バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 2
2.5.1.1　低血糖症の治療及び医療上のニーズ 2
2.5.1.2　LY900018 点鼻粉末剤 5
2.5.1.3　臨床開発の経緯 5
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1　製剤開発 13
2.5.2.2　結論 14
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1　薬物動態及び薬力学特性 15
2.5.3.2　内因性要因 15
2.5.3.3　外因性要因 16
2.5.3.4　市販用製剤と治験用製剤の薬物動態及び薬力学の比較 17
2.5.3.5　用量設定 17
2.5.3.5.1　外国試験での用量設定 17
2.5.3.5.2　日本人成人糖尿病患者への用量設定 18
2.5.3.5.3　日本人小児糖尿病患者への用量設定 19
2.5.3.6　免疫原性 20
2.5.4　有効性の概括評価 21
2.5.4.1　有効性評価の計画 21
2.5.4.2　試験デザイン、対象集団及び有効性の評価項目 21
2.5.4.2.1　試験デザイン 21
2.5.4.2.2　対象集団における評価項目の適切性 21
2.5.4.2.3　有効性の評価項目 22
2.5.4.3　解析方法 22
2.5.4.4　有効性の結果 23
2.5.4.4.1　成人被験者での有効性及び有用性 23
2.5.4.4.1.1　IGBJ 試験（国内データ） 23
2.5.4.4.1.2　IGBI 試験及び IGBC 試験（外国データ） 23
2.5.4.4.1.3　B002 試験（外国データ） 24
2.5.4.4.2　小児被験者での有効性及び有用性 25
2.5.4.4.2.1　IGBB 試験（外国データ） 25
2.5.4.4.2.2　B001 試験（外国データ） 26
2.5.4.4.3　全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.5.4.4.3.1　有効性の民族間比較（IGBJ 試験及び IGBI 試験） 26
2.5.4.4.3.2　治験用製剤及び市販用製剤の比較（IGBC 試験及び IGBI 試験） 27
2.5.4.4.3.3　部分集団での有効性 28
2.5.4.5　有効性の結論 29
2.5.5　安全性の概括評価 30
2.5.5.1　臨床的安全性評価の方法及び根拠 30
2.5.5.2　治験薬の曝露状況及び被験者集団 31
2.5.5.3　有害事象プロファイル 31
2.5.5.3.1　中止に至った有害事象 31
2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象 32
2.5.5.3.3　有害事象 32
2.5.5.3.4　有害事象及びバイタルサインの考察 33
2.5.5.3.4.1　グルカゴン投与による事象 33
2.5.5.3.4.2　鼻腔への投与経路に関連した事象 35
2.5.5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性 36

2.5.5.4.1　内因性要因 36
2.5.5.4.2　外因性要因 37
2.5.5.4.3　薬物相互作用 38
2.5.5.4.4　妊娠中及び授乳中における使用 38
2.5.5.4.5　過量投与 38
2.5.5.4.6　薬物乱用 39
2.5.5.4.7　離脱症状及び反跳現象 39
2.5.5.4.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 39
2.5.5.5　安全性に関する結論 39
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 40
2.5.6.1　治療の背景 40
2.5.6.1.1　疾患又は症状 40
2.5.6.1.2　現行の治療 40
2.5.6.2　ベネフィット 41
2.5.6.3　リスク 44
2.5.6.4　ベネフィット及びリスクに関する結論 47
2.5.7　参考文献 49

2.5　臨床に関する概括評価

略語及び定義一覧

ADA	抗グルカゴン抗体（anti-drug antibody）
AUC(0-t_{last})	0 時間から最終定量可能時点までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積［area under the plasma (or serum) concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration］
β-CD	β-シクロデキストリン（beta-cyclodextrin）
BG_{max}	最高血漿中グルコース濃度（maximum observed blood glucose concentration）
CIOMS	国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences）
CG	対照のグルカゴン注射剤（control glucagon）
CL	クリアランス（clearance）
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度［maximum observed plasma (or serum) concentration］
ΔBG_{max}	ベースラインからの変化量に基づく最高血漿中グルコース濃度（maximum change from baseline of blood glucose concentration）
DPC	ドデシルホスホコリン（dodecylphosphocholine）
E_{max}	最大反応（maximal response）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）
IMG	グルカゴン筋肉内投与（intramuscular glucagon）
LY900018	合成グルカゴン（synthetic glucagon）
NAb	中和抗体（neutralizing anti-drug antibody）
NG	LY900018 経鼻投与（nasal glucagon）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
RD	リスク差（risk difference）
SCG	グルカゴン皮下投与（subcutaneous glucagon）
SU	スルホニル尿素（sulfonyl urea）
TE-ADA	治験薬投与後の抗グルカゴン抗体（treatment-emergent antidrug antibody）
TEAE	treatment emergent adverse event
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
T1D	1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）
V	分布容積（volume of distribution）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 低血糖症の治療及び医療上のニーズ

平成 28 年（2016 年）国民栄養調査によると、国内で糖尿病が強く疑われる人は 1000 万人に達しており、平成 9 年（1997 年）の 690 万人と比較して、年々増加している（[MHLW 2017]）。また、平成 26 年（2014 年）の患者調査において、糖尿病患者（外来患者）に占める高齢者の割合は約 67%であり、平成 23 年（2011 年）の値（約 62%）と比べて増加している（[MHLW 2015]; [MHLW 2012]）。糖尿病患者に占める高齢者の割合が増加していることから、罹病期間が長期化していると推察される。糖尿病によって慢性的に高血糖状態が持続する結果、心臓、血管、腎臓、神経、眼など様々な臓器で継続的な障害が認められ、その結果、各臓器の機能低下、機能異常及び不全などが生じる（[ADA 2012]; Alam et al. 2014）。このような糖尿病関連合併症を予防するため、厳格な血糖コントロールの実践が推奨されている（[DCCT 1993]; Inzucchi et al. 2015）が、その一方で、厳格な血糖コントロールによって低血糖のリスクが増加している（Alam et al. 2014）。

低血糖の病態

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（[IHSG 2015]）。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（[IHSG 2015]）。日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドラインでは、重症低血糖は回復に他者の援助を必要とする低血糖とされている（[JDS 2019]）。重症低血糖は、インスリンを投与している 1 型糖尿病（T1D）患者及び 2 型糖尿病（T2D）患者、並びにインスリン分泌促進薬を投与している T2D 患者において高い頻度で認められる合併症である（Seaquist et al. 2013; 難波 et al. 2017）。重症低血糖は中枢神経症状を認め、処置を行わないと意識消失、痙攣発作、昏睡又は心血管イベントを引き起こし、死に至る場合がある（Cryer 2008; Whitmer et al. 2009; McCoy et al. 2012; Chow et al. 2014; Pistrosch et al. 2015; Novodvorsky et al. 2017）。また、54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の血糖値を示す場合、障害又は死亡のリスクが増加する臨床的意義の大きいレベルの低血糖と定義されるようになった（[IHSG 2017]）。

低血糖の疫学

重症低血糖は、毎年 T1D 患者の 22%～46%で認められ、その発現頻度は 100 人年当たり 30～320 件である。T2D 患者では、毎年 7%～25%に認められ、発現頻度は 100 人年当たり 10～80 件である（Frier 2014; Edridge et al. 2015）。低血糖の発現頻度は、インスリン治療を受けている T2D 患者と比べて T1D 患者で高く（[UKHSG 2007]; Pontiroli and Ceriani 2018）、その頻度は T2D 患者の約 2～3 倍である（Donnelly et al. 2005; Frier 2014）。また、低血糖の発現頻度は、T1D 患者で加齢及び罹病期間とともに増加し、T2D 患者ではインスリン治療歴とともに増加する（[UKHSG 2007]; Seaquist et al. 2013; Frier 2014; Pontiroli and Ceriani 2018）。T1D 患者数と比べて T2D 患者数が多いことを反映して、糖尿病患者における低血糖（重症低血糖を含む）発現件数に占める T2D 患者の割合は高い（Cryer 2008）。

2006 年から 2012 年までに国立国際医療研究センター病院に救急車で救急外来受診した 414 例の重症低血糖症例のうち、T1D 患者は 88 例、T2D 患者は 326 例と報告されており、T1D 患者はすべてインスリンで治療中、T2D 患者の 51.0%はインスリン、43.5%はスルホニル尿素（SU）薬、39.4%は他の糖尿病治療薬で治療中であった（Tsujimoto et al. 2014）。また、2014 年から 2015 年の日本糖尿病学会による重症低血糖の調査では、113 施設から 798 症例［T1D、240 例（30.1%）；T2D、480 例（60.2%）；その他の糖尿病、78 例（9.8%）］の重症低血糖の登録があり、このうち 296 症例（37.1%）は過去にも重症低血糖で救急受診した既往を有していた（難波 et al. 2017）。重症低血糖で登録された T1D 患者はすべてインスリンで治療中であり、T2D 患者では、60.8%がインスリン（SU 薬併用を含む）、33.1%が SU 薬（インスリン未使用）で治療中であり、6.0%はインスリン及び SU 薬を使用していなかった。重症低血糖は T1D 患者では比較的広範な年齢層で認められたが、T2D 患者では高齢者で多く認められた。この調査から、国内での重症低血糖による救急搬送は年間約 2 万件と推計された（難波 et al. 2017）。

2008 年から 2012 年の日本の診療報酬データベースを用いた後ろ向き解析の結果、国内の低血糖による入院患者数は、年間約 1 万 6 千例～2 万例と推計され、低血糖による年間入院回数は、糖尿病患者 1000 人当たり 2.1 回、薬物治療を受けている糖尿病患者 1000 人当たり 4.1 回と推計されている（Sako et al. 2015）。

国内での他の重症低血糖に関するアンケート調査から、半年間に重症低血糖で緊急治療を要した 182 症例のうち 9 例が死亡したと報告されており（勝又 et al. 2006）、前述の日本糖尿病学会による重症低血糖の調査（798 例）でも 11 例の死亡及び 18 例の中枢神経系の後遺症が報告されている（難波 et al. 2017）。重症低血糖では、予後不良となる場合があり、救急医療を受診する前の自宅等での迅速かつ適切な治療が重要であることが示唆される。

低血糖による医療上の問題

前述したように、重症低血糖は中枢神経症状を認め、処置を行わないと意識消失、痙攣発作、昏睡又は心血管イベントを引き起こし、最悪の場合は死に至ることがある。

重症低血糖は、T1D 患者及び T2D 患者に以下に示す医療上の問題をもたらす可能性が報告されている。

- T1D 患者における死亡の 4%～10%が重症低血糖によるものと報告されている（Seaquist et al. 2013）。また、重症糖尿病患者において、重症低血糖は死亡リスクを高めると報告されている（NICE-SUGAR Study Investigators 2012）。
- T1D Exchange Clinic Registry のデータから、T1D 患者の約 1/9 で重症低血糖に伴う痙攣発作及び意識消失が報告されている（Weinstock et al. 2013）。
- 重症低血糖による認知障害（集中困難、錯乱、協調運動障害など）、傾眠、脱力及び神経低糖症に続く情動変化が、痙攣発作、昏睡、さらには死亡などの重大な転帰につながる可能性がある（Cryer 2008）。
- 転倒、骨折、交通事故につながる可能性がある（Signorovitch et al. 2013; Frier 2014）。
- 重症低血糖は、不整脈などの重篤な心血管系イベントにつながる可能性がある（Chow et al. 2014; Pistrosch et al. 2015; Novodvorsky et al. 2017）。
- 低血糖を繰り返し発症することは、無自覚性低血糖の原因となり（Fanelli et al. 1993; Fanelli

et al. 1994）、低血糖症状の重症化リスクを高める（Cranston et al. 1994; Gold et al. 1994）。

- 低血糖に対する恐怖心や回避行動は、最適な血糖コントロールを妨げる原因となり得る（Frier 2014）。
- 低血糖は、雇用、対人関係及び日常生活の妨げとなり、患者のクオリティ・オブ・ライフを低下させ（Fidler et al. 2011; Barendse et al. 2012）、認知症又は認知機能低下の発症又は進行と関連している可能性がある（Whitmer et al. 2009; Meneilly and Tessier 2016）。

重症低血糖は、患者の健康に直接影響するだけでなく、救急医療の現場に与える影響も大きいと考えられる。重症低血糖による救急医療及び救急搬送は、入院と同様に医療コストの増大を招く可能性がある（McEwan et al. 2015; Goldstein et al. 2016; Heller et al. 2016; Sako et al. 2015）。

低血糖治療の現状

日本糖尿病学会及び厚生労働省によって医療機関外における低血糖時の救急対応が示されている（[JDS 2018]; [JDS 2019]; [MHLW 2018]）。低血糖患者が経口摂取可能な場合は、ブドウ糖などの糖質を与える。低血糖患者が経口摂取不可能な場合、介護者によるグルカゴン注射が推奨されている。意識を失うほどの低血糖をきたしたときは、救急処置で意識が回復しても、医療機関で治療をうける。

現在、入手可能なグルカゴン注射剤は、調製済製剤ではなく、患者に投与する前に注射用水に溶解するための複数かつ複雑な手順を必要とする。注射剤の調製が煩雑であるため、特に医学的訓練を受けていない介護者が低血糖時の救急処置にあたる場合、グルカゴン投与ができない又は適切に行えないことがある。これらに加えて、介護者は注射針や注射器を用いることに不慣れで恐怖感を抱いており、グルカゴン注射剤を用いた救急処置を効果的な治療選択肢とすることの妨げとなっている（Karter et al. 2010; Polonsky and Henry 2016）。

国内で T1D 患者を診療中の糖尿病内分泌内科医及び小児科医を対象とした調査において、グルカゴン注射剤を処方している医師は、糖尿病内分泌内科医で 28%、小児科医で 24%と報告されている（Matsumoto et al. 2018）。また、国内における T1D 患者のグルカゴン注射剤保有率は 15.9%、そのうち、低血糖の救急処置にグルカゴン注射剤を使用したことがある患者の割合は 6.0%と報告されている（Murata et al. 2013）。グルカゴン注射剤の処方率及び保有率が低く、使用経験が少ない主な理由として、グルカゴン注射剤の調製が煩雑であること、介護者のグルカゴン注射剤投与手技習得が困難であること及び介護者への指導が困難であることが挙げられている。また、介護者が実際にグルカゴン注射剤を使用するときに投与方法を忘れていることが多く、実臨床下での使用が困難であることも示唆されている。T2D 患者でのグルカゴン注射剤保有率は明らかではないが、T1D 患者と同様に低いものと考えられる。

低血糖治療に対する医療上のニーズ

前述したように、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、処方している医師の割合は低く、グルカゴン注射剤の保有率および投与実施率が低い現状が明らかとされた（Matsumoto et al. 2018; Murata et al. 2013）。また、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。

低血糖時の救急処置を想定した外国の研究（グルカゴン製剤のマネキンへの模擬投与）で、医師からグルカゴン注射キットの投与を訓練された糖尿病患者から説明を受けた介護者のうち、グルカゴンの模擬投与を成功した（正しい手順でグルカゴン製剤の 90%以上の量をマネキンに投与した）介護者の割合は、13%（2/16 例）と報告されている（Yale et al. 2017）。また、同様の国内の研究では、医師から直接グルカゴン注射剤の調製及び投与方法の口頭及び実演説明を受けた糖尿病患者の介護者のうち、グルカゴンの模擬投与を成功した介護者の割合は、26.3%（5/19 例）であった（[イーライリリー 20[redacted]; Aranishi et al. 2019）。これらの研究結果は、実臨床で糖尿病患者の介護者によるグルカゴン注射剤を用いた低血糖の救急処置が効果的に行われていないことを示唆する。

このような現状から、糖尿病患者の介護者が医療機関外で発現した低血糖に対して遅滞なく効果的に救急処置を行うことができる治療選択肢が求められている。

2.5.1.2 LY900018 点鼻粉末剤

LY900018 は内因性ヒトグルカゴンと同一のアミノ酸配列を有する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」及びグルカゴン注射用 1 単位「F」の有効成分と同等と考えられる。

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。グルカゴンが血糖上昇作用を生じるためには、肝臓に蓄えられたグリコーゲンが必要である（Fonjallaz and Loumaye 2000）。

LY900018 点鼻粉末剤（以下、本剤）は、成人及び小児の糖尿病患者における低血糖時の救急処置を目的とした新規のグルカゴン製剤である。本剤は、グルカゴン 3 mg を含有する粉末を点鼻容器に充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。

低血糖時の救急治療では、グルカゴンの投与遅延や投与失敗が患者の転帰に重大な影響を及ぼす可能性がある（Pontiroli 2015）。本剤は、注射器や注射針を用いることなくグルカゴンを容易に投与できる経鼻粉末剤であり、医療機関外での介護者による低血糖時の救急処置だけでなく、救急医療環境の改善にも寄与すると考える。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

低血糖時の救急処置を目的とした新投与経路によるグルカゴンの薬物送達を検討するため、本剤を投与後の薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性及び安全性を検討する臨床試験 12 試験を実施した。本剤の臨床試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。

<u>外国における開発</u>

本剤の臨床開発は、A.M.G Medical Inc.（以下、AMG Medical 社）によって外国で開始され、その後 Locemia Solutions ULC（以下、Locemia 社）に引き継がれた。AMG Medical 社/Locemia 社

において 10 試験が実施された。そのうちの臨床試験 1 試験［I8R-MC-IGBH 試験（IGBH 試験）］は、治験薬の品質に問題（容器内で粉末の凝集）があったため、試験を早期中止した。

健康成人を対象として本剤の安全性、忍容性を検討した第 I 相試験［I8R-MC-IGBD 試験（IGBD 試験）］、成人 T1D 患者を対象とした第 II 相試験［I8R-MC-IGBA 試験（IGBA 試験）］、成人 T1D 患者及び成人 T2D 患者を対象とした第 III 相試験［I8R-MC-IGBC 試験（IGBC 試験）］、小児 T1D 患者を対象とした第 III 相試験［I8R-MC-IGBB 試験（IGBB 試験）］が実施され、完了した。

低血糖時の救急処置としてグルカゴンを投与する目的は、速やかに血糖値を上昇させ、炭水化物の経口摂取が可能となる状態まで、患者の意識レベルを十分に回復させることである。第 III 相 IGBC 試験では、成人 T1D 患者及び成人 T2D 患者にインスリン誘導低血糖下（グルコース濃度：60 mg/dL 未満に低下）で本剤を投与し、低血糖からの回復割合を指標として本剤のグルカゴン注射剤に対する非劣性を検討した。IGBB 試験は、小児 T1D 患者を対象とし、インスリン投与で血糖を低下（グルコース濃度：80 mg/dL 未満に低下）させた後、本剤を投与し、グルカゴン注射剤投与による血糖値の回復と比較した。

第 III 相試験の用量及び申請用量を支持するため、感冒以外は健康な成人被験者を対象に感冒に伴う鼻閉及び鼻汁並びに鼻炎薬併用が本剤投与の安全性、PK 及び PD に与える影響［I8R-MC-IGBE 試験（IGBE 試験）］が検討された。また、成人 T1D 患者及び成人 T2D 患者を対象に本剤投与時の免疫原性［I8R-MC-IGBF 試験（IGBF 試験）］、及び本剤を繰り返し投与したときの PK、PD、安全性、忍容性及び免疫原性［I8R-MC-IGBG 試験（IGBG 試験）］が検討された。

インスリンを投与してグルコース濃度を低下させた被験者で得られた本剤投与時の臨床データを補完するため、実臨床下で発現した低血糖に対する本剤投与の有用性が検討された。小児 T1D 患者及び成人 T1D 患者を対象とした第 III 相非対照試験 2 試験が実施され、完了した［それぞれ、I8R-MC-B001（B001）試験及び I8R-MC-B002（B002）試験］。これらの試験では、小児 T1D 患者及び成人 T1D 患者を対象として、実臨床下（家庭、学校、職場など）で発現した中等度又は重症低血糖の救急処置として介護者が本剤を投与した。

これら臨床試験 10 試験が AMG Medical 社／Locemia 社で実施された後、本剤をイーライリリー・アンド・カンパニー（以下、リリー社）が導入し、外国で臨床開発を継続した。

本剤の臨床開発中に製剤処方の変更は行われず、点鼻容器に軽微な外観の変更が行われたのみであった（第 2.5.2.2 項）。臨床開発中に治験用製剤から市販用製剤への製造プロセス変更が行われたため、リリー社は FDA との薬事相談を踏まえ、AMG Medical 社／Locemia 社が実施した第 III 相試験（IGBC 試験）と同じ試験デザインで市販用製剤を用いた臨床試験［I8R-MC-IGBI 試験（IGBI 試験）］を実施した。IGBI 試験は、成人 T1D 患者を対象として市販用製剤を用いて本剤の安全性、有効性、PK 及び PD を検討する第 I 相試験であり、インスリン誘導低血糖下（グルコース濃度：60 mg/dL 未満に低下）で本剤を投与し、低血糖からの回復割合を指標として本剤（市販用製剤）投与のグルカゴン注射剤投与に対する非劣性を検討した。また、IGBI 試験と IGBC 試験の有効性結果を indirect comparison によって比較し、治験用製剤と市販用製剤の臨床データによる同等性／同質性を評価した。

加えて、複数試験で得られたデータを用いて LY900018 経鼻投与時の PK 及び PD プロファイルを検討し、申請用量の妥当性を評価した。市販のグルカゴン注射剤の用量設定では、低血糖時

の救急処置で速やかかつ最大の血糖上昇作用を得るため、PD パラメータが重要と考えられている。

AMG Medical 社／Locemia 社が実施した試験について、リリー社がデータを精査した結果、いくつかのデータの再評価又は追加解析が必要と判断した。事前に規定した解析のほかに本剤の臨床的特性を検討するためのデータの再評価及び事後解析も行った。これにより、治験用製剤を用いた試験と市販用製剤を用いた試験のデータ比較が可能となった。

国内における開発

外国で実施した臨床試験の結果を踏まえ、本剤の国内開発を行った。

AMG Medical 社／Locemia 社からリリー社に本剤が導入された後、国内では医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行い、日本での[redacted]について相談した（CTD 1.13 参照）。助言の要旨を以下に示す。

1. [redacted]試験実施の適切性

   本来であれば[redacted]患者における[redacted]を検討後、[redacted]試験を実施することが適切と考えるが、[redacted]を承知の上で、[redacted]で[redacted]試験を実施するのであれば、実施自体は否定するものではない。[redacted]の安全性の確保に十分配慮して実施すること。

2. [redacted]の適切性

   提示した[redacted]について、特段の異論はない。

3. [redacted]及び申請[redacted]提出範囲の適切性

   [redacted]患者を対象とした臨床試験を実施し、[redacted]に含めることを勧める。一方で、相談者の説明は理解でき、[redacted]、主に以下の点に十分留意して、[redacted]患者における用法・用量の適切性を考察すること。

   - [redacted]患者における本剤投与時の[redacted]の[redacted]、有効性及び安全性の比較
   - [redacted]における[redacted]患者と[redacted]患者における[redacted]、有効性及び安全性の比較
   - [redacted]の[redacted]患者及び[redacted]患者において[redacted]と[redacted]を投与した際の有効性及び安全性の比較
   - [redacted]の[redacted]への投与時の安全性情報

4. 申請区分

   「1-（3）新投与経路医薬品」に該当するとの相談者の考えに特段の異論はない。

医薬品[redacted]相談の結果を踏まえて、日本人成人 T1D 患者及び成人 T2D 患者を対象とした第 III 相試験［I8R-JE-IGBJ 試験（IGBJ 試験）］を実施した。IGBJ 試験では、市販用製剤を用い、成人 T1D 患者及び成人 T2D 患者にインスリン誘導低血糖下で LY900018 を経鼻投与してグルカゴン注射剤投与によるインスリン誘導低血糖からの回復に対する非劣性を検討した。その結果、低血糖症状からの回復における LY900018 経鼻投与のグルカゴン注射剤投与に対する非劣性が示された。

以上、国内及び外国で実施された臨床試験の結果を踏まえ、グルカゴン注射剤と同じ「低血糖時の救急処置」を適応とし、LY900018 点鼻粉末剤を新投与経路医薬品として承認申請するに至った。

本申請に含めた臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS）などの国際生命倫理ガイドラインに基づいて合意された倫理的原則、ICH の医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）ガイドライン、ならびに各臨床試験の実施国において適用される法律及び規制に従って実施した。

表 2.5.1-1　LY900018 の臨床試験の概要

試験の種類 （評価・参考）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 （完了/無作為化）	対象被験者	評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 報告書の添付場所
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験							
外国第 I 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBD	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン市販製剤皮下投与の安全性、忍容性、PK 及び PD の評価	単施設、無作為化、単回投与、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験	NG 0.5 mg: 15 NG 1 mg: 14 NG 2 mg: 16 SCG 1 mg: 15 （13/16）	健康成人	安全性 PK PD	完了 完全な報告書 第 5.3.4.1.1 項
外国第 I 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBE	LY900018 経鼻投与の安全性の評価 感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁の有無が PK 及び PD に与える影響の評価 感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有するとき、鼻炎薬の併用が PK 及び PD に与える影響の評価	単施設、単回投与、非盲検、2 期試験及び単施設、単回投与、非盲検、並行群間比較試験	NG 3 mg（感冒あり）：18 NG 3 mg（感冒なし）：17 NG 3 mg（鼻炎薬併用）：18 （35/36）	感冒を有する成人（糖尿病でない）	安全性 PK PD	完了 完全な報告書 第 5.3.4.1.2 項

試験の種類 （評価・参考）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 （完了/無作為化）	対象被験者	評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 報告書の添付場所
患者における PD 試験及び PK/PD 試験							
外国第 I 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBG	LY900018 経鼻投与の PK、PD、安全性、忍容性及び免疫原性の評価	単施設、無作為化、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験	NG 3 mg：27 NG 6 mg（3 mg x 2 回、同じ鼻腔に 15 分間隔で 2 回）：28 NG 6 mg（3 mg x 2 回、異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回）：25 NG 6 mg（3 mg x 2 回、異なる鼻腔に 1 分以内に各 1 回）：29 （25/32）	成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者	安全性 PK PD 免疫原性	完了 完全な報告書 第 5.3.4.2.1 項
外国第 I 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBH	LY900018 経鼻投与の PK、PD、安全性、忍容性及び免疫原性の評価	単施設、無作為化、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験	NG 3 mg：3 NG 6 mg（3 mg x 2 回、同じ鼻腔に 15 分間隔で 2 回）：3 NG 6 mg（3 mg x 2 回、異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回）：3 NG 6 mg（3 mg x 2 回、異なる鼻腔に 1 分以内に各 1 回）：3 （0/12）	成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者	安全性 PK PD	治験の中止［治験薬の品質（容器内で粉末の凝集）の問題］ 簡略化した報告書 第 5.3.4.2.2 項

試験の種類 （評価・参考）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 （完了/無作為化）	対象被験者	評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 報告書の添付場所
申請する適応症に関する比較対照試験							
国内第 III 相試験 （評価）	I8R-JE-IGBJ	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	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（血漿中グルコース濃度<60 mg/dL）	NG 3 mg：71 IMG 1 mg：70 （69/75）	日本人成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者	有効性 安全性 PK PD 免疫原性	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.1 項
外国第 I 相試験 （評価）	I8R-MC-IGBI	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	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（血漿中グルコース濃度<60 mg/dL）	NG 3 mg：70 IMG 1 mg：69 （69/70）	成人 1 型糖尿病患者	有効性 安全性 PK PD	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.2 項
外国第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBC	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	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（血漿中グルコース濃度<60 mg/dL）	NG 3 mg：83 IMG 1 mg：82 （82/83）	成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者	有効性 安全性 PK PD	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.3 項
外国第 III 相試験 （評価）	I8R-MC-IGBB	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	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（血漿中グルコース濃度<80 mg/dL）	NG 2 mg：23 NG 3 mg：36 IMG 0.5/1 mg：24 （47/48）	小児 1 型糖尿病患者	有効性 安全性 PK PD	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.4 項
外国第 II 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBA	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン皮下投与の安全性、有効性、PK 及び PD の評価	単施設、無作為化、単回投与、3 期、3 投与順、クロスオーバー試験、インスリン誘導低血糖（血漿中グルコース濃度≤65 mg/dL）	NG 1 mg：12 NG 2 mg：18 NG 3 mg：8 SCG 1 mg：18 （18/18）	成人 1 型糖尿病患者	有効性 安全性 PK PD	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.5 項
外国第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBF	LY900018 経鼻投与又はグルカゴン筋肉内投与の免疫原性、安全性及び忍容性の評価	単施設、無作為化、並行群間比較試験	NG 3 mg：49 IMG 1 mg：26 （73/75）	成人 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者	安全性 免疫原性	完了 完全な報告書 第 5.3.5.1.6 項

試験の種類 （評価・参考）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数 （完了/組み入れ）	対象被験者	評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 報告書の添付場所
非対照試験							
外国第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-B002	実臨床下での LY900018 経鼻投与の有効性の評価 LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさの評価 LY900018 経鼻投与の免疫原性の評価	多施設共同、単一群、非盲検試験	NG 3 mg：87 （101/129）	成人 1 型糖尿病患者	有効性 安全性 免疫原性	完了 完全な報告書 第 5.3.5.2.1 項
外国第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-B001	実臨床下での LY900018 経鼻投与の有効性の評価 LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさの評価	多施設共同、単一群、非盲検試験	NG 3 mg： 22 （12/26）	小児 1 型糖尿病患者	有効性 安全性	完了 完全な報告書 第 5.3.5.2.2 項

略語: IMG =グルカゴン筋肉内投与; NG = LY900018 経鼻投与; PD = 薬力学; PK =薬物動態; SCG = グルカゴン皮下投与

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

本剤は、有効成分である合成グルカゴン（3 mg）、新規医薬品添加物であるドデシルホスホコリン（DPC）（[redacted]剤／[redacted]剤）及び β-シクロデキストリン（β-CD）（[redacted]剤／[redacted]剤）を含有する製剤である。

臨床試験で使用した製剤には、治験用製剤と市販用製剤があり、製剤中のグルカゴン含有比に変更はない。本剤の製造工程は、治験用製剤及び市販用製剤の供給を行う上で、段階的に変更された。

本剤の臨床開発において、治験用製剤を用いた臨床試験を 10 試験、市販用製剤を用いた臨床試験を 2 試験（IGBI 試験及び IGBJ 試験）実施した（第 2.7.1.1 項、表 2.7.1.1-1）。

治験用製剤を用いて実施した臨床試験のデータを市販用製剤と同様に扱うことを可能とするため、理化学試験による評価並びに製剤ブリッジングのための臨床試験（IGBI 試験）を行い、治験用製剤と市販用製剤の同等性／同質性を示した。この製剤間の同等性／同質性の評価方法については、米国食品医薬品局（FDA）の合意を得て実施した。

理化学試験による同等性／同質性の評価

理化学試験による同等性／同質性の一連の評価では、本剤の物理化学的性質及び[redacted]、安定性データ（苛酷条件及び分解経路を含む）の比較、品質評価結果及び製剤特性の結果により、治験用製剤と市販用製剤の同等性／同質性が確認されている（第 3.2.P.2.3.7 項）。

臨床試験による同等性／同質性の検討

IGBI 試験は、市販用製剤を使用した最初の試験である。IGBI 試験で使用するための治験用製剤を入手できなかったため、IGBI 試験及び治験用製剤を用いて実施した外国第 III 相 IGBC 試験の有効性評価指標である「治療成功割合」を比較することで両製剤間の理化学試験による同等性／同質性の評価結果を補完した。臨床試験による同等性／同質性の検討の根拠を以下に示す。

- 低血糖時の救急処置で使用されるグルカゴン製剤は、グルコース濃度上昇作用の最大反応を期待して投与される。グルコース濃度上昇作用が飽和に達しているグルカゴン投与量（第 2.7.2.5 項、表 2.7.2.5-1）で臨床的に製剤間の同等性／同質性を評価する場合、評価指標としては PK より PD の方が重要かつ適切と考えられた。
- 本剤の臨床試験（第 2.7.2.2 項）及びグルカゴン筋肉内投与の臨床試験（[Xeris 2016]; [Novo Nordisk Canada Inc. 2016]; [Novo Nordisk Inc. 2018]）では、グルカゴンの PK［最高血漿（血清）中濃度（C_{max}）及び 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC(0\text{-}t_{last})$）］に被験者間及び試験間で大きな変動が認められた。

これらのことから、PK パラメータや PD パラメータを用いた通常の生物学的同等性試験ではなく、有効性指標である「治療成功割合」を用いて製剤間の同等性／同質性を評価することが適切と考えられた。また、IGBI 試験は、治験用製剤を用いて実施した IGBC 試験と同一の試験デザインとし、同じ対照薬（グルカゴン 1 mg 筋肉内投与）を用いることで市販用製剤及び治験用製剤での治療成功割合を用いた indirect comparison による比較が可能となるようにした（第 2.5.4.1 項）。IGBI 試験及び IGBC 試験の有効性結果から、臨床的に製剤間の同等性／同質性が確認され

（第 2.5.4.4.3.2 項）、治験用製剤を用いて実施した臨床試験のデータを市販用製剤と同様に扱うことは可能と考えた。

2.5.2.2　結論

臨床開発を通して、本剤に製剤処方の変更はなく、点鼻容器に軽微な外観の変更が行われたのみであった。しかし、本剤の製造プロセスは、治験用製剤及び市販用製剤の供給を行う上で、段階的に変更された。理化学試験による同等性／同質性の一連の評価により、治験用製剤と市販用製剤の同等性／同質性が確認されている。また、製剤ブリッジングのために市販用製剤を用いて実施した IGBI 試験と治験用製剤を用いた IGBC 試験の治療成功割合を用いた indirect comparison による比較から、臨床的に両製剤の同等性／同質性が確認された。

以上、理化学試験による評価、並びにこれを補完する有効性（第 2.5.4.4.3.2 項）及び安全性（第 2.5.5.4.2 項）に関する臨床試験の結果から、本剤の治験用製剤と市販用製剤が同等／同質であることが示された。したがって、治験用製剤を用いて実施した臨床試験の結果を、市販用製剤の評価に含めることは可能と判断した。

なお、日本人で実施した第 III 相試験である IGBJ 試験では、市販用製剤を用いた（第 2.5.4.1 項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理学的検討の目的は、成人及び小児患者を対象に、LY900018 経鼻投与の安全性、忍容性、PK 及び PD（グルコース濃度のベースラインからの変化量）を検討し、これらの結果から、経鼻投与後、速やかに、かつ最大に近いグルコース濃度上昇作用が得られる忍容性が良好な LY900018 の用量を決定することであった。

本剤の臨床薬理学的検討には、成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした国内第 III 相試験である IGBJ 試験及び外国第 III 相試験である IGBC 試験、並びに成人 T1D 患者を対象に製剤ブリッジングのために実施した外国第 I 相試験である IGBI 試験を含む 8 試験（IGBJ 試験、IGBI 試験、IGBB 試験、IGBC 試験、IGBA 試験、IGBD 試験、IGBE 試験及び IGBG 試験）から得られた PK 及び PD データを用いた（表 2.5.1-1）。 併合データセットを用いて PK 及び曝露量－反応関係を理解するための母集団解析を実施した。また、4 試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）で抗グルカゴン抗体のデータを収集し、免疫原性の評価を行った。IGBJ 試験及び IGBI 試験では本剤の市販用製剤を使用し、その他の試験では治験用製剤を用いた。

2.5.3.1 薬物動態及び薬力学特性

IGBJ 試験は、日本人の T1D 患者及び T2D 患者における本剤（市販用製剤）の有効性及び安全性を検証することを目的として実施した。NG 3 mg 投与後、グルカゴンは速やかに吸収され、その後、血漿中グルカゴン濃度は速やかに低下した［消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は 27 分］。NG 3 mg 投与後の血漿中グルカゴン濃度の $t_{1/2}$ は、グルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）時（32 分）と同程度であった。NG 3 mg 投与で血漿中グルコース濃度は速やかに、かつ確実に上昇し、投与後 15 分では血漿中グルコース濃度は 70 mg/dL（正常範囲の下限値）を十分上回った（第 2.7.2.3.1 項）。

2.5.3.2 内因性要因

民族（日本人及び外国人）

グルカゴン投与による低血糖時の救急処置では、生命を脅かす状態にある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、速やかに血糖値を上昇させることが必要である。したがって、本剤を投与後、最大効果が得られる血中グルカゴン濃度まで速やかに上昇し、その後速やかに消失することが重要である。

日本人被験者の NG 3 mg 投与時の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})は、外国人被験者と比べて高かったものの、NG 3 mg 投与後グルカゴンが速やかに吸収され、消失するという PK の特徴は日本人及び外国人被験者で同様であった（第 2.7.2.3.1.3 項）。なお、IMG 1 mg 投与時の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})は、日本人被験者と外国人被験者で同様であった。日本人被験者でグルカゴン曝露量が高値を示したことによる安全性（悪心、嘔吐及び頭痛の発現割合及び重症度）への影響は見られなかった（第 2.7.2.3.1.4 項）。

日本人及び外国人被験者ともに、NG 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。また、IMG 1 mg 投与時の血漿中グルコース濃度上昇と比べて NG 3 mg 投与後の血漿中グルコース濃度の上昇に明らかな遅れはみられなかった。NG 3 mg 投与時及び IMG 1 mg 投与時の最高血漿中グルコース濃度

（BG_{max}）及びベースラインからの変化量に基づく最高血漿中グルコース濃度（ΔBG_{max}）は、日本人被験者の値と比べ外国人被験者で高値を示したものの、両被験者の PD の特徴（投与後の血漿中グルコース濃度の速やか、かつ確実な上昇）は類似していた（第 2.7.2.3.1.3 項）。

糖尿病の種類（1 型糖尿病及び 2 型糖尿病）

本剤の臨床薬理学的検討では、NG 3 mg 投与時の PK 及び PD 特性に対する糖尿病の種類（T1D 及び T2D）の影響を検討した。日本人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした IGBJ 試験では、糖尿病の種類による PK 及び PD への影響はみられなかった（第 2.7.2.3.1.1 項）。

年齢

IGBJ 試験に組み入れられた 72 例の日本人 T1D 患者及び T2D 患者のうち、13 例の T2D 患者が 65～70 歳であった。糖尿病型は本剤の PK 及び PD に影響を及ぼさなかったため、65 歳未満の T1D 患者と T2D 患者のデータを併合し（非高齢者）、65 歳以上の T2D 患者（高齢者）の PK 及び PD と比較した。NG 3 mg 投与したときの PK 及び PD は、高齢者と非高齢者で同様であった（第 2.7.2.3.1.2 項）。

さらに、日本人糖尿病患者、外国人成人及び小児糖尿病患者のデータを含む併合データセット（PK は 7 試験、PD は 6 試験）を用いた母集団 PK 解析及び曝露量－反応解析においても、年齢は NG 3 mg 投与時の PK 及びグルコース反応に影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.3.3 項）。

体重

母集団 PK 解析では体重はクリアランス（CL）及び分布容積（V）に影響を及ぼす要因であったが、曝露量－反応解析では体重はグルコース反応に影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.3 項）。

特殊集団

本剤で使用している合成グルカゴンは、ヒトグルカゴンと同一のアミノ酸配列である。また、現在市販されているグルカゴン注射剤は、有効性及び安全性が確認されており、添付文書では、特殊集団に対する使用が制限されていない（[ノボ ノルディスク 2016a]; [ILS 2016]; [富士製薬工業 2015]）。

これまでにグルカゴンの臨床使用経験が豊富にあること、さらに本剤はその使用方法が低血糖の救急処置の際の単回投与であることから、特殊集団（腎機能障害又は肝機能障害を有する患者など）を対象とした個別の試験は実施しなかった。

IGBJ 試験及び母集団解析結果から、NG 3 mg 投与後の PK 及び PD は高齢者と非高齢者で同様であった（第 2.7.2.3.1.2 項及び第 2.7.2.3.3 項）。

2.5.3.3 外因性要因

感冒及び鼻炎薬併用の影響を検討した IGBE 試験において、鼻炎薬併用あり又は併用なしの感冒症状を有する被験者への NG 3 mg 投与時の PK 及び PD は同様であった（第 2.7.2.2.1.3.1 項）。

グルカゴンの半減期は短く、他剤との相互作用のリスクは低いこと、さらに本剤はその使用方法が低血糖の救急処置の際の単回投与であることから、標準的な薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.5.3.4 市販用製剤と治験用製剤の薬物動態及び薬力学の比較

治験用製剤を使用した IGBC 試験及び同様の試験デザインで市販用製剤を用いて実施した IGBI 試験で得られた治験用製剤と市販用製剤の PK 及び PD データを比較した。

IGBI 試験（市販用製剤）における PD、有効性及び安全性の結果は、IGBC 試験（治験用製剤）と同様であったが、グルカゴンの最高血漿中濃度（C_{max}）は、IGBC 試験（治験用製剤）と比べて IGBI 試験（市販用製剤）で高かった（第 2.7.2.3.2 項）。

成人被験者を対象とした 6 試験（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験）の併合データを用いた検討から、市販用製剤の C_{max} は治験用製剤の値と比べて高いものの、本剤の安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすものではないと考えられた（第 2.7.2.3.2 項）。

市販用製剤（IGBI 試験）と治験用製剤（IGBC 試験）での C_{max} に差がみられた理由について検討した。市販用製剤と治験用製剤の[redacted]の差は、点鼻容器から噴霧される粉末剤の[redacted]及び粒子径分布のわずかな差のみであるが（第 2.7.1.3.1 項）、これらの[redacted]の差が IGBI 試験と IGBC 試験でみられた PK の差に関与している可能性があると考えられた。市販用製剤と治験用製剤の C_{max} 及び[redacted]に差があるものの、IGBI 試験での PD、有効性及び安全性の結果は IGBC 試験と同様であり、市販用製剤の安全性及び有効性を裏付けるものであった。

2.5.3.5 用量設定

グルカゴン投与による低血糖の救急処置では、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確実に可能となる状態まで、速やかに血糖値を上昇させることが治療目標となる（第 2.5.6.1.1 項）。

外国での承認申請では、6 試験から得られたデータを用量設定の検討に用いた。4 試験（IGBD 試験、IGBA 試験、IGBG 試験及び IGBB 試験）では、LY900018 0.5～6 mg の範囲で用量選定の検討を行い、2 試験（IGBC 試験及び IGBI 試験）では NG 3 mg 投与での有効性、安全性及び IMG 1 mg 投与に対する非劣性の検証を行った。外国での承認申請では、グルコース濃度上昇作用、グルカゴンの曝露量及び安全性の結果に基づいて用量を決定した。本剤の臨床試験及びグルカゴン筋肉内投与の臨床試験では、グルカゴンの PK に被験者間及び試験間で大きな変動が認められていることから、PK ではなくグルコース反応を用いて用量設定することがより適切である。

日本では、外国データによる用量設定根拠を基に、日本人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした検証試験（IGBJ 試験）の用量として LY900018 3 mg を選択した。

2.5.3.5.1 外国試験での用量設定

成人被験者では、LY900018 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（PD 反応）を検討した（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験）。

また、この 5 試験から得られた健康成人、成人 T1D 患者又は T2D 患者の併合データを用いた用量－反応解析により、LY900018 経鼻投与の用量と投与後 30 分のグルコース濃度上昇作用の関係を検討した。

以下に示す臨床成績及び用量－反応関係の結果（第 2.7.2.3.4.1.1 項）から、成人糖尿病患者に対する本剤の用量を NG 3 mg 投与とした。

- すべての試験において、NG 3 mg 投与後、速やかにグルカゴンは吸収され、ΔBG_{max} を指標としたグルコース濃度上昇作用がほぼ最大となった。
- 第 II 相試験（IGBA 試験）では、LY900018 2 mg 経鼻投与（NG 2 mg 投与）及び NG 3 mg 投与を検討した。NG 3 mg 投与では、全例（100%）の血漿中グルコース濃度が正常範囲（70 mg/dL 以上）に達した。一方、NG 2 mg 投与では、血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に達した被験者は 93%であった（第 2.7.2.2.1.2.2 項及び第 2.7.6.8 項）。IGBG 試験では、NG 3 mg 投与及び LY900018 6 mg 経鼻投与［NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）］を検討した。NG 3 mg 投与と比較して、NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）による血漿中グルコース濃度の上昇に関する意味のある上乗せ効果は認められなかった（第 2.7.2.2.1.2.3 項）。
- 併合データを用いた用量－反応関係の解析により、LY900018 経鼻投与によるグルコース濃度上昇の最大反応（E_{max}）の平均値は約 81 mg/dL であると推定された（表 2.7.2.3-11）。この解析では、グルコース濃度上昇は投与 30 分後の血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量と定義した。NG 2 mg 投与のグルコース濃度上昇は、E_{max} の 73%であったのに対して、NG 3 mg 投与では E_{max} の 87%の反応が得られた（図 2.7.2.3-11）。
- 用量－反応モデルを用いたシミュレーションを行い、LY900018 経鼻投与後の血漿中グルコース濃度 70 mg/dL 以上の達成割合をベースラインの血漿中グルコース濃度ごとに検討した。ベースラインの血漿中グルコース濃度が 30～60 mg/dL の範囲では、NG 3 mg 投与による血漿中グルコース濃度 70 mg/dL 以上の達成割合はすべて 90%以上であり、NG 2 mg 投与よりも高かった（表 2.7.2.3-12）。
- 臨床試験における NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与の有害事象は、経鼻投与に関連する局所の忍容性を除いて、同様であった（第 2.7.4.2.1.1 項）。また、NG 2 mg 投与と NG 3 mg 投与の忍容性に明らかな差はみられなかった（第 2.7.6.8 項）。
- 検証試験である IGBC 試験及び IGBI 試験の結果、NG 3 mg 投与が有効かつ忍容性は概して良好であること、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が示された（第 2.7.3.2.1 項）。また、IGBC 試験及び IGBI 試験の有効性及び安全性は同様であった（第 2.7.3.3.2.2 項及び第 2.7.4.5.2.2 項）

2.5.3.5.2 日本人成人糖尿病患者への用量設定

これら外国試験の結果に基づき、外国での申請用量を決定した後、NG 3 mg 投与による日本人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした検証試験（IGBJ 試験）を実施した。IGBJ 試験の結果から、NG 3 mg 投与は有効かつ忍容性は概して良好であること、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が示された（第 2.5.4.4.1.1 項及び第

2.5.5.3 項）。したがって、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 NG 3 mg は、日本人 T1D 患者及び T2D 患者でも適切な用量であると考える。

2.5.3.5.3　日本人小児糖尿病患者への用量設定

外国人の小児及び青年 T1D 患者を対象に、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与したときの PK、PD 及び忍容性を評価した（IGBB 試験）。以下に示す臨床成績から、外国での小児患者に対する本剤の用量を NG 3 mg 投与とした。

- IGBB 試験では、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 NG 3 mg 投与した。すべての年齢層の被験者において、NG 3 mg 投与により、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（第 2.7.2.2.2.1 項）。
- NG 2 mg 投与及び NG 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、NG 3 mg 投与時のグルコース濃度上昇作用（ΔBG_{max}）が NG 2 mg 投与時よりもわずかに高かった（第 2.7.2.2.2.1 項）。
- NG 3 mg 投与の忍容性は、NG 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（第 2.7.6.7 項）。

外国で選択された小児糖尿病患者に対する用量である NG 3 mg 投与を日本人の小児糖尿病患者に用いることの妥当性について検討した。

- 外国試験の結果から、成人糖尿病患者に対する用量の NG 3 mg 投与を小児糖尿病患者にも用いることは妥当と考えられた。
  - 小児糖尿病患者を対象とした IGBB 試験での有効性の追加解析結果（治療成功割合）は、成人糖尿病患者を対象とした IGBC 試験での有効性の結果と同様であった（第 2.7.3.3.3.2 項）。また、NG 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ず、安全性プロファイルはグルカゴン筋肉内投与と同様であった（第 2.7.4.5.1.3 項）。
  - 小児患者では市販用製剤での NG 3 mg 投与の経験はないが、成人糖尿病患者での IGBI 試験及び IGBC 試験の結果、市販用製剤と治験用製剤の有効性及び安全性の結果は同様であることが示された（第 2.7.2.3.2 項、第 2.7.3.3.2.2 項及び第 2.7.4.2.1.1.2 項）
- 日本人及び外国人の成人糖尿病患者に対する用量を NG 3 mg 投与とすることは妥当と考えられた（第 2.5.3.5.2 項）。
  - IGBJ 試験及び IGBI 試験の結果、市販用製剤の有効性及び安全性は日本人と外国人で同様であった（第 2.7.3.3.2.1 項、第 2.7.4.2.1.1 項）。

これらのことから、外国での成人糖尿病患者と同じである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られるが、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ため、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市販用製剤で NG 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評価した（第 2.7.2.3.4.3.1 項）。

PK/PD モデルによるシミュレーションから、3 つの年齢層（4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満）の小児及び青年糖尿病患者では、NG 3 mg 投与後の治療成功割合は 99%以上と予測された（表 2.7.2.3-15）。一方、小児及び青年患者でのグルカゴンの C_{max} 予測値は、成人糖尿病患者を対象とした IGBI 試験及び IGBJ 試験で観察されたグルカゴンの C_{max} より高値であった（第 2.7.2.3.4.3.1 項及び表 2.7.2.3-14）。

日本人小児及び青年糖尿病患者に NG 3 mg 投与したときに予測される高い曝露量での安全性について、本剤の臨床試験の安全性データ及び公表論文を基に検討した（第 2.7.2.3.4.3.2 項）。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 C_{max} との間に関連性はみられなかった。公表論文の情報を基に、本剤の臨床試験で観察されたグルカゴン曝露量を超える濃度での安全性を考察した。最大 2 mg の静脈内投与を含む複数の公表論文から、静脈内投与時の高いグルカゴン曝露量でも重篤な有害事象は報告されていない。このことは、グルカゴン（遺伝子組換え）の静脈内投与が長年にわたって安全に使用されてきたことと一致している。また、4 歳以上 18 歳未満の小児及び青年糖尿病患者でのグルカゴンの C_{max} 予測値は、グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg の静脈内投与後のグルカゴンの C_{max}（[Eli Lilly and Company 19[redacted]）の 1/5 未満であり十分に低い（図 2.7.2.3-16）。さらに、NG 3 mg 投与後、グルカゴンは速やかに吸収され、その後速やかに消失することから、グルカゴン濃度が高値を示すのは一時的である。

なお、グルカゴン注射剤を日本人小児糖尿病患者に投与したときの安全性情報に関する報告は限られているものの、日本人の小児肝型糖原病患者又は成長ホルモン分泌不全の疑いのある患者へのグルカゴン投与（体重 1 kg あたり 0.03 mg、最大投与量 1.0 mg）時の安全性プロファイルは、外国人の小児被験者を対象とした IGBB 試験のグルカゴン筋肉内投与で報告された安全性プロファイルと同様であった（第 2.7.4.5.1.3 項）。

これらのことから、小児及び青年糖尿病患者への NG 3 mg 投与（市販用製剤）で重大な安全性上の懸念はないと考える。特に、NG 3 mg を低血糖の救急処置に用いることを考慮すると、NG 3 mg 投与後の高い C_{max} が本剤のリスク・ベネフィットには影響しないと考える。

2.5.3.6　免疫原性

臨床試験 4 試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）において、抗グルカゴン抗体（ADA）の産生を評価した（第 2.7.2.4.1 項）。

外国で実施した試験（IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）では、LY900018 経鼻投与したときの治験薬投与後の ADA（TE-ADA）の評価が可能であった 124 例のうち、3 例が TE-ADA 陽性であった。また、日本人患者を対象とした IGBJ 試験では、TE-ADA の評価が可能であった 72 例（グルカゴン筋肉内投与のみの 1 例を含む）に TE-ADA 陽性例は認められなかった。以上、本剤の臨床試験をとおした TE-ADA 陽性の割合は 1.5%（3/195 例）であり（最も高い抗体価は 1：80）、中和抗体（NAb）陽性例は認められなかった。また、TE-ADA 陽性と有害事象発現との関連は認められなかった（第 2.7.2.4.1.3.3 項）。これらの結果から、本剤の経鼻投与が免疫原性のリスクとなる可能性は低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の計画

本剤の有効性及び有用性を確認するため、成人及び小児の糖尿病患者を対象とした臨床試験及び実臨床下での試験を含む 7 試験を実施した。

成人被験者を対象とした試験

- IGBJ 試験：日本人の成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象に、市販用製剤を用いて実施した国内第 III 相試験。市販用製剤を用いて実施した外国人の成人 T1D 患者での試験（IGBI 試験）と同じ試験デザインを採用した。IGBJ 試験及び IGBI 試験のデータにより、日本人被験者と外国人被験者の有効性に関する民族間比較を行った。
- IGBI 試験：市販用製剤の有効性の検証及び治験用製剤との製剤ブリッジングのための外国第 I 相試験。治験用製剤での外国第 III 相試験である IGBC 試験と同じ試験デザインを採用した。治験用製剤を用いた IGBC 試験と IGBI 試験の indirect comparison により、治験用製剤と市販用製剤の臨床データによる同等性／同質性を評価した。
- IGBC 試験：成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象に、治験用製剤を用いて実施した外国第 III 相試験。
- IGBA 試験：成人 T1D 患者を対象に実施した外国第 II 相試験。
- B002 試験：成人 T1D 患者を対象に、実臨床下で実施した外国第 III 相試験。

小児被験者を対象とした試験

- IGBB 試験：小児 T1D 患者（4 歳以上 17 歳未満）を対象に、PK、PD 及びグルコース濃度上昇作用を評価するための外国第 III 相試験。
- B001 試験：小児 T1D 患者を対象に、実臨床下で実施した外国第 III 相試験。

2.5.4.2 試験デザイン、対象集団及び有効性の評価項目

2.5.4.2.1 試験デザイン

本剤の臨床試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.3.1.1 項に示す。

IGBJ 試験、IGBC 試験、IGBI 試験及び IGBA 試験は、インスリン誘導低血糖下での本剤投与の有効性、安全性、PK 及び PD を評価する無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であった。IGBB 試験は、インスリン投与によりグルコース濃度を低下させた小児被験者への本剤投与の有効性、安全性、PK 及び PD を評価する無作為化、部分的盲検、部分的クロスオーバー試験であった。

B001 試験及び B002 試験は、自宅、学校又は職場環境下で発現した低血糖への本剤投与の有用性及び安全性を評価する実臨床下で実施された非盲検試験であった。

2.5.4.2.2 対象集団における評価項目の適切性

成人及び小児被験者を対象とした本剤の有効性の検証試験では、以下の理由から重症低血糖を発現した被験者で有効性の評価を行っていない。

- 重症低血糖の誘導が被験者に対して倫理的ではないと考えられること

- グルカゴン注射剤では、グルカゴン投与後の血漿中グルコース濃度の上昇が信頼できる有効性のバイオマーカーとされており、承認申請ではベースライン時の正常血糖又はインスリン投与でグルコース濃度が低下した状態からのグルコース濃度の上昇が有効性評価指標として使用されていること
- 重症低血糖の治療におけるグルカゴン注射剤の有効性が十分に確立されていること

このため、医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談による助言も受けた上で、本剤の低血糖時の救急処置の適応を裏付ける第 III 相試験では、糖尿病患者のインスリン誘導低血糖下で本剤及びグルカゴン注射剤を投与し、治療成功を達成した被験者の割合を有効性評価指標とした（第 2.5.4.2.3 項）。また、有効性評価指標に関して本剤のグルカゴン注射剤に対する非劣性を検証すること（第 2.5.4.3 項）、及びグルコース反応が同様であることを示すこととした。これらの評価をもって、本剤の低血糖時の救急処置の適応を裏付けることができると判断した。

2.5.4.2.3 有効性の評価項目

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験では、インスリンを持続静脈内投与して血漿中グルコース濃度を 60 mg/dL 未満に低下させたインスリン誘導低血糖下でグルカゴン投与（NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与）したときの「治療成功」を達成した被験者の割合（治療成功割合）を主要評価項目とした。治療成功は、被験者が血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、グルカゴン投与後 30 分以内に血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に到達した場合、又は最低値から 20 mg/dL 以上上昇した場合と定義した。また、血漿中グルコース濃度の最低値は、グルカゴン投与後 10 分以内の最も低い値と定義した。

IGBB 試験では、インスリンを持続静脈内投与して血漿中グルコース濃度を 80 mg/dL 未満に低下させた後、グルカゴン投与（NG 2 mg 投与、NG 3 mg 投与及び体重に基づくグルカゴン筋肉内投与）したときの治療反応を評価した。グルカゴン投与後、他の介入処置なしに血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇、又は 25 mg/dL 以上上昇した場合をそれぞれ治療反応と定義した。

2.5.4.3 解析方法

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験では、主要評価項目について NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の投与間比較を主要解析とした。NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の治療成功割合及び各投与の治療成功割合の差（IMG 1 mg 投与－NG 3 mg 投与）を算出した。各投与の治療成功割合の差の両側 95%信頼区間（IGBJ 試験及び IGBI 試験）又は片側 97.5%信頼区間（IGBC 試験）の上限が非劣性マージンとした 10%を下回る場合、NG 3 mg 投与は IMG 1 mg 投与に対して非劣性であると判断した。非劣性マージン（10%）の設定根拠は、第 2.7.3.1.3.1.1 項に示す。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 成人被験者での有効性及び有用性

2.5.4.4.1.1 IGBJ 試験（国内データ）

IGBJ 試験は、日本人の成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした無作為化、非盲検、2 剤 2 期、単回投与、クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした本剤の市販用製剤での NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性（非劣性マージン 10%）を検証することであった。

試験を完了し、インスリン誘導低血糖による血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満であった被験者 68 例（T1D 患者 32 例、T2D 患者 36 例）を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団における NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与での治療成功割合は、いずれも 100%であった。治療成功割合の投与間の差の両側 95%信頼区間の上限（1.5%）は非劣性マージンとした 10%を下回ったため、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された（第 2.7.3.2.1.1 項、表 2.7.3.2-2）。

有効性解析対象集団における NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の治療成功を達成するまでの平均時間は、それぞれ 12.0 分及び 11.0 分であった（第 2.7.3.2.1.1 項）。なお、治療成功を達成するまでの時間は、被験者のグルカゴン投与から治療成功を達成するまでの時間とし、グルカゴン投与のための準備時間（グルカゴン注射剤の調製時間など）を含めなかった。

また、NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後の低血糖症状の回復を評価するため、エジンバラ低血糖スケールを用いて低血糖の徴候及び症状のデータを収集した。グルカゴン投与前の低血糖症状の総スコアの平均値は、NG 3 mg 投与（15.3 点）及び IMG 1 mg 投与（15.9 点）ともに軽度であった（表 2.7.6.4-5）。ベースライン時点及び投与後のほとんどの評価時点の総スコア及びサブスケールスコアには、投与間の統計学的な有意差はみられなかった。いくつかの時点で認められた総スコア及びサブスケールスコアの投与間の統計学的有意差も、臨床的に意味のある差とは考えられなかった。

T1D 患者及び T2D 患者の結果は、第 2.5.4.4.3.3 項に示す。

2.5.4.4.1.2 IGBI 試験及び IGBC 試験（外国データ）

IGBI 試験は、本剤の市販用製剤の有効性の検証及び製剤ブリッジングのための成人 T1D 患者を対象とした無作為化、非盲検、2 剤 2 期、単回投与、クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、成人 T1D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖時に NG 3 mg 投与（市販用製剤）及び IMG 1 mg 投与したときの治療成功割合の比較であった。

試験を完了し、インスリン誘導低血糖による血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満であった被験者（66 例）を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団における NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与での治療成功割合は、いずれも 100%であった。治療成功割合の投与間の差の両側 95%信頼区間の上限（1.5%）は非劣性マージンとした 10%を下回ったため、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された（第 2.7.3.2.1.2 項、表 2.7.3.2-6）。

有効性解析対象集団での NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の治療成功を達成するまでの平均時間は、それぞれ 11.4 分及び 9.9 分であった（第 2.7.3.2.1.2 項）。なお、治療成功を達成するまで

の時間は、被験者のグルカゴン投与から治療成功を達成するまでの時間とし、グルカゴン投与のための準備時間（グルカゴン注射剤の調製時間など）を含めなかった。

また、NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後の低血糖症状の回復を評価するため、エジンバラ低血糖スケールを用いて低血糖の徴候及び症状のデータを収集した。グルカゴン投与前の低血糖症状の総スコアの平均値は、NG 3 mg 投与（16.6 点）及び IMG 1 mg 投与（16.2 点）ともに軽度であった（表 2.7.6.5-5）。ベースライン時点及び投与後の各評価時点の総スコア及びサブスケールスコアには、投与間で統計学的に有意な差は認められなかった。

IGBC 試験は、成人 T1D 患者又は T2D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とし、NG 3 mg 投与（治験用製剤）したときの有効性及び安全性を IMG 1 mg 投与時と比較して評価するための無作為化、非盲検、2 剤 2 期、単回投与、クロスオーバー試験であった。

試験を完了し、インスリン誘導低血糖による血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満であった T1D 患者（75 例）及び T2D 患者（5 例）を有効性解析対象集団とし、T1D 患者（主要解析コホート）及び T1D 患者及び T2D 患者（併合解析コホート）で有効性を評価した。T1D 患者（主要解析コホート）における NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与での治療成功割合は、それぞれ 98.7%及び 100%であった。治療成功割合の投与間の差は 1.3%であり、その差の片側 97.5%信頼区間の上限（4.0%）は非劣性マージンとした 10%を下回ったため、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された（第 2.7.3.2.1.3 項、表 2.7.3.2-8）。また、T1D 患者（主要解析コホート）のうち血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった 39 例（感度分析コホート）における治療成功割合の差の片側 97.5%信頼区間の上限は 7.8%であり、感度分析においても、治療成功を指標とした NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された（第 2.7.3.2.1.3 項、表 2.7.3.2-9）。有効性解析対象集団に含まれる T2D 患者（5 例）では、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与ともに、全例（100%）が治療成功を達成した。T2D 患者では、両投与ともに全例（100%）が、グルカゴン投与後 30 分以内に血漿中グルコース濃度は 70 mg/dL 以上に到達し、最低値から 20 mg/dL 以上上昇した（第 2.7.3.2.1.3 項）。

T1D 患者（主要解析コホート）での NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の治療成功を達成するまでの平均時間は、それぞれ 16.2 分及び 12.2 分であった。また、T1D 患者（主要解析コホート）のうち血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった 39 例（感度分析コホート）における治療成功を達成するまでの時間の投与間の差は約 3 分であった（第 2.7.3.2.1.3 項）。

また、NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後の低血糖症状の回復を評価するため、エジンバラ低血糖スケールを用いて低血糖症の徴候及び症状のデータを収集した。被験者の投与前の低血糖症状は、両投与で同様であり、ほとんどが軽度であった。両投与とも、グルカゴン投与後 30 分時点で同程度の低血糖症状の改善が認められた（第 2.7.3.2.1.3 項）。

2.5.4.4.1.3 B002 試験（外国データ）

B002 試験は、外国人の成人 T1D 患者を対象に、中等度又は重症低血糖の治療のため、実臨床下で介護者が NG 3 mg 投与したときの有効性及び安全性を評価した。B002 試験では、重症又は中等度の低血糖を発症した被験者で NG 3 mg 投与後 30 分以内に低血糖症状から覚醒又は正常状態に回復した被験者（介護者の判断による）の割合を主要評価項目とした。試験期間中に被験者

が複数件の低血糖イベントを発現したことを考慮し、本項では低血糖イベント数に基づく回復の割合を示した。重症及び中等度の低血糖の定義は第 2.7.6.10 項に示す。

試験期間中に認められた 157 件の評価可能な低血糖イベントのうち、151 件（96.2%）の低血糖イベントは、NG 3 mg 投与後 30 分以内に低血糖症状から覚醒又は正常状態に回復した。

NG 3 mg 投与後 30 分以内に被験者が正常状態に回復しなかった低血糖イベントは 6 件（いずれも中等度）であった。6 件中 5 件の低血糖イベントは、血糖値上昇のための他の処置を行うことなく、投与後 45 分までに正常状態に回復した。他の 1 件は、頭痛が持続していたため、「正常状態に回復」と判定されなかった。

本試験では、医療機関に診療を要請した介護者はいなかった。

低血糖イベントごとに本剤の使いやすさに関して介護者に質問した結果、本剤の投与は容易である（80.5%）、その使用について満足している（94.4%）との回答が得られた（第 2.7.6.10 項、表 2.7.6.10-4）（Seaquist et al. 2018）。

2.5.4.4.2 小児被験者での有効性及び有用性

2.5.4.4.2.1 IGBB 試験（外国データ）

IGBB 試験は、小児 T1D 患者を対象とした多施設共同、無作為化、部分的クロスオーバー試験であった。本試験の目的は、2 用量の LY900018 を経鼻投与（NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与）したときの PK、PD 及びグルコース濃度上昇作用をグルカゴン筋肉内投与時と比較して評価することであった。また、インスリン持続投与により低下させた血漿中グルコース濃度の正常範囲への上昇を指標とした有効性の評価も行った。

本試験では、NG 3 mg 投与と体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（IMG 1 mg 投与又は IMG 0.5 mg 投与）の比較以外に、NG 2 mg 投与と NG 3 mg 投与の比較、並びに NG 2 mg 投与と IMG 1 mg 投与又は IMG 0.5 mg 投与の比較も行った。本項では、NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与又は IMG 0.5 mg 投与の比較の結果を示す。NG 3 mg 投与の用量設定に関連する他の比較結果は、第 2.5.3.5.3 項に示す。

両投与とも、すべての年齢層コホート（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）において、全例（100%）がグルカゴン投与後 20 分以内に血漿中グルコース濃度の最低値から 20 mg/dL 及び 25 mg/dL 以上の上昇を達成した。すべての年齢層コホートにおいて、NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与又は IMG 0.5 mg 投与の結果は同様であった。

血漿中グルコース濃度の最低値から 20 mg/dL 及び 25 mg/dL 以上上昇するまでの平均時間は、すべての年齢層コホートにおいて、NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与又は IMG 0.5 mg 投与で同様であった。また、両投与とも、すべての年齢層コホートにおいて、投与後速やかに血漿中グルコース濃度は上昇を始めた。すべての年齢層コホートにおいて、NG 3 mg 投与により、IMG 1 mg 投与又は IMG 0.5 mg 投与と同様のグルコース反応が認められ、血漿中グルコース濃度はグルカゴン投与後 60 分まで上昇し続けた（第 2.7.3.2.2.1 項、図 2.7.3.2-5）。

2.5.4.4.2.2 B001 試験（外国データ）

B001 試験は、外国人の小児 T1D 患者を対象に、中等度又は重症低血糖の治療のため、実臨床下で介護者が NG 3 mg 投与したときの有効性及び安全性を評価した。重症及び中等度の低血糖の定義は第 2.7.6.11 項に示す。

本試験期間中に重症低血糖イベントは報告されなかった。このことは、小児 T1D 患者では、成人 T1D 患者と比べて比較的高い血糖値でも低血糖症状及び生理学的なホルモン反応が起こる可能性があること（Ly et al. 2014）、通常小児の T1D 患者の多くの介護者は、重症低血糖の状態になる前の初期の低血糖の徴候がみられた時点で早期に介入すること（Barnard et al. 2010）により説明できると考えられる。

有効性解析対象集団の 14 例（100%）に発現したすべての低血糖イベント（33 件、100%）において、NG 3 mg 投与後 30 分以内に低血糖症状から覚醒又は正常状態に回復した。

本試験では、重症低血糖イベントの発現はなかったものの、血糖値 54 mg/dL 未満の臨床的に重要な低血糖イベント（[IHSG 2017]）が認められた。本試験で認められた臨床的に重要な低血糖イベント（9 例、17 件）については、いずれも NG 3 mg 投与後 30 分以内に回復した。

本試験では、医療機関に診療を要請した介護者はいなかった。また、正常状態に回復する前に炭水化物の経口摂取を行った被験者、又は注射用グルカゴンキットを使用した被験者はいなかった。

低血糖イベントごとに本剤の使いやすさに関して介護者に質問した結果、本剤の投与は容易である（93.9%）、その使用について満足している（93.9%）との回答が得られた（第 2.7.6.11 項、表 2.7.6.11-3）（Deeb et al. 2018）。

2.5.4.4.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.4.3.1 有効性の民族間比較（IGBJ 試験及び IGBI 試験）

有効性に関する民族間比較のため、IGBJ 試験と IGBI 試験の治療成功割合を比較した。両試験は、IGBJ 試験では T2D 患者も組み入れたことを除いて、組入れ基準は同様であり、同じ対照薬及び有効性の主要評価項目を用い、いずれも市販用製剤を使用して実施した試験であった。

IGBJ 試験及び IGBI 試験ともに、NG 3 mg 投与による治療成功割合は、100%であった（表 2.5.4.4-1）。日本人及び外国人の糖尿病患者に対して、NG 3 mg 投与は IMG 1 mg と同様の有効性を示した。

表 2.5.4.4-1 治療成功を達成した被験者の割合（IGBJ 試験及び IGBI 試験）

	Primary Efficacy Analysis IGBJ (T1D and T2D) (N=68)[a]		Primary Efficacy Analysis IGBI (T1D) (N=66)[a]	
	NG 3 mg	IMG 1 mg	NG 3 mg	IMG 1 mg
Treatment Success – n (%)	68 (100)	68 (100)	66 (100)	66 (100)
Treatment Difference (Confidence Interval)[b]	0% (1.5%)[c]		0% (1.5%)[c]	

Abbreviations: CI = confidence interval; IMG = intramuscular glucagon; n = number of patients in the specified group; N = number of patients in the analysis population; NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

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 IMG) – (percentage with success in NG); non-inferiority margin (NIM) = 10%.

c Upper limit of the 2-sided 95% CI from Wald method with continuity correction.

2.5.4.4.3.2 治験用製剤及び市販用製剤の比較（IGBC 試験及び IGBI 試験）

市販用製剤の有効性の検証及び製剤ブリッジングのための IGBI 試験は、理化学試験による市販用製剤と治験用製剤の同等性／同質性の評価を補完し、包括的な同等性／同質性評価を行うために実施した。市販用製剤を用いた IGBI 試験と治験用製剤を用いた IGBC 試験は、組入れ基準が同様であり、同じ対照薬及び有効性の主要評価項目を用いた試験であった。有効性データを用いて治験用製剤と市販用製剤の製剤ブリッジングを行うため、以下の 2 方向からのアプローチを行った。

- IGBI 試験では、試験内の投与間の直接比較を行い、治療成功割合を指標とした、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性を検証した。
- IGBI 試験と IGBC 試験の indirect comparison による比較を行い、治療成功割合を指標とした、市販用製剤の治験用製剤に対する非劣性を確認した。

IGBI 試験と IGBC 試験では、indirect comparison に用いる NG 3 mg 投与との相対的比較のデータを得るため、IMG 1 mg 投与を対照薬として含めた。それぞれの試験の IMG 1 mg 投与と NG 3 mg 投与の治療成功割合の差をリスク差として算出し、IGBC 試験でのリスク差（RD1）と IGBI 試験でのリスク差（RD2）を比較した（Bucher et al. 1997）。

Indirect comparison による比較の方法の詳細は第 2.7.3.1.3.2 項に示す。

<u>IGBI 試験内での直接比較</u>

IGBI 試験における投与間の直接比較では、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された（第 2.5.4.4.1.2 項）

IGBI 試験と IGBC 試験の indirect comparison による比較

IGBI 試験と IGBC 試験の indirect comparison による比較から、T1D 患者での治療成功割合を指標とした、市販用製剤の治験用製剤に対して非劣性であると結論された（表 2.5.4.4-2）。

これらの結果は、市販用製剤を用いた試験の有効性と治験用製剤を用いた試験の有効性が同様であり、両製剤が臨床的に同等／同質であることを示すものである。本剤の臨床開発で使用された製剤の同等性／同質性が確認されたことから、すべての臨床試験で得られた有効性データの活用が可能である。

表 2.5.4.4-2 治験用製剤及び市販用製剤を用いた試験の治療成功割合の indirect comparison による比較（主要有効性解析対象集団－IGBC 試験及び IGBI 試験）

	Primary Efficacy Analysis IGBC (T1D) N=75[a]		Primary Efficacy Analysis IGBI (T1D) N=66[a]	
	NG 3 mg	IMG 1 mg	NG 3 mg	IMG 1 mg
Treatment Success – n (%)	74 (98.7)	75 (100)	66 (100)	66 (100)
Treatment Difference (Confidence Interval)[b]	1.3% (4.0%)[c]		0% (1.5%)[d]	
Indirect Comparison (Confidence Interval)	-1.3% (2.7%)[d,e]			

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; IMG = intramuscular glucagon; n = number of patients in the specified group; N = number of patients in the analysis population; NG = nasal glucagon; NIM = non-inferiority margin; T1D = type 1 diabetes mellitus.

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 IMG) – (percentage with success in NG); NIM = 10%.

c 1-sided 97.5% CI from a 1-sample mean of the paired differences in occurrence of outcome.

d Upper limit of the 2-sided 95% CI from Wald method with continuity correction.

e Difference calculated as (treatment difference in IGBI) – (treatment difference in IGBC); NIM = 10%.

Sources: Study IGBC CSR, Table 11.4-1; Study IGBI CSR, Table IGBI.7.1;

[redacted]

2.5.4.4.3.3 部分集団での有効性

2 型糖尿病患者

IGBJ 試験では、日本人の成人 T1D 患者及び T2D 患者を組み入れた。2 回の投与期ともに評価可能な血漿中グルコース濃度が得られたすべての被験者を解析に含め、糖尿病型ごとの治療成功割合を算出した（第 2.7.3.3.3.1 項、表 2.7.3.3-5）。NG 3 mg 投与による治療成功割合は T1D 患者と T2D 患者で同じであり、投与後 30 分までの血漿中グルコース濃度の上昇の程度も同様であった。また、これらの結果は、グルカゴン 1 mg の静脈内投与又は筋肉内投与を受けた T1D 患者及び T2D 患者のグルコース濃度上昇が同様であるとの報告と一致するものである（Namba et al. 1993）。

小児集団

IGBB 試験では、事後解析として、成人 T1D 患者を対象とした IGBC 試験と同じ基準を用いて、小児 T1D 患者での治療反応を達成した被験者の割合を算出し、有効性の結果を比較した。

小児 T1D 患者での有効性の結果は、成人 T1D 患者と同様であると考えられた（第 2.7.3.3.3.2 項、表 2.7.3.3-6）。

2.5.4.5　有効性の結論

本剤の臨床試験の結果は、NG 3 mg 投与が、成人及び小児糖尿病患者の低血糖に対して、有効かつ効果的な救急治療の選択肢であること示すものである。

有効性を評価したすべての臨床試験において、NG 3 mg 投与は、血漿中グルコース濃度を速やかに上昇させた。

成人被験者を対象とした試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）において、NG 3 mg 投与は、事前に規定したグルコース濃度上昇に基づく治療成功割合を指標としたインスリン誘導低血糖からの回復に関して、IMG 1 mg 投与に対して非劣性を示した。

これらの試験では、NG 3 mg 投与での治療成功を達成するまでの時間が、IMG 1 mg 投与より 1～4 分遅延したが（第 2.7.3.2.1 項）、臨床的に重要な差ではないと考えられる。治療成功を達成するまでの時間は、グルカゴン投与から治療成功までの時間であり、注射用グルカゴン製剤の調製及び投与に要する時間は含まれておらず、実臨床下での低血糖の救急処置においてこの数分の違いは臨床的に意味のある差とはならないと考えられる。

日本人の成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした第 III 相試験（IGBJ 試験）において、T2D 患者での NG 3 mg 投与後のグルコース濃度上昇は、T1D 患者と同様であった。T1D 患者及び T2D 患者のグルコース濃度上昇が同様であることは、文献の結果と一致するものである（Namba et al. 1993）。

外国人の小児 T1D 患者を対象とした IGBB 試験では、NG 3 mg 投与及びグルカゴン筋肉内投与とも、すべての年齢層コホートにおいて、全例（100%）がグルカゴン投与後 20 分以内に血漿中グルコース濃度の最低値から 20 mg/dL 及び 25 mg/dL 以上の上昇を達成した。すべての年齢層コホートにおいて、NG 3 mg 投与とグルカゴン筋肉内投与の結果は同様であった。

外国人の成人 T1D 患者及び小児 T1D 患者を対象とした実臨床下での試験結果（B002 試験及び B001 試験）から、介護者による NG 3 mg 投与の低血糖治療に対する有用性が確認された。

本剤の臨床開発では、NG 3 mg 投与の有効性に対する年齢（小児及び成人）、糖尿病の種類（T1D 及び T2D）及び民族（日本人及び外国人）の影響を評価した。これらの部分集団における NG 3 mg 投与の有効性は同様であった。

以上、臨床試験の結果から、成人及び小児糖尿病患者での低血糖の救急処置における NG 3 mg 投与の有効性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

1960 年に動物由来のグルカゴン注射剤が米国食品医薬品局（FDA）により承認されて以降、ヒトグルカゴン注射剤（遺伝子組換え）が開発され、1992 年に低血糖の救急処置の薬剤としてデンマークなどで承認され、日本でも 1996 年に承認された（[ノボ ノルディスク 2016b]）。また、グルカゴン注射剤は消化管の X 線及び内視鏡検査の前処置の薬剤としても使用されている。グルカゴン注射剤の広範な臨床使用経験から、悪心、嘔吐、過敏症反応（アナフィラキシーなど）並びに一過性の血圧上昇及び脈拍数増加などがグルカゴンによる副作用と考えられている（[ノボ ノルディスク 2016a]; [Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]; [Eli Lilly and Company 2018]）。全世界における 50 年を超える臨床使用経験から、グルカゴンの安全性プロファイルは十分に確立され、定着している。

本剤は、ヒトグルカゴン及び現在市販されているグルカゴン注射剤に用いられている遺伝子組換えヒトグルカゴンと同一のアミノ酸配列を有する合成グルカゴンを有効成分とした、低血糖の救急処置のために開発された経鼻投与用製剤である。有効成分である合成グルカゴンもグルカゴン注射剤として市販されている[富士製薬工業 2015]。本剤は、現在市販されているグルカゴン注射剤と同様、長期投与を目的とした薬剤ではない。申請する効能・効果及び現在市販されているグルカゴン注射剤の安全性プロファイルを考慮し、非臨床安全性及び臨床開発プログラムは、本剤の安全性及び投与経路に特有の安全性の観点で、十分な評価ができるように計画した。

本項では、本剤の臨床開発における安全性データの概要を示す［詳細は臨床的安全性（第 2.7.4 項）参照］。非臨床の薬効薬理、安全性薬理、薬物動態及び毒性の結果は、非臨床試験の概括評価（第 2.4 項）、薬理試験の概要文（第 2.6.2 項）、薬物動態試験の概要文（第 2.6.4 項）、及び毒性試験の概要文（第 2.6.6 項）に示す。点鼻グルカゴンを用いた毒性試験として、ラット及びイヌの 28 日間反復経鼻投与試験、イヌに単回経鼻投与後の粉末拡散試験、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。また、新規添加剤である DPC 及びβ-CD を経鼻投与時の影響については、ラット及びイヌの 28 日間経鼻投与毒性試験におけるプラセボ対照の構成成分のひとつとして評価した。さらに DPC の一連の非臨床安全性試験を実施した。これらの非臨床試験において、ヒトにおける安全性に関して懸念される知見はみられなかった（第 2.6.6.9 項）。

2.5.5.1 臨床的安全性評価の方法及び根拠

本剤の臨床的安全性評価には、成人の糖尿病患者又は健康被験者を対象とした 10 試験（検証試験 3 試験、実臨床下での 1 試験を含むその他の試験 7 試験）並びに小児及び青年の糖尿病患者を対象とした 2 試験（管理下で実施された臨床試験 1 試験及び実臨床下での 1 試験）の合計 12 試験の結果を用いた（第 2.7.4.1.1.1 項）。安全性解析の主要目的は、現在市販されているグルカゴン注射剤と比較した本剤の安全性プロファイルを評価することであった。このため、グルカゴン注射剤の安全性プロファイルと比較可能な、インスリン投与で血糖を低下させた T1D 患者又は T2D 患者を対象とした実薬対照試験である 4 試験［成人被験者の検証試験：IGBJ 試験（市販用製剤を用いた日本人成人被験者の試験）、IGBI 試験（市販用製剤を用いた外国成人被験者の試験）、IGBC 試験（治験用製剤を用いた外国成人被験者の試験）、小児被験者の臨床試験管理

下の試験：IGBB 試験（治験用製剤を用いた外国人小児被験者の試験）］を本剤の主要な安全性解析データセットとした。

本項では、成人被験者については主に評価試験である IGBJ 試験及び IGBI 試験、小児被験者については主に評価試験である IGBB 試験の結果を示す。安全性結果を補完し、データの一貫性を確認するため、成人検証試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）の併合集団、外国成人被験者を対象に治験用製剤を用いて実施した 6 試験（成人 T1D 及び T2D 患者：IGBA 試験、IGBC 試験、IGBF 試験及び IGBG 試験；健康成人被験者： IGBD 試験及び IGBE 試験）からなる外国成人安全性解析の併合集団、本剤の臨床開発中に実施した実臨床下での試験（治験用製剤を用いて 4 歳以上 18 歳未満の外国小児 T1D 患者を対象とした B001 試験及び外国成人 T1D 患者を対象とした B002 試験）を含むその他の試験の結果も評価した。

市販用製剤を用いて実施した日本人成人被験者（IGBJ 試験）と外国成人被験者（IGBI 試験）の結果を用いて安全性プロファイルに関する民族間比較を実施した（第 2.7.4.5.1.2 項）。また、市販スケールの製造、充填及び組み立てプロセスで生産した市販用製剤の安全性プロファイルに変化がないことを確認するため、治験用製剤を用いた IGBC 試験と市販用製剤を用いた IGBI 試験の安全性プロファイルを比較した（第 2.7.4.5.2.2 項）。

2.5.5.2 治験薬の曝露状況及び被験者集団

本剤の臨床開発では、完了した成人の糖尿病患者又は健康被験者を対象とした 10 試験及び小児及び青年の糖尿病患者を対象とした 2 試験の合計 12 試験（表 2.5.1-1）において、571 例の糖尿病患者及び健康被験者に治験薬投与を行った。

治験薬投与を行った 571 例のうち、532 例に 1 回以上の NG 投与を行った。このうち 492 例に 1 回以上申請用法・用量である NG 3 mg 投与を行った。また、304 例に対照として 1 回以上のグルカゴン注射剤（CG：IMG 又は SCG）投与を行った。

本剤の臨床開発中の臨床試験に組み入れられた糖尿病患者の大部分は成人 T1D 患者（398 例）であった。NG 投与を行った成人 T2D 患者は 82 例、CG 投与を行った成人 T2D 患者は 58 例であった。

本剤の臨床開発中の臨床試験に組み入れられた 65 歳以上の高齢被験者は少なく、NG 3 mg 投与 16 例、CG 投与 15 例で、その多くは IGBJ 試験の被験者（NG 3 mg 投与 12 例、CG 投与 13 例）であった。また、小児及び青少年の糖尿病患者を対象とした 2 試験には、4 歳以上 18 歳未満の 70 例の小児 T1D 患者が組入れられた。70 例中 58 例に 1 回以上の NG 投与を行い、24 例に 1 回以上の体重に基づく IMG 投与を行った。

2.5.5.3 有害事象プロファイル

2.5.5.3.1 中止に至った有害事象

本剤の臨床開発の完了した試験では、13 例［2.3%（13/571 例）］が有害事象のため試験を中止した（表 2.7.4.7-24 ）。

成人被験者での有害事象による中止例は、NG 投与では 7 例［1.5%（7/474 例）］、CG 投与では 2 例［0.7%（2/280 例）］であった。これらの中止は、大部分がグルカゴン投与で知られている有害事象（悪心、嘔吐、頭痛など）、あるいは眼又は鼻症状によるものであった。NG 投与の

有害事象による中止例 7 例中 4 例は、グルカゴン注射剤の対照薬を設定しない試験での中止例であった。

小児被験者での有害事象による中止例は、NG 投与では 4 例［6.9%（4/58 例）］、CG 投与では 0 例［0.0%（0/24 例）］であった。これらの中止は、いずれもグルカゴン投与で知られている悪心もしくは頭痛、又は鼻症状によるものであった。NG 投与の有害事象による中止例 4 例中 3 例は、グルカゴン注射剤の対照薬を設定しない試験での中止例であった。

2.5.5.3.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

本剤の完了した 12 試験において、1 例の死亡（NG 投与の成人被験者）が報告された。また、重篤な有害事象が 3 件［NG 投与の成人被験者 1 件（蜂巣炎）、CG 投与の成人被験者 1 件（頭位性回転性めまい）、CG 投与の小児被験者 1 件（高度の低血糖）］報告された。

これらの事象は、いずれも治験担当医師又は治験依頼者により治験薬との因果関係はないと判断されたが、CG 投与の小児被験者の重篤な有害事象（高度の低血糖）は、治験手順との因果関係は否定できないと判断された（第 2.7.4.2.1.1.4 項及び第 2.7.4.2.1.2.4 項）。

2.5.5.3.3　有害事象

成人被験者を対象とした IGBJ 試験及び IGBI 試験では、NG 3 mg 投与の 21.1%及び 47.1%、IMG 1 mg 投与の 18.6%及び 50.7%の被験者に 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない treatment emergent adverse event（TEAE）が認められた。小児被験者を対象とした IGBB 試験では、NG 3 mg 投与の 55.6%、IMG 投与の 75.0%の被験者に 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE が認められた。

IGBJ 試験、IGBI 試験又は IGBB 試験のいずれかの投与で発現割合が高かった TEAE（発現割合 10%以上）を表 2.5.5.3-1 に示す。

個々の試験での発現割合は異なるものの、IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験の NG 投与で発現割合の高かった TEAE は、悪心及び嘔吐であった。IGBI 試験及び IGBB 試験では頭痛の発現割合も高かった。鼻／呼吸器／無嗅覚［上気道刺激（統合語）］の TEAE の発現割合は IGBB 試験では高かったが、IGBJ 試験及び IGBI 試験では低かった。上気道刺激の TEAE は、報告されたすべての有害事象をサブセットとし、鼻漏、鼻閉、鼻部不快感及びくしゃみなどの基本語を含めた、鼻／呼吸器／無嗅覚の統合語とした。鼻／呼吸器／無嗅覚［上気道刺激（統合語）］の TEAE の検索に用いた基本語の一覧は表 2.7.4.7-12 に示す。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験の IMG 投与で発現割合が高かった TEAE は、悪心及び嘔吐であり、IGBI 試験及び IGBB 試験では頭痛の発現割合も高かった。

本剤の臨床開発中に実施した他の試験及び解析の結果は、上記の結果を支持するものであった（第 2.7.4.2.1.1.2 項及び第 2.7.4.2.1.2.2 項）。

表 2.5.5.3-1 各試験のいずれかの投与で発現割合が 10%以上であった TEAE の要約
（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験）

	Preferred Term	Adult Confirmatory Study IGBJ n (%)		Adult Confirmatory Study IGBI n (%)		Pediatric Study IGBB n (%)	
		IMG 1 mg (N=70)	NG 3 mg (N=71)	IMG 1 mg (N=69)	NG 3 mg (N=70)	IMG[a] (N=24)	NG 3 mg (N=36)
	Patients reporting ≥1 TEAE	13 (18.6)	15 (21.1)	35 (50.7)	33 (47.1)	18 (75.0)	20 (55.6)
悪心	Nausea	11 (15.7)	5 (7.0)	29 (42.0)	22 (31.4)	8 (33.3)	6 (16.7)
嘔吐	Vomiting	4 (5.7)	2 (2.8)	12 (17.4)	10 (14.3)	9 (37.5)	11 (30.6)
頭痛	Headache	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (10.1)	10 (14.3)	3 (12.5)	9 (25.0)
注射部位不快感	Injection site discomfort	0	0	0	0	5 (20.8)	0
上気道刺激（統合語）	"Upper Respiratory Tract Irritation"[b]	0 (0.0)	6 (8.5)	1 (1.4)	3 (4.3)	0	6 (16.7)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; NG = nasal glucagon; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Weight-based dosing of IMG (0.5 mg or 1 mg) was used in the pivotal pediatric trial.
[b] 'Upper respiratory tract irritation' TEAEs, a customized AE search which was a subset of all reported TEAEs, were identified by preferred terms included in 表.2.7.4.7-12.
Source: 表 2.7.4.7-2; 表 2.7.4.7-10,; 表 2.7.4.7-13; 表 2.7.4.7-17

2.5.5.3.4 有害事象及びバイタルサインの考察

2.5.5.3.4.1 グルカゴン投与による事象

悪心及び嘔吐

グルカゴン注射剤の投与を行った患者に悪心及び嘔吐が報告されている（[ノボ ノルディスク 2016a]; [Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]; [Eli Lilly and Company 2018]）。

成人被験者の NG 3 mg 投与及び IMG 投与での悪心及び嘔吐の発現割合は、IGBJ 試験（NG 3 mg：悪心 7.0%、嘔吐 2.8%、IMG 1 mg：悪心 15.7%、嘔吐 5.7%）の方が IGBI 試験（NG 3 mg：悪心 31.4%、嘔吐 14.3%、IMG 1 mg：悪心 42.0%、嘔吐 17.4%）より低かった。小児被験者の NG 3 mg 投与及び IMG 投与での悪心及び嘔吐の発現割合は、IGBB 試験の NG 3 mg 投与では悪心 16.7%、嘔吐 30.6%であり、IMG 投与では悪心 33.3%、嘔吐 37.5%であった（表 2.5.5.3-1）。成人、小児ともに悪心及び嘔吐の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重篤と判断された事象はなかった（第 2.7.4.2.1.1.6.2 項及び第 2.7.4.2.1.2.6.2 項）。NG 3 mg 投与による悪心及び嘔吐の発現割合は、IMG 投与での発現割合よりも低かった。

免疫原性及び過敏症

タンパク製剤及びペプチド製剤に認められる免疫原性の特性と同様、本剤投与を行った被験者に ADA の産生を含む免疫反応が生じる可能性がある。本剤の臨床開発中の 4 試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）の結果では、NG 投与に対する TE-ADA の発現割合（2%）は低く、日本人被験者では TE-ADA は認められなかった（第 2.7.2.4.1 項）。TE-ADA が陽性であった被験者に過敏症の事象は認められなかった（第 2.7.2.4.1.3.3 項、第 2.7.4.2.1.1.6.2 項及び第

2.7.4.2.1.2.6.2 項）。また、これらの試験において、中和抗体が検出された被験者はみられなかった（第 2.7.2.4.1 項）。これらのことから、NG 投与後の免疫原性反応の可能性は極めて低いと考えられた。

また、グルカゴン注射剤の投与を行った患者に全身性アレルギー反応が報告されている（[ノボ ノルディスク 2016a]; [Eli Lilly and Company 2018]; [Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]）。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験で過敏症関連事象（蕁麻疹、発疹、そう痒症、眼瞼浮腫、眼部腫脹、胸部不快感、及び紅斑）は認められなかった。（第 2.7.4.2.1.1.6.2 項及び第 2.7.4.2.1.2.6.2 項）。

血圧上昇及び心拍数／脈拍数増加

グルカゴン注射剤を投与した患者で一過性の血圧上昇及び心拍数／脈拍数の増加が報告されている（[Eli Lilly and Company 2018]; [Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]）。

成人被験者を対象とした IGBJ 試験及び IGBI 試験、並びに小児被験者を対象とした IGBB 試験では、ベースライン及び治験薬投与後のバイタルサインの評価を行った。

治験薬投与後の血圧及び脈拍数の基準値を超える高値及び低値への変動を示した被験者を特定するための解析を行った（基準値は表 2.7.4.4-1 参照）。

いずれかの試験で治験薬投与後に高値へ変動した被験者が IMG 投与と比較して NG 3 mg 投与で多かったのは、収縮期血圧［NG 3 mg 投与（IGBJ 試験：7.1%、IGBI 試験：8.8%、IGBB 試験：0%）、IMG 投与（IGBJ 試験：4.0%、IGBI 試験：3.3%、IGBB 試験：0%）］及び拡張期血圧［NG 3 mg 投与（IGBJ 試験：7.4%、IGBI 試験：10.0%、IGBB 試験：2.9%）、IMG 投与（IGBJ 試験：1.5%、IGBI 試験：9.5%、IGBB 試験：0%）］であった。脈拍数が高値へ変動した被験者は NG 3 mg 投与及び IMG 投与共に少なかった。バイタルサインが低値へ変動した被験者の割合は低く、治験担当医師又は治験依頼者が臨床的に問題であると判断した高値又は低値の症例はなかった。これらの結果は、成人及び小児被験者で同様であり、本剤の臨床開発中に得られたすべてのデータにより支持されている（第 2.7.4.4.1.1 項及び第 2.7.4.4.1.2 項）。

また、IGBJ 試験及び IGBI 試験の血圧及び脈拍数のベースライン（低血糖誘導前）からの変化量の解析では、収縮期血圧のベースライン（低血糖誘導前）からの平均変化量は NG 3 mg 投与で増加し、IMG 投与では減少していた。拡張期血圧及び脈拍数のベースライン（低血糖誘導前）からの平均変化量は、NG 3 mg 投与及び IMG 投与共に試験間で一貫した結果が認められなかった（表 2.5.5.3-2 及び表 2.7.4.4-3）。

表 2.5.5.3-2 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースライン（低血糖誘導前）からの平均変化量（IGBJ 試験及び IGBI 試験）

Parameter Time Point	Study IGBJ		Study IGBI	
	NG 3 mg (N=71)	IMG 1 mg (N=70)	NG 3 mg (N=70)	IMG 1 mg (N=69)
SBP (mmHg), mean				
30 min	3.9	–4.6	NA	NA
45 min	NA	NA	3.7	–3.0
60 min	1.7	–5.0	NA	NA
DBP (mmHg), mean				
30 min	–0.3	–4.9	NA	NA
45 min	NA	NA	3.0	–2.2
60 min	–1.0	–3.9	NA	NA
Pulse (bpm), mean				
30 min	6.1	3.6	NA	NA
45 min	NA	NA	–1.9	–1.9
60 min	4.1	3.4	NA	NA

Abbreviations: CSR = clinical study report; DBP = diastolic blood pressure; IMG = intramuscular glucagon; N = total number of patients; NA = not applicable; NG = nasal glucagon; SBP = systolic blood pressure.
Sources: IGBJ CSR, Table IGBJ.11.32.; IGBI, [redacted]

小児被験者を対象とした IGBB 試験の年齢層（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）におけるバイタルサインには一貫した変化は認められなかった［第 5.3.5.1.4 項、Table 12.5-2］。

公表文献では、グルカゴン注射剤投与後の血圧及び心拍数の平均値の上昇が報告されている（Klein et al. 1968; Linhart et al. 1968; Parmley et al. 1968; Murtagh et al. 1970; Petersen et al. 2018）。血圧及び心拍数の変化量の平均値は、収縮期血圧では 8～16 mmHg 上昇、拡張期血圧では 3～7 mmHg 上昇、心拍数では 9～11 bpm 増加した（Linhart et al. 1968; Parmley et al. 1968）。これらの影響は一過性であったが、投与後 30 分以降のバイタルサインの体系的な評価は行われていなかった（Linhart et al. 1968; Parmley et al. 1968）。なお、IGBJ 試験及び IGBI 試験はインスリンによる低血糖誘導後のグルカゴン投与によるバイタルサインへの影響を評価しており、インスリンによる低血糖誘導が実施されていない公表文献のデータと直接的に比較することはできなかった。

IMG 投与と NG 投与では、バイタルサインの変化量にわずかな差が認められたが、これらの変化量の程度は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.5.5.3.4.2 鼻腔への投与経路に関連した事象

鼻／呼吸器／無嗅覚［上気道刺激（統合語）］の有害事象

鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE の発現割合は、NG 3 mg 投与では高く（IGBJ 試験：8.5%、IGBI 試験：4.3%、IGBB 試験：16.7%）、IMG 投与ではほとんど認められなかった（IGBJ 試験：0%、IGBI 試験：1.4%、IGBB 試験：0%）（表 2.5.5.3-1）。鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、1 日以内に消失した。また、重篤な有害事象はなかった。

自発報告された有害事象に加え、鼻及び鼻以外のスコア質問票（Simons et al. 2003; Kim et al. 2006）による重症度及び持続期間の評価を行った（第 2.7.4.2.3 項）。成人及び小児被験者において、鼻及び鼻以外の症状の重症度は、投与後 15 分で最大となり、その後、最終評価時点（90 分又は 120 分）で、ほぼベースラインの重症度まで改善した。

これらの結果は、本剤の臨床開発中に得られたすべてのデータにより支持されている。

頭痛

頭痛は、IGBJ 試験を除いて NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与ともに多く認められたが、発現割合は NG 3 mg 投与の方が高かった（表 2.5.5.3-1）。頭痛の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、1 日以内に消失した。また、重篤な有害事象はなかった。

これらの結果は、本剤の臨床開発中に得られたすべてのデータにより支持されている。

鼻腔の投与経路に関連した事象の結論

鼻腔の投与経路に関連した事象の結果は、NG 3 mg 投与による上気道刺激の TEAE 及び頭痛の発現割合が、IMG 1 mg 投与より高いことを示すものであるが、これらの有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、中止に至った事象はわずかであった。これらの有害事象は、鼻腔を投与経路とした他の市販されている薬剤でも報告されていることから、本剤に特有の事象ではなく、投与経路に特有の事象であると考えられる（[GSK 2019a]; [GSK 2019b]; [協和 2015a]; [協和 2015b]; [サノフィ 2012]）。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性要因

NG 投与の反応が異なる可能性がある部分集団の安全性を検討するため、本剤の臨床開発中の比較的よくみられる有害事象について、性別、人種、年齢（成人：65 歳未満、65 歳以上、小児：各年齢層）、糖尿病型（T1D 及び T2D）の各部分集団で比較した。

性別

成人検証試験の併合集団では、NG 投与の TEAE の発現割合は女性の方が高かった。特に胃腸障害、神経系障害及び呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現割合は女性の方が高かった。CG 投与でも TEAE の発現割合は男性に比べて、女性の方が高く、また女性の胃腸障害及び神経系障害の発現割合が高い傾向は同様であった。男女それぞれの部分集団において CG 投与と比べて NG 投与で安全性上のリスクの増大は認められなかった（第 2.7.4.5.1.1 項）。

人種

日本人成人 T1D 及び T2D 患者を対象とした IGBJ 試験と、外国成人 T1D 患者を対象とした IGBI 試験の安全性プロファイルの比較を行った結果、日本人において、安全性上のリスクが上昇するような特定の傾向は見られなかった（第 2.7.4.5.1.2 項）。

年齢

65 歳以上の被験者を組み入れた IGBJ 試験でも、65 歳以上の被験者数が少なく、また 65 歳以上の被験者で発現した事象が少ないことから、年齢（高齢）による影響及び 65 歳以上の部分集団での発現割合の高い TEAE に関する意味のある結論を導くことができなかったが、高齢者でのみ発現した TEAE は認められず、高齢者で安全性上のリスクが上昇する傾向はみられなかった。（第 2.7.4.5.1.3 項）。

小児被験者を対象とした IGBB 試験の年齢層（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）では、鼻や眼に関連する事象を除いて、NG 投与と IMG 投与の TEAE の発現割合に臨床的に意義のある差はなかった。IGBB 試験（NG all）の各年齢層で安全性プロファイルは同様であった。また、NG 3 mg 投与を行った小児被験者の例数は成人被験者に比べて少なかったものの、NG 3 mg を投与した成人及び小児被験者の有害事象プロファイルに臨床的に意義のある差はなく、小児被験者に特有の安全性に関する所見は認められなかった。日本人の小児患者を対象とした NG 投与の試験は実施していないため、日本人の小児患者に対するグルカゴン筋肉内投与又は皮下投与の安全性に関する報告を参照した。それらの公表文献によると、低血糖の治療ではないものの日本人の小児患者にグルカゴンを投与したときの主な副作用は、悪心、嘔吐等の胃腸障害であり、外国人の小児被験者を対象とした IGBB 試験の IMG 投与で報告された安全性プロファイルと同様であった（第 2.7.4.5.1.3 項）。

小児被験者を対象とした IGBB 試験と成人被験者を対象とした IGBC 試験の NG 3 mg 投与での安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められていない。日本人小児患者に市販用製剤で NG 3 mg 投与したときのグルカゴン曝露量とグルコース反応のシミュレーション結果から、グルカゴンの曝露量は、IGBB 試験でみられた値と比べて高くなると予測された（第 2.7.2.3.4.3.1 項）。日本人小児糖尿病患者に NG 3 mg 投与後のグルカゴンの高い曝露量での安全性及び忍容性について、成人被験者を対象とした臨床試験も含めた NG 投与の安全性データ及びグルカゴンに関する公表論文の情報に基づいて評価した。その結果、小児糖尿病患者への NG 3 mg 投与で、重大な安全性上の懸念はないと考えられた（第 2.7.2.3.4.3.2 項）。

糖尿病の病型（1 型及び 2 型糖尿病）

T1D 患者及び T2D 患者の有害事象プロファイルに明らかな差は認められなかった（第 2.7.4.5.1.4 項）。

また、現在市販されているグルカゴン注射剤に T1D 患者及び T2D 患者間の安全性の差は報告されていない（[ノボ ノルディスク 2016a]; [Eli Lilly and Company 2018]; [Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]）。

2.5.5.4.2 外因性要因

感冒及び鼻炎薬

本剤の臨床試験では、感冒及び鼻炎薬（オキシメタゾリン）併用の影響（IGBE 試験）を含む、NG 投与の安全性又はグルコース反応に影響を及ぼす可能性のある外因性要因の評価を行った。感冒症状を伴う状態又は感冒症状が消失した状態、及び鼻炎薬の併用及び非併用下での NG 投与

の忍容性は同様であった。これらの結果は、感冒症状を伴う患者又は鼻炎薬を投与している患者の重症低血糖の治療において、本剤が使用可能であることを示すものであった。

市販用製剤及び治験用製剤

本剤の市販用製剤を用いた IGBI 試験及び治験用製剤を用いた IGBC 試験の結果から、市販用製剤を用いた IGBI 試験に特有の安全性所見は認められず、IGBI 試験の結果は概して IGBC 試験と同様であった。これらの結果は、市販スケールの製造、充填及び組み立てプロセスで生産した市販用製剤の安全性プロファイルは治験用製剤と比べて変化がないことを示唆するものであった（第 2.7.4.5.2.2 項）。

2.5.5.4.3　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は実施していない。

2.5.5.4.4　妊娠中及び授乳中における使用

動物を用いた LY900018 点鼻粉末剤の生殖発生毒性試験は実施していない。新規医薬品添加物である DPC（吸収促進剤／界面活性剤）では、ラットでの 5 mg/kg/日までの静脈内投与及びウサギでの 1 mg/kg/日までの静脈内投与による催奇形性はみられなかった。ラットでの DPC 3 mg/kg/日までの静脈内投与では、雌雄の生殖能及び初期胚発生に有害な影響は認められなかった。雌ラットに対する DPC 1 mg/kg/日までの静脈内投与を着床から離乳時まで行った雌ラットの出生児に生殖及び発生に関する有害な影響は認められなかった。

妊娠女性を対象とした適切かつ十分に管理された臨床試験は実施していない。グルカゴンは、ヒト胎盤を通過しないが、グルカゴン注射剤では、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため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とされている（[ノボ ノルディスク 2016a]）。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとした。

グルカゴンの乳汁中への移行の有無については知られていない。本剤の有効成分である合成グルカゴンはペプチドであり、グルカゴンの状態で消化管から吸収されることはないため、授乳により乳児がグルカゴンを経口摂取した場合でも影響が生じる可能性は低いと考えられる（[Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]）。しかし、授乳中の女性に本剤を投与する場合、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とした。

2.5.5.4.5　過量投与

グルカゴンを過量投与した場合、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。グルカゴンの半減期は短いため、過量投与に対する処置は、それぞれの症状に対する対処療法となる（[Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]; [Eli Lilly and Company 2018]）。

2.5.5.4.6　　薬物乱用

本剤及びグルカゴン注射剤ともに薬物乱用のプロファイルは知られていない。また、本剤の臨床試験で、薬物乱用を意図する事例の報告はなかった。

2.5.5.4.7　　離脱症状及び反跳現象

本剤は長期使用する薬剤ではないため、該当しない。

2.5.5.4.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施していない。本剤投与後も再度低血糖に陥る可能性があり、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するよう添付文書で注意喚起することとした。

2.5.5.5　　安全性に関する結論

本剤の安全性プロファイルは、鼻腔への投与経路に関連する有害事象を除いて、現在市販されているグルカゴン注射剤と同様であった。NG 3 mg 投与において、発現割合の高かった有害事象は、悪心、嘔吐、頭痛及び鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE であった。

現在のグルカゴン注射剤の添付文書では、嘔気、嘔吐、過敏症反応（蕁麻疹）及び血圧上昇／高血圧、血圧低下／低血圧などが副作用として記載されている（[ノボ ノルディスク 2016a]）。グルカゴン注射剤の米国及び欧州の添付文書では脈拍数の増加も記載されている（[Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]; [Eli Lilly and Company 2018]）。

本剤の臨床開発中に得られたすべてのデータの評価から、NG 3 mg 投与の安全性プロファイルは、経鼻投与に特有の局所忍容性［鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE 及び頭痛］を除いて現在市販されているグルカゴン注射剤で知られている特徴及び特性と一致していた。成人及び小児の糖尿病患者で NG 3 mg 投与の忍容性は概して良好であり、低血糖の救急処置において、対処可能なリスクであると考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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（[IHSG 2015]）。日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドラインでは、重症低血糖は回復に他者の援助を必要とする低血糖とされている（[JDS 2019]）。

第 2.5.1.1 項で述べたように、低血糖の発現頻度は T2D 患者と比べて T1D 患者で高い（Frier 2014; Edridge et al. 2015; [UKHSG 2007]; Pontiroli and Ceriani 2018）が、低血糖の発現件数に占める割合は T1D 患者と比べて T2D 患者で高い（Cryer 2008）ことが示されている。また、低血糖の発現頻度は、T1D 患者で加齢及び罹病期間と共に増加し、T2D 患者ではインスリン治療歴とともに増加する（[UKHSG 2007]; Seaquist et al. 2013; Frier 2014; Pontiroli and Ceriani 2018）ことが示されている。

国内での低血糖による入院患者は、年間約 1 万 6 千例～2 万例と推計され（Sako et al. 2015）、重症低血糖を発現した T2D 患者のほとんどがインスリン又は SU 薬で治療中であり（Tsujimoto et al. 2014; 難波 et al. 2017）、重症低血糖は T1D 患者では比較的広範な年齢層で認められたが、T2D 患者では高齢者で多く認められた（難波 et al. 2017）と報告されている。重症低血糖を発現した糖尿病患者の約 37%は、過去にも重症低血糖の既往を有していた（難波 et al. 2017）と報告されている。

T1D 患者及び T2D 患者において、重症低血糖は、直ちに治療を必要とする生命を脅かす緊急事態であり、以下に示す医療上の問題をもたらす可能性が報告されている。

- 認知障害（集中困難、錯乱、協調運動障害など）や情動変化が、痙攣発作、昏睡、死亡につながる可能性がある（Cryer 2008; NICE-SUGAR Study Investigators 2012; Weinstock et al. 2013; Seaquist et al. 2013）
- 転倒、骨折、交通事故につながる可能性がある（Signorovitch et al. 2013; Frier 2014）
- 不整脈（Chow et al. 2014; Pistroch et al. 2015; Novodvorsky et al. 2017）
- クオリティ・オブ・ライフの低下（Fidler et al. 2011; Barendse et al. 2012）
- 認知症又は認知機能低下の発症又は進行（Whitmer et al. 2009; Meneilly and Tessier 2016）
- 無自覚性低血糖（Fanelli et al. 1993; Cranston et al. 1994; Fanelli et al. 1994; Gold et al. 1994）
- 最適な血糖コントロールを妨げる（Frier 2014）

インスリン治療が必須である T1D 患者及びインスリン治療を受けている T2D 患者は、糖尿病治療に関連する重症低血糖のリスク集団である。重症低血糖では、重篤な臨床転帰を防ぐため、発症後可能な限り速やかに治療を行い、患者の血糖値を正常範囲まで回復させる又は血糖値を速やかに上昇させ、炭水化物の経口摂取が可能となる状態まで患者の意識レベルを回復させる必要がある。

2.5.6.1.2 現行の治療

日本糖尿病学会及び厚生労働省によって医療機関外における低血糖時の緊急対応が示されている（[JDS 2018]; [JDS 2019]; [MHLW 2018]）。低血糖患者が経口摂取可能な場合は、ブドウ糖などの糖質を与える。低血糖患者が経口摂取不可能な場合、介護者によるグルカゴン注射が推奨さ

れている。意識を失うほどの低血糖をきたしたときは、緊急処置で意識が回復しても、医療機関で治療をうけることとされている。

このような現状から、介護者が医療機関外で発現した低血糖に対して遅滞なく効果的に救急処置を行うことができるグルカゴン製剤が求められている。

重症低血糖の治療を目的としたグルカゴン注射剤は、50 年以上にわたって世界中で使用されており、ベネフィット及びリスクは十分確立されている。現在、国内において介護者が使用可能なグルカゴン製剤は、調製が煩雑な注射剤に限られており、すぐに使用できる調製済みのグルカゴン製剤はない（第 2.5.1.1 項）。さらに、グルカゴン注射剤では、低血糖の緊急事態を前にした介護者が精神的緊張状態又は混乱した心理状態になることや注射を行う恐怖感によって、投与を失敗する可能性がある。また、グルカゴン注射剤の調製が煩雑であることや投与失敗の可能性によって、低血糖治療ができない又は適切に行えないことがある（Harris et al. 2001; Yale et al. 2017）。特に、医学的訓練を受けていない介護者が重症低血糖の治療にあたる場合、低血糖治療がより困難となる（Karter et al. 2010; Polonsky and Henry 2016）。外国及び国内での研究（グルカゴン製剤のマネキンへの模擬投与）の結果から、グルカゴン注射キット又はグルカゴン注射剤の投与方法の説明を受けたうえで、グルカゴン全量を正しく投与できた介護者の割合は、外国及び国内でそれぞれ 12.5%及び 26.3%と報告されている（Yale et al. 2017; [イーライリリー 20[redacted]; Aranishi et al. 2019）。これらの研究結果は、実臨床で糖尿病患者の介護者によるグルカゴン注射剤を用いた低血糖の救急処置が効果的に行われていないことを示唆する。

重症低血糖による救急医療及び救急搬送は、入院と同様に医療コストの増大を招く可能性がある（McEwan et al. 2015; Goldstein et al. 2016; Heller et al. 2016; Sako et al. 2015）。重症低血糖は、患者の健康に直接影響するだけでなく、救急医療の現場に与える影響も大きいと考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

市販されているグルカゴン注射剤は、医療機関外における低血糖時の救急処置に有効であるが、実臨床では、効果的に用いられていないことが示唆される。本剤の重要な医療上のベネフィットは、より多くの糖尿病患者の介護者がグルカゴン投与による低血糖の救急処置を行えることである。本剤は、グルカゴン注射剤と比べて投与方法が簡便であるため、介護者は自信を持って確実にグルカゴン投与を行うことができると考えられる。医療機関外における低血糖の緊急処置に本剤を用いることで、より多くの患者が血糖値の正常範囲までの回復又は炭水化物の経口摂取可能となる状態まで意識レベルを回復することができるようになると考える。

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

日本人成人 T1D 患者及び T2D 患者において、本剤の投与は、臨床的に意味のあるベネフィットを示した（IGBJ 試験）。

インスリン誘導低血糖下（血漿中グルコース濃度 60 mg/dL 未満）で本剤を投与した 68 例全例で投与後 30 分以内に血漿中グルコース濃度は正常範囲［70 mg/dL 以上］に回復又はベースラインから 20 mg/dL 以上の上昇が認められ、低血糖からの治療成功を達成した（第 2.7.3.2.1.1 項）。

- 本剤を投与後、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、投与後 10 分で血漿中グルコース濃度の平均値は約 70 mg/dL に達し、投与後 15 分では 70 mg/dL を十分上回った。
- 本剤を投与後、治療成功を達成するまでの時間（平均値）は、12.0 分であった。

低血糖からの治療成功割合を指標としたグルカゴン注射剤投与に対する本剤投与の非劣性が示された（治療成功割合の投与間差 0、Wald 法を用いて算出した投与間の差の両側 95%信頼区間 −1.5～1.5、非劣性マージン 10%）（第 2.5.4.4.1.1 項）。

外国人成人 T1D 患者を対象とした IGBI 試験及び外国人成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした IGBC 試験の結果も同様であった（第 2.5.4.4.1.2 項）。

外国人小児 T1D 患者を対象とした IGBB 試験において、インスリン投与で血糖値を低下させた条件下（血漿中グルコース濃度は 80 mg/dL 未満）で本剤を投与した 36 例全例で投与後 20 分以内に血漿中グルコース濃度は 25 mg/dL 以上上昇した（第 2.5.4.4.2.1 項）。

これらの結果から、糖尿病患者における低血糖時の救急処置に対する本剤の有効性が確認された。

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

本剤の臨床的に重要なベネフィットは、実臨床下（家庭、会社、学校など）で発現した中等度又は重症の低血糖に対する有用性を検討した試験でも認められた。

外国人成人 T1D 患者 69 例で発現した 157 件の低血糖イベントのうち、151 件（96.2%）は本剤投与後 30 分以内に覚醒又は正常状態に回復（介護者による評価）した（第 2.5.4.4.1.3 項）。

外国人小児 T1D 患者 14 例で発現した 33 件のすべての低血糖イベントは、本剤投与後 30 分以内に覚醒又は正常状態に回復（介護者による評価）した（第 2.5.4.4.2.2 項）。

成人 T1D 患者の重症低血糖イベント及び小児 T1D 患者の臨床的に重要な低血糖イベント（血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖イベント）でも、早ければ本剤を投与後 5 分で回復が認められた（第 2.7.3.6.4.2.2 項及び第 2.7.3.6.6.2.1.1 項）。

実臨床下で検討した試験では、対象患者集団の特性を反映するため、重症低血糖の既往歴のある T1D 患者［低血糖に伴う認知障害を含む（Fanelli et al. 1993; Cranston et al. 1994; Fanelli et al. 1994; Gold et al. 1994）］を対象とした。これら試験において、介護者は精神的な緊張なしに本剤を投与することができた。また、低血糖処置のため医療機関に診療を要請した介護者はいなかった。

これらの結果から、糖尿病患者における低血糖時の救急処置に対する本剤の有用性が示された。

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

低血糖時の救急処置において重要なことは、低血糖発現後、速やかかつ確実に介護者がグルカゴン投与を行うことである。

国内では、グルカゴン注射剤が低血糖時の救急処置に用いられているが、Matsumoto の調査では、グルカゴン注射剤を処方している糖尿病内分泌内科医は 28%、小児科医は 24%であり（Matsumoto et al. 2018）、Murata の調査では、T1D 患者のグルカゴン注射剤保有率は 15.9%、そのうち、グルカゴン注射剤を使用したことがある患者の割合は 6.0%（Murata et al. 2013）と報告

されている。グルカゴン注射剤の処方率及び保有率が低く、使用経験が少ない主な理由として、注射剤の調製が煩雑であること、投与手技の獲得及び指導の困難さが挙げられた。また、国内で市販されているグルカゴン注射剤の保存条件は、冷所（15℃ 以下）・遮光保存となっており（[ノボ ノルディスク 2016a]; [ILS 2016]; [富士製薬工業 2015]）、このことも使用経験が少ない理由の 1 つと考えられる。

T1D 患者を診療しているほとんどの医師［糖尿病内分泌内科医 96%（100/104 名）、小児科医 100%（45/45 名）］が注射剤と比べて侵襲性の低い経鼻投与が可能なグルカゴン製剤が使えるのであれば、患者にグルカゴンを処方すると回答している（Matsumoto et al. 2018）。また、成人及び小児 T1D 患者での実臨床下で発現した低血糖イベントに対する本剤の有用性を検討した試験（それぞれ B002 試験及び B001 試験）では、試験に参加した介護者がイベントのほとんど［B002 試験、93%（166/179 件）；B001 試験、85%（28/33 件）］で、低血糖の治療に注射を用いるより経鼻投与の方が好ましいと回答した（第 2.7.6.10 項及び第 2.7.6.11 項）。これらのことは、医師及び介護者の観点から、グルカゴン注射剤に代わる、治療選択肢が求められていることを示唆する。

前述した低血糖時の救急処置を想定した外国及び国内の研究（グルカゴン注射キット又はグルカゴン注射剤及び本剤のマネキンへの模擬投与）で、各製剤についてグルカゴン模擬投与を成功した介護者の割合及び介護者が投与に要した時間（注射剤調製の時間を含む）を検討した（Yale et al. 2017; [イーライリリー 20[redacted]; Aranishi et al. 2019）。グルカゴン注射キット及びグルカゴン注射剤で模擬投与を成功した（正しい手順でグルカゴン製剤の 90%以上の量をマネキンに投与した）介護者の割合と比べて、本剤で模擬投与を成功した（正しい手順で本剤容器のプランジャーをマネキンの鼻腔内で押し切った）介護者の割合は高く、模擬投与に要した時間もグルカゴン注射キット及びグルカゴン注射剤と比べて本剤で短かった（表 2.5.6.2-1）。

表 2.5.6.2-1 グルカゴン製剤模擬投与研究における投与成功の割合及び投与に要した時間

出典	被験者数	グルカゴン製剤	模擬投与成功 [a] n（%）	模擬投与に要した時間（分） [b,c]
Yale et al. 2017	N=16	注射キット	2（12.5）	1.89（1.30、2.75）
		本剤	15（93.8）	0.27（0.03、0.93）
イーライリリー 20[redacted] Aranishi et al. 2019	N=19	注射剤	5（26.3）	3.46（1.68、6.02）
		本剤	17（89.5）	0.40（0.23、0.62）

a グルカゴン注射キット及び注射剤では、正しい手順でグルカゴン製剤の 90%以上の量をマネキンに投与した介護者、本剤では、正しい手順で本剤容器のプランジャーをマネキンの鼻腔内で押し切った介護者
b グルカゴン注射キット及び注射剤では、グルカゴン投与量が 90%に満たなかった被験者の値も含む
c 算術平均値（最小値、最大値）

また、国内の研究では、糖尿病患者の介護者全員が本剤の投与に対して「使用が簡単であった」「正しく使用できた自信がある」と回答した（[イーライリリー 20[redacted]; Aranishi et al. 2019）。

これらの研究結果は、介護者にとって本剤で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ること、より速やかに低血糖の救急処置ができることを示唆する。

低血糖時に介護者が救急処置を行えない場合、救急車内や医療機関での治療が必要となるため、低血糖状態から回復するまでに時間を要することになると考えられる。本剤は、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単回使用、使い捨ての製剤である。また、本剤の保存条件は室温保存であることから［添付文書（案）］、冷所保存のグルカゴン注射剤と比べて使用環境の制限が少ないと考えられる。さらに、本剤は注射器や注射針を用いることなくグルカゴンを容易に投与できる点鼻粉末剤であり、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（第 2.5.1.2 項）。

これらのことから、本剤は、多くの介護者が低血糖時の救急処置を確実に行うことができる製剤と考えられた。

ベネフィットの結論

重症低血糖は、第三者の介助を必要とする患者の生命を脅かす緊急事態である。上述のように、本剤は、現在の治療選択肢であるグルカゴン注射剤と同様に低血糖に対して有効であり、介護者による医療機関外での低血糖時の緊急処置に有用である。本剤は、現在の治療選択肢であるグルカゴン注射剤と比べて低血糖患者へのグルカゴン投与が容易であり、より速やかに低血糖の救急処置ができる製剤である。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。

2.5.6.3　リスク

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おり、グルカゴンのリスクは十分特定されている。また、グルカゴン注射剤は消化管の X 線及び内視鏡検査の前処置にも使用されている。市販後経験に基づく、グルカゴン注射剤で想定される有害事象は、悪心、嘔吐、過敏症（アナフィラキシーを含む）、一過性の血圧及び脈拍数の上昇である（[ノボノルディスク 2016a]; [Eli Lilly and Company 2018]; [Novo Nordisk Inc. 2018]）。

本剤の安全性プロファイル

本剤の安全性プロファイルは、有害事象及び症状、臨床検査値、バイタルサイン、並びに心電図の標準的な安全性評価項目により評価した。その他の安全性評価として、グルカゴンの薬理作用による有害事象（悪心及び嘔吐など）及び経鼻投与による局所の忍容性［鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）及び頭痛など］を含む注目すべき有害事象の評価を行った。

安全性データベースには、本剤の投与を受けた被験者 532 例（うち、NG 3 mg 投与を受けた被験者は 492 例）のデータ及びグルカゴン注射剤の投与を受けた被験者 304 例のデータが含まれている。本剤の安全性プロファイルには、グルカゴン投与に関連する有害事象及び経鼻投与による局所の忍容性に関連する有害事象が含まれる。

グルカゴンの薬理作用に基づく安全性プロファイル

悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は、NG 3 mg 投与で発現割合が高い TEAE であった（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験）。成人、小児ともに、悪心及び嘔吐の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であり、

重篤な事象はなかった。また、NG 3 mg 投与時の悪心及び嘔吐の発現割合は、グルカゴン注射剤投与での発現割合より低かった（第 2.5.5.3.4.1 項）。

免疫原性及び過敏症

臨床試験 4 試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）で本剤の免疫原性を検討した結果、TE-ADA 陽性例は 2%（3/195 例）であった。TE-ADA 陽性例で過敏症に関連する有害事象はみられなかった。また、中和抗体陽性例は認められなかった。本剤を投与後に免疫原性が問題となる可能性は低いと考えられる（第 2.5.5.3.4.1 項）。

NG 3 mg 投与（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験）で過敏症関連事象（蕁麻疹、発疹、そう痒症、眼瞼浮腫、眼部腫脹、胸部不快感、及び紅斑）は認められなかった（第 2.5.5.3.4.1 項）。

血圧上昇及び心拍数／脈拍数増加

NG 3 mg 投与で IMG 1 mg 投与と比べて血圧の基準値範囲（表 2.7.4.4-1）を超える変動を示した被験者が多かった（IGBJ 試験及び IGBI 試験）。しかし、臨床的に問題であると判断された高値又は低値の症例はなかった。また、脈拍数が高値へ変動した被験者は NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与共に少なかった（第 2.5.5.3.4.1 項）。

経鼻投与に関連する局所忍容性

鼻／呼吸器／無嗅覚［上気道刺激（統合語）］の有害事象

鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE は、NG 3 mg 投与で発現割合が高い TEAE であり、グルカゴン注射剤投与ではほとんど認められなかった（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験）。鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、発現後 1 日以内に消失した。また、重篤な有害事象はなかった（第 2.5.5.3.4.2 項）。

頭痛

頭痛は、NG 3 mg 投与及びグルカゴン注射剤投与で発現割合が高い TEAE であったが、NG 3 mg 投与でより高い発現割合で認められた（IGBI 試験及び IGBB 試験）。IGBJ 試験での頭痛の発現は NG 3 mg 投与、IMG 1 mg 投与ともに 1 例であった。頭痛の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、発現後 1 日以内に消失した。また、重篤な有害事象はなかった（第 2.5.5.3.4.2 項）。

特別な患者集団及び状況下における安全性

高齢者

65 歳以上の日本人糖尿病患者で発現した有害事象は少なく（IGBJ 試験）、高齢者で発現割合の高い有害事象に関する意味のある結論を導くことができなかった。高齢者でのみ発現した TEAE はなく、高齢者で安全性上のリスクが上昇する傾向はみられなかった（第 2.5.5.4.1 項）。

小児

NG 3 mg 投与（治験用製剤）を受けた小児糖尿病患者数は、成人糖尿病患者と比べて少ないものの、外国人の小児及び成人糖尿病患者で NG 3 mg 投与後でみられた有害事象プロファイルに臨床的に意義のある差はなく、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（IGBB 試験及び IGBC 試験）（第 2.5.5.4.1 項）。

日本人小児糖尿病患者に NG 3 mg 投与をしたときの予想される安全性について、日本人小児でのグルカゴン筋肉内投与又は皮下投与の安全性に関する報告を用いて考察した結果、日本人の小児における安全性プロファイルが外国人の小児被験者を対象とした IGBB 試験のグルカゴン筋肉内投与と同様であることが示された（第 2.5.5.4.1 項）。また、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市販用製剤で NG 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評価し、本剤の臨床試験の安全性データ及び公表論文を基に日本人小児糖尿病患者での安全性及び忍容性を検討、考察した。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 C_{max} との間に関連性はみられず、最大 2 mg の静脈内投与を含む複数の公表論文から、静脈内投与時の高いグルカゴン曝露量でも重篤な有害事象は報告されていない（第 2.5.3.5.3 項）。

これらの試験結果並びに安全性及び忍容性に関する検討から、低血糖時の救急処置での本剤の日本人小児糖尿病患者への投与について、重大な安全性上の懸念はないと考えられた。

リスク評価の限界

本剤の臨床開発では、国内臨床試験（IGBJ 試験）で 65 歳以上の高齢者を含む日本人糖尿病患者 72 例を安全性評価に含めたが、安全性評価対象の大半は 65 歳未満の白人糖尿病患者及び白人小児糖尿病患者であった。また、市販製剤を用いた小児糖尿病患者での安全性評価が実施されておらず、日本人小児糖尿病患者への本剤の投与経験はない。これらのことから、本剤の臨床開発における安全性評価対象集団の多様性には限界があると考える。一方、本剤の臨床開発におけるリスク評価は、グルカゴンの低血糖治療における作用機序が既に確立されていること及び長年にわたる実臨床での使用経験に基づくグルカゴンのリスク評価によって、補完されるものと考える。

グルカゴン注射剤では、グルカゴンに対する反応に高齢者と 65 歳未満の患者で違いは認められていない（[Eli Lilly and Company 2018]）。また、年齢、人種、民族によるグルカゴンの薬理作用又は安全性プロファイルの違いを示唆する根拠は見いだされなかった。

現在市販されているグルカゴン注射剤が安全に使用されてきたこと及び本剤が低血糖時の救急処置で使用されることを考慮すると、安全性データベースには、成人及び小児糖尿病患者における本剤の安全性プロファイルを適切に評価するためのデータが含まれていると考える。

本剤の臨床開発における安全性評価では、非常にまれな有害事象、潜伏期間の長い有害事象、長期投与又は反復投与での有害事象を検出できていない。

これらの本剤の安全性評価における限界は、慢性疾患の治療に用いる薬剤とは異なり、救急処置に用いられる本剤の安全性評価で重要な問題とはならないと考える。

リスクの結論

本剤の安全性プロファイルは、経鼻投与に伴う局所忍容性を除き、グルカゴンの薬理作用に基づくものであり、グルカゴン注射剤で知られている特徴及び特性と一致した。本剤の投与で認められた TEAE は、一過性のものであり、重篤な有害事象はなかった。本剤の臨床開発において、重要な安全性リスクは観察されなかった。

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。

2.5.6.4 ベネフィット及びリスクに関する結論

申請時の効能又は効果、用法及び用量

「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 3 mg を鼻腔内に投与する。

低血糖は、糖尿病治療で最も注意すべき合併症の 1 つである（第 2.5.1.1 項）。糖尿病患者に対する教育及び頻回の血糖モニタリングによって、重症低血糖のリスクを最小化することができるが、治療法を遵守して糖尿病治療を行っている患者は、低血糖のリスクを有する。したがって、糖尿病患者及びその介護者は、常に低血糖への対処ができる状況にあることが望ましい。

現在、医療機関外での介護者による低血糖時の救急処置に使用されるのはグルカゴン注射剤のみであるが、投与前の注射調製が煩雑である（第 2.5.1.1 項）。医療機関外での低血糖時の救急処置において、グルカゴン注射剤は十分に活用されていないだけでなく（Kedia 2011; Yardley et al. 2011; Matsumoto et al. 2018; Murata et al. 2013）、医学的訓練を受けていない介護者が救急処置を行う場合、注射剤の調製や投与を失敗することがある（Harris et al. 2001; Yale et al. 2017）。

ベネフィット

本剤の低血糖時の救急処置におけるベネフィットが示された（第 2.5.6.2 項）。

- 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。

本剤は、現在の治療選択肢であるグルカゴン注射剤と同様に低血糖に対して有効なグルカゴン製剤である。また、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経鼻粉末剤である。さらに、室温保存であるため携帯が可能である。これらの本剤の利便性によって、多くの糖尿病患者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と考える。

以上、本剤は、糖尿病患者での低血糖時の救急処置において、患者及び介護者の医療ニーズにこたえる極めて有用な治療選択肢と考える。

リスク

本剤の臨床開発において、予期しないリスクは認められなかった（第 2.5.6.3 項）。

本剤投与に関連する有害事象及び潜在的リスクは、添付文書（案）及び患者向医薬品ガイドなどの適正使用資材に記載し、医師、患者及び介護者に対して注意喚起を行う。また、市販後は医薬品安全監視活動をとおして、世界的に安全性に関する情報を収集し、評価を行う。

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。

ベネフィット・リスクの結論

本剤の臨床開発で得られたデータから、糖尿病患者での低血糖時の救急処置に対する本剤の好ましいベネフィット・リスクプロファイルが示された。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り、多くの介護者が低血糖の救急処置を遅滞なく確実に行うことができる。

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る。また、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。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
[ADA 2012] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(suppl 1):S64-S71.	有
Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-222.	有
Aranishi T, Nagai Y, Takita Y, Zhang S, Nishimura R. Usability of nasal glucagon device: partially randomized caregiver and third-party user experience trial with simulated administration at a Japanese site. *Diabetes Ther*. 2019 Nov 4. doi: 10.1007/s13300-019-00711-1. [Epub ahead of print] Available at: https://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs13300-019-00711-1. Accessed Nov 4, 2019.	無
Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2012;29(3):293-302.	有
Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes; a systematic review. *BMC Pediatr.* 2010;10:50.	有
Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-691.	有
Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738-1747.	有
Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344(8918):283-287.	有
Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169-3176.	有
[DCCT 1993] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.	有
Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, Zhang S, Reiner BJ, Piché CA, Pradhan S, Zhang XM. 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. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1007-1013.	有
Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2005;22(6):749-755.	有
Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K. 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. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126427.	有
[Eli Lilly and Company 19[redacted]] Eli Lilly and Company. Glucagon for injection (rDNA origin) ITEM 6: Human pharmacokinetics and bioavailability section. 19[redacted]（社内資料）	有
[Eli Lilly and Company 2018] Eli Lilly and Company. Glucagon for Injection. USPI. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020928. Accessed Feb 12, 2019.	無
Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Annibale B, Ciofetta M, Bottini P, Porcellati F, Scionti L, Santeusanio F, Brunetti P, Geremia BB. 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. *Diabetes*. 1993;42(11):1683-1689.	有

参考文献	文献添付の有無
Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F, Ciofetta M, Lepore M, Annibale B, Torlone E, Perriello G, De Feo P, Santeusanio F, Brunetti P, B.Bolli G. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia*. 1994;37(12):1265-1276.	有
Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *J Med Econ*. 2011;14(5):646-655.	有
Fonjallaz P, Loumaye E. 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). *J Biotechnol*. 2000;79(2):185-189.	有
Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711-722.	有
Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.	有
Goldstein D, Chodick G, Shalev V, Thorsted BL, Elliott L, Karasik A. Use of healthcare services following severe hypoglycemia in patients with diabetes: analysis of real-world data. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):295-308.	有
Harris G, Diment A, Sulway M, Wilkinson M. Glucagon administration - underevaluated and undertaught. *Pract Diab Int*. 2001;18(1):22-25.	有
Heller SR, Frier BM, Hersløv ML, Gundgaard J, Gough SC. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. *Diabet Med*. 2016;33(4):471-477.	有
[IHSG 2015] International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1583-1591.	有
[IHSG 2017] International Hypoglycaemia Study Group. 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. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-157.	有
Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. 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. *Diabetologia*. 2015;58(3):429-442.	有
Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, Moffet HH, Marrero DG. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care*. 2010;33(4):733-735.	有
Kedia N. Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:337-346.	有
Kim K, Sussman G, Hébert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3):460-465.	有
Klein SW, Morch JE, Mahon WA. Cardiovascular effects of glucagon in man. *Can Med Assoc J*. 1968;98(25):1161-1164.	有
Linhart JW, Barold SS, Cohen LS, Hildner FJ, Samet P. Cardiovascular effects of glucagon in man. *Am J Cardiol*. 1968;22(5):706-710.	有
Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(suppl 20):180-192.	有
Matsumoto M, Awano H, Hirota Y, Nagai M, Bo R, Matsuoka A, Hamaguchi T, Takeuchi T, Nakagawa Y, Ogawa W, Iijima K. The prescription rates of glucagon for hypoglycemia by pediatricians and physicians are low in Japan. *Endocrine*. 2018 Oct 26. doi: 10.1007/s12020-018-1793-z. [Epub ahead of print]	有

参考文献	文献添付の有無
McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-1901.	有
McEwan P, Larsen Thorsted B, Wolden M, Jacobsen J, Evans M. Healthcare resource implications of hypoglycemia-related hospital admissions and inpatient hypoglycemia: retrospective record-linked cohort studies in England. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000057.	有
Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, dementia and hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):73-76.	有
Murata T, Okazaki K, Yanagisawa K, Yamada K, Kuribayashi N, Totsuka Y, Hiyoshi T, Naka M, Sugimoto M, Aoki Y, Waki M, Furuya M, Kitaoka H, Oishi M, Shimizu I, Miyaoka H, Yamamoto T, Yamada K, Sakane N. Glucagon underutilized among type 1 diabetes mellitus patients in Japan. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):748-750.	有
Murtagh JG, Binnion PF, Lal S, Hutchison KJ, Fletcher E. Haemodynamic effects of glucagon. *Br Heart J.* 1970;32(3):307-315.	有
Namba M, Hanafusa T, Kono N, Tarui S. The GL-G Hypoglycemic Study Group. Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients. The GL-G Hypoglycemia Study Group. *Diabetes Res Clin Pract*. 1993;19(2):133-138.	有
NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hébert PC, Heyland DK, Robinson BG. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1108-1118.	有
[Novo Nordisk Canada Inc. 2016] Novo Nordisk Canada Inc. GlucaGen HypoKit. Product Monograph 2016. Available at: www.paladin-labs.com/our_products/PM_GlucaGen_EN.pdf. Accessed Feb 18, 2019.	無
[Novo Nordisk Inc. 2018] Novo Nordisk Inc. GlucaGen HypoKit. USPI. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020918. Accessed Feb 18, 2019.	無
[Novo Nordisk Ltd. 2015] Novo Nordisk Ltd. GlucaGen HypoKit. United Kingdom Summary of Product Characteristics. 2015. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4258/SPC/GlucaGen+Hypokit+1+mg/. Accessed Feb 19, 2019.	無
Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, Iqbal A, Sellors L, Williams S, Fawdry RA, Parekh B, Jacques RM, Marques JLB, Sheridan PJ, Heller SR. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(5):655-662.	有
Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med*. 1968;279(1):12-17.	有
Petersen KM, Bøgevig S, Holst JJ, Knop FK, Christensen MB. Hemodynamic Effects of Glucagon: A Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1804-1812.	有
Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Henkel E, Hanefeld M. 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. *Acta Diabetol*. 2015;52(5):889-895.	有
Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1299-1307.	有
Pontiroli AE. Intranasal glucagon: a promising approach for treatment of severe hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(1):38-43.	有
Pontiroli AE, Ceriani V. Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality? *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1812-1816.	有

参考文献	文献添付の有無
Sako A, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki H, Katsuyama H, Tsujimoto T, Goto A, Yanai H. Hospitalization for hypoglycemia in Japanese diabetic patients: A retrospective study using a National Inpatient Database, 2008-2012. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(25):e1029.	有
Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384-1395.	有
Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM, Rabasa-Lhoret R, Tsoukas GM, Conway JR, Weisnagel SJ, Gerety G, Woo VC, Zhang S, Carballo D, Pradhan S, Piché CA, Guzman CB. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1316-1320.	有
Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, Frier BM. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):335-341.	有
Simons FE, Prenner BM, Finn A Jr; Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):617-622.	有
Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37(1):217-225.	有
[UKHSG 2007] UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007;50(6):1140-1147.	有
Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, Bergenstal RM, Harris B, DuBose SN, Miller KM, Beck RW; T1D Exhange Clinic Network. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3411-3419.	有
Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-1572.	有
[Xeris 2016] Xeris Pharmaceuticals. Safety, Tolerability, Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Study of G-Pen(TM) (Glucagon Injection) to Treat Severe Hypoglycemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01972152. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01972152?term=NCT01972152&rank=1. Accessed Feb 19, 2019.	無
Yale JF, Dulude H, Egeth M, Pichè CA, Lafontaine M, Carballo D, Margolies R, Dissinger E, Shames AR, Kaplowitz, N, Zhang MX, Zhang S, Guzman CB. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(7):423-432.	有
Yardley D, Lyddall A, Richardson J, Timms H, Edwards J, Grint K, Jones A. Glucagon injection for type 1 diabetes in children. *Nurs Child Young People*. 2011;23(9):12-18.	有
[イーライリリー 20[redacted]] Eli Lilly Japan K.K. Glucagon device user experience trial with simulated administration through nasal or intramuscular routes at a Japanese site. 20[redacted]. （社内資料）	有
[富士製薬工業 2015] 富士製薬工業株式会社. グルカゴン注射用 1 単位「F」. 添付文書. 2015. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7229400D1096_1_06/. Accessed Feb 18, 2019.	無
[GSK 2019a] グラクソ・スミスクライン株式会社. アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用. 添付文書. 2019. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1329711Q1021_1_10/ Accessed Feb 19, 2019.	無

参考文献	文献添付の有無
[GSK 2019b] グラクソ・スミスクライン株式会社. フルナーゼ点鼻液 50μg 28 噴霧用／ フルナーゼ点鼻液 50μg 56 噴霧用. 添付文書. 2019. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1329707Q1181_1_08/. Accessed Feb 19, 2019.	無
[ILS 2016] ILS 株式会社. グルカゴン注射用 1 単位「イトウ」. 添付文書. 2016. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7229400D1088_1_11. Accessed Feb 18, 2019.	無
[JDS 2018] 低血糖およびシックデイ. In: *日本糖尿病学会 編著. 糖尿病治療ガイド 2018-2019*. 東京: 文光堂; 2018: p 77-80.	無
[JDS 2019] 糖尿病における急性代謝失調・シックデイ（感染症を含む）. In: *日本糖尿病学会 編著. 糖尿病診療ガイドライン 2019*. 東京: 南江堂; 2019: p 329-345. Available at : http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4. Accessed Nov 25, 2019.	無
勝又 一夫, 大磯 ユタカ, 中村 二郎, 清水 学, 加藤 活大, 大野 恒夫, 河村 孝彦, 今村 修治, 米田 正弘, 佐々木 洋光, 堀田饒. 愛知県における重症低血糖の病院アンケート調査. *糖尿病*. 2006;49(4):251-257.	有
[協和 2015a] 協和発酵キリン株式会社. デスモプレシン点鼻液 0.01%協和. 添付文書. 2015. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/230124_2419700Q1035_1_05.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無
[協和 2015b] 協和発酵キリン株式会社. デスモプレシン・スプレー2.5 協和. 添付文書. 2015. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/230124_2419700R1022_1_16.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無
[MHLW 2012] 平成 23 年（2011）患者調査の概況. 厚生労働省. 2012. Available at: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/dl/kanja.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無
[MHLW 2015] 平成 26 年（2014）患者調査の概況. 厚生労働省. 2015. Available at: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/kanja.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無
[MHLW 2017] 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要. 厚生労働省. 2017. Available at: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h28-houkoku.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無
[MHLW 2018] 重篤副作用疾患別対応マニュアル 低血糖. 厚生労働省. 2018. Available at: https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1d25.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無
難波 光義, 岩倉 敏夫, 西村 理明, 赤澤 宏平, 松久 宗英, 渥美 義仁, 佐藤 譲, 山内 敏正.. 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. *糖尿病*. 2017; 60(12): 826-42. Available at: http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/60_826.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無
[ノボ ノルディスク 2016a] ノボノルディスク ファーマ株式会社. グルカゴン G ノボ注射用 1 mg. 添付文書. 2016. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/7229402D1036_1_06/. Accessed Feb 18, 2019.	無
[ノボ ノルディスク 2016b] ノボノルディスク ファーマ株式会社. グルカゴン G ノボ注射用 1 mg. 医薬品インタビューフォーム. 2016. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/620023_7229402D1036_1_008_1F. Accessed Feb 19, 2019.	無
[サノフィ 2012] サノフィ株式会社. インタール点鼻液 2%. 添付文書. 2012. Available at: https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/780069_1329700Q1210_2_04.pdf. Accessed Feb 19, 2019.	無