示す製剤で検討された IGBC 試験と■■■■を示す製剤で検討された IGBI 試験の結果によると、特に、粒子径分布が■■■■を示す製剤を投与したときの C_{max} が粒子径分布が単峰性を示す製剤を投与したときと比較して高くなる傾向にあったが（表 16 及び表 18）、両試験における薬力学的作用については同程度であった（表 17 及び表 19）。なお、申請製剤における製剤粉末の粒子径分布については適切に管理する予定である（「2.R.1 製剤の粒子径分布の管理について」の項を参照）。

次に、本剤経鼻投与時とグルカゴン注射剤筋肉内投与時の薬物動態及び薬力学的作用について、日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした IGBJ 試験及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした IGBI 試験のいずれにおいても、本剤 3 mg 経鼻投与時の C_{max} はグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与時よりも高値を示した（表 14 及び表 16）。一方で、薬力学的作用については両試験ともに本剤 3 mg 経鼻投与時とグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与時で大きな違いは認められなかった（表 15 及び表 17）。また、安全性についても本剤 3 mg 経鼻投与時とグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与時と比較して大きな違いは認められていない（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。したがって、本剤 3 mg 経鼻投与時の C_{max} はグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与時よりも高値を示したものの、当該薬物動態の差異が薬力学的作用及び安全性へ及ぼす影響は小さいと考えられる。

機構は、グルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与と比較して、本剤 3 mg 経鼻投与時に C_{max} が高くなる傾向は認められたものの、当該差異が薬力学的作用及び安全性に及ぼす影響は大きくはないとする申請者の説明、及び製剤粉末の粒子径分布の違いと薬物動態に関する申請者の説明を了承した（本剤 3 mg 経鼻投与時とグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与時の安全性については、「7.R.3 安全性について」の項を参照）。

6.R.2 国内外の糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について

機構は、IGBJ 試験における日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者に本剤 3 mg を経鼻投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、IGBI 試験における外国人 1 型糖尿病患者に本剤 3 mg を経鼻投与したときと比較して高値を示している一方（表 14 及び表 16）、 BG_{max} 及び ΔBG_{max} は外国人 1 型糖尿病患者と比較して日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者で低値を示していることから（表 15 及び表 17）、両試験の試験デザイン、被験者背景等の違いの有無及び本剤の薬物動態と薬力学的作用の関係性等も踏まえ、日本人と外国人における本剤の薬物動態及び薬力学的作用に異なる傾向が認められた理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人に対する本剤の有効性及び安全性を検討した国内第 III 相試験である IGBJ 試験では、本剤の用量として 3 mg を選択したが、当該用量については海外で実施された各臨床試験の結果に基づいて選択した。したがって、IGBJ 試験は、海外で実施された IGBI 試験成績と比較できるように試験計画を立案し、対象集団が IGBI 試験では 1 型糖尿病、IGBJ 試験では 1 型及び 2

型糖尿病である違いを除いて類似した試験計画にして実施した。IGBJ 試験及び IGBI 試験の被験者背景は大きくは変わらなかったが、日本人及び外国人における体重（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 67.04±10.64 及び 78.79±13.28 kg、糖尿病歴は、それぞれ 14.6±9.9 及び 19.8±10.6 年であり、日本人患者の方が外国人患者と比べて体重は軽く、糖尿病歴は短かった。

薬物動態について、母集団薬物動態解析の結果（「6.2.4.2 母集団薬物動態解析」の項を参照）、CL/F 及び V/F に対する共変量として体重を予め組み込んだ後、年齢、性、ベースライン時のグルカゴン濃度、病型（1 型糖尿病又は 2 型糖尿病）、試験の違い¹⁸⁾及び人種（日本人又は外国人）を検討したが有意な共変量として特定されなかった。また、IGBJ 試験及び IGBI 試験における筋肉内投与時の薬物動態に大きな違いは認められていない（表 14 及び表 16）。したがって、グルカゴンが吸収された後のグルカゴンの体内動態は IGBJ 試験と IGBI 試験では同様であると考えられ、IGBJ 試験と IGBI 試験の曝露量の違いはグルカゴン経鼻吸収のバイオアベイラビリティの違いに起因する可能性が一因として考えられた。しかしながら、IGBJ 試験及び IGBI 試験の本剤 3 mg 経鼻投与時のグルカゴンの薬物動態の違いの明確な原因は特定できなかった。

薬力学的作用について、IGBI 試験及び IGBJ 試験における本剤 3 mg 経鼻投与及びグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与の結果は表 27 のとおりであった。

表 27 IGBI 試験及び IGBJ 試験における薬力学的作用の結果

	IGBI 試験		IGBJ 試験（1 型糖尿病患者のみ）	
	本剤 (68 例)	グルカゴン注射剤 (69 例)	本剤 (33 例)	グルカゴン注射剤 (32 例)
BG _{max} (mg/dL)	192 (24)	220 (20)	162 (24)	174 (27)
ΔBG _{max} (mg/dL)	132 (36)	161 (29)	112 (36)	124 (36)

幾何平均値（変動係数%）

BG_{max}：血漿中グルコース濃度の最大値、ΔBG_{max}：投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

両試験とも、経鼻投与と筋肉内投与時において血漿中グルカゴン濃度が異なるにも関わらず、経鼻投与と筋肉内投与での薬力学的作用は大きな違いは認められなかった。したがって、本剤 3 mg を経鼻投与したときの薬力学的作用は日本人及び外国人 1 型糖尿病患者のいずれも最大反応に達している可能性が考えられ、IGBJ 試験と IGBI 試験の間で認められた本剤 3 mg 投与時の BG_{max} 及び ΔBG_{max} の違いは、日本人と外国人の 1 型糖尿病患者でのインスリン誘導低血糖時のグルカゴンに対する最大反応の違いを反映した可能性が考えられる。また、IGBJ 試験及び IGBI 試験において、被験者はインスリン誘導低血糖への処置を開始する前に少なくとも 8 時間以上の絶食をしているが、前日の食事内容及び時間は規定していなかったことから、肝臓のグリコーゲン量は前日の食事量や実際の絶食時間、その間の活動量等により影響を受けた可能性が考えられる。以上、IGBJ 試験及び IGBI 試験における BG_{max} 及び ΔBG_{max} の違いに影響を及ぼしている要因として、異なる施設、患者背景等の複数の要因も考えられたが、要因を明確に特定することは困難であった。ただし、本剤 3 mg 経鼻投与とグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与において、日本人の BG_{max} 及び ΔBG_{max} は外国人と比較して低値を示したものの、日本人及び外国人のいずれの糖尿病患者においても本剤経鼻投与後 5～10 分でグルコース濃度は速やかに上昇し始め、投与後 15 分のグルコース濃度の平均値は 70 mg/dL を十分に上回ったことから、本剤の治療目的である低血糖時の救急処置に影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人及び外国人糖尿病患者を対象とした IGBJ 試験及び IGBI 試験において、本剤 3 mg 経鼻投与時の薬物動態及び薬力学的作用に日本人と外国人で異なる傾向が認められ

たが、その要因は明らかとはならなかった。当該結果の違いが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響等については、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項等で引き続き議論する。

6.R.3 小児糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用について

申請者は、小児糖尿病患者における本剤の薬物動態及び薬力学的作用について、以下のように説明している。外国人小児 1 型糖尿病患者を対象とした IGBB 試験においては、申請製剤と比較して C_{max} が低い可能性のある、製剤粉末の粒子径分布が単峰性を示す製剤が用いられている。IGBB 試験の結果、8 歳以上 12 歳未満の年齢層を除き、グルカゴン注射剤筋肉内投与と比較して本剤経鼻投与時で C_{max} は低い傾向が認められ、 AUC_{0-t} はいずれの年齢層でも本剤経鼻投与時で低い傾向が認められた (表 23)。また、薬力学的作用について、4 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上 12 歳未満の被験者では、本剤経鼻投与時とグルカゴン注射剤投与時の ΔBG_{max} は同程度であったが、12 歳以上 17 歳未満の被験者では、グルカゴン注射剤投与時に比べて本剤経鼻投与時で低い傾向が認められた (表 24)。日本人小児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清中又は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 (「6.2.4.2 母集団薬物動態解析」の項を参照) 及び母集団薬物動態/薬力学解析モデル²⁰⁾を構築し、日本人小児糖尿病患者に本剤 (申請製剤) 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン注射剤 0.5 又は 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²¹⁾。その結果は表 28 のとおりであり、いずれの年齢層でも C_{max} 及び AUC_{0-t} 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、 BG_{max} は本剤経鼻投与時とグルカゴン注射剤筋肉内投与時と同様であった。また、本剤 3 mg 経鼻投与時の治療成功割合は 99%以上と推定された。一方、血漿中グルカゴン濃度は、日本人成人糖尿病患者に本剤 3 mg 経鼻投与したときの血漿中グルカゴン濃度 (表 14) と比較して高値を示すと推定された。

表 28 日本人小児糖尿病患者にグルカゴンを投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態及び薬力学パラメータの推定値

年齢層	投与経路	用量	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0-1.5h}$ (pg · h/mL)	BG_{max} (mg/dL)	治療成功 ^{a)} 割合 (%)
4 歳以上	経鼻	3 mg	28900 (74.8)	11800 (65.1)	180 (26.7)	99.9
8 歳未満	筋肉内	1 mg ^{b)}	5160 (77.0)	3320 (68.5)	166 (32.1)	96.7
8 歳以上	経鼻	3 mg	20500 (72.3)	8460 (63.5)	176 (27.8)	99.3
12 歳未満	筋肉内	1 mg ^{b)}	6240 (76.3)	3960 (66.7)	176 (29.9)	98.8
12 歳以上	経鼻	3 mg	14100 (69.0)	6040 (61.8)	170 (28.6)	99.4
18 歳未満	筋肉内	1 mg	4660 (74.5)	3020 (63.8)	170 (30.8)	98.1

幾何平均値 (変動係数%)

C_{max} : 最高血漿中グルカゴン濃度、 $AUC_{0-1.5h}$: 投与後 0~1.5 時間までの濃度-時間曲線下面積、 BG_{max} : 血漿中グルコース濃度の最大値

a) 治療成功: グルカゴン投与後 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から 20 mg/dL 以上上昇した場合

b) 体重 25 kg 以上: 1 mg、体重 25 kg 未満: 0.5 mg

機構は、以下のように考える。製剤粉末の粒子径分布が単峰性を示す製剤を用いた IGBB 試験の結果では、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薬物動態及び薬力学パラメータが低値を示す傾向が認められている一方、日本人小児糖尿病患者に本剤 (申請製剤) 3 mg を経鼻投与したときの血漿中グルカゴン濃度の推定値では、グルカゴン注射剤筋肉内投与時の推定値に比較して高い傾向が認められている。また、当該推定値では本剤 3 mg 経鼻投与したときの血漿中グルカゴン濃度は成人糖

20) 母集団薬物動態/薬力学解析には、NONMEM v7.4.2 を使用した。血漿中グルカゴン濃度と血漿中グルコース濃度の関係については、 k_m を促進する間接反応モデルにより解析がなされた。

21) 年齢層を 4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満で分け、各年齢層で国民栄養調査 (平成 29 年) に基づく体重分布及びベースライン時のグルコース濃度分布から、各年齢層から各 1000 例の仮想患者を発生させ、当該仮想集団に各用法及び用量を投与した場合のシミュレーション。

尿病患者に本剤 3 mg 経鼻投与したときの血漿中グルカゴン濃度と比較して高値を示すと推定されている。以上の結果も踏まえ、小児糖尿病患者における本剤の有効性、用法・用量の適切性等については、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き議論する。

6.R.4 抗グルカゴン抗体産生による薬物動態及び薬力学的作用への影響について

申請者は、ベースライン時又はベースライン以降に認められた抗グルカゴン抗体による本剤の薬物動態及び薬力学への影響について、以下のように説明している。

グルカゴンの薬物動態、薬力学及び抗グルカゴン抗体が測定された IGBJ 試験及び IGBG 試験において、ベースライン時又はベースライン以降に認められた抗グルカゴン抗体陽性例及び陰性例別における曝露量 (C_{max} 及び AUC) 及び薬力学パラメータ (BG_{max} 、 ΔBG_{max} 及び $t_{BG_{max}}$) は、表 29 のとおりであり、抗グルカゴン抗体が陰性と陽性の患者の間でグルカゴンの曝露量及び薬力学パラメータが大きく異なる等の一定の傾向は認められなかった。なお、いずれの試験においても中和抗体が発現した症例は認められなかった。

表 29 ベースライン時又はベースライン以降に認められた抗グルカゴン抗体陽性例及び陰性例別における曝露量及び薬力学パラメータ

試験	投与経路	用量	抗体	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg · h/mL)	BG_{max} (mg/dL)	ΔBG_{max} (mg/dL)	$t_{BG_{max}}$ (h)
IGBJ	経鼻	3 mg	陰性	69	9610 (105)	4880 (89)	165 (22)	113 (32)	1.00 [0.50, 4.00]
			陽性	2	5095, 9658	1881, 6688	139, 184	90, 141	0.67, 4.02
	筋肉内	1 mg	陰性	69	3310 (37) a)	3250 (32) a)	170 (23)	119 (33)	1.50 [0.67, 4.00]
			陽性	1	2022	2508	187	133	1.50
IGBG	単回経鼻	3 mg	陰性	22	4110 (66)	2130 (64)	200 (25)	81.0 (69)	0.75 [0.50, 1.50]
			陽性	5	4370 (50)	1930 (35)	168 (21)	72.3 (53)	0.75 [0.50, 1.00]
	同じ鼻腔に 15 分 間隔で 2 回	6 mg	陰性	23	6700 (49)	3900 (48)	203 (25)	86.7 (68)	1.00 [0.50, 2.50]
			陽性	5	5350 (59)	3030 (49)	181 (17)	93.0 (16)	0.75 [0.75, 1.00]
	異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回	6 mg	陰性	21	7050 (62)	4200 (56)	210 (19)	102 (51)	1.00 [0.75, 1.75]
			陽性	4	7360 (30)	3760 (31)	173 (21)	87.2 (14)	0.75 [0.75, 1.00]
	異なる鼻腔に 1 分間隔で各 1 回	6 mg	陰性	24	6040 (57)	3310 (56)	202 (19)	95.1 (62)	1.00 [0.50, 2.50]
			陽性	5	4640 (72)	2680 (45)	172 (17)	84.6 (51)	0.75 [0.50, 1.25]

幾何平均値 (変動係数%)、 $t_{BG_{max}}$ は中央値 [範囲]、2 例以下は個別値

C_{max} : 最高血漿中グルカゴン濃度、 AUC_{0-t} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

BG_{max} : 血漿中グルコース濃度の最大値、 ΔBG_{max} : 投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値

$t_{BG_{max}}$: 最高血漿中グルコース濃度到達時間

a) 67 例

安全性について、抗グルカゴン抗体陽性であった被験者で認められた過敏症関連の有害事象²²⁾は、IGBJ 試験では認められず、IGBG 試験においては 1 例に眼充血/くしゃみが認められたが、眼充血及びくしゃみは投与経路である鼻腔への投与によるものと判断した。

機構は、提出された試験成績からは、グルカゴンの中和抗体は認められておらず、抗グルカゴン抗体が陽性の患者においても曝露量及び薬力学的作用が大きく減少する傾向は認められないこと、及び安全性についても特段の問題は認められていないことから、抗グルカゴン抗体産生が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は大きくはないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 30 に示す 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 4 試験、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 4 試験の成績が提出された。

²²⁾ SMQ のアナフィラキシー反応、血管浮腫、過敏症に該当する事象

表30 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与 被験者数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	IGBI	I	成人1型糖尿病患者	70	本剤3 mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1 mg筋肉内投与	有効性 安全性 PK/PD
	国内	IGBJ	III	成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者	72	本剤3 mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1 mg筋肉内投与	有効性 安全性 PK/PD
	海外	IGBB	III	小児1型糖尿病患者	48	本剤(2又は3 mg)経鼻投与又はグルカゴン注射剤(0.5又は1 mg) 筋肉内投与	PK/PD 有効性 安全性
参考	海外	IGBC	III	成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者	83	本剤3 mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1 mg筋肉内投与	有効性 安全性 PK/PD

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 海外第I相試験 (CTD5.3.5.1.2 : IGBI試験<2017年11月~2018年1月>)

外国²³⁾において、インスリン製剤により治療中の成人1型糖尿病患者（目標被験者数70例）を対象に、グルカゴンを単回経鼻投与又は単回筋肉内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検2期クロスオーバー試験が実施された（薬物動態については、「6.2.2.2 海外第I相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、2年以上インスリン療法を受けており、スクリーニング時及び組み入れ時のHbA1cが10%以下、BMIが18.5 kg/m²以上35.0 kg/m²以下の18歳以上64歳以下の患者とされた。スクリーニング時及び組み入れ時のインスリンの1日総投与量が1.5単位/kg超の患者、スクリーニング前3か月以内にインスリンの用法が大幅に変更された患者及び登録前1か月以内に重症低血糖²⁴⁾を経験した患者は除外された。

用法・用量は、インスリン誘導低血糖の状態、各投与期に本剤3 mgを単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤1 mgを単回筋肉内投与とされ²⁵⁾、各投与期間のwash-out期間は1~7日間とされた。

無作為化された70例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、いずれかの投与期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3例及び有害事象による治験中止例1例を除く66例が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与での治療成功²⁶⁾割合は表31のとおりであり、信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの10%未満²⁷⁾であったことから、本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性が示された。また、副次評価項目とされた治療成功を達成するまでの時間²⁸⁾（平均値±標準偏差）は、本剤経鼻投与で11.44±3.01分、グルカゴン注射剤筋肉内投与で9.85±3.03分であった。

23) ドイツ

24) 第三者による処置が必要な低血糖

25) 8時間以上の絶食後にインスリン リスプロ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、インスリン投与が終了され、その約5分後に治験薬を投与することとされた。

26) 血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、グルカゴン投与後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10分以内における血漿中グルコース濃度の最低値から20 mg/dL以上上昇した場合。

27) 海外において、小児1型糖尿病患者の親を対象に実施されたグルカゴン注射剤の救急処置に関する模擬投与試験(Pract Diab Int 2001; 18: 22-25)におけるグルカゴン注射剤の投与を失敗した参加者の割合(10%)に基づき設定された。

28) グルカゴン投与時から治療成功を達成するまでの時間とし、グルカゴン投与のための準備時間(グルカゴン注射剤の調製時間等)は含めなかった。

表31 本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与における治療成功割合 (IGBI試験：有効性解析対象集団)

	本剤 (66例)	グルカゴン注射剤 (66例)	投与間差 [95%信頼区間] ^{a)}
治療成功割合	100% (66例)	100% (66例)	0% [-1.5%, 1.5%]

a) 連続補正を行った Wald 法により算出、グルカゴン注射剤投与時-本剤投与時

安全性について、いずれかの薬剤投与時に 2%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表32のとおりであった。

表32 いずれかの薬剤投与時に2%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (IGBI試験：安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤 (70例)	グルカゴン注射剤 (69例)	本剤 (70例)	グルカゴン注射剤 (69例)
すべての事象	48.6 (34)	50.7 (35)	44.3 (31)	46.4 (32)
悪心	31.4 (22)	42.0 (29)	31.4 (22)	42.0 (29)
頭痛	15.7 (11)	10.1 (7)	15.7 (11)	10.1 (7)
嘔吐	14.3 (10)	17.4 (12)	14.3 (10)	17.4 (12)
鼻咽頭炎	5.7 (4)	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver.18.1

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤投与時に1例 (嘔吐) 認められ、副作用と判断された。

臨床検査値、心電図及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.2 国内第III相試験 (CTD5.3.5.1.1 : IGBJ試験<2018年2月~8月>)

インスリン製剤により治療中の成人1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者 (目標被験者数75例 (1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者：各30例以上)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検2期クロスオーバー試験が実施された (薬物動態については、「6.2.2.1 国内第III相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、1年以上インスリン療法を受けており、スクリーニング時のHbA1cが10%以下、スクリーニング時のBMIが18.5 kg/m²以上30.0 kg/m²以下 (2型糖尿病患者では18.5 kg/m²以上35.0 kg/m²以下)、同意取得時に18歳以上64歳以下 (2型糖尿病患者では20歳以上70歳以下) の患者とされた。スクリーニング時のインスリンの1日総投与量が1.2単位/kg以上の患者、スクリーニング前3カ月以内にインスリンの用法が大幅に変更された患者及びスクリーニング前1カ月以内に重症低血糖²⁴⁾を経験した患者は除外された。

用法・用量は、インスリン誘導低血糖の状態、各投与期に本剤3 mgを単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤1 mgを単回筋肉内投与とされ²⁹⁾、各投与期の間のwash-out期間は3~14日間とされた。

無作為化された75例のうち、インスリンによる低血糖誘導が困難で治験薬投与前に治験中止となった3例 (1型糖尿病患者1例、2型糖尿病患者2例) を除く72例 (1型糖尿病患者33例、2型糖尿病患者39例) が安全性解析対象集団とされ、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)、インスリン誘導低血糖による安全性に関する懸念のため治験担当医師の判断により治験中止となった2例 (1型糖尿病患者、2型糖尿病患者各1例)、及び同意撤回により治験中止となった1例 (2型糖尿病患者) を除く68例 (1型糖尿病患者32例、2型糖尿病患者36例) が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与での治療成功²⁶⁾割合は、表33のとおりであり、信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの10%未満²⁷⁾であったことから、本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性が示された。また、副次評価項目

²⁹⁾ 8時間以上の絶食後に速効型インスリン製剤を持続静脈内投与とされ、血漿中グルコース濃度が60 mg/dL未満に低下したとき、インスリン投与が終了され、その約5分後に治験薬を投与することとされた。

とされた治療成功を達成するまでの時間²⁸⁾ (平均値±標準偏差) は、本剤経鼻投与で12.01±3.00分、グルカゴン注射剤筋肉内投与で11.03±3.18分であった。

表 33 本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与における治療成功割合 (IGBJ 試験：有効性解析対象集団)

	本剤 (68例)	グルカゴン注射剤 (68例)	投与間差 [95%信頼区間] ^{a)}
治療成功割合	100% (68例)	100% (68例)	0% [-1.5%, 1.5%]

a) 連続補正を行った Wald 法により算出、グルカゴン注射剤投与時－本剤注射剤投与時

安全性について、いずれかの薬剤投与時に2%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 34のとおりであった。

表34 いずれかの薬剤投与時に2%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (IGBJ試験：安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤 (71例)	グルカゴン注射剤 (70例)	本剤 (71例)	グルカゴン注射剤 (70例)
すべての事象	21.1 (15)	18.6 (13)	16.9 (12)	12.9 (9)
鼻痛	8.5 (6)	0 (0)	8.5 (6)	0 (0)
悪心	7.0 (5)	15.7 (11)	5.6 (4)	11.4 (8)
血圧上昇	5.6 (4)	0 (0)	5.6 (4)	0 (0)
嘔吐	2.8 (2)	5.7 (4)	2.8 (2)	4.3 (3)
耳痛	2.8 (2)	0 (0)	2.8 (2)	0 (0)
血圧低下	1.4 (1)	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、グルカゴン注射剤筋肉内投与終了後に1例 (頭位性回転性めまい) 認められ、副作用とは判断されなかった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。バイタルサインについて、収縮期又は拡張期血圧がベースライン時に正常で治験薬投与後に高値となった被験者は、本剤投与時でそれぞれ12.7% (9例) 又は8.5% (6例)、グルカゴン注射剤投与時でそれぞれ7.1% (5例) 又は1.4% (1例) であった。試験期間中に他のバイタルサインの臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.3 海外第III相試験 (CTD5.3.5.1.3 : IGBC試験<2013年12月～2015年1月>)

外国³⁰⁾において、インスリン製剤により治療中の成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 82 例、1 型糖尿病患者 75 例、2 型糖尿病患者 7 例以上) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された (薬物動態については、「6.2.2.3 海外第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、2 年以上インスリン療法を受けており、BMI が 20.0 kg/m² 以上 35.0 kg/m² 以下、18 歳以上 65 歳未満の患者とされた。登録前 1 カ月以内に重症低血糖²⁴⁾を経験した患者は除外された。

用法・用量は、インスリン誘導低血糖の状態、各投与期に本剤 3 mg を単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤 1 mg を単回筋肉内投与とされ²⁹⁾、各投与期の間の wash-out 期間は 7～28 日間とされた。

無作為化された 83 例 (1 型糖尿病患者 77 例、2 型糖尿病患者 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本剤投与後 3 分に炭水化物を経口摂取した 1 例、グルカゴン投与時の血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上であった 1 例及び有害事象による治験中止例 1 例を除く 80 例が併合解析コホート、そのうち、1 型糖尿病患者 75 例が主要解析コホートとされ、主要解析コホートが主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である1型糖尿病患者における本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋

30) 米国

肉内投与での治療成功²⁶⁾割合は、表35のとおりであり、信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの10%未満²⁷⁾であったことから、1型糖尿病患者における本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性が示された。また、副次評価項目とされた1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者での本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与での治療成功割合は、表35のとおりであった。治療成功を達成するまでの時間²⁸⁾ (平均値±標準偏差) は、1型糖尿病患者において、本剤経鼻投与で16.2±5.4分、グルカゴン注射剤筋肉内投与で12.2±3.5分、1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者において、本剤経鼻投与で12.1±3.6分、グルカゴン注射剤筋肉内投与で15.9±5.4分であった。

表 35 本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与における治療成功割合 (IGBC 試験：有効性解析対象集団)

	1型糖尿病患者			1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者		
	本剤 (75例)	グルカゴン注射剤 (75例)	投与間差 ^{a)} [95%信頼区間]	本剤 (80例)	グルカゴン注射剤 (80例)	投与間差 ^{a)} [95%信頼区間]
治療成功割合	98.7% (74例)	100% (75例)	1.3% [-1.3%, 4.0%]	98.8% (79例)	100% (80例)	1.3% [-1.2%, 3.7%]

a) グルカゴン注射剤投与時-本剤投与時

安全性について、いずれかの薬剤投与時に 2%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表36 いずれかの薬剤投与時に2%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (IGBC試験：安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤 (83例)	グルカゴン注射剤 (82例)	本剤 (83例)	グルカゴン注射剤 (82例)
すべての事象	55.4 (46)	45.1 (37)	49.4 (41)	42.7 (35)
悪心	21.7 (18)	26.8 (22)	20.5 (17)	26.8 (22)
頭痛	20.5 (17)	8.5 (7)	19.3 (16)	7.3 (6)
嘔吐	15.7 (13)	11.0 (9)	15.7 (13)	11.0 (9)
鼻部不快感	9.6 (8)	0 (0)	9.6 (8)	0 (0)
鼻閉	8.4 (7)	1.2 (1)	7.2 (6)	1.2 (1)
流涙増加	8.4 (7)	1.2 (1)	8.4 (7)	1.2 (1)
疲労	8.4 (7)	8.5 (7)	6.0 (5)	2.4 (2)
そう痒症	3.6 (3)	1.2 (1)	2.4 (2)	1.2 (1)
眼そう痒症	2.4 (2)	1.2 (1)	2.4 (2)	1.2 (1)
耳痛	2.4 (2)	1.2 (1)	2.4 (2)	0 (0)
鼻漏	2.4 (2)	1.2 (1)	2.4 (2)	0 (0)
頭部不快感	2.4 (2)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)
傾眠	2.4 (2)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)
顔面痛	2.4 (2)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)
筋力低下	2.4 (2)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤投与時 1 例 (嘔吐) に認められ、副作用と判断された。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.4 海外第III相試験 (CTD5.3.5.1.4 : IGBB試験<2013年■月~2015年1月>)

外国³⁰⁾において、インスリン製剤により治療中の小児1型糖尿病患者 (目標被験者数48例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化部分盲検2期部分的クロスオーバー試験³¹⁾が実施された (薬物動態については、「6.2.3.1 海外第III相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、1年以上インスリン療法を受けている4歳以上17歳未満の1型糖尿病患者とされ、登録

³¹⁾ コホート 2 における本剤の投与量 (2 又は 3 mg) が盲検化された。

前1カ月以内に重症低血糖²⁴⁾を経験した患者は除外された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。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上で、コホート1又はコホート2に割付比1:2で無作為に割り付けられた。インスリン持続投与により血糖値を低下させた状態で、コホート1ではグルカゴン注射剤1 mg（体重25 kg未満の患者ではグルカゴン注射剤0.5 mg）を単回筋肉内投与とされ、コホート2では、クロスオーバー法で本剤2又は3 mgをそれぞれ単回経鼻投与とされた。12歳以上17歳未満の患者はコホート3に組み入れられた。コホート3ではクロスオーバー法で本剤3 mgを単回経鼻投与又はグルカゴン注射剤1 mgを単回筋肉内投与とされた³²⁾。コホート2及びコホート3の各投与期の間のwash-out期間は7~28日とされた。

無作為化された48例全例（4歳以上8歳未満：18例、8歳以上12歳未満：18例、12歳以上17歳未満：12例）が安全性及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、すべての被験者で、本剤2又は3 mg経鼻投与及びグルカゴン注射剤1 mg筋肉内投与の20分以内に、血漿中グルコース濃度は最低値（グルカゴン投与後10分以内における血漿中グルコース濃度の最低値）から20 mg/dL及び25 mg/dL以上上昇し、当該上昇するまでの時間²⁸⁾（平均値±標準偏差）は表37のとおりであった。

表37 血漿中グルコース濃度が最低値から上昇するまでの時間（IGBB試験、有効性解析対象集団）

血漿中グルコース濃度の最低値からの上昇値	4歳以上8歳未満			8歳以上12歳未満			12歳以上17歳未満	
	本剤 2 mg (11例)	本剤 3 mg (12例)	グルカゴン 注射剤 ^{a)} (6例)	本剤 2 mg (11例)	本剤 3 mg (12例)	グルカゴン 注射剤1 mg (6例)	本剤 3 mg (12例)	グルカゴン 注射剤1 mg (12例)
20 mg/dL以上	10.9±3.0	10.8±1.9	10.0±0.0	12.3±2.6	11.3±2.3	12.5±2.7	14.2±2.9	12.5±2.6
25 mg/dL以上	12.7±3.4	11.7±2.5	10.0±0.0	13.6±3.9	12.9±2.6	15.0±3.2	15.8±2.9	14.2±2.9

単位：分（平均値±標準偏差）

a) 0.5又は1 mg

安全性について、いずれかの薬剤投与時に5%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表38のとおりであった。

表38 いずれかの薬剤投与時に5%以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況（IGBB試験、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	本剤 2 mg (23例)	本剤 3 mg (36例)	グルカゴン 注射剤0.5 mg (2例)	グルカゴン 注射剤1 mg (22例)	本剤 2 mg (23例)	本剤 3 mg (36例)	グルカゴン 注射剤0.5 mg (2例)	グルカゴン 注射剤1 mg (22例)
すべての事象	47.8 (11)	55.6 (20)	50.0 (1)	77.3 (17)	47.8 (11)	50.0 (18)	50.0 (1)	72.7 (16)
嘔吐	17.4 (4)	30.6 (11)	0 (0)	40.9 (9)	17.4 (4)	30.6 (11)	0 (0)	40.9 (9)
頭痛	17.4 (4)	25.0 (9)	0 (0)	13.6 (3)	17.4 (4)	22.2 (8)	0 (0)	9.1 (2)
悪心	21.7 (5)	16.7 (6)	50.0 (1)	31.8 (7)	21.7 (5)	16.7 (6)	50.0 (1)	31.8 (7)
鼻部不快感	0 (0)	8.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (3)	0 (0)	0 (0)
鼻閉	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)
注射部位不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.7 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.7 (5)

発現割合%（発現例数）、MedDRA Ver. 1.8.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、4歳以上8歳未満の1例においてグルカゴン注射剤投与後に低血糖が認められ、副作用とは判断されなかった。治験中止に至った有害事象は、8歳以上12歳未満の1例において本剤3 mg経鼻投与後に頭痛/悪心が認められ、副作用と判断された。

臨床検査値について、上記の重篤な有害事象である低血糖の他に臨床的に問題なる異常値は認められ

³²⁾ 8時間以上の絶食後に、インスリンポンプを用いた持続皮下療法で治療中の被験者ではインスリンの注入速度を速め、インスリンの頻回注射で治療中の被験者では速効型インスリン製剤を持続静脈内投与とされ、血漿中グルコース濃度が80 mg/dL未満に低下したとき、インスリンポンプを用いた持続皮下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、インスリンの頻回注射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、その約5分後に治験薬を投与することとされた。

なかった。また、心電図及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。低血糖は、糖尿病治療で最もよくみられる注意すべき合併症であり、血糖値が異常に低くなることで自律神経症状のみならず中枢神経症状を認めることもあり、低血糖状態の時間が長くなると障害を残す可能性がある。特に、「回復に他者の援助を必要とする低血糖」と定義される重症低血糖は、インスリンを投与中の1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者、並びにSU剤を投与している2型糖尿病患者において高い頻度で認められる合併症であり、血漿グルコース値が54 mg/dL未満では障害又は死亡のリスクが増加する。1型糖尿病患者では、年率22~46%及び30~320件/100人・年、2型糖尿病患者では、年率7~25%及び10~80件/100人・年に重症低血糖が生じると報告されている(Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 711-22、PLoS One 2015; 10: e0126427)。

本邦における医療機関外での低血糖時の救急対応としては、低血糖患者が経口摂取可能な場合は、ブドウ糖などの糖質を与え、低血糖患者が経口摂取不可能な場合には、介護者によるグルカゴン注射剤の筋肉内投与が推奨されている。しかしながら、本邦において承認されているグルカゴン注射剤は調製済みの製剤ではなく、介護者による注射用水への溶解等の調製を行った後に投与する必要があり、投与手技も煩雑であることや、介護者への教育の不足により、手技習得が困難である。以上の背景等から、1型糖尿病患者におけるグルカゴン注射剤保有率は15.9%、そのうち低血糖時の救急処置に使用したことがある患者は6.0%と報告されている(Diabetes Technol Ther 2013; 15: 748-50)。また、1型糖尿病患者の診療を行っている医師に対する調査では、グルカゴン注射剤を処方したことがある医師は、糖尿病内分泌内科医で28%、小児科医で24%と報告(Endocrine. 2018 Oct 26. doi: 10. 1007/s12020-018-1793-z)されているように、本邦では、グルカゴン注射剤は低血糖時の救急処置における治療薬として十分に普及していない。海外における低血糖に対する治療については、ブドウ糖あるいはそれに代わる糖質の摂取が推奨されており、重症低血糖に対しては医療機関での治療としてのグルコースの静脈内投与に加えて、院外での救急処置としてグルカゴンの筋肉内又は皮下投与が推奨されている。また、家族等の患者の介護者がグルカゴン注射剤の使用法について教育されることが必要である旨も海外ガイドラインにおいて記載されている(Diabetes Care 2019; 42(Suppl. 1): S61-70、Pediatr Diabetes 2018; 19(Suppl. 27): 178-92)。欧米等においては、低血糖時の救急処置を目的としたグルカゴン注射キットが承認されており、グルカゴン注射剤の所有率は米国での1型糖尿病患者で49.3%、英国の小児1型糖尿病患者で85%であることが報告(Endocr Pract 2016; 22: 123-35、Nurs Child Young People 2011; 23: 12-8)されており、本邦に比較して所有率が高い。以上のような現状から、本邦において、糖尿病患者の介護者が医療機関外で発現した低血糖に対して遅滞なく効果的に救急処置を行うことができる治療選択肢が求められているものと考ええる。

本剤の有効成分は、既承認医薬品であるグルカゴン注射剤と同様に内因性ヒトグルカゴンと同一のアミノ酸配列を有する化学合成されたグルカゴンであり、本剤は「糖尿病治療ガイド2018-2019」(日本糖尿病学会編. 文光堂; 2018)においてグルカゴン注射剤の使用が推奨されているような、ブドウ糖等の経口摂取が不可能な低血糖患者に対して、介護者による救急処置での使用を主な目的としている。本剤は、グルカゴン3 mgを含有する粉末を点鼻容器に充てんした1回使い切りの経鼻投与用製剤であり、注射器や注射針の操作がなく、介護者が容易に投与可能である。また、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介護者によって確実に薬物送達することが可能と考えられる。

以上より、本剤の普及に伴い低血糖時の治療としてのグルカゴンの利用頻度が高まり、より多くの患者が速やかに救急処置を受けられるようになることが期待できる。

機構は、以下のように考える。本剤は、ブドウ糖等の経口摂取が不可能な低血糖患者に対する介護者等による救急処置のために使用される薬剤であり、その臨床的位置付けはグルカゴン注射剤と同様である。ただし、本剤は本邦で既承認のグルカゴン注射剤とは異なり、投与に調製等を要しないことから、介護者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。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 成人糖尿病患者について

申請者は、以下のように説明している。日本人成人糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (IGBJ 試験)、外国人成人糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) においては、重症低血糖の誘導が被験者に対して倫理的に許容されにくいこと、グルカゴン注射剤ではグルカゴン投与後の血漿中グルコース濃度の上昇が信頼できるバイオマーカーとされていること等から、実臨床下で重症低血糖を発症した被験者に対しての評価はしていない。各臨床試験の主要評価項目については、インスリン投与により誘導した低血糖からの回復を指標として治療成功²⁶⁾に至った被験者の割合とし、本剤の経鼻投与とグルカゴン注射剤筋肉内投与とのクロスオーバー試験で有効性を検討した。その結果、本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性がいずれの試験も検証された (表 31、表 33 及び表 35)。また、いずれの試験においても本剤経鼻投与後、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、投与後 15 分までに血漿中グルコース濃度の平均値は 70 mg/dL を上回った。治療成功を達成するまでの平均時間について、本剤経鼻投与では、IGBJ 試験で 12.01 分、IGBI 試験で 11.44 分、IGBC 試験で 15.9 分であり、グルカゴン注射剤筋肉内投与では、IGBJ 試験で 11.03 分、IGBI 試験で 9.85 分、IGBC 試験で 12.1 分であった。

糖尿病の病型分類別の有効性については、海外で実施された IGBI 試験は 1 型糖尿病患者を対象としており、IGBC 試験においては被験者のほとんどが 1 型糖尿病患者であったことから、国内 IGBJ 試験の試験成績に基づき検討した。IGBJ 試験における有効性解析対象集団での病型の内訳は、1 型糖尿病患者 32 例、2 型糖尿病患者 36 例であり、両病型ともに、本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与のいずれにおいても治療成功を達成した。また、治療成功を達成するまでの時間は、本剤経鼻投与では 1 型糖尿病患者で 11.6 分、2 型糖尿病患者で 12.4 分であり、グルカゴン注射剤筋肉内投与では 1 型糖尿病患者で 10.8 分、2 型糖尿病患者で 11.3 分であった。血漿中グルコース濃度の推移についても、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者で類似していた。以上の試験結果は、グルカゴンの筋肉内、静脈内又は経鼻投与による血中グルコース濃度上昇作用が、健康成人、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者で同様であるとの報告 (Diabetes Care 1989; 12: 604-8、Diabet Res Clin Pract 1993; 19: 133-8) と一貫するものであった。したがって、本剤投与に対する治療反応に 1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者で差はないと考えられる。

以上より、成人糖尿病患者に対する本剤経鼻投与の有効性は示されているものとする。

機構は、以下のように考える。重症低血糖を誘発した上で本剤の有効性を評価することには安全性上の問題があることから、本剤の有効性を評価する臨床試験を、実臨床下での重症低血糖を発症した被験者に対して評価する計画としなかった点は理解可能である。また、血漿中グルコース濃度の上昇によっ

て低血糖からの回復が見込まれることを考慮すると、本剤の国内第 III 相試験 (IGBJ 試験)、海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) の主要評価項目について、インスリン投与により誘導した低血糖に対して、血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、グルカゴン投与後 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、又は血漿中グルコース濃度の最低値から 20 mg/dL 以上上昇した場合を治療成功例と規定し、当該被験者の割合を指標としたことも理解可能である。このような試験計画で実施された国内第 III 相試験 (IGBJ 試験) において、主要評価項目である治療成功を達成した被験者の割合について、本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性が示され、また、海外臨床試験 (IGBI 試験及び IGBC 試験) においても同様に本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性が示されている。さらに、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者での有効性は類似していると判断できることも踏まえると、成人の糖尿病患者における本剤の有効性は示されている。

なお、国内第 III 相試験 (IGBJ 試験) で設定された本剤の用法・用量は海外で実施された試験結果に基づき決定されていることから、日本人と外国人で認められた薬物動態及び薬力学の差異も考慮した日本人における用法・用量の適切性については、「7.R.5.1 成人糖尿病患者における用法・用量について」の項で議論する。

7.R.2.2 小児糖尿病患者について

申請者は、以下のように説明している。外国人小児 1 型糖尿病患者を対象とした海外第 III 相試験 (IGBB 試験) においては、有効性の評価項目として、血漿中グルコース濃度上昇にかかる平均所要時間 (血漿中グルコース濃度の最低値から 20 mg/dL 及び 25 mg/dL 以上上昇するまでの時間) を評価した (表 37)。その結果、検討したいずれの年齢層 (4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 17 歳未満) においても、本剤 3 mg 経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与の間で明らかな差は認められなかった。また、血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満となった小児糖尿病患者の 15 例を対象として成人での試験と同じ基準を用いて事後的に治療成功割合を検討した結果、本剤 3 mg 経鼻投与で 100% (9/9 例)、グルカゴン注射剤筋肉内投与で 100% (6/6 例) であり、本剤 3 mg 経鼻投与はグルカゴン注射剤筋肉内投与と同様の有効性であった。

なお、日本人の小児糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施していないが、外国人小児糖尿病患者と外国人成人糖尿病患者における本剤経鼻投与の有効性は、治療成功割合を指標とすると同程度であった。また、IGBJ 試験及び IGBI 試験の結果から、日本人成人糖尿病患者及び外国人成人糖尿病患者における本剤による治療成功割合は類似しており、いずれにおいても血漿中グルコース濃度の平均値は本剤投与後 10 分で約 70 mg/dL (正常範囲の下限値) となり、投与後 15 分までには 70 mg/dL を十分上回ったことから、日本人成人糖尿病患者及び外国人成人糖尿病患者で本剤投与によるグルコース濃度上昇作用に明らかな差はないと考えた。以上より、外国人小児糖尿病患者と同様に日本人小児糖尿病患者に対しても本剤経鼻投与は有効であると判断した。

機構は、以下のように考える。小児糖尿病患者における本剤の有効性について、IGBB 試験においては、血漿中グルコース濃度上昇にかかる平均所要時間は各年齢層において本剤経鼻投与とグルカゴン注射剤筋肉内投与で類似しており、また、事後的な解析ではあるものの、血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満となった小児糖尿病患者において、本剤経鼻投与とグルカゴン注射剤筋肉内投与のいずれも治療成功が得られている。日本人小児糖尿病患者に対する臨床試験は実施されていないものの、

IGBB 試験の結果に加え、成人では IGBJ 試験と IGBI 試験の結果から本剤及びグルカゴン注射剤の有効性は国内外で同様であることが確認されていること、グルカゴン注射剤では成人と小児の別を問わず使用可能であること等を踏まえると、日本人小児糖尿病患者に対しても本剤投与時の有効性は期待して差し支えないと考える。ただし、本邦で本剤を小児糖尿病患者に対して投与した経験はないことから、製造販売後には小児糖尿病患者に対する本剤投与時の治療の成否等に関する情報を収集することが適切と考える。

なお、「6.R.3 小児糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用について」の項で示されている結果等も踏まえ、小児糖尿病患者における用法・用量の適切性については、「7.R.5.2 小児糖尿病患者における用法・用量について」の項で議論する。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。成人糖尿病患者について、国内第 III 相試験 (IGBJ 試験)、海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) における有害事象の発現状況は、表 34、表 32 及び表 36 のとおりであり、本剤経鼻投与では、グルカゴン注射剤筋肉内投与と比較して、有害事象の発現割合に大きな差はなかったが、上気道刺激³³⁾及び頭痛の発現割合が高かった。上記 3 試験において、死亡例は認められず、重篤な有害事象は、IGBJ 試験においてのみグルカゴン注射剤筋肉内投与後に 1 例 (頭位性回転性めまい) 認められたが、当該事象の重症度は中等度で、副作用とは判断されなかった。治験中止に至った有害事象は、IGBJ 試験では認められず、IGBI 試験では本剤投与時 1 例 (嘔吐)、IGBC 試験では本剤投与時 1 例 (嘔吐) に認められ、いずれの事象も重症度は中等度であり、いずれも副作用と判断された。なお、国内第 III 相試験 (IGBJ 試験) と、海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) の間の安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。

小児糖尿病患者について、海外第 III 相試験 (IGBB 試験) における有害事象の発現状況は、表 38 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象はグルカゴン注射剤筋肉内投与時 (4 歳以上 8 歳未満) に 1 例 (低血糖) 認められ、重症度は高度であり、副作用とは判断されなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤投与時 (8 歳以上 12 歳未満) に 1 例 (頭痛/嘔吐) 認められ、重症度は軽度であり、副作用と判断された。IGBB 試験の結果からは、鼻や眼に関連する事象を除いて本剤投与とグルカゴン注射剤投与で臨床的に意味のある差は認められず、各年齢層で安全性プロファイルは同様であった (表 39)。また、成人糖尿病患者と比較し、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

³³⁾ 鼻、呼吸器、無嗅覚に関する事象について申請者が選択した PT に該当する事象

表39 各年齢層のいずれかの投与期に2例以上に発現した有害事象の発現状況 (IGBB試験：安全性解析対象集団)

事象名	12歳以上17歳未満		8歳以上12歳未満		
	本剤3 mg (12例)	グルカゴン注射剤 (12例)	本剤2 mg (11例)	本剤3 mg (12例)	グルカゴン注射剤 (6例)
すべての事象	75.0 (9)	58.3 (7)	45.5 (5)	50.0 (6)	100 (6)
悪心	25.0 (3)	8.3 (1)	9.1 (1)	8.3 (1)	50.0 (3)
嘔吐	33.3 (4)	41.7 (5)	27.3 (3)	33.3 (4)	50.0 (3)
頭痛	33.3 (4)	8.3 (1)	18.2 (2)	33.3 (4)	33.3 (2)
鼻部不快感	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻閉	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (3)
事象名	4歳以上8歳未満				
	本剤2 mg (12例)	本剤3 mg (12例)	グルカゴン注射剤0.5 mg (2例)	グルカゴン注射剤1 mg (4例)	
すべての事象	50.0 (6)	41.7 (5)	50.0 (1)	100 (4)	
悪心	33.3 (4)	16.7 (2)	50.0 (1)	75.0 (3)	
嘔吐	8.3 (1)	25.0 (3)	0 (0)	25.0 (1)	
頭痛	16.7 (2)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	
鼻部不快感	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	
鼻閉	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
注射部位不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

次に、本剤の投与経路並びに臨床試験成績等を踏まえ、上気道刺激、眼障害(SOC)、神経系障害(SOC)、胃腸障害(SOC)及び過敏症³⁴⁾について検討した。成人糖尿病患者を対象としたIGBJ試験、IGBI試験及びIGBC試験の併合解析、並びに小児糖尿病患者を対象としたIGBB試験における上気道刺激、眼障害、神経系障害、胃腸障害及び過敏症に関する有害事象の発現状況はそれぞれ表40～表44のとおりであった。

表40 上気道刺激^{a)}に関する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	成人糖尿病患者 (IGBJ試験、IGBI試験、IGBC試験の併合解析)		小児糖尿病患者 (IGBB試験)	
	本剤3 mg (224例)	グルカゴン注射剤1 mg (221例)	本剤 ^{b)} (36例)	グルカゴン注射剤 ^{c)} (24例)
すべての事象	11.2 (25)	0.9 (2)	19.4 (7)	0 (0)
鼻閉	3.6 (8)	0.5 (1)	5.6 (2)	0 (0)
鼻部不快感	3.6 (8)	0.5 (1)	8.3 (3)	0 (0)
鼻痛	2.7 (6)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)
口腔咽頭炎	1.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	0.9 (2)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻出血	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻浮腫	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻そう痒感	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道咳症候群	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くしゃみ	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

a) 鼻、呼吸器、無嗅覚に関する事象について申請者が選択したPTに該当する事象

b) 2又は3mg投与時の併合結果

c) 0.5又は1mg投与時の併合結果

34) 過敏症について、申請者が選択したPTに該当する事象

表 41 眼障害 (SOC) に関する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	成人糖尿病患者 (IGBJ試験、IGBI試験、IGBC試験の併合解析)		小児糖尿病患者 (IGBB試験)	
	本剤3 mg (224例)	グルカゴン注射剤1 mg (221例)	本剤 ^{a)} (36例)	グルカゴン注射剤 ^{b)} (24例)
すべての事象	4.9 (11)	0.5 (1)	8.3 (3)	0 (0)
流涙増加	3.6 (8)	0.5 (1)	2.8 (1)	0 (0)
眼痛	1.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼そう痒感	1.3 (3)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
眼部不快感	0.4 (1)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)
眼充血	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼刺激	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

a) 2 又は 3 mg 投与時の併合結果

b) 0.5 又は 1 mg 投与時の併合結果

表 42 神経系刺激 (SOC) に関する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	成人糖尿病患者 (IGBJ試験、IGBI試験、IGBC試験の併合解析)		小児糖尿病患者 (IGBB試験)	
	本剤3 mg (224例)	グルカゴン注射剤1 mg (221例)	本剤 ^{a)} (36例)	グルカゴン注射剤 ^{b)} (24例)
すべての事象	12.9 (29)	7.2 (16)	33.3 (12)	12.5 (3)
頭痛	12.5 (28)	6.8 (15)	33.3 (12)	12.5 (3)
頭部不快感	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傾眠	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注意力障害	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嗜眠	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

a) 2 又は 3 mg 投与時の併合結果

b) 0.5 又は 1 mg 投与時の併合結果

表 43 胃腸障害 (SOC) に関する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	成人糖尿病患者 (IGBJ試験、IGBI試験、IGBC試験の併合解析)		小児糖尿病患者 (IGBB試験)	
	本剤3 mg (224例)	グルカゴン注射剤1 mg (221例)	本剤 ^{a)} (36例)	グルカゴン注射剤 ^{b)} (24例)
すべての事象	25.9 (58)	32.1 (71)	55.6 (20)	66.7 (16)
悪心	20.1 (45)	28.1 (62)	30.6 (11)	33.3 (8)
嘔吐	11.2 (25)	11.3 (25)	38.9 (14)	37.5 (9)
腹部不快感	0.9 (2)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
下痢	0.4 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
歯痛	0.4 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	0.5 (1)	5.6 (2)	4.2 (1)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

a) 2 又は 3 mg 投与時の併合結果

b) 0.5 又は 1 mg 投与時の併合結果

表 44 過敏症^{a)}に関する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	成人糖尿病患者 (IGBJ試験、IGBI試験、IGBC試験の併合解析)		小児糖尿病患者 (IGBB試験)	
	本剤3 mg (224例)	グルカゴン注射剤1 mg (221例)	本剤 ^{b)} (36例)	グルカゴン注射剤 ^{c)} (24例)
すべての事象	3.6 (8)	1.4 (3)	2.8 (1)	0 (0)
眼そう痒症	1.3 (3)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	1.3 (3)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
血圧低下	0.4 (1)	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)
眼充血	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻浮腫	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
くしゃみ	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA Ver. 18.1

a) 申請者が選択した PT に該当する事象

b) 2 又は 3 mg 投与時の併合結果

c) 0.5 又は 1 mg 投与時の併合結果

上気道刺激及び眼障害については、いずれの試験においてもグルカゴン注射剤投与に比べて本剤投与で発現割合が高い傾向にあった。神経系障害については、IGBJ 試験及び IGBI 試験ではグルカゴン注射剤と本剤投与で発現割合は同程度であり、IGBC 試験及び IGBB 試験ではグルカゴン注射剤に比べて本剤投与で発現割合が高い傾向にあった。胃腸障害については、いずれの試験においても、悪心の発現割合はグルカゴン注射剤に比べて本剤投与でやや低い傾向、嘔吐は同程度であった。過敏症については、IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験ではグルカゴン注射剤と本剤投与で発現割合は同程度であり、IGBC 試験ではグルカゴン注射剤に比べて本剤投与で発現割合が高い傾向にあった。また、上気道刺激、眼障害、神経系障害、胃腸障害及び過敏症に関する事象については、本剤投与後に発現した口腔咽頭痛 2 例及び咳嗽 1 例を除き、発現後数時間から 4 日以内に消失した。重篤な事象は認められなかった。

以上より、本剤の安全性プロファイルは、投与経路に関連する有害事象を除いて、既承認医薬品であるグルカゴン注射剤と同様であった。成人と小児糖尿病患者における本剤経鼻投与の忍容性は概して良好であり、許容可能なリスクであると考ええる。

機構は、以下のように考える。成人糖尿病患者について、実施された国内第 III 相試験 (IGBJ 試験)、海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) における本剤投与時の有害事象の発現状況は、グルカゴン注射剤筋肉内投与時と比較して、投与経路に関連する事象以外にも頭痛等の一部の有害事象が多い傾向がみられたものの、認められた事象の種類に大きな違いはなかった。また、国内第 III 相試験 (IGBJ 試験) と、海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) で得られた安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。本剤の投与経路及び臨床試験成績等を踏まえて検討された上気道刺激、眼障害、神経系障害、胃腸障害及び過敏症の各事象の発現状況については、いずれの事象も一過性であり、重篤な事象は認められていない。小児糖尿病患者においても、本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与時の安全性プロファイルは、成人糖尿病患者と類似しており、各年齢層においても大きな差は認められなかった。以上より、本剤の安全性は許容可能と判断するが、本邦で本剤を小児糖尿病患者に対して投与した経験はないことから、製造販売後には小児糖尿病患者に対する本剤投与時の安全性等に関する情報を収集することが適切と考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (IGBJ 試験) 等において、本剤は成人 1 型

及び2型糖尿病患者のインスリン誘導低血糖に対してグルカゴン注射剤の筋肉内投与に対する非劣性が示されており、小児糖尿病患者においてもグルカゴン注射剤の筋肉内投与と同様の有効性が期待できる（「7.R.2 有効性について」の項を参照）。また、本剤の安全性は許容可能であった（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。以上より、本剤の効能・効果については、既承認医薬品であるグルカゴン注射剤の効能・効果と同様に「低血糖時の救急処置」と設定することが適切であると考えます。

機構は、本剤の効能・効果を「低血糖時の救急処置」とすることは適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 成人糖尿病患者における用法・用量について

申請者は、成人糖尿病患者における用法・用量について、以下のように説明している。外国人1型糖尿病患者を対象としたIGBA試験¹⁶⁾において、本剤2又は3mgを経鼻投与したときの血漿中グルコース濃度が正常範囲である70mg/dL以上を達成した割合について、本剤3mg投与では全例(7/7例)が正常範囲である70mg/dL以上を達成した一方、本剤2mg投与では93%(13/14例)であった。外国人1型及び2型糖尿病患者を対象としたIGBG試験において、本剤3mgを単回又は2回経鼻投与した時の血漿中グルコース濃度が検討されたが、本剤3mgを単回経鼻投与したときと比較して血漿中グルコース濃度の上昇に関して意味のある増量効果は認められなかった(表21)。また、外国人1型糖尿病患者を対象としたIGBI試験において、本剤3mg経鼻投与時のC_{max}はグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与時より高値を示したが、安全性に対する明らかな影響は認められず、インスリン誘導低血糖からの回復を指標としたグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与に対する本剤3mg経鼻投与の非劣性が示された。以上を踏まえ、外国人糖尿病患者における用法・用量は本剤3mg経鼻投与とし、日本人糖尿病患者においても、外国人と同じ用法・用量で日本人1型及び2型糖尿病患者を対象としたIGBJ試験を実施した。その結果、インスリン誘導低血糖からの回復を指標としたグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与に対する本剤3mg経鼻投与の非劣性が示され、本剤3mg経鼻投与時の忍容性は良好であった。したがって、日本人1型及び2型糖尿病患者における本剤経鼻投与の用量は3mgとすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。海外で実施された臨床試験によると、本剤2mg経鼻投与と比較して本剤3mg経鼻投与時の有効性が上回る可能性があり、一方で本剤3mg単回経鼻投与と比較し、本剤3mg2回経鼻投与時の血漿中グルコース濃度の上昇は大きくない傾向にあった。以上を考慮すると、本邦において実施したIGBJ試験の本剤の検討用量として3mg単回投与を選択したことは理解できる。

日本人糖尿病患者を対象としたIGBJ試験と外国人糖尿病患者を対象としたIGBI試験の結果、薬物動態及び薬力学的作用に異なる傾向が認められ、その要因を明らかにすることは困難であったもの（「6.R.2 国内外の糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）、IGBJ試験においては、海外で実施されたIGBI試験及びIGBC試験と同様に、インスリン誘導低血糖からの回復を指標としたグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与に対する本剤3mg経鼻投与の非劣性が示されている（「7.R.2 有効性について」の項を参照）。また、日本人1型及び2型糖尿病患者に対する本剤3mg経鼻投与時の安全性についても、グルカゴン注射剤1mg筋肉内投与時と比較して特段の大きな懸念はなく、安全性プロファイルについて、国内外で大きな差は認められていない（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。したがって、IGBJ試験及びIGBI試験の間で認められた本剤の薬物動態及び薬力学的作用の異なる傾向については臨床的には問題にならないと考える。

以上を踏まえ、国内で実施された IGBJ 試験に基づき、日本人糖尿病患者における用法・用量を本剤 3 mg 経鼻投与とすることは可能と考える。

7.R.5.2 小児糖尿病患者における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。外国人小児 1 型糖尿病患者を対象とした IGBB 試験で使用された製剤は、製剤粉末の粒子径分布が単峰性を示し、 を示す申請製剤が投与された際の C_{max} と比較して低値を示す傾向がある（表 16 及び表 18）。IGBB 試験の結果、8 歳以上 12 歳未満の年齢層を除き、グルカゴン注射剤筋肉内投与と比較して本剤経鼻投与時の C_{max} は低い傾向が認められたが、本剤 2 又は 3 mg 経鼻投与時の血漿中グルコース濃度のベースライン時からの変化の推移は、グルカゴン注射剤 0.5 又は 1 mg 筋肉内投与時と大きく異なるものではなかった。一方で、4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満の年齢層における本剤 2 mg と本剤 3 mg 経鼻投与時の ΔBG_{max} は、本剤 3 mg 経鼻投与時の方がわずかに高値であった（表 24 参照）。さらに、本剤 3 mg 経鼻投与時の安全性プロファイルは、本剤 2 mg 経鼻投与時及びグルカゴン注射剤 0.5 又は 1 mg 筋肉内投与時と比較して大きな違いは認められなかった（「7.R.3 安全性について」の項を参照）。以上より、外国人小児糖尿病患者に対する本剤経鼻投与の用量は 3 mg と設定された。

次に、日本人小児糖尿病患者における用法・用量について、日本人成人糖尿病患者における用法・用量は外国人成人糖尿病患者における用法・用量と同じとすることが適切と判断したことから、日本人小児糖尿病患者における用法・用量も外国人小児糖尿病患者と同じ用法・用量とすることが妥当と考えた。さらに、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及び母集団薬物動態／薬力学解析モデル²⁰⁾を構築し、日本人小児糖尿病患者に本剤（申請製剤）3 mg を経鼻投与又はグルカゴン注射剤 0.5 又は 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結果は「6.R.3 小児糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用について」に示したとおりである。本剤 3 mg 経鼻投与時の治療成功割合は 99%以上と推定された一方、血漿中グルカゴン濃度は、外国人小児糖尿病患者並びに日本人成人糖尿病患者に対する本剤 3 mg 経鼻投与時の血漿中グルカゴン濃度（表 14 及び表 23）と比較して高値を示すと推定された。

外国人健康成人にグルカゴン注射剤（0.25、0.5、1 又は 2 mg）を単回静脈内投与したときの C_{max} （平均値±標準偏差）は、それぞれ 37400±9240、77600±20700、171000±67300、368000±117000 pg/mL と報告されている（J Pharm Sci 1999, 88: 991-5）。したがって、米国での最大承認用量であるグルカゴン注射剤 2 mg 静脈内投与時の C_{max} は、日本人小児糖尿病患者に対する本剤 3 mg 経鼻投与時の C_{max} の推定値を十分に上回っている。また、これまでグルカゴン注射剤の静脈内投与において、重大な安全性上の懸念は報告されていない（Diabetes Care 2008, 31: 1966-71, Diabetes Res Clin Pract 1993, 19: 133-8）。さらに、本剤 3 mg を経鼻投与した後、グルカゴンは速やかに吸収され、その後速やかに消失することから、血漿中グルカゴン濃度が高値を示すのは一時的である。以上より、日本人小児糖尿病患者に対する本剤 3 mg 経鼻投与は、低血糖時の救急処置での使用において有効であり、重大な安全性上の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。海外で実施された IGBB 試験においては、本剤 2 又は 3 mg 経鼻投与時の血漿中グルコース濃度のベースライン時からの変化の推移はグルカゴン注射剤 0.5 又は 1 mg 筋肉内投与時と比較して大きく異なるものではなく、本剤 2 又は 3 mg 経鼻投与時の安全性プロファイルはグ

ルカゴン注射剤 0.5 又は 1 mg 筋肉内投与時と比較して大きな違いは認められていない。また、本剤 2 mg 経鼻投与と比較して本剤 3 mg 経鼻投与の血漿中グルコース濃度を指標とした薬力学的作用が大きい傾向が示されている。なお、IGBB 試験においては申請製剤よりも C_{max} が低い可能性のある製剤を用いて検討されているが、申請製剤が当該製剤と比較して効果の大きさが小さい可能性は低いと考えられ、また、成人での検討ではあるが、申請製剤よりも C_{max} が低い可能性のある製剤を用いて検討された IGBC 試験と申請製剤を用いて検討された IGBI 試験の有効性及び安全性に特段の違いは認められなかった（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項を参照）。以上を踏まえると、海外において申請製剤における小児糖尿病患者に対する本剤の用量として 3 mg を設定したことは理解できる。

日本人小児糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、母集団薬物動態／薬力学解析に基づくシミュレーション結果に基づく日本人小児糖尿病患者に本剤 3 mg を経鼻投与した際に治療成功が期待できることが説明されている。また、母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションから推測された日本人小児糖尿病患者に対する本剤 3 mg 経鼻投与時の曝露量の推定値は成人糖尿病患者で認められた曝露量と比較して高値を示しているが、米国での最大承認用量であるグルカゴン注射剤 2 mg 静脈内投与時の C_{max} を十分に下回っている。さらに、成人での検討ではあるが本剤 3 mg 経鼻投与時の安全性プロファイルは国内外で大きな違いは認められていないこと等も踏まえると、本邦においても海外と同様に、提示されている試験成績等を踏まえて、小児糖尿病患者に対する本剤経鼻投与の用量として 3 mg を設定することは可能と判断する。ただし、日本人小児糖尿病患者に本剤 3 mg を経鼻投与した経験はないことから、製造販売後には当該患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性等に関する情報を収集する必要があると考える（「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項を参照）。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。低血糖時の救急処置を目的に使用される本剤については、患者又は介護者が使用実態下において本剤による低血糖の救急処置を適切に行えるか否かは、製造販売後に検討すべき懸念事項である。製造販売後に本剤を適切に使用できず期待する治療効果を得られなかった事例が報告された際に、当該症例において本剤の使い方も含めた詳細情報を広く収集して「治療不成功につながる不適正使用」に関する内容を検討し、必要に応じて、医療従事者、患者又は介護者に情報提供を行うことが適切と考えている。調査方法について、使用成績調査では、本剤の治療不成功につながった不適正使用に関する事象を使用実態下でとらえるためには、多くの患者登録等が必要と見込まれ、実施可能性は低い。また、製造販売後データベース調査でも、本剤の使用の有無、適正使用等の行動に関連するデータ、及び不適正使用による薬効欠如等に関するデータは含まれておらず、実施可能性は低い。以上から、通常の医薬品安全性監視活動において、治療不成功につながった不適正使用に関する事例が報告された際には、調査票を用いてさらなる詳細情報を収集して評価することが、実施可能性が高い方策であるとする。

機構は、以下のように考える。本剤の有効成分であるグルカゴンについては、既に国内外の医療現場において低血糖時の救急処置を目的として注射剤としての投与経験が集積されている。また、実施された本剤の臨床試験の結果からは、本剤の安全性及び有効性について注射剤と比べて大きな問題は認められなかった。本剤は、主に医療機関外での介護者等による投与が想定され、適切な使用が本剤の有効性に大きく影響すると考えられることも踏まえると、製造販売後において本剤の適正使用に着目して情報収集するとの申請者の説明は一定の理解は可能である。また、本剤の適正な使用方法に関する製造販売

後の調査方法に関して、本剤は、低血糖時の救急処置を目的として使用する薬剤であり、処方された後に本剤が使用されるか否かが不確実である。したがって、本剤で期待する治療効果が得られなかった事例が医療機関等から申請者に報告された際に、治療不成功につながる不適正使用に関する詳細情報を通常の医薬品安全性監視活動の範囲で広く収集する方針とすることも理解可能と考える。一方で、「7.R.5.2 小児糖尿病患者における用法・用量について」の項に示したとおり、本邦では小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、本邦での小児糖尿病患者に対する本剤使用時の情報は集積されていない。したがって、製造販売後には、本剤が適切に使用された症例の情報も含め、小児に対して本剤が投与された際の安全性、治療の成否等に関する情報を収集する必要があると考えることから、小児に対しては製造販売後調査を実施して情報収集を行うことが適切と考える。製造販売後の検討事項、調査方法等については、専門協議も踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の低血糖時の救急処置に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は経鼻投与可能なグルカゴン点鼻剤であり、既承認のグルカゴンを有効成分とする注射剤が必要とされる調製等を要せずに投与可能であることから、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年1月6日

申請品目

[販売名] バクスミー点鼻粉末剤 3mg (「バクスミー点鼻パウダー3mg」(申請時)から変更)
[一般名] グルカゴン
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成31年3月29日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。本邦では、糖尿病患者の低血糖治療において、ブドウ糖等の経口摂取が不可能な低血糖患者に対する介護者等による救急処置で使用される薬剤としては、グルカゴン注射剤のみが承認されている。本剤はグルカゴンを含有する経鼻投与用製剤であり、本剤の臨床的位置付けはグルカゴン注射剤と同様であるが、本剤は投与時に調製及び注射を要しないことから、介護者等による投与が容易になると考えられる。したがって、本剤は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。また、本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と考えることから、本剤の効能・効果については、既承認医薬品であるグルカゴン注射剤の効能・効果と同様に「低血糖時の救急処置」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2 有効性について

機構は、以下のように考えた。成人糖尿病患者について、本剤を用いた臨床試験(国内第III相試験(IGBJ試験)、海外第I相試験(IGBI試験)及び海外第III相試験(IGBC試験))において、主要評価項目とされたインスリン投与により誘導した低血糖からの治療成功²⁶⁾を達成した被験者の割合について、本剤経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性が示されている。さらに、1型糖尿病患者と2型糖尿病患者での有効性は類似していると判断できることも踏まえると、成人糖尿病患者の低血糖に対する本剤の有効性は示されている。小児糖尿病患者については、海外第III相試験(IGBB試験)において、インスリン投与により血糖値を低下させた状態で、血漿中グルコース濃度上昇にかかる平均所要時間が評価され、その結果、各年齢層において本剤経鼻投与とグルカゴン注射剤筋肉内投与で類似

していた。日本人小児糖尿病患者に対する臨床試験は実施されていないものの、海外 IGBB 試験の結果に加え、成人糖尿病患者では国内 IGBJ 試験と海外 IGBI 試験の結果から本剤及びグルカゴン注射剤の有効性は日本人と外国人で同様であることが確認されていること、及び本邦においてもグルカゴン注射剤は成人と小児の別を問わず使用可能であること等を踏まえると、日本人小児糖尿病患者に対しても本剤投与時の有効性は期待できる。ただし、本邦においては本剤を小児糖尿病患者に対して投与した経験はないことから、製造販売後には小児糖尿病患者に対する本剤投与時の治療の成否等に関する情報を収集することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 安全性について

機構は、以下のように考えた。成人糖尿病患者について、実施された国内第 III 相試験 (IGBJ 試験)、海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) における本剤投与時の有害事象の発現状況は、グルカゴン注射剤筋肉内投与時と比較して、投与経路に関連する有害事象が多い傾向が認められたものの、それ以外には安全性プロファイルに大きな違いは認められていない。また、国内外の比較に関して、国内第 III 相試験 (IGBJ 試験) と、海外第 I 相試験 (IGBI 試験) 及び海外第 III 相試験 (IGBC 試験) で得られた安全性プロファイルに大きな違いは認められていない。小児糖尿病患者においても、本剤経鼻投与及びグルカゴン注射剤筋肉内投与時の安全性プロファイルは、成人糖尿病患者と類似しており、各年齢層においても大きな差は認められなかったことも踏まえ、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

1.4.1 成人糖尿病患者における用法・用量について

機構は、以下のように考えた。日本人成人糖尿病患者に対する至適用量が海外で実施された臨床試験に基づき検討されていることに関して、日本人糖尿病患者を対象とした IGBJ 試験の薬物動態及び薬力学的作用の結果については、外国人糖尿病患者を対象とした IGBI 試験と比較して異なる傾向が認められ、その要因を明らかにすることは困難であった。ただし、IGBJ 試験においては、海外で実施された IGBI 試験及び IGBC 試験と同様に、インスリン誘導低血糖からの回復を指標としたグルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与に対する本剤 3 mg 経鼻投与の非劣性が示されている。また、日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者に対する本剤 3 mg 経鼻投与時の安全性についても、グルカゴン注射剤 1 mg 筋肉内投与時と比較して特段の大きな懸念はなく、安全性プロファイルについて、国内外で大きな差は認められていない。したがって、IGBJ 試験及び IGBI 試験の間で認められた本剤の薬物動態及び薬力学的作用の差異については臨床的には問題にならないと考え、日本人糖尿病患者における本剤の用法・用量は、海外と同様に 3 mg を単回経鼻投与とすることは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が示された。

- 海外 IGBG 試験結果も踏まえ、本剤を 2 回以上投与しても単回投与と比較して大きな効果は期待できない旨については注意喚起する必要がある。

機構は、添付文書等を用いた注意喚起について申請者に対応を求め、申請者は了解し、添付文書並びに患者及び看護者（家族等）向け資材においても適切な対応がなされたことを確認した。

1.4.2 小児糖尿病患者における用法・用量について

機構は、以下のように考えた。小児糖尿病患者に対する至適用量についても、海外で実施された小児糖尿病患者を対象とした IGBB 試験において検討されているが、日本人小児糖尿病患者に本剤 3 mg を経鼻投与した際の母集団薬物動態／薬力学解析に基づくシミュレーションの結果等からは、有効性及び安全性に特段の懸念は認められないと想定されることを踏まえると、本邦での小児糖尿病患者に対しても海外と同様に、本剤経鼻投与の用量として 3 mg を設定することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員から支持する旨の意見の他、追加で以下のような意見が示された。

- 本剤を医療機関外で使用した際、介護者が正確に記録できるような調査用紙を作成する等の対応が必要と考える。
- 本剤投与の適切な手技の習熟のため、デモンストレーション用容器を提供すること等が重要である。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 45 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 46 及び表 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・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（デモンストレーション用容器を用いた投与手技の指導も含む）

表 47 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び治療の成否を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	17 歳未満の糖尿病患者
観察期間	投与後 1 日
予定症例数	処方例として 100 例
主な調査項目	患者背景、併用薬、安全性、本剤の投与された際の状況（低血糖発現時の本剤投与タイミング、本剤投与後から回復までの時間、低血糖発現時の本剤以外の治療薬・摂取糖質等、低血糖の程度、投与手順の適切性、投与者、治療の成否等）

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量を以て承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

低血糖時の救急処置

[用法・用量]

通常、グルカゴンとして1回3mgを鼻腔内に投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Affinity capture elution	－（該当なし）
AUC	Area under the plasma (or serum) concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BG _{max}	Maximum observed blood glucose concentration	最高血漿中グルコース濃度
ΔBG _{max}	Maximum change from baseline of blood glucose concentration	投与前値と投与後血漿中グルコース濃度の差の最大値
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum observed plasma (or serum) concentration	最高血中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DPC	Dodecylphosphocholine	ドデシルホスホコリン
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
ESI-MS	Electrospray ionization mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化質量分析
ESI-MS-CAD-MS	Electrospray ionization mass spectrometry collision activated dissociation mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化質量分析/衝突活性化解離質量分析
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析法
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RH	Relative humidity	相対湿度
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア
t _{BGmax}	Time to maximum observed blood glucose concentration	最高血漿中グルコース濃度到達時間
β-CD	β-cyclodextrin	β-シクロデキストリン
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
グルカゴン	－（該当なし）	グルカゴン合成原薬及びグルカゴン遺伝子組換え原薬
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	バクスマー一点鼻粉末剤 3 mg
本薬	－（該当なし）	ペプチド固相合成法を用いて製造したグルカゴン原薬