バクスミー点鼻粉末剤 3 mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 起原又は発見の経緯 1
1.5.2 開発の経緯 1
1.5.2.1 品質の開発の経緯 1
1.5.2.2 非臨床試験の経緯 2
1.5.2.3 臨床開発の経緯 2
1.5.3 規制当局からの助言の経緯 2
1.5.4 特徴及び有用性 3
1.5.5 予定される販売名、効能又は効果、用法及び用量 3
1.5.6 参考文献 5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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（[ILS 2016]、第 2.5.1.2 項）。

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の 1 つであり、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。重症低血糖は、第三者による炭水化物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。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介護者によるグルカゴン注射に限定されている。グルカゴン注射は複数の複雑な手順を必要とし、処方率、保有率及び投与実施率が低いのが現状である。介護者による救急処置の限界（投与の遅延、投与の失敗、投与量が不十分など）が重症低血糖治療の成果を妨げている可能性がある（第 2.5.1.1 項）。

これらの困難を克服し、重症低血糖に対するより確実な治療選択肢を提供するために LY900018 点鼻粉末剤（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.社によって外国で開始され、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。

1.5.2 開発の経緯

本剤の製造販売承認申請に係る、品質、非臨床（新添加剤のみの試験を除く）及び臨床（評価資料）の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

1.5.2.1 品質の開発の経緯

本剤は低血糖時の救急処置において、既存の注射剤に変わる新しい投与経路の製剤として開発された。本剤に使用される原薬のグルカゴンは合成品であり、内因性ヒトグルカゴンと同一のアミノ酸配列を有し、国内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。本剤の製品設計においては、添加剤の選定、添加剤量、薬物濃度の検討を含む製剤設計を行い、新規医薬品添加剤である β-シクロデキストリン（β-CD）（[redacted]剤／[redacted]剤）及びドデシルホスホコリン（DPC）（[redacted]剤／[redacted]剤）を含有することとした。その結果、[redacted]により製造された[redacted]を、単回使用の点鼻容器に充填した製剤とした（第 2.3.p.2 項）。

なお、本剤に使用される原薬は原薬供給業者[redacted]社によって、原薬等登録原簿を用いて登録されている。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

本申請では、グルカゴンの新投与経路医薬品（経鼻投与）としての本剤並びに新添加剤（β-CD 及び DPC）について、一連の非臨床評価を実施した。

薬効薬理試験ではイヌを用いて、本剤単回経鼻投与後と遺伝子組換えグルカゴン皮下投与後の血糖値上昇の比較評価のみを実施した（第 2.6.2 項及び概要表 2.6.3）。

薬物動態試験では、本剤をイヌに単回経鼻投与、並びにラット及びイヌに反復経鼻投与したときのグルカゴンの薬物動態及びトキシコキネティクスを評価した（第 2.6.4 項及び概要表 2.6.5）。

本剤を用いた毒性試験として、グルカゴンが薬理活性を示すラット及びイヌの 2 種を用いて 28 日間反復経鼻投与試験を実施した。その他の試験として、イヌに単回経鼻投与後の粉末拡散試験、ラットを用いた 2 週間の不純物安全性確認試験、ウサギを用いた眼刺激性試験及びラット単回気管内噴霧試験を実施した（第 2.6.6 項及び概要表 2.6.7）。

新添加剤に関する評価の概要については、第 2.4.1項および第 1.13.4.1.1項に示す。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

本申請の臨床データパッケージは、評価資料として 3 試験、参考資料として 9 試験の合計 12 試験であり、各試験の概要は第 2.5 項 臨床に関する概括評価に示す（第 2.5.1.3 項及び表 2.5.1-1）。

本申請では、本剤の日本人糖尿病患者における有効性、安全性及び薬物動態を評価した国内第 III 相 I8R-JE-IGBJ（IGBJ）試験、IGBJ 試験と同様のデザインの外国 I8R-MC-IGBI（IGBI）試験、小児を対象とした外国 I8R-MC-IGBB（IGBB）試験の 3 試験を評価資料とした。

表 1.5.2.3-1 臨床試験の一覧（評価資料）

試験名	試験の相及びデザイン	目的
I8R-JE-IGBJ（日本）	第 III 相、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、インスリン誘導低血糖	日本人 1 型糖尿病患者及び日本人 2 型糖尿病患者における、LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、PK 及び PD の評価
I8R-MC-IGBI（外国）	第 I 相、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、インスリン誘導低血糖	1 型糖尿病患者における、LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、PK 及び PD の評価
I8R-MC-IGBB（外国）	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、インスリン投与により血漿中グルコース濃度を低下	小児 1 型糖尿病患者における、LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の PK、PD、安全性及び忍容性の評価

略語: PD = 薬力学; PK =薬物動態

1.5.3 規制当局からの助言の経緯

本剤の開発においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA）との対面助言として医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）を実施した。なお、新添加剤[redacted]に関しては、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）にて確認した。

1.5.4 特徴及び有用性

本剤は、注射剤ではなく、煩雑な調製及び投与手技の習得を必要としない、投与時にそのまま使用できるグルカゴン点鼻粉末剤である。本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

- 本剤投与は、インスリン投与によって血糖値を低下させた糖尿病患者の血糖値を正常範囲まで回復させた／糖尿病患者の意識レベルを回復させる血糖上昇をもたらした。
- 本剤投与は、糖尿病患者の実臨床下での中等度又は重症低血糖を回復させた。
- 本剤は、多くの介護者が低血糖時の救急処置を遅滞なく確実に行うことができる製剤であると考えられる。
- 本剤の安全性データから、本剤投与の忍容性は概して良好であり、認められた有害事象は、成人及び小児糖尿病患者での低血糖の救急処置において、対処可能と考えられる。
- 低血糖の重篤性及び治療の緊急性を考慮すると、本剤投与でみられた有害事象は、ベネフィット・リスクに影響を与えるほど臨床的に重要なものではないと考えられた。

以上、本剤は、低血糖のリスクを有する成人及び小児糖尿病患者のための治療選択肢として極めて有用と考えられ、低血糖時の救急処置の現状を大きく改善するものと考える（第 2.5.6.4 項）。

1.5.5 予定される販売名、効能又は効果、用法及び用量

これまでに得られた本剤に関する試験結果に基づき、以下の効能又は効果、用法及び用量で製造販売承認申請を行うこととした。

販売名
バクスミー点鼻パウダー3mg

効能又は効果（案）
低血糖時の救急処置

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

申請区分
医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品

試験項目		[redacted]
品質に関する試験	規格	
	安定性	
非臨床試験	薬効薬理及び薬物動態*	
	毒性*	
臨床試験	評価資料	

- - -: 海外におけるデータ ——: 国内におけるデータ *: 新添加剤のみに関する試験は省略

図 1.5-1　　バクスミーの開発の経緯図

1.5.6 参考文献

[ILS 2016] ILS 株式会社. グルカゴン注射用 1 単位「イトウ」. インタビューフォーム. 2016.
Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/130616_7229400D1088_1_G07_1F.pdf. Accessed Mar 9, 2019.

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 1
1.6.2　外国における添付文書 1

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

2019 年 12 月 18 日現在で、グルカゴン点鼻粉末（以下、本剤）は米国、欧州及びカナダにおいて承認されている。外国における申請・承認状況を表 1.6-1 に示す。これらの国における効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。なお、すべての国で販売名は BAQSIMI を予定している。

効能又は効果

4 歳以上の糖尿病患者における重症低血糖の治療

用法及び用量

グルカゴン 3mg を一噴霧として、点鼻容器を用いて片方の鼻孔から鼻腔内に投与する

表 1.6-1　外国におけるグルカゴン点鼻粉末の申請・承認状況（2019 年 12 月 18 日調査）

国名又は地域	申請日	承認日
米国	2018 年 6 月 28 日	2019 年 7 月 24 日
EU (中央審査方式)	2018 年 7 月 19 日	2019 年 12 月 16 日
カナダ	2018 年 10 月 9 日	2019 年 9 月 25 日
スイス	20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日	未承認
アラブ首長国連邦	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	未承認
クウェート	20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日	未承認

1.6.2　外国における添付文書

本剤の米国及び欧州の添付文書、及び企業中核データシートの原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BAQSIMI safely and effectively. See full prescribing information for BAQSIMI.

BAQSIMI (glucagon) nasal powder
Initial U.S. Approval: 1960

INDICATIONS AND USAGE

BAQSIMI™ is an antihypoglycemic agent indicated for the treatment of severe hypoglycemia in patients with diabetes ages 4 years and above. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- BAQSIMI is for intranasal use only. (2.1)
- The recommended dose of BAQSIMI is 3 mg administered as one actuation of the intranasal device into one nostril. (2.2)
- Administer BAQSIMI according to the printed instructions on the shrink-wrapped tube label and the Instructions for Use. (2.1)
- Administer the dose by inserting the tip into one nostril and pressing the device plunger all the way in until the green line is no longer showing. The dose does not need to be inhaled. (2.1)
- Call for emergency assistance immediately after administering the dose. (2.1)
- When the patient responds to treatment, give oral carbohydrates. (2.1)
- Do not attempt to reuse BAQSIMI. Each BAQSIMI device contains one dose of glucagon and cannot be reused. (2.1)
- If there has been no response after 15 minutes, an additional 3 mg dose may be administered while waiting for emergency assistance. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Nasal powder: intranasal device containing one dose of glucagon 3 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Pheochromocytoma (4)
- Insulinoma (4)
- Known hypersensitivity to glucagon or to any of the excipients (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Catecholamine Release in Patients with Pheochromocytoma:* Contraindicated in patients with pheochromocytoma because BAQSIMI may stimulate the release of catecholamines from the tumor. (4, 5.1)
- *Lack of Efficacy in Patients with Insulinoma:* In patients with insulinoma, administration may produce an initial increase in blood glucose; however, BAQSIMI may stimulate exaggerated insulin release from an insulinoma and cause hypoglycemia. If a patient develops symptoms of hypoglycemia after a dose of BAQSIMI, give glucose orally or intravenously. (4, 5.2)
- *Hypersensitivity and Allergic Reactions:* Allergic reactions have been reported and include generalized rash, and in some cases anaphylactic shock with breathing difficulties, and hypotension. (4, 5.3)
- *Lack of Efficacy in Patients with Decreased Hepatic Glycogen*: BAQSIMI is effective in treating hypoglycemia only if sufficient hepatic glycogen is present. Patients in states of starvation, with adrenal insufficiency or chronic hypoglycemia may not have adequate levels of hepatic glycogen for BAQSIMI to be effective. Patients with these conditions should be treated with glucose. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

Most common (≥10%) adverse reactions associated with BAQSIMI are nausea, vomiting, headache, upper respiratory tract irritation (i.e., rhinorrhea, nasal discomfort, nasal congestion, cough, and epistaxis), watery eyes, redness of eyes, itchy nose, throat and eyes. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- *Beta-blockers:* Patients taking beta-blockers may have a transient increase in pulse and blood pressure. (7.1)
- *Indomethacin:* In patients taking indomethacin BAQSIMI may lose its ability to raise glucose or may produce hypoglycemia. (7.2)
- *Warfarin:* BAQSIMI may increase the anticoagulant effect of warfarin. (7.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 07/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Dosage in Adults and Pediatric Patients Aged 4 Years and Above
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Catecholamine Release in Patients with Pheochromocytoma
5.2 Lack of Efficacy in Patients with Insulinoma
5.3 Hypersensitivity and Allergic Reactions
5.4 Lack of Efficacy in Patients with Decreased Hepatic Glycogen
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Data
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Beta-blockers
7.2 Indomethacin
7.3 Warfarin
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adult Patients
14.2 Pediatric Patients
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BAQSIMI™ is indicated for the treatment of severe hypoglycemia in patients with diabetes ages 4 years and above.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

BAQSIMI is for intranasal use only.

Instruct patients and their caregivers on the signs and symptoms of severe hypoglycemia. Because severe hypoglycemia requires help of others to recover, instruct the patient to inform those around them about BAQSIMI and its Instructions for Use. Administer BAQSIMI as soon as possible when severe hypoglycemia is recognized.

Instruct the patient or caregiver to read the Instructions for Use at the time they receive a prescription for BAQSIMI. Emphasize the following instructions to the patient or caregiver:

- Do not push the plunger or test the device prior to administration.
- Administer BAQSIMI according to the printed instructions on the shrink-wrapped tube label and the Instructions for Use.
- Administer the dose by inserting the tip into one nostril and pressing the device plunger all the way in until the green line is no longer showing. The dose does not need to be inhaled.
- Call for emergency assistance immediately after administering the dose.
- When the patient responds to treatment, give oral carbohydrates to restore the liver glycogen and prevent recurrence of hypoglycemia.
- Do not attempt to reuse BAQSIMI. Each BAQSIMI device contains one dose of glucagon and cannot be reused.

2.2 Dosage in Adults and Pediatric Patients Aged 4 Years and Above

The recommended dose of BAQSIMI is 3 mg administered as one actuation of the intranasal device into one nostril.

If there has been no response after 15 minutes, an additional 3 mg dose of BAQSIMI from a new device may be administered while waiting for emergency assistance.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Nasal Powder:

- 3 mg glucagon: as a white powder in an intranasal device containing one dose of glucagon

4 CONTRAINDICATIONS

BAQSIMI is contraindicated in patients with:

- Pheochromocytoma *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Insulinoma *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Known hypersensitivity to glucagon or to any of the excipients in BAQSIMI. Allergic reactions have been reported with glucagon and include anaphylactic shock with breathing difficulties and hypotension *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Catecholamine Release in Patients with Pheochromocytoma

BAQSIMI is contraindicated in patients with pheochromocytoma because glucagon may stimulate release of catecholamines from the tumor *[see Contraindications (4)].* If the patient develops a dramatic increase in blood

pressure and a previously undiagnosed pheochromocytoma is suspected, 5 to 10 mg of phentolamine mesylate, administered intravenously, has been shown to be effective in lowering blood pressure.

5.2 Lack of Efficacy in Patients with Insulinoma

In patients with insulinoma, administration of glucagon may produce an initial increase in blood glucose; however, BAQSIMI administration may directly or indirectly (through an initial rise in blood glucose) stimulate exaggerated insulin release from an insulinoma and cause hypoglycemia. BAQSIMI is contraindicated in patients with insulinoma *[see Contraindications (4)].* If a patient develops symptoms of hypoglycemia after a dose of BAQSIMI, give glucose orally or intravenously.

5.3 Hypersensitivity and Allergic Reactions

Allergic reactions have been reported with glucagon, these include generalized rash, and in some cases anaphylactic shock with breathing difficulties and hypotension. BAQSIMI is contraindicated in patients with a prior hypersensitivity reaction *[see Contraindications (4)].*

5.4 Lack of Efficacy in Patients with Decreased Hepatic Glycogen

BAQSIMI is effective in treating hypoglycemia only if sufficient hepatic glycogen is present. Patients in states of starvation, with adrenal insufficiency or chronic hypoglycemia may not have adequate levels of hepatic glycogen for BAQSIMI administration to be effective. Patients with these conditions should be treated with glucose.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in labeling:

- Hypersensitivity and Allergic Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

6.1 Clinical Trial Data

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of BAQSIMI cannot be directly compared with rates in clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions in Adult Patients

Two similarly designed comparator-controlled trials, Study 1 and Study 2, evaluated the safety of a single dose of BAQSIMI compared to a 1 mg dose of intra-muscular glucagon (IMG) in adult patients with diabetes *[see Clinical Studies (14)].*

Table 1 presents adverse reactions that occurred with BAQSIMI at an incidence of ≥2% in a pool of Study 1 and Study 2.

Table 1: Pooled Adverse Reactions (≥2%) in Adult Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes in Study 1 and Study 2

Adverse Reaction	BAQSIMI 3 mg (N=153) %
Nausea	26.1
Headache	18.3
Vomiting	15.0
Upper Respiratory Tract Irritation[a]	12.4

[a] Upper Respiratory Tract Irritation: rhinorrhea, nasal discomfort, nasal congestion, cough, and epistaxis.

Nasal and ocular symptoms with BAQSIMI were solicited through a patient questionnaire in Study 1 and 2 and these adverse reactions are presented in Table 2.

Table 2: Solicited Nasal and Non-Nasal Adverse Reactions in Adult Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Pooled from Study 1 and 2

Adverse Reaction[a]	**BAQSIMI 3 mg (n=153) %**
	Any increase in symptom severity[a]
Watery eyes	58.8
Nasal congestion	42.5
Nasal itching	39.2
Runny nose	34.6
Redness of eyes	24.8
Itchy eyes	21.6
Sneezing	19.6
Itching of throat	12.4
Itching of ears	3.3

[a] Subjects were asked to report whether they have the symptom, as well as severity (mild, moderate, severe) at baseline, and after glucagon administration.

Adverse Reactions in Pediatric Patients Aged 4 Years and Above

A single dose of BAQSIMI was compared to weight-based doses of 0.5 mg or 1 mg of IMG in pediatric patients with type 1 diabetes in Study 3 *[see Clinical Studies (14)].*

Table 3 presents adverse reactions that occurred with BAQSIMI in pediatric patients at an incidence of ≥2% in Study 3.

Table 3: Adverse Reactions (≥2%) Occurring in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes in Study 3

Adverse Reaction	**BAQSIMI 3 mg (n=36) %**
Vomiting	30.6
Headache	25.0
Nausea	16.7
Upper Respiratory Tract Irritation[a]	16.7

[a] Upper Respiratory Tract Irritation: nasal discomfort, nasal congestion, sneezing.

Nasal and ocular symptoms with BAQSIMI were solicited through a patient questionnaire in pediatric patients in Study 3 and these adverse reactions are presented in Table 4.

Table 4: Solicited Nasal and Non-Nasal Adverse Reactions in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes in Study 3

Adverse Reaction[a]	**BAQSIMI 3 mg (n=36) %**
	Any increase in symptom severity[a]
Watery eyes	47.2
Nasal congestion	41.7
Nasal itching	27.8
Runny nose	25.0

Sneezing	19.4
Itchy eyes	16.7
Redness of eyes	13.9
Itching of throat	2.8
Itching of ears	2.8

[a] Subjects were asked to report whether they have the symptom, as well as severity (mild, moderate, severe) at baseline, and after glucagon administration.

Other Adverse Reactions in Adult and Pediatric Patients

Other observed adverse reactions with BAQSIMI-treated patients across clinical trials were, dysgeusia, pruritus, tachycardia, hypertension, and additional upper respiratory tract irritation events (nasal pruritus, throat irritation, and parosmia).

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic peptides, there is the potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to BAQSIMI with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

In 3 clinical trials, 3/124 (2%) of BAQSIMI-treated patients had treatment-emergent anti-drug antibodies as detected by an affinity capture elution (ACE) ligand-binding immunogenicity assay. No neutralizing antibodies were detected.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Beta-blockers

Patients taking beta-blockers may have a transient increase in pulse and blood pressure when given BAQSIMI.

7.2 Indomethacin

In patients taking indomethacin, BAQSIMI may lose its ability to raise blood glucose or may even produce hypoglycemia.

7.3 Warfarin

BAQSIMI may increase the anticoagulant effect of warfarin.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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^2) *(see Data)*.

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.

Data

Animal Data

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^2) during the period of organogenesis, there was no evidence of increased malformations or embryofetal lethality.

8.2 Lactation

Risk Summary

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.

8.4 Pediatric Use

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 <17 years of age with type 1 diabetes mellitus. *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The safety and effectiveness of BAQSIMI have not been established in pediatric patients younger than 4 years of age.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of BAQSIMI did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Limited clinical trial experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

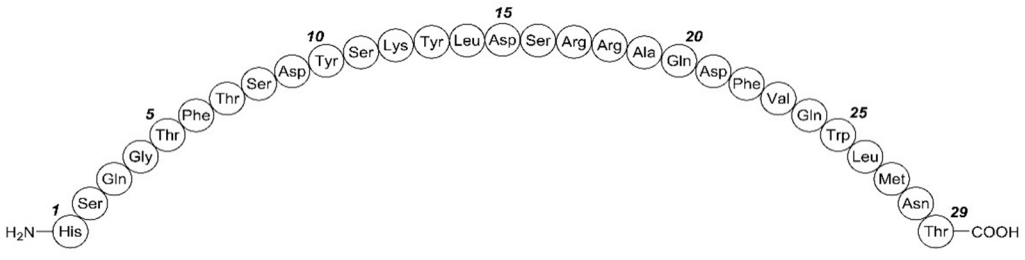
10 OVERDOSAGE

If overdosage occurs, the patient may experience nausea, vomiting, inhibition of GI tract motility, increase in blood pressure and pulse rate. In case of suspected overdosing, serum potassium levels may decrease and should be monitored and corrected if needed. If the patient develops a dramatic increase in blood pressure, phentolamine mesylate has been shown to be effective in lowering blood pressure for the short time that control would be needed.

11 DESCRIPTION

BAQSIMI contains glucagon, an antihypoglycemic agent used to treat severe hypoglycemia. Glucagon is a single-chain polypeptide containing 29 amino acid residues and has a molecular weight of 3483, and is identical to human glucagon.

Its molecular formula is $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$, with the following molecular structure:



BAQSIMI is a preservative-free, white powder for intranasal administration in an intranasal device containing one dose of 3 mg glucagon. BAQSIMI contains glucagon as the active ingredient and betadex, and dodecylphosphocholine as the excipients.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Glucagon increases blood glucose concentration by activating hepatic glucagon receptors, thereby stimulating glycogen breakdown and release of glucose from the liver. Hepatic stores of glycogen are necessary for glucagon to produce an antihypoglycemic effect.

12.2 Pharmacodynamics

After administration of BAQSIMI in adult patients with diabetes, the mean maximum glucose increase from baseline was 140 mg/dL (Figure 1).

In pediatric patients with type 1 diabetes (4 to <17 years), the mean maximum glucose increase from baseline was 138 mg/dL (4 to <8 years), 133 mg/dL (8 to <12 years), and 102 mg/dL (12 to <17 years) (Figure 2).

Sex and body weight had no clinically meaningful effects on the pharmacodynamics of BAQSIMI.

Common cold with nasal congestion tested with or without use of decongestant did not impact pharmacodynamics of BAQSIMI.

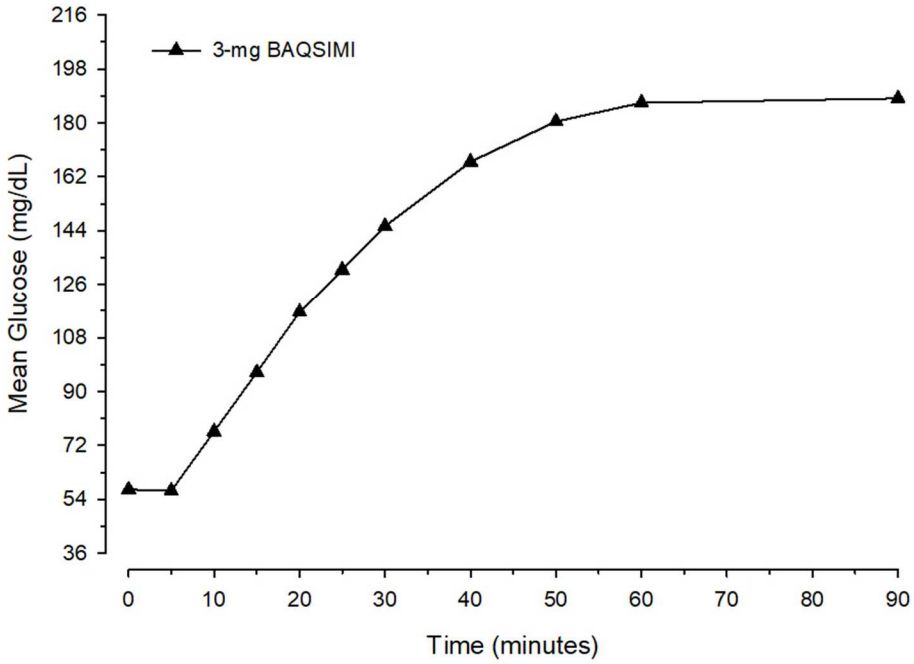


Figure 1 Mean glucose concentration over time after glucagon dose in adult Type 1 Diabetes patients with insulin-induced hypoglycemia.

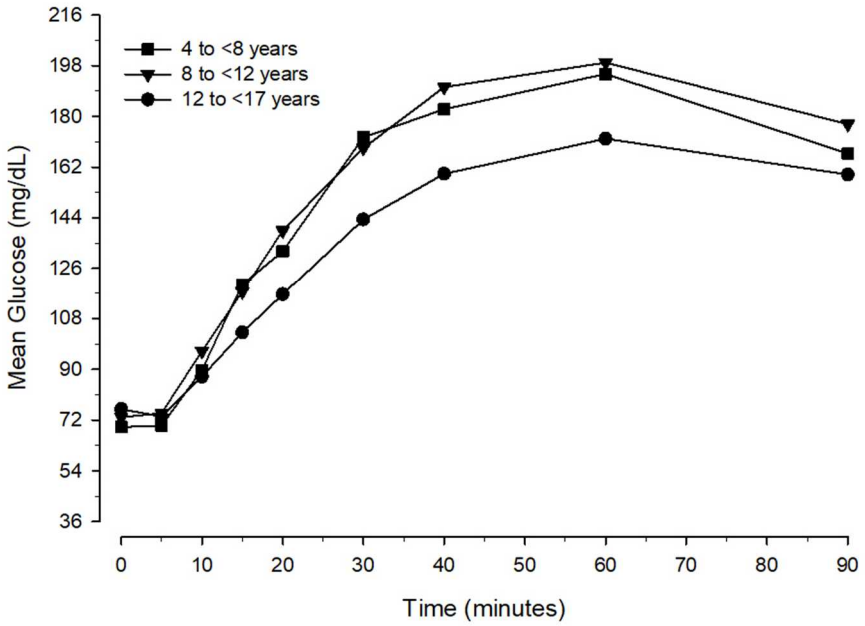


Figure 2 Mean glucose concentration over time in pediatric Type 1 Diabetes patients administered BAQSIMI

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Glucagon absorption via the intranasal route, achieved mean peak plasma levels of 6130 pg/mL at around 15 minutes.

Distribution

The apparent volume of distribution was approximately 885 L.

Elimination

The median half-life was approximately 35 minutes.

Metabolism

Glucagon is known to be degraded in the liver, kidneys, and plasma.

Specific Populations

Pediatrics

In pediatric patients (4 to <17 years), glucagon via the intranasal route, achieved mean peak plasma levels between 15 and 20 minutes. The median half-life was 21 to 31 minutes.

Patients with Colds

Common cold with nasal congestion did not impact the pharmacokinetics of BAQSIMI.

Drug Interaction Studies

Common cold with use of decongestant did not impact the pharmacokinetics of BAQSIMI.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long term studies in animals to evaluate carcinogenic potential have not been performed. Recombinant glucagon was positive in the bacterial Ames assay. It was determined that an increase in colony counts was related to technical difficulties in running this assay with peptides. Studies in rats have shown that glucagon does not cause impaired fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Patients

Study 1 (NCT03339453) was a randomized, multicenter, open-label, 2-period, crossover study in adult patients with type 1 diabetes. The efficacy of a single 3 mg dose of BAQSIMI was compared to a 1 mg dose of intra-muscular glucagon (IMG). Insulin was used to reduce blood glucose levels to <60 mg/dL. Seventy patients were enrolled, with a mean age of 41.7 years and a mean diabetes duration of 20.1 years. Twenty-seven (39%) were female.

The primary efficacy outcome measure was the proportion of patients achieving treatment success, which was defined as either an increase in blood glucose to ≥70 mg/dL or an increase of ≥20 mg/dL from glucose nadir within 30 minutes after receiving study glucagon, without receiving additional actions to increase the blood glucose level. Glucose nadir was defined as the minimum glucose measurement at the time of, or within 10 minutes, following glucagon administration.

The mean nadir blood glucose was 54.5 mg/dL for BAQSIMI and 55.8 mg/dL for IMG. BAQSIMI demonstrated non-inferiority to IMG in reversing insulin-induced hypoglycemia with 100% of BAQSIMI-treated patients and 100% of IMG-treated patients achieving treatment success. The mean time to treatment success was 11.6 and 9.9 minutes in the BAQSIMI and IMG 1 mg treatment groups, respectively.

Table 5: Adult Patients with Type 1 Diabetes Meeting Treatment Success and Other Glucose Criteria in Study 1

	Type 1 Diabetes (N=66)[a]	
	BAQSIMI 3 mg	**IMG 1 mg**
Treatment Success – n (%)	66 (100%)	66 (100%)
Treatment Difference (2-sided 95% confidence limit)[b, c]	0% (-2.9%, 2.9%)	
Glucose criterion met – n (%)		
(i) ≥70 mg/dL	66 (100%)	66 (100%)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL from nadir	66 (100%)	66 (100%)
Both (i) and (ii)	66 (100%)	66 (100%)

[a] The Efficacy Analysis Population consisted of all patients who received both doses of the Study Drug with evaluable primary outcome.

[b] Difference calculated as (percentage with success in BAQSIMI) – (percentage with success in IMG).

[c] 2-sided 95% confidence interval (CI) of paired differences using a Wald-Min correction; non-inferiority margin = -10%.

Study 2 (NCT01994746) was a randomized, multicenter, open-label, 2-period, crossover study in adult patients with type 1 diabetes or type 2 diabetes. The efficacy of a single 3 mg dose of BAQSIMI was compared to a 1 mg dose of intra-muscular glucagon (IMG). Insulin was used to reduce blood glucose levels to the hypoglycemic range with a target blood glucose nadir of <50 mg/dL.

Study 2 enrolled 83 patients 18 to <65 years of age. The mean age of patients with type 1 diabetes (N=77) was 32.9 years and a mean diabetes duration of 18.1 years, and 45 (58%) patients were female. The mean age of patients with type 2 diabetes (N=6) was 47.8 years, with a mean diabetes duration of 18.8 years, and 4 (67%) patients were female.

The mean nadir blood glucose was 44.2 mg/dL for BAQSIMI and 47.2 mg/dL for IMG. BAQSIMI demonstrated non-inferiority to IMG in reversing insulin-induced hypoglycemia with 98.8% of BAQSIMI-treated patients and 100% of IMG-treated patients achieving treatment success within 30 minutes.

The mean time to treatment success was 15.9 and 12.1 minutes in the BAQSIMI and IMG 1 mg treatment groups, respectively.

Table 6: Adult Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Meeting Treatment Success and Other Glucose Criteria in Study 2

	Type 1 and Type 2 Diabetes (N=80)[a]	
	BAQSIMI 3 mg	**IMG 1 mg**
Treatment Success – n (%)	79 (98.8%)	80 (100%)
Treatment Difference (2-sided 95% confidence limit) [b,c]	-1.3% (-4.6%, 2.2%)	
Glucose criterion met – n (%)[d]		
(i) ≥70 mg/dL	77 (96%)	79 (99%)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL from nadir	79 (99%)	80 (100%)
Both (i) and (ii)	77 (96%)	79 (99%)

[a] The Efficacy Analysis Population consisted of all patients who received both doses of the Study Drug with evaluable primary outcome.

[b] Difference calculated as (percentage with success in BAQSIMI) – (percentage with success in IMG).

[c] 2-sided 95% confidence interval (CI) of paired differences using a Wald-Min correction; non-inferiority margin = -10%.

[d] Percentage based on number of patients.

14.2 Pediatric Patients

Study 3 (NCT01997411) was a randomized, multicenter, clinical study that assessed BAQSIMI compared to intra-muscular glucagon (IMG) in pediatric patients aged 4 years and older with type 1 diabetes. Insulin was used to reduce blood glucose levels, and glucagon was administered after glucose reached <80 mg/dL. Efficacy was assessed based on percentage of patients with a glucose increase of ≥20 mg/dL from glucose nadir within 30 minutes following BAQSIMI administration.

Forty-eight patients were enrolled and received at least one dose of study drug. The mean age in the Young Children cohort (4 to <8 years) was 6.5 years. In the Children cohort (8 to <12 years), mean age was 11.1 years and in the Adolescents cohort (12 to <17 years) mean age was 14.6 years. In all age cohorts, the population was predominantly male and white.

Across all age groups, all (100%) patients in both treatment arms achieved an increase in glucose ≥20 mg/dL from glucose nadir within 20 minutes of glucagon administration. The mean time to reach a glucose increase of ≥20 mg/dL for BAQSIMI and IMG for all age groups is shown in Table 7.

Table 7: Mean Time to Reach Glucose Increase of ≥20 mg/dL from Nadir in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes in Study 3

Increase from Nadir	**Mean Time Post-Glucagon Administration (minutes)**					
	Young Children (4 to <8 years old)		**Children (8 to <12 years old)**		**Adolescents (12 to <17 years old)**	
	IMG[a] N=6	**BAQSIMI 3 mg N=12**	**IMG[a] N=6**	**BAQSIMI 3 mg N=12**	**IMG[a] N=12**	**BAQSIMI 3 mg N=12**
≥20 mg/dL	10.8	10.8	12.5	11.3	12.5	14.2

[a] 0.5 mg or 1 mg of IMG (based upon body weight)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BAQSIMI is supplied as an intranasal device containing one 3 mg dose of glucagon as a preservative free, white powder.

- BAQSIMI One Pack™ carton contains 1 intranasal device (NDC 0002-6145-11)
- BAQSIMI Two Pack™ carton contains 2 intranasal devices (NDC 0002-6145-27)
- Store at temperatures up to 86°F (30°C) in the shrink wrapped tube provided**.**
- Keep BAQSIMI in the shrink wrapped tube until ready to use. If the tube has been opened, BAQSIMI may have been exposed to moisture and may not work as expected.
- Discard BAQSIMI and tube after use.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and family members or caregivers to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Recognition of Severe Hypoglycemia:

Inform patient and family members or caregivers on how to recognize the signs and symptoms of severe hypoglycemia and the risks of prolonged hypoglycemia.

Administration:

Review the Patient Information and Instructions for Use with the patient and family members or caregivers.

Serious Hypersensitivity:

Inform patients that allergic reactions can occur with BAQSIMI. Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Literature issued: July 2019

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

Copyright © 2019, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

BAQ-0001-USPI-20190724

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Baqsimi 3 mg nasal powder in single-dose container

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single-dose container delivers nasal powder with 3 mg of glucagon.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nasal powder in single-dose container (nasal powder).

White to practically white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Baqsimi is indicated for the treatment of severe hypoglycaemia in adults, adolescents, and children aged 4 years and over with diabetes mellitus.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults, adolescents and children aged 4 years and over
The recommended dose is 3 mg glucagon administered into one nostril.

Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is required based on age.

Efficacy and safety data are very limited in patients aged 65 years and absent in patients aged 75 and above.

Renal and hepatic impairment
No dose adjustment is required based on renal and hepatic function.

Paediatric population 0 - < 4 years
The safety and efficacy of Baqsimi in infants and children aged 0 to < 4 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Nasal use only. Glucagon nasal powder is given in a single nostril. Glucagon is passively absorbed through the nasal mucosa. It is not necessary to inhale or breathe deeply after dosing.

Instructions for administering glucagon nasal powder
1. Remove the shrink wrap by pulling on the red stripe.
2. Remove the single-dose container from the tube. Do not press the plunger until ready to give the dose.
3. Hold the single-dose container between fingers and thumb. Do not test before use as it contains

only one dose of glucagon and cannot be reused.
4. Insert the tip of the single-dose container gently in one of the nostrils until finger(s) touch the outside of the nose.
5. Push the plunger all the way in. The dose is complete when the green line is no longer showing.
6. If the person is unconscious, turn the person on their side to prevent choking.
7. After giving the dose, the caregiver should call for medical help right away.
8. When the patient has responded to treatment, give oral carbohydrate to restore liver glycogen and prevent relapse of hypoglycaemia.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Phaeochromocytoma (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Phaeochromocytoma

In the presence of phaeochromocytoma, glucagon may stimulate the release of catecholamines from the tumour. If the patient develops a dramatic increase in blood pressure, use of non-selective α-adrenergic blockade has been shown to be effective in lowering blood pressure. Baqsimi is contraindicated in patients with phaeochromocytoma (see section 4.3).

Insulinoma

In patients with insulinoma, administration of glucagon may produce an initial increase in blood glucose. However, glucagon administration may directly or indirectly (through an initial rise in blood glucose) stimulate exaggerated insulin release from an insulinoma and cause hypoglycaemia. A patient developing symptoms of hypoglycaemia after a dose of glucagon should be given glucose orally or intravenously.

Hypersensitivity and allergic reactions

Allergic reactions, which have been reported with injectable glucagon, may occur and include generalised rash, and in some cases anaphylactic shock with breathing difficulties, and hypotension. If the patient experiences difficulty breathing call for immediate medical assistance.

Glycogen stores and hypoglycaemia

Glucagon is effective in treating hypoglycaemia only if sufficient liver glycogen is present. Because glucagon is of little or no help in states of starvation, adrenal insufficiency, chronic alcohol abuse or chronic hypoglycaemia, these conditions should be treated with glucose.

To prevent relapse of the hypoglycaemia, oral carbohydrates should be given to restore liver glycogen, when the patient has responded to treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Insulin
Reacts antagonistically towards glucagon

Indometacin

When used with indometacin, glucagon may lose its ability to raise blood glucose or may even produce hypoglycaemia.

Beta-blockers

Patients taking beta-blockers might be expected to have a greater increase in both pulse and blood pressure, an increase of which will be transient because of glucagon's short half-life.

Glucagon treatment results in catecholamine release from the adrenal glands, and concomitant use of beta-blockers could result in unopposed alpha-adrenergic stimulation and consequently, a greater increase in blood pressure (see section 4.4).

Warfarin

Glucagon may increase the anticoagulant effect of warfarin.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Reproduction and fertility studies with glucagon nasal powder were not conducted in animals.

Baqsimi can be used during pregnancy. Glucagon does not cross the human placenta barrier. The use of glucagon has been reported in pregnant women with diabetes and no harmful effects are known with respect to the course of pregnancy and the health of the unborn and the neonate.

Breast-feeding

Baqsimi can be used during breast-feeding Glucagon is cleared from the bloodstream very quickly and thus the amount excreted in the milk of nursing mothers following treatment of severe hypoglycaemic reactions is expected to be extremely small. As glucagon is degraded in the digestive tract and cannot be absorbed in its intact form, it will not exert any metabolic effect in the child.

Fertility

No fertility studies have been conducted with glucagon nasal powder.

Studies in rats have shown that glucagon does not cause impaired fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Baqsimi has negligible influence on the ability to drive and use machines.

The patient’s ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycaemia which may persist for a brief period after receiving treatment. This may present a risk in situations where these abilities are especially important, such as driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions are lacrimation increased (36 %), upper respiratory tract irritation (34 %), nausea (27 %), headache (21 %), and vomiting (16 %).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed in table 1 as MedDRA preferred term by system organ class and frequency. The corresponding frequency category for each adverse reaction is based on the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000).

Table 1. Frequency of adverse reactions of glucagon nasal powder

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon
Nervous system disorders	Headache	Dysgeusia	
Eye disorders	Lacrimation increased	Ocular hyperaemia Eye pruritus	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Upper respiratory tract irritation[a]		
Gastrointestinal disorders	Vomiting Nausea		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus	
Investigations		Increased systolic blood pressure[b] Increased diastolic blood pressure[b]	Increased heart rate[b]

a **Upper respiratory tract irritation:** rhinorrhoea, nasal discomfort, nasal congestion, nasal pruritus, sneezing, throat irritation, cough, epistaxis, and parosmia

b **Increases in heart rate and blood pressure:** as assessed by vital sign measurements. Frequencies are based on shifts from pre-treatment to post-treatment values.

Immunogenicity
Overall, 5.6 % of patients developed treatment-emergent anti-glucagon antibodies. These antibodies were not neutralising and did not lower the efficacy of glucagon nor were they associated with the development of treatment-emergent adverse reactions.

Paediatric population

Based on data from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in children are expected to be the same as in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

If overdose occurs, the patient may experience nausea, vomiting, inhibition of gastro-intestinal tract motility, increase in blood pressure and pulse rate. In case of suspected overdosing, serum potassium may decrease and should be monitored and corrected if needed. If the patient develops a dramatic increase in blood pressure, use of non-selective α-adrenergic blockade has been shown to be effective in lowering blood pressure for the short time that control would be needed (see section 4.4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Pancreatic hormones, Glycogenolytic hormones, ATC code: H04AA01

Mechanism of action

Glucagon increases blood glucose concentration by activating hepatic glucagon receptors, thereby stimulating glycogen breakdown and release of glucose from the liver. Hepatic stores of glycogen are necessary for glucagon to produce an anti-hypoglycaemic effect.

Pharmacodynamic effects

Gender and body weight had no clinically meaningful effect on the pharmacodynamics of glucagon nasal powder.

After administration of 3 mg glucagon nasal powder in adult patients with type 1 diabetes, glucose levels began to rise as early as 5 minutes (figure 1). By 10 minutes, the median glucose level was above 3.9 mmol/L (70 mg/dL). The mean maximum glucose increase was 7.8 mmol/L (140 mg/dL).

In paediatric patients with type 1 diabetes (4 to < 17 years), after administration of 3 mg glucagon nasal powder, glucose levels began to rise as early as 5 minutes (figure 2) with a mean maximum glucose increase of 5.7 mmol/L (102 mg/dL) to 7.7 mmol/L (138 mg/dL).

Common cold with nasal congestion with or without concomitant use of a decongestant did not impact pharmacodynamics of glucagon nasal powder.

Figure 1. Mean glucose concentration over time in adult patients with type 1 diabetes.

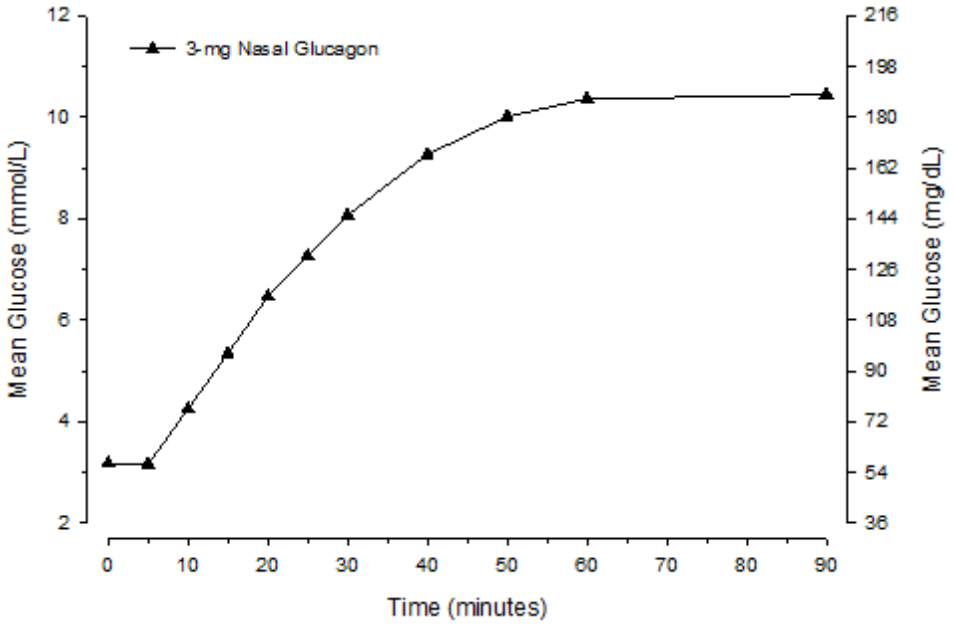
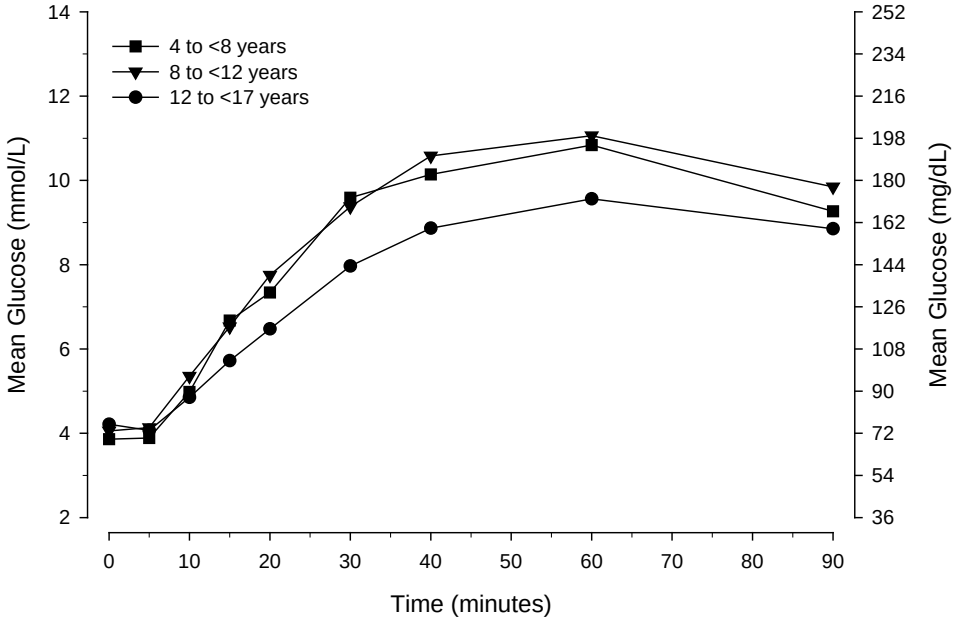


Figure 2. Mean glucose concentration over time in paediatric patients with type 1 diabetes.



Clinical efficacy

The adult pivotal study was a randomized, multicenter, open-label, 2-period, cross-over study in adult patients with type 1 diabetes or type 2 diabetes. The primary objective was to compare the efficacy of a single 3 mg dose of glucagon nasal powder against a 1 mg dose of intra-muscular (i.m.) glucagon in adult patients with type 1 diabetes. Insulin was used to reduce blood glucose levels to the hypoglycaemic range with a target blood glucose nadir of < 2.8 mmol/L (< 50 mg/dL).

The pivotal study enrolled 83 total patients 18 to < 65 years of age. Seventy-seven patients had type 1 diabetes, with a mean age of 32.9 years and a mean diabetes duration of 18.1 years, and 45 (58 %) patients were female. The mean age of patients with type 2 diabetes (n=6) was 47.8 years, with a mean diabetes duration of 18.8 years, and 4 (67 %) patients were female.

The primary efficacy outcome measure was the proportion of patients achieving treatment success, which was defined as either an increase in blood glucose to ≥ 3.9 mmol/L (≥ 70 mg/dL) or an increase of ≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) from glucose nadir within 30 minutes after receiving study glucagon, without receiving additional actions to increase the blood glucose level. Glucose nadir was defined as the minimum glucose measurement at the time of, or within 10 minutes, following glucagon administration.

For patients with type 1 diabetes, the mean nadir blood glucose was 2.5 mmol/L (44.2 mg/dL) for glucagon nasal powder and 2.7 mmol/L (48.9 mg/dL) for i.m. glucagon. Glucagon nasal powder demonstrated non-inferiority to i.m. glucagon in reversing insulin-induced hypoglycaemia with 98.7 % of glucagon nasal powder-treated patients and 100 % of i.m. glucagon-treated patients achieving treatment success within 30 minutes (table 2). All patients met glucose treatment success criteria within 40 minutes. All patients with type 2 diabetes (100 %) achieved treatment success within 30 minutes.

The mean time to treatment success was 16.2 and 12.2 minutes in the glucagon nasal powder and i.m. glucagon 1 mg treatment groups, respectively. Time to treatment success represents the time from glucagon administration to patient achieving treatment success; it does not include the time for reconstitution and preparation of the intra-muscular injection in the control group.

By 30 minutes post glucagon administration, patients in both glucagon nasal powder and i.m. glucagon groups had similar improvement in symptoms of hypoglycaemia, as evaluated by Edinburgh Hypoglycaemia Symptom Questionnaire.

Table 2. Patients meeting treatment success and other glucose criteria in pivotal study

	Type 1 diabetes (n=75)[a]		**Type 1 and type 2 diabetes (n=80)[a]**	
	glucagon nasal powder 3 mg	**i.m. glucagon 1 mg**	**glucagon nasal powder 3 mg**	**i.m. glucagon 1 mg**
Treatment success – n (%)	74 (98.7 %)	75 (100 %)	79 (98.8 %)	80 (100 %)
Treatment difference (2-sided 95 % confidence interval)[b,c]	1.3% (-3.8%, 7.2%)		1.3% (-3.6%, 6.8%)	
Glucose criterion met – n (%)[d]				
(i) ≥ 3.9 mmol/L (≥ 70 mg/dL)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)
(ii) Increase by ≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) from nadir	74 (100 %)	75 (100 %)	79 (100 %)	80 (100 %)
Both (i) and (ii)	72 (97 %)	74 (99 %)	77 (97 %)	79 (99 %)

[a] The efficacy analysis population consisted of all patients who received both doses of the study medicinal product with evaluable primary outcome.
[b] Difference calculated as (percentage with success in i.m. glucagon) – (percentage with success in glucagon nasal powder).
[c] 2-sided 95 % confidence interval (CI) using the unconditional profile likelihood method based on 'exact' tail areas; non-inferiority margin=10 %.
[d] Percentage based on number of patients meeting treatment success.

In a similarly designed clinical confirmatory study, 70 patients with type 1 diabetes were enrolled with a mean age of 41.7 years (20-64 years), and a mean diabetes duration of 19.8 years. Twenty-seven (39%) were female. Insulin was used to reduce blood glucose levels to < 3.3 mmol/L (< 60 mg/dL).

The mean nadir blood glucose was 3.0 mmol/L (54.2 mg/dL) for glucagon nasal powder and 3.1 mmol/L (55.7 mg/dL) for i.m. glucagon. Glucagon nasal powder demonstrated non-inferiority to i.m. glucagon in reversing insulin-induced hypoglycaemia with 100 % of glucagon nasal powder-treated patients and 100 % of i.m. glucagon-treated patients achieving treatment success (table 3). The mean time to treatment success was 11.4 and 9.9 minutes in the glucagon nasal powder and i.m. glucagon 1 mg treatment groups, respectively.

Table 3. Patients meeting treatment success and other glucose criteria in confirmatory study

	Type 1 diabetes (n=66)[a]	
	glucagon nasal powder 3 mg	**i.m. glucagon 1 mg**
Treatment success – n (%)	66 (100 %)	66 (100 %)
Treatment difference (2-sided 95 % confidence interval)[b,c]	0 % (-5.4%, 5.4%)	
Glucose criterion met – n (%)		
(i) ≥ 3.9 mmol/L (≥70 mg/dL)	66 (100 %)	66 (100 %)
(ii) Increase by ≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) from nadir	66 (100 %)	66 (100 %)
Both (i) and (ii)	66 (100 %)	66 (100 %)

[a] The efficacy analysis population consisted of all patients who received both doses of the study medicinal product with evaluable primary outcome.
[b] Difference calculated as (percentage with success in i.m. glucagon) – (percentage with success in glucagon nasal powder); non-inferiority margin = 10 %.
[c] 2-sided 95 % confidence interval (CI) using the unconditional profile likelihood method based on 'exact' tail areas.

In an adult actual use study of approximately 6 months duration, 129 patients with type 1 diabetes (mean age, 46.6 years; range, 18 to 71 years) and their caregivers were dispensed glucagon nasal powder to treat moderate or severe hypoglycaemic events in the home or work setting. A total of 157 moderate or severe hypoglycaemic events reported by 69 patients were included in the efficacy analysis. An episode of severe hypoglycaemia was defined as an episode wherein the person with diabetes is clinically incapacitated (that is, unconscious, convulsions, severe mental disorientation) to the point where the person requires third-party assistance to treat the hypoglycaemia. An episode of moderate hypoglycaemia was defined as an episode wherein the person with diabetes was showing signs of neuroglycopenia (that is, weakness, difficulty speaking, double vision, drowsiness, inability to concentrate, blurred vision, anxiety, hunger, tiredness or confusion) and had a glucometer reading of approximately 60 mg/dL (3.3 mmol/L) or less. In 151 (96.2 %) of these events, patients awoke or returned to normal status within 30 minutes following glucagon nasal powder administration. In all (100 %) 12 severe hypoglycaemic events, patients awoke, stopped convulsions (7 events from 4 patients having presented with convulsions before glucagon nasal powder dosing) or returned to normal status within 5 to 15 minutes following glucagon nasal powder administration.

Paediatric population

The paediatric pivotal study was a randomized, multicenter, clinical study that assessed glucagon nasal powder compared to i.m. glucagon in children and adolescents with type 1 diabetes. Glucagon was administered after glucose reached < 4.4 mmol/L (< 80 mg/dL) on the dosing day. Efficacy was assessed based on percentage of patients with a glucose increase of ≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) from glucose nadir within 30 minutes following glucagon administration.

Forty-eight patients were enrolled and received at least one dose of study medicinal product. The mean age in the young children cohort (4 to < 8 years) was 6.5 years. In the children cohort (8 to < 12 years), mean age was 11.1 years and in the adolescents cohort (12 to < 17 years) mean age was 14.6 years. In all age cohorts, the population was predominantly male and white.

Across all age groups, 3 mg glucagon nasal powder and i.m. glucagon 0.5 mg (children below 25 kg) or 1 mg (children 25 kg or above), demonstrated similar glycemic responses. All (100 %) patients in both treatment arms across all age groups achieved an increase in glucose ≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) from glucose nadir within 20 minutes of glucagon administration.

The mean time to reach a glucose increase of ≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) was similar between glucagon nasal powder and i.m. glucagon for all age groups (table 4).

Table 4. Mean time to reach glucose increase of ≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL) from nadir in paediatric pivotal study

Increase from nadir	Mean time post-glucagon administration (minutes)					
	Young children (4 to < 8 years old)		Children (8 to < 12 years old)		Adolescents (12 to < 17 years old)	
	i.m. glucagon[a] n=6	glucagon nasal powder 3 mg n=12	i.m. glucagon[a] n=6	glucagon nasal powder 3 mg n=12	i.m. glucagon[a] n=12	glucagon nasal powder 3 mg n=12
≥ 1.1 mmol/L (≥ 20 mg/dL)	10.0	10.8	12.5	11.3	12.5	14.2

[a] 0.5 mg or 1 mg of i.m. glucagon (based upon body weight)

In a paediatric actual use study of approximately 6 months duration, 26 patients aged 4 to < 18 years old with type 1 diabetes (mean age, 11.7 years; range, 5 to 17 years) and their caregivers were dispensed 3 mg glucagon nasal powder to treat moderate including major hypoglycaemic events in the home or school setting. A total of 33 moderate hypoglycaemic events reported by 14 patients were included in the efficacy analysis. An episode of major hypoglycaemia was defined as an episode with neuroglycopenia symptoms and a glucose level below 50 mg/dL (2.8 mmol/L). An episode of moderate hypoglycaemia is defined as an episode wherein the child/adolescent with diabetes has symptoms and/or signs of neuroglycopenia and has a blood glucose level of ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L). In all events, including major hypoglycaemia (8 events from 5 patients), patients returned to normal status within 5 to 30 minutes following glucagon nasal powder administration.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Baqsimi in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of severe hypoglycaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Glucagon absorption via the nasal route achieved mean peak plasma levels of 6130 pg/mL at 15 minutes.

Distribution

The apparent volume of distribution of glucagon was approximately 885 L via the nasal route.

Biotransformation

Glucagon is known to be degraded in the liver, kidneys, and plasma.

Elimination

The mean half-life of glucagon was approximately 38 minutes via the nasal route.

Renal and hepatic impairment

No formal studies have been performed to evaluate renal or hepatic impairment.

Paediatric population

In paediatric patients (4 to < 17 years), glucagon absorption via the nasal route, achieved mean peak plasma levels between 15 and 20 minutes.

Common cold and use of degongestant

Common cold with nasal congestion with or without concomitant use of a decongestant did not impact pharmacokinetics via the nasal route.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, and local tolerance with glucagon nasal powder.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Betadex (E459)
Dodecylphosphocholine

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C.

Keep the single-dose container in the shrink wrapped tube until ready to use in order to protect from moisture.

If the tube has been opened, the single-dose container may have been exposed to moisture. This could cause the medicinal product to not work as expected. Examine the shrink wrapped tube periodically. If the tube has been opened, replace the medicinal product.

6.5 Nature and contents of container

The single-dose container consists of polyethylene and polypropylene. The shrink wrapped tube is comprised of polyethylene and polypropylene containing a desiccant.

Pack sizes of 1 or 2 single-dose containers. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use

This is a ready to use medicinal product and for single-use only.

The single-dose container contains only one dose and therefore it must not be primed or tested prior to use.

The instructions for using the medicinal product in the package leaflet must be followed carefully.

Discard nasal glucagon single-dose container and tube after use.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht,
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1406/001
EU/1/19/1406/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: <{DD month YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<{DD month YYYY}>

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

Glucagon Nasal Powder: Core Data Sheet

[redacted]

A. INN/ USAN

Glucagon

[redacted]

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

1.7　同種同効品一覧表

日本において、低血糖時の救急処置の効能を有するグルカゴン（遺伝子組換え）注射剤と合成グルカゴン注射剤が承認されている。本剤の日本人成人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験において、グルカゴン（遺伝子組換え）注射剤を対照薬として用いた。また、本剤の有効成分は合成グルカゴンであり、合成グルカゴン注射剤の有効成分と同一又は同等と考える。本項では、これらの薬剤を同種同効薬として選択し、表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	バクスミー点鼻粉末剤 3 mg	グルカゴン G ノボ注射用 1 mg	グルカゴン注射用 1 単位「イトウ」
一般名	グルカゴン	グルカゴン（遺伝子組換え）	グルカゴン
会社名	日本イーライリリー株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ILS 株式会社
効能又は効果	低血糖時の救急処置	消化管の X 線及び内視鏡検査の前処置 低血糖時の救急処置 成長ホルモン分泌機能検査 肝型糖原病検査 胃の内視鏡的治療の前処置	成長ホルモン分泌機能検査 インスリノーマの診断 肝糖原検査 低血糖時の救急処置 消化管の X 線及び内視鏡検査の前処置
添付文書改訂日	-	2016 年 10 月	2016 年 9 月

日本標準商品分類番号	872492, 87722

承認番号	22100AMX01356000
薬価収載	2009年9月
販売開始	1996年5月
効能追加	2000年3月
再審査結果	2008年12月

＊＊2016年10月改訂（第11版）
＊2010年9月改訂

劇薬
処方箋医薬品注）

グルカゴンGノボ注射用1mg

Glucagon G Novo 1mg

グルカゴン（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：凍結を避け、冷所（15℃以下）に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

（1）褐色細胞腫及びその疑いのある患者
［急激な昇圧発作を起こすことがある。］
（2）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量（添付溶解液1mLで溶解したときの0.96mL中）	有効成分	グルカゴン（遺伝子組換え） 1mg注）
	添加物	乳糖水和物 96.9mg 塩酸 適量
性状・剤形	本剤は白色の粉末又は塊で、においはない。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。	
添付溶解液（1バイアル中）	日局　注射用水 1mL	
pH	2.5~3.5（添付溶解液で溶解時）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.9~1.3（添付溶解液で溶解時）	

注）1mgは1国際単位に相当する

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
消化管のX線及び内視鏡検査の前処置	通常、グルカゴン（遺伝子組換え）として1mgを1mLの注射用水に溶解し、0.5~1mgを筋肉内又は静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、本剤の作用持続時間については、筋肉内注射の場合約25分間、静脈内注射の場合15~20分間である。
低血糖時の救急処置	通常、グルカゴン（遺伝子組換え）として1mgを1mLの注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。
成長ホルモン分泌機能検査	グルカゴン（遺伝子組換え）として1mgを1mLの注射用水に溶解し、体重1kg当たり0.03mgを空腹時に皮下に注射する。ただし、最大投与量は1mgとする。 ［判定基準］ 血中hGH値は、測定方法、患者の状態等の関連で異なるため、明確に規定しえないが、通常、正常人では、本剤投与後60~180分でピークに達し、10ng/mL以上を示す。血中hGH値が5ng/mL以下の場合hGH分泌不全とする。 なお、本剤投与後60分以降は30分毎に180分まで測定し、判定することが望ましい。
肝型糖原病検査	通常、成人にはグルカゴン（遺伝子組換え）として1mgを生理食塩液20mLに溶かし、3分かけて静脈内に注射する。 なお、小児においてはグルカゴン（遺伝子組換え）として1mgを1mLの注射用水に溶解し、通常体重1kg当たり0.03mgを筋肉内に注射する。ただし、最大投与量は1mgとする。 ［判定基準］ 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常小児では、本剤筋注後30~60分で血糖はピークに達し、前値より25mg/dL以上上昇する。正常成人では、本剤の静注後15~30分でピークに達し、前値より30~60mg/dL上昇する。しかし、投与後の血糖のピーク値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後15~30分毎に測定し、判定することが望ましい。
胃の内視鏡的治療の前処置	通常、グルカゴン（遺伝子組換え）として1mgを1mLの注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。また、内視鏡的治療中に消化管運動が再開し、治療に困難を来した場合又はその可能性がある場合には、1mgを追加投与する。 なお、本剤の作用発現時間は、筋肉内注射の場合約5分、静脈内注射の場合1分以内であり、作用持続時間については、筋肉内注射の場合約25分間、静脈内注射の場合15~20分間である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）インスリノーマのある患者
［インスリン分泌が促進され、低血糖を起こすおそれがある。血糖値の変動に注意すること。「**4. 副作用**」の（1）参照］
（2）心疾患のある高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の（1）参照］
（3）糖尿病患者［「**2. 重要な基本的注意**」の（3）参照］
（4）肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患のある患者
［「**2. 重要な基本的注意**」の（1）3）参照］
＊（5）糖原病I型の患者［糖原病I型ではグルコース-6-リン酸からグルコースへの変換が障害されているため、本剤の投与により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「**2. 重要な基本的注意**」の（6）参照］

2. 重要な基本的注意
（1）本剤投与後に二次的な低血糖が起こることがある（「**4. 副作用**」の（1）参照）。
1）二次的な低血糖を予防するため、検査終了後、糖分を経口摂取させることが望ましい。
2）低血糖に基づくめまい、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際には注意させること。
3）肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患においては、本剤のインスリン分泌促進作用により低血糖を起こすおそれがあるため観察を十分に行うこと。

(2)低血糖時の救急処置時

1)低血糖時の救急処置として患者に処方したときは、患者及びその看護者(家族等)が対処できるように、注射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。

2)低血糖を生じた患者にグルカゴンを投与すると通常10分以内に症状が改善するが、症状が改善しない場合は、直ちに、ブドウ糖等の静脈内投与等適切な処置を行うこと。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい。

3)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、一部糖原病等の場合は血糖上昇効果が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。

(3)糖尿病患者においては、本剤の血糖上昇作用により、血糖コントロールに影響を及ぼすおそれがある。糖尿病の病態(内因性インスリン分泌能等)を考慮し、血糖値の変動等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。また、糖代謝異常が認められる患者においては、高血糖状態が持続する可能性がある。胃の内視鏡的治療の前処置時に追加投与(計2mg)を行った場合には、特に注意すること。

(4)消化管のX線及び内視鏡検査の前処置に本剤を使用した場合、投与直後だけでなく、検査終了後にも血圧低下があらわれることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと(「**4. 副作用**」の項参照)。

(5)成長ホルモン分泌機能検査時

成長ホルモン分泌機能検査では、最終的に下垂体性小人症と診断された症例においても、一部にグルカゴン投与による血中hGHの上昇が認められることがある。本剤の臨床試験において、最終的に下垂体性小人症と診断された6/19例(31.6%)に本剤投与後、血中hGHの上昇(hGHピーク値:10ng/mL以上)が認められた。また、10ng/mL(プロプラノロール併用では15ng/mL)以上のhGHピーク値が認められた場合は正常反応、10ng/mL未満は低反応とすると、グルカゴン負荷とインスリンあるいはアルギニン負荷との診断的一致率は、それぞれ70.6%(24/34例)、75.8%(25/33例)であった。

*(6)糖原病I型の患者において、本剤の投与により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスが起こり緊急処置を要した例が報告されている。本剤を投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。肝型糖原病検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意すること。

(7)食道、十二指腸及び下部消化管の内視鏡的治療の前処置については使用経験がない。

3. 相互作用

[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 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖症状があらわれやすくなる。特に、成長ホルモン分泌機能検査におけるプロプラノロール併用時に低血糖によると思われる症状が高頻度に認められているので、観察を十分に行うこと(「**4. 副作用**」の(1)参照)。	通常、低血糖になるとアドレナリンが遊離され血糖を上昇させるが、β-遮断剤の併用により低血糖からの回復反応が抑制される。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	本剤は糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進等による血糖上昇作用を有する。
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。 併用時は凝固能の変動に注意し、必要であればワルファリンカリウムを減量するなど適切な措置を行うこと。	機序不明

4. 副作用[1)~9)]

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)における総症例4,868例において、106例(2.18%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が報告された。

その主なものは、白血球増多(症)30件(0.62%)、嘔気28件(0.58%)、白血球分画の変動20件(0.41%)、嘔吐12件(0.25%)、高血糖8件(0.16%)、尿糖7件(0.14%)、頭痛7件(0.14%)、倦怠感5件(0.10%)であった。

(1)重大な副作用

1)**ショック、アナフィラキシーショック**(頻度不明)(初期症状:不快感、顔面蒼白、血圧低下等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

2)**低血糖症状**(0.1%未満)(初期症状:嘔吐、嘔気、全身倦怠、傾眠、顔面蒼白、発汗、冷汗、冷感、意識障害等)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直ちにブドウ糖、糖質の補給が望ましい。

なお、主に小児を対象とした成長ホルモン分泌機能検査においては、嘔気(6/46例、13.0%)、嘔吐(4/46例、8.7%)、発汗(3/46例、6.5%)等の低血糖によると思われる症状が多く認められている。特に、プロプラノロール併用による検査では、2/5例(40.0%)に低血糖によると思われる症状が認められている。

(2)その他の副作用

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	蕁麻疹		
消化器		嘔気、嘔吐	腹痛、腹鳴、下痢
血液		白血球数増加、白血球分画の変動	
心血管系	血圧低下[注)]、高血圧		心悸亢進
肝臓			血清ビリルビン上昇
糖代謝		血糖値上昇、尿糖	
脂質代謝			トリグリセライド上昇
その他	熱感、発赤	頭痛、倦怠感	眠気、顔色不良、発汗、めまい、ほてり、冷感、LDH上昇、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清無機リン上昇、尿潜血

注)低血糖時に本剤投与後、12/35例(34.3%)で40分から60分に血圧、特に収縮期血圧が20~30mmHg程度低下した。また、収縮期血圧の低下は、静脈内投与より筋肉内投与(静脈内投与2例、筋肉内投与10例)に多く認められた。

5. 高齢者への投与

(1)心疾患のある高齢者では、心筋の酸素消費量の増加に伴い虚血症状の悪化が起こるおそれがあるので、慎重に投与すること。

(2)一般に高齢者では生理機能が低下しているので、検査中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)動物膵由来グルカゴンにおけるマウス、ラットを用いた生殖・発生毒性試験において、胎児の眼球異常が報告されている。

7. 小児等への投与

低血糖症状があらわれやすいので、検査中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

8. 過量投与

高用量のグルカゴンは嘔吐、嘔気、血清カリウム低下を引き起こすことがある。

9. 適用上の注意

(1)調製方法

1)本剤を添付の溶解液全量で溶かすこと。このとき、1mL中にグルカゴン(遺伝子組換え)1mgを含む注射用液が調製できる。ただし、成人における肝型糖原病検査の場合は、生理食塩液20mLに溶かすこと。

2)溶解後は速やかに使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)

(2)筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

1)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

2)繰り返し注射する場合には同一部位を避けること。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。

(3)その他

完全に溶けなかった場合、又は浮遊物がみられた場合は使用しないこと。

【薬物動態】[10)11)]

本剤1mgを健常成人12例に筋肉内注射、10例に皮下注射、8例に静脈内注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである。

(Mean±S.E.)

投与経路	AUC (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	tmax (min)	$t_{1/2}$ (min)
筋肉内注射	3524±192	5029±410	9.2±1.4	16.3±1.7
皮下注射	4710±301	6629±476	8.0±1.1	19.9±1.5
静脈内注射	6394±937	−	−	3.1±0.2

作用発現時間・作用持続時間のおよその目安

投与経路	消化管運動抑制作用		血糖上昇作用
	作用発現時間	作用持続時間	作用発現時間
静脈内注射	1分以内	15~20分	1分以内
筋肉内注射	約5分	約25分	通常10分以内

【臨床成績】

1. 消化管のX線及び内視鏡検査の前処置[1)~4)]

325例(比較試験145例、一般試験180例)に本剤0.5mg又は1mgを筋肉内投与又は静脈内投与した。X線検査における二重盲検比較試験では63/95例(66.3%)が「有効」以上と判定された。内視鏡検査における単純盲検比較試験では39/50例(78.0%)が「有効」以上と判定された。一般試験では161/180例(89.4%)が「有効」以上と判定された。また、酵母蛋白抗体産生は投与前後で有意な変動は認められなかった。

2. 低血糖時の救急処置[5)]

38例に本剤1mgを筋肉内投与又は静脈内投与したところ、筋肉内投与では21/21例(100.0%)が、静脈内投与では16/17例(94.1%)が「改善」以上であった。また、酵母蛋白抗体産生は投与前後で有意な変動は認められなかった。

3. 成長ホルモン分泌機能検査[6)]

45例に本剤1mg又は体重1kgあたり0.03mg(ただし、最大投与量1mg)を皮下投与したところ、42/45例(93.3%)が「有効」以上と判定された。

4. 肝型糖原病検査[7)]

21例に、成人には1mgを静脈内投与、小児には体重1kgあたり0.03mg(ただし、最大投与量1mg)を筋肉内投与したところ、18/21例(85.7%)が「満足」以上と判定された。

5. 胃の内視鏡的治療の前処置[8)]

97例に、本剤1mg又は2mg(追加投与時)を筋肉内投与又は静脈内投与したところ、筋肉内投与では45/53例(84.9%)、静脈内投与では43/44例(97.7%)(追加投与を行った症例では6/7例)が「有効」以上と判定された。

【薬効薬理】

消化管に対する作用	消化管の運動を抑制し、胃酸、膵液の分泌を抑制する。これは平滑筋への直接作用による弛緩作用と考えられている。
血糖値に対する作用	グルカゴンは肝臓のアデニル酸シクラーゼを活性化させ、細胞内cAMP濃度を上昇させる。これにより、グリコーゲンの分解及び糖新生を促進させ、血糖値が上昇する。
下垂体に対する作用	グルカゴン投与により一時的に血糖値が上昇するが、60~90分後にリバウンド作用により血糖値が低下する。その時、下垂体からの成長ホルモン分泌を刺激すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: グルカゴン(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Glucagon(Genetical Recombination) [命名法: JAN]
分子式: $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$
分子量: 3482.82
構造式: 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
性 状: 白色の結晶性の粉末でにおいはない。水、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶けないが、0.1mol/L 塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液にやや溶けやすい。

【包装】

グルカゴンGノボ注射用1mg: 1バイアル・5バイアル
(日局注射用水1mL添付)

【主要文献】

		文献請求番号
1)	ノボ ノルディスク ファーマ(株): 社内資料	
2)	篠村恭久ほか: ホルモンと臨床, **38,** 1165(1990)	GLG-0003
3)	篠村恭久ほか: ホルモンと臨床, **38,** 1273(1990)	GLG-0004
4)	篠村恭久ほか: ホルモンと臨床, **39,** 37(1991)	GLG-0005
5)	Namba, M. et al.: Diabetes Res. Clin. Pract., **19,** 133(1993)	GLG-0006
6)	新美仁男ほか: 小児科臨床, **49,** 982(1996)	GLG-0007
7)	垂井清一郎ほか: 基礎と臨床, **30,** 749(1996)	GLG-0008
8)	千葉勉ほか: 薬理と臨床, **8,** 141(1998)	GLG-0012
9)	南條輝志男ほか: Practice, **15,** 321(1998)	GLG-0011
10)	浦江明憲ほか: 臨床薬理, **22,** 451(1991)	GLG-0001
11)	浦江明憲ほか: 基礎と臨床, **24,** 6931(1990)	GLG-0002

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

EAファーマ株式会社
くすり相談
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号
0120-917-719

製造販売元
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

＊＊ 販売元
EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

溶解液 製造販売元
光製薬株式会社
東京都台東区今戸2-11-15

＊＊2016年９月改訂（第16版）
＊2016年４月改訂

日本標準商品分類番号
８７７２２

合成グルカゴン製剤

劇薬
処方箋医薬品注1)

グルカゴン注射用１単位「イトウ」

GLUCAGON for Inj. 1 unit “ITO”

貯法：遮光して冷所保存
使用期限：外箱に表示
（使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）

	1 USP 単位
承認番号	21900AMX01642000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1996年10月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

⑴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。］
⑵本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分含量（１瓶中）	pH（１mL注2)に溶解時）	浸透圧比（１mL注2)に溶解時の生理食塩液に対する比）
グルカゴン１USP 単位	2.5～3.0	約0.9

本剤は白色の粉末で、においはない。
添加物として乳糖を107mg、塩酸を適量、pH 調整剤を適量含有する。
注２）グルカゴン注射用１単位「イトウ」１瓶につき溶解液として日本薬局方注射用水１瓶（１mL）が添付されている。本剤をこれに溶かしたとき、澄明である。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
成長ホルモン分泌機能検査 血中 HGH 値は、測定方法、患者の状態等の関連で異なるため、明確に規定しえないが、通常、正常人では、本剤投与後60～180分でピークに達し、10ng／mL 以上を示す。血中 HGH 値が５ng／mL 以下の場合 HGH 分泌不全とする。 なお、本剤投与後60分以降は30分ごとに180分まで測定し、判定することが望ましい。	本品１USP 単位（１瓶）を１mL の注射用水に溶解し、通常１USP 単位又は体重１kg あたり0.03USP 単位を皮下又は筋肉内に注射する。
インスリノーマの診断 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常人では、投与後５分以内に血中 IRI 値がピークに達し、100μU／mL 以下を示し、血糖／IRI 比は１以上である。 インスリノーマの患者では、投与後６分以降に血中 IRI 値がピークに達し、100μU／mL 以上を示し、血糖／IRI 比は１以下である。	通常１USP 単位（１瓶）を１mL の注射用水に溶解し、静脈内に注射する。
肝糖原検査 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常小児では、本剤筋注後30～60分で血糖はピークに達し、前値より25mg／dL 以上上昇する。正常成人では、本剤の静注後15～30分でピークに達し、前値より30～60mg／dL 上昇する。 しかし、投与後の血糖のピーク値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後15～30分ごとに測定し、判定することが望ましい。	通常成人には１USP 単位（１瓶）を生理食塩液20mL に溶かし、３分かけて静脈内に注射する。 なお、小児においては通常体重１kg あたり0.03USP 単位を筋肉内に注射する。
低血糖時の救急処置	通常１USP 単位（１瓶）を１mL の注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。
消化管のＸ線及び内視鏡検査の前処置	通常１USP 単位（１瓶）を１mL の注射用水に溶解し、0.5～１USP 単位を筋肉内又は静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、本剤の作用持続時間については、筋肉内注射の場合約25分間、静脈内注射の場合15～20分間である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
⑴心疾患のある高齢者［「5. 高齢者への投与」の⑴参照］
⑵糖尿病患者［「2. 重要な基本的注意」の⑷参照］
⑶肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患のある患者［「2. 重要な基本的注意」の⑵参照］
⑷糖原病Ⅰ型の患者［糖原病Ⅰ型ではグルコース-６-リン酸からグルコースへの変換が障害されているため、本剤の投与により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。］［「2. 重要な基本的注意」の⑺参照］

2. 重要な基本的注意
⑴インスリノーマ又はその疑いのある患者への投与
インスリノーマ又はその疑いのある患者ではインスリンが過度に分泌され低血糖を起こすおそれがあるので、投与後の低血糖症状の発現に注意する。［「4. 副作用」の⑴参照］
⑵本剤投与後に二次的な低血糖が起こることがある。［「4. 副作用」の⑴参照］
1)二次的な低血糖を予防するため、検査終了後、糖分を経口摂取させることが望ましい。
2)低血糖に基づくめまい、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際には注意させること。
3)肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患においては、本剤のインスリン分泌促進作用により低血糖を起こすおそれがあるため観察を十分に行うこと。
⑶低血糖時の救急処置時
1)低血糖時の救急処置として患者に処方したときは、患者及びその看護者（家族等）が対処できるように、注射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。
2)低血糖を生じた患者にグルカゴンを投与すると通常20分以内に症状が回復するが、症状が改善しない場合でも、グルカゴンの反復投与は避け、直ちに、ブドウ糖等の投与など適切な処置を行うこと。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい。
3)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、一部糖原病等の場合は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。
⑷糖尿病患者においては、本剤の血糖上昇作用により、血糖コントロールに影響を及ぼすおそれがある。糖尿病の病態

注１）注意－医師等の処方箋により使用すること

（内因性インスリン分泌能等）を考慮し、血糖値の変動等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。また、糖代謝異常が認められる患者においては、高血糖状態が持続する可能性がある。

⑸消化管のX線及び内視鏡検査の前処置に本剤を使用した場合、投与直後だけでなく、検査終了後にも血圧低下があらわれることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「4.副作用」の項参照]

⑹成長ホルモン分泌機能検査時

他のグルカゴン製剤による成長ホルモン分泌機能検査では、最終的に成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された症例においても、一部にグルカゴン投与による血中HGHの上昇が認められることがある。同剤の臨床試験において、最終的に成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された6／19例（31.6%）に同剤投与後、血中HGHの上昇（HGHピーク値：10ng／mL以上）が認められた。また、10ng／mL（プロプラノロール併用では15ng／mL）以上のHGHピーク値が認められた場合は正常反応、10ng／mL未満は低反応とすると、グルカゴン負荷とインスリンあるいはアルギニン負荷との診断的一致率は、それぞれ70.6%（24／34例）、75.8%（25／33例）であった。

⑺糖原病Ⅰ型の患者において、本剤の投与により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスが起こり緊急処置を要した例が報告されている。本剤を投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。肝糖原検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意すること。

3. 相互作用

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 プロプラノロール	血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖症状があらわれやすくなる。特に、成長ホルモン分泌機能検査におけるプロプラノロール併用時に低血糖によると思われる症状が高頻度に認められているので、観察を十分に行うこと。(「重大な副作用」の2)参照。)	通常、低血糖になるとアドレナリンが遊離され血糖を上昇させるが、β-遮断剤の併用により低血糖からの回復反応が抑制される。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
膵臓ホルモン インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	本剤は糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進等による血糖上昇作用を有する。
抗凝固剤 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。 併用時は凝固能の変動に注意し、必要であればワルファリンカリウムを減量するなど適切な措置を行うこと。	機序不明。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシーショック（頻度不明）

ショック、アナフィラキシーショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、顔面蒼白、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)低血糖（頻度不明）

検査中（通常投与後90分以降）、低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐、嘔気、全身倦怠、傾眠、顔面蒼白、発汗、冷汗、冷感、意識障害等の異常が認められた場合には、直ちにブドウ糖、糖質の補給が望ましい。他のグルカゴン製剤で、主に小児を対象とした成長ホルモン分泌機能検査においては、嘔気（6／46例、13%）、嘔吐（4／46例、8.7%）、発汗（3／46例、6.5%）等の低血糖によると思われる症状が多く認められている。特に、プロプラノロール併用による検査では、2／5例に低血糖によると思われる症状が認められているので、観察を十分に行うこと。

⑵その他の副作用

	頻　度　不　明
過敏症	蕁麻疹
消化器	嘔吐、下痢、嘔気、腹痛、腹鳴
循環器	心悸亢進、血圧低下[注3)]、高血圧
肝　臓	LDH上昇、血清ビリルビン上昇
血　液	白血球数増加、白血球分画の変動
糖代謝	血糖値上昇、尿糖
脂質代謝	トリグリセライド上昇
その他	頭痛、顔色不良、発汗、熱感、発赤、めまい、 血清カリウム低下、倦怠感、ほてり、冷感、 血清カリウム上昇、眠気、血清無機リン上昇、尿潜血

注3）他のグルカゴン製剤で、低血糖時に投与後40分から60分に血圧、特に収縮期血圧が20～30mmHg程度低下(12／35例）することがあった。また、収縮期血圧の低下は、静脈内投与より筋肉内投与（静脈内投与2例、筋肉内投与10例）に多くみられている。

5. 高齢者への投与

⑴心疾患のある高齢者では、心筋の酸素消費量の増加に伴い虚血症状の悪化が起こるおそれがあるので、慎重に投与すること。

⑵一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、検査中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

動物実験で胎仔の眼球異常が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

7. 小児等への投与

低血糖が起こりやすいので、検査中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8. 過量投与

高用量のグルカゴンは嘔吐、嘔気、血清カリウム低下を引き起こすことがある。

9. 適用上の注意

⑴調製時

溶解後はなるべく速やかに使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)

⑵筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

1)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

2)繰り返し注射する場合には同一部位を避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には連用しないことが望ましい。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き部位をかえて注射すること。

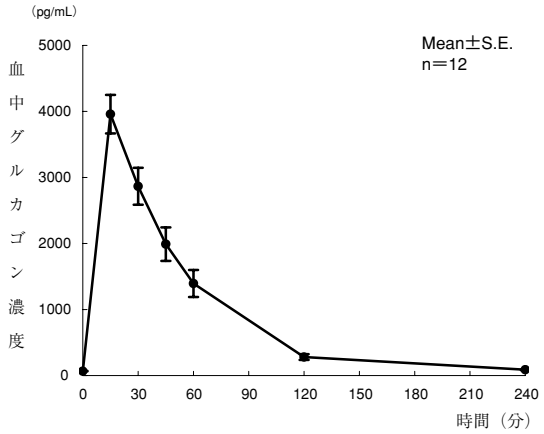
⑶その他

完全に溶けなかった場合、又は浮遊物がみられた場合は使用しないこと。

【薬物動態】

健康成人男子に本剤１USP単位を筋注した場合の血中グルカゴン濃度の推移は下図のとおりで、Cmaxは3958pg／mL、AUCは3592pg・hr／mL、T maxは15minであった。[1)]

血中グルカゴン濃度の経時的推移



【薬効薬理】

1. 血糖上昇作用[2,3)]

グルカゴンは、肝グリコーゲンの分解及び糖新生により、血糖値を上げる。

2. 生物学的同等性試験[1)]

グルカゴン注射用１単位「イトウ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ１USP単位を健康成人男子12名に絶食単回筋肉内投与して血糖値を測定し、得られたパラメータ（AUC、Cmax）について95％信頼区間法にて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

3. インスリン分泌促進作用[3,4)]

グルカゴンは、健康人及びインスリン非依存型糖尿病患者でのインスリン分泌を促進する。

4. 成長ホルモン分泌促進作用[5)]

グルカゴンを皮下又は筋肉内に注射すると成長ホルモンの分泌を促進する。

5. 消化管蠕動運動抑制作用[6,7)]

消化管蠕動運動と消化液分泌の抑制効果がある。消化管の平滑筋に対する直接作用と考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：グルカゴン（Glucagon）（INN）

分子式：$C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$

分子量：3482.78

構造式：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

性　状：本品は白色の粉末で、においはない。希水酸化ナトリウム試液又は0.1mol／L塩酸試液にやや溶けやすく、水、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験[8)]

長期保存試験（15℃、相対湿度60％、24ヶ月）の結果、グルカゴン注射用１単位「イトウ」は、規定条件での市場流通下において、２年間安定であることが確認された。

【包装】

１USP単位　１瓶（添付溶解液 日本薬局方注射用水 １mL １瓶）
10瓶（添付溶解液 日本薬局方注射用水 １mL 10瓶）

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

1）ILS株式会社社内資料（生物学的同等性試験）
2）American Medical Association 6th edition, p792, 1986
3）American Hospital Formulary Service Drug Information 86：1594, 1986
4）梶沼宏：小坂樹徳、他編集、糖尿病－基礎と臨床－、p227、朝倉書店、1975
5）山下亀次郎、他：日本臨床　40（５）：69, 1982
6）Davis, S. N. and Granner, D. K. : Hardman, J. G. et al. eds., GOODMAN & GILMAN'S The PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS Ninth edition, p1511, MacGraw-Hill, 1996
7）渡辺伸明、難波光義：奥野巍一、大根田昭、島健二　編著、グルカゴンと関連ペプチド、p149、医歯薬出版、1993
8）ILS株式会社社内資料（安定性試験）

＊＊**＜文献請求先＞**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

カイゲンファーマ株式会社　商品企画部　学術課
〒541-0045　大阪市中央区道修町二丁目５番14号
TEL　06(6202)8975
FAX　06(6202)0872

＊＊発　売　元　**カイゲンファーマ株式会社**
大阪市中央区道修町二丁目5番14号

製造販売元　**ILS株式会社**
茨城県守谷市久保ケ丘一丁目2番地1

低血糖処置にグルカゴン注射用1単位「イトウ」を注射される方へ
大切な注意です　必ずお読み下さい

◎意識を失うような強い低血糖症を起こしたとき、看護者（家族等）がグルカゴンを注射します。低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかったり、わからずに意識不明になることもあるので注意して下さい。

◎低血糖症の処置法に十分注意して下さい。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいて下さい。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がついたら、すぐに主治医に相談して下さい。

◎あなたに処方された糖尿病の薬の注意文書（患者さん用）も併せてお読み下さい。

1. 低血糖症について

⑴**低血糖症とは**血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。

⑵糖尿病の薬の量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかったり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。

⑶低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかったり、わからなかったりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意して下さい。

⑷十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こらないとも限りませんから、糖尿病であることを示すカードを身につけておく必要があります。

2. 低血糖症が起こったら

⑴**軽い低血糖症が起こった場合（意識があるとき）**

低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。食べられるときは20～30gの糖分をとって下さい。

⑵**意識を失うような強い低血糖症が起こった場合（口から糖分がとれないとき）**

1)まず、救急車をよびます。

2)グルカゴンを注射します。

3)通常、注射してから20分以内に症状が回復します。もし回復しない場合は、すぐに救急車で病院へ行って下さい。このようなときには、グルカゴンを2度注射しても効果はありません。

4)回復したら必ず20～30gの糖分をとって下さい。(あるいは食事をして下さい。)

5)低血糖症を起こしたことを必ず主治医に報告して下さい。

（注意）アルコールを飲んでいて低血糖症を起こした場合、グルカゴンを注射しても効果がありませんので注意して下さい。

3. 正しい注射方法

⑴注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射して下さい。

⑵注射する前には手指を石鹸でよく洗って下さい。バイアル瓶のゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいに拭いて下さい。

⑶注射するときは、薬を添付の溶解液で溶かして使います。溶解液を必ず全量加えた後、泡立てないように注意しながら、バイアルを静かに振って溶かして下さい。完全に溶けなかった場合、又は浮遊物がみられた場合は使用しないで下さい。

4. グルカゴンの保存方法

⑴冷蔵庫内に食物などとは区別して包装箱に入れたまま清潔にして保存して下さい。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中には絶対に入れないで下さい)。

⑵直射日光のあたるところ、自動車内などの高温になる恐れのあるところには置かないようにして下さい。

⑶グルカゴンは溶解後、すぐに使用して下さい。(溶解後凍らせた場合は使用しないで下さい。)

⑷外箱に表示してある使用期限を過ぎたグルカゴンは使用しないで下さい。

2015年10月改訂

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....1
1.8.1　添付文書（案）.....1
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....5
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....5
1.8.2.2　設定根拠.....5
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....5
1.8.3.1　用法及び用量（案）.....5
1.8.3.2　設定根拠.....5
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....8

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

バクスミー点鼻粉末剤 3 mg の添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

貯　　法 ： 室温保存
有効期間 ： 24 ヵ月

日本標準商品分類番号
87 2492

低血糖時救急治療剤
グルカゴン点鼻粉末

バクスミー® 点鼻粉末剤3mg

Baqsimi® Nasal Powder 3mg

劇薬
処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	バクスミー点鼻粉末剤 3mg
性状	内容物は白色の粉末である。

4. 効能又は効果

低血糖時の救急処置

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］

6. 用法及び用量

通常、グルカゴンとして 1 回 3mg を鼻腔内に投与する。

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[1)]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際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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[2)]。

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。

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］

10. 相互作用

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。

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。

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）

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

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］

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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 3mg 経鼻投与又はグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与で単回投与したときのグルカゴン（ベースライン値で補正した値）の薬物動態は以下のとおりであった。［17.1.1 参照］

表 1） 本剤又はグルカゴン注射剤投与後の薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	AUC(0-t_{last}) (pg·hr/mL)	T_{max} 注 1) (min)	CL/F (L/hr)	V/F (L)	$t_{1/2}$ 注 2) (min)
本剤 3mg (71 例)	9520 (103)	4830 (89)	30 (10, 40)	563 (46)	371 注 3) (92)	27 注 3) (8, 85)
グルカゴン注射剤 1mg (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

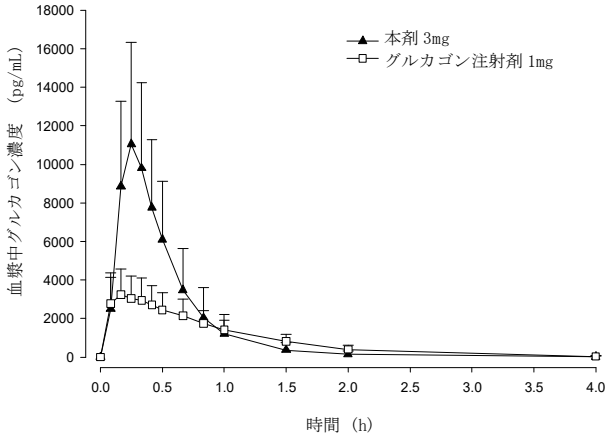


図 1） 本剤又はグルカゴン注射剤投与後のグルカゴンの血漿中濃度推移(平均値＋標準偏差)

16.4 代謝

グルカゴンは肝臓、腎臓及び血漿で分解されることが知られている。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

4 歳以上 17 歳未満の小児 1 型糖尿病患者に本剤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グルカゴン（ベースライン値で補正した値）の薬物動態は以下のとおりであった[3]（外国人データ）。［17.1.2 参照］

表 2） 小児患者における本剤経鼻投与又はグルカゴン注射剤筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

		C_{max} 注 4) (pg/mL)	AUC(0-t_{last}) 注 4) (pg・hr/mL)	T_{max} 注 5) (min)	$t_{1/2}$ 注 5),注 6) (min)
4 歳以上 8 歳未満	本剤 3mg (12 例)	3960 (62)	2470 (58)	17 (10, 60)	31 (15, 79)
	グルカゴン注射剤 1mg 注 7) (6 例)	6290 (33)	4080 (51)	17 (5, 30)	20 (14, 23)
8 歳以上 12 歳未満	本剤 3mg (12 例)	5660 (37)	2940 (35)	15 (10, 30)	21 (13, 35)
	グルカゴン注射剤 1mg (6 例)	4740 (65)	3640 (57)	17 (5, 30)	33 (20, 57)
12 歳以上 17 歳未満	本剤 3mg (12 例)	3100 (74)	2000 (66)	20 (15, 30)	24 (13, 42)
	グルカゴン注射剤 1mg (12 例)	4280 (88)	3110 (92)	17 (5, 30)	38 (14, 58)

注 4） 平均値（変動係数%）
注 5） 中央値(範囲)
注 6） グルカゴン濃度の実測値で算出した。
注 7） 体重 25kg 以上の場合 1mg、体重 25kg 未満の場合は 0.5mg

16.6.2 感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する患者

感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有する被験者を対象にオキシメタゾリン点鼻液併用、非併用時又は感冒から回復後に本剤 3mg を経鼻投与したときのグルカゴン（ベースライン値で補正した値）の薬物動態は表 3 のとおりであった。また、血漿中グルコース濃度上昇に影響を及ぼさなかった[4]（外国人データ）。

表 3） 感冒症状を有する被験者又は回復後に本剤経鼻投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	AUC(0-t_{last}) (pg・hr/mL)	T_{max} 注 8) (min)
感冒症状 (18 例)	1150 (87)	1040 (98)	18 (5, 90)
感冒症状＋点鼻液併用 (18 例)	812 (74)	868 (72)	18 (10, 60)
感冒症状から回復後 (17 例)	746 (74)	632 (63)	18 (15, 40)

平均値（変動係数%）
注 8） 中央値(範囲)

16.8 その他

16.8.1 血糖上昇作用

1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者 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。［8.2、17.1.1 参照］

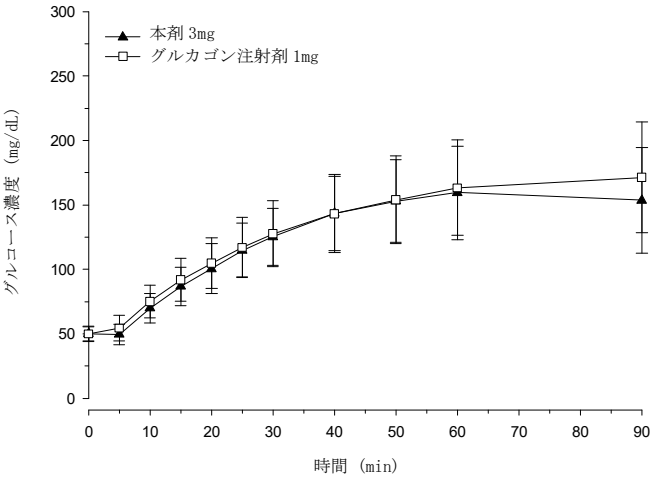


図 2） 本剤又はグルカゴン注射剤投与後の血糖値の推移(平均値±標準偏差)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相 2 剤 2 期クロスオーバー試験

成人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者 72 例（1 型 33 例、2 型 39 例）を対象として、インスリン誘導低血糖からの治療成功割合に関して、本剤 3mg 経鼻投与とグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与を比較した。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。インスリンを投与し、血漿中グルコース濃度が 60mg/dL 未満に低下した後、本剤 3mg 経鼻投与又はグルカゴン注射剤 1mg 筋

肉内投与を受けた。治療成功は、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 70mg/dL（3.9mmol/L）以上に上昇した場合、又は最低値から 20mg/dL 以上上昇した場合と定義した。
有効性解析対象（68 例）における本剤 3mg 経鼻投与及びグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与での治療成功割合はいずれも 100%であった。投与群間の差は 0%（95%信頼区間：-1.5%、1.5%）であり、本剤 3mg 経鼻投与のグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与に対する非劣性が検証された。なお、本剤 3mg 経鼻投与及びグルカゴン注射剤 1mg 筋肉内投与の治療成功を達成するまでの時間の平均値は、それぞれ 12.0 分及び 11.0 分であった[5]。

副作用発現頻度は、本剤 3 mg 経鼻投与（71 例）では 16.9%（12 例）であった。主な副作用は鼻痛 8.5%（6 例）、悪心 5.6%（4 例）、血圧上昇 5.6%（4 例）、嘔吐 2.8%（2 例）及び耳痛 2.8%（2 例）であった。［8.2、16.1、16.8.1 参照］

17.1.2 外国第 III 相部分的クロスオーバー試験

小児 1 型糖尿病患者（4 歳以上 17 歳未満）48 例を対象として、本剤 2 用量（2mg[注1)] 又は 3mg）経鼻投与時とグルカゴン注射剤 1mg[注2)] 筋肉内投与時の薬物動態、薬力学特性及びグルコース濃度上昇作用を評価した。治験薬は、空腹時にインスリンを投与した後、血漿中グルコース濃度が 80mg/dL 未満に低下した 5 分後に単回投与した。その結果は、表 1 のとおりであった[6]。
表 1） グルカゴン投与から治療反応を達成するまでの時間(平均値：分)

血漿中グルコース濃度の最低値からの上昇	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（12 例）	グルカゴン注射剤（6 例）	本剤（12 例）	グルカゴン注射剤（6 例）	本剤（12 例）	グルカゴン注射剤（12 例）
20mg/dL 以上上昇	10.8	10.0	11.3	12.5	14.2	12.5
25mg/dL 以上上昇	11.7	10.0	12.9	15.0	15.8	14.2

副作用発現頻度は、本剤 3mg 経鼻投与（36 例）では 50.0%（18 例）であった。主な副作用は嘔吐 30.6%（11 例）、頭痛 22.2%（8 例）、悪心 16.7%（6 例）及び鼻部不快感 8.3%（3 例）であった。［9.7、16.6.1 参照］

注 1）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。
注 2）体重 25kg 以上の場合 1mg、体重 25kg 未満の場合は 0.5mg

18. 薬効薬理

18.1 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。［5. 参照］

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グルカゴン（Glucagon）［JAN］

分 子 式 ： $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$

分 子 量 ： 平均分子量 3482.80g/mol

性　　状 ： 白色の粉末である。
0.1mol/L 塩酸にやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール及び水に極めて溶けにくい。

化学構造式： 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

21. 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。

22. 包装

1 点鼻容器(乾燥剤入り)

23. 主要文献

1) 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
2) Moore WM, et al.：Clin. Sci. Mol. Med. 1974; 46(1): 125-129
3) 社内資料：小児 1 型糖尿病患者を対象とした外国第 III 相試験
4) Guzman CB, et al.：Diabetes Obes. Metab. 2018; 20(3): 646-653
5) 社内資料：成人 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験
6) Sherr JL, et al.：Diabetes Care. 2016; 39(4): 555-562

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

® ： 登録商標

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

低血糖時の救急処置

1.8.2.2 設定根拠

本剤の効能又は効果（案）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と同じく、「低血糖時の救急処置」とした。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（第 2.3.p.2.1 項）。一方、本剤の投与経路は点鼻であり、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（第 2.5.4.4.1.1 項、第 2.5.5.5 項）。また、国内外における研究結果から、介護者にとって本剤を用いてのグルカゴン投与は、現在の治療選択肢であるグルカゴン注射剤と比べて容易であり、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（第 2.5.6.2 項）。

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と同一に設定することとした。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

通常、グルカゴンとして 1 回 3 mg を鼻腔内に投与する。

1.8.3.2 設定根拠

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。

外国試験での用量設定（第 2.5.3.5.1 項）

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。

成人糖尿病患者を対象とした海外 I8R-MC-IGBI 試験（以下 IGBI 試験）及び海外 I8R-MC-IGBC 試験（以下 IGBC 試験）において、本剤 3 mg 投与後、血漿中グルコース濃度は速やかにかつ確実に上昇した。両試験では、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た。また本剤 3 mg 投与の忍容性は概して良好であった。これらの結果から、3 mg が成人糖尿病患者の用量として適切であることが確認された。

日本人成人糖尿病患者への用量設定（第 2.5.3.5.2 項）

国内では、外国での臨床開発で設定及び検証された用量を基に、日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者を対象とした検証試験（IGBJ 試験）の用量として本剤 3 mg 投与を選択した。この用量選択の方法については、医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談による助言を受けた。IGBJ 試験の結果から、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、本剤 3 mg 投与は有効かつ忍容性は概して良好であることが確認された。さらに、日本人被験者を対象とした IGBJ 試験と外国人被験者を対象とした IGBI 試験の薬力学（PD）及び薬物動態（PK）を比較した結果、本剤 3 mg 投与時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、日本人被験者及び外国人被験者ともに本剤 3 mg 投与後に速やかに血漿中グルコース濃度は上昇し始め、投与後 15 分では 70 mg/dL（正常範囲の下限値）を十分上回った。日本人被験者における本剤 3 mg 投与時のグルカゴン曝露量は、外国人被験者での値と比べて高かったが、投与後のグルカゴンの速やかな吸収及び消失という PK の特徴は、日本人及び外国人被験者で同様に観察された。また、本剤の試験横断的な検討結果から、有害事象の発現割合、重症度及び有害事象の種類とグルカゴンの最高血漿中濃度との間に関連性はみられなかった。よって外国での臨床開発において設定及び検証された用量を基に選択した 3 mg は、日本人成人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者でも適切な用量と考えた。

日本人小児糖尿病患者への用量設定（第 2.5.3.5.3 項）

海外小児糖尿病患者を対象とした IGBB 試験では、本剤 2 mg 及び 3 mg 投与したときの PK、PD 及び忍容性を評価した。検討したすべての年齢層（4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳未満）の被験者において、本剤 3 mg 投与によって血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、最大値に達した。この血漿中グルコース濃度の上昇はグルカゴンを筋肉内投与（体重に基づき 0.5 又は 1 mg）したときと同様であった。また本剤 2 mg 投与及び 3 mg 投与の 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 3 mg 投与時のグルコース濃度上昇作用が本剤 2 mg 投与時よりもわずかに高かった。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。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。これらの結果より、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。

日本人小児糖尿病患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、IGBJ 試験及び IGBI 試験の結果から、本剤の有効性及び安全性は日本人と外国人で同様であり、外国での小児糖尿病患者への用量を日本人小児糖尿病患者にも適用することは妥当と考えた。加えて、PK/PD モデルによるシミュレーションを用いて日本人小児糖尿病患者に本剤 3 mg 投与したときのグルカゴン曝露量及びグルコース反応を予測した。小児糖尿病患者では、NG 3 mg 投与後の治療成功割合は 99%以上と予測されるが、グルカゴンの曝露量は成人被験者の曝露量より高くなると予測された。本剤の臨床試験の安全性データ及び公表論文を基に小児患者で予測される高い曝露量での安全性を検討した結果、小児糖尿病患者への本剤 3 mg 投与で重大な安全性上の懸念はないと考える。これらのことから、日本人小児糖尿病患者への本剤 3 mg は妥当な用量と考えた。

結論

以上の結果から、低血糖時の救急処置における本剤の申請用量を 3 mg とした。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の国内第 III 相試験成績、海外で実施された臨床試験ならびに企業中核データシート[Company Core Data Sheet (CCDS)]を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	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ひと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。
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］	5. 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。
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際には注意させること。	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、本剤の追加投与によるさらなる有効性は期待できないことから、追加投与は行わない旨の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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **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。 **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。	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。 9.5 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、CCDS の記載を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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。

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］

</td><td>

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ことから設定した。

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。

</td></tr>
<tr><td>

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>ワルファリンカリウム</td><td>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。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
</table>

</td><td>

β遮断剤
本剤と併用することによって、カテコールアミンで生じる臨床症状に影響する可能性が考えられるため設定した。

ワルファリンカリウム
本剤と併用することによって、ワルファリンカリウムの薬理作用が増強する可能性が考えられるため設定した。

</td></tr>
<tr><td>

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。

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）

11.2 その他の副作用

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

</td><td>

11.1 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。

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。

</td></tr>
<tr><td>

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。

</td><td>

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。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	
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。	**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、本剤の使用方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。

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 1
1.9.1　JAN 1
1.9.2　INN 1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

日本名: グルカゴン

英名: Glucagon

日本医薬品一般的名称（JAN）データベースに収載の通り。

1.9.2　INN

Glucagon

Supplement to *WHO Chronicle* Vol.32, No.10（1978）r-INN List: 18 に収載の通り。

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

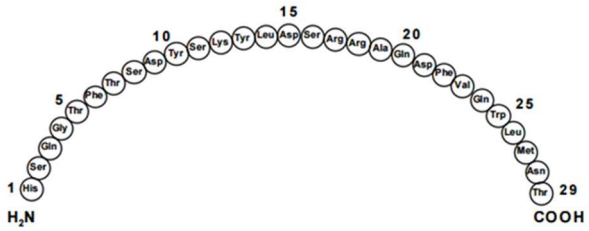
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

記載なし（理由：本剤は既承認医薬品であるグルカゴン注射剤の新投与経路医薬品として承認申請を行うが、グルカゴン注射剤は他社医薬品であるため。）

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

本承認申請における内容を以下に記す。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>グルカゴン及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>低血糖時の救急処置</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>通常、グルカゴンとして 1 回 3 mg を鼻腔内に投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体: グルカゴン
製剤: 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）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>致死量　（経鼻）</th></tr>
<tr><td>ラット [a]</td><td>＞0.8 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ [b]</td><td>＞0.4 mg/kg</td></tr>
</table>
[a] 単回投与毒性試験は実施していないため、28 日間経鼻投与毒性試験の初回投与時の結果から推定した。0.2 mg/日、体重 250 g。
[b] 単回投与毒性試験は実施していないため、28 日間経鼻投与毒性試験の初回投与時の結果から推定した。4 mg/日、体重 10 kg。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量*
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28 日間</td><td>経鼻</td><td>0、0.4、0.8 mg/kg/日 [a]
(0、0.1、0.2 mg/日)</td><td>0.8</td><td>全身毒性は認められず。0.8 mg/kg/日で鼻腔局所の変化（嗅上皮のびらん／潰瘍、炎症）。</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>28 日間</td><td>経鼻</td><td>0、0.2、0.4 mg/kg/日 [b]
(0、2、4 mg/日)</td><td>0.4</td><td>全身毒性は認められず。0.2 mg/kg/日以上で鼻腔局所の変化（嗅上皮の萎縮／変性、炎症）。</td></tr>
</table>
[a] 体重 250 g。
[b] 体重 10 kg。
*全身性の標的器官毒性に関する無毒性量</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現割合　　83／224 = 37.1%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現例数／評価例数</th><th>発現割合（%）</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>43／224</td><td>19.2</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>25／224</td><td>11.2</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>27／224</td><td>12.1</td></tr>
</table>
等

臨床検査値異常発現割合
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>発現例数／評価例数 1)</th><th>発現割合（%）</th></tr>
<tr><td>拡張期血圧上昇</td><td>16／209</td><td>7.7</td></tr>
<tr><td>収縮期血圧上昇</td><td>13／185</td><td>7.0</td></tr>
</table>
等
1)　ベースライン値で異常の場合、評価例数から除いた</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
3.2.S.1	General Information	[redacted], Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted], Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	[redacted], Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted], Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	[redacted], Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted], Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	[redacted], Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted], Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	[redacted], Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted], Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	[redacted], Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted], Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.7	Stability	[redacted], Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted], Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, [redacted]	国外	社内報	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.P.8	Stability	Eli Lilly and Company	（20■■年■月）	Eli Lilly and Company, ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国外	社内報	評価資料

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
3.2.A.1	Facilities and Equipment	Eli Lilly and Company	（20■■年■月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	Eli Lilly and Company	（20■■年■月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.A.3	Novel Excipients	Eli Lilly and Company	（20■■年■月）	Eli Lilly and Company, ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国外	社内報	評価資料

3.2.R　各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.1.1.1	65113PK1118341AMG010-012: Effect of Intranasally Administered Powder Glucagon Formulations on Blood Glucose and Glucagon Levels in Beagle Dogs	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国外	社内報	評価資料

4.2.1.2　副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.1.3　安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.1.3.1	1012-2932-AMG028G-DPC: Single Dose Cardiovascular Function with Respiratory and Neurological Assessment in conscious Beagle Dogs	■■■■■■■■■■	20■■年■月～20■■年■■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国外	社内報	評価資料

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.2.1.1	S0125: Final report for the method validation for the quantitation of glucagon in rat serum by RIA	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.2	S0124: Final report for the method validation for the quantitation of glucagon in dog serum by RIA	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.3	8366053: Validation of a Method for the Determination of Dodecylphosphocholine in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.4	8366054: Validation of a Method for the Determination of Dodecylphosphocholine in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.2.2.1	6901466: Pharmacokinetics of Dodecylphosphocholine in Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous or Single Intranasal Administration of Dodecylphosphocholine	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.2	6901467: Pharmacokinetics of Dodecylphosphocholine in Beagle Dogs Following a Single Intravenous or Single Intranasal Administration of Dodecylphosphocholine	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
–	–	–	–	–	–	–	–

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
–	–	–	–	–	–	–	–

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.3.2.1	75263-AMG015G Amendment 01: A 28-Day Intranasal Toxicity Study Followed by a 14-Day Recovery Period in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.2	65114-AMG011: Preliminary Evaluation of the Effect of Intranasally Administered DPC Powder on Nasopharyngeal Mucosa and the Distribution of Intranasally Administered Glucagon Powder Following Dosing Using a UnitDose Powder Device in Beagle Dogs	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.2.3	65125-AMG014G Amendment 01: A 28-Day Intranasal Toxicity Study Followed by a 14-Day Recovery Period in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.3.3.1.1	963846-AMG016C: Dodecylphosphocholine: Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.3.1.2	963847-AMG017C: Dodecylphosphocholine: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
4.2.3.3.2.1	963848-AMG019G-DPC: Dodecylphosphocholine: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Rat Bone Marrow	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
–	–	–	–	–	–	–	–

4.2.3.4.2 短期または中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
–	–	–	–	–	–	–	–

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
–	–	–	–	–	–	–	–

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
4.2.3.5.1.1	1013-0531-AMG022-DPC: Dodecylphosphocholine: An Intravenous Fertility Study in Male and Female Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
4.2.3.5.2.1	2013-0541-AMG023G-DPC: Dodecylphosphocholine: An Intravenous Range-Finding Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.2	3012-2851-AMG019-DPC: Dodecylphosphocholine: A 4-Day Intravenous Toxicity Study In Sprague-dawley rats	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料

4.2.3.5.2.3	3012-2864-AMG020-DPC: Dodecylphosphocholine: A 4-Day Intravenous Toxicity Study In New Zealand White rabbits	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.4	2013-0564-AMG025G-DPC: Dodecylphosphocholine: An Intravenous Range-Finding Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in New Zealand White rabbits	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.5	8013-1654-AMG030-DPC: Dodecylphosphocholine: An Intravenous Toxicity Study In New Zealand White rabbits	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.6	8013-1774-AMG031-DPC: Dodecylphosphocholine: An Intravenous Toxicity Study In New Zealand White rabbits	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	[redacted]	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.7	1013-0551-AMG024G-DPC: Dodecylphosphocholine: An Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.8	1013-0574-AMG026G-DPC: Dodecylphosphocholine: An Intravenous Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
4.2.3.5.3.1	1013-0581-AMG027G-DPC: Dodecylphosphocholine: A Pre and Post-Natal Intravenous Study in Female Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
–	–	–	–	–	–	–	–

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
–	–	–	–	–	–	–	–

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.3.7.6.1	7300547: A Drug Product Impurity Qualification Study in Sprague Dawley Rats Given LY900018 Daily for 14 Days by Intranasal Instillation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.2.3.7.7.1	1013-0594-AMG021G: A Single Ocular Tolerance Study in New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.7.2	75310-AMG013G: A Single Dose Intra-Tracheal Insufflation Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.7.3	PRD-04639-TR: Determination of Molar Extinction Coefficient of Dodecylphosphocholine	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
4.3.1	The effects of water-soluble cyclodextrins on the histological integrity of the rat nasal mucosa.	Asai K, et al.	－	－	－	Int J Pharm. 2002 Oct 10;246(1-2):25-35.	参考文献

4.3.2	The reproductive and developmental toxicity profile of beta-cyclodextrin in rodents.	Barrow PC, et al.	－	－	－	Reprod Toxicol. 1995 Jul-Aug;9(4):389-98.	参考文献
4.3.3	Is metabolism an important arbiter of anticancer activity of ether lipids? Metabolism of SRI 62-834 and hexadecylphosphocholine by [31P]-NMR spectroscopy and comparison of their cytotoxicities with those of their metabolites.	Bishop FE, et al.	－	－	－	Cancer Chemother Pharmacol. 1992;31(2):85-92.	参考文献
4.3.4	Glucagon produced by recombinant DNA technology: repeated dose toxicity studies, intravenous administration to CD rats and beagle dogs for four weeks.	Eistrup C, et al.	－	－	－	Pharmacol Toxicol. 1993 Aug;73(2):103-8.	参考文献
4.3.5	GLUCAGEN® (glucagon [rDNA origin] for injection) [prescribing information].	Novo Nordisk A/S	－	－	－	－	参考文献
4.3.6	GLUCAGON® (glucagon for injection [rDNA origin]) [prescribing information].	Eli Lilly and Company	－	－	－	－	参考文献
4.3.7	The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium.	Harkema JR, et al.	－	－	－	Toxicol Pathol. 2006;34(3):252-69.	参考文献
4.3.8	Dodecylphosphocholine-mediated enhancement of paracellular permeability and cytotoxicity in Caco-2 cell monolayers.	Liu DZ, et al.	－	－	－	J Pharm Sci. 1999 Nov;88(11):1161-8.	参考文献
4.3.9	Upper respiratory tract surface areas and volumes of laboratory animals and humans: considerations for dosimetry models.	Ménache MG, et al.	－	－	－	J Toxicol Environ Health. 1997 Apr 11;50(5):475-506.	参考文献
4.3.10	Cyclodextrins in nasal drug delivery.	Merkus FW, et al.	－	－	－	Adv Drug Deliv Rev. 1999 Mar 1;36(1):41-57.	参考文献

4.3.11	Human placental transfer of glucagon.	Moore WMO, et al.	−	−	−	Clin Sci Molec Med. 1974:46: 125-129.	参考文献
4.3.12	Cyclodextrins.	Stella VJ, et al.	−	−	−	Toxicol Pathol. 2008 Jan;36(1) :30-42.	参考文献
4.3.13	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics.	Vargas HM, et al.	−	−	−	J Pharmacol Toxicol Methods. 2008 Sep-Oct;58(2) :72-6.	参考文献

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.2	全臨床試験一覧表	−	−	−	−	−	−

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
−	−	−	−	−	−	−	−

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
−	−	−	−	−	−	−	−

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
−	−	−	−	−	−	−	−

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.1.4.1	バリデーション報告書 S0129: METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF GLUCAGON (IMT0011) IN HUMAN SERUM BY ELISA	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.1.4.2	バリデーション報告書 365: Attachment 1: Standard Operating Procedure Attachment 2: Glucagon - RIA Validation Protocol Attachment 3: Stability of Glucagon Levels in Plasma Attachment 4: Stability of Glucagon Levels in Stored Plasma Samples	[redacted]	Attachment 1（20[redacted]年[redacted]月） Attachement 2（20[redacted]年[redacted]月） Attachment 3（20[redacted]年[redacted]月） Attachment 4（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.3	バリデーション報告書 GUO-V4-519: VALIDATION OF AN HPLC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF GLUCAGON IN HUMAN PLASMA	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.4	バリデーション報告書 Method History Report Version 2: Method History Report: A Summary of Assay Development and Validation for the Detection and Characterization of Anti-Glucagon Antibodies	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.5	バリデーション報告書16/189-114: Validation Report GCL-514: Level 2 Validation Plan: Anti-LY900018 Antibody Assay	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.6	バリデーション報告書 16/189-114 Addendum 1: Validation Report Addendum GCL-514: Level 2 Validation: Anti-LY900018 Antibody Assay	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.7	バリデーション報告書 16/189-121: Validation Report Cell-Based Neutralizing Antibody Assay	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.8	バリデーション報告書 16/189-121 Addendum 1 (Amendment 1): Validation Report Addendum #1, Amendment #1 Anti-LY900018 Cell-Based Neutralization Immunogenicity Assay	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.3.5.1	ポピュレーションPK試験報告書 Dose-Response Analysis Report: Dose-Response Analyses of Nasal Glucagon Studies IGBA, IGBC, IGBD, IGBG, and IGBI	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.3.5.2	ポピュレーションPK試験報告書 Exposure-Response Analysis Report: Population PK and PD Analyses of Nasal Glucagon Studies IGBA, IGBB, IGBC, IGBD, IGBG, and IGBI	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

5.3.3.5.3	ポピュレーションPK試験報告書 Paediatric Exposure-Response Analysis Report: Modelling, Simulation and Extrapolation to Evaluate the Use and Clinical Efficacy of Nasal Glucagon in Children from 1 to Less than 4 Years of Age with Hypoglycaemia	Eli Lilly and Company	（20■■年■■月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.3.5.4	ポピュレーションPK試験報告書 Exposure-Response Analysis Report: Population PK and PD Analyses of Nasal Glucagon Studies IGBA, IGBB, IGBC, IGBD, IGBG, IGBI and IGBJ	Eli Lilly and Company	（20■■年■■月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
5.3.4.1.1	治験総括報告書 I8R-MC-IGBD試験: A SINGLE SITE, RANDOMIZED, FOUR-WAY, FOUR-PERIOD PK/PD CROSSOVER PHASE I CLINICAL STUDY IN 16 FASTED HEALTHY ADULT VOLUNTEERS RECEIVING 3 DOSE LEVELS OF INTRANASALLY ADMINISTERED GLUCAGON AND ONE DOSE LEVEL OF GLUCAGON ADMINISTERED BY SUBCUTANEOUS INJECTION	■■■■■■■■ ■■■■■■■■	2011年10月～2011年11月 （20■■年■■月）	■■■■■■■■ ■■■■■■■■	国外	社内報	参考資料
5.3.4.1.2	治験総括報告書 I8R-MC-IGBE試験: A PHASE I STUDY TO EVALUATE THE EFFECTS OF COMMON COLD AND OF CONCOMITANT ADMINISTRATION OF NASAL DECONGESTANT ON THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF A NOVEL GLUCAGON FORMULATION IN OTHERWISE HEALTHY SUBJECTS	■■■■■■■■ ■■■■■■■■	2013年3月～2013年4月 （20■■年■■月）	■■■■■■■■ ■■■■■■■■	国外	社内報	参考資料

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.4.2.1	治験総括報告書 I8R-MC-IGBG試験: A SINGLE CENTER, RANDOMIZED, 4-PERIOD STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND SAFETY OF SINGLE OR REPEATED 3 mg DOSES OF INTRANASALLY ADMINISTERED GLUCAGON IN ADULTS WITH TYPE 1 OR TYPE 2 DIABETES	[redacted]	2015年1月～2015年4月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.4.2.2	治験総括報告書 I8R-MC-IGBH試験: A SINGLE CENTER, RANDOMIZED, 4-PERIOD STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND SAFETY OF SINGLE OR REPEATED 3 mg DOSES OF INTRANASALLY ADMINISTERED GLUCAGON IN ADULTS WITH TYPE 1 OR TYPE 2 DIABETES	[redacted]	2014年6月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.5.1.1	治験総括報告書 I8R-JE-IGBJ試験: A Phase 3 Study of Nasal Glucagon (LY900018) Compared to Intramuscular Glucagon for Treatment of Insulin-induced Hypoglycemia in Japanese Patients with Diabetes Mellitus	Eli Lilly and Company	2018年2月～2018年8月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内	社内報	評価資料

5.3.5.1.2	治験総括報告書 I8R-MC-IGBI試験: Comparison of Glucagon Administered by Either the Nasal (LY900018) or Intra-Muscular (GlucaGen®) Routes in Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus During Controlled Insulin-Induced Hypoglycemia	Eli Lilly and Company	2017年11月～2018年1月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.3	治験総括報告書 I8R-MC-IGBC試験: Efficacy and Safety of Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin Induced Hypoglycemia in Adults with Diabetes	[redacted]	2013年12月～2015年1月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.4	治験総括報告書 I8R-MC-IGBB試験: Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes	[redacted]	2013年[redacted]月～2015年1月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.5	治験総括報告書 I8R-MC-IGBA試験: A SINGLE SITE, RANDOMIZED, THREE-WAY, CROSSOVER PHASE II STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF 2 DOSE LEVELS OF A NOVEL GLUCAGON FORMULATION COMPARED TO COMMERCIALLY AVAILABLE GLUCAGON IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS FOLLOWING INSULIN-INDUCED HYPOGLYCEMIA	[redacted]	2012年3月～2012年7月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5.1.6	治験総括報告書 I8R-MC-IGBF試験: A SINGLE CENTER, RANDOMIZED, PARALLEL SAFETY STUDY TO EVALUATE THE IMMUNOGENICITY OF A NOVEL GLUCAGON FORMULATION COMPARED TO COMMERCIALLY AVAILABLE GLUCAGON ADMINISTERED BY INTRAMUSCULAR INJECTION IN ADULTS WITH TYPE 1 OR TYPE 2 DIABETES	[redacted]	2013年9月～2013年12月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
5.3.5.2.1	治験総括報告書 I8R-MC-B002試験: Multiple Center, Open Label, Prospective, Observational Study To Evaluate The Effectiveness And Ease-Of-Use Of LY900018 (AMG504-1) Administered In The Home Or Work Environments For Treating Episodes Of Severe Or Moderate Hypoglycemia In Patients With Type 1 Diabetes	Eli Lilly and Company	2014年5月～2015年[redacted]月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.2.2	治験総括報告書 I8R-MC-B001試験: A MULTIPLE CENTER, OPEN-LABEL, PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE THE EFFECTIVENESS AND EASE-OF-USE OF LY900018 (AMG504-1) ADMINISTERED IN THE HOME OR SCHOOL ENVIRONMENTS FOR TREATING HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES	Eli Lilly and Company	2015年3月～2015年8月 （20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.5.3.1	解析結果報告書 Program Safety Analysis Plan: Program Safety Analysis Plan for LY900018	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.5.3.2	解析結果報告書 Integrated Efficacy Analysis Plan Version 1: Integrated Efficacy Analysis Plan (IEAP) for LY900018	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

5.3.5.4　その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1　症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.7.1.1	症例一覧表：I8R-JE-IGBJ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.2	症例一覧表：I8R-MC-IGBI試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.3	症例一覧表：I8R-MC-IGBB試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料

5.3.7.2　有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表:I8R-JE-IGBJ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表:I8R-MC-IGBI試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表:I8R-MC-IGBB試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料

5.3.7.3　重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料参考文献
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表:I8R-JE-IGBJ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表:I8R-MC-IGBI試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料

5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表: I8R-MC-IGBB試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料

5.3.7.4　臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表: I8R-JE-IGBJ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表: I8R-MC-IGBI試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表: I8R-MC-IGBB試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料

5.3.7.5　臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
－	－	－	－	－	－	－	－

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料 参考資料 参考文献
5.4.1	Diagnosis and classification of diabetes mellitus.	American Diabetes Association	－	－	－	Diabetes Care. 2012;35(suppl 1):S64-S71.	参考文献
5.4.2	General aspects of diabetes mellitus.	Alam U, et al.	－	－	－	Handb Clin Neurol. 2014;126:211-222.	参考文献
5.4.3	The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review.	Barendse S, et al.	－	－	－	Diabet Med. 2012;29(3):293-302.	参考文献
5.4.4	Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes; a systematic review.	Barnard K, et al.	－	－	－	BMC Pediatr. 2010;10:50.	参考文献
5.4.5	The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.	Bucher HC, et al.	－	－	－	J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-691.	参考文献
5.4.6	Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk.	Chow E, et al.	－	－	－	Diabetes. 2014;63(5):1738-1747.	参考文献

5.4.7	Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes.	Cranston I, et al.	−	−	−	Lancet. 1994;344(8918):283-287.	参考文献
5.4.8	The barrier of hypoglycemia in diabetes.	Cryer PE	−	−	−	Diabetes. 2008;57(12):3169-3176.	参考文献
5.4.9	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.	Diabetes Control and Complications Trial Research Group	−	−	−	N Engl J Med. 1993;329(14):977-986.	参考文献
5.4.10	A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting.	Deeb LC, et al.	−	−	−	Pediatr Diabetes. 2018;19(5):1007-1013.	参考文献
5.4.11	Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study.	Donnelly LA, et al.	−	−	−	Diabet Med. 2005;22(6):749-755.	参考文献
5.4.12	Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies.	Edridge CL, et al.	−	−	−	PLoS One. 2015;10(6):e0126427.	参考文献
5.4.13	Glucagon for injection (rDNA origin) ITEM 6: Human pharmacokinetics and bioavailability section.	Eli Lilly and Company	−	−	−	19[redacted]社内報	参考文献
5.4.14	Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM.	Fanelli CG, et al.	−	−	−	Diabetes. 1993;42(11):1683-1689.	参考文献

5.4.15	Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM.	Fanelli C, et al.	−	−	−	Diabetologia. 1994;37(12):1265-1276.	参考文献
5.4.16	Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs.	Fidler C, et al.	−	−	−	J Med Econ. 2011;14(5):646-655.	参考文献
5.4.17	Glucagon rDNA origin (GlucaGen®) and recombinant LH: (no. 12 in a series of articles to promote a better understanding of the use of genetic engineering).	Fonjallaz P and Loumaye E.	−	−	−	J Biotechnol. 2000;79(2):185-189.	参考文献
5.4.18	Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications.	Frier BM	−	−	−	Nat Rev Endocrinol. 2014;10(12):711-722.	参考文献
5.4.19	Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia.	Gold AE, et al.	−	−	−	Diabetes Care. 1994;17(7):697-703.	参考文献
5.4.20	Use of healthcare services following severe hypoglycemia in patients with diabetes: analysis of real-world data.	Goldstein D, et al.	−	−	−	Diabetes Ther. 2016;7(2):295-308.	参考文献
5.4.21	Glucagon administration - underevaluated and undertaught.	Harris G, et al.	−	−	−	Pract Diab Int. 2001;18(1):22-25.	参考文献
5.4.22	Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources.	Heller SR, et al.	−	−	−	Diabet Med. 2016;33(4):471-477.	参考文献
5.4.23	Minimizing hypoglycemia in diabetes.	International Hypoglycaemia Study Group	−	−	−	Diabetes Care. 2015;38(8):1583-1591.	参考文献
5.4.24	Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.	International Hypoglycaemia Study Group	−	−	−	Diabetes Care. 2017;40(1):155-157.	参考文献

5.4.25	Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.	Inzucchi SE, et al.	−	−	−	Diabetologia. 2015;58(3):429-442.	参考文献
5.4.26	Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project.	Karter AJ, et al.	−	−	−	Diabetes Care. 2010;33(4):733-735.	参考文献
5.4.27	Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach.	Kedia N	−	−	−	Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:337-346.	参考文献
5.4.28	Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis.	Kim K, et al.	−	−	−	Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(3):460-465.	参考文献
5.4.29	Cardiovascular effects of glucagon in man.	Klein SW, et al.	−	−	−	Can Med Assoc J. 1968;98(25):1161-1164.	参考文献
5.4.30	Cardiovascular effects of glucagon in man.	Linhart JW, et al.	−	−	−	Am J Cardiol. 1968;22(5):706-710.	参考文献
5.4.31	ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes.	Ly TT, et al.	−	−	−	Pediatr Diabetes. 2014;15(suppl 20):180-192.	参考文献
5.4.32	The prescription rates of glucagon for hypoglycemia by pediatricians and physicians are low in Japan.	Matsumoto M, et al.	−	−	−	Endocrine. 2018 Oct 26. doi: 10.1007/s12020-018-1793-z. [Epub ahead of print]	参考文献
5.4.33	Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia.	McCoy RG, et al.	−	−	−	Diabetes Care. 2012;35(9):1897-1901.	参考文献

5.4.34	Healthcare resource implications of hypoglycemia-related hospital admissions and inpatient hypoglycemia: retrospective record-linked cohort studies in England.	McEwan P, et al.	−	−	−	BMJ Open Diabetes Res Care. 2015;3(1): e000057.	参考文献
5.4.35	Diabetes, dementia and hypoglycemia.	Meneilly GS and Tessier DM	−	−	−	Can J Diabetes. 2016;40(1):73-76.	参考文献
5.4.36	Glucagon underutilized among type 1 diabetes mellitus patients in Japan.	Murata T, et al.	−	−	−	Diabetes Technol Ther. 2013;15(9):748-750.	参考文献
5.4.37	Haemodynamic effects of glucagon.	Murtagh JG, et al.	−	−	−	Br Heart J. 1970;32(3):307-315.	参考文献
5.4.38	Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients. The GL-G Hypoglycemia Study Group.	Namba M, et al.	−	−	−	Diabetes Res Clin Pract. 1993;19(2):133-138.	参考文献
5.4.39	Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients.	NICE-SUGAR Study Investigators	−	−	−	N Engl J Med. 2012;367(12):1108-1118.	参考文献
5.4.40	Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes.	Novodvorsky P, et al.	−	−	−	Diabetes Care. 2017;40(5):655-662.	参考文献
5.4.41	Cardiovascular effects of glucagon in man.	Parmley WW, et al.	−	−	−	N Engl J Med. 1968;279(1):12-17.	参考文献
5.4.42	Hemodynamic Effects of Glucagon: A Literature Review.	Petersen KM, et al.	−	−	−	J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1804-1812.	参考文献
5.4.43	Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions.	Pistrosch F, et al.	−	−	−	Acta Diabetol. 2015;52(5):889-895.	参考文献

5.4.44	Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors.	Polonsky WH and Henry RR	−	−	−	Patient Prefer Adherence. 2016;10:1299-1307.	参考文献
5.4.45	Intranasal glucagon: a promising approach for treatment of severe hypoglycemia.	Pontiroli AE	−	−	−	J Diabetes Sci Technol. 2015;9(1):38-43.	参考文献
5.4.46	Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality?	Pontiroli AE and Ceriani V	−	−	−	Diabetes Obes Metab. 2018;20(8):1812-1816.	参考文献
5.4.47	Hospitalization for hypoglycemia in Japanese diabetic patients: A retrospective study using a National Inpatient Database, 2008-2012.	Sako A, et al.	−	−	−	Medicine (Baltimore). 2015;94(25):e1029.	参考文献
5.4.48	Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society.	Seaquist ER, et al.	−	−	−	Diabetes Care. 2013;36(5):1384-1395.	参考文献
5.4.49	Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting.	Seaquist ER, et al.	−	−	−	Diabetes Obes Metab. 2018;20(5):1316-1320.	参考文献
5.4.50	Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs.	Signorovitch JE, et al.	−	−	−	Diabetes Obes Metab. 2013;15(4):335-341.	参考文献
5.4.51	Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis.	Simons FE, et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2003;111(3):617-622.	参考文献
5.4.52	Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients.	Tsujimoto T, et al.	−	−	−	Diabetes Care. 2014;37(1):217-225.	参考文献

5.4.53	Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration.	UK Hypoglycaemia Study Group.	−	−	−	Diabetologia. 2007;50(6):1140-1147.	参考文献
5.4.54	Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange Clinic Registry.	Weinstock RS, et al.	−	−	−	J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3411-3419.	参考文献
5.4.55	Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus.	Whitmer RA, et al.	−	−	−	JAMA. 2009;301(15):1565-1572.	参考文献
5.4.56	Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study.	Yale JF, et al.	−	−	−	Diabetes Technol Ther. 2017;19(7):423-432.	参考文献
5.4.57	Glucagon injection for type 1 diabetes in children.	Yardley D, et al.	−	−	−	Nurs Child Young People. 2011;23(9):12-18.	参考文献
5.4.58	Glucagon device user experience trial with simulated administration through nasal or intramuscular routes at a Japanese site.	Eli Lilly Japan K.K.	−	−	−	20[redacted]社内報	参考文献
5.4.59	愛知県における重症低血糖の病院アンケート調査.	勝又 一夫, et al.	−	−	−	糖尿病. 2006;49(4):251-257.	参考文献

提出すべき資料がない項目リスト

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書
- 3.2　データ又は報告書
  - 3.2.R　各極の要求資料

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書
- 4.2　試験報告書
  - 4.2.1　薬理試験
    - 4.2.1.2　副次的薬理試験
  - 4.2.2　薬物動態試験
    - 4.2.2.3　分布
    - 4.2.2.4　代謝
    - 4.2.2.5　排泄
    - 4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用
    - 4.2.2.7　その他の薬物動態試験
  - 4.2.3　毒性試験
    - 4.2.3.1　単回投与毒性試験
    - 4.2.3.4　がん原性試験
      - 4.2.3.4.1　長期がん原性試験
      - 4.2.3.4.2　短期または中期がん原性試験
      - 4.2.3.4.3　その他の試験
    - 4.2.3.5　生殖発生毒性試験
      - 4.2.3.5.4　新生児を用いた試験
    - 4.2.3.6　局所刺激性試験
    - 4.2.3.7　その他の毒性試験
      - 4.2.3.7.1　抗原性試験
      - 4.2.3.7.2　免疫毒性試験
      - 4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
      - 4.2.3.7.4　依存性試験
      - 4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書
- 5.3　臨床試験報告書
  - 5.3.1　生物薬剤学試験報告書
    - 5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
    - 5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
    - 5.3.1.3　In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
  - 5.3.2　　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.4　その他の試験報告書

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.5　臨床検査値変動図