バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1　市販用製剤と治験用製剤の同等性／同質性 4
2.7.1.1.2　製剤開発の概観 4
2.7.1.1.2.1　LY900018 点鼻粉末剤 4
2.7.1.1.2.2　治験薬 4
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の方法と根拠 5
2.7.1.1.4　分析法の概観 5
2.7.1.1.4.1　グルカゴン濃度測定法 6
2.7.1.1.4.1.1　酵素免疫測定（ELISA）法 6
2.7.1.1.4.1.2　放射免疫測定（RIA）法 6
2.7.1.1.4.1.3　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法 7
2.7.1.1.4.1.4　分析法の比較 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.3.1　市販用製剤と治験用製剤の比較 8

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語及び定義一覧

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）
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度［maximum observed plasma (or serum) concentration］
CV	変動係数（coefficient of variation）
DPC	ドデシルホスホコリン（dodecylphosphocholine）
EDTA	エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid）
ELISA	酵素免疫測定（enzyme-linked immune sorbent assay）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography）
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ（horse radish peroxidase）
IMG	グルカゴン筋肉内投与（intramuscular glucagon）
ISR	定量値の再現性確認のための再分析（incurred sample reanalysis）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（liquid chromatography/tandem mass spectrometry）
LLOQ	定量下限（lower limit of quantification）
LY900018	合成グルカゴン（synthetic glucagon）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
MS/MS	タンデム質量分析（tandem mass spectrometry）
NG	LY900018 経鼻投与（nasal glucagon）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
QC	品質管理（quality control）
RE	相対誤差（relative error）
RIA	放射免疫測定（radioimmunoassay）
SEM	走査型電子顕微鏡（scanning electron microscope）
T1D	1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）
ULOQ	定量上限（upper limit of quantification）
XRPD	粉末 X 線回析（X-ray powder diffraction）

2.7.1.1 背景及び概観

LY900018 点鼻粉末剤（以下、本剤）は、成人及び小児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。

本剤は、有効成分である合成グルカゴン、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。

本剤は、イーライリリー・アンド・カンパニー（以下、リリー社）が Locemia Solutions ULC（以下、Locemia 社）から導入した製剤であり、Locemia 社により小スケールで製造された治験用製剤を用いた臨床試験が 10 試験実施された。臨床開発中に製剤処方の変更は行っていないが、リリー社が実施した 2 試験［I8R-MC-IGBI 試験（IGBI 試験）及び I8R-JE-IGBJ 試験（IGBJ 試験）］では、市販用の製造施設、製造工程及びスケールで製造された市販用製剤を使用した。

本剤の市販用製剤での有効性を検証すること及び臨床的に市販用製剤と治験用製剤の同等性／同質性を示す製剤ブリッジングを目的として、IGBI 試験を実施した。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 相試験［I8R-MC-IGBC 試験（IGBC 試験）］の有効性評価指標である「治療成功を達成した被験者の割合（治療成功割合）」を比較することで臨床的に両製剤間の同等性／同質性を評価した。IGBI 試験での治療成功割合は、1）LY900018 3 mg 経鼻投与（NG 3 mg 投与）とグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）の直接比較、2）治験用製剤を用いた IGBC 試験での治療成功割合との indirect comparison による比較に用いた。臨床試験による製剤間の同等性／同質性の評価の根拠を以下に示す。こ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。

- 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（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、評価指標としては薬物動態（PK）より薬力学（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（血清）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。

日本人 1 型糖尿病（T1D）患者及び 2 型糖尿病（T2D）患者を対象に、治療成功割合を有効性評価指標として、NG 3 mg 投与（市販用製剤）の IMG 1 mg 投与に対する非劣性の検証を目的とする IGBJ 試験を実施した。

臨床試験に使用した LY900018 点鼻粉末剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した LY900018 点鼻粉末剤

試験の種類 （評価・参考） 試験番号	試験の要約	治験薬
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、IMG 1 mg	市販用製剤
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（製剤ブリッジング）；成人 T1D 患者；NG 3 mg、IMG 1 mg	市販用製剤
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、IMG 1 mg	治験用製剤
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；小児 T1D 患者；NG 2 mg 及び 3 mg、IMG 0.5 mg 又は 1 mg	治験用製剤
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；成人 T1D 患者；NG 1 mg、2 mg 及び 3 mg、SCG 1 mg	治験用製剤
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、IMG 1 mg	治験用製剤
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；成人 T1D 患者；NG 3 mg	治験用製剤
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；小児 T1D 患者；NG 3 mg	治験用製剤
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；健康成人被験者；NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg、 SCG 1 mg	治験用製剤
外国第 I 相試験 （参考） I8R-MC-IGBE	感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁の有無並びに鼻炎薬の併用が LY900018 経鼻投与の PK 及び PD に与える影響の評価；成人被験者；NG 3 mg	治験用製剤
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、NG 6 mg（3 mg x 2）	治験用製剤
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、NG 6 mg（3 mg x 2）	治験用製剤

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; T1D = 1 型糖尿病; T2D = 2 型糖尿病

2.7.1.1.1　市販用製剤と治験用製剤の同等性／同質性

市販用の製造施設、製造工程及びスケールで製造された市販用製剤と小スケールで製造された治験用製剤の同等性／同質性は、製剤粉末の物理化学的性質及び[redacted]、製剤の安定性、品質試験の結果、製剤特性などを比較することによって確認されている（第 3.2.P.2.3.7 項）。

IGBI 試験の結果から、治療成功割合において本剤（市販用製剤）経鼻投与のグルカゴン注射剤筋肉内投与に対する非劣性が示された。また、IGBI 試験と IGBC 試験の有効性結果の indirect comparison による比較から、臨床的に市販用製剤と治験用製剤の同等性／同質性が示された（第 2.7.3.3.2.2 項）。さらに、IGBI 試験と IGBC 試験で有害事象のプロファイルは類似していた（第 2.7.4.2.1.1.2 項）。IGBI 試験及び IGBC 試験の結果による製剤ブリッジングから、治験用製剤で実施した臨床試験のデータを市販用製剤のデータと同様に扱うことが可能と考えられた。

2.7.1.1.2　製剤開発の概観

2.7.1.1.2.1　LY900018 点鼻粉末剤

本剤は、合成グルカゴン、[redacted]剤／[redacted]剤である DPC、[redacted]剤／[redacted]剤である β-CD を含有する製剤である。

グルカゴンは肝臓のグリコーゲンのグルコースへの分解を促進し、血糖値を上昇させる。グルカゴンは、29 個のアミノ酸残基からなる分子量 3483 の単鎖ポリペプチドである（分子式は $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$）。グルカゴンの構造式を図 2.7.1.1-1 に示す。

本剤に使用されるグルカゴンは合成品であり、ヒトグルカゴンと同一のアミノ酸配列を有する。

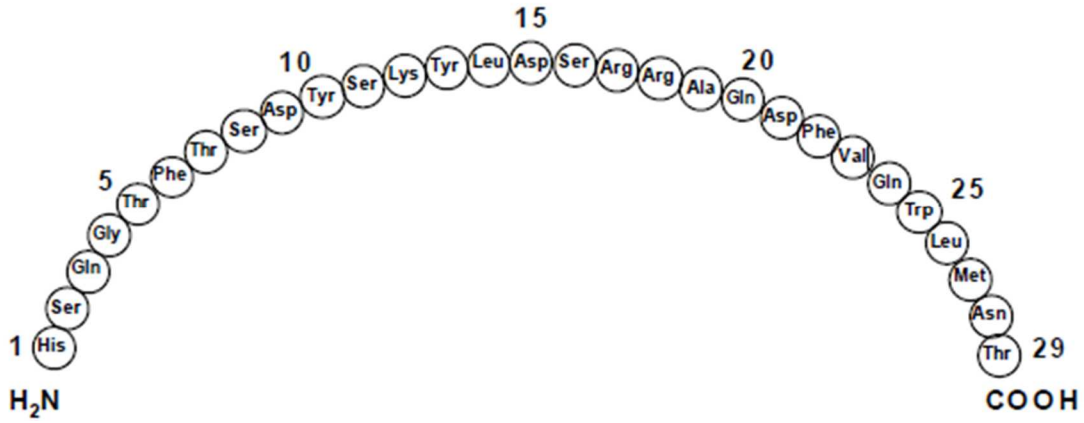


図 2.7.1.1-1　グルカゴンの構造式

本剤の製剤開発の詳細は第 3.2.P.2.2 項に示す。

治験用製剤の点鼻容器と市販用製剤の点鼻容器の機能は同等である。臨床試験で用いた点鼻容器の概要及び変更の詳細は第 3.2.P.2.4 項に示す。

2.7.1.1.2.2　治験薬

本剤は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り、点鼻容器から鼻腔に投与され、患者本人が吸入や深呼吸を行う必要がなく、薬剤が鼻粘膜から吸収される。

臨床試験で使用された製剤は、すべてグルカゴン、DPC 及び β-CD を含有する同一の製剤処方であった。市販用製剤及び治験用製剤の詳細については第 3.2.P.2.2 項に示す。

臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の方法と根拠

添加物の選定、添加物の量及び薬剤含有量の検討を含む本剤の開発は、公表論文、並びに動物モデルを用いた製剤開発のための実験結果に基づいて行った。製造プロセスの開発についても公表論文及び実験結果に基づいて行った。

市販用製剤と治験用製剤の製剤ブリッジングは、通常の生物学的同等性試験ではなく、理化学試験による同等性／同質性の評価及び製剤ブリッジングのための IGBI 試験で評価した（第 2.7.1.1.1 項）。

すべての臨床試験において、同一の製剤処方の製剤が使用されており、市販用製剤も同一の製剤処方である。理化学試験データは、治験用製剤と製造施設における市販用製剤の同等性／同質性を示すものであった。

さらに、成人 T1D 患者を対象とした市販用製剤の NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与の有効性の比較を目的とした検証試験（IGBI 試験）の臨床データを用いて、治験用製剤との製剤ブリッジングを行い、理化学試験による同等性／同質性の結果を補完した。

IGBI 試験は、治験用製剤を用いて実施した第 III 相 IGBC 試験と同一の試験デザインで実施しており、両試験で対照薬（IMG 1 mg 投与）及び主要評価指標（治療成功割合）は同じであった（第 2.7.3.1.2 項）。試験結果の indirect comparison により、IGBI 試験で使用された市販用製剤と IGBC 試験で使用された治験用製剤の同等性／同質性が臨床的に確認された（第 2.7.3.3.2.2 項）。

2.7.1.1.4　分析法の概観

臨床試験 9 試験においてグルカゴン濃度測定用の血液試料を採取した。グルカゴン濃度の測定には 3 つの異なる分析法を使用した。

初期の臨床試験では、バリデーション済の酵素免疫測定（ELISA）法で血清中グルカゴン濃度を測定した［[redacted]社（カナダ）］。その後の臨床試験では、グルカゴン濃度測定用の市販キットによる放射免疫測定（RIA）法で血漿中グルカゴン濃度を測定した［[redacted]、[redacted]（米国）］。リリー社が実施した試験（IGBI 試験及び IGBJ 試験）では、バリデーション済の液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で血漿中グルカゴン濃度を測定した［[redacted]社（カナダ）］。

各臨床試験で使用したグルカゴン濃度分析法を表 2.7.1.1-2 に示す。また、臨床試験における定量分析の定量範囲、分析間精度及び真度、並びに安定性の要約を表 2.7.1.4-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　各臨床試験で使用したグルカゴン濃度分析法

試験番号	分析法	定量範囲	分析バリデーション報告書
IGBD	ELISA	100 to 2000 pg/mL	S0129
IGBA			
IGBB	RIA	20 to 400 pg/mL	365
IGBE			
IGBC			
IGBG			
IGBH			
IGBI	LC/MS/MS	10 to 500 pg/mL	GUO-V4-519
IGBJ			

略語: ELISA = 酵素免疫測定; LC/MS/MS = 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析; RIA = 放射免疫測定

2.7.1.1.4.1　グルカゴン濃度測定法

2.7.1.1.4.1.1　酵素免疫測定（ELISA）法

ELISA による定量分析法は、ヒト血清試料中のグルカゴン濃度測定用に考案された方法であり、開発初期の 2 試験［I8R-MC-IGBA 試験（IGBA 試験）及び I8R-MC-IGBD 試験（IGBD 試験）］で使用した（表 2.7.1.1-2）。

ELISA による血清中グルカゴン濃度分析法の詳細は第 2.7.1.4.2.1 項に示す。

本分析法の定量下限（LLOQ）及び定量上限（ULOQ）は、それぞれ 100 pg/mL 及び 2000 pg/mL であった。バリデーション時の分析間真度［相対誤差（RE）%］は−1.9～6.5%、分析間精度［変動係数（CV）%］は 8.6～17.7%であった。検量線範囲内の品質管理（QC）試料の分析は、実試料の分析バッチごとに実施した。ULOQ を超えるグルカゴン濃度の血清試料は、希釈倍率 1:800 までの希釈を行い測定した。ヒト血清中のグルカゴンは、約−80°C で 64 日間の安定性が確認されている（表 2.7.1.4-2）。IGBD 試験において、定量値の再現性確認のための再分析（ISR）を実施した。ISR の結果は、76%が適合であり、本分析法が ISR の適合基準に適合した生体試料分析法であることを示すものであった。

2.7.1.1.4.1.2　放射免疫測定（RIA）法

I8R-MC-IGBE 試験（IGBE 試験）では、当初は ELISA 法を使用していたが、グルカゴン濃度の定量下限が 100 pg/mL であり、定量感度が十分ではなかった。このため、新たな測定施設において、より高感度の定量範囲及び検出限界を有する RIA によるグルカゴン濃度の分析法に変更することとした。RIA 法による血漿中グルカゴン濃度分析は、5 試験［I8R-MC-IGBB 試験（IGBB 試験）、IGBE 試験、IGBC 試験、I8R-MC-IGBG 試験（IGBG 試験）及び I8R-MC-IGBH 試験（IGBH 試験）］で使用した（表 2.7.1.1-2）。

RIA 法キットはグルカゴン濃度測定に適合した分析キットであったが、高分子化合物に関する生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイダンス／ガイドライン（[FDA 2001]; [EMA 2011]; [MHLW 2014]）に従った完全なバリデーションが実施されていない。分析法の適格性については、精度、希釈直線性及び安定性の評価を行ったが、特異性又は選択性の検討、分析間真度の評価は行われていなかった。LLOQ 及び ULOQ はガイダンス／ガイドライン及び業界の

標準的方法に基づくバリデーションが行われていなかった。QC 試料は 2 濃度のみであり、QC 試料は検量線範囲全体を網羅したものではかなった。分析法の適格性評価時の測定及びその後の実試料の測定において、検量線の RE%の許容基準が設定されていなかった。

RIA 法による血漿中グルカゴン濃度分析法の詳細は第 2.7.1.4.2.2 項に示す。

RIA 法による分析は、ヒト血漿中のグルカゴン定量用に設計された市販キットを用いて行った。検量線範囲は 25～400 pg/mL、感度は検量線 0 pg/mL のグルカゴン濃度の平均値と 2×標準偏差の和（ブランクの平均値＋2σ）から 20 pg/mL に設定された。適格性確認用試料の分析間真度（理論値の%）の評価は行われていなかった。適格性確認用試料の分析間精度（CV%）は 3.1～3.4%であった。ULOQ を超えるグルカゴン濃度の血漿試料は希釈倍率 1:64 までの希釈を行い測定した。ヒト血漿中のグルカゴンは、約−80°C で 3 年間の安定性が確認されている（表 2.7.1.4-2）。RIA 法によるグルカゴン濃度分析の ISR は実施されていない。

2.7.1.1.4.1.3　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法

IGBI 試験及び IGBJ 試験の 2 試験では、フルバリデーションが実施された LC/MS/MS 法を用いてヒト血漿試料中のグルカゴン濃度を分析した（表 2.7.1.1-2）。

LC/MS/MS 法による血漿中グルカゴン濃度分析の詳細は第 2.7.1.4.2.3 項に示す。

LC/MS/MS 法によるグルカゴン濃度分析では、96 ウェルプレート型の固相抽出カラムでヒト血漿からグルカゴンを固相抽出し、内部標準物質として desThr7-Glucagon を用いた。グルカゴンと内部標準物質は、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）／タンデム質量分析（MS/MS）を用いて同定及び定量した。検量線範囲は 10～500 pg/mL であった。グルカゴン濃度は、ピーク面積の比を用い、検量線は、加重（1/x）直線回帰を組み込んだ最小二乗回帰分析で算出した。LLOQ は 10 pg/mL、バリデーション時の分析間真度（RE%）は−1.7～2.4%、バリデーション時の分析間精度（CV%）は 3.7～6.2%であった。検量線範囲内の QC 試料の分析は、実試料の分析バッチごとに実施した。ULOQ（500 pg/mL）を超えるグルカゴン濃度の血漿試料は、希釈倍率 1:100 までの希釈を行い測定した。

ヒト血漿中のグルカゴンは、約−80°C で 504 日間の安定性が確認されている（表 2.7.1.4-2）。

IGBI 試験において、ISR を実施した。ISR の結果は、95.2%が適合であり、本分析法が ISR の適合基準に適合した生体試料測定法であることが示された。

2.7.1.1.4.1.4　分析法の比較

3 つのグルカゴン濃度分析法のクロスバリデーションは実施していない。RIA 法キットはグルカゴン濃度測定用の分析キットであるが、先述した分析法のバリデーションに関するガイドラインに従った完全なバリデーションが実施されていない。このため、RIA 法による分析と ELISA 法又は LC/MS/MS 法による分析のクロスバリデーションは適切ではないと考えられた。また、各分析法には試料マトリックス（血清と血漿）や定量範囲に大きな差異があり、共通の試料を用いて回収率を直接比較することはできないと考えられた。RIA 法の検量線範囲は 25～400 pg/mL であり、分析感度はブランク試料のグルカゴン濃度の平均値と 2×標準偏差の和（ブランクの平均値＋2σ）から 20 pg/mL と設定された。RIA 法の血漿試料には、安定化剤としてアプロチニンとエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を添加した。ELISA 法の試料マトリックスは血清であり、バ

リデートされた定量範囲は 100～2000 pg/mL であった。また、LC/MS/MS 法の試料マトリックスには、[redacted]真空採血管で採取された血漿を用い、バリデートされた定量範囲は 10～500 pg/mL であった。IGBI 試験及び IGBJ 試験のグルカゴン濃度測定用試料は、フルバリデーションが実施された LC/MS/MS 法を用いて分析されている。本剤の臨床開発で使用された生体試料分析法のクロスバリデーションは実施していないが、すべての臨床試験において測定されたグルコース濃度は有効性を示すものであり、臨床開発中の PK 評価を支持している。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

市販用製剤と治験用製剤の製剤ブリッジングに用いた IGBI 試験及び IGBC 試験における PK 及び PD の結果の詳細は、第 2.7.2.2.1.1 項に示す。また、これら試験の有効性の試験間比較は第 2.7.3.3.2.2 項に示す。

本剤の市販用製剤を日本人 T1D 患者及び T2D 患者に投与した IGBJ 試験における PK 及び PD の結果の詳細は、第 2.7.2.2.1.1 項に示す。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の有効成分である合成グルカゴンのアミノ酸配列は、内因性グルカゴンや市販のグルカゴン注射剤で用いられている遺伝子組換えヒトグルカゴンと同一であり、その薬理作用に差はないと考えられる。

市販用製剤と治験用製剤の理化学試験による同等性／同質性の評価を補完するための製剤ブリッジング試験として IGBI 試験を実施した。IGBI 試験及び IGBC 試験での治療成功割合を用いた indirect comparison による比較結果は、理化学試験による製剤間の同等性／同質性の評価を補完するものであった。これらのことから、本剤の市販用製剤と治験用製剤は同等／同質であり、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られた。

2.7.1.3.1　市販用製剤と治験用製剤の比較

市販用製剤と治験用製剤の同等性／同質性を評価する製剤ブリッジングを目的として IGBI 試験を実施し、IGBI 試験及び IGBC 試験での治療成功割合を用いた indirect comparison による比較を行った。IGBI 試験の結果、NG 3 mg 投与の治療成功割合は 100%であり、IMG 1 mg 投与と同じであった。また、indirect comparison による IGBC 試験との比較の結果、本剤の市販用製剤と治験用製剤は臨床的に同等／同質であることが示された。IGBI 試験と IGBC 試験のグルカゴンの PK プロファイルを比較した結果、IMG 1 mg 投与に対する NG 3 mg 投与の AUC(0-t_{last})の比は、市販用製剤と治験用製剤で同程度であったが、C_{max} の比は、市販用製剤で治験用製剤と比べて高値を示した（第 2.7.2.3.2 項）。しかし、製剤間でみられた C_{max} の差は、本剤の有効性及び安全性に臨床的に重要な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）。

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ために、段階的に変更された。初期の製造工程では、[redacted]による[redacted]及び[redacted]、点鼻容器への製剤粉末の充填、並びに点鼻容器の組み立てを行っていた。製造工程を市販スケールとするにあたり、プロセスのモニター及び管理能力を強化した大規模な製造設備を使用するため、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、製剤粉末の充填、及び点鼻容器の組み立ての機器による[redacted]を含む、製造工程の変更を行った。

臨床試験で使用された点鼻容器は、製造性及び容器組立における頑健性の向上を目的とした外観の軽微な変更を除いて、治験用製剤と市販用製剤で同等であった。臨床開発中の製造工程変更に伴う同等性／同質性評価のための包括的な試験を実施した（第 3.2.P.2.3.7 項）。

市販用製剤と治験用製剤の比較において、複数の物理的性質を指標とした。評価した物理的性質は、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）による[redacted]及び[redacted]であった。これらの物理的性質は、製剤粉末及び点鼻容器から噴霧された製剤粉末の評価に用いた。

- 製剤粉末 :[redacted]のデータから、IGBC 試験及び IGBB 試験（外国第 III 相試験）で用いた治験用製剤と IGBI 試験（製剤ブリッジング試験）で用いた市販用製剤の製剤粉末の[redacted]は同様であることが示された。この結果は、治験用製剤及び市販用製剤の製剤粉末が同等で主に[redacted]であることを示している。
- 点鼻容器から噴霧された製剤粉末 :[redacted]を[redacted]で評価した。[redacted]の評価結果から、開発初期に実施した臨床試験（IGBC 試験など）で使用した製剤粉末（[redacted]で点鼻容器へ充填）には、市販スケールで充填した製剤粉末とは異なる[redacted]が含まれている可能性が示された。市販スケールの[redacted]された[redacted]プロセスでは、製剤粉末の[redacted]及び[redacted]の制御が行われた。

また、開発初期の治験用製剤のバッチでは粒子径分布が主に単峰性であった。その後の臨床試験［IGBG 試験、I8R-MC-B001 試験（B001 試験）、I8R-MC-B002 試験（B002 試験）］で使用された治験用製剤では、製剤粉末の[redacted]の[redacted]を管理するためのプロセス変更を行った。プロセス変更後の治験用製剤及び IGBI 試験で用いた市販用製剤のバッチでは、粒子径分布は[redacted]を示した。粒子径分布の様相（単峰性と[redacted]）は変化したが、治験用製剤及び市販用製剤の製造プロセスを通して、粒子径の分布範囲は同等であった。市販用製剤の製造工程では、粒子径の分布の上限及び下限の範囲を管理している。

IGBI 試験及び IGBC 試験で使用された製剤については、製剤粉末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などの総合的な評価から同等性／同質性が確認された。この結果は、[redacted]された市販用製剤の製造工程において、治験用製剤と同等／同質な物理化学的性質、[redacted]、安定性、分解機構の粉末剤が製造され、同等／同質な性能を有する製剤が生産されることを示すものである。

一方、IGBI 試験と IGBC 試験との間に認められた PK プロファイル（C_{max}）の差には、上述の[redacted]の違いが関与している可能性がある。しかしながら、IGBI 試験の有効性及び安全性の結果は、市販用製剤の安全性及び有効性を裏付けるものであり、IGBC 試験の結果と同様であった（第 2.7.3.3.2.2 項、第 2.7.4.2.1.1 項）。

日本人患者を対象とした第 III 相試験である IGBJ 試験は、IGBI 試験で用いたものと同じ市販用製剤を用いて実施した（表 2.7.1.4-1）。

市販用製剤の製造工程管理により、IGBI 試験及び IGBJ 試験で使用した市販用製剤と同じ品質特性の製品を供給できることが保証される。

【参考文献】

[EMA 2011] European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. July 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf. Accessed Jan 09, 2019.

[FDA 2001] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. May 2001. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf. Accessed Jan 09, 2019.

[MHLW 2014] 厚生労働省. 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン. 2014 年 4 月 1 日. 薬食審査発 0401 第 1 号. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000206206.pdf. Accessed Jan 09, 2019.

[Novo Nordisk Canada Inc. 2016] Novo Nordisk Canada Inc. GlucaGen HypoKit. Product Monograph. 2016. Available at: http://www.paladin-labs.com/our_products/PM_GlucaGen_EN.pdf. Accessed Jan 09, 2019.

[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 Jan 09, 2019.

[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 Jan 09, 2019.

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 2
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1　成人被験者を対象とした試験 4
2.7.2.2.1.1　検証試験 4
2.7.2.2.1.1.1　IGBJ 試験（国内データ） 4
2.7.2.2.1.1.2　IGBI 試験（外国データ） 7
2.7.2.2.1.1.3　IGBC 試験（外国データ） 10
2.7.2.2.1.2　用量設定試験 14
2.7.2.2.1.2.1　IGBD 試験（外国データ） 14
2.7.2.2.1.2.2　IGBA 試験（外国データ） 17
2.7.2.2.1.2.3　IGBG 試験（外国データ） 20
2.7.2.2.1.3　外因性要因を検討した試験 24
2.7.2.2.1.3.1　IGBE 試験（外国データ） 24
2.7.2.2.2　小児患者を対象とした試験 27
2.7.2.2.2.1　IGBB 試験（外国データ） 27
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.2.3.1　日本人被験者での LY900018 の薬物動態及び薬力学特性 33
2.7.2.3.1.1　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における LY900018 の薬物動態及び薬力学 33
2.7.2.3.1.2　高齢者における LY900018 の薬物動態及び薬力学 37
2.7.2.3.1.3　LY900018 の薬物動態及び薬力学特性の外国試験との比較 41
2.7.2.3.1.4　安全性に対する Cmax 及び AUC の影響 43
2.7.2.3.2　治験用製剤と市販用製剤の薬物動態及び薬力学の比較 47
2.7.2.3.3　母集団解析 52
2.7.2.3.3.1　薬物動態 52
2.7.2.3.3.2　曝露量―反応関係 55
2.7.2.3.4　用量設定根拠 57
2.7.2.3.4.1　外国試験での用量選択 57
2.7.2.3.4.1.1　用量－反応モデル（外国データの併合解析） 57
2.7.2.3.4.1.2　成人糖尿病患者への用量設定（外国データ） 58
2.7.2.3.4.2　日本人成人糖尿病患者への用量設定 60
2.7.2.3.4.3　日本人小児糖尿病患者への用量設定 60
2.7.2.3.4.3.1　日本人小児及び青年患者での曝露量及びグルコース反応の予測 61
2.7.2.3.4.3.2　日本人小児糖尿病患者のシミュレーション結果を踏まえた安全性の検討 63
2.7.2.3.5　免疫原性 76
2.7.2.4　特別な試験 77
2.7.2.4.1　免疫原性 77
2.7.2.4.1.1　抗薬物抗体の分析法 77
2.7.2.4.1.2　臨床評価の方法 79
2.7.2.4.1.2.1　免疫原性評価を行った臨床試験 79
2.7.2.4.1.2.2　免疫原性評価に関する定義 81
2.7.2.4.1.2.3　解析データセット及び解析方法 82
2.7.2.4.1.3　免疫原性の結果 82
2.7.2.4.1.3.1　薬物動態及び薬力学に対する免疫原性の影響 85
2.7.2.4.1.3.2　有効性に対する免疫原性の影響 85
2.7.2.4.1.3.3　安全性に対する免疫原性の影響 85
2.7.2.4.1.3.4　投与前に認められた抗グルカゴン抗体の影響 85

2.7.2.4.1.4　免疫原性の結論 86
2.7.2.4.1.4.1　重症低血糖患者に対する臨床ベネフィット及びリスクに対する免疫原性の影響 86

2.7.2　臨床薬理試験

略語及び定義一覧

ACE	Affinity Capture Elution
ADA	抗グルカゴン抗体（anti-drug antibody）
AUC	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積［area under the plasma (or serum) concentration curve］
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］
BG_{max}	最高血漿中グルコース濃度（maximum observed blood glucose concentration）
CL	クリアランス（clearance）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent 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）
ECL	電気化学発光（electrochemiluminescent）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
E_{max}	最大反応（maximal response）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
IMG	グルカゴン筋肉内投与（intramuscular glucagon）
Ka	吸収速度定数（absorption rate constant）
LY900018	合成グルカゴン（synthetic glucagon）
NG	LY900018 経鼻投与（nasal glucagon）
NAb	中和抗体（neutralizing anti-drug antibody）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
SCG	グルカゴン皮下投与（subcutaneous glucagon）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries）
T_{BGmax}	最高血漿中グルコース濃度到達時間（time to maximum observed blood glucose concentration）
TE-ADA	治験薬投与後の抗グルカゴン抗体（treatment-emergent ADA）
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to maximum drug concentration）
$t_{1/2}$	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）
V/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution）

2.7.2.1 背景及び概観

LY900018 点鼻粉末剤（以下、本剤）は、成人及び小児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。

グルカゴンは、回復に第三者の援助を必要とする低血糖時の救急処置で使用されるポリペプチドホルモンである（Frier 2014）。現在、日本では、低血糖時の救急処置に対してグルカゴン注射剤（静脈内投与又は筋肉内投与）が承認されている（[ノボ ノルディスク 2016]; [ILS 2016]; [富士製薬工業 2015]）。グルカゴンは溶液中で不安定であるため（Onoue et al. 2006）、市販のグルカゴン注射剤（凍結乾燥製剤）は、使用時に注射用水による調製が必要である。介護者がグルカゴン注射剤の調製又は投与ができないと救急処置が遅延する、又は救急処置ができない可能性がある。海外では、注射剤の調製を簡便にするための筋肉内投与用グルカゴン注射剤キットも市販されているが（[Eli Lilly and Company 2018]; [Novo Nordisk Inc. 2018]）、使用に関するトレーニングを受けていない介護者や知人では、グルカゴンの調製や投与が困難である（Yale et al. 2017）。また、日本でのグルカゴン注射剤の筋肉内投与は、調製及び投与のトレーニングを受けている介護者にとっても容易でないことが示されている（[イーライリリー 20[redacted]]; Aranishi et al. 2019）。早期の低血糖治療ができなかった場合、昏睡、痙攣発作や脳卒中をきたすリスクが高まる可能性がある（Graveling and Frier 2009）。

グルカゴン注射剤の調製に関する煩雑さ、投与の困難さを解消するため、他の投与経路によるグルカゴン投与の可能性が検討された。ペプチドホルモンの経口投与は、消化分解により不活性化されるため、製剤化にほとんど成功していない。一方、健康成人にグルカゴンを経鼻投与したときに、血液中にグルカゴンが検出され、血液中グルコース濃度が上昇したと報告されており（Pontiroli et al. 1989）、経鼻投与は、注射剤に代わる合理的な投与経路となると考えられた。したがって、安定かつ有効であり、鼻からの投与が容易なグルカゴン製剤の臨床開発を進めてきた。

経鼻投与したグルカゴンが循環血液中に吸収された後の全身分布及び消失は、同じアミノ酸配列（第 2.7.1.1.2.1 項）を有するグルカゴン注射剤を筋肉内投与又は静脈内投与したときと同じと考えられる。グルカゴン注射剤では、グルカゴンは肝臓、腎臓及び血液中で分解されることが示されている（[Eli Lilly Canada Inc. 2012]; [Novo Nordisk Canada Inc. 2016]）。

本剤の臨床開発では、LY900018 の 0.5～6 mg を経鼻投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）特性を評価した。これらの PK 及び PD データ、並びに安全性及び忍容性プロファイルの結果から、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。なお、臨床試験では、対照薬及び参照薬に市販のグルカゴン注射剤を用いた。

本剤の臨床薬理学的検討には、成人 1 型糖尿病（T1D）及び 2 型糖尿病（T2D）患者を対象とした国内第 III 相試験である I8R-JE-IGBJ 試験（IGBJ 試験）及び外国第 III 相試験である I8R-MC-IGBC 試験（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 I8R-MC-IGBI 試験（IGBI 試験）を含む 8 試験から得られた PK 及び PD データを用いた（表 2.7.2.1-1）。また、4 試験［IGBJ 試験、I8R-MC-IGBF 試験（IGBF 試験）、I8R-

MC-IGBG 試験（IGBG 試験）及び I8R-MC-B002 試験（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（第 2.7.2.4.1 項）。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（第 2.7.1.1 項）。

本項では、LY900018 経鼻投与の用量設定根拠、8 試験から得られた重要な PK 及び PD 特性、並びに LY900018 経鼻投与の免疫原性の結果を示す。

表 2.7.2.1-1　LY900018 経鼻投与の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験

試験の種類 （評価・参考） 試験番号	**試験の要約**
成人	
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、IMG 1 mg
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（製剤ブリッジング）；成人 T1D 患者；NG 3 mg、IMG 1 mg
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、IMG 1 mg
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；成人 T1D 患者；NG 1 mg、2 mg 及び 3 mg、SCG 1 mg
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；健康成人被験者；NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg、 SCG 1 mg
外国第 I 相試験 （参考） I8R-MC-IGBE	感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁の有無並びに鼻炎薬の併用が LY900018 経鼻投与の PK 及び PD に与える影響の評価；成人被験者；NG 3 mg
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；成人 T1D 患者及び T2D 患者；NG 3 mg、NG 6 mg（3 mg x 2）
小児	
申請する適応症に関する比較対照試験	
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；小児 T1D 患者；NG 2 mg 及び 3 mg、IMG 0.5 mg 又は 1 mg

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; T1D = 1 型糖尿病; T2D = 2 型糖尿病

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では、LY900018 経鼻投与の申請用量設定に用いた臨床試験の PK 及び PD の結果を要約する。LY900018 投与及びグルカゴン投与の PK は、グルカゴン濃度のベースラインからの変化量を用いて評価した。また、LY900018 投与及びグルカゴン投与の PD は、グルコース濃度及びグルコース濃度のベースラインからの変化量を用いて評価した。

免疫原性評価の結果は、第 2.7.2.4.1 項に示す。

2.7.2.2.1　成人被験者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1　検証試験

2.7.2.2.1.1.1　IGBJ 試験（国内データ）

試験デザイン

IGBJ 試験は、日本人 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。本試験は、日本人成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖時に LY900018　3 mg を経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときの有効性、安全性、PK 及び PD をグルカゴン 1 mg を筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）と比較するための無作為化、非盲検、2 期、2 投与順、単回投与、クロスオーバー試験であった。本試験では、72 例の被験者［T1D 患者 33 例（男性 20 例、女性 13 例）、T2D 患者 39 例（男性 30 例、女性 9 例）］に 1 回以上の治験薬投与を行った。被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 50.2（13.0）歳であった（表 2.7.6.4-1）。被験者を異なる 2 つの投与順のいずれかに無作為に割付け、各投与期（1 期目及び 2 期目）の定められたグルカゴン製剤の投与（NG 3 mg 投与又は IMG 1 mg 投与）を行った。各投与期のグルカゴン製剤の投与前に、インスリン持続静脈内投与による低血糖誘導を行った。血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満となった時点で、インスリン持続投与を終了し、インスリン持続投与終了の約 5 分後にグルカゴンを投与した。各投与期で PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した［投与前（グルカゴン製剤投与直前）、投与後 5、10、15、20、25、30、40、50、60、90、120 及び 240 分］。各被験者には、3～14 日間の休薬期間の後、同じ試験手順で 1 期目とは異なるグルカゴン製剤の投与を行った。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.4 項に、有効性の結果は、第 2.7.3.2.1.1 項に示す。本項では PK 及び PD の結果を要約する。なお、日本人被験者と外国人被験者の有効性、安全性、PK 及び PD を比較できるよう、本試験のデザインは、IGBI 試験（第 2.7.6.5 項）と同様とした。

試験結果

PK：NG 3 mg 投与でグルカゴンは速やかに吸収された（図 2.7.2.2-1）。血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量は、投与後 15 分で最大値［最高血漿中濃度（C_{max}）］に達した。C_{max} は 9520 pg/mL（幾何平均値）であり、0 時間から最終定量可能時点までの AUC［$AUC(0\text{-}t_{last})$］は 4830 pg•hr/mL（幾何平均値）であった（表 2.7.2.2-1）。消失半減期（$t_{1/2}$）は 0.458（0.129 – 1.42）時間［幾何平均値（最小値－最大値）］であった。

PD：NG 3 mg 投与で血漿中グルコース濃度は速やかに、かつ確実に上昇した（図 2.7.2.2-2）。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 113 mg/dL（幾何平

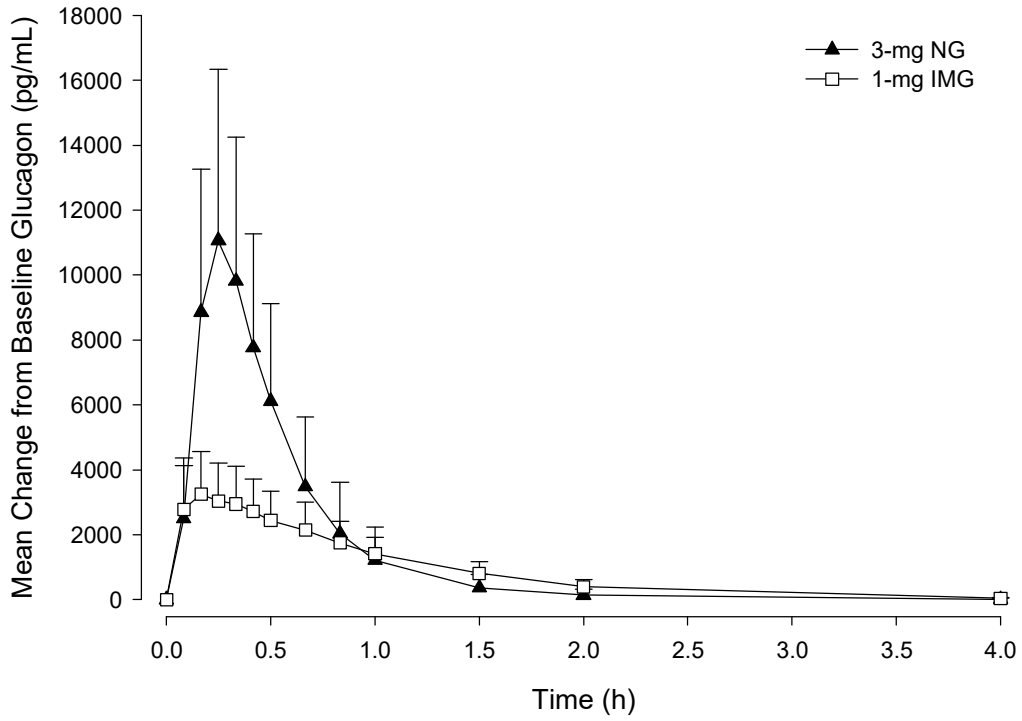
均値）であり、その結果、血漿中グルコース濃度は正常範囲（70 mg/mL 以上）を十分に上回るレベルまで上昇した（表 2.7.2.2-1）。

NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与の比較：NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の血漿中グルカゴン濃度は、いずれも投与後 15 分までにピークに達した後、速やかに低下した［$t_{1/2}$: NG 3 mg 投与 0.458（0.129 – 1.42）時間、IMG 1 mg 投与 0.536（0.241 – 0.90）時間］（図 2.7.2.2-1）。C_{max} 及び AUC(0-t_{last})は IMG 1 mg 投与よりも NG 3 mg 投与の方が高かった［C_{max}: NG 3 mg 投与 9520 pg/mL、IMG 1 mg 投与 3290 pg/mL; AUC(0-t_{last}): NG 3 mg 投与 4830 pg•hr/mL、IMG 1 mg 投与 3240 pg•hr/mL］（表 2.7.2.2-1）。IMG 1 mg 投与と比較して、NG 3 mg 投与のグルカゴンの吸収開始に明らかな遅れはみられなかった。

NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与で投与後 60 分までの血漿中グルコース濃度の上昇は同様であった。その後、IMG 1 mg 投与では、投与後 90 分まで血漿中グルコース濃度が上昇し続けたのに対して、NG 3 mg 投与では、血漿中グルコース濃度の上昇は投与後 60 分までにプラトーに達した（図 2.7.2.2-2）。

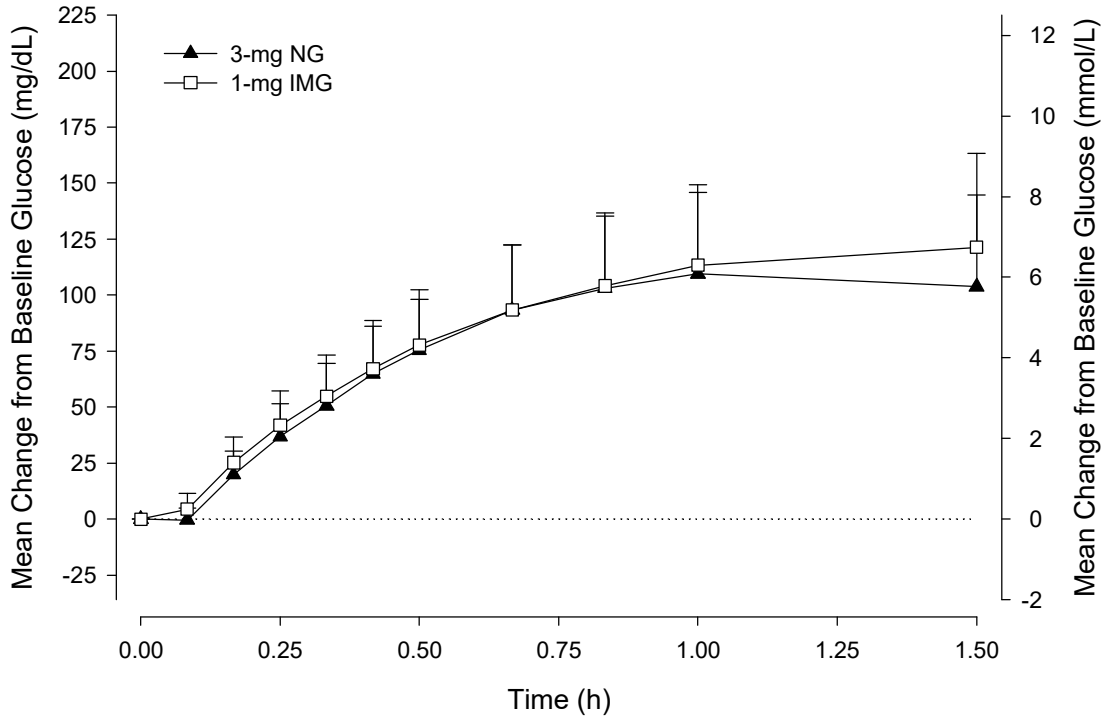
結論

NG 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。また、主要評価項目である治療成功割合を指標として、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証され（第 2.7.3.2.1.1 項）、NG 3 mg 投与（市販用製剤）は成人患者の用量として適切であることが確認された。



Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-1　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBJ 試験）



Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-2　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBJ 試験）

表 2.7.2.2-1 ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBJ 試験）

	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Glucose (PD) Parameters		
Treatment (N_{PK}/N_{PD})	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)
3 mg NG (71/71)	9520 [103]	4830 [89]	0.25 (0.17, 0.67)	165 [22]	113 [32]	1.00 (0.50, 4.02)
1 mg IMG (68/70)	3290 [37]	3240 [32]	0.17 (0.08, 0.67)	171 [23]	119 [33]	1.50 (0.67, 4.00)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

2.7.2.2.1.1.2 IGBI 試験（外国データ）

試験デザイン

IGBI 試験は、本剤の市販用製剤での有効性の検証及び本剤の市販用製剤と治験用製剤の製剤ブリッジングを目的として実施した。本試験は、成人 T1D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖時に LY900018 3 mg を経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときの有効性、安全性、PK 及び PD をグルカゴン 1 mg を筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）と比較するための無作為化、非盲検、2 剤、2 投与順、単回投与、クロスオーバー試験であった。本試験には T1D 患者 70 例（男性 43 例、女性 27 例）が組み入れられた。被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 41.7（12.7）歳であった（表 2.7.6.5-1）。

市販予定製剤と治験用製剤の同等性／同質性の確認を治療効果の indirect comparison によって比較できるよう、本試験のデザインは、治験用製剤を用いた IGBC 試験と同様とした（第 2.7.3.1.3.2 項）。

被験者を異なる 2 つの投与順のいずれかに無作為に割付け、各投与期（1 期目及び 2 期目）に定められたグルカゴン製剤の投与（NG 3 mg 投与又は IMG 1 mg 投与）を行った。各投与期のグルカゴン製剤の投与前に、インスリン持続静脈内投与による低血糖誘導を行った。血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満となった時点で、インスリン持続投与を終了し、インスリン持続投与終了の約 5 分後にグルカゴンを投与した。各投与期で PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した［投与前（グルカゴン製剤投与直前）、投与後 5、10、15、20、25、30、40、50、60 及び 90 分］。また、PK 評価用試料は、これらの時点に加えて、投与後 120 及び 240 分にも採取した。各被験者には、1～7 日間の休薬期間の後、同じ試験手順で 1 期目とは異なるグルカゴン製剤の投与を行った。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.5 項に、有効性の結果は、第 2.7.3.2.1.2 項に示す。本項では PK 及び PD の結果を要約する。

試験結果

PK：NG 3 mg 投与でグルカゴンは速やかに吸収された（図 2.7.2.2-3）。血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量は、投与後 15 分で C_{max} に達した。C_{max} は 6130 pg/mL（幾何平均値）であり、AUC(0-t_{last})は 2740 pg•hr/mL（幾何平均値）であった（表 2.7.2.2-2）。

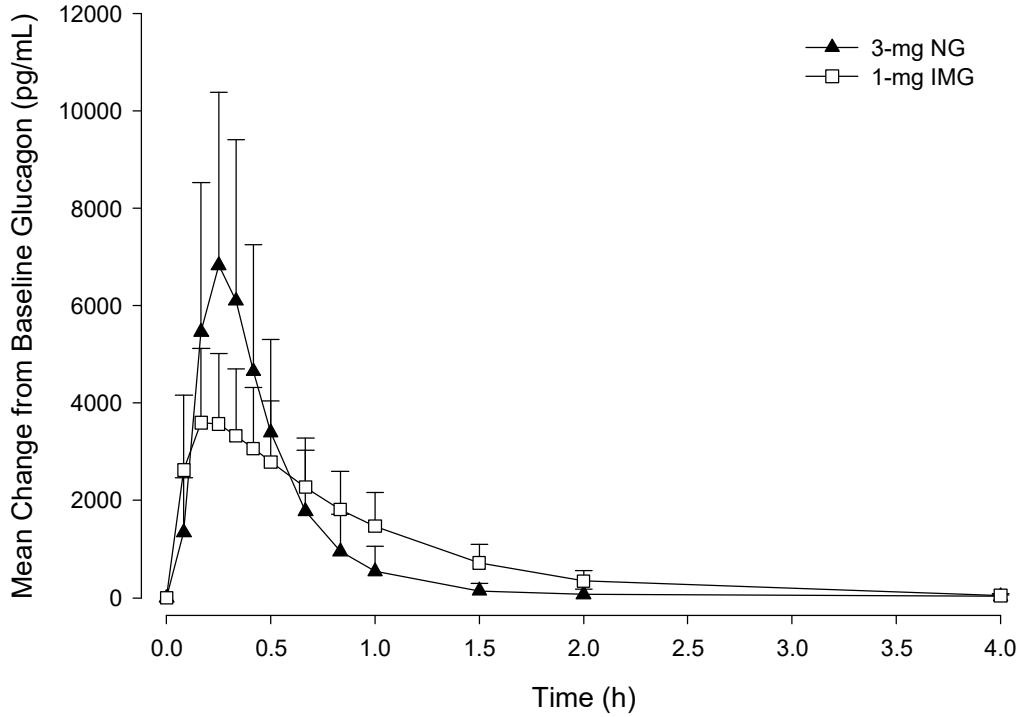
PD：NG 3 mg 投与で血漿中グルコース濃度は速やかに、かつ確実に上昇した（図 2.7.2.2-4）。ΔBG_{max} は 132 mg/dL（幾何平均値）であり、この結果、血漿中グルコース濃度は正常範囲（70 mg/mL 以上）を十分に上回るレベルまで上昇した（表 2.7.2.2-2）。

NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与の比較：NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の血漿中グルカゴン濃度は、いずれも投与後 15 分までにピークに達した（図 2.7.2.2-3）。C_{max} は IMG 1 mg 投与よりも NG 3 mg 投与の方が高かったが（NG 3 mg 投与：6130 pg/mL、IMG 1 mg 投与：3750 pg/mL）、AUC(0-t_{last})は NG 3 mg 投与の方が低かった（NG 3 mg 投与：2740 pg•hr/mL、IMG 1 mg 投与：3320 pg•hr/mL）（表 2.7.2.2-2）。これらのことから、NG 3 mg 投与の方がより速やかにグルカゴンが消失すると考えられた。IMG 1 mg 投与と比較して、NG 3 mg 投与のグルカゴンの吸収開始に明らかな遅れはみられなかった。

NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与で投与後 40 分までの血漿中グルコース濃度の上昇は同様であった。その後、IMG 1 mg 投与では、投与後 1.5 時間まで血漿中グルコース濃度が上昇し続けたのに対して、NG 3 mg 投与では、血漿中グルコース濃度の上昇は投与後 60 分までにプラトーに達した（図 2.7.2.2-4）。

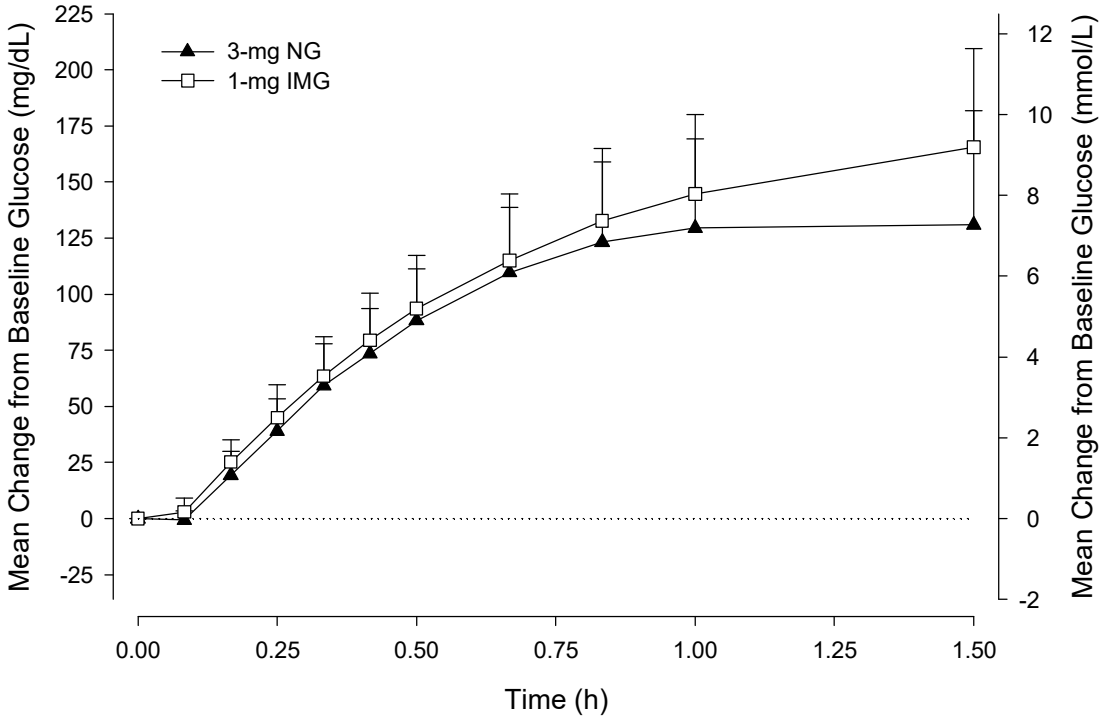
結論

NG 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。また、主要評価項目である治療成功割合を指標として、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証され（第 2.7.3.2.1.2 項）、NG 3 mg 投与（市販用製剤）は成人患者の用量として適切であることが確認された。



Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-3　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBI 試験）



Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-4　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBI 試験）

表 2.7.2.2-2 ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBI 試験）

Treatment (N_{PK}/N_{PD})	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Glucose (PD) Parameters		
	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)
3 mg NG (63/68)	6130 [74]	2740 [68]	0.25 (0.17, 0.50)	192 [24]	132 [36]	1.00 (0.42, 1.50)
1 mg IMG (66/69)	3750 [44]	3320[b] [40]	0.25 (0.08, 0.50)	220 [20]	161 [29]	1.50 (0.83, 1.50)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

[b] N_{pk}=65.

2.7.2.2.1.1.3 IGBC 試験（外国データ）

試験デザイン

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時に LY900018 3 mg を経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときの有効性、安全性、PK 及び PD をグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）と比較するための無作為化、非盲検、2 期、2 投与順、単回投与、クロスオーバー試験であった。なお、本試験では治験用製剤を用いた。本試験には 83 例（男性 34 例、女性 49 例）の被験者が組み入れられた。このうち、T1D 患者は 77 例、T2D 患者は 6 例であった。T1D 患者及び T2D 患者集団の被験者の年齢の平均値（標準偏差）は、それぞれ 32.9（12.3）歳及び 47.8（14.7）歳であった（表 2.7.6.6-1）。

各投与期のグルカゴン製剤の投与前に、インスリン持続静脈内投与による低血糖誘導を行った。血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満となった時点で、インスリン持続投与を終了し、インスリン持続投与終了の約 5 分後にグルカゴン製剤の投与（NG 3 mg 投与又は IMG 1 mg 投与）を行った。各投与期で PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した［投与前（グルカゴン製剤投与直前）、投与後 5、10、15、20、25、30、40、50、60 及び 90 分］。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.6 項に、有効性の結果は、第 2.7.3.2.1.3 項に示す。本項では PK 及び PD の結果を要約する。

試験結果

PK：被験者全体（T1D 患者及び T2D 患者）において、NG 3 mg 投与でグルカゴンは速やかに吸収された（図 2.7.2.2-5）。血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量は、投与後 0.33 時間で C_{max} に達した。C_{max} は 3130 pg/mL（算術平均値）であり、AUC(0-t_{last})は 1940 pg•hr/mL（算術平均値）であった（表 2.7.2.2-3）。

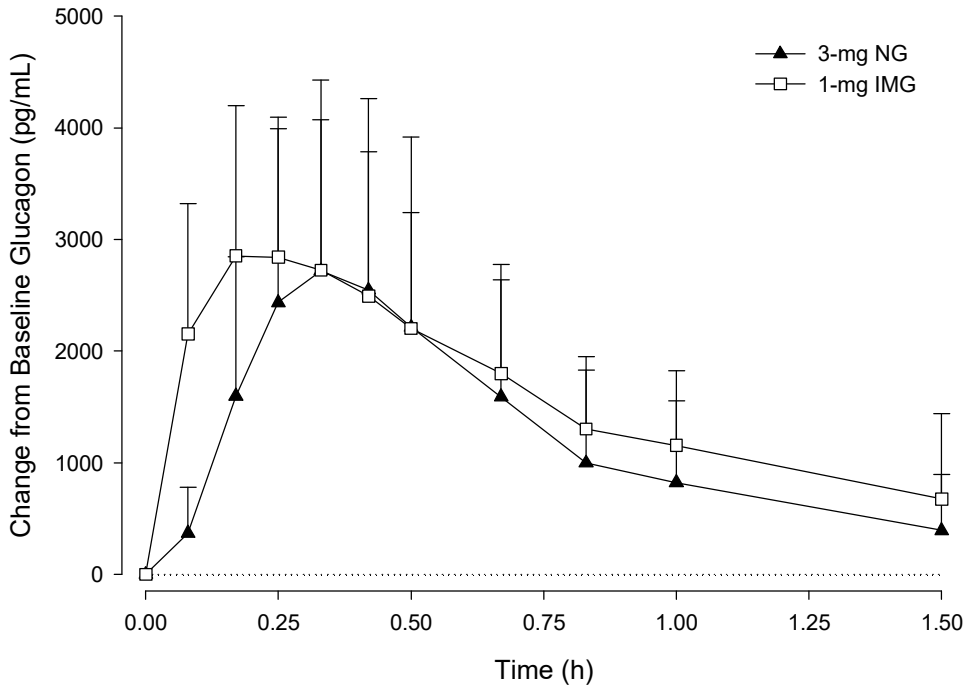
PD：被験者全体（T1D 患者及び T2D 患者）において、NG 3 mg 投与で血漿中グルコース濃度は速やかに、かつ確実に上昇した。ΔBG_{max} は 114 mg/dL（算術平均値）であり、血漿中グルコース濃度は正常範囲（70 mg/mL 以上）を十分に上回るレベルまで上昇した（図 2.7.2.2-6）。T1D 患者及び T2D 患者における ΔBG_{max} は同様であった（図 2.7.2.2-7）

NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与の比較：NG 3 mg 投与時のグルカゴンの C_{max} は、IMG 1 mg 投与時よりも約 10%低かった（表 2.7.2.2-3）。しかし、NG 3 mg 投与後の血漿中グルカゴン濃度は、正常な生理学的濃度を十分に上回っており、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の C_{max} 到達時間（T_{max}）の中央値（それぞれ 0.33 時間及び 0.25 時間）、$t_{1/2}$ の中央値（それぞれ 0.42 時間及び 0.59 時間）は同様であった。IMG 1 mg 投与と比較して、NG 3 mg 投与では投与後のグルカゴンの吸収開始が約 5 分遅かったが、その後の血漿中グルカゴン濃度の上昇速度は、NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与で同様であった（図 2.7.2.2-5）。

NG 3 mg 投与後の ΔBG_{max} は、IMG 1 mg 投与後よりも約 10%低かった。しかし、NG 3 mg 投与後の血漿中グルコース濃度は、正常範囲（70 mg/dL 以上）を十分に上回っていた。

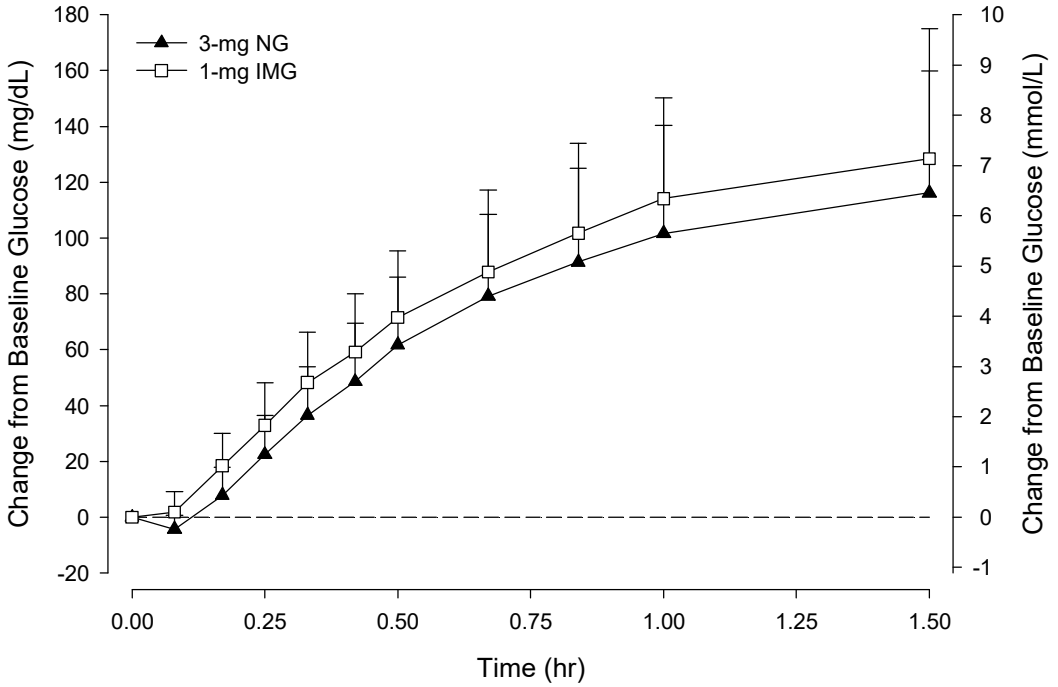
結論

NG 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。また、主要評価項目である治療成功割合を指標として、IMG 1 mg 投与に対する NG 3 mg 投与の非劣性が検証され（第 2.7.3.2.1.3 項）、NG 3 mg は成人患者の用量として適切であることが確認された。



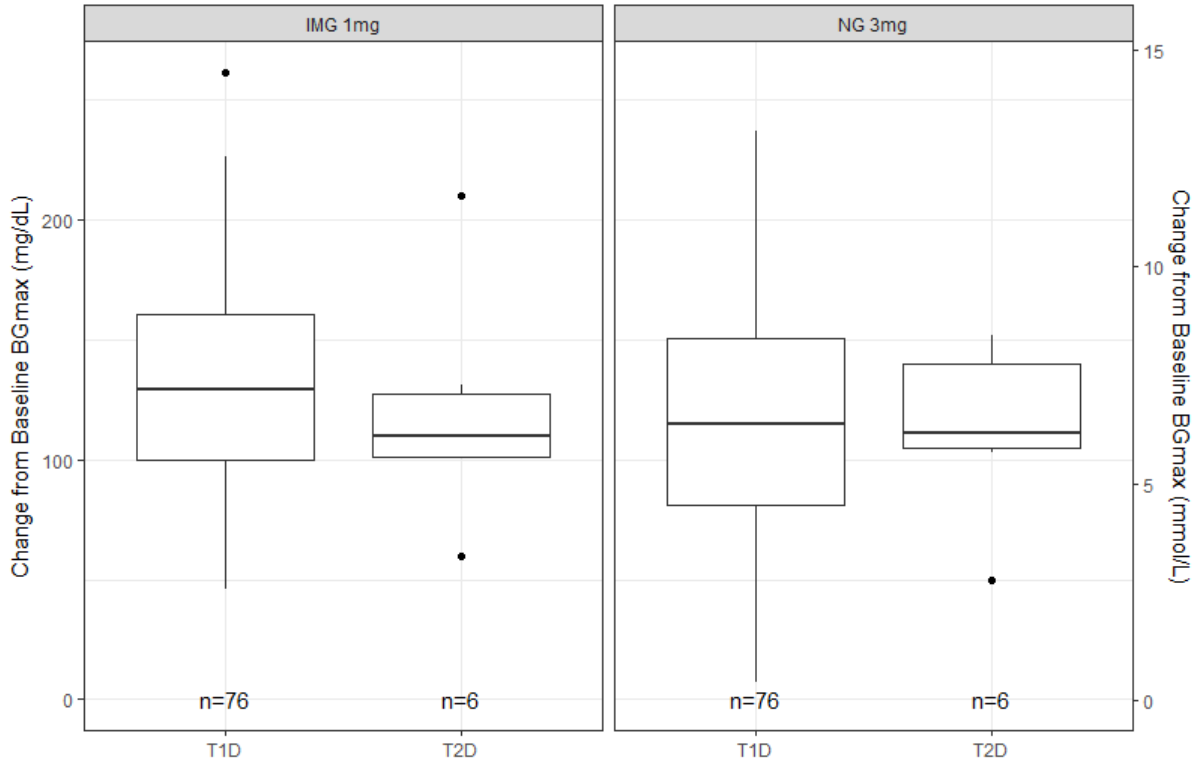
Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon (control); NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-5　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）
（IGBC 試験：1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者全体）



Abbreviations: hr = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.
Note: Excludes data from any samples taken after carbohydrates were consumed following glucagon administration.

図 2.7.2.2-6　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）
（IGBC 試験：1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者全体）



Abbreviations: BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration;
IMG = intramuscular glucagon; n = number of patients in the specified category;
NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
Note: Boxes show median, 25th and 75th percentiles. Whiskers show 1.5 * inter-quartile range. Dots [•] show outliers.

図 2.7.2.2-7　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの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（箱ひげ図：中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル）（IGBC 試験）

表 2.7.2.2-3 ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBC 試験）

Treatment (N_{PK}/N_{PD})	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Glucose (PD) Parameters		
	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg.h/mL)	T_{max}[a] (hours)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)
3 mg NG T1D (75/76)	3030 [66]	1880 [65]	0.33 (0.17, 1.50)	163 [30]	114 [42]	1.50 (0.50, 1.50)
3 mg NG T1D+T2D (80/82)	3130 [63]	1940 [65]	0.33 (0.17, 1.50)	163 [29]	114 [41]	1.50 (0.50, 1.50)
1 mg IMG T1D (75/76)	3550 [49]	2520 [39]	0.25 (0.08, 1.00)	180 [25]	131 [34]	1.50 (0.50, 1.50)
1 mg IMG T1D+T2D (80/82)	3500 [49]	2510 [40]	0.25 (0.08, 1.00)	180 [25]	130 [34]	1.50 (0.50, 1.50)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Arithmetic mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

Note: Excludes data from any samples taken after carbohydrates were consumed following glucagon administration.

2.7.2.2.1.2 用量設定試験

2.7.2.2.1.2.1 IGBD 試験（外国データ）

試験デザイン

IGBD 試験は、健康成人を対象に、3 用量の LY900018 を経鼻投与（それぞれ、NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg 投与）したときの PK 及び PD を、グルカゴン 1 mg 皮下投与（SCG 1 mg 投与）と比較するための無作為化、非盲検、4 投与順、4 期クロスオーバー試験であり、本剤のヒトを対象とした最初の試験であった。本試験では健康成人 16 例（男性 10 例、女性 6 例）を対象とした。被験者の年齢の平均値（標準偏差）は、33（9）歳であった（表 2.7.6.1-2）。

NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg 投与、並びに参照薬の SCG 1 mg 投与の PK 及び PD を評価した。4 期の各投与期に、NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg 並びに SCG 1 mg を空腹時に単回投与した。各投与期の投与の間の休薬期間は 7 日間以上とした。ベースラインの血清中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度を測定するため、各投与期の投与前 30、15 分、及び投与前 5 分以内（投与 0 分時点）に血液試料を採取した。また、各投与期で PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した（投与後 5、10、15、20、30、40、60、90、120、150、180 及び 240 分）。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.1 項に示す。

試験結果

PK：LY900018 を経鼻投与後、グルカゴンは速やかに吸収された。ただし、NG 0.5 mg 投与では、ほとんどの評価時点において、血清中グルカゴン濃度が定量下限未満であったため、PK パ

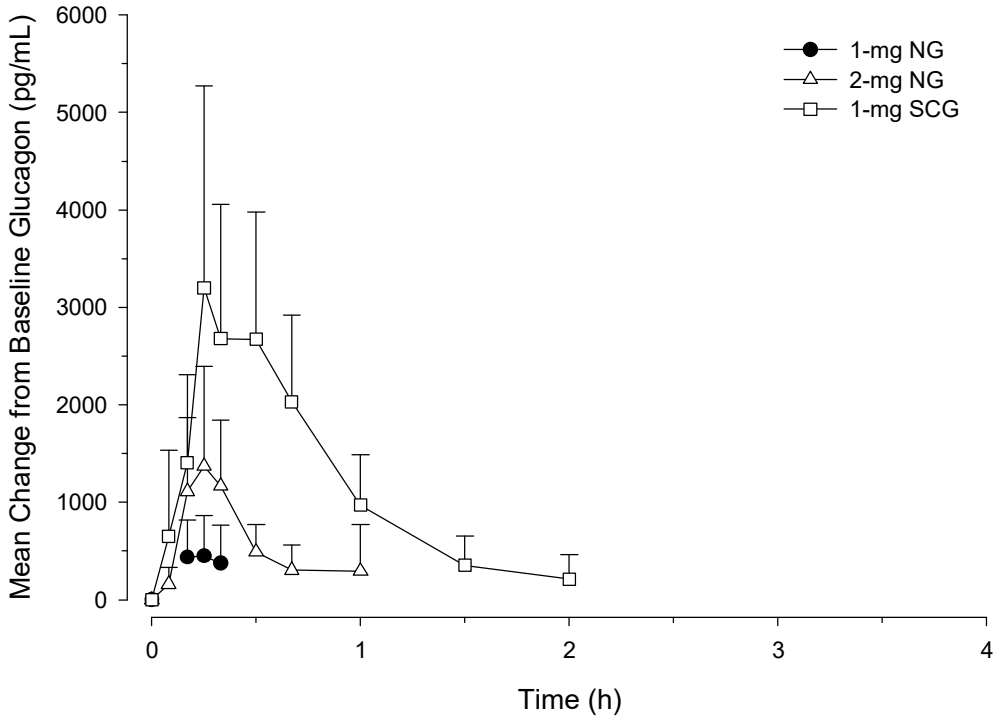
ラメータの記述統計量は算出しなかった。NG 1 mg 投与及び NG 2 mg 投与の T_{max}（中央値）は約 15 分であった。グルカゴンの曝露量は、LY900018 の用量に伴って増加したものの、曝露量の増加は用量に比例したものではなく、NG 2 mg 投与の C_{max} は NG 1 mg 投与の約 3 倍であった（図 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-4）。

PD：検討したすべての用量で LY900018 を経鼻投与後、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇した（図 2.7.2.2-9）。NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg 投与時の ΔBG_{max}（算術平均値）は、それぞれ、14.6、34.6 及び 57.6 mg/dL であり、用量に伴って増加した（表 2.7.2.2-4）。

NG 1 mg 及び 2 mg 投与と SCG 1 mg 投与の比較：NG 1 mg 及び 2 mg 投与の C_{max}［それぞれ 413 及び 1350 pg/mL（算術平均値）］は、SCG 1 mg 投与時（3720 pg/mL）よりも低かった（図 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-4）。しかし、NG 1 mg 及び 2 mg 投与並びに SCG 1 mg 投与の T_{max}（中央値）は同様であった（NG 1 mg 及び NG 2 mg 投与：15 分、SCG 1 mg 投与：約 20 分）。NG 2 mg 投与の ΔBG_{max}（57.6 mg/dL）は、SCG 1 mg 投与（59 mg/dL）と同様であり、最高血漿中グルコース濃度（BG_{max}）到達時間（T_{BGmax}、中央値）も NG 2 mg 投与（0.50 時間）と SCG 1 mg 投与（0.37 時間）で同様であった（図 2.7.2.2-9 及び表 2.7.2.2-4）。

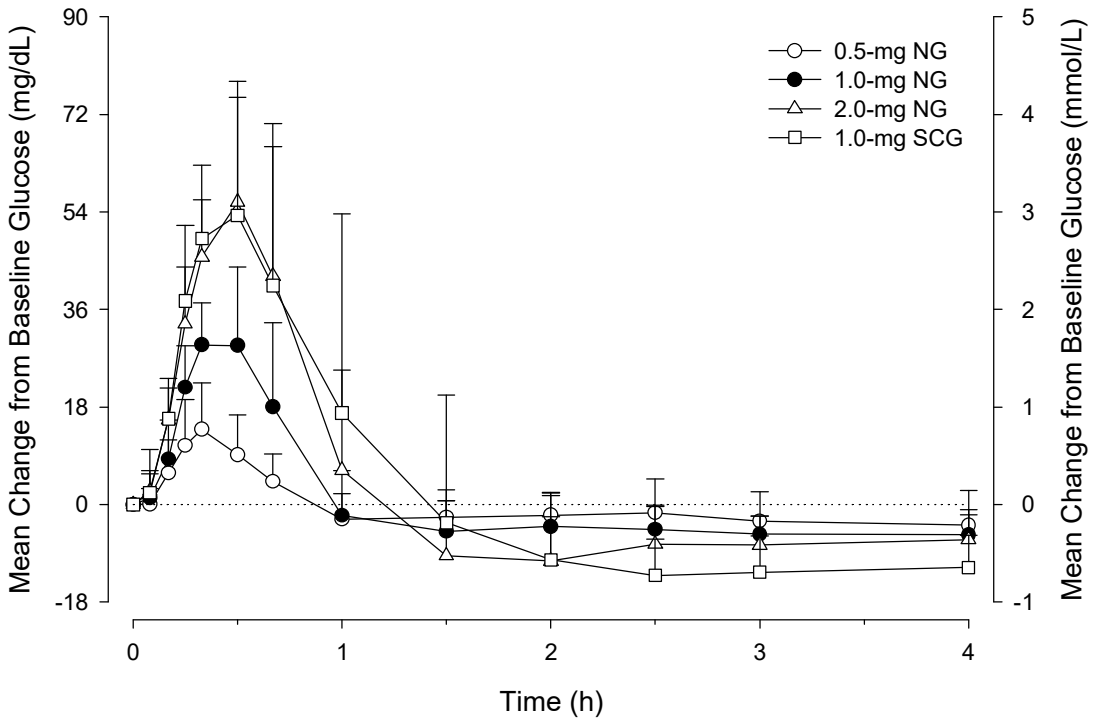
結論

NG 2 mg 投与の ΔBG_{max} は、NG 1 mg 投与よりも高く、SCG 1 mg 投与と同様であった。NG 2 mg 投与と SCG 1 mg 投与の T_{BGmax} は同様であった。



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon.

図 2.7.2.2-8　LY900018 を経鼻投与又はグルカゴンを皮下投与したときの血清中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBD 試験）



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon.

図 2.7.2.2-9　LY900018 を経鼻投与又はグルカゴンを皮下投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBD 試験）

表 2.7.2.2-4　ベースラインからの変化量に基づく血清中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBD 試験）

Treatment (N_{PK}/N_{PD})	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Glucose (PD) Parameters		
	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{las})$_t$[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)
0.5 mg NG (0[b]/15)	NR	NR	NR	106 [9]	14.6 [57]	0.33 (0.17, 0.67)
1 mg NG (7[b] /14)	413 [104]	106 [122]	0.25 (0.17, 0.28)	128 [10]	34.6 [34]	0.36 (0.25, 0.50)
2 mg NG (15/16)	1350 [75]	446 [73]	0.25 (0.17, 0.67)	151 [12]	57.6 [32]	0.50 (0.33, 0.67)
1 mg SCG (15/15)	3720 [54]	2420 [54]	0.33 (0.11, 0.67)	153 [17]	59 [39]	0.37 (0.25, 0.67)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the serum concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; NR = not reportable; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SCG = subcutaneous glucagon; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Arithmetic mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

[b] Glucagon levels were below the lower limit of quantification in all patients who received NG 0.5 mg and 7 patients who received NG 1 mg.

2.7.2.2.1.2.2 IGBA 試験（外国データ）

試験デザイン

IGBA 試験は、成人 T1D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖時に 3 用量の LY900018 を単回経鼻投与（それぞれ NG 1 mg、2 mg 及び 3 mg 投与）したときの PK 及び PD を、グルカゴン 1 mg 単回皮下投与（SCG 1 mg 投与）と比較するための無作為化、3 投与順、非盲検、クロスオーバー試験であった。本試験では、成人 T1D 患者 18 例（男性 13 例、女性 5 例）を対象とした。被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 32（12）歳であった（表 2.7.6.8-2）。

各投与期のグルカゴン製剤の投与前に、インスリン持続静脈内投与による低血糖誘導を行った。血漿中グルコース濃度が 65 mg/dL 以下となった時点で、インスリン持続投与を終了し、インスリン持続投与終了の 5 分以内にグルカゴン製剤を投与した。ベースラインの血清中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度を測定するため、各投与期のグルカゴン製剤の投与前 1 時間以内（血漿中グルコース濃度が約 90 mg/dL に低下した時点）に血液試料を採取した。各投与期で PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した［インスリン持続投与終了直後（グルカゴン製剤の投与前 5 分以内）、投与後 5、10、15、20、30、40、60、90、120、150 及び 180 分］。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.8 項に示す。

試験結果

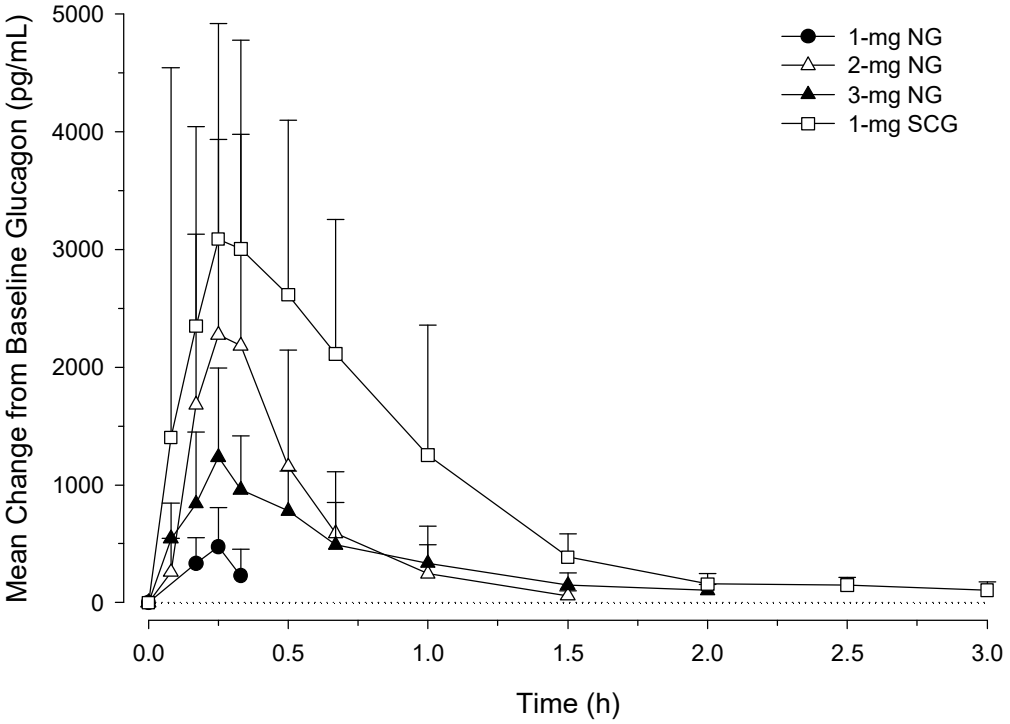
PK：LY900018 を経鼻投与後、グルカゴンは速やかに吸収された（図 2.7.2.2-10）。T_{max}（中央値）は 15 分（NG 1 mg 投与）から約 20 分（NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与）の範囲であった（表 2.7.2.2-5）。NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与のグルカゴンの AUC(0-t_{last})は同様であった。NG 3 mg 投与の方が、グルカゴンの曝露量の変動が小さかった。

PD：NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与で、血漿中グルコース濃度は投与後速やかに、かつ確実に上昇した（図 2.7.2.2-11）。ΔBG_{max}（算術平均値）は NG 2 mg 投与では 62.4 mg/dL、NG 3 mg 投与では 56.0 mg/dL であり（表 2.7.2.2-5）、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与ではグルコース濃度上昇作用がほぼ最大に達することが示唆された。NG 3 mg 投与の被験者では、全例の血漿中グルコース濃度が正常範囲（70 mg/dL 以上）に達したが、NG 2 mg 投与で血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に達した被験者は 93%であった（表 2.7.6.8-4）。

NG 1 mg、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与と SCG 1 mg 投与の比較：グルカゴンの曝露量［AUC(0-t_{last})及び C_{max}（算術平均値）］及び ΔBG_{max} は、NG 1 mg、2 mg 及び 3 mg 投与のいずれも SCG 1 mg 投与より低かった（表 2.7.2.2-5）。しかし、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与の BG_{max}（算術平均値）は、それぞれ 130 mg/dL 及び 129 mg/dL であり、血漿中グルコース濃度の正常範囲（70 mg/dL 以上）を上回っていた。SCG 1 mg 投与と比較して、NG 1 mg、2 mg 及び 3 mg 投与では、投与後の血漿中グルコース濃度上昇がわずかに遅延したが、その後の血漿中グルコース濃度の上昇速度は、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与と SCG 1 mg 投与で同様であった（図 2.7.2.2-11）。

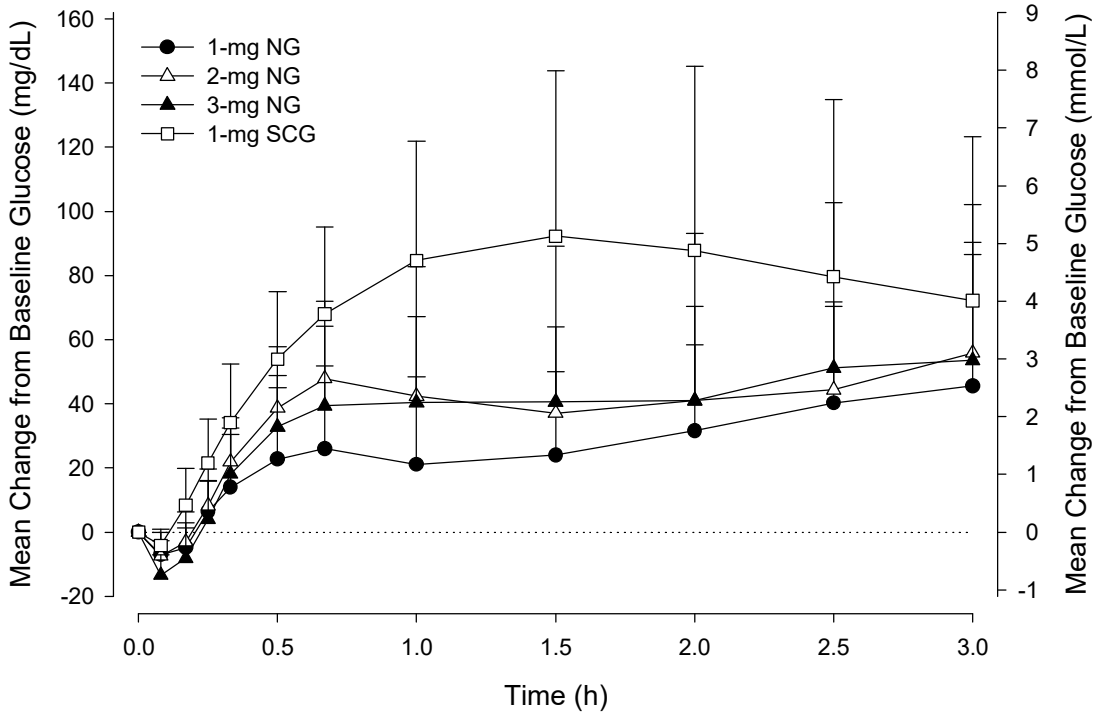
結論

成人 T1D 患者に NG 3 mg 投与したときの血漿中グルコース濃度の上昇がほぼ最大反応を示した。本試験の結果は、NG 3 mg 投与を第 III 相試験（IGBC 試験）の用量とすることを支持した。



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon.

図 2.7.2.2-10　LY900018 を経鼻投与又はグルカゴンを皮下投与したときの血清中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBA 試験）



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon.
Note: Excludes data from any samples taken after carbohydrates were consumed following glucagon administration.

図 2.7.2.2-11 LY900018 を経鼻投与又はグルカゴンを皮下投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBA 試験）

表 2.7.2.2-5 ベースラインからの変化量に基づく血清中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBA 試験）

	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			**Glucose (PD) Parameters**		
Treatment (N_{PK}/N_{PD})	**C_{max}[a] (pg/mL)**	**AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)**	**T_{max}[a] (hours)**	**BG_{max}[a] (mg/dL)**	**ΔBG_{max}[a] (mg/dL)**	**T_{BGmax}[a] (hours)**
1 mg NG (5/9)	504 [68]	95.2 [40]	0.25 (0.17, 0.25)	117 [23]	43.3 [79]	0.67 (0.08, 3.00)
2 mg NG (14/17)	2370 [77]	886 [90]	0.33 (0.17, 0.50)	130 [22]	62.4 [42]	1.00 (0.50, 3.00)
3 mg NG (8/8)	1360 [53]	720 [54]	0.29 (0.17, 0.50)	129 [29]	56.0 [67]	1.00 (0.50, 3.00)
1 mg SCG (18/18)	3930 [68]	2390 [57]	0.33 (0.08, 0.67)	169 [27]	102 [45]	1.50 (0.50, 3.00)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the serum concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SCG = subcutaneous glucagon; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Arithmetic mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

Note: Excludes data from any samples taken after carbohydrates were consumed following glucagon administration.

2.7.2.2.1.2.3 IGBG 試験（外国データ）

試験デザイン

IGBG 試験は、成人 T1D 患者又は T2D 患者を対象に、LY900018 3 mg 単回投与（NG 3 mg 投与）又は複数回投与［NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）］したときの PK 及び PD を評価するための無作為化、非盲検、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験であった。成人糖尿病患者 32 例（T1D 患者 23 例、T2D 患者 9 例／男性 21 例、女性 11 例）を対象とした。被験者の年齢の平均値（標準偏差）は、39（12）歳であった（表 2.7.6.3-2）。

本試験では、NG 3 mg 投与と比較して、NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）したときのグルコース濃度上昇作用が増大するかを評価した。被験者は 4 つの投与方法を異なる投与順で行ういずれかのコホートに無作為に割付けられた。投与方法は以下のとおりであった。

1) NG 3 mg 投与
2) NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回、2 回目の投与は、同じ鼻腔に 1 回目投与の 15 分後に投与）
3) NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回、2 回目の投与は、異なる鼻腔に 1 回目投与の 15 分後に投与）
4) NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回、2 回目の投与は、異なる鼻腔に 1 回目投与後 1 分以内に投与）

各投与期の投与の間の休薬期間は 7 日間以上とした。ベースラインの血漿中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度を測定するため、各投与期の投与前 30、15 分、及び投与前 5 分以内（投与 0 分時点）に血液試料を採取した。また、各投与期で PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した［投与後（NG 6 mg 投与は 1 回目投与後）5、10、20、30、45、60、75、90、105、120、150 及び 180 分］。なお、本試験では、8 時間以上絶食後に低炭水化物食を摂取し、食事開始から 4 時間後に治験薬投与を行った。このため、インスリン誘導低血糖下で実施された成人糖尿病患者を対象とした用量設定試験（IGBA 試験）及び検証試験（IGBC 試験、IGBI 試験及び IGBJ 試験）と比べてベースライン時点の血漿中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度に違いがみられた。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.3 項に示す。

結果

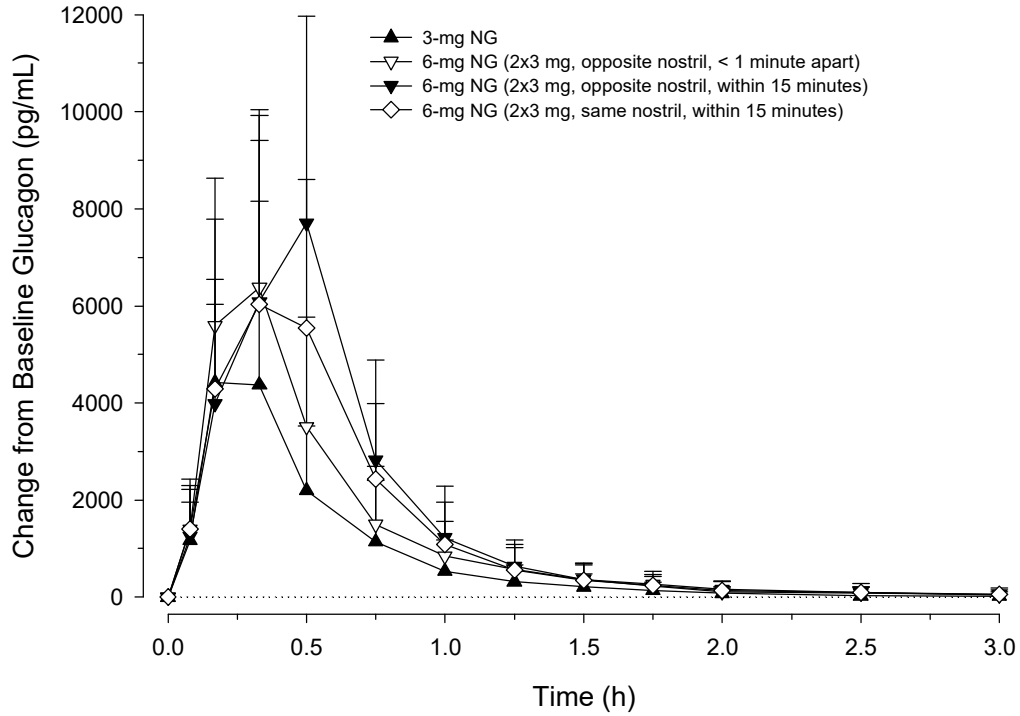
PK：NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）でのグルカゴンの曝露量は、NG 3 mg 投与より高かったが、曝露量の増加は用量比を下回った。NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）時の C_{max}［6650～8080 pg/mL（算術平均値）］は、投与方法に関わらず、NG 3 mg 投与時の C_{max}（4960 pg/mL）の 2 倍未満であった。NG 3 mg 投与時の T_{max}（中央値）が 0.17 時間であったのに対し、NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）時の T_{max} は 0.33～0.50 時間であった（図 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-6）。

PD：NG 3 mg 投与及び NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）での血漿中グルコース濃度の上昇は同様であった（図 2.7.2.2-13）。NG 3 mg 投与時の ΔBG_{max}（算術平均値）は 89.5 mg/dL であった。各投与方法による NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）での ΔBG_{max} は 98.4～108 mg/dL であ

り、NG 3 mg 投与時と比較して、低血糖治療の観点から NG 3 mg 投与を 2 回行うことによる ΔBG_{max} の意味のある上昇は認められなかった。NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）では、NG 3 mg 投与時と比較して、T_{BGmax}（中央値）の遅延がみられた（図 2.7.2.2-13）。NG 3 mg 投与と各投与方法による NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）で ΔBG_{max} の被験者間変動は同様であった（表 2.7.2.2-6）。T1D 患者及び T2D 患者の ΔBG_{max} は、NG 3 mg 投与と各投与方法による NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）で同様であった（図 2.7.2.2-14）。

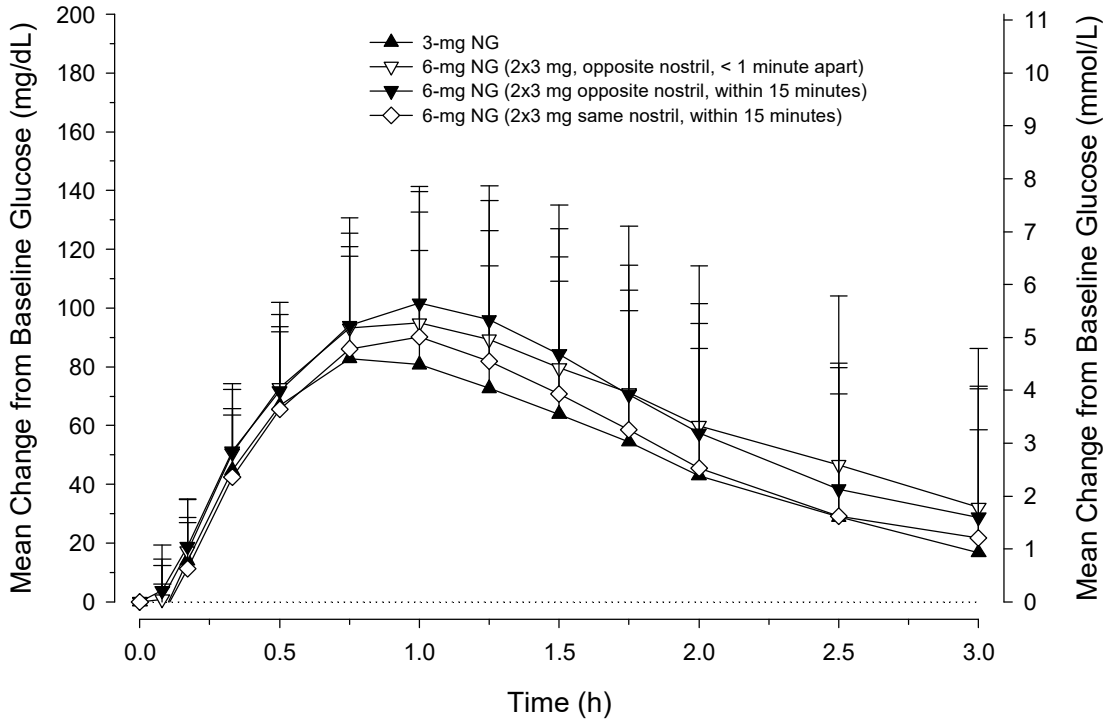
結論

NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）では、2 回の投与間隔に関わらず、NG 3 mg 投与と比較して、低血糖治療の観点から意味のあるグルコース濃度上昇作用の増大はみられなかった。また、ΔBG_{max} の被験者間変動に NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）の影響はみられなかった。本剤投与後の ΔBG_{max} は、T1D 患者と T2D 患者で同様であった。本試験の結果は、NG 3 mg 投与が成人患者の用量として適切であることを支持した。



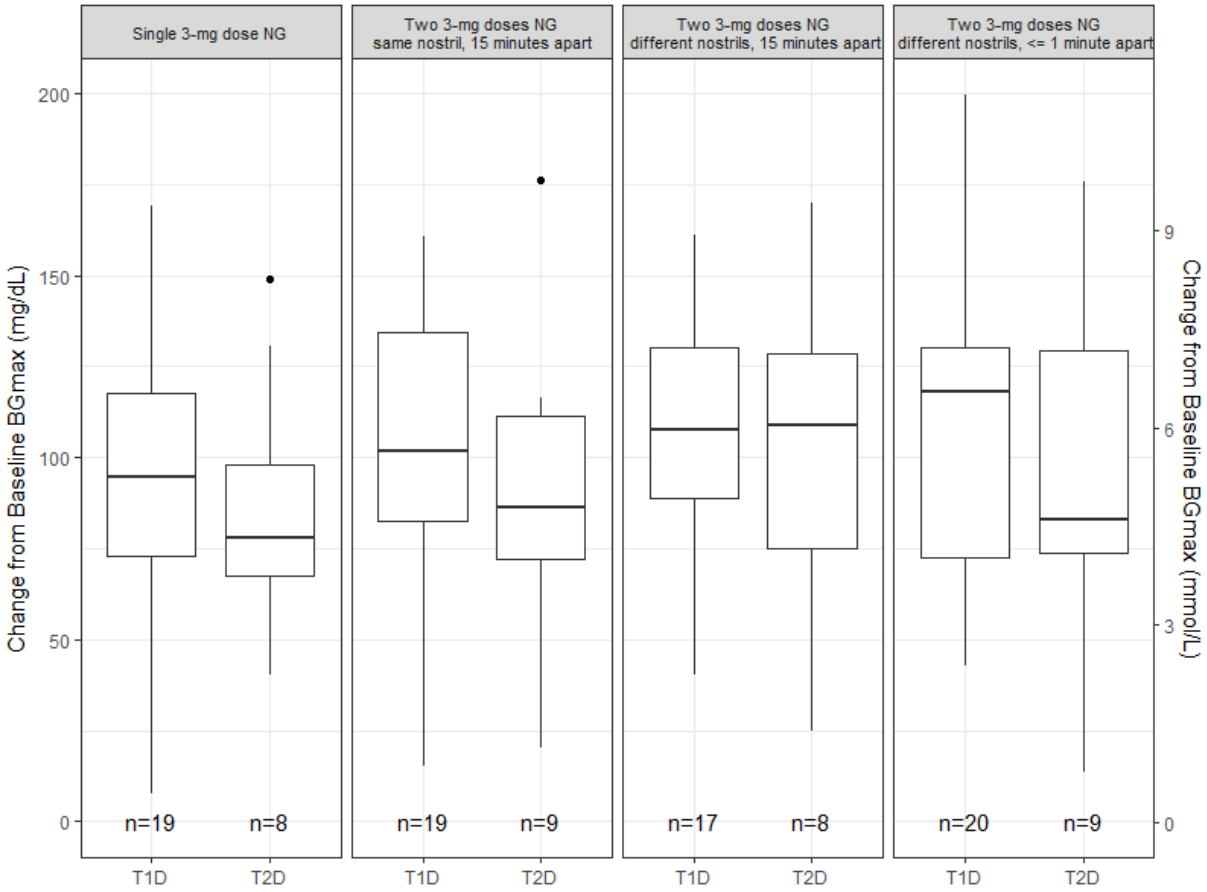
Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-12 LY900018 3 mg を単回又は 2 回経鼻投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBG 試験）



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-13　LY900018 3 mg を単回又は 2 回経鼻投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBG 試験）



Abbreviations: BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; n = number of patients in the specified category; NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
Note: Boxes show median, 25th and 75th percentiles. Whiskers show 1.5 * inter-quartile range. Dots show outliers.

図 2.7.2.2-14　1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者に対して LY900018 3 mg を単回又は 2 回経鼻投与したときの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（箱ひげ図：中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル）（IGBG 試験）

表 2.7.2.2-6 ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBG 試験）

Treatment (N_{PK}/N_{PD})	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Glucose (PD) Parameters		
	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)
3 mg NG (27/27)	4960 [75]	2470 [75]	0.17 (0.17, 0.75)	199 [22]	89.5 [41]	0.75 (0.50, 1.50)
6 mg NG (2x3 mg same nostril, 15 minutes apart) (28/28)	7140 [46]	4100 [43]	0.33 (0.17, 0.50)	204 [22]	98.4 [40]	1.00 (0.50, 2.50)
6 mg NG (2x3 mg opposite nostril, 15 minutes apart) (25/25)	8080 [52]	4640 [52]	0.50 (0.17, 0.50)	208 [20]	108 [34]	1.00 (0.75, 1.75)
6 mg NG (2x3 mg opposite nostril, <1 minute later) (29/29)	6650 [55]	3610 [52]	0.33 (0.17, 0.33)	200 [19]	105 [42]	1.00 (0.50, 2.50)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Arithmetic mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

2.7.2.2.1.3 外因性要因を検討した試験

2.7.2.2.1.3.1 IGBE 試験（外国データ）

試験デザイン

IGBE 試験は、LY900018 3 mg を経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときの PK 及び PD に対する感冒及び鼻炎薬併用の影響を検討するための非盲検試験であった。本試験では、感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有し、他に少なくとも一つの感冒症状を有する、感冒に伴う症状以外は健康な成人被験者 36 例を対象とした。

コホート 1 では、感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する被験者 18 例［男性 9 例、女性 9 例；年齢の平均値（標準偏差）：32（9）歳（表 2.7.6.2-2）］に NG 3 mg 投与を行った。7～28 日間の休薬期間を設け、感冒症状が消失して 2 日以上経過した後、各被験者に 2 回目の NG 3 mg 投与を行った。

コホート 2 では、感冒症状を有する被験者 18 例［男性 8 例、女性 10 例；年齢の平均値（標準偏差）：29（8）歳（表 2.7.6.2-2）］に鼻炎薬（オキシメタゾリン）を両鼻腔に経鼻投与し、その 2 時間後に NG 3 mg 投与を行った。コホート 2 の被験者には 2 回目の投与は行わなかった。ベースラインの血漿中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度を測定するため、NG 3 mg 投与前

30、15 分、及び投与前 5 分以内（投与 0 分時点）に血液試料を採取した。また、PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した（投与後 5、10、15、20、30、40、60、90、120、150 及び 180 分）。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.2 項に示す。

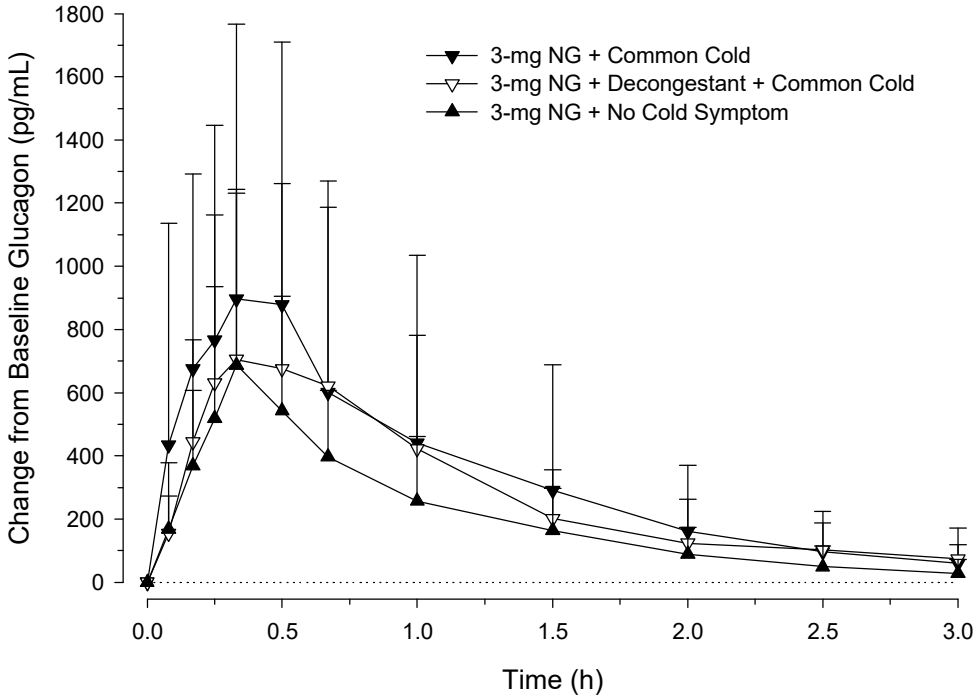
結果

PK：感冒症状を有する状態での NG 3 mg 投与のグルカゴンの曝露量［AUC(0-t_{last})及び C_{max}］は、感冒症状が消失した状態、又は鼻炎薬併用下で投与した場合の値と比べて高かった（図 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-7）。しかし、これらの投与条件によるグルカゴン曝露量の差は統計学的に有意ではなかった。各投与条件で NG 3 mg 投与の T_{max} は同様であった（表 2.7.2.2-7）。

PD：各投与条件において、NG 3 mg 投与 5 分後から血漿中グルコース濃度が上昇し始める被験者がみられたことから、感冒症状及び鼻炎薬併用はグルコース濃度上昇作用に対して影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.2-16）。ΔBG_{max}（算術平均値）は、感冒症状を有する被験者では 52.2 mg/dL、感冒症状が消失した被験者では 48.6 mg/dL、感冒症状ありで鼻炎薬を併用した被験者では 61.2 mg/dL であったが（表 2.7.2.2-7）、投与後 3 時間までの各測定時点における血漿中グルコース濃度に顕著な差は認められなかった。

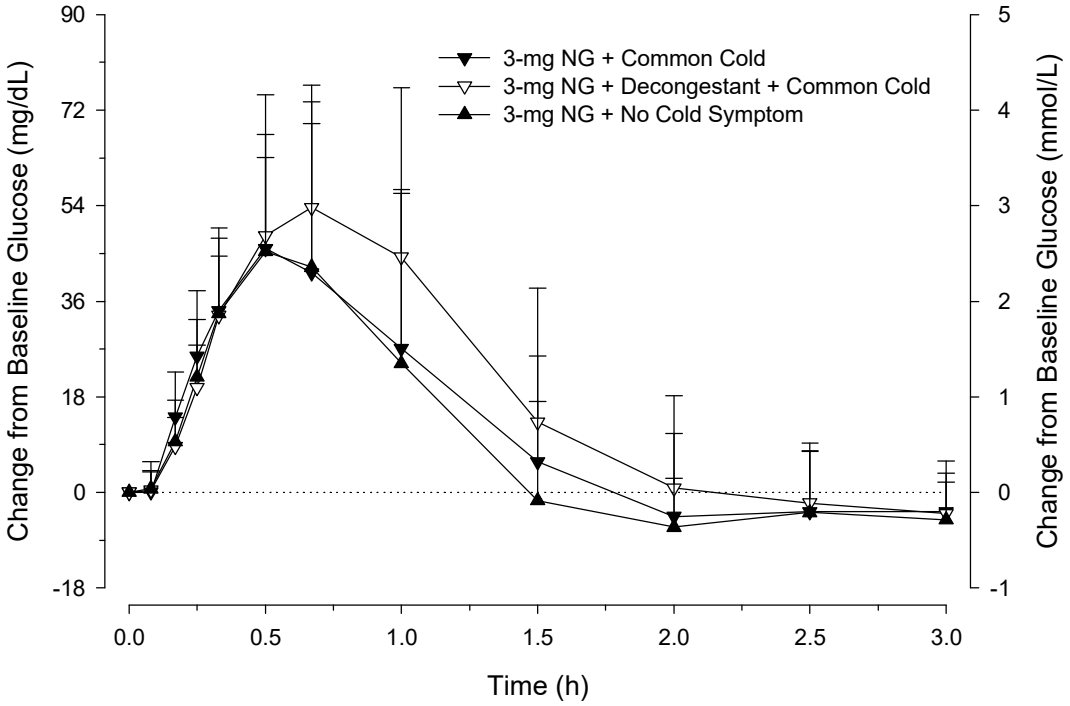
結論

感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁、あるいは鼻炎薬の併用は、NG 3 mg 投与時の PK 及び PD パラメータに影響を及ぼさなかった。



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-15 感冒に関する各種条件（感冒症状の有無、鼻炎薬併用）下で LY900018 3 mg を経鼻投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBE 試験）



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-16 感冒に関する各種条件（感冒症状の有無、鼻炎薬併用）下で LY900018 3 mg を経鼻投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBE 試験）

表 2.7.2.2-7 ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBE 試験）

Treatment (N_{PK}/N_{PD})	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Glucose (PD) Parameters		
	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)
3 mg NG Cold (18/18)	1150 [87]	1040 [98]	0.3 (0.08, 1.50)	144 [23]	52.2 [54]	0.5 (0.25, 1.00)
3 mg NG Cold+Decongestant (18/18)	812 [74]	868 [72]	0.3 (0.17, 1.00)	158 [18]	61.2 [41]	0.7 (0.33,1.00)
3 mg NG No Cold (17/17)	746 [74]	632 [63]	0.3 (0.25, 0.67)	139 [19]	48.6 [50]	0.6 (0.33, 1.00)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Arithmetic mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

2.7.2.2.2　小児患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1　IGBB 試験（外国データ）

試験デザイン

IGBB 試験は、小児及び青年 T1D 患者を対象に、2 用量の LY900018 を経鼻投与（それぞれ NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与）したときの PK、PD 及び安全性を、グルカゴン筋肉内投与（IMG 0.5 mg 投与又は IMG 1 mg 投与）時と比較するための部分的盲検、無作為化、部分的クロスオーバー試験であった。

本試験では 4 歳以上 17 歳未満の小児及び青年 T1D 患者 48 例（男性 32 例、女性 16 例）を対象とした。本試験では、被験者を 4 歳以上 8 歳未満（18 例）、8 歳以上 12 歳未満（18 例）、及び 12 歳以上 17 歳未満（12 例）に層別した。各年齢層別の被験者は本試験の 3 つのコホートに割付けられた（図 2.7.6.7-1）。

4 歳以上 8 歳未満（18 例）、及び 8 歳以上 12 歳未満（18 例）の被験者は、それぞれの年齢層別に割付け比 1：2 でコホート 1 及びコホート 2 に無作為に割付けられた。

コホート 1 に割付けられた被験者（4 歳以上 8 歳未満 6 例及び 8 歳以上 12 歳未満 6 例）は、体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（体重 25 kg 以上：IMG 1 mg 投与、体重 25 kg 未満：IMG 0.5 mg 投与）を受けた。

コホート 2 に割付けられた被験者（4 歳以上 8 歳未満 12 例、8 歳以上 12 歳未満 12 例）は、投与順の異なる 2 群のいずれかに無作為に割付けられ、投与順に従い、盲検下で NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与を受けた。

コホート 3 に割付けられた被験者（12 歳以上 17 歳未満 12 例）は、投与順の異なる 2 群のいずれかに無作為に割付けられ、投与順に従い、非盲検下で NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与を受けた。

コホート 2 及び 3 の投与間の休薬期間は 7 日間以上とした。各投与期のグルカゴン製剤の投与前に、インスリン持続静脈内投与を行い、血漿中グルコース濃度を低下させた。血漿中グルコース濃度が 80 mg/dL 未満となった時点で、インスリン持続投与を終了し、インスリン持続投与終了の約 5 分後にグルカゴン製剤を投与した。ベースライン時の血漿中グルカゴン濃度及び血漿中グルコース濃度を測定するため、各投与期のグルカゴン製剤の投与前約 5 分及び投与直前（投与 0 分時点）に血液試料を採取した。また、各投与期で PK 及び PD 評価用に血液試料を採取した（投与後 5、10、15、20、30、40、60 及び 90 分）。なお、体重 30 kg 未満の被験者については、実施医療機関の判断により、採血時点を減らして PK 及び PD 評価用試料を採取した（2 例では投与後 10、20 及び 40 分、3 例では投与後 10、20、40 及び 90 分の試料採取を行わなかった）。

本試験の試験デザインの詳細は、第 2.7.6.7 項に、有効性の結果は、第 2.7.3.2.2.1 項に示す。本項では PK 及び PD の結果を要約する。

結果

PK：小児及び青年被験者において、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与後、グルカゴンは速やかに吸収された（図 2.7.2.2-17、図 2.7.2.2-18 及び図 2.7.2.2-19）。NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与の T_{max}（中央値）は、それぞれ 0.25 時間及び 0.25～0.33 時間であった（表 2.7.2.2-8）。NG 2 mg

投与及び NG 3 mg 投与した被験者（4 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上 12 歳未満）では、グルカゴンの曝露量は用量の増加に伴い増加した（図 2.7.2.2-17、図 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-8）。

PD：小児及び青年被験者において、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与後、速やかに血漿中グルコース濃度は上昇した（図 2.7.2.2-20、図 2.7.2.2-21 及び図 2.7.2.2-22）。NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与した被験者（4 歳以上 8 歳未満及び 8 歳以上 12 歳未満）における ΔBG_{max}（算術平均値）は、NG 3 mg 投与（133～138 mg/dL）の方が NG 2 mg 投与（118～125 mg/dL）よりもわずかに高かった（表 2.7.2.2-8）。

NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与とグルカゴン筋肉内投与の比較：小児及び青年被験者で、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与、並びに体重に基づくグルカゴン筋肉内投与ともに、投与後速やかにグルカゴンは吸収された（図 2.7.2.2-17、図 2.7.2.2-18 及び図 2.7.2.2-19）。8 歳以上 12 歳未満の被験者の NG 3 mg 投与を除いて、LY900018 経鼻投与時の C_{max} は、おおむねグルカゴン筋肉内投与時よりも低かった。4 歳以上 8 歳未満の被験者の NG 3 mg 投与時の C_{max}（算術平均値）は 3690 pg/mL であり、グルカゴン筋肉内投与時の C_{max} は 6290 pg/mL であった（表 2.7.2.2-8）。

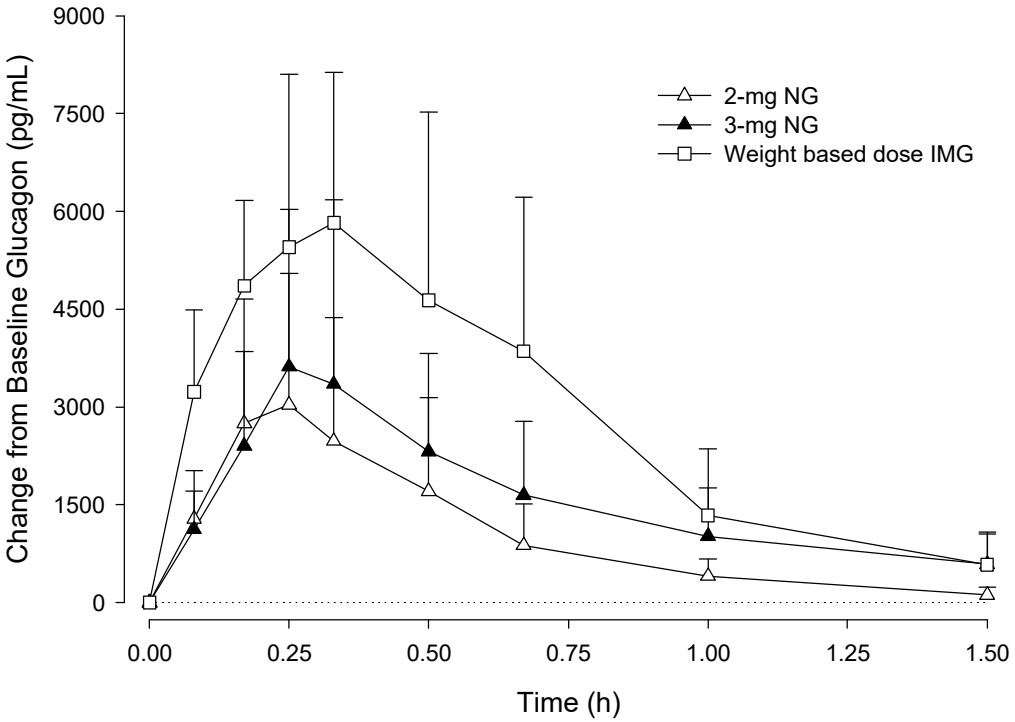
LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与ともに、投与後速やかに血漿中グルコース濃度は上昇した（図 2.7.2.2-20、図 2.7.2.2-21 及び図 2.7.2.2-22）。4 歳以上 8 歳未満の被験者及び 8 歳以上 12 歳未満の被験者では、NG 3 mg 投与時とグルカゴン筋肉内投与時の ΔBG_{max} は同様であったが、年齢 12 歳以上 17 歳未満の被験者での NG 3 mg 投与時の ΔBG_{max}（102 mg/dL）は、グルカゴン筋肉内投与時（123 mg/dL）より低かった。しかし、すべての年齢層の被験者において、BG_{max} は生理学的な血漿中グルコース濃度の正常範囲（70 mg/dL 以上）を上回っていた。NG 2 mg 投与及び 3 mg 投与の被験者では、全例（100%）が 30 分以内に治療反応（血漿中グルコース濃度の最低値から 20 mg/dL 以上上昇）を達成した。NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与を行った 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。

なお、NG 3 mg 投与の安全性及び忍容性に NG 2 mg 投与及び体重に基づくグルカゴン筋肉内投与との臨床的に意義のある差は認められなかった（第 2.7.4.5.1.3 項）。

結論

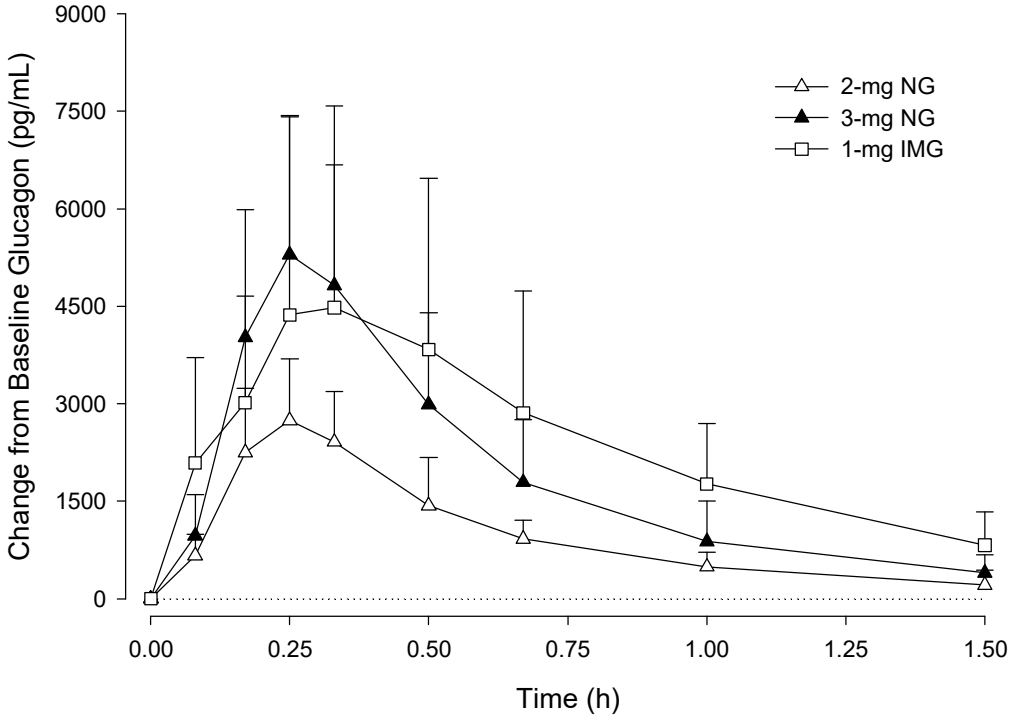
小児及び青年被験者において、NG 3 mg 投与後、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、NG 3 mg 投与の全例が治療反応の基準に達した。NG 3 mg 投与の安全性及び忍容性に NG 2 mg 投与及び体重に基づくグルカゴン筋肉内投与との臨床的に意義のある差は認められなかった。

これらの結果から、NG 3 mg 投与は小児患者の用量として適切であることが示された。



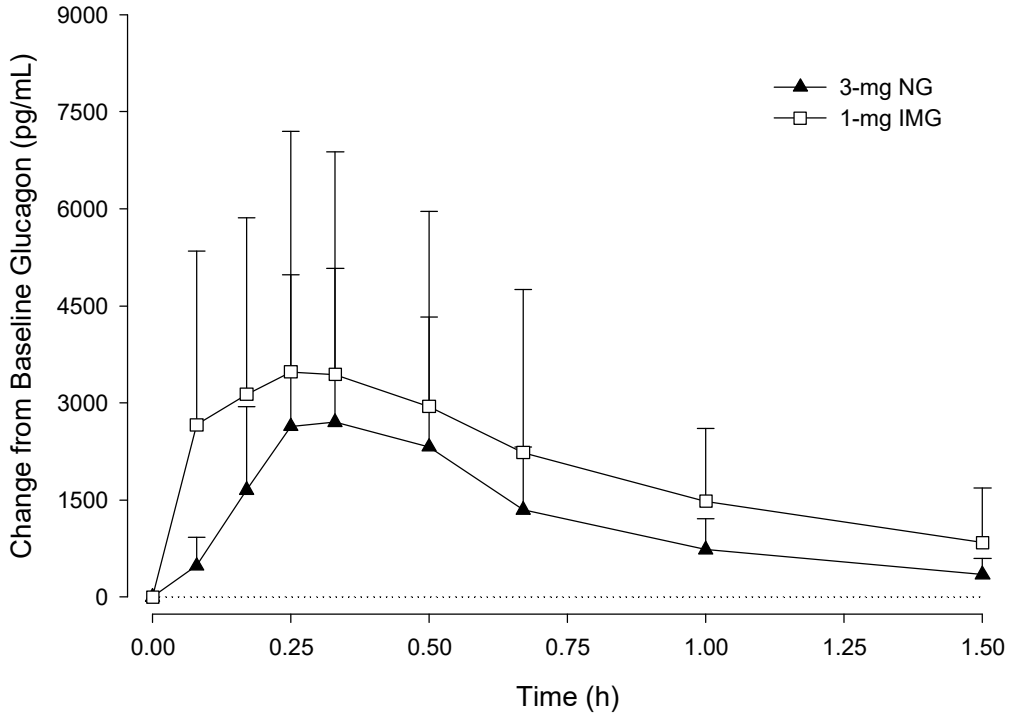
Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-17　LY900018 2 mg 又は 3 mg を経鼻投与あるいはグルカゴン 0.5 mg 又は 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBB 試験：年齢 4 歳以上 8 歳未満の被験者）



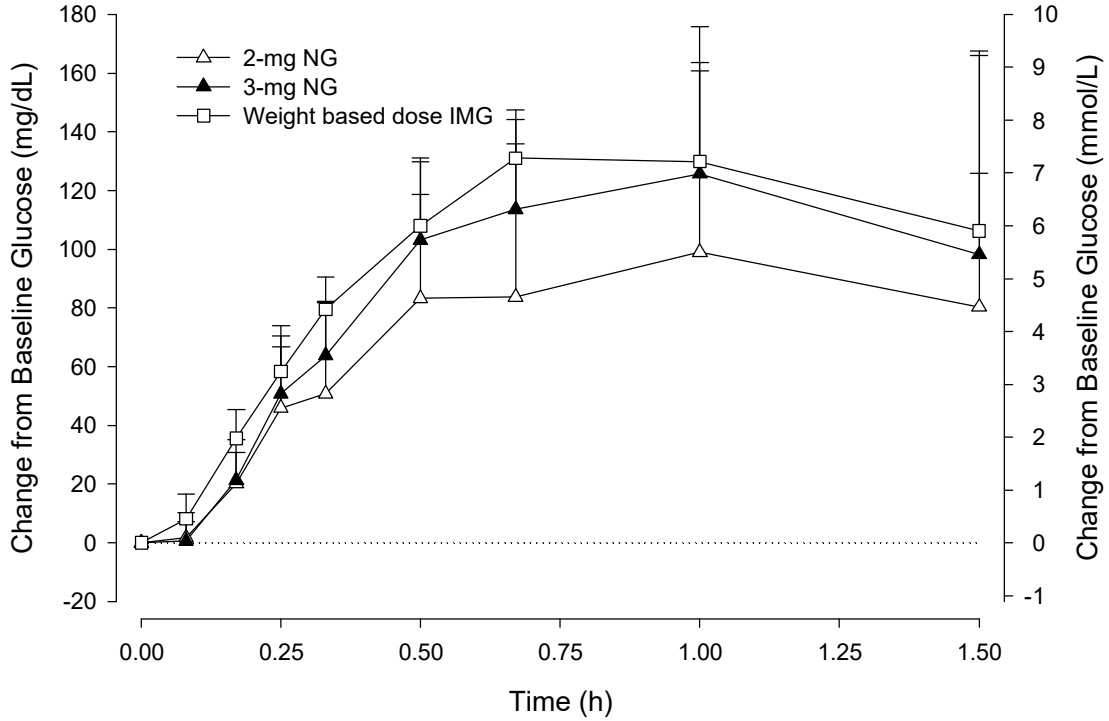
Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-18　LY900018 2 mg 又は 3 mg を経鼻投与あるいはグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBB 試験：年齢 8 歳以上 12 歳未満の被験者）



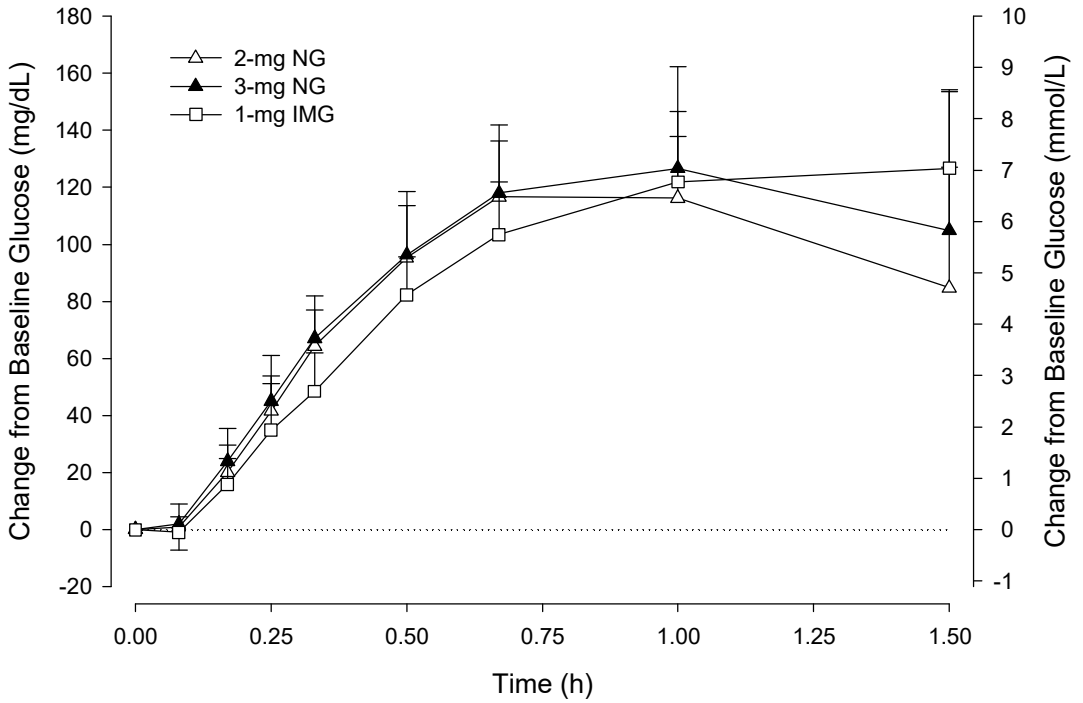
Abbreviations: h= hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-19　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）
（IGBB 試験：年齢 12 歳以上 17 歳未満の被験者）



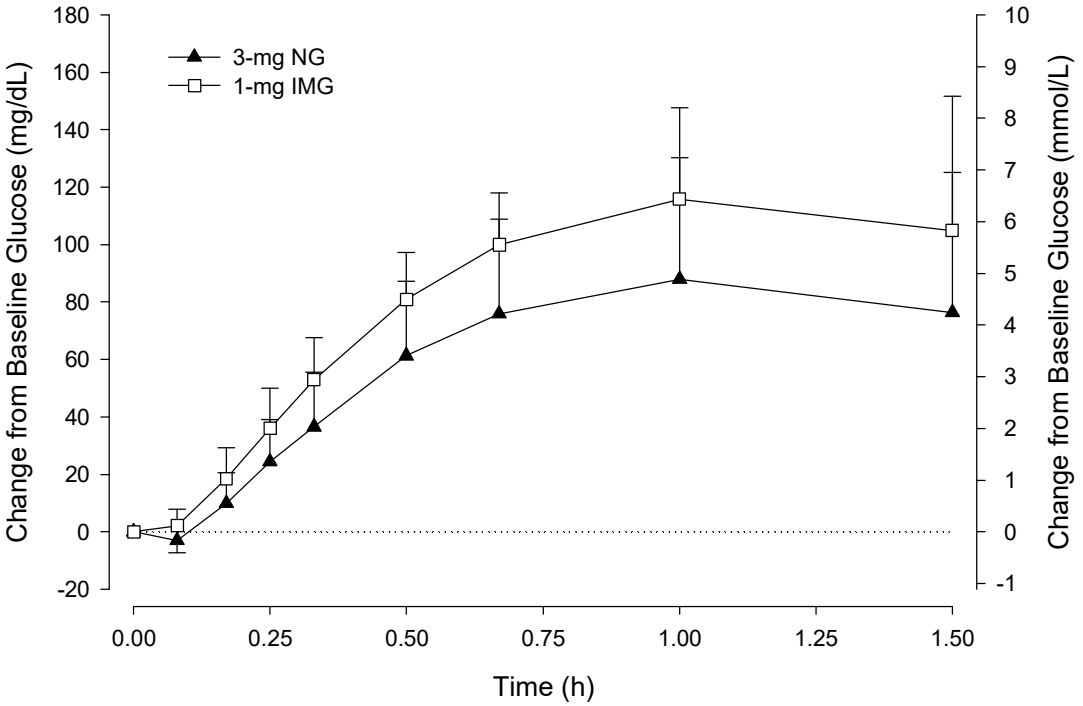
Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-20　LY900018 2 mg 又は 3 mg を経鼻投与あるいはグルカゴン 0.5 mg 又は 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移
（算術平均値＋標準偏差）（IGBB 試験：年齢 4 歳以上 8 歳未満の被験者）



Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-21　LY900018 2 mg 又は 3 mg を経鼻投与あるいはグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）
（IGBB 試験：年齢 8 歳以上 12 歳未満の被験者）



Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.2-22　LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインから変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）
（IGBB 試験：年齢 12 歳以上 17 歳未満の被験者）

表 2.7.2.2-8 年齢層別のベースラインからの変化量に基づく血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ及び血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBB 試験）

		Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Glucose (PD) Parameters		
	Treatment (N_{PK}/N_{PD})	**C_{max}[a] (pg/mL)**	**AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)**	**T_{max}[a] (hours)**	**BG_{max}[a] (mg/dL)**	**ΔBG_{max}[a] (mg/dL)**	**T_{BGmax}[a] (hours)**
4 to <8 y	2 mg NG 4 to <8 y (11/11)	3460 [51]	1740 [56]	0.25 (0.17, 0.33)	188 [27]	118 [39]	0.67 (0.33, 1.00)
	3 mg NG 4 to <8 y (12/12)	3960 [62]	2470 [58]	0.29 (0.17, 1.00)	207 [21]	138 [31]	1.00 (0.50, 1.50)
	Weight based dose IMG 4 to <8 y (6/6)[b]	6290 [33]	4080 [51]	0.29 (0.08, 0.50)	210 [13]	138 [19]	1.00 (0.67, 1.50)
8 to <12 y	2 mg NG 8 to <12 y (11/11)	2780 [35]	1510 [36]	0.25 (0.17, 0.33)	201 [14]	125 [19]	1.00 (0.67, 1.50)
	3 mg NG 8 to <12 y (12/12)	5660 [37]	2940 [35]	0.25 (0.17, 0.50)	206 [16]	133 [23]	1.00 (0.50, 1.50)
	1 mg IMG 8 to <12 y (6/6)	4740 [65]	3640 [57]	0.29 (0.08, 0.50)	205 [12]	131 [17]	1.50 (1.00, 1.50)
12 to <17	3 mg NG 12 to <17 y (12/12)	3100 [74]	2000 [66]	0.33 (0.25, 0.50)	178 [15]	102 [25]	1.00 (0.50, 1.50)
	1 mg IMG 12 to <17 y (12/12)	4280 [88]	3110 [92]	0.29 (0.08, 0.50)	194 [17]	123 [24]	1.00 (0.67, 1.50)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{PD} = number of subjects in the PD analysis; N_{PK} = number of subjects in the PK analysis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T_{max} = time to maximum drug concentration; y = years of age.

a Arithmetic mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, ΔBG_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max} and T_{BGmax}.

b Dosing of IMG in the 4- to <8-year-old cohort was weight-based, in accordance with product labeling. Two patients, who weighed <25 kg, received a 0.5 mg dose. The remaining 4 patients received a 1 mg dose.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、臨床薬理学的検討 8 試験（表 2.7.2.1-1）及び抗グルカゴン抗体のデータを収集した 4 試験（表 2.7.2.4-2）から得られた主要な結果及び結論を記載する。また、LY900018 経鼻投与時の PK 及び曝露量－反応関係を理解するために実施した母集団解析の結果を要約する。これらの結果をふまえた用量設定根拠について記載する。

2.7.2.3.1 日本人被験者での LY900018 の薬物動態及び薬力学特性

日本人成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした検証試験である IGBJ 試験では、インスリン誘導低血糖時（血漿中グルコース濃度：60 mg/dL 未満に低下）に市販用製剤を用いて LY900018 3 mg を経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときの PK 及び PD を評価した。

薬物動態

NG 3 mg 投与後 15 分（T_{max}、中央値）で血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量は C_{max} 9520 pg/mL（幾何平均値）に達し、AUC(0-t_{last})は 4830 pg•hr/mL（幾何平均値）であった（表 2.7.2.2-1）。NG 3 mg 投与後の血漿中グルカゴン濃度の $t_{1/2}$ は 27 分（幾何平均値）であり、IMG 1 mg 投与時の $t_{1/2}$（32 分）と同程度であった。

薬力学

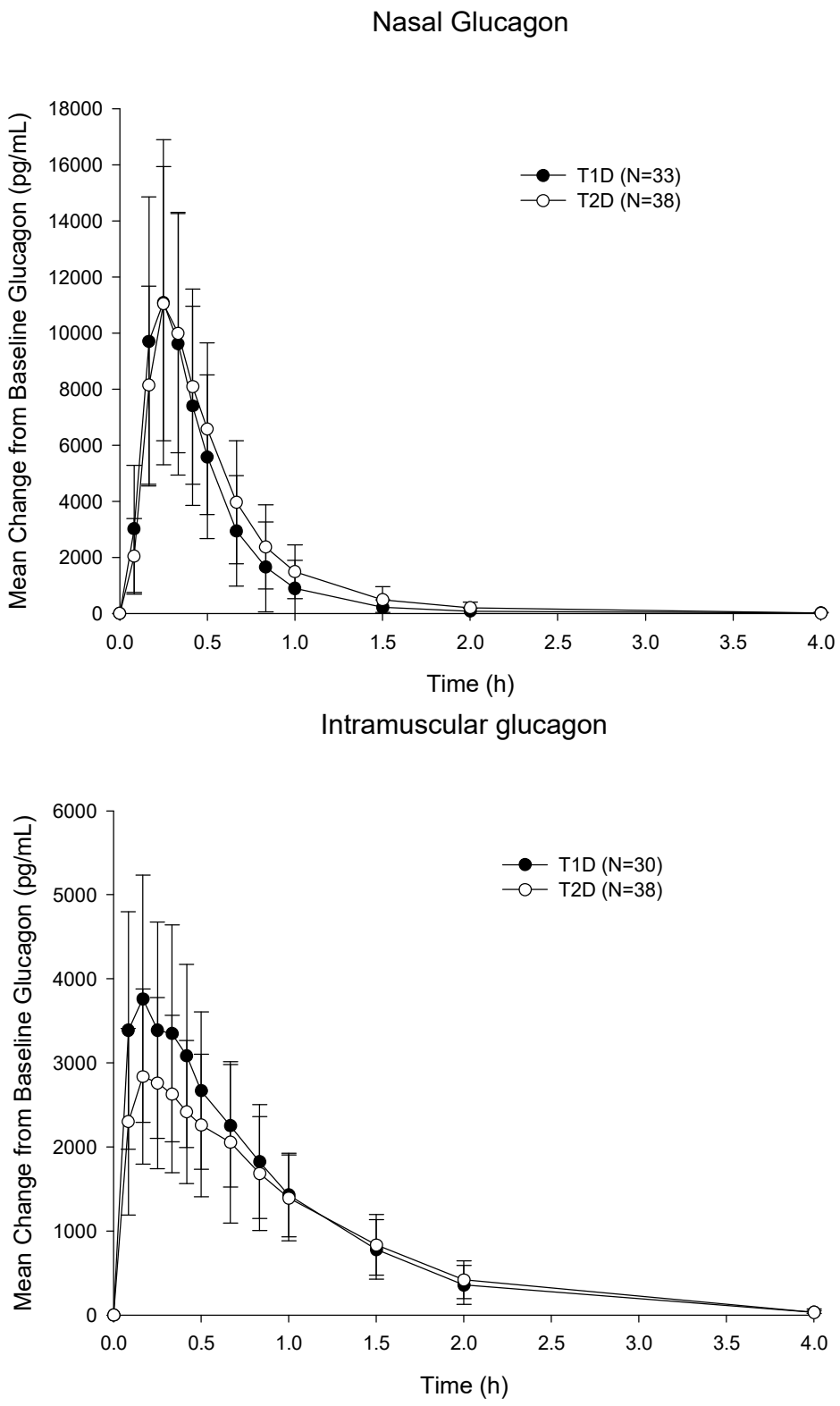
NG 3 mg 投与後 5～10 分で血漿中グルコース濃度は上昇し始めた。投与後 15 分でベースラインからの変化量に基づく血漿中グルコース濃度変化量は 25 mg/dL を超え、結果として血漿中グルコース濃度は 70 mg/dL（正常範囲の下限値）を十分上回った（図 2.7.2.2-2）。

2.7.2.3.1.1 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における LY900018 の薬物動態及び薬力学

IGBJ 試験では、日本人 T1D 患者及び T2D 患者に LY900018 3 mg を経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときの PK 及び PD パラメータの比較を行った。参考としてグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）時の PK 及び PD パラメータも同様に比較した。

薬物動態

NG 3 mg 投与時の血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移及びグルカゴンの PK パラメータ［C_{max} 及び AUC(0-t_{last})］は、日本人 T1D 患者及び T2D 患者で同様であった（図 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-1）。



Abbreviations: h = hour; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

図 2.7.2.3-1　日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与（上図）又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与（下図）したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移（算術平均値±標準偏差）（IGBJ 試験）

表 2.7.2.3-1 日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときのベースラインからの変化量に基づく血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ（IGBJ 試験）

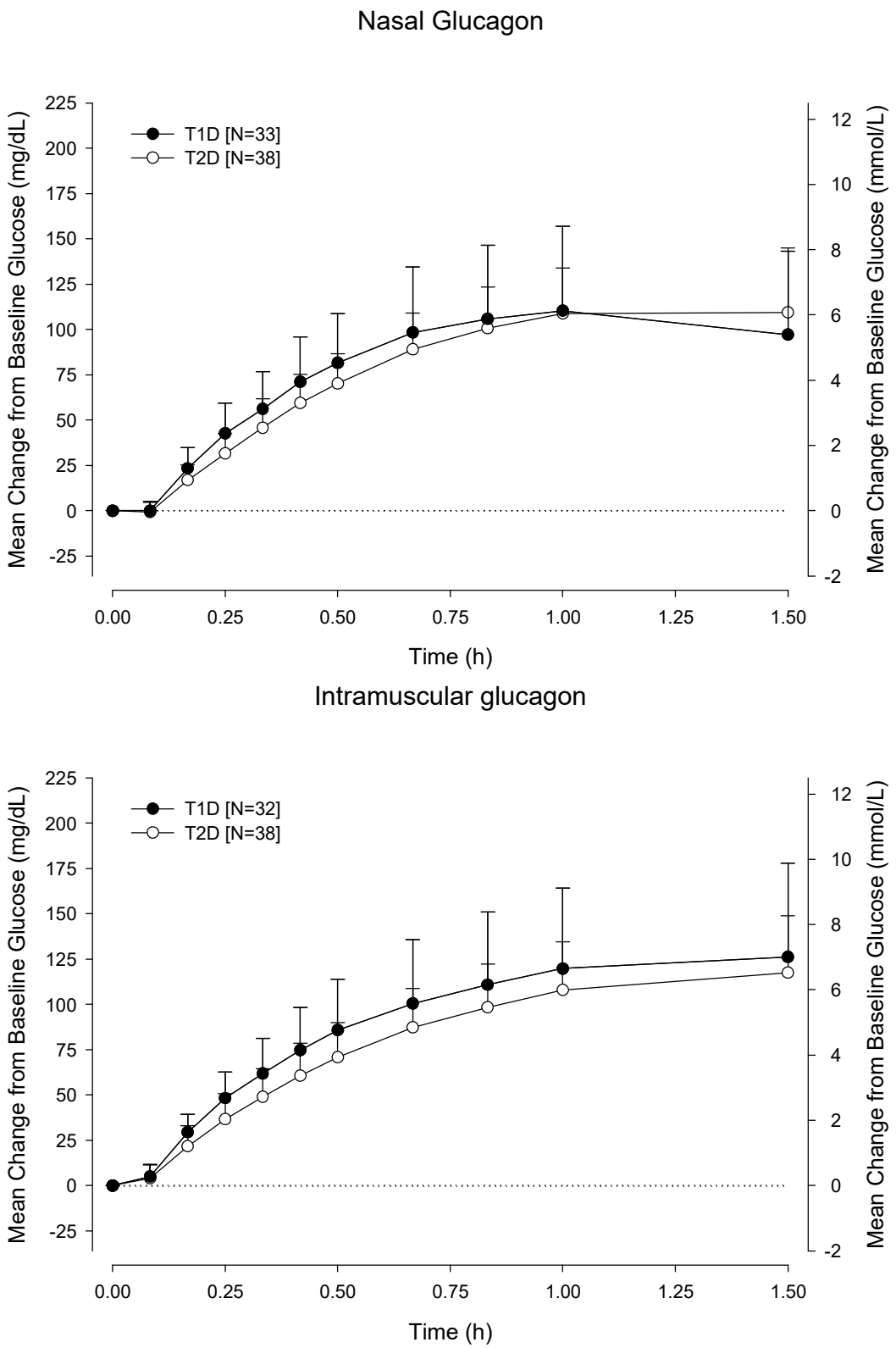
	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters					
	T1D			T2D		
Treatment (N_{T1D}/N_{T2D})	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)
3 mg NG (33/38)	8850 [160]	4240 [130]	0.25 (0.17, 0.67)	10100 [55]	5420 [49]	0.25 (0.17, 0.50)
1 mg IMG (30/38)	3720 [35]	3450 [33]	0.17 (0.08, 0.50)	2990 [36]	3090 [30]	0.25 (0.08, 0.67)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max} = maximum observed plasma concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{T1D} = number of subjects in the type 1 diabetes mellitus analysis; N_{T2D} = number of subjects in the type 2 diabetes mellitus analysis; PK = pharmacokinetics; T_{max} = time to maximum drug concentration; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max}.

<u>薬力学</u>

NG 3 mg 投与時の血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移及びグルコースの PD パラメータは、日本人 T1D 患者及び T2D 患者で同様であった（図 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-2）。なお、外国試験（IGBC 試験及び IGBG 試験）でも T1D 患者と T2D 患者の ΔBG_{max} が同様であることが示されている（図 2.7.2.2-7 及び図 2.7.2.2-14）。



Abbreviations: h = hour; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

図 2.7.2.3-2　日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与（上図）又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与（下図）したときの血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移（算術平均値＋標準偏差）（IGBJ 試験）

表 2.7.2.3-2 日本人 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBJ 試験）

	Glucose (PD) Parameters					
	T1D			T2D		
Treatment (N_{T1D}/N_{T2D})	**BG_{max}[a] (mg/dL)**	**ΔBG_{max}[a] (mg/dL)**	**T_{BGmax}[a] (hours)**	**BG_{max}[a] (mg/dL)**	**ΔBG_{max}[a] (mg/dL)**	**T_{BGmax}[a] (hours)**
3 mg NG (33/38)	162 [24]	112 [36]	1.00 (0.50, 4.02)	167 [20]	114 [29]	1.00 (0.67, 2.08)
1 mg IMG (32/38)	174 [27]	124 [36]	1.50 (0.67, 4.00)	168 [20]	116 [30]	1.50 (0.83, 4.00)

Abbreviations: BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{T1D} = number of subjects in the type 1 diabetes mellitus analysis; N_{T2D} = number of subjects in the type 2 diabetes mellitus analysis; PD = pharmacodynamics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for BG_{max}, and ΔBG_{max}. Median (minimum, maximum) is presented for T_{BGmax}.

以上、IGBJ 試験で日本人 T1D 患者及び T2D 患者の PK 及び PD パラメータを比較した結果、糖尿病型は本剤の PK 及び PD に影響を及ぼさないことが示された。

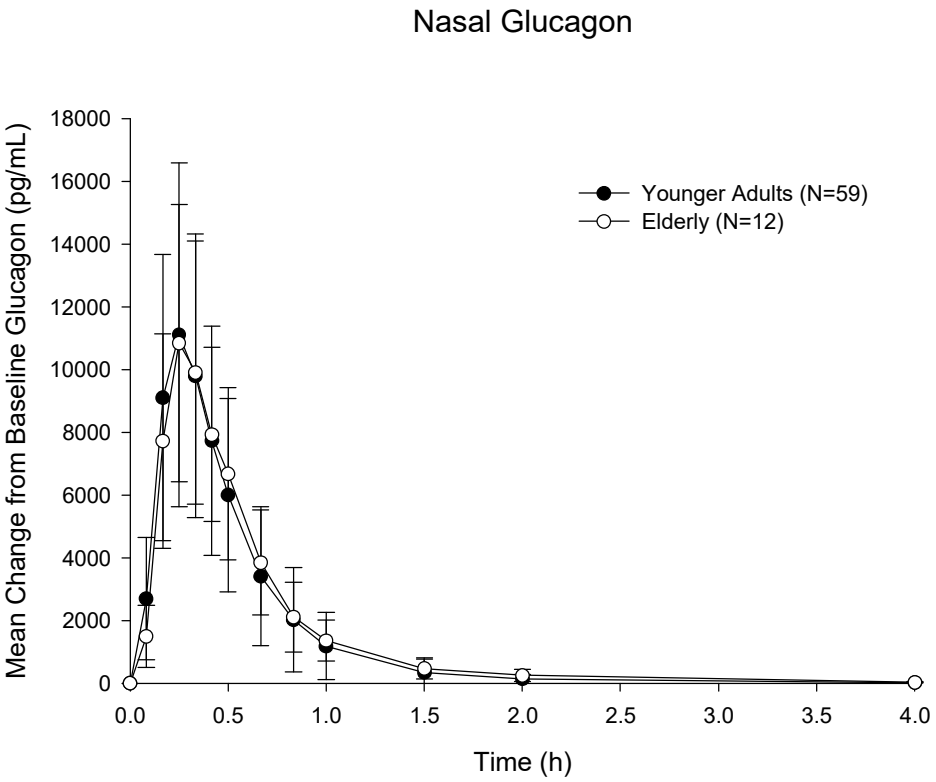
2.7.2.3.1.2 高齢者における LY900018 の薬物動態及び薬力学

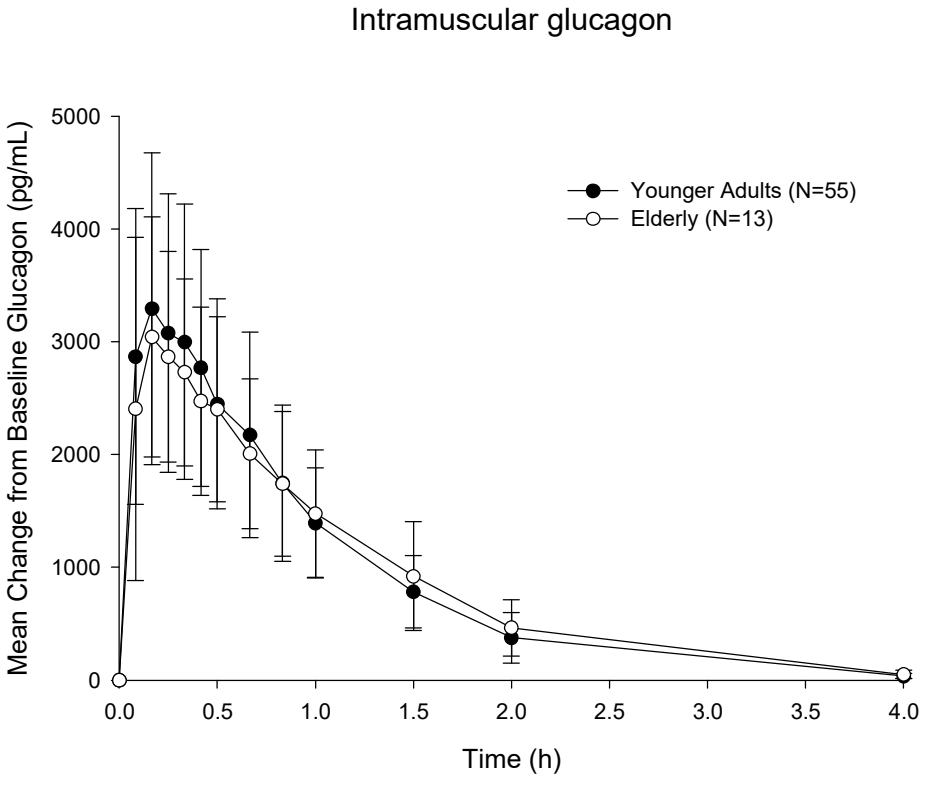
IGBJ 試験に組み入れられた 72 例の日本人 T1D 患者及び T2D 患者のうち、13 例の T2D 患者が 65～70 歳であった。LY900018 3 mg を経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときの PK 及び PD パラメータを 65 歳以上の高齢 T2D 患者と 65 歳未満の非高齢 T1D 患者及び T2D 患者で比較した。参考としてグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）時の PK 及び PD パラメータも同様に比較した。

薬物動態

前項で糖尿病型は本剤の PK に影響を及ぼさないことが示されたため、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 と比較した。

NG 3 mg 投与時の血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移及びグルカゴンの PK パラメータ［C_{max} 及び $AUC(0\text{-}t_{last})$］は、高齢者と非高齢者で同様であった（図 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-3）。





Abbreviations: h = hour.

図 2.7.2.3-3　日本人高齢者（2 型糖尿病患者）及び非高齢者（1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者）に LY900018 3 mg を経鼻投与（上図）又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与（下図）したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移
（算術平均値±標準偏差）（IGBJ 試験）

表 2.7.2.3-3 日本人高齢者（2 型糖尿病患者）及び非高齢者（1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者）に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴンの薬物動態パラメータ（IGBJ 試験）

	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters					
	Younger Adults			Elderly		
Treatment ($N_{Young}/N_{Elderly}$)	**C_{max}[a] (pg/mL)**	**AUC(0-t_{last})[a] (pg.h/mL)**	**T_{max}[a] (hours)**	**C_{max}[a] (pg/mL)**	**AUC(0-t_{last})[a] (pg h/mL)**	**T_{max}[a] (hours)**
3 mg NG (59/12)	9440 [114]	4720 [97]	0.25 (0.17, 0.67)	9950 [53]	5410 [42]	0.25 (0.25, 0.42)
1 mg IMG (55/13)	3340 [38]	3230 [32]	0.17 (0.08, 0.67)	3110 [34]	3270 [31]	0.17 (0.08, 0.33)

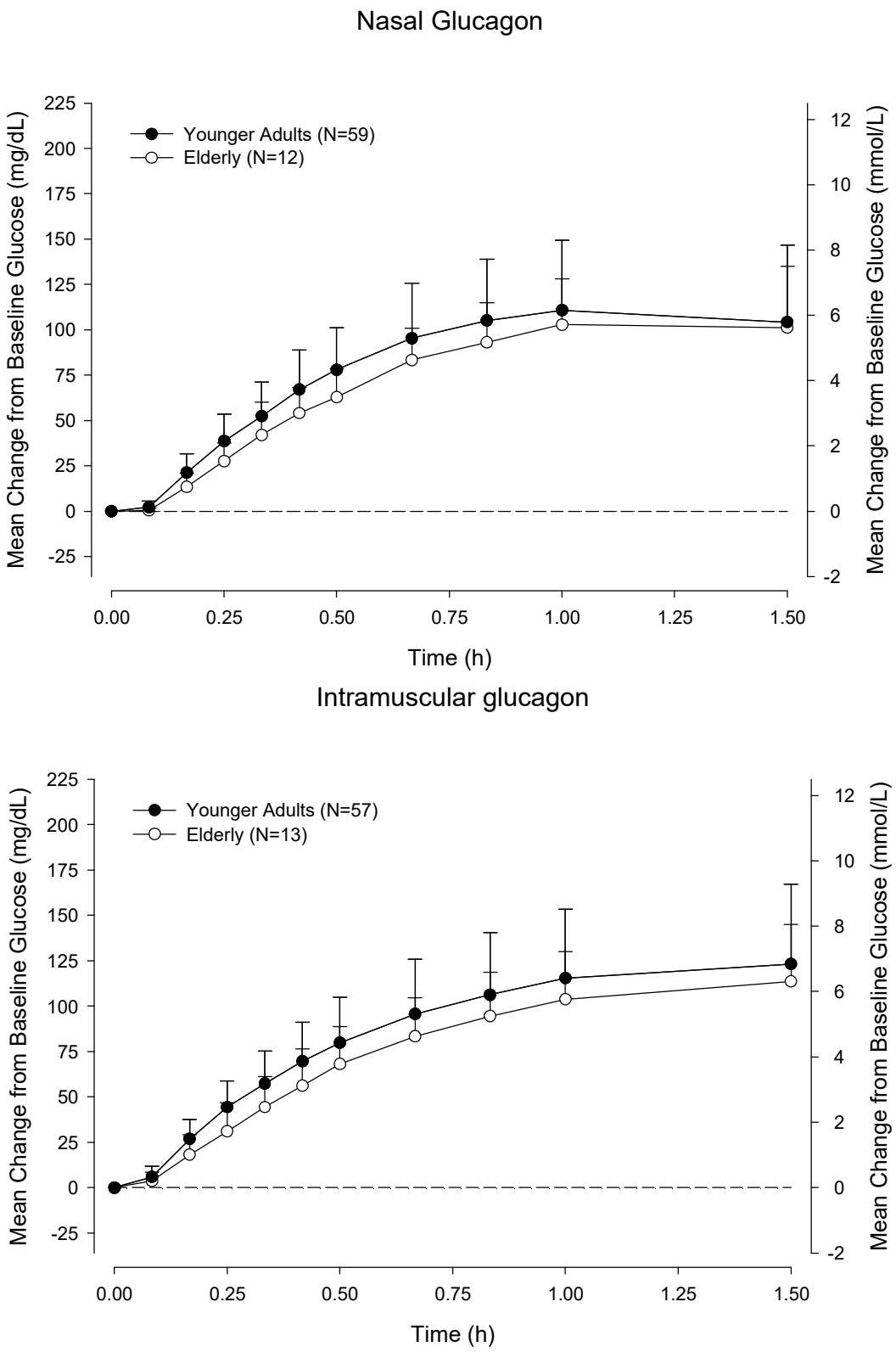
Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max} = maximum observed plasma concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{Young} = number of subjects under 65 years old in the type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus analysis; $N_{Elderly}$ = number of subjects 65 years old and over in the type 2 diabetes mellitus analysis; PK = pharmacokinetics; T_{max} = time to maximum drug concentration.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max}.

<u>薬力学</u>

前項で糖尿病型は本剤の PD に影響を及ぼさないことが示されたため、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 PD と比較した。

NG 3 mg 投与時の血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移及びグルコースの PD パラメータは、高齢者と非高齢者で同様であった（図 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-4）



Abbreviations: h = hour.

図 2.7.2.3-4　日本人高齢者（2 型糖尿病患者）及び非高齢者（1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者）に LY900018 3 mg を経鼻投与（上図）又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与（下図）したときの血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移
（算術平均値＋標準偏差）（IGBJ 試験）

表 2.7.2.3-4 日本人高齢者（2 型糖尿病患者）及び非高齢者（1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者）に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコースの薬力学パラメータ（IGBJ 試験）

	Glucose (PD) Parameters					
	Younger Adults			Elderly		
Treatment ($N_{Young}/N_{Elderly}$)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)	BG_{max}[a] (mg/dL)	ΔBG_{max}[a] (mg/dL)	T_{BGmax}[a] (hours)
3 mg NG (59/12)	166 [22]	115 [32]	1.00 (0.50, 4.02)	159 [21]	105 [31]	1.00 (0.67, 2.00)
1 mg IMG (57/13)	172 [24]	121 [34]	1.50 (0.67, 4.00)	164 [20]	112 [28]	1.50 (0.83, 2.00)

Abbreviations: BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{Young} = number of subjects under 65 years old in the type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus analysis; $N_{Elderly}$ = number of subjects 65 years old and over in the type 2 diabetes mellitus analysis; PD = pharmacodynamics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for BG_{max}, and ΔBG_{max}. Median (minimum, maximum) is presented for T_{BGmax}.

以上、IGBJ 試験で日本人非高齢者（T1D 患者及び T2D 患者）と高齢者（T2D 患者）の PK 及び PD パラメータを比較した結果、年齢は本剤の PK 及び PD に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.1.3 LY900018 の薬物動態及び薬力学特性の外国試験との比較

日本人糖尿病患者（IGBJ 試験）及び外国人糖尿病患者（IGBI 試験）に LY900018 3 mg 経鼻投与（NG 3 mg 投与）時及びグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）時の PK 及び PD を比較した。

薬物動態

IGBJ 試験及び IGBI 試験における NG 3 mg 投与時及び IMG 1 mg 投与時の PK パラメータの比較を表 2.7.2.3-5 に示す。日本人被験者（IGBJ 試験）における NG 3 mg 投与時の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})は、外国人被験者（IGBI 試験）での値と比べて高かった。一方、日本人被験者に IMG 1 mg 投与時の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})は、外国人被験者の値と同程度であった。この比較から、NG 3 mg 投与時の曝露量は、日本人被験者で外国人被験者と比べて高いことが示された。

グルカゴン投与による低血糖時の救急処置では、速やかに血糖値を上昇させることが必要であり、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。NG 3 mg 投与後、グルカゴンの速やかな吸収及び消失が日本人及び外国人被験者いずれにおいても観察された。日本人被験者及び外国人被験者に NG 3 mg 投与したとき、グルカゴンは速やかに吸収され、最初の採血時点である投与後 5 分で血漿中グルカゴン濃度の平均値は生理的な状態での濃度（67～172 pg/mL、第 5.3.4.1.1 項 Table APP.9）を十分超える濃度に達した（IGBJ 試験：1755 pg/mL、IGBI 試験：1346 pg/mL）。日本人被験者及び外国人被験者ともに、NG 3 mg 投与後の血漿中グルカゴン濃度は C_{max} 到達した後、速やかに消失した。

以上、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。なお、日本人被験者では NG 3 mg 投与時のグルカゴンの曝露量は、IMG 1 mg 投与時より明らかに高く、外国人被験者での NG 3 mg 投与時と比べても高値を示したことから、安全性に対する C_{max} 及び AUC(0-t_{last})への影響を評価した（第 2.7.2.3.1.4 項）。

表 2.7.2.3-5　日本人及び外国人糖尿病患者における LY900018 3 mg 経鼻投与時とグルカゴン 1 mg 筋肉内投与時の PK パラメータの比較（IGBJ 試験、IGBI 試験）

	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters					
	IGBJ Japanese (T1D and T2D)			IGBI Non-Japanese (T1D)		
Treatment (N_{IGBJ}/N_{IGBI})	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg•h/mL)	T_{max}[a] (hours)
3 mg NG (71/63)	9520 [103]	4830 [89]	0.25 (0.17, 0.67)	6130 [74]	2740 [68]	0.25 (0.17, 0.50)
1 mg IMG (68/65)	3290 [37]	3240 [32]	0.17 (0.08, 0.67)	3750 [44]	3320 [40]	0.25 (0.08, 0.50)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max} = maximum observed plasma concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{IGBJ} = number of subjects in the IGBJ analysis; N_{IGBI} = number of subjects in the IGBI analysis; PK = pharmacokinetics; T_{max} = time to maximum drug concentration; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, and AUC(0-t_{last}). Median (minimum, maximum) is presented for T_{max}.

<u>薬力学</u>

IGBJ 試験及び IGBI 試験における NG 3 mg 投与時及び IMG 1 mg 投与時の PD パラメータの比較を表 2.7.2.3-6 に示す。日本人及び外国人被験者とも、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（図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-4）。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 BG_{max} 及び 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（表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2）。

表 2.7.2.3-6 日本人及び外国人糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与時とグルカゴン 1 mg を筋肉内投与時の薬力学パラメータの比較（IGBJ 試験、IGBI 試験）

	Glucose (PD) Parameters					
	IGBJ Japanese (T1D+T2D)			IGBI Non-Japanese (T1D)		
Treatment (N_{IGBJ}/N_{IGBI})	**BG_{max}[a] (mg/dL)**	**ΔBG_{max}[a] (mg/dL)**	**T_{BGmax}[a] (hours)**	**BG_{max}[a] (mg/dL)**	**ΔBG_{max}[a] (mg/dL)**	**T_{BGmax}[a] (hours)**
3 mg NG (71/68)	165 [22]	113 [32]	1.00 (0.50, 4.02)	192 [24]	132 [36]	1.00 (0.42, 1.50)
1 mg IMG (68/69)	171 [23]	119 [33]	1.50 (0.67, 4.00)	220 [20]	161 [29]	1.50 (0.83, 1.50)

Abbreviations: BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline of blood glucose concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N_{IGBJ} = number of subjects in the IGBJ analysis; N_{IGBI} = number of subjects in the IGBI analysis; PD = pharmacodynamics; T_{BGmax} = time to maximum observed blood glucose concentration; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

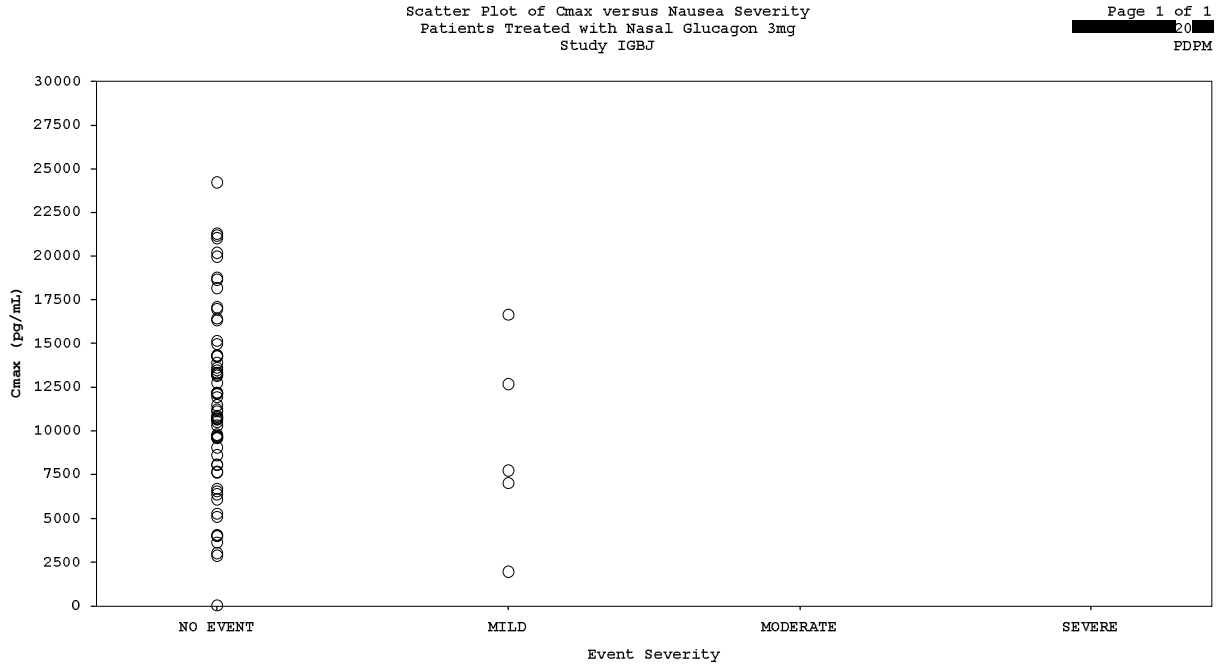
[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for BG_{max}, and ΔBG_{max}. Median (minimum, maximum) is presented for T_{BGmax}.

2.7.2.3.1.4 安全性に対する C_{max} 及び AUC の影響

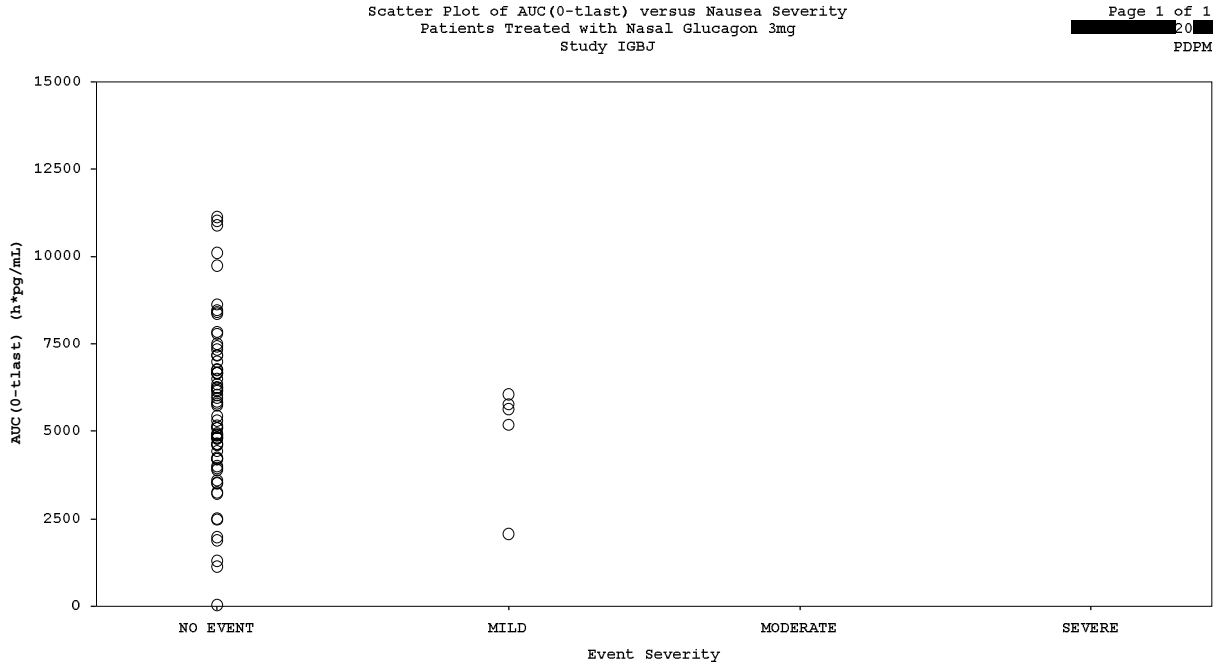
日本人被験者に LY900018 3 mg 経鼻投与（NG 3 mg 投与）したときのグルカゴン曝露量は、グルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）時の値と比べて高かったことから、NG 3 mg 投与時の安全性に対するグルカゴン曝露量［C_{max} 及び AUC(0-t_{last})］の影響について検討した。

本剤の臨床試験で発現割合が高かった有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）について、IGBJ 試験で認められた各有害事象の重症度と NG 3 mg 投与時の曝露量の関連性を図 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7 に示す。

IGBJ 試験での悪心、嘔吐、頭痛の発現及び重症度と NG 3 mg 投与後のグルカゴンの曝露量［C_{max} 及び AUC(0-t_{last})］との間に一定の傾向はみられなかった（図 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7）。IGBJ 試験では重篤な TEAE は認められず、発現した TEAE も多くは軽度であり、高度の TEAE の発現は認められなかった（第 2.7.4.2.1.1 項）。

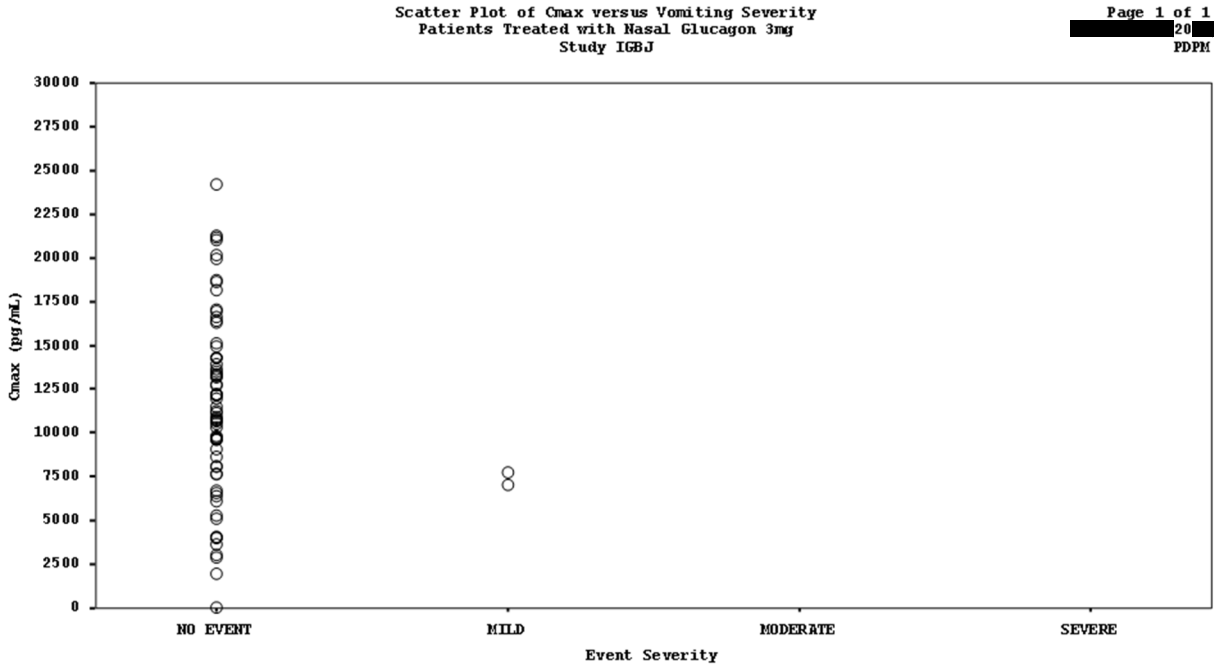


Abbreviations: Cmax = maximum glucagon concentration.

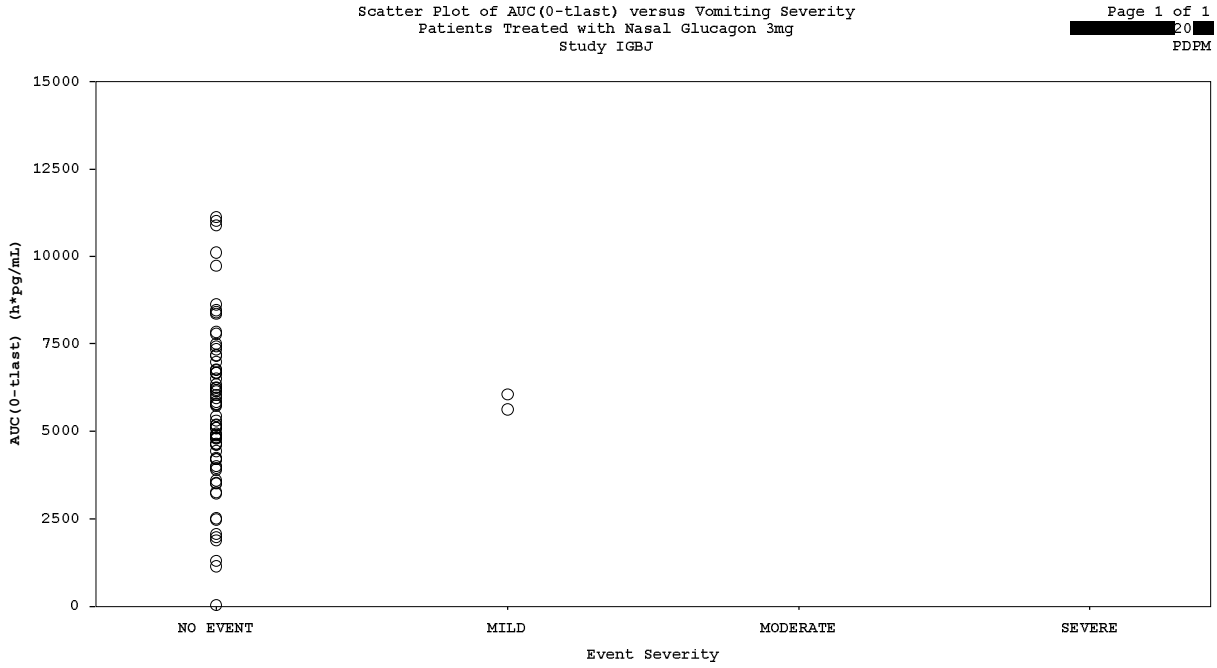


Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t where t is the last time point with a measurable concentration.

図 2.7.2.3-5　悪心の重症度と LY900018 3 mg 経鼻投与後のグルカゴン曝露量の関連性（上図：C_{max}、下図：AUC(0-t_{last})）（IGBJ 試験）

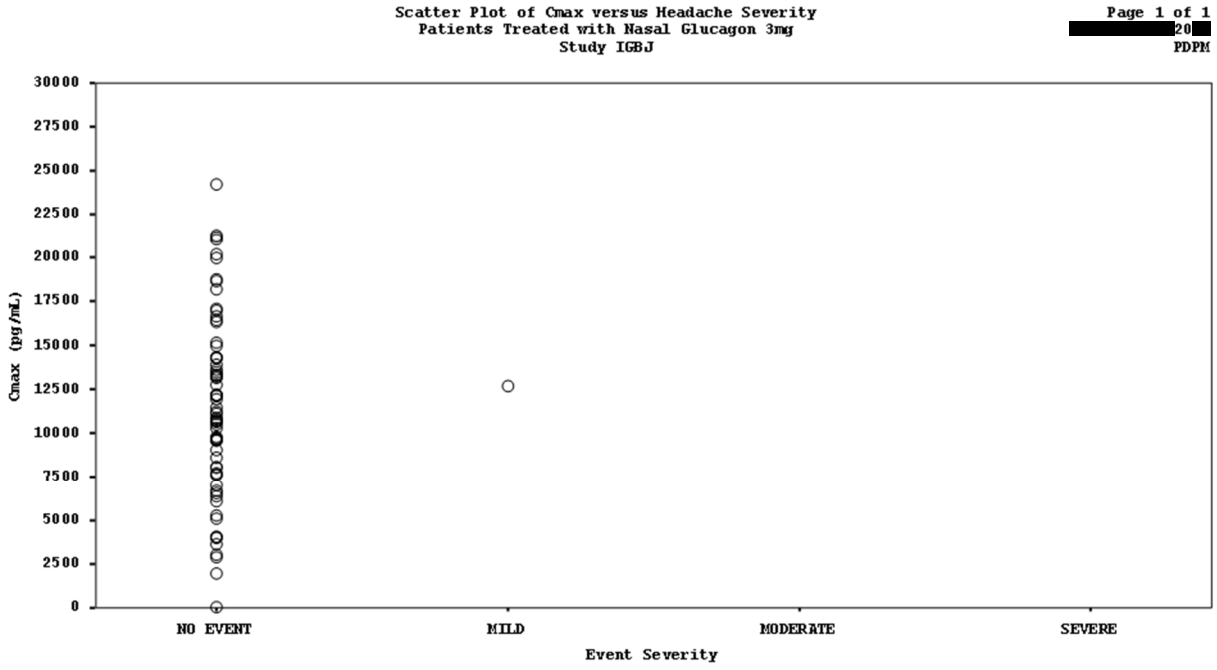


Abbreviations: Cmax = maximum glucagon concentration.

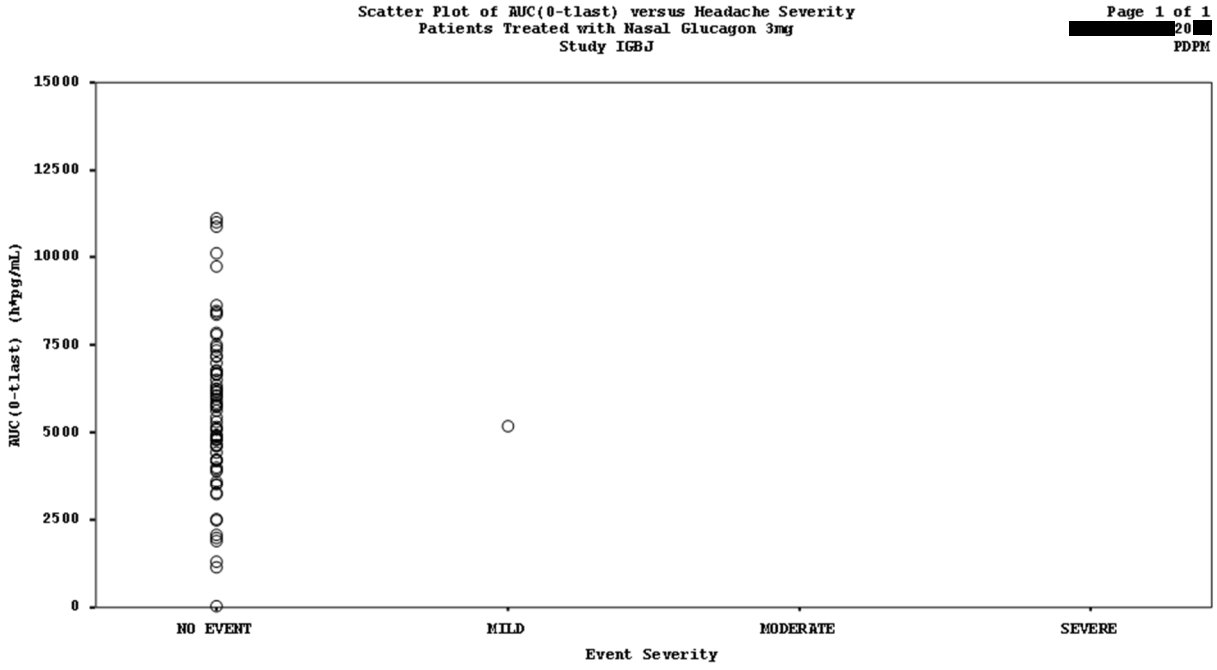


Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t where t is the last time point with a measurable concentration.

図 2.7.2.3-6　嘔吐の重症度と LY900018 3 mg 経鼻投与後のグルカゴン曝露量の関連性
（上図：C_{max}、下図：AUC(0-t_{last})）（IGBJ 試験）



Abbreviations: Cmax = maximum glucagon concentration.



Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t where t is the last time point with a measurable concentration.

図 2.7.2.3-7　頭痛の重症度と LY900018 3 mg 経鼻投与後のグルカゴン曝露量の関連性
（上図：C_{max}、下図：AUC(0-t_{last})）（IGBJ 試験）

2.7.2.3.2 治験用製剤と市販用製剤の薬物動態及び薬力学の比較

本剤の臨床試験では、開発段階に応じて、治験用製剤及び市販用製剤が使用された。市販用製剤は、IGBI 試験及び IGBJ 試験で使用され、これらの試験より以前に実施した試験では治験用製剤を使用した（第 2.7.1.1 項）。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（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る。しかし、本剤の臨床試験（第 2.7.2.2.1 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［C_{max} 及び AUC(0-t_{last})］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 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」（第 2.7.3.1.2.2.1 項）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。

この有効性指標を用いた治験用製剤と市販用製剤の製剤間の同等性／同質性の評価は、治験用製剤を用いた IGBC 試験及び製剤ブリッジングを目的とした IGBI 試験の臨床データを用いて行った。IGBI 試験では市販用製剤を使用し、IGBC 試験と同一の試験デザインで実施した。臨床的な製剤間の同等性／同質性評価については、米国食品医薬品局（FDA）と合意した上で実施した。IGBC 試験及び IGBI 試験では、いずれも治療成功割合を指標とした LY900018 3 mg 経鼻投与（NG 3 mg 投与）のグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）に対する非劣性が検証された（第 2.7.3.2.1 項）。また、IGBI 試験と IGBC 試験の結果の indirect comparison による比較から、市販用製剤と治験用製剤の同等性／同質性が示された（第 2.7.3.3.2.2 項）。さらに、IGBC 試験及び IGBI 試験で、治験用製剤と市販用製剤の安全性プロファイルが同様であることが示された（第 2.7.4.5.2.2 項）。これらの結果から、治験用製剤と市販用製剤の臨床データによる同等性／同質性が確認された。

IGBI 試験では、NG 3 mg 投与時の C_{max} が、IMG 1 mg 投与時の値よりも高かったが（表 2.7.2.2-2）、IGBC 試験では、NG 3 mg 投与時の C_{max} が IMG 1 mg 投与時よりも低かった（表 2.7.2.2-3）。両試験における忍容性は同様であり、特に救急処置のために使用されるグルカゴン製剤では、C_{max} が相対的に高いことは臨床的に重要な影響を与えるものではないと考えられた。しかし、市販用製剤を用いた NG 3 mg 投与での C_{max} が IMG 1 mg 投与の値と比べて高かったことが成人患者の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性を追加検討した。

LY900018 経鼻投与のデータを用いて、以下の検討を行った。

- IMG 1 mg 投与を対照とした IGBC 試験と IGBI 試験の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の比較
- 成人被験者での有効性及び安全性に対する C_{max} の影響
  - IGBC 試験と IGBI 試験の NG 3 mg 投与の有効性及び安全性の比較
  - 成人被験者における LY900018 経鼻投与時の C_{max} と有害事象の関連性評価（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験の NG 2 mg、3 mg 及び 6 mg 投与のデータを使用）

IGBC 試験及び IGBI 試験での C_{max} 及び AUC の比較

両試験における治験用製剤と市販用製剤の比較結果の解釈を容易にするため、IGBC 試験及び IGBI 試験の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の差については、対照である IMG 1 mg 投与時と NG 3 mg 投与時の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の比を用いて評価した（表 2.7.2.3-7）。

表 2.7.2.3-7 LY900018 3 mg 経鼻投与時とグルカゴン 1 mg 筋肉内投与時の C_{max} 及び AUC(0-t_{last}) の比

STUDY	N	C_{max} Ratio (90% CI)	AUC(0-t_{last}) Ratio (90% CI)
IGBC (NG_CT/IMG)	80	0.783 (0.644, 0.951)	0.691 (0.589, 0.812)
IGBI (NG_Commercial/IMG)	68	1.560 (1.33, 1.82)	0.804 (0.689, 0.938)

C_{max} and AUC(0-t_{last}) of observed glucagon
Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration (C_{last}); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; Commercial = commercial drug product; CT = clinical trial drug product; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon.

IGBC 試験（治験用製剤）及び IGBI 試験（市販用製剤）ともに AUC(0-t_{last})の比（NG／IMG）は 1 未満であり、両試験の AUC(0-t_{last})の比の 90%信頼区間の重なりは大きかった。このことから、NG 3 mg 投与時の AUC(0-t_{last})は、治験用製剤と市販用製剤で同様であることが示された。

IGBI 試験（市販用製剤）の C_{max} の比（NG／IMG）から、NG 3 mg 投与時の C_{max} は、IMG 1 mg 投与時と比べて 56%高値であった。一方、IGBC 試験（治験用製剤）の C_{max} の比から、NG 3 mg 投与時の C_{max} は IMG 1 mg 投与時と比べて 22%低値であった。両試験での C_{max} の比の 90%信頼区間に重なりはみられなかった。このことから、NG 3 mg 投与時の C_{max} は、市販用製剤で治験用製剤と比べて高いことが示された。

この結果を踏まえ、外国人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）のデータを用いて有効性及び安全性に対する治験用製剤と市販用製剤の C_{max} の影響を評価した。

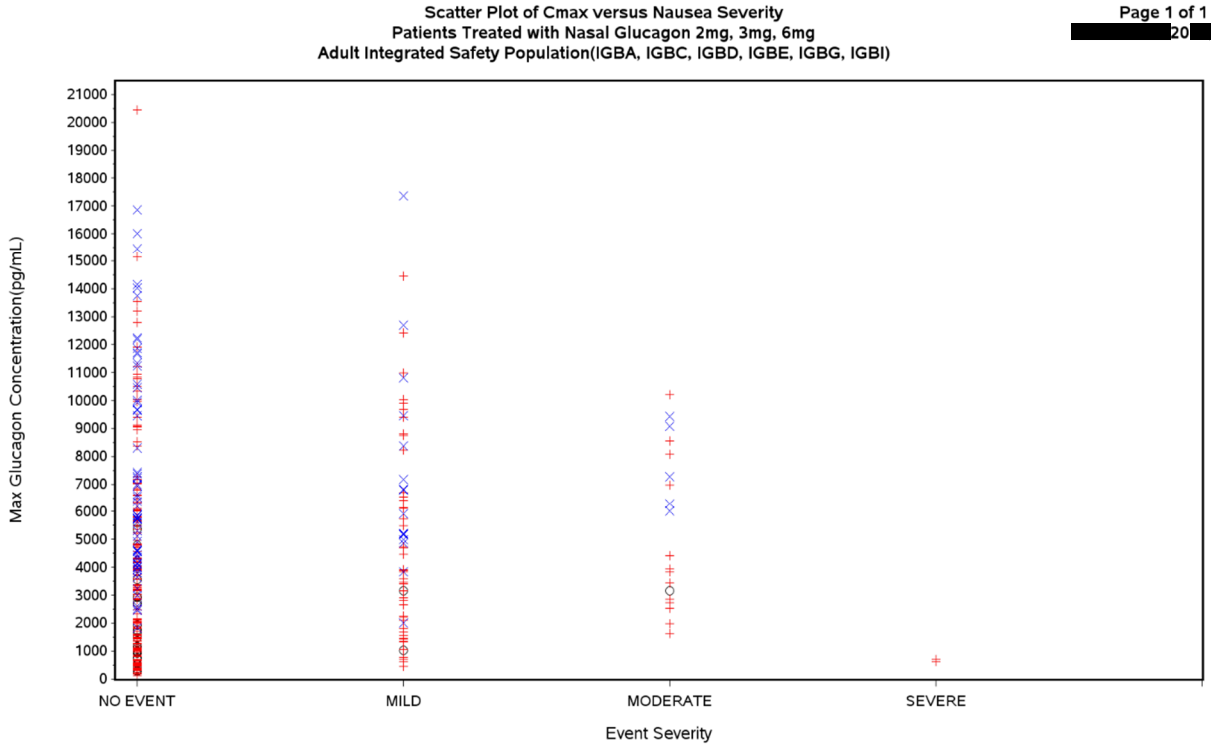
成人被験者での有効性及び安全性に対する C_{max} の影響

成人糖尿病患者を対象とした IGBI 試験（市販用製剤）及び IGBC 試験（治験用製剤）での NG 3 mg 投与時の有効性及び安全性プロファイルは同様であった。

- 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が確認された（第 2.7.3.3.2.2 項）。
- IGBI 試験及び IGBC 試験における IMG 1 mg 投与時と NG 3 mg 投与時の 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）は同様であった（第 2.7.2.2.1.1.2 項及び第 2.7.2.2.1.1.3 項）。
- IGBI 試験では、IGBC 試験と比べて有害事象の発現割合が低かった。また、IGBI 試験に特有な有害事象はみられなかった（第 2.7.4.5.2.2 項）。

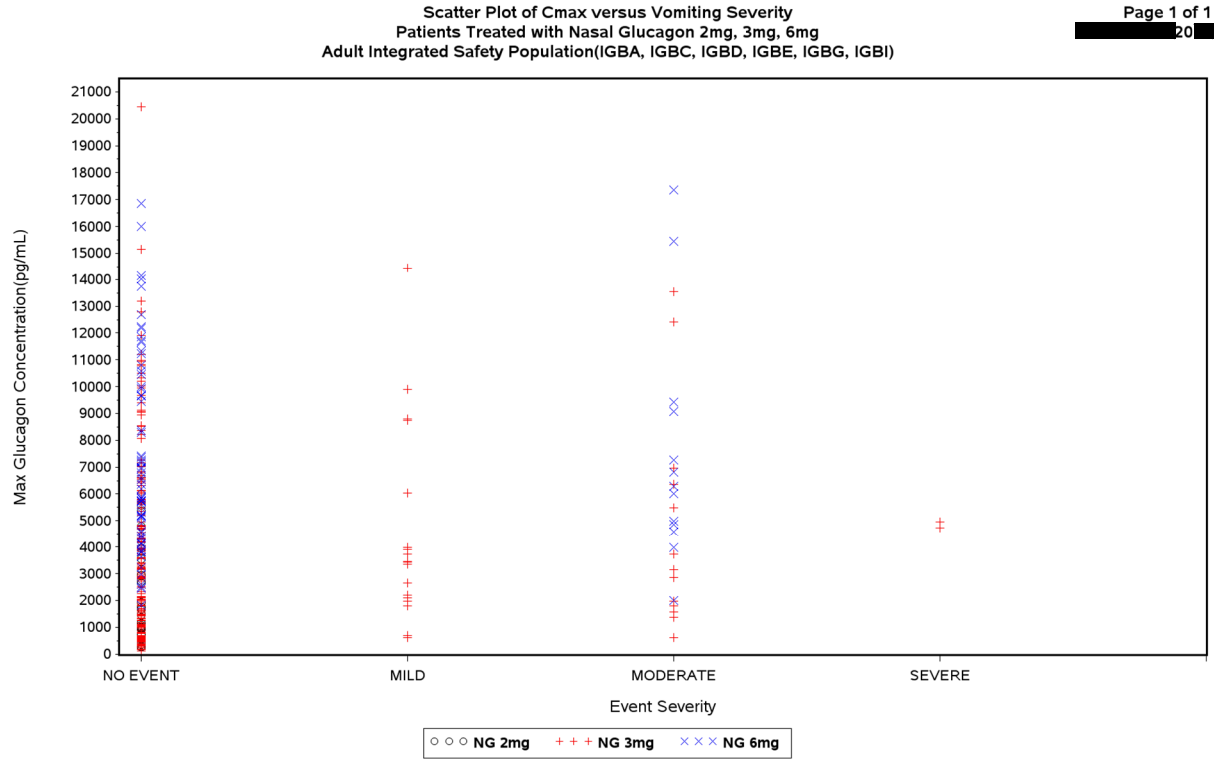
成人 T1D 患者又は T2D 患者を対象とした IGBG 試験（治験用製剤）での NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）時の C_{max} 個別値は、IGBI 試験（市販用製剤）での NG 3 mg 投与時の C_{max} 個別値と比べて同程度～高値に分布した（図 2.7.2.5-1）。しかし、IGBG 試験に特有の有害事象や安全性上の懸念は認められなかった（第 2.7.6.3 項）。

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 NG 2 mg、3 mg 及び 6 mg 投与の併合データを用いて、臨床試験で発現割合の高かった有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）の各事象の重症度と C_{max} の関連性を検討した（図 2.7.2.3-8、図 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-10）。その結果、悪心、嘔吐及び頭痛の発現及び重症度と C_{max} との間に一定の傾向はみられなかった。



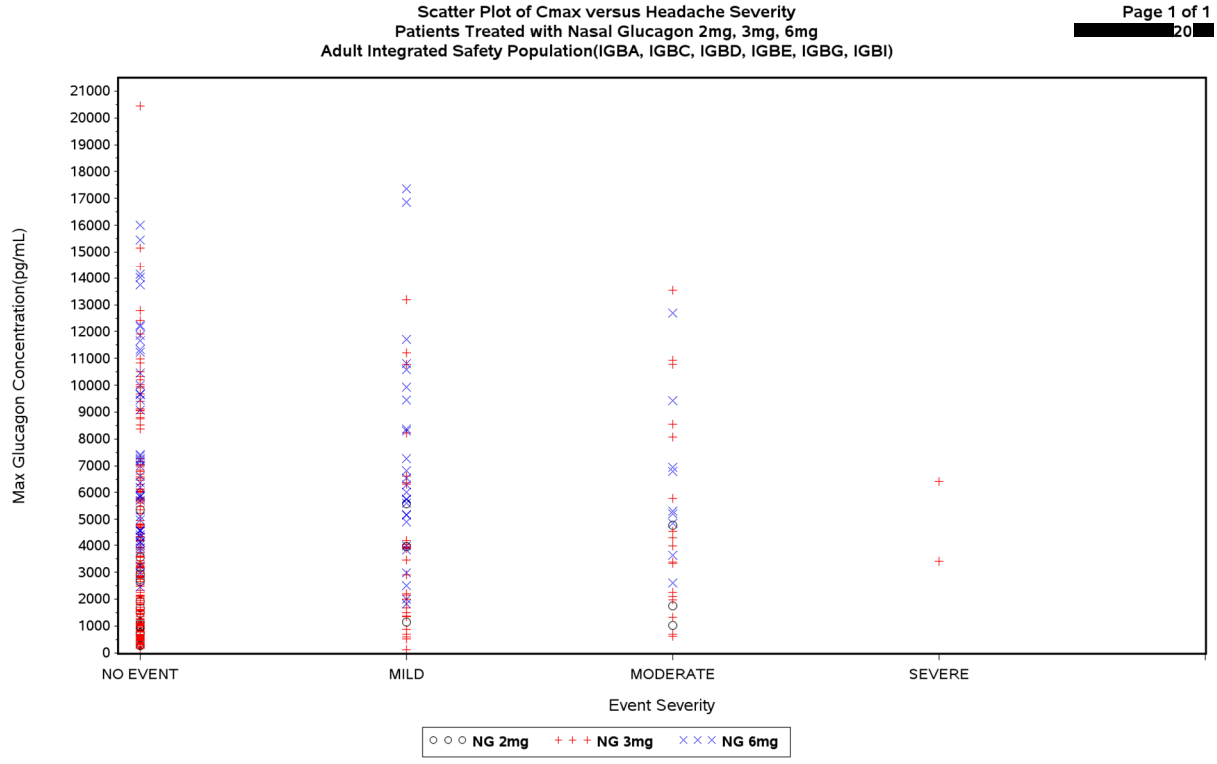
Abbreviation: NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.3-8　成人被験者における悪心の重症度と LY900018 経鼻投与時の C_{max} との関連性（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験）



Abbreviation: NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.3-9　成人被験者における嘔吐の重症度と LY900018 経鼻投与時の C_{max} との関連性
（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験）



Abbreviation: NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.3-10　成人被験者における頭痛の重症度と LY900018 経鼻投与時の C_{max} との関連性
（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験）

以上、市販用製剤を用いた NG 3 mg 投与時の C_{max} が IMG 1 mg 投与時の値と比べて高いことが成人患者の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性を追加検討した。

市販用製剤と治験用製剤の PK プロファイルについて検討したところ、市販用製剤と治験用製剤で NG 3 mg 投与時の $AUC(0\text{-}t_{last})$は同様であったが、C_{max} には差がみられた。なお、両製剤間の C_{max} の差の原因となる可能性のある要因の検討は、第 2.7.1.3.1 項に示す。

両製剤間の C_{max} の差が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性を検討した結果、IGBI 試験（市販用製剤）及び IGBC 試験（治験用製剤）での NG 3 mg 投与時の有効性及び安全性プロファイルは同様であった。また、市販用製剤投与後の C_{max} が治験用製剤投与時の値と比べて高かったことが安全性に与える影響について、成人被験者を対象とした 6 試験の併合データを用いて検討した。その結果、本剤の安全性（有害事象の発現及び重症度）に対する C_{max} の影響は認められなかった。

これらのことから、市販用製剤投与後の C_{max} が治験用製剤投与時の値と比べて高くなったことは、成人患者の有効性及び安全性に対して臨床的に重要な影響を及ぼすものではないと考えられた。

2.7.2.3.3　母集団解析

日本人及び外国人患者における LY900018 経鼻投与時の PK 及び曝露量－反応関係を理解するため、LY900018 の 0.5～6 mg を経鼻投与した試験の併合データセットを用いた母集団解析を行った。PK 併合データセットには臨床試験 7 試験、PD 併合データセットには臨床試験 6 試験が含まれた（表 2.7.2.3-8）。母集団 PK モデルの詳細は、第 5.3.3.5.4 項に示す。

表 2.7.2.3-8　母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析に用いた臨床試験一覧

Brief Description of Study	Trial Alias	Insulin induction	Product	PK datasets	PD datasets
Dose Selection Studies					
Single dose (0.5, 1, 2 mg NG; 1 mg SCG) in healthy adult subjects	IGBD	No	Trial	Yes	No
Single dose (1, 2, 3 mg NG; 1 mg SCG) in adult T1D	IGBA	Yes	Trial	Yes	Yes
Single (3 mg NG) and double dose (6 mg NG) in adult T1D and T2D	IGBG	No	Trial	Yes	Yes
Single dose (2, 3 mg NG; 0.5/1 mg IMG) in pediatric T1D	IGBB	Yes	Trial	Yes	Yes
Dose Confirmation Studies					
Single dose (3 mg NG; 1 mg IMG) in adult T1D and T2D	IGBC	Yes	Trial	Yes	Yes
Single dose (3 mg NG; 1 mg IMG) clinical bridging and confirmatory study in adult T1D	IGBI	Yes	Commercial	Yes	Yes
Single dose (3 mg NG; 1 mg IMG) s in adult T1D and T2D	IGBJ	Yes	Commercial	Yes	Yes

Abbreviations: commercial = commercial drug product; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SCG = subcutaneous glucagon; trial = clinical trial drug product; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

Note: Insulin induction refers to studies where blood glucose was lowered with insulin prior to glucagon administration. All 7 studies were included in the PK modeling. Study IGBD was excluded from PD modeling due to limited exposures to NG 0.5 mg and 1 mg, which precluded defining the exposure-response relationship.

2.7.2.3.3.1　薬物動態

母集団 PK 解析には IGBA 試験、IGBB 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBG 試験、IGBI 試験及び IGBJ 試験から得られた PK データを用いた。

母集団 PK 解析の結果、LY900018 経鼻投与（NG 投与）後のグルカゴン濃度推移は 1-コンパートメントモデルで表すことができた。グルカゴン注射剤のグルカゴンの PK は体重と相関することが示唆されたため（図 2.7.2.5-1）、ベースモデルでクリアランス（CL）及び分布容積（V）への体重の影響をパワーモデルで検討した。その結果、CL 及び V への体重の影響は標準的なアロメトリックスケーリングファクター（CL 及び V に対して、それぞれ 0.75 及び 1）に近かったため、CL 及び V の体重補正にはアロメトリックスケーリング法を用いた。

グルカゴン注射剤を筋肉内投与及び皮下投与したときの薬物動態は同様であったため、統合して解析に用いた。母集団 PK モデルで検討した共変量は、年齢、性別、民族（日本人及び外国人）、糖尿病型（T1D 及び T2D）及び試験（Study ID）であった。また、ベースライン時点のグ

ルカゴン濃度の影響も評価した。なお、試験（Study ID）は本剤の製剤粉末の粒子径分布が PK に与える影響を検討するため、製剤粉末の粒子径分布が同様である市販用製剤及びプロセス変更後の治験用製剤の 3 試験（IGBI 試験＋IGBG 試験＋IGBJ 試験）（第 2.7.1.3.1 項）と開発初期の治験用製剤の 4 試験（IGBA 試験＋IGBB 試験＋IGBC 試験＋IGBD 試験）に分類した。

最終モデルには、グルカゴン注射剤投与に対する NG 投与のグルカゴンの相対的バイオアベイラビリティ（F1）、吸収速度定数（Ka）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V/F）及びベースライン時点のグルカゴン濃度（BLGCG）を組み込んだ。また、残差変動には比例誤差モデルを用いた。IMG 投与に対し NG 投与後のグルカゴン吸収の遅れを表すため、NG の PK モデルにはわずかなラグタイムを組み込んだ。Ka 及び F1 に対する試験（Study ID）の影響及び時期間変動をモデルに組み込んだ。母集団 PK の最終モデルのパラメータを表 2.7.2.3-9 に示す。

F1 及び Ka は、グルカゴン注射剤と NG 投与で個別に推定した。CL 及び V に体重の影響を入れた後、年齢、性別、民族及び糖尿病型（T1D 及び T2D）は統計学的に有意な共変量として特定されなかった。試験（Study ID）は F1 及び Ka の統計学的に有意な共変量として特定された（表 2.7.2.3-9）。

Ka はグルカゴン注射剤投与で 1.35 hr^{-1}、4 試験（IGBA 試験＋IGBB 試験＋IGBC 試験＋IGBD 試験）の NG 投与で 2.11 hr^{-1} と推定された。NG 投与後のグルカゴン吸収が速かった 3 試験（IGBI 試験＋IGBG 試験＋IGBJ 試験）の NG 投与では 3.47 hr^{-1} と推定された。グルカゴン注射剤投与と比べ、NG 投与では約 4 分の吸収の遅れがみられた。

また、4 試験（IGBA 試験＋IGBB 試験＋IGBC 試験＋IGBD 試験）の F1 は 15%と推定された。NG 投与後のグルカゴン吸収が速かった 3 試験のうち、2 試験（IGBI 試験＋IGBG 試験）の F1 は 27%、IGBJ 試験の F1 は 55%と推定された。

以上、日本人成人患者を対象とした IGBJ 試験の Ka は外国人成人患者を対象とした IGBI 試験と同様であり、F1 は 28%高かった。

表 2.7.2.3-9 母集団 PK の最終モデルのパラメータ

Parameter Description	Population Estimate (%SEE, 95% CI[a])	Inter-Patient Variability (%SEE[b])
Bioavailability		
F1 for IMG/SCG	1 (FIXED)	NE
Rate of Absorption		
Ka (hr^{-1}) of IMG/SCG	1.35 (3.60%, 1.26 - 1.46)	NE
Absorption Lag for NG		
ALAG1	0.0675 (0.88%, 0.0665 - 0.0689)	NE
Clearance		
CL/F (L/hr)	350 (2.86%, 332 - 374)	27.2% (22.2)
Volume of Distribution		
V/F (L)	33.4 (4.10%, 30.6 - 36.5)	43.5% (20.5)
Baseline Glucagon		
BLGCG (pg/mL)	53.3 (4.77%, 49.1 - 58.7)	106.6% (13.7)
Covariates		
Effect of Nasal administration on F1[c]	-0.846 (1.27%, -0.866 - -0.822)	
Effect of Nasal administration on Ka[e]	0.56 (16.8%, 0.383 - 0.759)	
Effect of study IGBG and IGBI on F1[c]	0.756 (18.8%, 0.495 - 1.08)	
Effect of study IGBJ on F1[d]	2.56 (12.0%, 1.99 - 3.20)	
Effect of IGBG, IGBI, and IGBJ on Ka[e]	0.649 (16.3%, 0.453 - 0.860)	
Inter-occasion Variability on F1	53.9% (11.7%, 47.2 - 60.7)	
Inter-occasion Variability on Ka	45.5% (9.36%, 40.9 - 50.4)	
Residual Error (proportional)	31 (2.13%)	

Abbreviations: BLGCG = baseline glucagon; CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; CV = coefficient of variation; F1 = bioavailability of NG relative to IMG/SCG; IMG = intramuscular glucagon; Ka = absorption rate constant; NE = not estimated; SEE = standard error of the estimate; V/F = apparent volume of distribution.

a 95% CI values obtained from bootstrap

b Reported as %CV, calculated by the equation $100 \times \sqrt{e^{OMEGA(N)} - 1}$ where OMEGA(N) is the NONMEM output for the inter-subject variability of the N^{th} parameter

c $F1 = 1 \times (1 + I1 \times -0.846) \times (1 + I2 \times 0.756)$, where $I1$ is set to 1 when route of administration is nasal and I2 is set to 1 when STDY = 4 (IGBG) or STDY = 7 (IGBI); $I1$ and $I2$ were initially set as 0.

d $F1 = 1 \times (1 + I1 \times -0.846) \times (1 + I3 \times 2.56)$, where $I1$ is set to 1 when route of administration is nasal and $I3$ is set to 1 when STDY = 8 (IGBJ); $I1$ and $I3$ were initially set as 0.

e $Ka = 1.35 \times (1 + I1 \times 0.56) \times (1 + I2 \times 0.649 \times I1)$, where $I1$ is set to 1 when route of administration is nasal and $I2$ is set to 1 when STDY = 4 (IGBG) or STDY = 7 (IGBI) or STDY = 8 (IGBJ); $I1$ and $I2$ were initially set as 0.

2.7.2.3.3.2　曝露量—反応関係

曝露量－反応関係の母集団解析には IGBA 試験、IGBB 試験、IGBC 試験、IGBG 試験、IGBI 試験及び IGBJ 試験から得られた PD データを用いた。IGBD 試験は健康成人に NG 0.5 及び 1 mg 投与した試験であり、曝露量－反応関係の評価が困難であったため、PD 解析には含めなかった。

グルカゴン投与後のグルカゴン濃度（Cg）とグルコース濃度（Glu）の関係は、間接反応モデル（式 1）で表した。

$$\frac{dGlu}{dt} = K_{in} \times \left(1 + \frac{E_{max} \times Cg}{EC_{50} + Cg}\right) - k_{out} \times Glu \qquad \text{式 1}$$

ここで、K_{in} 及び K_{out} はそれぞれグルコースの生成速度定数及び消失速度定数を表す。グルカゴン濃度（Cg）は K_{in} を増加させると仮定する。E_{max} は K_{in} に対するグルカゴンの最大効果を表す。EC50 は K_{in} に対する E_{max} の 50%の効果が得られるグルカゴン濃度を表す。
注：定常状態では、投与前時点ではグルコースの生成と消失は同じと仮定でき、$K_{in}=K_{out}$*baseline glucose（ベースライン時点のグルコース濃度）で表される。

ベースラインのグルコース濃度の測定時点ではグルコース濃度を低下させた状態であり、グルコースの生成と消失は定常状態ではないと考えられる。したがって、間接反応モデルに対しベースラインのグルコース濃度（測定値）を用い、パラメータ（K_{in} 及び K_{out}）を推定した。

インスリン誘導は K_{out} を上昇させることで、グルコース濃度を低下させる。インスリン投与による持ち越し効果の K_{out} への影響は、比較的高い濃度で始まり、インスリン投与中止後に速やかに消失した。

曝露量－反応関係の最終モデルのパラメータを表 2.7.2.3-10 に示す。

年齢、体重、糖尿病型（T1D 及び T2D）、ベースラインのグルコース濃度、及び試験（Study ID）を共変量として検討した。なお、試験の対象患者及びデザインを考慮し、PD 解析に用いた 6 試験（Study ID）を 4 つのグループ［IGBG 試験（糖尿病患者）、IGBB 試験（小児糖尿病患者、インスリン誘導低血糖）、IGBA 試験＋IGBC 試験＋IGBI 試験（糖尿病患者、インスリン誘導低血糖）及び IGBJ 試験（日本人糖尿病患者、インスリン誘導低血糖）］に分類した。ベースラインのグルコース濃度及び試験（Study ID）が統計学的に有意な共変量として特定された。

モデルからベースラインのグルコース濃度は E_{max} 及び K_{in} へ影響することが示された。ベースラインのグルコース濃度が低い場合、E_{max} は大きく K_{in} は小さかった。このことは、グルカゴン投与後にヒトで到達可能なグルコース濃度の最大値があることを意味する。さらに、グルカゴン投与を必要とするより重症な低血糖患者では、大きな効果が期待できることを意味しており、低血糖の救急処置として重要な意味を持つ。ベースラインのグルコース濃度が高い場合、グルコース濃度の最高値に近くなるため、グルカゴン投与によるグルコース上昇作用（E_{max}）は減少する。K_{in} はグルコース生成速度であり、ベースラインのグルコース濃度が高い場合、K_{in} は大きくなると推定された。

低血糖状態ではない患者では、インスリン誘導低血糖時の患者と比べ、EC50 は 44%高く、E_{max} が 81%大きく、K_{in} は 32%小さかった。インスリン誘導低血糖時で、小児患者では成人患者と比べ E_{max} が 81%大きく、K_{in} は 32%小さかった。

インスリン誘導低血糖時で、日本人糖尿病患者では外国人糖尿病患者と比べインスリン誘導に対する反応（K_{out} に対するインスリン作用）が 51%、E_{max} が 24%小さかった。日本人糖尿病患者で E_{max} はわずかに小さかったが、低血糖状態の日本人糖尿病患者で確実なグルコース上昇（BG_{max} は平均約 170 mg/dL まで上昇）が認められ、安全性プロファイルは外国人糖尿病患者と同様であった（第 2.7.4.2.1.1 項）。異なる施設、対象集団など複数の因子が E_{max} の違いに影響していると考えられ、この E_{max} の違いを民族差によるものと結論付けるのは困難である。

表 2.7.2.3-10 曝露量－反応関係の最終モデルのパラメータ

Parameter Description	Population Estimate (%SEE, 95% CI[a])	Inter-Patient Variability % (%SEE[b])
KIN (h^{-1}) [c]	104 (1.04%, 90.4 - 114)	NE
KOUT (mg/dL h^{-1})	1.23 (3.81%, 1.03 - 1.47)	39.2% (10.9)
EMAX[e]	1.88 (4.06%, 1.55 - 2.41)	NE
EC50 (pg/mL)[d]	596 (12.7%, 313 - 894)	293% (11.1)
Insulin effect on Kout[f]	4.78 (8.95%, 3.76 - 5.81)	49.1% (16.6)
Half-life of insulin effect (h)	0.0525 (7.05%, 0.0455 - 0.0647)	NE
Covariate Impact		
Baseline glucose on KIN	0.0043 (5.28%, 0.00228 - 0.00683)	
Baseline glucose on EMAX	-0.00329 (6.87%, -0.0058 - -0.000472)	
Increase in EMAX for IGBB and IGBG	0.808 (12.6%, 0.252 - 1.54)	
Decrease in KIN for IGBB and IGBG	-0.318 (4.53%, -0.436 - -0.143)	
Increase in EC50 for IGBG	0.438 (103%, 0.0528 - 1.98)	
Decrease in EMAX for IGBJ	-0.237 (14.4%, -0.396 - -0.0592)	
Decrease in Insulin Effect for IGBJ	-0.514 (9.71%, -0.644 - -0.400)	
Residual Error (proportional)	12.4 (1.83%)	

Abbreviations: EC50 = concentration for achieving half of maximum effect; EMAX = maximum effect of glucagon on glucose production rate; KIN = glucose production rate; KOUT = turnover rate of glucose; NE = not estimated; SEE = standard error of the estimate.

a 95% CI values obtained from bootstrap

b Reported as %CV, calculated by the equation $100 \times \sqrt{e^{OMEGA(N)} - 1}$ where OMEGA(N) is the NONMEM output for the inter-subject variability of the Nth parameter

c $KIN = 104 \times (1 - 0.318 \times COV) \times EXP(0.0043 \times (baselineglucose - 54.00))$, where COV is set to 1 for study IGBB and IGBG; COV was set as 0 initially.

d $EC50 = 596 \times (1 + I1 \times 0.438)$, where *I*1 is set to 1 for study IGBG; *I*1 was set at 0 initially.

e $EMAX = 1.88 \times \big((1 - 0.00329) \times (baselineglucose - 54.00)\big) \times (1 + I1 \times 0.808) \times (1 + I2 \times -0.237)$, where *I*1 is set to 1 for study IGBB and IGBG; and where *I*2 is set to 1 for study IGBJ; ; *I*1 and *I*2 were set as 0 initially

f Insulin Effect = $4.78 \times (1 + I2 \times -0.514)$, where *I*2 is set to 1 for study IGBJ; *I*2 was set as 0 initially.

2.7.2.3.4　用量設定根拠

グルカゴン投与による低血糖の救急処置では、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治療目標となる。このため、本剤の用量設定では、速やかかつ最大効果に近い、安定した確実なグルコース濃度上昇作用が得られる用量であるとともに、忍容性が認められる用量を特定することが重要と考えた。用量設定は、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を基に行った。主要な有効性指標は、重症低血糖からの回復及び予後を左右する重要な時間帯を考慮し、LY900018 経鼻投与後 30 分以内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した。

6 試験から得られたデータを用量設定に用いた。4 試験（IGBD 試験、IGBA 試験、IGBG 試験及び IGBB 試験）から LY900018　0.5～6 mg の範囲で得られたデータを用いて用量設定の検討を行い、2 試験（IGBC 試験及び IGBI 試験）で LY900018　3 mg 経鼻投与（NG 3 mg 投与）の有効性、安全性及びグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）に対する非劣性の検証を行った。

NG 3 mg 投与の安全性及び有効性に関する IMG 1 mg 投与に対する非劣性の結果の詳細については、それぞれ第 2.7.4.2 項及び第 2.7.3.2.1 項に示す。

国内では、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、NG 3 mg 投与を選択して日本人 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。

2.7.2.3.4.1　外国試験での用量選択

国内第 III 相試験での LY900018 の投与量は、先に実施された外国試験の結果から選ばれた LY900018　3 mg 投与（NG 3 mg 投与）を選んだ。本項では、外国での用量選択について述べる。

2.7.2.3.4.1.1　用量－反応モデル（外国データの併合解析）

IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験で検討された LY900018　0.5～6 mg の用量範囲の PD データを用いて、LY900018 経鼻投与（NG 投与）の用量－反応モデルを構築した（第 5.3.3.5.1 項）。これらの試験の対象集団は、健康成人、インスリン誘導低血糖下及び非施行下の T1D 患者及び T2D 患者であった。本モデルでは、事前に定めた有効性評価指標と同じ、投与後 30 分の血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量を PD 指標として使用した。本モデルは、NG 投与後のグルカゴンの用量－反応関係を効果的に特徴づけるものであった。

上述の 5 試験の併合データを用いた用量－反応関係の解析により、NG 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。LY900018　2 mg、3 mg 及び 6 mg を経鼻投与したときのグルコース濃度上昇は、E_{max} のそれぞれ 73%、87%及び 97%であった。

一連の変動要因（年齢、性別、人種、体重、身長、体格指数、喫煙歴、ベースライン時点の血漿中グルコース濃度及び試験）が NG 投与によるグルコース濃度上昇に対して影響を及ぼす可能性について評価した。血漿中グルコース濃度の PD パラメータ［E_{max} の 50%の効果を示すグルカゴン用量（ED_{50}）、ヒル係数］への影響が認められた変動要因は、ベースライン時点の血漿中グルコース濃度のみであった。ベースライン時点の血漿中グルコース濃度が中央値よりも 1 mg/dL 高い場合、E_{max} は約 0.3%低下した（1 mg/dL 低い場合、E_{max} は約 0.3%増加）（表 2.7.2.3-11）。

表 2.7.2.3-11 用量－反応関係の最終モデルにおける薬力学パラメータ

Parameter Description	Population Estimate (90% CI)	Inter-Individual Variability (90% CI)
Maximum Effect		
Parameter for E_{max} (mg/dL)	81.0 (75.8 – 85.9)	32.6% (28.3 – 36.1%)
Parameter for baseline glucose covariate (1/(mg/dL))	-0.00308 (-0.00405 – -0.00216)	
ED_{50}		
Parameter for ED_{50} (mg)	1.29 (1.07 – 1.52)	---
Hill		
Parameter for Hill	2.25 (1.96 – 2.83)	---
Residual Error (additive) (mg/dL)	15.0 (13.0 – 16.6)	

Abbreviations: E_{max} = maximum effect; ED_{50} = dose which produces 50% of maximum effect; Hill = shape parameter; 90% CI = 90% confidence interval as evaluated by bootstrap.
E_{max} = 81.0 * (1 – 0.00308 * (baseline glucose – 57.6))

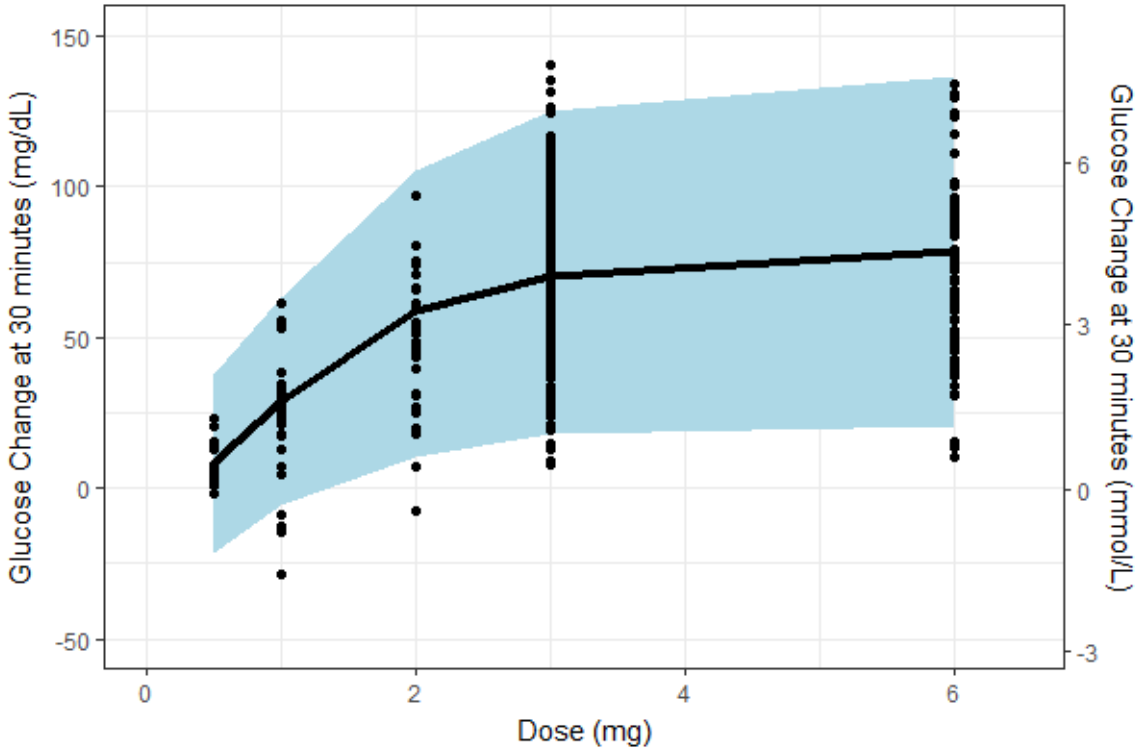
2.7.2.3.4.1.2 成人糖尿病患者への用量設定（外国データ）

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を検討した（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBG 試験及び IGBI 試験）。

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、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 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（第 2.7.2.3.4.1.1 項）、NG 投与による 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）。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、NG 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時点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、IGBA 試験において、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）。
- 本剤の市販用製剤を用いた IGBI 試験での NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与のグルコース濃度上昇は同様であった（第 2.7.2.2.1.1.2 項）。NG 3 mg 投与のグルカゴンの C_{max} は、IMG 1 mg 投与よりも高かったが、AUC(0-t_{last})は NG 3 mg 投与の方が低かった（表 2.7.2.2-2）。市販用製剤での NG 3 mg 投与で C_{max} が高かったことによる安全性に対する明らかな影響はみられなかった（第 2.7.2.3.2 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）。



Abbreviation: NG = nasal glucagon.
Note: Solid line represents median of model predictions; blue shaded area represents the 95% prediction interval. Black dots represent individual observations.

図 2.7.2.3-11　成人患者に LY900018 を経鼻投与したときの投与後 30 分の血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量を指標とした用量－反応関係
（用量－反応モデルの予測値及び実測値）

表 2.7.2.3-12 ベースライン時の血漿中グルコース濃度ごとの LY900018 経鼻投与後 30 分時点の血漿中グルコース濃度 70 mg/dL の達成割合の予測

Baseline Glucose (mg/dL [mmol/L])	NG Dose (mg)			
	1	2	3	6
30 [1.7]	32.3	83.5	90.2	93.2
40 [2.2]	51.1	90.7	94.3	96.1
50 [2.8]	71.2	94.8	96.9	98.0
60 [3.3]	85.8	97.5	98.3	98.9

Abbreviation: NG = nasal glucagon.
Note: Based on Simulations of 10,000 Patients per Baseline/Dose Group from the Dose-Response Model.

2.7.2.3.4.2 日本人成人糖尿病患者への用量設定

外国での申請用量を決定した後、市販用製剤での LY900018 3 mg 経鼻投与（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（第 2.7.4.2.1.1 項）、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした NG 3 mg 投与のグルカゴン 1 mg 筋肉内投与に対する非劣性が示された（第 2.7.3.2.1 項）。

さらに、日本人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした IGBJ 試験と外国人 T1D 患者を対象とした IGBI 試験の PK 及び PD を比較した（第 2.7.2.3.1.3 項）。NG 3 mg 投与時のグルコース濃度は外国人及び日本人被験者で概して同様であり、NG 3 mg 投与後に速やかに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 NG 3 mg 投与時のグルカゴン曝露量［C_{max} 及び AUC(0-t_{last})］は、外国人被験者での値と比べて高かったが、NG 3 mg 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。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への影響はみられなかった（第 2.7.2.3.1.4 項）。なお、IGBJ 試験で日本人 T1D 患者及び T2D 患者の PK 及び PD パラメータを比較した結果、T1D 患者及び T2D 患者の PK 及び PD は同様であり、糖尿病型は本剤の PK 及び PD に影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.3.1.1 項）。

以上、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と考えた。

2.7.2.3.4.3 日本人小児糖尿病患者への用量設定

IGBB 試験では、小児及び青年 T1D 患者を対象に、LY900018 2 mg 及び 3 mg 投与（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。以下に示す IGBB 試験の結果、外国での小児糖尿病患者に対する用量を 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 投与を行った。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なかった（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 2.7.2.3.4.2 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 項及び第 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 NG 3 mg（市販用製剤）を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。また、このシミュレーション結果に基づいて日本人小児糖尿病患者における有効性及び安全性を考察した。

2.7.2.3.4.3.1 日本人小児及び青年患者での曝露量及びグルコース反応の予測

日本人成人糖尿病患者での PK 及び曝露量－反応関係の特徴を表す最終モデル（第 2.7.2.3.3.1 項及び第 2.7.2.3.3.2 項）を用いて日本人小児及び青年糖尿病患者に NG 3 mg 投与又は体重に基づくグルカゴン筋肉内投与したときのグルカゴン曝露量とグルコース反応をシミュレーションした。以下に示す仮定のもと、シミュレーションを行った。

1） 成人患者と小児及び青年患者の PK の違いは主に体重の違いに起因する。
2） 外国人小児患者（IGBB 試験）のグルコース反応を日本人小児患者に用いることができる。
3） 日本人成人患者（IGBJ 試験）のグルコース反応を日本人小児及び青年患者に用いることができる。

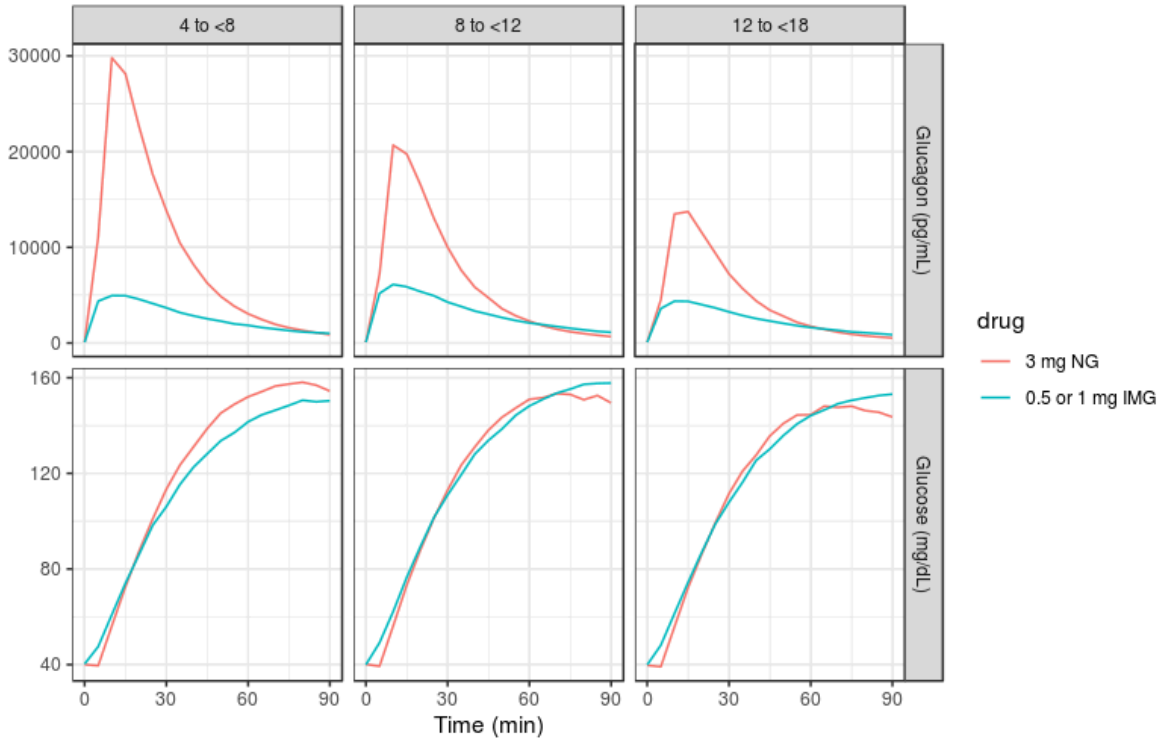
小児及び青年患者を 3 つの年齢層（4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満、及び 12 歳以上 18 歳未満）で分け、各年齢層で 1000 例の患者に NG 3 mg 投与又は体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（体重 25 kg 以上：IMG 1 mg 投与、体重 25 kg 未満：IMG 0.5 mg 投与）後のグルカゴン曝露量及びグルコース反応をシミュレーションした。シミュレーションに用いた各年齢層での体重分布を表 2.7.2.3-13 に示す。なお、4 歳以上 18 歳未満の体重分布には、国民栄養調査（平成 29 年）の情報を用いた（[MHLW 2018]）。

表 2.7.2.3-13　シミュレーションに用いた小児及び青年患者の体重

Age group	Mean Weight (SD) (kg)	Range (kg)
4 to <8 years	19.6 (4.91)	13.7 - 28.9
8 to <12 years	32.0 (8.22)	20.7 - 47.2
12 to <18 years	50.8 (10.10)	34.6 - 68.1

Abbreviations: SD = standard deviation.

ベースラインのグルコース濃度（中央値）が 40 mg/dL の小児及び青年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濃度及びグルコース濃度推移のシミュレーションを図 2.7.2.3-12 に示す。表 2.7.2.3-14 には小児及び青年糖尿病患者で予測した PK 及び PD パラメータを示す。各年齢層の小児及び青年患者に NG 3 mg を投与したときに予測される BG_{max} は 170～180 mg/dL であり、体重に基づくグルカゴン筋肉内投与時の予測値 166～176 mg/dL と同程度であった。



Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; min = minutes; NG = nasal glucagon.
0.5 or 1 mg IMG：体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（体重 25 kg 以上：IMG 1 mg 投与、体重 25 kg 未満：IMG 0.5 mg 投与）

図 2.7.2.3-12　ベースラインのグルコース濃度（中央値）が 40 mg/dL の小児及び青年患者に LY900018 3 mg 経鼻投与（市販用製剤）又は体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（0.5 又は 1 mg 投与）したときのグルカゴン曝露量（上図）及びグルコース濃度（下図）推移

表 2.7.2.3-14 小児及び青年患者に LY900018 3 mg 投与（市販用製剤）又は体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（0.5 又は 1 mg 投与）したときの PK 及び PD パラメータの予測値

Age group	Dose / Route	C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-1.5)[a] (pg.h/mL)	BG_{max}[a] (mg/dL)
4 to <8 years	3 mg / NG	28900 [74.8]	11800 [65.1]	180 [26.7]
	0.5 or 1 mg / IMG	5160 [77.0]	3320 [68.5]	166 [32.1]
8 to <12 years	3 mg / NG	20500 [72.3]	8460 [63.5]	176 [27.8]
	1 mg / IMG	6240 [76.3]	3960 [66.7]	176 [29.9]
12 to <18 years	3 mg / NG	14100 [69.0]	6040 [61.8]	170 [28.6]
	1 mg / IMG	4660 [74.5]	3020 [63.8]	170 [30.8]

Abbreviations: AUC(0-1.5) = area under the concentration curve from time 0 to 1.5 hours; BG_{max} = maximum blood glucose concentration; C_{max} = maximum concentration; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics.

[a] Geometric mean [% coefficient of variation] is presented for C_{max}, BG_{max}, and AUC(0-1.5).

ベースライン時点のグルコース濃度（中央値）が 40 mg/dL の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治療成功割合を表 2.7.2.3-15 に示す。治療成功の定義は、グルカゴン投与から 30 分以内にグルコース濃度が 70 mg/dL 以上に上昇した場合、又はグルカゴン投与後にグルコース濃度が最低値（グルカゴン投与後 10 分以内のグルコース濃度の最低値）から 20 mg/dL 以上上昇した場合とした。このシミュレーションから、3 つの年齢層の小児及び青年患者では、NG 3 mg 投与後の治療成功割合は 99%以上と予測され、NG 3 mg 投与後の治療成功割合は IMG 投与後と同様であった。NG 3 mg 投与 30 分後のグルコース濃度（中央値）は 70 mg/dL であった。

表 2.7.2.3-15 小児及び青年糖尿病患者に LY900018 3 mg 経鼻投与（市販用製剤）又は体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（0.5 又は 1 mg 投与）したときの治療成功を達成した小児及び青年患者の割合の予測値

Age Group	Treatment	Treatment Success n (%)
4-<8 years old	NG 3 mg (N=1000)	999 (99.9)
	IMG* (N=1000)	967 (96.7)
8-<12 years old	NG 3 mg (N=1000)	993 (99.3)
	IMG* (N=1000)	988 (98.8)
12-<18 years old	NG 3 mg (N=1000)	994 (99.4)
	IMG (N=1000)	981 (98.1)

*体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（体重 25 kg 以上：IMG 1 mg 投与、体重 25 kg 未満：IMG 0.5 mg 投与）

2.7.2.3.4.3.2 日本人小児糖尿病患者のシミュレーション結果を踏まえた安全性の検討

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、日本人小児及び青年患者に市販用製剤で NG 3 mg 投与したときの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 項及び第 2.7.2.2.1.1.2 項）。低血糖時の救急処置で使用される 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以下のように評価した。

- 本剤の成人被験者及び小児被験者での臨床試験データを用いた安全性及び忍容性に対する C_{max} の影響の検討
- 公表論文の情報を用いたグルカゴンの高い曝露量での成人及び小児糖尿病患者における安全性及び忍容性の考察

小児及び成人被験者患者での安全性・忍容性に対する C_{max} の影響

成人及び小児被験者を対象とした本剤の臨床試験の横断的な検討から、LY900018 を経鼻投与したときの有害事象の発現割合、重症度及び有害事象の種類と C_{max} との間に関連性はみられなかった。安全性に対するグルカゴン C_{max} の影響は、以下に示す臨床試験を用いた。

- 成人被験者に治験用製剤で NG 2 mg、3 mg 及び 6 mg 投与した 5 試験（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験及び IGBG 試験）
- 小児及び青年被験者に治験用製剤で NG 2 mg 及び 3 mg 投与した 1 試験（IGBB 試験）
- 成人被験者に市販用製剤で NG 3 mg 投与した 2 試験（IGBI 試験及び IGBJ 試験）

成人被験者での安全性に対する C_{max} の影響

- 成人被験者を対象とした試験において、C_{max} と有害事象の発現割合、重症度及び有害事象の種類との間に関連性はみられなかった。
    - 試験デザインの類似している IGBC 試験、IGBI 試験及び IGBJ 試験では、NG 3mg 投与時の C_{max}（幾何平均値）に違いがみられたが、有害事象プロファイルは同様であった。IGBJ 試験での C_{max} は 3 試験の中で最も高かったが、有害事象の発現割合は最も低かった。市販製剤を用いた IGBI 試験及び IGBJ 試験に特有の有害事象はなかった（表 2.7.2.3-16）。
    - IGBG 試験での NG 6 mg 投与時の C_{max} は、他の試験（IGBC 試験、IGBI 試験、IGBJ 試験、表 2.7.2.3-16）での NG 3 mg 投与時のそれぞれの C_{max} と同程度～高値であったが、IGBG 試験に特有の有害事象や安全性の懸念は認められなかった。

表 2.7.2.3-16　成人被験者に LY900018 を経鼻投与したときの薬物動態パラメータ及び TEAE の要約

（IGBC 試験、IGBI 試験、IGBJ 試験及び IGBG 試験）

Study	Dose and Route of Administration	Age Group	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters			Overall TEAEs	Summary of common TEAEs		
			NPK	C_{max}[a]	AUC(0-t_{last})[a]	Patients with ≥1 TEAE n/N (%)	Patients with ≥1 AE n/N (%)		
				(pg/mL)	(pg·h/mL)		Nausea	Vomiting	Headache
IGBC	NG 3 mg	≥18 y	80	3130 [63]	1940 [65]	46/83 (55.4)	18/83 (21.7)	13/83 (15.7)	17/83 (20.5)
	IMG 1 mg	≥18 y	80	3500 [49]	2510 [40]	37/82 (45.1)	22/82 (26.8)	9/82 (11.0)	7/82 (8.5)
IGBI	NG 3 mg	≥18 y	63	7220 [49]	3200 [50]	33/70 (47.1)	22/70 (31.4)	10/70 (14.3)	10/70 (14.3)
	IMG 1 mg	≥18 y	65	4070 [40]	3550 [37]	35/69 (50.7)	29/69 (42.0)	12/69 (17.4)	7/69 (10.1)
IGBJ	NG 3 mg	≥18 y	71	11400 [45]	5600 [41]	15/71 (21.1)	5/71 (7.0)	2/71 (2.8)	1/71 (1.4)
	IMG 1 mg	≥18 y	68	3510 [38]	3390 [30]	13/70 (18.6)	11/70 (15.7)	4/70 (5.7)	1/70 (1.4)
IGBG	NG 3 mg	≥18 y	27	4960 [75]	2470 [75]	27/27 (100)	4/27 (14.8)	0/27 (0.0)	9/27 (33.3)
	NG 6 mg [b]	≥18 y	28	7140 [46]	4100 [43]	28/28 (100)	8/28 (28.6)	7/28 (25.0)	13/28 (46.4)
	NG 6 mg [c]	≥18 y	28	8080 [52]	4640 [52]	25/25 (100)	5/25 (20.0)	3/25 (12.0)	11/25 (44.0)
	NG 6 mg [d]	≥18 y	29	6650 [55]	3610 [52]	27/29 (93.1)	8/29 (27.6)	3/29 (10.3)	11/29 (37.9)

Abbreviations: AE = adverse event; AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; IMG = intramuscular glucagon; n = number of patients reporting a TEAE after the specific treatment; N = number of patients who received the specific treatment; NG = nasal glucagon; NPK = number of subjects included in the PK analysis; PK = pharmacokinetics; TEAE = treatment-emergent adverse event; y = years of age.

[a] Arithmetic mean [CV%].

[b] 2 x 3 mg same nostril, 15 minutes apart.

[c] 2 x 3 mg opposite nostril, 15 minutes apart.

[d] 2 x 3 mg opposite nostril, <1 minute apart.

- NG 2 mg、3 mg 及び 6 mg 投与のデータを用いて、臨床試験で発現割合の高かった有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）の各事象の発現割合及び重症度と C_{max} の関連性を検討した（第 2.7.2.3.2 項及び第 2.7.2.3.1.4 項）。その結果、これら有害事象の発現及び重症度と C_{max} の間に一定の傾向はみられなかった。
  - 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）で、NG 2 mg、3 mg 及び 6 mg 投与時の C_{max} と有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）の発現及び重症度との間に一定の傾向はみられなかった（図 2.7.2.3-8、図 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-10）。
  - IGBJ 試験での、NG 3 mg 投与時の C_{max} と有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）の発現及び重症度との間に一定の傾向はみられなかった（図 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-7）。

以上、成人被験者に NG 2 mg、3 mg 及び 6 mg 投与したときの C_{max} と有害事象の発現割合及び重症度の間に関連性はみられなかった。

小児及び青年被験者での安全性に対する C_{max} の影響

IGBB 試験において、小児及び青年 T1D 患者に NG 3 mg 投与したときの忍容性は、NG 2 mg 投与又は体重に基づくグルカゴン筋肉内投与したときと同様であった（表 2.7.2.3-17）。各年齢層の T1D 患者（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）のうち、8 歳以上 12 歳未満の T1D 患者で NG 3 mg 投与時の C_{max}（5660 pg/mL、算術平均値）は他の年齢層での値と比べて最も高かった。しかし、有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）の発現割合は他の年齢層の T1D 患者での有害事象の発現割合と同程度か低かった。さらに、最も低年齢である 4 歳以上 8 歳未満の T1D 患者での 1 件以上の有害事象を発現した T1D 患者の割合は、他の年齢層の T1D 患者の値と同程度か低かった。

さらに、小児及び青年 T1D 患者への NG 2 mg 及び 3 mg 投与の併合データを用いて、臨床試験で発現割合の高かった有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）の各事象の重症度と C_{max} の関連性を検討した（図 2.7.2.3-13、図 2.7.2.3-14 及び図 2.7.2.3-15）。これらの有害事象（悪心、嘔吐及び頭痛）の発現及び重症度と C_{max} との間に一定の傾向はみられなかった。

以上、成人及び小児被験者を対象とした本剤の臨床試験の横断的な検討から、LY900018 を経鼻投与したときの有害事象の発現、重症度及び有害事象の種類と C_{max} との間に関連性はみられず、高い C_{max} は安全性に対して臨床的に重要な影響を及ぼすものではないと考えられた。

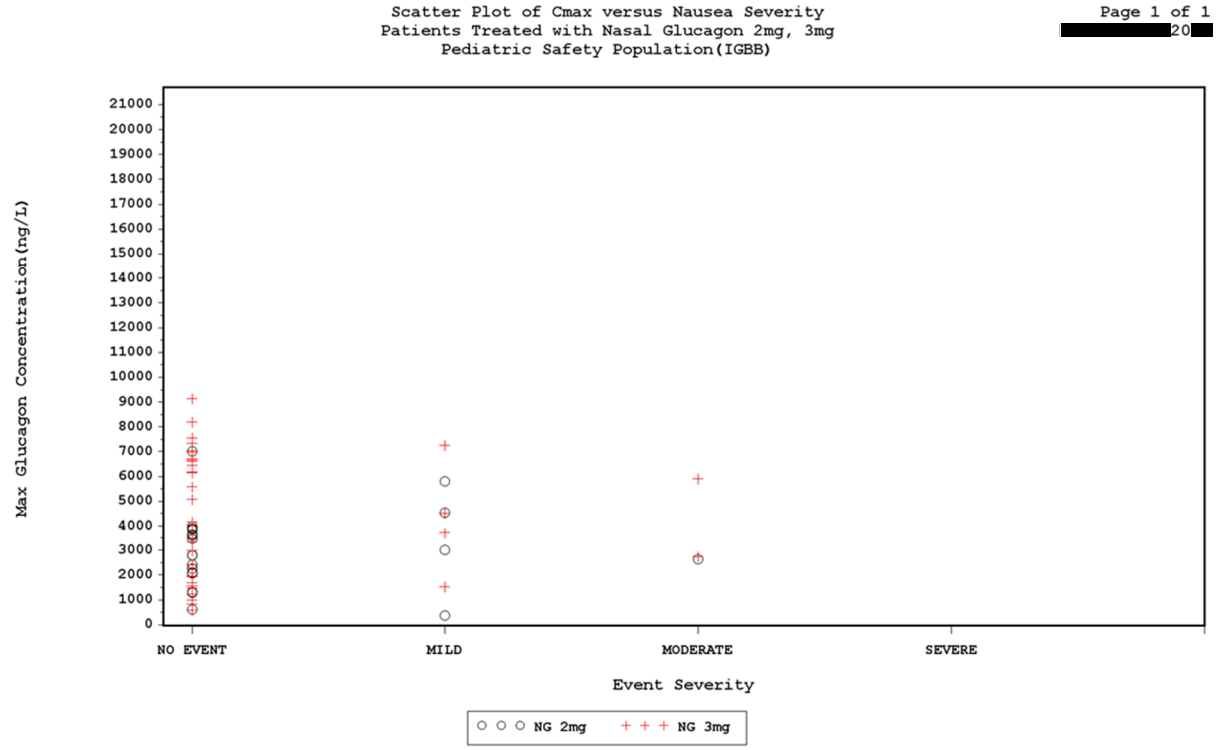
表 2.7.2.3-17　小児及び青年患者に LY900018 を経鼻投与したときの薬物動態パラメータ及び TEAE の要約（IGBB 試験）

Study	Dose and Route of Administration	Age Group	NPK	Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters		Overall TEAEs	Summary of common TEAEs		
				C_{max}[a] (pg/mL)	AUC(0-t_{last})[a] (pg·h/mL)	Patients with ≥1 TEAE n/N (%)	Patients with ≥1 AE n/N (%)		
							Nausea	Vomiting	Headache
IGBB	NG 2 mg	4 to <8 y	11	3460 [51]	1740 [56]	6/12 (50.0)	4/12 (33.3)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)
		8 to <12 y	11	2780 [35]	1510 [36]	5/11 (45.5)	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)	2/11 (18.2)
	NG 3 mg	4 to <8 y	12	3960 [62]	2470 [58]	5/12 (41.7)	2/12 (16.7)	3/12 (25.0)	1/12 (8.3)
		8 to <12 y	12	5660 [37]	2940 [35]	6/12 (50.0)	1/12 (8.3)	4/12 (33.3)	4/12 (33.3)
		12 to <17 y	12	3100 [74]	2000 [66]	9/12 (75.0)	3/12 (25.0)	4/12 (33.3)	4/12 (33.3)
	IMG 0.5 mg or 1 mg[b]	4 to <8 y	6	6290 [33]	4080 [51]	5/6 (83.3)	4/6 (66.7)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)
		8 to <12 y	6	4740 [65]	3640 [57]	6/6 (100.0)	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)
		12 to <17 y	12	4280 [88]	3110 [92]	7/12 (58.3)	1/12 (8.3)	5/12 (41.7)	1/12 (8.3)

Abbreviations: AE = adverse event; AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; IMG = intramuscular glucagon; n = number of patients reporting a TEAE after the specific treatment; N = number of patients who received the specific treatment; NG = nasal glucagon; NPK = number of subjects included in the PK analysis; PK = pharmacokinetics; TEAE = treatment-emergent adverse event; y = years of age.

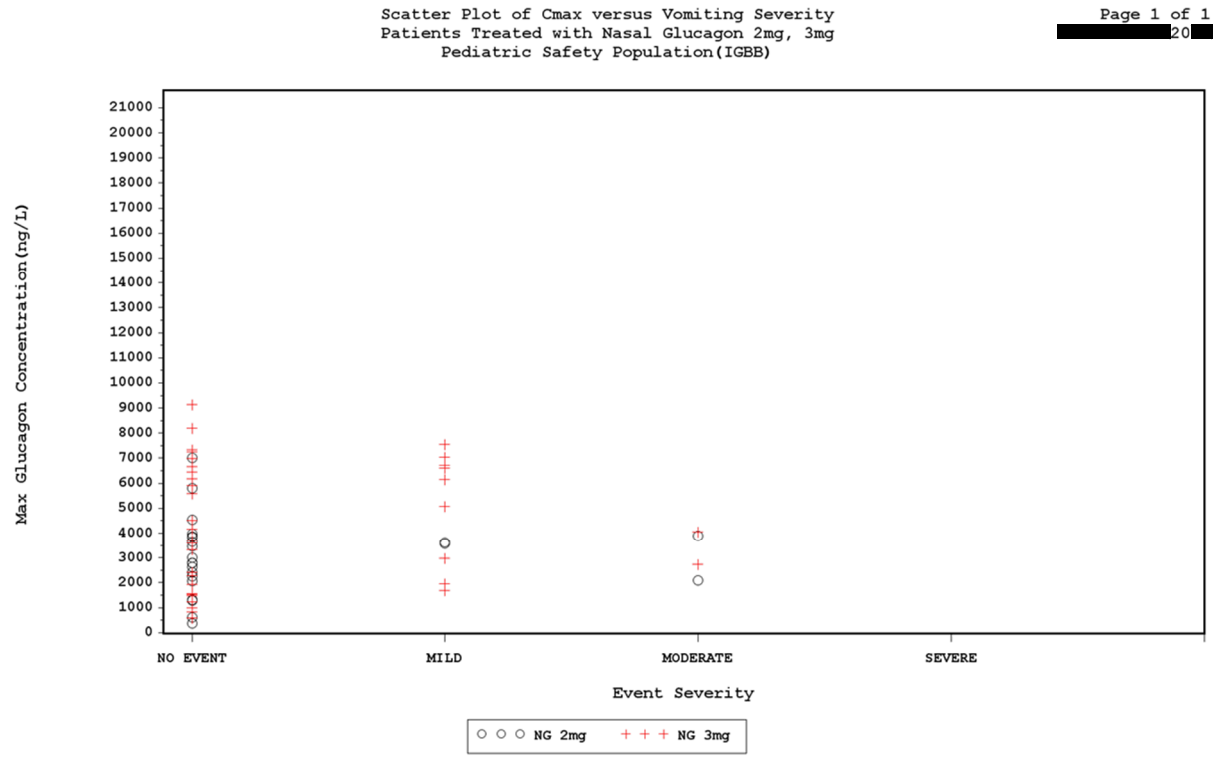
[a] Arithmetic mean [CV%].

[b] IMG dose was dependent on each patient's weight in accordance with product labeling.



Cmax=maximum glucagon concentration

図 2.7.2.3-13　小児患者における悪心の重症度と LY900018 経鼻投与時の C_{max} との関連性（IGBB 試験）



Cmax=maximum glucagon concentration

図 2.7.2.3-14　小児被験者における嘔吐の重症度と LY900018 経鼻投与時の C_{max} との関連性（IGBB 試験）

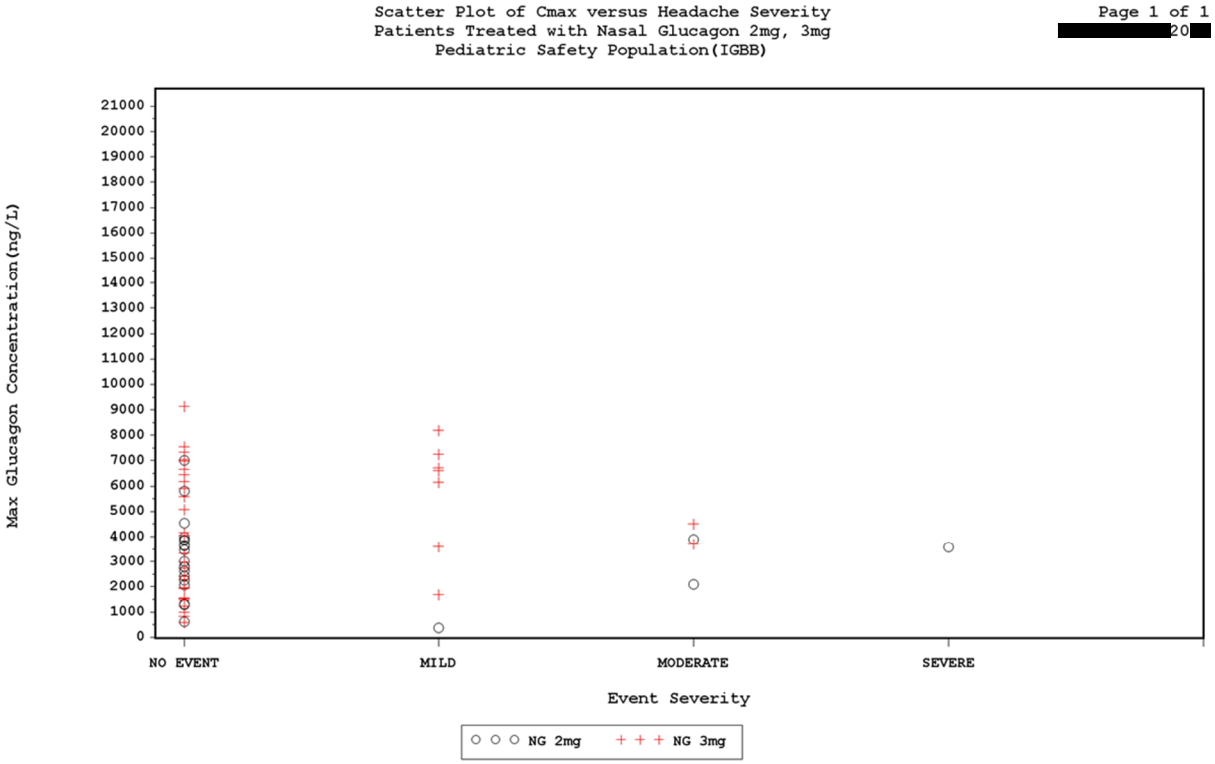


図 2.7.2.3-15　小児被験者における頭痛の重症度と LY900018 経鼻投与時の C_{max} との関連性（IGBB 試験）

<u>グルカゴンの高い曝露量での成人及び小児患者における安全性及び忍容性</u>

グルカゴンの高い曝露量での成人及び小児における安全性及び忍容性について、公表論文の情報を用いて以下に考察する。

グルカゴン（遺伝子組換え）の注射剤は、皮下投与、筋肉内投与又は静脈内投与が可能な製剤として世界中で承認されている。静脈内投与後のグルカゴンの C_{max} は、同じ投与量での皮下投与及び筋肉内投与後の C_{max} と比較して顕著に高い値を示すが、グルカゴン（遺伝子組換え）の添付文書では、投与経路で区別して安全性に言及していない（[Novo Nordisk Inc. 2018]; [Eli Lilly and Company 2018]）。公表論文から得られたグルカゴン（遺伝子組換え）を静脈内投与後の安全性について、以下に要約する。

Eli Lilly and Company（リリー社）のグルカゴン（遺伝子組換え）は、1998 年に米国で承認されている。このグルカゴン（遺伝子組換え）の開発で健康成人被験者にグルカゴン（遺伝子組換え）を静脈内投与したときの PK 及び PD が報告されている［H3F-LC-GFAA（GFAA）試験］（Graf et al. 1999; [Eli Lilly and Company 19[redacted]]）。GFAA 試験では、12 例の健康成人被験者は、7～10 日の休薬期間ごとに 4 つの投与量のグルカゴン（遺伝子組換え）（0.25、0.5、1.0 及び 2.0 mg）の静脈内投与を受けた。各用量でのグルカゴンの C_{max} を表 2.7.2.3-18 に示す。なお、この検討での最高用量の 2 mg 静脈内投与は、米国で診断及び検査を使用目的として認められている最大用量である（[Eli Lilly and Company 2018]）。GFAA 試験で認められたグルカゴン（遺伝子組換え）2 mg 静脈内投与後の C_{max}（算術平均値）は、IGBJ 試験で NG 3 mg 投与後（市販用製剤）

に認められたグルカゴンの C_{max}（算術平均値、表 2.7.2.3-16）と比べて 32 倍高い値であった。また、GFAA 試験において、国内で承認されているグルカゴン（遺伝子組換え）注射剤の最大用量である、1 mg 静脈内投与後の C_{max}（算術平均値）は、IGBJ 試験で NG 3 mg 投与後に認められたグルカゴンの C_{max} の 15 倍高値であった。このほかにも、IGBJ 試験で NG 3 mg 投与後に認められた C_{max} を上回るグルカゴン濃度が、他のグルカゴン（遺伝子組換え）を静脈内投与時の PK の検討で報告されている（Mühlhauser et al. 1985; 浦江 et al. 1998）。

表 2.7.2.3-18　グルカゴン（遺伝子組換え）投与時の曝露量及び有害事象の要約（Graf et al. 1999、GFAA 試験）

Study	Dose and Route of Administration	Age Group		Change from Baseline Glucagon (PK) Parameters		Overall TEAEs	Summary of common TEAEs		
			NPK	C_{max}[a]	AUC(0-t_{last})[a]	Patients with ≥1 TEAE	Patients with ≥1 AE n/N (%)		
				(pg/mL)	(pg.h/mL)	n/N (%)	Nausea	Vomiting	Headache
GFAA[b]	IV rG 0.25 mg	≥21 y	10	37400 ± 9240	4070 ± 631	1/10 (10.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)
	IV rG 0.5 mg	≥21 y	9	77600 ± 20700	8470 ± 1830	1/11 (9.1)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)	1/11 (9.1)
	IV rG 1 mg	≥21 y	10	171000 ± 67300	17900 ± 4040	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)
	IV rG 2 mg	≥21 y	10	368000 ± 117000	37700 ± 6980	3/11 (27.3)	2/11 (18.2)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max} = maximum observed plasma concentration; IV = intravenous; n = number of patients reporting a TEAE after the specific treatment; N = number of patients who received the specific treatment; NPK = number of subjects included in the PK analysis; PK = pharmacokinetics; rG = recombinant glucagon; SD = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event; y = years of age.

[a] Arithmetic mean ± SD.

[b] Data are from Part 1 of Study GFAA. The TEAE columns show AEs described as “postdose” in the study report, and which occurred up to 24 hours after dosing.

グルカゴンを静脈内投与後のグルカゴンの C_{max} は顕著に高い値を示すが、静脈内投与後にみられた有害事象は、皮下投与及び筋肉内投与でよくみられる有害事象と同様、悪心及び嘔吐が主なものであった（[Novo Nordisk Inc. 2018]; Greenbaum et al. 2008; Dillman et al. 2013）。GFAA 試験で健康成人被験者へのグルカゴン（遺伝子組換え）静脈内投与後に認められたこれらの有害事象を表 2.7.2.3-18 に要約する。GFAA 試験では、グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg 及び 2 mg 静脈内投与時に悪心を発現した被験者の割合が高かったが、いずれの事象も軽度であった。また、GFAA 試験での悪心の発現割合は、本剤の臨床試験で NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後に認められた発現割合（表 2.7.2.3-16）と同様であった。ほかにも、日本人糖尿病患者にグルカゴン（遺伝子組換え）1 mg を静脈内投与（17 例）又は筋肉内投与（21 例）したときの安全性が報告されている（Namba et al. 1993）。この報告では、静脈内投与 2 例で軽度及び中等度の悪心、筋肉内投与 1 例で軽度の不整脈が認められ、静脈内投与で安全性上の特別の懸念は示されていない。なお、前述のグルカゴンを静脈内投与したときの PK を検討した Mulhauser、浦江の報告では、詳細な安全性情報は提供されていない。

グルカゴンの静脈内投与は、診断及び検査でよく用いられている。小児及び成人 T1D 患者 252 例［年齢の中央値（最小値 － 最大値）：16（8 － 35）歳］を対象としたグルカゴン負荷試験で 445 件のグルカゴン投与が報告されている（Greenbaum et al. 2008）。このグルカゴン負荷試験では、10 秒以内にグルカゴン 1 mg を静脈内投与した。この報告における悪心の発現割合は高く（75～82%）、若年 T1D 患者でより発現割合が高くなる傾向がみられた。また、嘔吐の発現割合は 5～11%であった。胃腸障害の有害事象の発現割合が高かったが、重症度はほとんどが軽度であり、大半の T1D 患者が予定されたグルカゴン負荷試験を完了した。小児患者を対象とした MR エンテログラフィーでのグルカゴン静脈内投与が報告されている（Dillman et al. 2013）。この報告では、小児患者は体重で調整された用量のグルカゴンを静脈内投与された（体重 24.9 kg 未満は 0.5 mg、体重 24.9 kg 以上は 1.0 mg）。グルカゴンの静脈内投与後、24/50 例（48%）で悪心が報告され、4/50 例（8%）で嘔吐が認められた。

これら Namba、Greenbaum 及び Dillman の報告では、PK を検討していないが、静脈内投与であることから、グルカゴンの C_{max} は高値と考えられる。Greenbaum 及び Dillman の報告は、小児患者にグルカゴン投与されており、グルカゴンを静脈内投与後に高い C_{max} が想定される小児患者での安全性情報として有用と考える。

グルカゴンを静脈内投与したこれらの検討において、重大な安全性上の懸念は報告されていない。グルカゴンの静脈内投与は、診断及び検査（インスリノーマの診断、成長ホルモン分泌機能検査、グルカゴン負荷試験、消化管の X 線及び内視鏡検査）でよく用いられている。これらの診断及び検査において、これまでグルカゴン静脈内投与が安全に使用されてきたこと及び前述の公表論文情報から、最大 2 mg までのグルカゴン静脈内投与の安全性及び忍容性が確認されている。前述したように、このグルカゴン（遺伝子組換え）2 mg の静脈内投与で到達する C_{max} は、IGBJ 試験での NG 3 mg 投与の C_{max} の 32 倍高い値である。実臨床でよく用いられる 0.5～1 mg のグルカゴン静脈内投与でも、IGBJ 試験で NG 3 mg 投与後に認められた C_{max} を超えるグルカゴン濃度に達すると考えられる。したがって、公表論文の情報から、小児及び成人糖尿病患者に NG 3 mg 投与したときに重大な安全性上の懸念はないものと考察される。

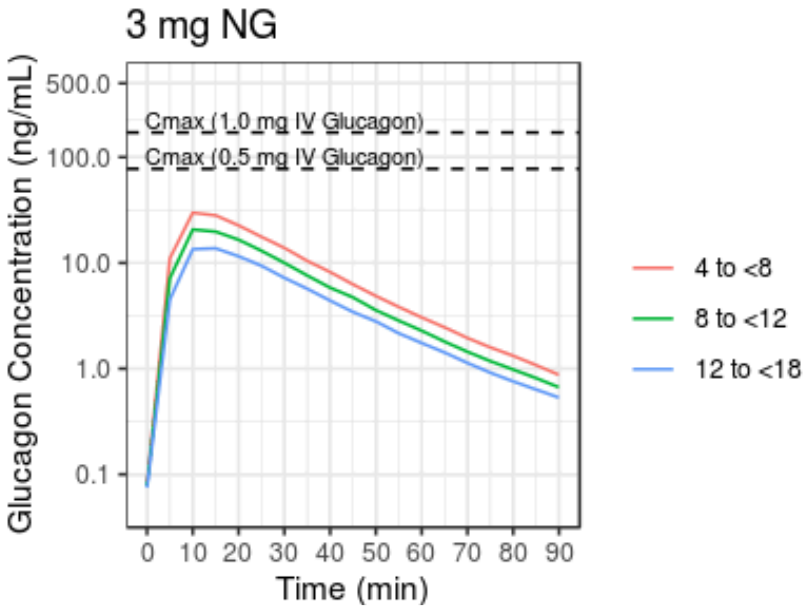
4 歳以上 18 未満の日本人小児糖尿病患者への NG 3 mg 投与（市販用製剤）で予測される C_{max} は、成人糖尿病患者を対象とした IGBI 試験及び IGBJ 試験で観察された C_{max} より高値であった（第 2.7.2.3.4.3.1 項、表 2.7.2.3-14）。しかし、GFAA 試験での健康成人被験者へのグルカゴン（遺伝子組換え）静脈内投与時の C_{max} より十分に低かった（図 2.7.2.3-16）。

他のグルカゴンを静脈内投与した報告（Namba et al. 1993; Greenbaum et al. 2008; Dillman et al. 2013）からも、グルカゴンを静脈内投与時の安全性プロファイルは、他の投与経路と同様であることが示されている。GFAA 試験における健康成人被験者のグルカゴン（遺伝子組換え）2 mg 静脈内投与時の C_{max} は、4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人小児患者に NG 3 mg 投与（市販用製剤）したときに予測される C_{max}（第 2.7.2.3.4.3.1 項）のそれぞれ 12 倍、17 倍及び 26 倍以上高かった。また、GFAA 試験での 1 mg 静脈内投与時［国内のグルカゴン（遺伝子組換え）注射剤の最大用量に相当］の C_{max} は、4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の小児患者への NG 3 mg 投与（市販用製剤）の C_{max} の予測値のそれぞれ 5 倍、8 倍及び 12 倍以上高かった。1 mg 静脈内投与は Greenbaum の報告でも用いられている。GFAA 試験の C_{max} に基づくと、グルカゴン（遺伝子組換え）0.5 mg 静脈内投与後の C_{max} は、4 歳以上 8 歳未満の小児患者への NG 3 mg 投与（市販用製剤）で予測される C_{max} の 2 倍以上高かった。0.5 mg 静脈内投与は、Dillman の報告で 24.9 kg 未満の小児患者に用いられている。

Greenbaum 及び Dillman の報告では PK を検討していないため、グルカゴン C_{max} の比較には GFAA 試験の成人被験者のデータを用いており、クリアランス及び分布容積が小さい小児患者では静脈内投与時の曝露量が高くなることを考慮に入れていない。そのため、C_{max} の比はより保守的な予測と考えられる。

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）。

いずれの報告においても、グルカゴン（遺伝子組換え）静脈内投与後に重大な安全性の問題は報告されていない。したがって、低血糖時の救急処置としての小児及び青年糖尿病患者（4 歳以上 18 歳未満）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ものと考察される。



Note: Dash lines are mean C_{max} of 0.5 mg and 1.0 mg IV glucagon respectively.
Abbreviations: C_{max} = maximum observed plasma concentration; IV = intravenous; NG = nasal glucagon.

図 2.7.2.3-16　小児及び青年患者における LY900018 3 mg 経鼻投与（市販用製剤）時のグルカゴン濃度推移のシミュレーション及びグルカゴン（遺伝子組換え）静脈内投与時の C_{max}（黒の破線）（Graf et al. 1999、GFAA 試験）

以上、低血糖時の救急処置で使用される 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。

- LY900018 の試験横断的な検討結果から、高い C_{max} と有害事象の発現に相関は認められなかった。
- 公表論文の情報を基に、LY900018 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グルカゴンの安全性を評価した。グルカゴン（遺伝子組換え）を静脈内投与した複数の検討で、グルカゴンの高い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。
- 4 歳以上 18 未満の患者に NG 3 mg 投与（市販用製剤）したときに予測される C_{max} は、グルカゴン（遺伝子組換え）の静脈内投与後のグルカゴン（遺伝子組換え）の C_{max} より十分に低い。

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。これらのことから、4 歳以上 18 歳未満の小児及び青年糖尿病患者への NG 3 mg 投与（市販用製剤）は、低血糖時の救急処置での使用において有効であり、重大な安全性上の懸念はないと考える。特に、NG 3 mg は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。

2.7.2.3.5　免疫原性

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）の分析を行うための免疫原性評価用の試料を採取した（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（2.4%）が TE-ADA 陽性例であった。また、日本人 T1D 患者及び T2D 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。

4 試験で LY900018 経鼻投与したときの TE-ADA の評価が可能であった 195 例のうち、3 例（1.5%）が TE-ADA 陽性例であり、最も高い抗体価（最大希釈倍率）は 1：80 であった。中和抗体（NAb）陽性例は認められなかった。これらの結果から、LY900018 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。

第 2.7.2.4.1 項に免疫原性評価の詳細を示す。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

本項では、臨床試験での免疫原性評価に対する包括的な要約を示す。また、本項では、免疫原性の分析法の詳細、開発段階の臨床試験の免疫原性データの説明及び解析、免疫原性の発現割合、並びに免疫原性とグルカゴンの曝露量、グルコース濃度上昇作用、有効性及び安全性との関係を示す。

外因性グルカゴンに対する免疫反応の可能性があるため、本剤の一部の臨床試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）において、免疫原性評価用試料を採取し、TE-ADA の発現を検討した。

Locemia Solutions ULC 社（以下、Locemia 社）が実施した IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験の 3 試験から得られた試料を用いた初期の免疫原性評価では、TE-ADA 陽性例は認められなかった。これらの試験の初期の免疫原性評価の分析法では、リガンド結合法によりヒト血清中の抗グルカゴン抗体を測定した。この際の分析法の ADA の検出感度は 250～500 ng/mL であった。初期の免疫原性評価では、陽性試料の判定として偽陽性率を約 5%としたカットポイントを用いた。初期の免疫原性評価のための分析法は、FDA のガイダンス（[FDA 2016]）のフルバリデーションの基準に準拠していなかったため、初期の分析法による結果は、免疫原性の評価に含めなかった。

このため、FDA のガイダンス及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（[EMA 2017]）に準拠した新たな分析法を開発し（第 2.7.2.4.1.1 項）、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験の試料を再度分析した。新たな分析法で評価した結果、TE-ADA 陽性例の割合（2.4%）は低かった。最も高い抗体価（最大希釈倍率）は 1：80 であり、NAb 陽性例は認められなかった。また、TE-ADA 陽性と有害事象との間に相関性は認められなかった。日本人 T1D 患者及び T2D 患者を対象に実施した IGBJ 試験の試料を免疫原性評価のための新たな分析法を用いて分析した。その結果、TE-ADA 陽性例は認められず、NAb 陽性例も認められなかった。

以上、本剤の臨床試験をとおした TE-ADA 陽性の割合は 1.5%（最も高い抗体価は 1：80）であり、NAb 陽性例は認められなかった。

本剤の投与による ADA の発現割合は低かったこと、及び低血糖の救急処置のために使用される本剤の投与頻度は低いことを考慮し、ADA 陽性の臨床的意義は、ADA 陽性となった被験者の PK 及び PD プロファイル並びに個々の有害事象プロファイルに基づいて評価した。この評価結果から、TE-ADA 陽性は、グルカゴンの PK 及び PD プロファイル並びに有効性及び安全性に対して影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.4.1.3 項）。

これらのことから、本剤の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。

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体の分析法

臨床試験で採取した免疫原性評価用試料を用いて、LY900018 に対する ADA のスクリーニング、ADA 陽性の確認及び抗体価の測定を行うため、affinity capture elution（ACE）リガンド結合法による免疫原性評価の分析法を開発した。ACE アッセイ系は公表文献に基づく方法を用いた（Bourdage et al. 2007; Butterfield et al. 2010）。また、ADA の中和活性を評価するため、リリー社で開発した細胞を用いた NAb の分析法を用いた。

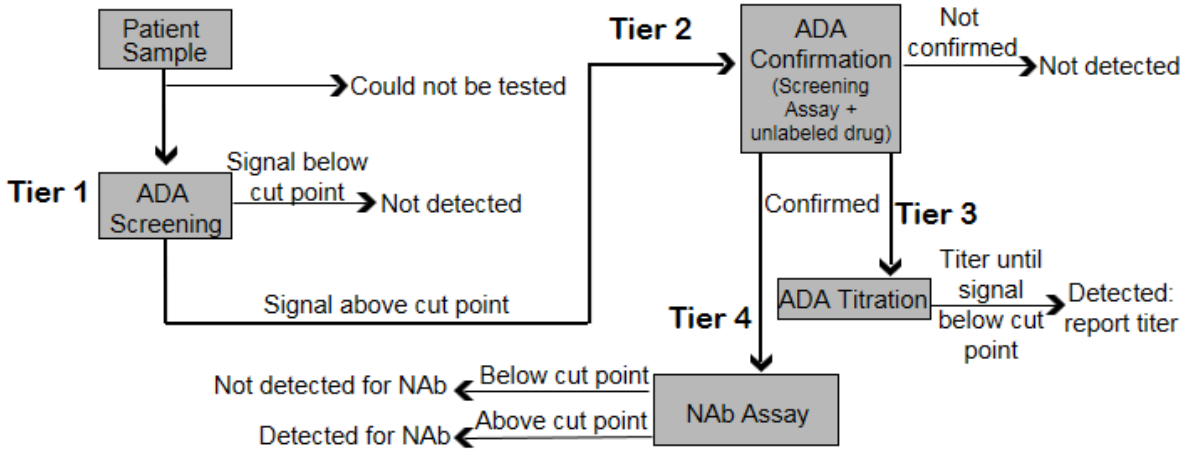
免疫原性評価の分析法は、一連のバリデーション項目に基づきフルバリデーションを行い（表2.7.2.4-1）、試料の分析に用いた。

表 2.7.2.4-1　LY900018 の免疫原性評価の分析法のバリデーション項目

Report Name	**Purpose**
Method History Report, Version 2	Summarizes the ADA and NAb method development and validations
Validation Report 16/189-114	Established the ACE ADA assay validation parameters
Validation Report 16/189-114 Addendum 1	Established the ACE ADA assay validation parameters for in-study disease state samples
Validation Report 16/189-121	Established the NAb cell-based assay validation parameters
Validation Report 16/189-121 Addendum 1 (Amendment 1)	Established the NAb cell-based assay validation parameters for in-study disease state samples.

Abbreviations: ACE = affinity capture elution; ADA = anti-drug antibodies; NAb = neutralizing anti-drug antibodies.

ACE リガンド結合法及び NAb の分析法は、事前に定めた許容基準をすべて満たしていた。試料の分析は、4 段階のアプローチにより行った（図 2.7.2.4-1）。第 1 段階（スクリーニング）では、全試料について ADA の有無を評価した。リガンド結合プレート上の試料の電気化学発光（ECL）シグナルを陰性対照の ECL シグナルで補正した。補正された試料の ECL シグナルが糖尿病患者のフローティングカットポイント以上であった場合、第 2 段階（ADA 確認）の LY900018 に対する特異性の確認を行った。LY900018 に対する ADA が確認された試料を ADA 陽性とした。第 1 段階でカットポイントを下回った試料、又は第 2 段階で ADA が確認されなかった試料は ADA 陰性とした。第 2 段階で ADA 陽性となった試料については、第 3 段階（抗体価測定）及び第 4 段階（細胞を用いた NAb の分析）の評価を行った。第 4 段階で NAb が検出された試料を NAb 陽性とした。第 4 段階で中和活性のカットポイントを下回った試料は NAb 陰性とした。



Abbreviations: ADA = antidrug antibody; NAb = neutralizing antibody.

図 2.7.2.4-1　免疫原性評価用試料の評価法フローチャート

免疫原性評価用試料の採取時点の薬物濃度の薬物存在下において 100 ng/mL 未満の ADA の検出が可能であり、スクリーニング、ADA 確認及び細胞による NAb の分析法の感度及び drug tolerance は、FDA ガイダンスの基準を満たしていた。リガンド結合法による免疫原性評価の分析法の特性及び細胞を用いた中和活性の分析法の要約をそれぞれ表 2.7.2.5-2 及び表 2.7.2.5-3 に示す。

IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験の初期の試料分析では、未投与（ベースライン）の試料の偽陽性率がバリデーション試験から推定した偽陽性率よりも高かった。第 1 段階でのこれらの 3 試験の未投与（ベースライン）の試料全体の偽陽性率は 34.7%であった。また、偽陽性率の解析結果では、T1D 患者及び T2D 患者の間、あるいは試験間に統計学的な有意差はみられなかった。実試料全体の偽陽性率（34.7%）とバリデーション試験から推定した第 1 段階の偽陽性率（18.8%）には統計学的に有意な差が認められた。この差は、カットポイント設定の元データとしたバリデーションで使用された試料が、Locemia 社とリリー社で異なることに起因したものであると考えられた。このため、Locemia 社が測定した試料に関しては、各試験でカットポイントを設定し、第 1 段階（スクリーニング）の評価を行った。このベースラインの偽陽性率の違いを基に、同様の方法で、第 2 段階（ADA 確認）、第 3 段階（抗体価測定）及び第 4 段階（中和活性の分析）のカットポイントを再設定することとした。カットポイントを適切に再設定し、再設定したカットポイントを試料分析に用いた。

以上、低血糖の救急処置のために使用される本剤に関する ACE リガンド結合法による免疫原性評価の分析法及び細胞を用いた中和活性の分析法は、FDA のガイダンス（[FDA 2016]）、EMA のガイドライン（[EMA 2017]）及び Recommendations for the Validation of Immunoassays Used for Detection of Host Antibodies Against Biotechnology Products（Shankar et al. 2008）に準拠してバリデーションが実施された。これらの分析法により、LY900018 に対する ADA の頑健かつ再現性の高い検出及び特性評価が可能である。

2.7.2.4.1.2 臨床評価の方法

4 試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）の被験者から採取した免疫原性評価用試料のデータを基に、LY900018 の免疫原性の評価を行った。各試験の免疫原性の結果の要約を第 2.7.2.4.1.2.1 項に示す。

2.7.2.4.1.2.1 免疫原性評価を行った臨床試験

4 試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）の試験デザインの要約を表 2.7.2.4-2 に、各試験の免疫原性評価用試料の採取時点及び試料数を表 2.7.2.4-3 に示す。

表 2.7.2.4-2 LY900018 の免疫原性評価を行った臨床試験の試験デザイン

試験番号	試験デザイン	対象被験者
IGBJ	2 期、2 投与順、クロスオーバー：単回投与 （NG 3 mg、IMG 1 mg）	成人 T1D 患者及び T2D 患者 72 例 男性 50 例、女性 22 例 年齢 50 歳（21～70 歳）
IGBF	並行群間比較：単回投与繰り返し （NG 3 mg、IMG 1 mg）	成人 T1D 患者又は T2D 患者 75 例 NG 3 mg、49 例；IMG 1 mg、26 例 男性 56 例、女性 19 例 年齢 43 歳（20～70 歳）
IGBG	4 期、4 投与順、クロスオーバー：単回投与及び複数回投与 ［NG 3 mg、3 種の投与法で NG 6 mg（NG 3 mg×2 回）］	成人 T1D 患者又は T2D 患者 32 例 男性 21 例、女性 11 例 年齢 39 歳（21～66 歳）
B002	非盲検 （NG 3 mg）	成人 T1D 患者 129 例 男性 73 例、女性 56 例 年齢 47 歳（18～71 歳）

略語: IMG = グルカゴン筋肉内投与; NG = LY900018 経鼻投与; T1D = 1 型糖尿病; T2D = 2 型糖尿病.

IGBJ 試験

IGBJ 試験は、日本人成人 T1D 患者及び T2D 患者 72 例を対象に LY900018 3 mg 単回経鼻投与（NG 3 mg 投与）及びグルカゴン 1 mg 単回筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）を行った無作為化、2 期、2 投与順、クロスオーバー試験であった。試験デザインは、第 2.7.2.2.1.1.1 項に示す。

免疫原性評価用試料の採取時点及び試料数を表 2.7.2.4-3 に示す。IGBJ 試験では、1 回以上の治験薬投与を受けた 72 例から 144 件の試料（インスリン誘導低血糖処置前 72 件、試験中止時 3 件、試験終了時 69 件）が得られた。

IGBF 試験

IGBF 試験は、成人 T1D 患者又は T2D 患者 75 例を対象に、LY900018 単回経鼻投与又はグルカゴン単回筋肉内投与を繰り返したときの免疫原性評価を目的とした並行群間比較試験であった。

試験デザインの詳細は、第 2.7.6.9 項に示す。試験は 3 回の投与期からなり、グループ 1 の 49 例には、各投与期に NG 3 mg 投与、グループ 2 の 26 例には、各投与期に IMG 1 mg 投与を行った。3 回の投与期の投与は 7 日間以上空けて行った。

免疫原性評価用試料の採取時点及び試料数を表 2.7.2.4-3 に示す。IGBF 試験では、LY900018 経鼻投与を行った 49 例から 146 件の試料（ベースライン時点 49 件、ベースライン以降 97 件）が得られ、IMG 1 mg 投与を行った 26 例から 77 件の試料（ベースライン時点 26 件、ベースライン以降 51 件）が得られた。

IGBG 試験

IGBG 試験は、成人 T1D 患者又は T2D 患者 32 例を対象に、NG 3 mg 投与及び 6 mg 投与［3 種の投与法で NG 6 mg 投与（NG 3 mg 投与×2 回）］を行ったた無作為化、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験であった。試験デザインは、第 2.7.2.2.1.2.3 項に示す。

免疫原性評価用試料の採取時点及び試料数を表 2.7.2.4-3 に示す。IGBG 試験では、32 例から 91 件の試料（ベースライン時点 32 件、ベースライン以降 59 件）が得られた。

B002 試験

B002 試験は、成人 T1D 患者 129 例を対象に、LY900018 経鼻投与の有効性、使いやすさ及び安全性を評価するための非盲検試験であった（第 2.7.3.2.1.5 項）。試験デザインの詳細は、第 2.7.6.10 項に示す。

免疫原性評価用試料の採取時点及び試料数を表 2.7.2.4-3 に示す。B002 試験では、免疫原性評価用試料採取が可能であった施設において、43 例から 86 件の試料（ベースライン時点 43 件、試験終了時 43 件）が得られた。

表 2.7.2.4-3　各試験の免疫原性評価用試料の採取時点及び試料数

Time Point	Study			
	IGBJ N=72	**IGBF N=75**	**IGBG N=32**	**B002[a] N=43**
Sample at baseline	-	49 NG/26 IMG	32/NG	43/NG
Sample at pre-hypoglycemia induction	72 NG-IMG/IMG-NG	-	-	-
Sample at 2 weeks post dose[b]	-	48 NG/25 IMG	27/NG	-
Sample at early discontinuation	3 NG-IMG/IMG-NG	-	-	-
Sample at end of study [c]	69 NG-IMG/IMG-NG	49 NG/26 IMG	32/NG	43/NG

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients providing immunogenicity samples; NG = nasal glucagon.

[a] Only patients who received at least one dose of LY900018 provided an end-of-study sample for immunogenicity, from selective centers that had the capacity to process ADA samples.

[b] Approximate timing based on schedule in study protocol.

[c] End of study was 26 to 30 days postdose for IGBJ, approximately 43 days postdose for Study IGBF, 50 days postdose for Study IGBG, and up to 6 months postdose for Study B002.

2.7.2.4.1.2.2　免疫原性評価に関する定義

ADA のスクリーニング分析法における ADA 100 ng/mL のグルカゴンの drug tolerance は 20 µg/mL であった。また、細胞を用いた中和活性の分析法における ADA 100 ng/mL のときの drug tolerance は 1.8 ng/mL であった。

免疫原性評価用試料は、LY900018 経鼻投与後 1 週間以降に採取された。グルカゴンの半減期（NG 3 mg 投与の半減期：約 25 分）は短いため、外因性グルカゴンはこの期間内に完全に消失し、体内に存在するグルカゴンは内因性グルカゴンのみであると考えられる。内因性グルカゴン濃度は、通常、67～172 pg/mL である（第 5.3.4.1.1 項、Table APP.9）。免疫原性評価のための分析法のグルカゴンの drug tolerance は、免疫原性評価用試料の採取時点のグルカゴンの最高濃度（内因性又は外因性グルカゴン濃度、あるいは合算した濃度）よりも十分に高いため、同時点での PK／PD プロファイルが得られていない試料も含めて、本剤の臨床開発プログラム中の免疫原性評価用試料の結果は確定と判断した（Shankar et al. 2014）。

免疫原性評価に関する定義を表 2.7.2.4-4 に示す。

表 2.7.2.4-4 免疫原性評価に関する定義

免疫原性用試料の分類:	
ベースライン ADA 試料	治験薬（LY900018 又はグルカゴン注射剤）投与前の試料
ADA 陽性	スクリーニング（第 1 段階）及び ADA 確認の分析結果（第 2 段階）が陽性
ADA 陰性	スクリーニング（第 1 段階）又は ADA 確認の分析結果（第 2 段階）が陰性
ADA 欠測	何らかの理由により、ADA 陽性又は陰性の分析結果が得られない場合（例、試料未採取又は分析に十分な試料量なし）
NAb 陽性:	NAb の分析結果が陽性
NAb 陰性	NAb の分析結果が陰性
NAb 欠測	何らかの理由により、NAb 陽性又は陰性の分析結果が得られない場合（例、試料未採取又は分析に十分な試料量なし）
被験者の ADA 状況の分類	
ADA 陽性被験者	定められた期間に採取した試料のうち、1 件以上の試料が ADA 陽性であった被験者
NAb 陽性被験者	定められた期間に採取した試料のうち、1 件以上の試料が NAb 陽性であった被験者
TE-ADA 評価可能被験者	ベースライン及びベースライン以降の 1 時点以上の ADA 評価が行われた被験者（両時点ともに ADA 欠測でない）
TE-ADA 陽性被験者	ベースラインで ADA が検出された場合：ベースライン以降の 1 時点以上で抗体価がベースライン値の 4 倍以上となった被験者（投与による ADA 上昇） ベースラインで ADA が検出されなかった場合：ベースライン以降の 1 時点以上で最小希釈倍率の 2 倍を超える抗体価（1：40）の ADA が検出された被験者（投与による ADA 産生）

略語: ADA = 抗グルカゴン抗体; NAb = 中和抗体; TE-ADE = 治験薬投与後の抗グルカゴン抗体

2.7.2.4.1.2.3 解析データセット及び解析方法

免疫原性評価を行った試験は、いずれも被験者集団が成人糖尿病患者であり、同じ免疫原性評価のための分析法を使用した。IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験の免疫原性データを免疫原性の発現割合の評価に用いた（第 2.7.2.4.1.3 項）。また、LY900018 の PK、PD、有効性及び安全性に対する免疫原性の影響の評価には、IGBF 試験及び IGBG 試験の免疫原性データを用いた（第 2.7.2.4.1.3 項）。B002 試験及び IGBJ 試験については、TE-ADA 陽性となった被験者がいなかったため、LY900018 の PK、PD、有効性及び安全性に対する免疫原性の影響の評価には含めなかった。

IGBF 試験及び IGBG 試験における ADA 陽性被験者が少数であったため、ADA 陽性被験者については、個別に PK、PD 及び有害事象のデータの評価を行った。

2.7.2.4.1.3 免疫原性の結果

IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験の免疫原性評価結果の要約を表 2.7.2.4-5 に示す。

ベースライン時点の試料：ADA 及び NAb

＜IGBJ 試験＞

- NG 3 mg-IMG 1 mg／IMG 1 mg-NG 3 mg：ベースライン（インスリン誘導低血糖処置前）の時点で 72 例中 2 例（2.8%）の試料で ADA が検出された。最も高い抗体価は 1：40 であった。ベースライン時点で NAb が検出された試料はなかった。

＜IGBF 試験＞

- NG 3 mg：ベースライン時点で 49 例中 4 例（8.2%）の試料で ADA が検出された。最も高い抗体価は 1：40 であった。ベースライン時点で NAb が検出された試料はなかった。
- IMG 1 mg：ベースライン時点で ADA 又は NAb が検出された試料はなかった。

＜IGBG 試験＞

- NG 3 mg 及び NG 6 mg（NG 3 mg 投与×2 回）：ベースライン時点で 32 例中 1 例（3.1%）の試料で ADA が検出された。最も高い抗体価は 1：20 であった。ベースライン時点で NAb が検出された試料はなかった。

＜B002 試験＞

- NG 3 mg：ベースライン時点で ADA 又は NAb が検出された試料はなかった。

ベースライン時点以降の試料：TE-ADA 及び NAb

＜IGBJ 試験＞

- NG 3 mg-IMG 1 mg／IMG 1 mg-NG 3 mg：TE-ADA 陽性となった被験者はいなかった。また、NAb 陽性の被験者はいなかった。

＜IGBF 試験＞

- NG 3 mg：49 例中 1 例（2.0%）が TE-ADA 陽性となった。最も高い抗体価は 1：80 であった。NAb 陽性の被験者はいなかった。
- IMG 1 mg：TE-ADA 陽性となった被験者はいなかった。また、NAb 陽性の被験者はいなかった。

＜IGBG 試験＞

- NG 3 mg 及び NG 6 mg（NG 3 mg 投与×2 回）：32 例中 2 例（6.3%）が TE-ADA 陽性となった。最も高い抗体価は 1：80 であった。NAb 陽性の被験者はいなかった。

＜B002 試験＞

- NG 3 mg：TE-ADA 陽性となった被験者はいなかった。また、NAb 陽性の被験者はいなかった。

TE-ADA の初回発現時期及び持続期間

IGBF 試験及び IGBG 試験のデータセットを用いて、TE-ADA の初回発現までの期間及び持続期間を評価した。

IGBF 試験では 1 例が TE-ADA 陽性であった。この被験者の最初に TE-ADA 陽性となった時点は、NG 3 mg の初回投与の 14 日後であった。この時点は投与後の最初の試料採取時点であった。試験終了時点（Day 28）の結果も TE-ADA 陽性であった。

IGBG 試験では 2 例が TE-ADA 陽性であった。両被験者が最初に TE-ADA 陽性となった時点は、いずれも LY900018 初回投与の 49 日後であった。この時点は試験の最終試料採取時点であった。

表 2.7.2.4-5 免疫原性評価結果の要約（IGBF 試験、IGBG 試験、IGBJ 試験及び B002 試験）

Study	Treatment	Visit	Patients with ADA tested n, (%)	Patients with ADA n, (%)	Patients with TE-ADA n, (%)	Patients with NAb n, (%)
IGBJ	**NG 3 mg-IMG 1 mg / IMG 1 mg -NG 3 mg (N=72)**	Pre-hypoglycemia induction	72 (100)	2 (2.8)	-	-
		Early discontinuation after NG dose	2 (2.8)	0	0	-
		Early discontinuation after IMG dose	1 (1.4)	0	0	-
		Follow-up	69 (95.8)	1 (1.4)	0	-
		Overall	72 (100)	2 (2.8)	0	0
IGBF	**IMG 1mg (N=26)**	Screening	26 (100)	0	-	-
		Period 3	25 (96.2)	0	0	-
		Post-study	26 (100)	0	0	-
		Overall	26 (100)	0	0	0
	NG 3 mg (N=49)	Screening	49 (100)	4 (8.2)	-	-
		Period 3	48 (98.0)	4 (8.2)	1 (2.0)	-
		Post-study	49 (100)	4 (8.2)	1 (2.0)	-
		Overall	49 (100)	5 (10.2)	1 (2.0)	0
IGBG	**NG 3 mg/6 mg (N=32)**	Screening	32 (100)	1 (3.1)	-	-
		Period 3	27 (84.4)	1 (3.1)	0	-
		Post-study	32 (100)	5 (15.6)	2 (6.3)	-
		Overall	32 (100)	5 (15.6)	2 (6.3)	0
B002	**NG 3 mg (N=43)**	Screening	43 (100)	0	-	-
		End of Study	43 (100)	1 (2.3)	-	-
		Overall	43 (100)	1 (2.3)	0	0

Abbreviation: NG = nasal glucagon, IMG = intramuscular glucagon, ADA = anti-drug antibody, NAb = neutralizing antibody.

N = number of patients who had antibody sample at both baseline and post-baseline.

Note:Treatment-Emergent ADA includes treatment-induced ADA and treatment boosted ADA.

Treatment-induced is defined as Patient with 'Not Detected' ADA at baseline (drug-naive) and at least one post-baseline ADA

'Detected' sample with a corresponding titer that is one 2-fold dilution higher than the MRD (minimal required dilution) of the assay. For the nasal glucagon Tier 1-3 ADA screening assay, the MRD is 1:20.

Treatment-boosted is defined as Patient with ADA 'Detected' at baseline (drug-naive) and at least one post-baseline ADA 'Detected' sample with a corresponding titer that is at least (>or=) 4-fold higher than the baseline titer.

2.7.2.4.1.3.1 薬物動態及び薬力学に対する免疫原性の影響

IGBG 試験では、免疫原性データ、PK 及び PD データを収集した。IGBG 試験で TE-ADA 陽性となった 2 例での NG 3 mg 単回又は複数回投与後のグルカゴンの曝露量及びグルコース濃度上昇作用は、全被験者における曝露量及びグルコース濃度上昇作用の結果の範囲内であった（図 2.7.2.5-2 及び図 2.7.2.5-3）。このことから、TE-ADA 陽性は、グルカゴンの PK 及び PD に影響しないことが示された。

2.7.2.4.1.3.2 有効性に対する免疫原性の影響

本剤の免疫原性を検討した 4 つの臨床試験において、TE-ADA 陽性の試料に中和活性は認められなかった。このため、有効性に対する ADA の影響はないと考えられた。

IGBG 試験では、免疫原性評価用試料と併せてグルコース濃度上昇作用に関するデータを収集した。NG 3 mg 投与の TE-ADA 発現とグルコース濃度上昇作用との間に関連性はみられなかった（図 2.7.2.5-3）。

2.7.2.4.1.3.3 安全性に対する免疫原性の影響

安全性に対する免疫原性の影響を評価するため、LY900018 の TE-ADA 発現の有無と過敏症に関連する可能性のある有害事象との関連性について解析を行った。B002 試験では TE-ADA 陽性例は認められなかったため、IGBF 試験及び IGBG 試験での有害事象データを用いた。過敏症関連事象として、3 つの MedDRA 標準検索式（SMQ）［アナフィラキシー反応（SMQ）、血管浮腫（SMQ）及び過敏症（SMQ）］の評価を行った。

IGBF 試験及び IGBG 試験では、3 例が TE-ADA 陽性であった（第 2.7.2.4.1.3 項）。これらの 3 例に報告された有害事象と前述の MedDRA SMQ に含まれるすべての基本語を比較した。これらの 3 例に報告された MedDRA SMQ に含まれる有害事象は、眼充血（2 件）及びくしゃみ（2 件）であった。眼充血及びくしゃみは、これらの 3 例に特有の事象ではなく、投与経路である鼻腔への投与によるものであり、免疫原性の解析で着目した過敏症の事象ではないと考えられた。

限られたデータではあるが、LY900018 の TE-ADA 発現と過敏症関連事象との間に関連性はないことが示された。

2.7.2.4.1.3.4 投与前に認められた抗グルカゴン抗体の影響

IGBF 試験及び IGBG 試験において、ベースライン時点で ADA が検出された被験者は 5 例であった。このうち 1 例では、LY900018 投与後に ADA の抗体価がベースライン時点の 4 倍を超えて上昇した（TE-ADA 陽性）。また、3 例は投与後にも ADA が検出されたが、TE-ADA 陽性の基準を満たすものではなかった。他の 1 例は投与後の試料には ADA が検出されなかった。これらの 5 例に報告された前述の過敏症関連事象の MedDRA SMQ に含まれる有害事象は、眼充血（2 件）、眼そう痒症（1 件）及びそう痒症（1 件）であった。本剤の臨床試験で報告された眼充血及び眼そう痒症は、これらの 5 例に特有の事象ではなく、投与経路である鼻腔への投与によるものであり、これらの事象は免疫原性の解析で着目した過敏症の事象ではないと考えられた。一方、そう痒症は過敏症の事象と考えられたが、本事象は軽度、かつ一過性であり、LY900018 の繰り返し投与において再発しなかった。

IGBF 試験及び IGBG 試験のベースライン時点で ADA が検出された 5 例のうち、4 例は IGBF 試験（PD データは収集せず）の被験者であり、他の 1 例は IGBG 試験の被験者であった（表 2.7.2.4-5）。この IGBG 試験の被験者のグルコース濃度上昇作用は、ベースライン時点で ADA が検出されなかった他の被験者と同様であったことから（図 2.7.2.5-3）、ベースライン時点の ADA 発現の有無はグルコース濃度上昇作用に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.4.1.4 免疫原性の結論

合成グルカゴンは単純なペプチドであり、免疫反応を誘導する可能性は低いと考えられる。

4 つの臨床試験（IGBJ 試験、IGBF 試験、IGBG 試験及び B002 試験）で免疫原性評価用試料を採取した。これらの試験の被験者で LY900018 経鼻投与したときの TE-ADA が評価可能であった 195 例のうち 3 例（1.5%）が LY900018 経鼻投与後に TE-ADA 陽性となった。最も高い抗体価は 1：80 であり、NAb 陽性は認められなかった。また、ベースライン ADA 試料が陽性であった被験者は 7 例であり、いずれも抗体価は低かった。これらのことから、LY900018 経鼻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。

2.7.2.4.1.4.1 重症低血糖患者に対する臨床ベネフィット及びリスクに対する免疫原性の影響

本剤の免疫原性を検討した臨床試験で ADA 陽性となった被験者は少なく、抗体価は低かった。また、免疫原性と有効性の減弱又は有害事象のリスクの増大との関連性を示すエビデンスは認められなかった。以上のことから、リスク／ベネフィット比に対する免疫原性の影響を考慮する必要はないと考えられる。

【参考文献】

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.

Bourdage J, Cook C, Farrington D, Chain JS, Konrad RJ. An affinity capture elution (ACE) assay for detection of anti-drug antibody to monoclonal antibody therapeutics in the presence of high levels of drug. *J Immunol Methods*. 2007;327(1-2):10-17.

Butterfield AM, Chain JS, Ackermann BL, Konrad RJ. Comparison of assay formats for drugtolerant immunogenicity testing. *Bioanalysis*. 2010;2(12):1961-1969.

Dillman JR, Smith EA, Khalatbari S, Strouse PJ. I.V. glucagon use in pediatric MR enterography: effect on image quality, length of examination, and patient tolerance. *Am J Roetgenol*. 2013;201(1):185-189.

[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）

[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.

[Eli Lilly Canada Inc. 2012] Eli Lilly Canada Inc. Glucagon for Injection Product Monograph 2012. Available at: http://pi.lilly.com/ca/glucagon-ca-pm.pdf. Accessed Mar 02, 2019.

[EMA 2017] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. May 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/06/WC500228861.pdf. Accessed Feb 19, 2019.

[FDA 2016] United States Food and Drug Administration. Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products. Draft Guidance for Industry. April 2016. Available at: http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/UCM192750.PDF. Accessed Feb 19, 2019.

Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711-22.

Graf CJ, Woodworth JR, Seger ME, Holcombe JH, Bowsher RR, Lynch R. Pharmacokinetic and glucodynamic comparisons of recombinant and animal-source glucagon after IV, IM, and SC injection in healthy volunteers. *J Pharm Sci*. 1999 Oct;88(10):991-5.

Graveling A, Frier B. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes*. 2009;3(3):131-139.

Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, McGee PF, Battelino T, Haastert B, Ludvigsson J, Pozzilli P, Lachin JM, Kolb H; Type 1 Diabetes Trial Net Research Group; European C-Peptide Trial Study Group. The mixed-meal tolerance test versus the glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(10): 1966-1971.

Gupta S, Devanarayan V, Finco D, Gunn GR 3rd, Kirshner S, Richards S, Rup B, Song A, Subramanyam M. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. J Pharm Biomed Anal. 2011;55(5):878-888.

Hoffman D, Berger M. Statistical considerations for calculation of immunogenicity screening assay cut points. J Immunol Methods. 2011;28;373(1-2):200-208.

Mühlhauser I, Koch J, Berger M. Pharmacokinetics and bioavailability of injected glucagon: differences between intramuscular, subcutaneous, and intravenous administration. *Diabetes Care*. 1985;8(1):39-42.

Namba M, Hanafusa T, Kono N, Tarui S; The GL-G Hypoglycemia Study Group. Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1993;19(2):133-138.

[Novo Nordisk Canada Inc. 2016] Novo Nordisk Canada Inc. GlucaGen HypoKit. Product Monograph 2016. Available at: https://www.paladin-labs.com/our_products/PM_GlucaGen_EN.pdf. Accessed Feb 18, 2019.

[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.

Onoue S, Iwasa S, Kojima T, Katoh F, Debari K, Koh K, Matsuda Y, Yajima T. Structural transition of glucagon in the concentrated solution observed by electrophoretic and spectroscopic techniques. *J Chromatogr A*. 2006;1109(2):167-173.

Pontiroli A, Calderara A, Pajetta E, Alberetto M, Pozza G. Intranasal glucagon as remedy for hypoglycemia. Studies in healthy subjects and type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1989;12(9):604-608.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, Fiscella M, Gorovits B, Kirschner S, Moxness M, Parish T, Quarmby V, Smith H, Smith W, Zuckerman LA, Koren E. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48(5):1267-1281.

Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, Quarmby V, Richards S, Schneider CK, Subramanyam M, Swanson S, Verthelyi D, Yim S; American Association of Pharmaceutical Scientists. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. *AAPS J*. 2014;16(4):658-673.

[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.

Yale J, Dulude H, Egeth M, Piché 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.

Zhang L, Zhang JJ, Kubiak RJ, Yang H. Statistical methods and tool for cut point analysis in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2013;389(1-2):79-87.

[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）.

[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.

[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.

[MHLW 2018] 平成 29 年国民健康・栄養調査結果の概要. 厚生労働省. 2018. Available at: https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf. Accessed Feb 19, 2019.

[ノボ ノルディスク 2016] 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.

浦江 明憲, 田中 孝典, 小柳 英樹, 石井 静, 稲田 健一, 入江 伸, 中山 真一. 遺伝子組換え型グルカゴン (GL-G) 連続 2 回投与時の安全性と薬物動態の検討. *臨床薬理*. 1998;29(3):507-516.

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.1.1　臨床開発の概要及び試験デザイン 2
2.7.3.1.2　有効性の評価項目 7
2.7.3.1.2.1　対象集団における評価項目の適切性 7
2.7.3.1.2.2　検証試験における評価項目（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験） 7
2.7.3.1.2.2.1　主要評価項目 7
2.7.3.1.2.2.2　その他の評価項目（低血糖症状） 8
2.7.3.1.2.3　その他の臨床試験での評価項目（IGBA 試験及び IGBB 試験） 8
2.7.3.1.2.4　実臨床下で実施された臨床試験の評価項目（B001 試験及び B002 試験） 9
2.7.3.1.3　解析方法 9
2.7.3.1.3.1　検証試験の解析方法（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験） 9
2.7.3.1.3.1.1　有効性の主要解析 9
2.7.3.1.3.1.2　有効性の副次解析 10
2.7.3.1.3.2　IGBC 試験と IGBI 試験の結果の比較方法 10
2.7.3.1.3.3　その他の有効性評価項目 11
2.7.3.1.3.4　IGBA 試験及び IGBB 試験の有効性の解析方法 11
2.7.3.1.3.5　B001 試験及び B002 試験の有効性の解析方法 12
2.7.3.2　個々の試験の要約 13
2.7.3.2.1　成人被験者を対象とした試験 13
2.7.3.2.1.1　IGBJ 試験（国内データ） 13
2.7.3.2.1.2　IGBI 試験（外国データ） 17
2.7.3.2.1.3　IGBC 試験（外国データ） 21
2.7.3.2.1.4　IGBA 試験（外国データ） 26
2.7.3.2.1.5　B002 試験（外国データ） 28
2.7.3.2.2　小児被験者を対象とした試験 30
2.7.3.2.2.1　IGBB 試験（外国データ） 30
2.7.3.2.2.2　B001 試験（外国データ） 34
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.3.3.1　試験対象集団 36
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.2.1　有効性の民族間比較（IGBJ 試験及び IGBI 試験） 36
2.7.3.3.2.2　治験用製剤及び市販用製剤の比較（IGBC 試験及び IGBI 試験） 38
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 40
2.7.3.3.3.1　2 型糖尿病患者 40
2.7.3.3.3.2　小児集団 43
2.7.3.3.4　有効性の結論 44
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 44
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 46

2.7.3 臨床的有効性

略語及び定義一覧

ADHD	注意欠陥／多動性障害（attention deficit hyperactivity disorder）
BMI	体格指数（body mass index）
CSII	持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion）
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）
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4（dipeptidyl-peptidase4）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
IMG	グルカゴン筋肉内投与（intramuscular glucagon）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
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基準（good clinical practice）
LY900018	合成グルカゴン（synthetic glucagon）
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）
SGLT2	ナトリウムーグルコース共輸送体 2（sodium-dependent glucose transporter 2）
T1D	1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）

2.7.3.1　背景及び概観

LY900018 点鼻粉末剤（以下、本剤）は、成人及び小児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。

現在、医療機関外における重症低血糖の治療選択肢はグルカゴン注射剤のみである。グルカゴンによる低血糖の救急処置では、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。グルカゴンは注射用水に溶解した状態では不安定であるため、現在市販されているグルカゴン注射剤は、患者に静脈内又は筋肉内投与する前に複数工程の調製が必要である（Yale et al. 2017; [ノボ ノルディスク 2016]）。

グルカゴン注射剤の調製及び注射の準備の煩雑さは、現在のグルカゴン注射剤の有効活用の障壁となっている。特に、低血糖症状を発現している患者が見当識障害、意識消失、情動変化、痙攣発作などを起こしている場合、介護者が救急処置としてグルカゴンを投与するときのグルカゴン注射剤の調製及び注射準備の煩雑さは、治療の遅れや治療ができない事態につながる可能性がある。重症低血糖の症状が発現している際に、グルカゴン投与の遅れ、誤投与又は投与されない場合、患者の転帰に好ましくない影響を及ぼす可能性がある（Pontiroli 2015）。

2.7.3.1.1　臨床開発の概要及び試験デザイン

本剤の臨床的有効性の評価に含めた 7 試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

本項では、A.M.G. Medical 社（以下、AMG Medical 社）／Locemia Solutions 社（以下、Locemia 社）が実施した 5 試験、イーライリリー・アンド・カンパニー（以下、リリー社）が実施した 1 試験及び日本イーライリリー株式会社が実施した 1 試験の合計 7 試験の結果を記載する。

本剤の開発は、AMG Medical 社によって開始され、Locemia 社に引き継がれた。臨床的有効性の評価に含めた 7 試験のうち、5 試験は AMG Medical 社／Locemia 社で実施された。リリー社が本剤を導入後、これらの試験の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を実施した。これらの追加解析によって、AMG Medical 社／Locemia 社で実施した試験のデータとリリー社が実施した市販用製剤での有効性の検証及び製剤ブリッジングを目的とした試験のデータを比較することが可能となった。

本剤の臨床開発では、臨床試験及び実臨床下での使用を想定した臨床試験による包括的な有効性評価を行った。成人及び小児の糖尿病患者を対象に、本剤の有効性及び実臨床下での有用性を検討した。

本剤の臨床開発は外国で開始された。外国で 6 試験を実施した。4 試験から、成人及び小児の糖尿病患者にインスリンを投与して血漿中グルコース濃度を低下させたとき（血漿中グルコース濃度：成人及び小児の糖尿病患者でそれぞれ 60 mg/dL 未満及び 80 mg/dL 未満に低下）の本剤の有効性データが得られた。また、2 試験から、実臨床下で発現した中等度又は重症低血糖に本剤

を投与したときの有効性データが得られた。その後、国内で日本人 1 型糖尿病（T1D）患者及び 2 型糖尿病（T2D）患者を対象とした第 III 相試験を実施し、インスリン誘導低血糖（血漿中グルコース濃度：60 mg/dL 未満に低下）からの治療成功を達成した被験者の割合を指標とした、本剤のグルカゴン筋肉内投与に対する非劣性を確認した。

外国で実施された臨床試験結果及び用量－反応関係の評価に基づき、外国では LY900018 3 mg 経鼻投与（NG 3 mg 投与）を申請用量とした。外国での本剤の用量設定に基づいて、国内第 III 相試験の用量を決定した。用量設定の検討に用いた試験及び用量設定の詳細は、第 2.7.2 項に示した。本項では、主に申請用量である NG 3 mg 投与の有効性結果を示す。I8R-MC-IGBA 試験（以下、IGBA 試験）及び I8R-MC-IGBB 試験（以下、IGBB 試験）で検討したほかの用量の有効性データは、個々の試験のまとめ（第 2.7.6 項）に示す。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の評価に含めた LY900018 の臨床試験

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象被験者	試験デザイン	被験者数：完了 / 無作為化又は組入れ 処置：有効性解析対象例数 / 投与例数	主な有効性評価
成人被験者				
申請する適応症に関する比較対照試験				
国内第 III 相試験 I8R-JE-IGBJ （評価）	成人 T1D 患者 （18～64 歳） 成人 T2D 患者 （20～70 歳）	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）	完了/無作為化 = 69/75 (T1D 34 例、T2D 41 例) NG 3 mg：N= 68 / N= 71 IMG 1 mg：N= 68 / N= 70	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 以上に到達した被験者、又は最低値[a]から 20 mg/dL 以上上昇した被験者の割合
外国第 I 相試験 I8R-MC-IGBI （評価）	成人 T1D 患者 （18～64 歳）	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）	完了/無作為化= 69/70 NG 3 mg：N=66 / N=70 IMG 1 mg：N= 66 / N=69	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 以上に到達した被験者、又は最低値[a]から 20 mg/dL 以上上昇した被験者の割合
外国第 III 相試験 I8R-MC-IGBC （参考）	成人 T1D 患者又は T2D 患者（18～64 歳）	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）	完了/無作為化= 82/83 (T1D 77 例、T2D 6 例) NG 3 mg：N=80 / N=83 IMG 1 mg：N=80 / N=82	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 以上に到達した被験者、又は最低値[a]から 20 mg/dL 以上上昇した被験者の割合
外国第 II 相試験 I8R-MC-IGBA （参考）	成人 T1D 患者 （18～55 歳）	単施設、無作為化、非盲検、単回投与、3 期、3 投与順、クロスオーバー試験、インスリン誘導低血糖（血漿中グルコース濃度≤65 mg/dL）	完了/無作為化= 18/18 NG 1 mg：N=12 / N=12 NG 2 mg：N=18 / N=18 NG 3 mg：N=8 / N=8 SCG 1 mg：N=18 / N=18	グルカゴン投与後、血漿中グルコース濃度の最低値を観測した時点から 15 分以内に、血漿中グルコース濃度が最低値[a]から 27 mg/dL 以上上昇し、かつ 10 分以上持続した被験者の割合
非対照試験				
外国第 III 相試験 I8R-MC-B002 （参考）	成人 T1D 患者 （18～75 歳）	多施設共同、単一群、非盲検試験	完了/組入れ= 101/129 NG 3 mg：N=69 / N=87	グルカゴン投与後 30 分以内に覚醒又は正常状態に回復した被験者の割合

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象患者	試験デザイン	被験者数：完了 / 無作為化又は組入れ 処置：有効性解析対象例数 / 投与例数	主な有効性評価
小児被験者				
申請する適応症に関する比較対照試験				
外国第 III 相試験 I8R-MC-IGBB （評価）	小児 T1D 患者（4～17 歳未満）	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）	完了/無作為化= 47/48 NG 2 mg：N=22 / N=23 NG 3 mg：N=36 / N=36 IMG 0.5/1 mg：N=24 / N=24	グルカゴン投与後 30 分以内に血漿中グルコース濃度が最低値[a]から 20 mg/dL 以上上昇した被験者の割合[b]
非対照試験				
外国第 III 相試験 I8R-MC-B001 （参考）	小児 T1D 患者（4～18 歳未満）	多施設共同、単一群、非盲検試験	完了/組入れ= 12/26 NG 3 mg：N=14 / N=22	グルカゴン投与後 30 分以内に覚醒又は正常状態に回復した被験者の割合

LY900018 点鼻粉末剤の臨床的有効性の評価に含めた試験を示す

略語：IMG =グルカゴン筋肉内投与、N = 被験者数、NG = LY900018 経鼻投与、SCG =グルカゴン皮下投与、SAP =解析計画書、TID = 1 型糖尿病、T2D = 2 型糖尿病

[a] 最低値は、IGBA 試験ではグルカゴン投与後 5 分時点の血漿中グルコース濃度と定義し、他のすべての試験ではグルカゴン投与後 10 分以内の血漿中グルコース濃度の最も低い値と定義した。

[b] IGBB 試験の治験実施計画書及び SAP で規定された有効性評価項目には、評価時間の範囲が定められていなかった。有効性評価の解釈をより容易にするため、IGBC 試験と同様の基準を用いた。詳細は第 2.7.3.2.2.1 項を参照。

成人被験者を対象とした試験

成人被験者を対象とした試験として、国内第 III 相試験である I8R-JE-IGBJ 試験（以下、IGBJ 試験）が実施された。本剤の臨床的有効性の評価のために外国で実施された試験は、市販用製剤の有効性の検証及び製剤ブリッジングを目的とした第 I 相試験である I8R-MC-IGBI 試験（以下、IGBI 試験）、第 III 相試験である I8R-MC-IGBC 試験（以下、IGBC 試験）、第 II 相試験である IGBA 試験に加え、実臨床下で実施した第 III 相試験である I8R-MC-B002 試験（以下、B002 試験）の 4 試験であった。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験は、多施設共同、無作為化、非盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。これらの 3 試験の目的は、成人 T1D 患者及び／又は T2D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖の治療において NG 3 mg 投与での有効性、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）特性をグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）と比較することであった。

3 試験のうち、IGBJ 試験及び IGBI 試験は本剤の市販用製剤を使用し、IGBC 試験では治験用製剤を使用して試験を実施した。IGBJ 試験は、日本人 T1D 患者及び T2D 患者を対象として実施した。

IGBI 試験で市販用製剤の有効性プロファイルを確認し、理化学試験による同等性／同質性の分析結果を補完することにより、市販用製剤と治験用製剤の間の同等性／同質性評価を包括的に行った。この同等性／同質性評価は、治験用製剤を用いて実施された試験の臨床データを市販用製剤のデータと同様に扱うことを可能とするために実施した。

IGBI 試験及び IGBJ 試験は、IGBC 試験と同じ試験デザインであり、いずれの試験も IMG 1 mg 投与を比較対照として実施した。このため、IGBI 試験と IGBC 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。また、市販用製剤を用いた 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。

IGBA 試験は、単施設、非盲検、無作為化、3 期、3 投与順、クロスオーバー試験であった。IGBA 試験の目的は、成人 T1D 患者を対象に、インスリン誘導低血糖の治療において 3 用量の LY900018 を経鼻投与（NG 1 mg、2 mg 及び 3 mg 投与）したときの安全性、有効性、PK 及び PD 特性をグルカゴン 1 mg 皮下投与（SCG 1 mg 投与）と比較して評価することであった。

B002 試験は、単一群、非盲検試験であった。B002 試験の目的は、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、介護者が実臨床下で患者に NG 3 mg 投与したときの有効性及び安全性を評価することであった。

小児被験者を対象とした試験

治験用製剤を用いて小児被験者を対象とした多施設共同試験 2 試験を実施した。第 III 相試験である IGBB 試験及び実臨床下で実施した第 III 相試験である I8R-MC-B001 試験（以下、B001 試験）が実施された。

IGBB 試験は、無作為化、部分的クロスオーバー試験であった。IGBB 試験の目的は、小児 T1D 患者にインスリンを投与して血漿中グルコース濃度を低下させた後、2 用量の LY900018 を経鼻投与（NG 2 mg 及び 3 mg 投与）したときの安全性、忍容性、PK 及び PD 特性をグルカゴン筋肉内投与（IMG 0.5 mg 又は 1 mg 投与）と比較して評価することであった。

B001 試験は、単一群、非盲検試験であった。B001 試験の目的は、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、介護者が実臨床下で患者に NG 3 mg 投与したときの有効性及び安全性を評価することであった。

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 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に本剤の有効性を検証した試験では、以下の理由から重症低血糖を発症した被験者での有効性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、国内第 III 相試験である IGBJ 試験での本剤の有効性検証方法を以下のとおりとした。

- インスリン誘導低血糖（血漿中グルカゴン濃度：60 mg/dL 未満に低下）からの治療成功を達成した被験者の割合を有効性指標とすること
- 治療成功割合に関して、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

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。

2.7.3.1.2.2 検証試験における評価項目（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

2.7.3.1.2.2.1 主要評価項目

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験では、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。血漿中グルコース濃度の予想最低値が 50 mg/dL 未満となるよう、生理食塩液で希釈したインスリン（IGBJ 試験及び IGBC 試験ではレギュラーインスリン、IGBI 試験ではインスリンリスプロ）を持続静脈内投与することにより、低血糖を誘導した。血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満となった時点で、インスリン持続投与を終了し、インスリン持続投与終了の約 5 分後にグルカゴンを投与した。

重症低血糖の治療におけるグルカゴンの重要な役割は、患者の血漿中グルコース濃度を上昇させ、炭水化物の経口摂取が可能となる状態まで意識レベルを十分に回復させることである。「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。

2.7.3.1.2.2.2　その他の評価項目（低血糖症状）

エジンバラ低血糖スケールにより、被験者から低血糖の徴候及び症状のデータを収集した（表 2.7.3.1-2）。被験者は、質問票の各症状を 1（症状なし）～7（重度の症状）のスケールで評価した。

表 2.7.3.1-2　エジンバラ低血糖スケール：症状サブスケール

13 種の各症状に、1～7 のスコアを付ける。

1 = なし（症状はまったくない）。
2 = とても軽度の症状のみあり、楽に我慢することができる。
3 = 軽度の症状のみあり、我慢することができる。
4 = 軽度から中等度の症状があり、我慢することができる。
5 = 中等度の症状があり、我慢することができる。
6 = 中等度から重度の症状がある。煩わしいが我慢できる。
7 = 重度の症状がある。我慢するのが困難である。

Neuroglycopenic Symptoms 神経低糖症の症状		**Autonomic Symptoms 自律神経症状**
Cognitive Dysfunction 認知機能障害	**Neuroglycopenia 神経低糖症**	
Inability to concentrate 集中することができない	Drowsiness 眠気	Sweating 発汗
Blurred vision かすみ目	Tiredness 疲労	Trembling 振戦（震え）
Anxiety 不安	Hunger 空腹	Warmness 熱っぽさ
Confusion 混乱	Weakness 脱力感	
Difficulty speaking 発話困難		
Double vision 物が二重に見える		

Source: McCrimmon et al. 2003, Table 1.

2.7.3.1.2.3　その他の臨床試験での評価項目（IGBA 試験及び IGBB 試験）

IGBA 試験及び IGBB 試験では、治療反応を評価した。

IGBA 試験では、血漿中グルコース濃度最低値を観測した時点から 15 分以内に、血漿中グルコース濃度が 27 mg/dL 以上上昇し、かつ 10 分以上持続した場合を治療反応と定義した。血漿中グルコース濃度最低値は、グルカゴン投与後 5 分時点でのグルコース濃度とした。IGBA 試験では、グルカゴン投与前に、絶食下の被験者に対して、血漿中グルコース濃度が 65 mg/dL 以下に低下するまでインスリンを持続静脈内投与した。IGBA 試験は、LY900018 経鼻投与（NG 1 mg、2 mg 及び 3 mg 投与）の有効性をグルカゴン皮下投与（SCG 1 mg 投与）と比較して探索的に評価するための最初の臨床試験であった。IGBA 試験を実施した時点では、治療反応に関する適切に確立

された基準がなかったため、IGBA 試験で用いた治療反応及び最低値の定義は、その後に実施した IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験の定義とは異なる。

IGBB 試験では、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 以上上昇した場合、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。IGBB 試験では、インスリン持続静脈内投与により血漿中グルコース濃度を 80 mg/dL 未満に低下させた後にグルカゴンを投与した。IGBB 試験の実施計画書及び解析計画書では、血漿中グルコース濃度のベースライン値から 25 mg/dL 以上の上昇を達成した被験者の割合を有効性の評価項目と規定していた。しかし、本項では、小児被験者の有効性評価の解釈をより容易にするため、成人被験者を対象とした検証試験と同様の基準を用いた。このため、IGBB 試験の結果（第 2.7.3.2.2.1 項）では、グルカゴン投与後 30 分以内に血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇した被験者の割合及び 25 mg/dL 以上上昇した被験者の割合（IGBB 試験の実施計画書及び解析計画書で事前に規定した基準）を示した。

2.7.3.1.2.4　実臨床下で実施された臨床試験の評価項目（B001 試験及び B002 試験）

B001 試験及び 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本剤投与後 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する可能性があったため、覚醒又は正常状態に回復した事象の割合についても示した。

2.7.3.1.3　解析方法

2.7.3.1.3.1　検証試験の解析方法（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

2.7.3.1.3.1.1　有効性の主要解析

主要解析は、主要評価項目の投与間の比較とした。各投与の治療成功割合及びその治療成功割合の差を算出した。

2 回の投与期の主要評価項目の結果（1=治療成功、0=治療成功が観察されない）による対応する差の一標本平均から両側 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）を算出した。NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与の治療成功割合の差（IMG 1 mg 投与－NG 3 mg 投与）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。

なお、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与ともに治療成功割合が 100%であった場合、連続補正を用いた Wald の方法（Newcombe 1998）で投与間の差の信頼区間も算出した。

有効性の主要解析では、2 回の投与期を完了し、主要評価項目の結果が評価可能であった被験者を解析対象集団とした。以下に該当する場合、主要評価項目は評価不能と判断した。

- 1 回以上の投与期で、血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 以上であった被験者
- グルカゴン投与前又は投与後 10 分以内に、血漿中グルコース濃度を上昇させるための追加の処置を受けた被験者

IGBC 試験及び IGBI 試験の有効性の主要解析の対象集団は T1D 患者であり、IGBJ 試験の有効性の主要解析の対象集団は T1D 患者及び T2D 患者であった。

非劣性マージン（10%）の設定根拠

治療成功割合を指標に、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性を検証するための非劣性マージン（10%）は、海外で実施されたグルカゴン注射剤の救急投与に関する模擬投与試験のデータに基づいて設定した。この模擬投与試験では、10%の参加者（小児及び青年 T1D 患者の親）が注射用グルカゴン製剤の投与を完全に失敗した（Harris et al. 2001）。他の試験では、より高い投与失敗率であったことから（Yale et al. 2017）、この模擬投与試験の投与失敗率を使用した場合、そのマージンが小さい可能性がある。

これらの投与失敗率のデータから、実臨床下では、注射の準備及び手順の複雑さから、10%を超える患者がグルカゴン注射剤の投与を受けられない可能性があるが、管理された臨床試験であることを考慮すると、10%のマージンは臨床試験下での投与失敗が少なくなる可能性で相殺されると考えられる。これらのことから、両投与間の許容される非劣性マージンを 10%とした。

また、日本の臨床試験の統計解析に関するガイドライン（[MHLW 1992]）でも、有効率の差の許容限界値として「疾患、薬効群により具体的な数値は異なるものの、例えば 10%が一つの目安となる。」との記載がある。広津は、生物学的同等性の基準として広く認められている許容範囲である相対差 20%（[FDA 2001]; [MHLW 2012]）に関連して、許容限界 10%は有効率が 0.5 のときの 20%に相当すると指摘し、有効率が 0.9 のように高い状況では、同じ許容限界値の有効率に対する割合が相対的に小さくなること、また、日本の 10 試験を検討した結果、実質的には 5%及び 20%よりも許容限界 10%が適切であることを示している（広津 1986; 広津 2004）。

2.7.3.1.3.1.2　　有効性の副次解析

有効性の主要解析対象集団のすべての被験者について、Kaplan-Meier 曲線によるグルカゴン投与から治療成功を達成するまでの時間の投与間の比較を行い、IGBJ 試験及び IGBI 試験については、クロスオーバーデザインに伴う相関を考慮した Cox の比例ハザードモデルを用いて、投与間の比較も行った。

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）は含めなかった。

各被験者が治療成功の基準（血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に到達、又は最低値から 20 mg/dL 以上上昇）を達成した最初の時点を、治療成功を達成するまでの時間の解析に用いた。

グルカゴン投与後 10 分以内、かつ治療成功の基準を達成する前に、血漿中グルコース濃度を上昇させるための追加の介入処置を受けた被験者は、打ち切り例（治療成功が観察されない）とした。

2.7.3.1.3.2　　IGBC 試験と IGBI 試験の結果の比較方法

市販用製剤の有効性の検証及び製剤ブリッジングを目的とした試験である IGBI 試験の結果は、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、総合的な同等性／同質性評価を行うために用いられた。IGBI 試験の結果を用いた同等性／同質性の評価は米国食品医薬品局（FDA）と相談し、合意を得た上で実施した。治験用製剤を用いた第 III 相試験である IGBC 試験の有効性データと市販用製剤を用いて実施した IGBI 試験のデータの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 試験内での直接比較：IGBI 試験では、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性を検証するための試験内での投与間の直接比較を行った。この試験内直接比較により、IMG 1 mg 投与と比較した市販用製剤の NG 3 mg 投与の有効性を確認した。
    - IGBI 試験は、IGBC 試験と同じ試験デザインであり、同じ主要評価項目を用いて実施した。
- IGBI 試験と IGBC 試験の indirect comparison による比較：IGBI 試験で使用した市販用製剤の IGBC 試験で使用した治験用製剤に対する有効性に関する非劣性を確認するため、両試験の結果を indirect comparison によって比較することにより、治験用製剤を用いた試験のデータと市販用製剤を用いた試験のデータのブリッジングを行った。
    - 両試験で同じ対照（IMG 1 mg 投与）を用いることで indirect comparison による比較を可能とした。試験間変動の大きさを考慮し、NG 3 mg 投与との相対的比較のデータを得るため、対照として IMG 1 mg 投与を含めた。

両試験間の indirect comparison には、Bucher の方法（Bucher et al. 1997）を用い、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。RD1 及び RD2 は、いずれも IMG 1 mg 投与と NG 3 mg 投与の主要評価項目を達成した被験者の割合の差として算出した。RD1 と RD2 の差の両側 95%信頼区間の上限が 10%を下回った場合（第 2.7.3.1.3.1.1 項）、市販用製剤は治験用製剤に対して非劣性であると結論づけることとした。

IGBI 試験での T1D 患者 66 例及び IGBC 試験での T1D 患者 75 例の被験者数は、有効な直接比較のメタアナリシスにおいて 35 例に相当する被験者数であり、市販用製剤の治験用製剤に対する非劣性を示すための 80%以上の検出力を有していた（Thorlund and Mills 2012）。

2.7.3.1.3.3　その他の有効性評価項目

低血糖症状

グルカゴン投与後の各評価時点（IGBI 試験及び IGBC 試験ではグルカゴン投与時、投与後 15、30、45 及び 60 分、IGBJ 試験ではグルカゴン投与時、投与後 15、30、45、60 及び 120 分）において、エジンバラ低血糖スケールを用いて評価した低血糖症状のスコアを投与ごとに要約した。

本項では、低血糖特有の 13 症状（McCrimmon et al. 2003）のみを含めた結果を示すため再解析を行った（合計スコア： 13～91）。また、これらの 13 の症状を、認知機能障害、神経低糖症及び自律神経症状の 3 つのサブスケールに分類した（表 2.7.3.1-2）。低血糖特有の 13 症状の合計スコア及びサブスケールスコアの変化量の推移を示した。

2.7.3.1.3.4　IGBA 試験及び IGBB 試験の有効性の解析方法

治療反応を達成した被験者の割合を主要評価項目とした。各投与の治療反応の達成割合を算出した。

IGBB 試験では、各年齢層（4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 17 歳未満）の投与ごとの治療反応の達成割合を算出した。また、IGBB 試験では、各年齢層の投与ごとの血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 又は 25 mg/dL 以上上昇するまでの時間をそれぞれ要約した。

さらに、IGBA 試験及び IGBB 試験ともに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のサブグループについて、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 以上に到達した被験者の割合、又は最低値から 20 mg/dL 以上上昇した被験者の割合に関する事後解析を行った。血漿中グルコース濃度の最低値はグルカゴン投与後 5 分時点の値（IGBA 試験）又は投与から 10 分以内のグルコース濃度の最も低い値（IGBB 試験）と定義した。

2.7.3.1.3.5　B001 試験及び B002 試験の有効性の解析方法

実臨床下での試験（B001 試験及び B002 試験）では、評価可能な低血糖イベントが発現した被験者を対象に有効性の解析を実施した。治療反応を達成するまでの時間に関する情報を収集していないため、グルカゴン投与後 30 分以内、かつ治療反応を達成する前に、医療従事者の援助を要した、注射用グルカゴン製剤の投与を行った、又は炭水化物の経口摂取を行った低血糖イベントは、評価不能なイベントとした。

2.7.3.2　個々の試験の要約

本剤の臨床開発では、完了した 7 試験を有効性評価に含めた。有効性評価に含めた試験の要約は表 2.7.3.1-1 に示す。

本項では、主に NG 3 mg 投与に関する有効性について記載する。また、本項の結果は、成人被験者及び小児被験者を対象とした試験に分けて記載する。

本項の試験結果の記載では、有効性結果に関連する PD データの記載が一部含まれているが、PK 及び PD データの詳細については第 2.7.2 項に示す。また、安全性データについては第 2.7.4 項に示す。また、第 2.7.6 項に本項で記載した各試験の詳細を示す。

2.7.3.2.1　成人被験者を対象とした試験

2.7.3.2.1.1　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（血漿中グルコース濃度：70 mg/dL 未満に低下）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。

本試験では、無作為割付けされた 75 例のうち、72 例（T1D 患者 33 例、T2D 患者 39 例）に 1 回以上の治験薬の投与を行った。このうち 69 例（T1D 患者 32 例、T2D 患者 37 例）が試験を完了し、2 例（T1D 患者 1 例、T2D 患者 1 例）が治験担当医師の判断、1 例（T2D 患者）が被験者の意思で試験を中止した。1 例は 1 回目の投与期での血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 以上であったため、主要な有効性解析から除外した。このため、残りの 68 例を有効性解析対象集団とした。治療反応の評価期間中（投与後 90 分まで）に血糖値上昇のための追加の処置（炭水化物の経口摂取又はグルコースの静脈内投与）を行った被験者はみられなかった。

本試験に組み入れられた 72 例の年齢の平均値（標準偏差）は 50.2（13.0）歳［T1D 患者 41.7（11.6）歳、T2D 患者 57.5（9.2）歳］であった。被験者は、半数以上が男性［50 例、69.4%（T1D 患者 20 例、60.6%；T2D 患者 30 例、76.9%）］であった（表 2.7.6.4-1）。糖尿病の罹病期間の平均値（標準偏差）は 14.6（9.9）年［T1D 患者 13.3（10.5）年、T2D 患者 15.7（9.4）年］であり、ベースラインのヘモグロビン A1c（HbA1c）の平均値（標準偏差）は 7.9%（1.0%）［T1D 患者 7.7%（1.0%）、T2D 患者 8.1%（0.9%）］であった。T2D 患者で使用されていた経口糖尿病治療薬は、ビグアナイド薬 24 例（62%）、ナトリウムーグルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬 16 例（41%）、ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬 11 例（28%）、チアゾリジン薬 2 例（5%）、DPP-4 阻害薬とビグアナイド薬の配合剤 2 例（5%）、α グルコシダーゼ阻害薬 1 例（3%）、スルホニル尿素薬 1 例（3%）であった。

<u>血漿中グルコース濃度の最低値</u>

有効性解析対象集団の血漿中グルコース濃度最低値を表 2.7.3.2-1 に示す。血漿中グルコース濃度の最低値は、インスリンを持続静脈内投与（血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満となるまで投与）した後のグルカゴン投与後 10 分以内の最も低い値である。

表 2.7.3.2-1 血漿中グルコース濃度の最低値（有効性解析対象集団－IGBJ 試験）

Glucose Nadir (mg/dL)	NG 3 mg N=68	IMG 1 mg N=68
Mean ± SD	47.1 ± 5.7	48.5 ± 6.4
Median	47.0	49.0
Range (min, max)	36.0, 61.0	34.0, 63.0
Glucose Nadir (mmol/L)		
Mean ± SD	2.6 ± 0.3	2.7 ± 0.4
Median	2.6	2.7
Range (min, max)	2.0, 3.4	1.9, 3.5

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the Efficacy Analysis Set; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.
Sources: 表 2.7.3.6-1.

[redacted]

治療成功割合

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（表 2.7.3.2-2）。連続補正を行った Wald 法を用いて算出した治療成功割合の投与間の差の両側 95%信頼区間の上限は、非劣性マージンとした 10%未満であったため、インスリン誘導低血糖からの回復を指標とした NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された。また、投与ごとの血漿中グルコース濃度の他の基準を達成した被験者の割合についても表 2.7.3.2-2 に示す。これらの結果から、本剤の有効性はグルカゴン注射剤と同様であることが示された。

表 2.7.3.2-2 治療成功割合（有効性解析対象集団－IGBJ 試験）

	Efficacy Analysis (T1D and T2D) Set [a] N=68	
	NG 3 mg	IMG 1 mg
Treatment Success – n (%)	68 (100)	68 (100)
Treatment Difference (95% confidence limit)[b,c]	0% (-1.5%, 1.5%)	
Glucose Criterion Met – n (%)		
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	68 (100)	68 (100)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	68 (100)	68 (100)
Both (i) and (ii)	68 (100)	68 (100)

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 Efficacy Analyses Set; NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
[a] The Efficacy Analysis Set 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).
[c] 2-sided 95% CI from Wald method with continuity correction.
Sources: Study IGBJ CSR, Table IGBJ.7.1, Table IGBJ.7.2.

血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満の被験者

血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満であったすべての被験者（68 例）を有効性解析対象集団としたが、本試験でのインスリン誘導低血糖の目標値は 50 mg/dL 未満であったため、事前に解析計画書で定めた、両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった T1D 患者及び T2D 患者（23 例）を対象とした有効性解析を実施した。

血漿中グルコース濃度の最低値の平均値を表 2.7.3.2-3 に示す。両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった被験者における 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（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-3　有効性解析対象のうち両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった被験者集団での血漿中グルコース濃度の最低値（有効性解析対象集団－IGBJ 試験）

Glucose Nadir (mg/dL)	NG 3 mg N=23	IMG 1 mg N=23
Mean ± SD	41.7 ± 3.6	42.6 ± 4.8
Median	41.0	43.0
Range (min, max)	36.0, 47.0	34.0, 49.0
Glucose Nadir (mmol/L)		
Mean ± SD	2.3 ± 0.2	2.4 ± 0.3
Median	2.3	2.4
Range (min, max)	2.0, 2.6	1.9, 2.7

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the Efficacy Analysis Set; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.
Sources: 表 2.7.3.6-2;

[redacted]

表 2.7.3.2-4　有効性解析対象のうち両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった被験者での治療成功割合（有効性解析対象集団－IGBJ 試験）

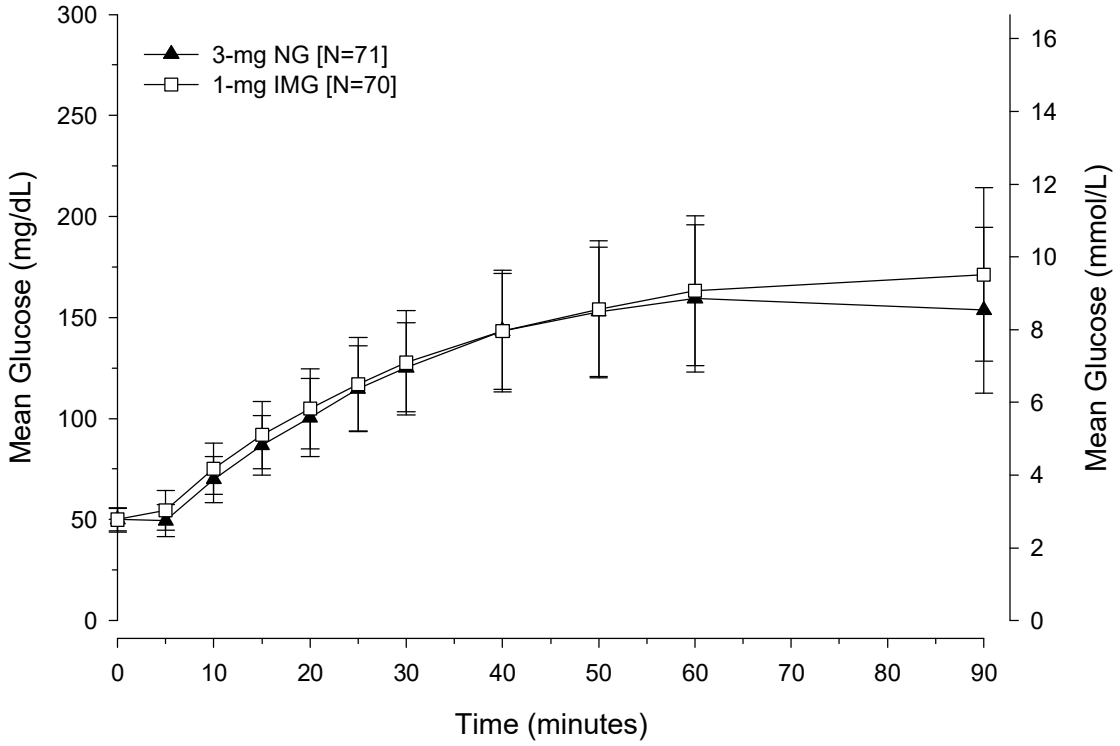
	Efficacy Analysis (T1D and T2D) Set with Glucose Nadir <50 mg/dL (2.8 mmol/L)	
	NG 3 mg N=23	IMG 1 mg N=23
Treatment Success[a] – n (%)	23 (100)	23 (100)
Glucose Criterion Met - n (%)[b]		
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	23 (100)	23 (100)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	23 (100)	23 (100)
Both (i) and (ii)	23 (100)	23 (100)

Abbreviations: 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; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
[a] Treatment success defined as an increase in central lab glucose to ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L) or an increase of ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir within 30 minutes after glucagon is administered.
[b] Percentage based on number of patients meeting treatment success.
Source: Study IGBJ CSR, Table IGBJ.7.2.

血漿中グルコース濃度の推移

血漿中グルコース濃度の最低値（平均値）は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でそれぞれ 47.6 mg/dL 及び 48.5 mg/dL であった。

両投与でのグルカゴン投与後の血漿中グルコース濃度の推移を図 2.7.3.2-1 に示す。NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与とも、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、グルカゴン投与後 10 分で血漿中グルコース濃度の平均値は約 70 mg/dL（正常範囲の下限値）に達し、投与後 15 分では 70 mg/dL を十分上回った。両投与とも、グルカゴン投与後の血漿中グルコース濃度は上昇し続け、NG 3 mg 投与後のグルコース濃度上昇は、投与後 60 分まで IMG 1 mg 投与と同様であった。投与後 60 分以降の評価時点の両投与の血漿中グルコース濃度プロファイルは乖離し始め、NG 3 mg 投与では、投与後 60 分までにプラトーに達し始めたが、IMG 1 mg 投与では、上昇し続けた。その他の PD の結果は第 2.7.2.2.1 項に示す。



Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients; NG = nasal glucagon.

図 2.7.3.2-1　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度の推移（算術平均値±標準偏差）（IGBJ 試験）

治療成功を達成するまでの時間

有効性解析対象集団における治療成功を達成するまでの時間（平均値）は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でそれぞれ 12.0 分及び 11.0 分であった（表 2.7.6.4-4）。また、血漿中グルコース

濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇するまでの時間（平均値）は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でそれぞれ 12.3 分及び 11.5 分であった。

有効性解析対象集団におけるグルカゴン投与後に治療成功（血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に到達、又は血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇）を達成するまでの時間に関する Kaplan-Meier 曲線及び Cox の比例ハザードモデルによる投与間比較の結果を図 2.7.6.4-2 に示す。

エジンバラ低血糖スケール

IGBJ 試験では、エジンバラ低血糖スケールにより、被験者から低血糖の 13 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最小二乗平均値は、NG 3 mg 投与（15.3 点）及び IMG 1 mg 投与（15.9 点）ともに軽度であり、投与間で同様であった（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。

IGBJ 試験の要約

IGBJ 試験の結果から、NG 3 mg 投与は、血漿中グルコース濃度を上昇させ、低血糖症状を改善することが示された。NG 3 mg 投与は、日本人の成人 T1D 患者及び T2D 患者のインスリン誘導低血糖からの回復に対して有効であり、治療成功を指標とした IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された。

2.7.3.2.1.2　IGBI 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（血漿中グルコース濃度：60 mg/dL 未満に低下）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。

本試験では、無作為割付けされた 70 例に 1 回以上の治験薬の投与を行った。このうち 69 例が試験を完了し、1 例が有害事象（嘔吐）のため試験を中止した。また、3 例はいずれかの投与期での血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 以上であったため、主要な有効性解析から除外した。このため、残りの 66 例を有効性解析対象集団とした。治療反応の評価期間中（投与後 90 分まで）に血糖値上昇のための追加の処置（炭水化物の経口摂取又はグルコースの静脈内投与）を行った被験者はみられなかった。

本試験に組み入れられた 70 例の年齢の平均値（標準偏差）は 41.7（12.7）歳であった。被験者は全例が白人（100%）であり、半数以上が男性（43 例、61.4%）であった（表 2.7.6.5-1）。糖尿病の罹病期間の平均値（標準偏差）は 19.8（10.6）年であり、ベースラインの HbA1c の平均値（標準偏差）は 7.3%（0.9%）であった。

血漿中グルコース濃度の最低値

有効性解析対象集団（66 例）の血漿中グルコース濃度の最低値を表 2.7.3.2-5 に示す。血漿中グルコース濃度の最低値は、インスリンを持続静脈内投与（血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満となるまで投与）した後のグルカゴン投与後 10 分以内の最も低い値である。

表 2.7.3.2-5　血漿中グルコース濃度の最低値（有効性解析対象集団－IGBI 試験）

Glucose Nadir (mg/dL)	NG 3 mg N=66	IMG 1 mg N=66
Mean ± SD	54.2 ± 5.6	55.7 ± 5.3
Median	56.0	56.0
Range (min, max)	40.0, 65.0	41.0, 67.0
Glucose Nadir (mmol/L)		
Mean ± SD	3.0 ± 0.3	3.1 ± 0.3
Median	3.1	3.1
Range (min, max)	2.2, 3.6	2.3, 3.7

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the Efficacy Analysis Set; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.
Sources: 表 2.7.3.6-5;

[redacted]

治療成功割合

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（表 2.7.3.2-6）。連続補正を行った Wald 法を用いて算出した治療成功割合の投与間の差の両側 95%信頼区間の上限は、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。また、投与ごとの血漿中グルコース濃度の他の基準を達成した被験者の割合についても表 2.7.3.2-6 に示す。これらの結果から、本剤の市販用製剤の有効性はグルカゴン注射剤と同様であることが示された。

有効性解析対象集団の 66 例のうち 3 例は、2 回の投与期ともにグルカゴン投与前の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった。これらの被験者は、いずれの投与期ともに投与後 30 分以内に治療成功を達成した。

表 2.7.3.2-6 治療成功割合（有効性解析対象集団－IGBI 試験）

	Efficacy Analysis (T1D) Set [a] N=66	
	NG 3 mg	**IMG 1 mg**
Treatment Success – n (%)	66 (100.0)	66 (100.0)
Treatment Difference (95% confidence limit)[b,c]	0.0% (-1.5%, 1.5%)	
Glucose Criterion Met – n (%)		
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	66 (100.0)	66 (100.0)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	66 (100.0)	66 (100.0)
Both (i) and (ii)	66 (100.0)	66 (100.0)

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 Efficacy Analyses Set; NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus.

[a] The Efficacy Analysis Set 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).

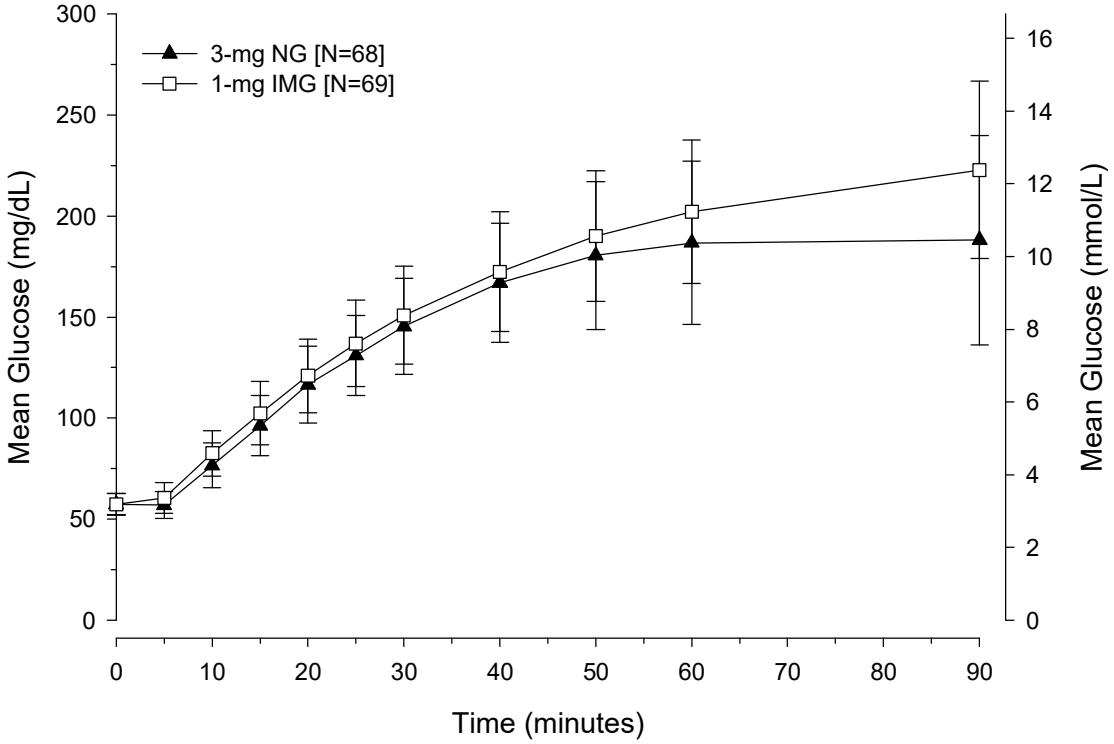
[c] 2-sided 95% CI from Wald method with continuity correction.

Sources: Study IGBI CSR, Table IGBI.7.1, Table IGBI.7.2.

血漿中グルコース濃度の推移

血漿中グルコース濃度の最低値（平均値）は、 NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でそれぞれ 55.2 mg/dL 及び 56.0 mg/dL であった。

両投与でのグルカゴン投与後の血漿中グルコース濃度の推移を図 2.7.3.2-2 に示す。NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与とも、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、グルカゴン投与後 10 分までに血漿中グルコース濃度の平均値は 70 mg/dL を上回った。両投与とも、グルカゴン投与後 10 分以降も血漿中グルコース濃度は上昇し続けた。NG 3 mg 投与後のグルコース濃度上昇は、投与後 40 分まで IMG 1 mg 投与と同様であった。投与後 40 分以降の評価時点の両投与の血漿中グルコース濃度プロファイルは乖離し始め、NG 3 mg 投与では、投与後 60 分までにプラトーに達し始めたが、IMG 1 mg 投与では、上昇し続けた。その他の PD の結果は第 2.7.2.2.1 項に示す。



Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients; NG = nasal glucagon.

図 2.7.3.2-2　1 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度の推移（算術平均値±標準偏差）
（IGBI 試験）

治療成功を達成するまでの時間

有効性解析対象集団における治療成功を達成するまでの時間（平均値）は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でそれぞれ 11.4 分及び 9.9 分であった（表 2.7.6.5-4）。また、血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇するまでの時間（平均値）は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でそれぞれ 12.4 分及び 11.2 分であった。

有効性解析対象集団におけるグルカゴン投与後に治療成功（血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に到達、又は血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇）を達成するまでの時間に関する Kaplan-Meier 曲線及び Cox の比例ハザードモデルによる投与間比較の結果を図 2.7.6.5-2 に示す。

エジンバラ低血糖スケール

IGBI 試験では、エジンバラ低血糖スケールにより、被験者から低血糖の 13 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最小二乗平均値は、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、投与間の統計学的な有意差はみられなかった。

IGBI 試験の要約

市販用製剤を用いて実施した IGBI 試験の結果は、治験用製剤を用いて実施した IGBC 試験の結果（第 2.7.3.2.1.3 項）と同様であった。T1D 患者に対する NG 3 mg 投与（市販用製剤）により、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、インスリン誘導低血糖からの回復において、IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された。

2.7.3.2.1.3　IGBC 試験（外国データ）

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（血漿中グルコース濃度：60 mg/dL 未満に低下）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。

本試験では、無作為割付けされた 83 例の T1D 患者（77 例）又は T2D 患者（6 例）に 1 回以上の治験薬の投与を行った。このうち 82 例（T1D 患者 76 例、T2D 患者 6 例）が試験を完了した。1 例（T1D 患者）は 1 回目の投与期を完了後に被験者の意思により試験を中止した。

T1D 患者 77 例の年齢の平均値（標準偏差）は 32.9（12.3）歳であった。T1D 患者では 75 例（97%）が白人であり、半数以上が女性（45 例、58%）であった（表 2.7.6.6-1）。糖尿病の罹病期間の平均値（標準偏差）は 18.1（11.2）年であり、ベースラインの HbA1c の平均値（標準偏差）は 8.3%（1.8%）であった。主な糖尿病治療として、57 例（74%）が持続皮下インスリン注入療法（CSII）を使用していた。

T2D 患者 6 例の年齢の平均値（標準偏差）は 47.8（14.7）歳であり、4 例（67%）が女性であった（表 2.7.6.6-1）。糖尿病の罹病期間の平均値（標準偏差）は 18.8（7.8）年であり、ベースラインの HbA1c の平均値（標準偏差）は 8.0%（0.8%）であった。主な糖尿病治療として、5 例（83%）が 1 日複数回のインスリン投与を行っていた。

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。本試験に組み入れられた T1D 患者 77 例のうち、1 回の投与期のみを完了した被験者、及び NG 3 mg 投与後 3 分に炭水化物の経口摂取を行った被験者の合計 2 例については有効性の解析対象から除外した。また、T2D 患者では、2 回の投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 以上であった 1 例を有効性の解析対象から除外した。

血漿中グルコース濃度の最低値

T1D 患者（主要解析コホート）の血漿中グルコース濃度の最低値を表 2.7.3.2-7 に示す。血漿中グルコース濃度の最低値は、インスリンを持続静脈内投与（血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満となるまで投与）した後のグルカゴン投与後 10 分以内の最も低い値である。

表 2.7.3.2-7 1型糖尿病患者の血漿中グルコース濃度の最低値
（主要解析コホートーIGBC 試験）

Glucose Nadir (mg/dL)	NG 3 mg N=75	IMG 1 mg N= 75
Mean ± SD	43.5 ± 8.1	46.8 ± 8.4
Median	45.0	47.0
Range (min, max)	20.0, 62.0	26.0, 63.0
Glucose Nadir (mmol/L)		
Mean ± SD	2.4 ± 0.4	2.6 ± 0.5
Median	2.5	2.6
Range (min, max)	1.1, 3.4	1.4, 3.5

Abbreviations: CSR = clinical study report; IMG = intramuscular glucagon; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the analysis population; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes mellitus.

治療成功割合

T1D 患者（主要解析コホート）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（表 2.7.3.2-8）。治療成功割合の投与間の差は 1.3%、その片側 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。また、T1D 患者及び T2D 患者（併合解析コホート）における投与ごとの血漿中グルコース濃度の他の基準を達成した被験者の割合についても表 2.7.3.2-8 に示す。

表 2.7.3.2-8 治療成功割合（有効性解析対象集団ーIGBC 試験）

	Primary Efficacy Analysis (T1D) Population [a] N=75		Combined Efficacy Analysis (T1D and T2D) Population [a] N=80	
	NG 3 mg	IMG 1 mg	NG 3 mg	IMG 1 mg
Treatment Success – n (%)	74 (98.7)	75 (100.0)	79 (98.8)	80 (100.0)
Treatment Difference (1-sided upper 97.5% confidence limit)[b,c]	1.3% (4.0%)		1.3% (3.7%)	
Glucose Criterion Met – n (%)[d]				
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	72 (97.3)	74 (98.7)	77 (97.5)	79 (98.8)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	74 (100)	75 (100)	79 (100)	80 (100)
Both (i) and (ii)	72 (97.3)	74 (98.7)	77 (97.5)	79 (98.8)

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; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

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

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

[c] One-sided CI from a 1-sample mean of the paired differences in occurrence of outcome; non-inferiority margin = 10%.

[d] Percentage based on number of patients meeting treatment success.

Sources: Study IGBC CSR, Table 11.4-1 and Table 11.4-6.

NG 3 mg 投与の T1D 患者 1 例のみ、投与後 30 分時点で治療成功を達成できなかった。本被験者は、血漿中グルコース濃度の最低値が 47 mg/dL であり、投与後 30 分までに血漿中グルコース濃度が 18 mg/dL 上昇し、65 mg/dL に達した。さらに、投与後 40 分までに血漿中グルコース濃度が 25 mg/dL 上昇し、72 mg/dL に達した。本被験者は、血糖値上昇のための追加の処置なく、NG 3 mg 投与後 40 分までに、治療成功の両方の基準（血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に到達、又は最低値から 20 mg/dL 以上上昇）を達成した。他の T1D 患者は、全例が NG 3 mg 投与後 30 分以内に血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇した。

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。また、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。

T1D 患者及び T2D 患者（併合解析コホート）における NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の治療成功割合は、それぞれ 98.8%及び 100%であった（表 2.7.3.2-8）。

感度分析：血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満の被験者

血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満であったすべての被験者を有効性解析対象集団としたが、本試験でのインスリン誘導低血糖の目標値は 50 mg/dL 未満であったため、事前に解析計画書で定めた、両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった T1D 患者を対象（感度分析コホート）とした有効性に関する感度分析を実施した。

T1D 患者（主要解析コホート）75 例のうち、両投与期の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 例を感度分析の対象とした（表 2.7.3.2-9）。

血漿中グルコース濃度の最低値の平均値は、NG 3 mg 投与では 39.4 mg/dL、IMG 1 mg 投与では 40.7 mg/dL であった。

主要解析コホート及び感度分析コホートに含まれた 1 例が治療成功を達成できなかった。本被験者については、前述のとおり、血糖値上昇のための追加の処置なく、NG 3 mg 投与後 30 分以降 40 分までに、治療成功を達成した。治療成功割合の投与間の差は 2.6%であり、その片側 97.5%信頼区間の上限は 7.8%であった。このため、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。

表 2.7.3.2-9 主要解析コホートのうち両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった被験者集団での感度分析（感度分析コホートーIGBC 試験）

	NG 3 mg N=39	IMG 1 mg N=39
Treatment Success [a] – n (%)	38 (97.4)	39 (100)
Treatment difference (1-sided upper 97.5% confidence limit)[b,c]	2.6% (7.8%)	
Glucose Criterion Met - n (%) [d]		
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	36 (94.7)	38 (97.4)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	38 (100)	39 (100)
Both (i) and (ii)	36 (94.7)	38 (97.4)

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.

[a] Treatment success defined as an increase in central lab glucose to ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L) or an increase of ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir within 30 minutes after glucagon is administered.

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

[c] 1-sided CI from a 1-sample mean of the paired differences in occurrence of outcome; non-inferiority margin=10%.

[d] Percentage based on number of patients meeting treatment success.

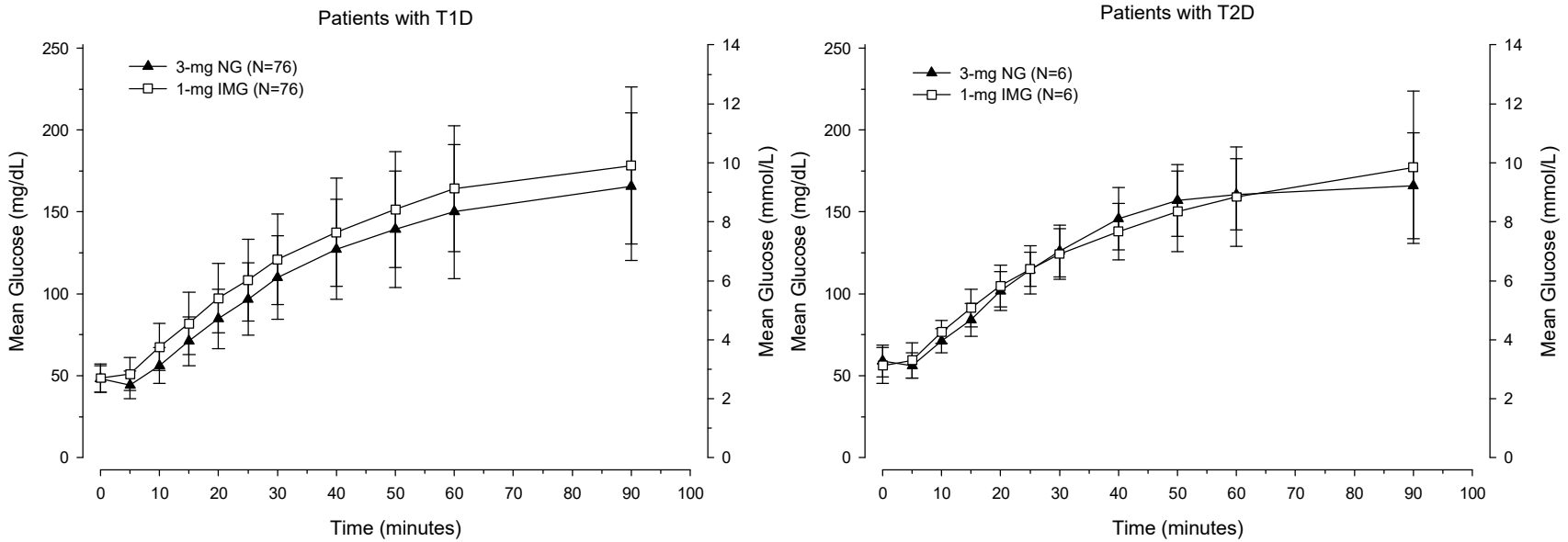
Source: Study IGBC CSR, Table 14.3-4.

血漿中グルコース濃度の推移

T1D 患者の両投与でのグルカゴン投与後の血漿中グルコース濃度の推移を図 2.7.3.2-3（左図）に示す。T1D 患者の NG 3 mg 投与の血漿中グルコース濃度の平均値は、投与前の 48.0 mg/dL から投与後 15 分時点で 71.0 mg/dL、投与後 30 分時点で 110.0 mg/dL に上昇した。IMG 1 mg 投与では、血漿中グルコース濃度の平均値は、投与前の 48.6 mg/dL から投与後 15 分時点では 81.9 mg/dL、投与後 30 分時点では 121.1 mg/dL に上昇した。両投与とも投与後 30 分以降も血漿中グルコース濃度は上昇し、投与後 90 分時点の血漿中グルコース濃度は、NG 3 mg 投与では 165.5 mg/dL、IMG 1 mg 投与では 178.2 mg/dL まで上昇した。

T2D 患者の両投与でのグルカゴン投与後の血漿中グルコース濃度の推移を図 2.7.3.2-3（右図）に示す。T2D 患者での NG 3 mg 投与の血漿中グルコース濃度の平均値は、投与前の 59.0 mg/dL から投与後 15 分時点で 84.2 mg/dL、投与後 30 分時点で 126.2 mg/dL に上昇した。IMG 1 mg 投与では、血漿中グルコース濃度の平均値は、投与前の 56.2 mg/dL から投与後 15 分時点では 91.3 mg/dL、投与後 30 分時点では 124.3 mg/dL に上昇した。

その他の PD の結果は第 2.7.2.2.1 項に示す。



Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients; NG = nasal glucagon;
T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
Note: Figures exclude data after feeding.

図 2.7.3.2-3　1 型糖尿病患者（左図）及び 2 型糖尿病患者（右図）に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度の推移（算術平均値±標準偏差）（IGBC 試験）

治療成功を達成するまでの時間

T1D 患者（主要解析コホート）での治療成功を達成するまでの時間（平均値）は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でそれぞれ 16.2 分及び 12.2 分であった。

主要解析コホートにおけるグルカゴン投与後に治療成功（血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に到達、又は血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇）を達成するまでの時間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-2 に示す。

両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 50 mg/dL 未満であった T1D 患者の部分集団（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、及び血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇するまでの時間について同様の解析を実施した。両評価項目を達成するまでの時間（平均値）は、NG 3 mg 投与ではいずれも 16.3 分、IMG 1 mg 投与ではいずれも 13.2 分であった。

エジンバラ低血糖スケール

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（20.6 点）及び IMG 1 mg 投与（20.0 点）の間で同様であった（表 2.7.6.6-3）。両投与ともに、ほとんどの被験者の症状は軽度であった。投与後 15 分時点の総スコアの平均値の低下は、IMG 1 mg 投与では 2.4 点であったが、NG 3 mg 投与では 0.5 点であった。しかし、投与後 30 分時点の総スコアの平均値は、両投与ともにベースラインから 20%低下し、投与間で同様の低血糖症状の改善を示した。また、両投与の低血糖症状の改善は投与後 45 分時点でも持続していた。さらに、神経低糖症、自律神経症状及び認知機能障害の 3 つのサブスケールスコアの解析でも、総スコアと同様の症状の改善パターンがみられた。

IGBC 試験の要約

IGBC 試験の結果から、NG 3 mg 投与は、血漿中グルコース濃度を上昇させ、低血糖症状を改善することが示された。NG 3 mg 投与は、成人 T1D 患者及び T2D 患者のインスリン誘導低血糖からの回復に対して有効であり、治療成功を指標とした IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された。

2.7.3.2.1.4　IGBA 試験（外国データ）

IGBA 試験は、第 II 相、単施設、無作為化、非盲検、単回投与、3 期、3 投与順、クロスオーバー試験であった。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（血漿中グルコース濃度：65.0 mg/dL 未満に低下）からの回復に関する LY900018 経鼻投与とグルカゴン皮下投与の安全性及び有効性の評価であった。

18 例の被験者に対して 3 用量の LY900018 経鼻投与（NG 1 mg、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与）及びグルカゴン 1 mg 皮下投与（SCG 1 mg 投与）の 4 種類のうちの 3 種類の単回投与を行った。本項では、NG 3 mg 投与及び SCG 1 mg 投与の結果を示す。なお、NG 1 mg 投与及び NG 2 mg 投与の結果は第 2.7.6.8 項に示す。

本試験では、無作為割付けされた 18 例に 1 回以上の治験薬の投与を行った（NG 3 mg 投与 8 例、SCG 1 mg 投与 18 例）。18 例全例が試験を完了した。各被験者に NG 3 mg 投与及び SCG 1 mg 投与を行ったすべての投与期のデータを有効性解析対象とした。

18 例の年齢の平均値（標準偏差）は 32（12）歳であった。女性（5 例）より男性（13 例）の方が多く、ほとんどの被験者が白人（94.4%）であった。体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）は 25.9（3.2） kg/m^2 であった（表 2.7.6.8-2）。

治療反応を達成した被験者の割合

IGBA 試験では、グルカゴン投与後、血漿中グルコース濃度の最低値を観測した時点から 15 分以内に血漿中グルコース濃度が最低値から 27 mg/dL 以上上昇し、かつ 10 分以上持続した場合を治療反応と定義した（第 2.7.3.1.2.3 項）。NG 3 mg 投与及び SCG 1 mg 投与の治療反応を達成した被験者の割合は、それぞれ 75.0%及び 83.3%であった（表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-10　LY900018 3 mg 経鼻投与及びグルカゴン 1 mg 皮下投与の治療成功割合（IGBA 試験）

Treatment	N	Responder [a] n (%)
NG 3 mg	8	6 (75.0)
SCG 1 mg	18	15 (83.3)

Abbreviations: CSR = clinical study report; n = number of responders; N = number of patients included in the analysis; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon.

[a] Responders defined as patients achieving glucose increment of ≥27 mg/dL (1.5 mmol/L) within 15 minutes of the nadir and maintained for at least 10 minutes following nadir.

Source: Study IGBA CSR, Table 10.

成人患者を対象とした IGBC 試験と比較して、本試験の NG 3 mg 投与及び SCG 1 mg 投与ともに治療反応割合が低かった。このため、IGBC 試験と同様の治療成功の定義を用いた事後解析（IGBA 試験と IGBC 試験のデータを併合）を実施した（第 2.7.3.1.3.4 項、表 2.7.3.6-6）。IGBA 試験において血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満であり、グルカゴン投与前及び投与後 10 分以内に他の介入処置を受けていない被験者では、両投与ともに全例（100%）が治療成功を達成した（SCG 1 mg 投与 13 例、NG 3 mg 投与 4 例）。

血漿中グルコース濃度の推移

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の平均値は、NG 3 mg 投与では 59.4 mg/dL、SCG 1 mg 投与では 62.7 mg/dL であった。両投与とも、投与後 5 分時点で血漿中グルコース濃度の平均値の速やかな上昇がみられた。NG 3 mg 投与及び SCG 1 mg 投与の血漿中グルコース濃度の平均値の推移は同様であり、両投与ともに投与後 15 分までに正常血糖値（70～140 mg/dL）の範囲まで上昇した（NG 3 mg 投与：76.8 mg/dL、SCG 1 mg 投与：88.3 mg/dL）。血漿中グルコース濃度は以降も上昇し、血漿中グルコース濃度の平均値は、投与後 30 分までに NG 3 mg 投与では 105.3 mg/dL、SCG 1 mg 投与では 120 mg/dL まで上昇した。

その他の PD の結果は第 2.7.2.2.1 項に示す。

IGBA 試験の要約

IGBA 試験では、SCG 1 mg 投与と同様、NG 3 mg 投与により、血漿中グルコース濃度は速やかに、かつ確実に上昇した。

2.7.3.2.1.5　B002 試験（外国データ）

B002 試験は、多施設共同、単一群、非盲検、実臨床下での試験であった。本試験の主要目的は、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の評価であった。本試験では、通常の糖尿病治療中の重症低血糖で炭水化物の経口摂取ができない被験者における NG 3 mg 投与の臨床反応を評価するために計画された。しかし、重症低血糖の発現割合が比較的低いことを考慮し、本試験での十分な低血糖イベントの発現数が確保するための代替策として、神経低糖症の明らかな徴候を有する中等度の低血糖イベントも評価対象とした。中等度及び重症低血糖の定義は第 2.7.6.10 項に示した。

6 ヵ月の試験期間中、被験者に発現したすべての中等度又は重症低血糖イベントに対し、NG 3 mg 投与できることとした。

本試験では、組み入れられた 129 例のうち、87 例に 1 回以上の中等度又は重症低血糖が発現し、1 回以上の治験薬投与を行った。この 87 例のうち、評価可能な低血糖イベント（合計 157 件）を発現した 69 例を有効性解析対象集団とした。有効性解析から除外した被験者及び評価不能な低血糖イベントの詳細は、第 2.7.3.6.4.1 項及び第 2.7.3.6.4.2.1 項に記載した。

試験に組み入れられた適格な被験者で、1 件以上の低血糖イベントが発現し、1 回以上の治験薬投与を受けた被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団の年齢の平均値（標準偏差）は 46.2（15.0）歳であった（表 2.7.6.10-1）。本集団では 52.7%が女性、95.9%が白人であった。BMI の平均値（標準偏差）は 26.6（4.39） kg/m^2 であり、罹患期間の平均値（標準偏差）は 26.3（13.6）年であった。ベースライン時点での低血糖認識に関する調査（Clarke Hypoglycemia Unawareness Survey）では、10 例（13.5%）が中程度の低血糖認識、30 例（40.5%）が低血糖認識の低下であった。本試験では、重症低血糖の既往のある被験者の参加を可能としたが、試験組入れ前 90 日以内に重症低血糖がみられた被験者の割合は 39.2%であった。

有効性の主要評価（被験者の割合による評価）

有効性解析対象集団の 69 例のうち、試験期間中に発現した 1 回以上の評価可能な低血糖イベントにおいて、NG 3 mg 投与後 30 分以内に覚醒、又は正常状態に回復した被験者は 66 例（95.7%）であった。また、評価可能なすべての低血糖イベントにおいて、正常状態への回復を達成した被験者は 64 例（92.8%）であった。

有効性の主要評価（イベントの割合による評価）

試験期間中に認められた 157 件の中等度及び重症低血糖が評価可能な低血糖イベントであった。157 件のうち、151 件（96.2%）の低血糖イベントは、NG 3 mg 投与後 30 分以内に回復した。イベントの割合による反応率と被験者の事象割合による反応率は同様であった。

医療機関に診療を要請した介護者はいなかったが、治療反応の基準に達する前に被験者が炭水化物の経口摂取を行ったイベントが 7 件認められた（第 2.7.3.6.4.2.1 項）。

重症低血糖からの回復

7 例に認められた 12 件の重症低血糖イベントを有効性解析対象とした。介護者が報告した重症低血糖イベント中に発現した症状は、痙攣 7 件（58.3%）、意識消失 3 件（25%）、高度の見当識障害 7 件（58.3%）、その他 1 件（8.3%）であった。これらの被験者には、いずれも神経低糖症の症状があり、NG 3 mg 投与時の血糖値は 28.8～59.5 mg/dL であった（表 2.7.3.6-8）。

12 件の重症低血糖はいずれも回復した。被験者は 15 分以内に意識が回復、痙攣が消失、又は正常状態に回復（意識ありの場合）した（表 2.7.3.6-8）。

重症低血糖イベントが認められた被験者の叙述を第 2.7.3.6.4.2.2.2 項に示す。

LY900018 3 mg 経鼻投与後 30 分以内に回復しなかった低血糖イベント

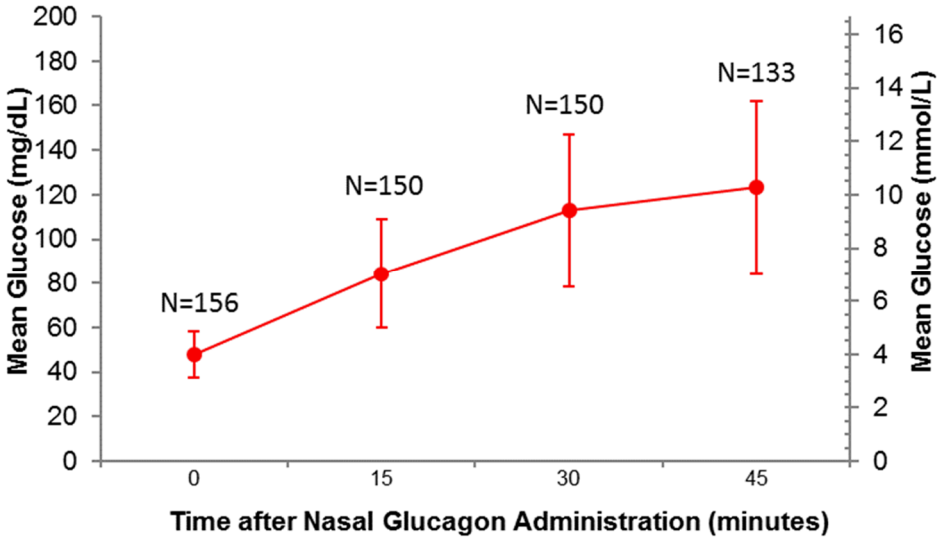
NG 3 mg 投与後 30 分以内に被験者が正常状態に回復しなかった低血糖イベントは 6 件（いずれも中等度）であった（表 2.7.3.6-9）。

介護者の報告による血糖値では、6 件のうち 4 件の血糖値は 15 分以内に 20 mg/dL 以上上昇し、30 分以内に正常範囲（70 mg/dL 超）まで回復していた。この 4 件に報告された神経低糖症の症状はすべて回復した。これらの被験者については、NG 3 mg 投与の副作用に関連する症状である悪心、鼻刺激感及び／又は頭痛が持続していたため、介護者による評価では、経鼻投与後 30 分時点で「正常状態に回復」と判定されなかったが、うち 3 件は経鼻投与後 45 分までに正常状態に回復した。1 件は、経鼻投与後 45 分においても頭痛が継続していたため、経鼻投与後 45 分でも正常状態に回復したとは判定されなかった。

他の 2 件の低血糖イベントに関しては、2 件ともに NG 3 mg 投与後 30 分時点で正常状態に回復せず、血糖値の 20 mg/dL 以上の上昇も認められなかった。しかし、2 件とも、血糖値を上昇させるための追加処置を行うことなく、経鼻投与後 30～45 分の間には正常状態に回復し、20 mg/dL を超える血糖値の上昇を達成した。

血糖値の推移

有効性解析対象集団では、NG 3 mg 投与により、血糖値（平均値）は、ベースライン時点の 47.9 mg/dL から投与後 15 分時点には 84.4 mg/dL、投与後 30 分時点には 112.8 mg/dL まで上昇した。血糖値の平均値は、投与後 45 分まで上昇し続けた（図 2.7.3.2-4）。



Abbreviations: CSR = clinical study report; N= number of hypoglycemic events
Source: Source: B002 CSR, Table B002.11.13.

図 2.7.3.2-4　LY900018 3 mg を経鼻投与したときの血糖値の推移（算術平均値±標準偏差）（有効性解析対象集団－B002 試験）

B002 試験の要約

実臨床下における介護者による投与において、NG 3 mg 投与は、成人 T1D 患者での痙攣又は意識消失に至る中等度及び重症低血糖イベントの治療に有効であった。

2.7.3.2.2　小児被験者を対象とした試験

2.7.3.2.2.1　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（血漿中グルコース濃度：80 mg/dL 未満に低下）から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。

4 歳以上 8 歳未満の年齢層の被験者へのグルカゴン筋肉内投与では、体重に基づく用量の調整（体重 25 kg 以上：1 mg 投与、体重 25 kg 未満：0.5 mg 投与）を行った。本項では、NG 3 mg 投与及びグルカゴン筋肉内投与の結果を示す。なお、NG 2 mg 投与の結果は第 2.7.6.7 項に示す。

本試験では、組み入れられた 48 例の小児 T1D 患者に 1 回以上の治験薬の投与を行った。年齢層別の内訳は、4 歳以上 8 歳未満が 18 例、8 歳以上 12 歳未満が 18 例及び 12 歳以上 17 歳未満が 12 例であった。48 例のうち、47 例が試験を完了した。8 歳以上 12 歳未満の 1 例が 2 回目の投与期の前に被験者の意思で試験を中止した。48 例全例を有効性解析対象集団とした。

本試験に組み入れられ、1 回以上の治験薬投与を受けた 48 例の各年齢層コホートの年齢の平均値（標準偏差）は、4 歳以上 8 歳未満コホートが 6.5（1.2）歳で、8 歳以上 12 歳未満コホートが 11.1（0.8）歳、12 歳以上 17 歳未満コホートが 14.6（1.6）歳であった（第 5.3.5.1.4 項、Table 11.2-1）。各年齢層コホートとも、半数以上が男性（4 歳以上 8 歳未満コホート 83.3%、8 歳以上 12 歳未満コホート 55.6%、12 歳以上 17 歳未満コホート 58.3%）であり、大部分が白人（4 歳以

上 8 歳未満コホート 100%、8 歳以上 12 歳未満コホート 88.9%、12 歳以上 17 歳未満コホート 83.3%）であった。糖尿病の罹患期間の平均値（標準偏差）は、4 歳以上 8 歳未満小児コホートが 2.8（1.3）年、8 歳以上 12 歳未満コホートが 4.9（1.8）年、12 歳以上 17 歳未満コホートが 6.6（3.9）年であり、予想されたとおり、年齢層が高いコホートの方が長かった。

治療反応を達成した被験者の割合

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による同様のグルコース濃度上昇が認められた。両投与とも、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 30 分以内に血漿中グルコース濃度の最低値から 20 mg/dL 以上の上昇を達成した。この血漿中グルコース濃度の上昇は、両投与のすべての年齢層コホートのグルカゴン投与後 20 分以内に達成された。また、治験実施計画書及び解析計画書で規定した治療反応（血漿中グルコース濃度が最低値から 25 mg/dL 以上上昇）を達成した被験者の解析でも同様の結果であり、全例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 25 mg/dL 以上の上昇を達成した。

さらに、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（グルカゴン筋肉内投与 6 例、NG 3 mg 投与 9 例）を部分集団とし、成人被験者での有効性の解析と同じ主要評価の基準（第 2.7.3.1.2.3 項）を用いた事後解析を実施した。グルカゴン筋肉内投与 6 例（100%）（血漿中グルコース濃度の最低値の平均値 58.2 mg/dL）及び NG 3 mg 投与 9 例（100%）（血漿中グルコース濃度の最低値の平均値 60.7 mg/dL）は、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、又は最低値から 20 mg/dL 以上上昇として定義した治療成功を達成した。また、グルカゴン筋肉内投与の 6 例（100%）及び NG 3 mg 投与の 9 例（100%）は、治療成功の両方の血漿中グルコース濃度上昇の基準を達成した（表 2.7.3.3-6）。

治療反応を達成するまでの時間

治療反応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反応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）は含めなかった。

年齢層コホート及び投与ごとの血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 及び 25 mg/dL 以上上昇するまでの時間の平均値及び標準偏差を表 2.7.3.2-11 に示す。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。各年齢層コホートでの治療反応を達成するまでの時間の投与間差（NG 3 mg 投与－グルカゴン筋肉内投与）は、−2.1～1.7 分の範囲であった。

表 2.7.3.2-11　血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上、及び 25 mg/dL 以上上昇するまでの時間（平均値）（有効性解析対象集団－IGBB 試験）

Increase from Nadir	Time Post-Glucagon Administration (minutes), mean (SD)					
	Young Children (4 to <8 years old)		Children (8 to <12 years old)		Adolescents (12 to <17 years old)	
	IMG N=6	NG 3 mg N=12	IMG N=6	NG 3 mg N=12	IMG N=12	NG 3 mg N=12
≥20 mg/dL (1.1 mmol/L)	10.0 (0.0)	10.8 (1.9)	12.5 (2.7)	11.3 (2.3)	12.5 (2.6)	14.2 (2.9)
≥25 mg/dL (1.4 mmol/L)	10.0 (0.0)	11.7 (2.5)	15.0 (3.2)	12.9 (2.6)	14.2 (2.9)	15.8 (2.9)

Abbreviations: CSR = clinical study report; IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.
Sources: IGBB CSR Table 14.2-19; Table 14.2-14; Table 14.2-16; Table 14.2-18.

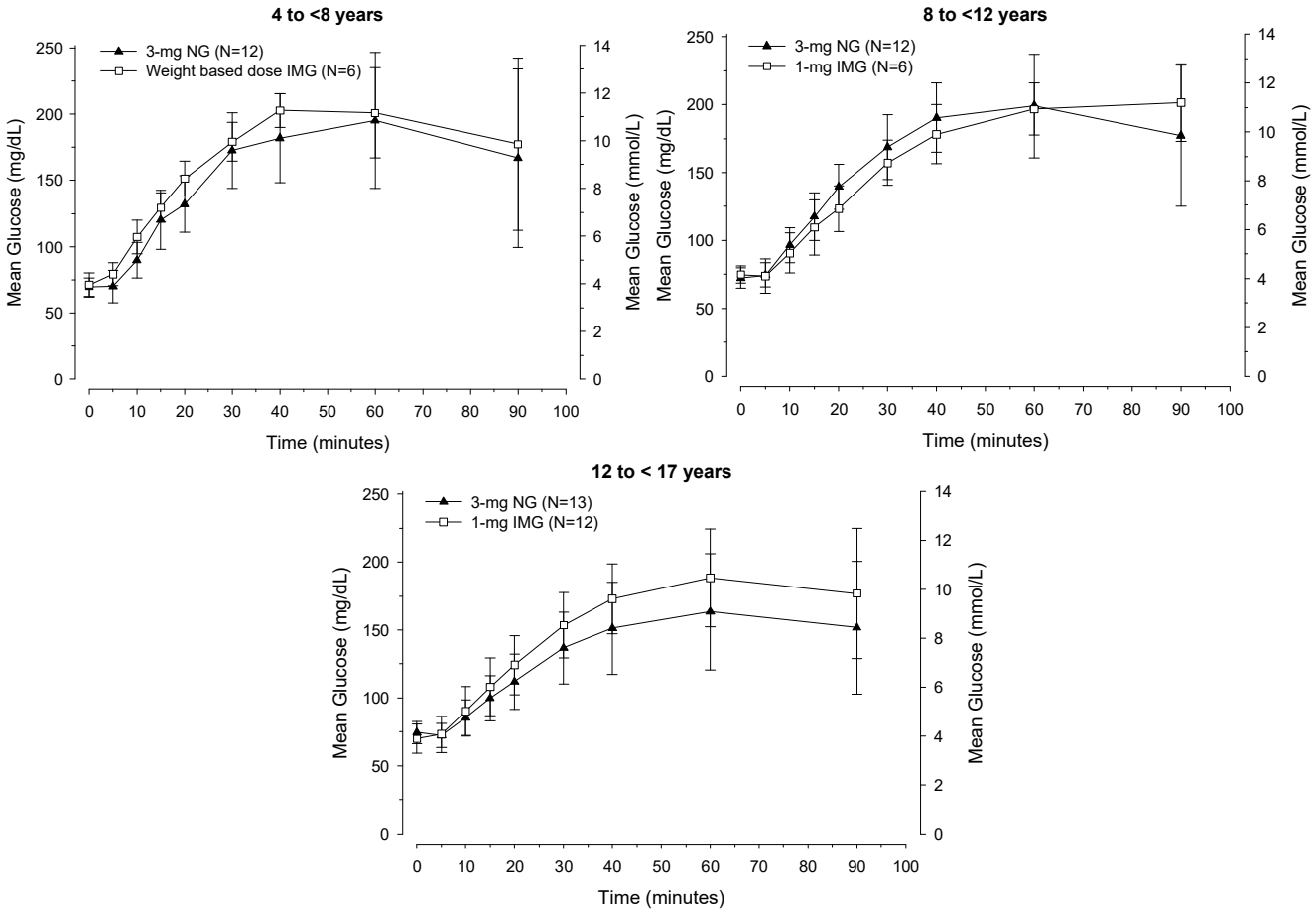
血漿中グルコース濃度の推移

3 つの年齢層コホートの投与ごとの血漿中グルコース濃度の推移を図 2.7.3.2-5 に示す。グルカゴン投与前（0 分時点）の各年齢層コホートの血漿中グルコース濃度の平均値の範囲は、NG 3 mg 投与で 69.6～75.8 mg/dL、グルカゴン筋肉内投与で 70.4～75.0 mg/dL であった。すべての年齢層コホートにおいて、両投与とも、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、グルカゴン筋肉内投与と同様のグルコース濃度上昇が認められ、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。

グルコース濃度上昇に関する詳細は第 2.7.2.2.2 項に示す。

IGBB 試験の要約

小児 T1D 患者において、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、体重に基づくグルカゴン筋肉内投与と同様のグルコース濃度上昇を示した。また、NG 3 mg 投与により、全例（100%）が治療反応を達成した。



Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients; NG = nasal glucagon.

図 2.7.3.2-5　年齢層コホート及び投与ごとの血漿中グルコース濃度の推移（算術平均値±標準偏差）（有効性解析対象集団－IGBB 試験）

2.7.3.2.2.2　B001 試験（外国データ）

B001 試験は、多施設共同、単一群、非盲検、実臨床下での試験であった。本試験の主要目的は、小児及び青年 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の評価であった。本剤は、低血糖の救急処置のために開発された薬剤であるが、小児 T1D 患者での重症低血糖の発現割合が比較的低いことを考慮し、本試験での十分な低血糖イベントの発現数が確保するための代替策として、神経低糖症の徴候及び／又は症状を有する中等度の低血糖イベントも評価対象とした。中等度及び重症低血糖の定義は、第 2.7.6.11 項に示した。

6 ヵ月の試験期間中、被験者に発現した中等度又は重症低血糖イベントに対し、最大 4 回まで NG 3 mg 投与できることとした。

本試験では、組み入れられた 26 例のうち、22 例に 1 回以上の NG 3 mg 投与を行った。この 22 例のうち、評価可能な低血糖イベント（合計 33 件）を発現した 14 例を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団から除外した被験者及び評価不能な低血糖イベントの詳細は、第 2.7.3.6.6.1 項に示す。

本試験の低血糖イベントは、グルカゴン投与時点における血糖値が 70 mg/dL 以下であり、すべての被験者に低血糖症状がみられた。治験実施計画書で定めた重症低血糖イベントの報告はなかった。このことは、成人患者と比較して、小児 T1D 患者では、比較的高い血糖値の段階で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 T1D 患者の多くの介護者は、重症低血糖の状態になる前の最初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 14 例の年齢の平均値（標準偏差）は 10.2（3.58）歳であった（表 2.7.6.11-1）。本集団では、半数以上が男性（9 例、64%）であり、全例が白人（100%）であった。糖尿病の罹病期間の平均値（標準偏差）は 6.3（3.48）年であった。ベースライン時点の低血糖認識に関する調査（Clarke Hypoglycemia Unawareness Survey）では、10 例（71.4%）が正常な低血糖認識、1 例（7.1%）が中程度の低血糖認識、3 例（21.4%）が低血糖認識の低下であった。本試験では、重症低血糖の既往のある被験者の参加を可能としたが、試験組入れ前 90 日以内に重症低血糖がみられた被験者の割合は 21.4%であった。

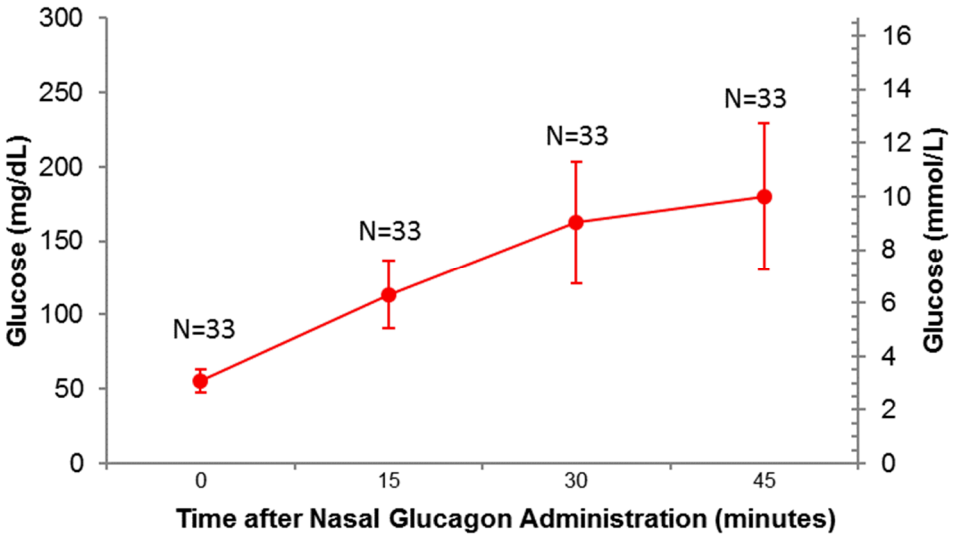
<u>有効性の主要評価（被験者の割合による評価）</u>

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%）は、NG 3 mg 投与後 30 分以内に回復した。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。

<u>血糖値の推移</u>

NG 3 mg 投与により、血糖値（平均値）は、ベースライン時点の 55.5 mg/dL から経時的に上昇した（図 2.7.3.2-6）。投与後 15 分時点では、すべての被験者の血糖値が 70 mg/dL を上回った。ベースラインから上昇した血糖値の変化量の平均値（標準偏差）は、投与後 15 分時点では 58.2

（21.16） mg/dL、投与後 30 分時点では 106.8（39.57） mg/dL、投与後 45 分時点では 124.1（49.09） mg/dL であった。



Abbreviations: CSR = clinical study report; N = number of hypoglycemic events.
Source: B001 CSR, Table B001.11.10.

図 2.7.3.2-6　LY900018 3 mg を経鼻投与したときの血糖値の推移（算術平均値±標準偏差）（有効性解析対象集団－B001 試験）

臨床的に重要な低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）からの回復

International Hypoglycaemia Study Group（[IHSG 2017]）では、血糖値 54 mg/dL 未満を、重篤な臨床転帰につながることが多い臨床的に重要な低血糖として定義している（米国糖尿病学会及び欧州糖尿病学会による低血糖に関する共同声明 2017）。本試験では、治験実施計画書で定義した重症低血糖イベントはみられなかったが、血糖値が 54 mg/dL 未満の臨床的に重要な低血糖イベントに関する事後評価を実施した。9 例に 17 件の血糖値が 54 mg/dL 未満の低血糖イベントが認められた（表 2.7.3.6-11）。すべてのイベントに神経低糖症の症状があり、NG 3 mg 投与時点の血糖値は 42～53 mg/dL の範囲であった。すべての被験者において、NG 3 mg 投与後 15 分以内に血糖値は 70 mg/dL を超えるレベルまで回復し、以降も血糖値は上昇した。介護者による評価では、17 件の臨床的に重要な低血糖イベントは、すべて 30 分以内に回復し、被験者は正常状態に回復した。臨床的に重要な低血糖イベントの叙述を第 2.7.3.6.6.2.1.2 項に示す。

B001 試験の要約

実臨床環境下における介護者による投与において、NG 3 mg 投与は、小児及び青年 T1D 患者での臨床的に重要な低血糖を含む中等度の低血糖イベントの治療に有効であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

成人被験者を対象とした 5 試験のベースラインの人口統計学的特性及び糖尿病の疾患特性を第 2.7.3.2.1 項の各試験の項に、小児被験者を対象とした 2 試験のベースラインの人口統計学的特性及び糖尿病の疾患特性は第 2.7.3.2.2 項の各試験の項に示す。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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

本剤の日本人被験者に対する用量設定は、外国人被験者のデータを用いて行われた。IGBI 試験と IGBJ 試験の有効性結果の比較が可能となるように、両試験では同じ試験デザインを採用した。また、両試験では市販用製剤を用いた（第 2.7.3.1.1 項）。

IGBJ 試験及び IGBI 試験ともに、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 項及び第 2.7.3.2.1.2 項）。

両試験における治療成功割合を表 2.7.3.3-1 に示す。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。日本人及び外国人の糖尿病患者に対して、NG 3 mg 投与は同様の有効性を示した。

表 2.7.3.3-1 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.

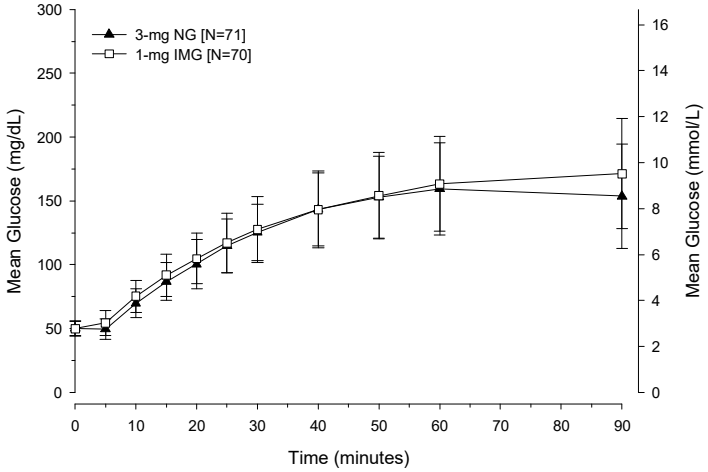
[b] Difference calculated as (percentage with success in IMG) – (percentage with success in NG); non-inferiority margin (NIM) = 10%.

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

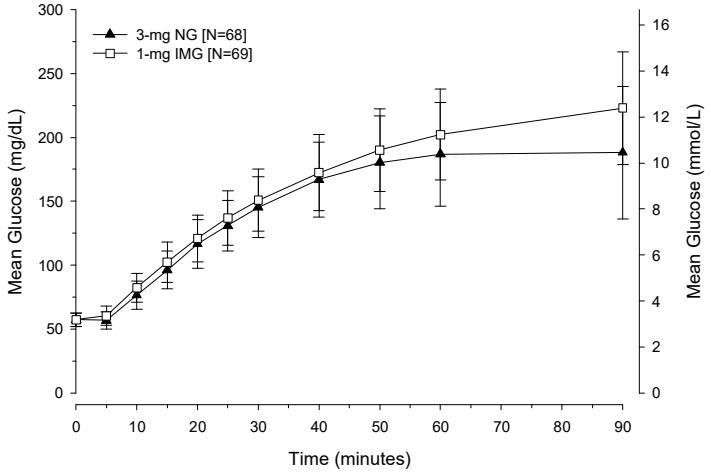
また、IGBJ 試験及び IGBI 試験ともに、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与により、血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、グルカゴン投与後 10 分で血漿中グルコース濃度の平均値は約 70 mg/dL（正常範囲の下限値）に達し、投与後 15 分までに血漿中グルコース濃度の平均値は 70 mg/dL を十分上回った（図 2.7.3.3-1）。

このことから、NG 3 mg 投与において、日本人糖尿病患者及び外国人糖尿病患者のグルコース濃度上昇は同様であると考えられた。

IGBJ



IGBI



Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients in the analysis population; NG = nasal glucagon

図 2.7.3.3-1　糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度の推移
（算術平均値±標準偏差）（FAS 集団：IGBJ 試験：1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者、IGBI 試験：1 型糖尿病患者）

両試験におけるその他の有効性評価の結果を表 2.7.3.3-2 に示す。NG 3 mg 投与での治療成功を達成するまでの時間は、IGBJ 試験で 12.0 分、IGBI 試験で 11.4 分と同様であった。このとき、IMG 1 mg 投与で治療成功を達成するまでの時間は、IGBJ 試験で 11.0 分、IGBI 試験で 9.9 分であった。

表 2.7.3.3-2 有効性評価項目の比較結果（有効性解析対象集団－IGBJ 試験及び IGBI 試験）

	IGBJ (Adult T1D and T2D)		IGBI (Adult T1D)	
	NG 3 mg N=68	IMG 1 mg N=68	NG 3 mg N=66	IMG 1 mg N=66
Primary Endpoint: Treatment Success (Number of Patients Achieving [%])				
Increase in glucose to ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L) OR increase of ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	68 (100)	68 (100)	66 (100)	66 (100)
Glucose Criterion Met, n (%):				
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	68 (100)	68 (100)	66 (100)	66 (100)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	68 (100)	68 (100)	66 (100)	66 (100)
Both (i) and (ii)	68 (100)	68 (100)	66 (100)	66 (100)
Time to Treatment Success (minutes)				
Mean (SD)	12.0 (3.0)	11.0 (3.2)	11.4 (3.0)	9.9 (3.0)
Mean Glucose at Baseline (mg/dL)				
Mean (SD)	49.3 (5.0)	49.6 (5.6)	56.2 (4.8)	57.1 (5.0)
Mean Glucose at 15 minutes (mg/dL)				
Mean (SD)	86.3 (14.7)	91.4 (16.7)	95.8 (15.4)	102.5 (15.9)
Mean Glucose at 30 minutes (mg/dL)				
Mean (SD)	125.5 (22.3)	126.9 (25.8)	144.8 (24.6)	150.8 (24.8)

Abbreviations: 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; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
Sources: Study IGBJ CSR, Table IGBJ.7.1, Table IGBJ.7.2; 表 2.7.3.6-1, 表 2.7.3.6-5;

[redacted]

2.7.3.3.2.2 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、製剤粉末の物理化学的性質及び生物学的活性、製剤の安定性、品質試験の結果、製剤特性などを比較すること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。IGBI 試験の結果を用いた同等性／同質性の評価は FDA と相談し、合意を得た上で実施した。治験用製剤を用いた IGBC 試験の有効性データと市販予定製剤を用いて実施した IGBI 試験の有効性データによる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（第 2.7.3.2.1.2 項）。

- 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（第 2.7.3.1.3.2 項）。

その結果、IGBI 試験において、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%であり、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%）が、非劣性マージンとした 10%を下回っており、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（市販製剤）の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された（表 2.7.3.2-6）。また、IGBC 試験と IGBI 試験の試験間の indirect comparison による比較では、IGBC 試験及び IGBI 試験で IMG 1 mg 投与と NG 3 mg 投与の主要評価項目を達成した被験者の割合の差として算出したリスク差（それぞれ RD1 及び RD2）の差の 95%信頼区間の上限（2.7%）が 10%を下回っており、市販用製剤は治験用製剤に対して非劣性であると結論された（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3　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（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: CSR = clinical study report; 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]

IGBI 試験と IGBC 試験の有効性評価項目の比較結果を表 2.7.3.3-4 に示す。NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与による治療成功を達成するまでの時間の投与間差（NG 3 mg 投与－IMG 1 mg 投与）は、IGBI 試験では 1.5 分であり、IGBC 試験での投与間差（4 分）よりわずかに短かった。

表 2.7.3.3-4 治験用製剤及び市販用製剤を用いた試験の有効性評価項目の比較
（IGBC 試験及び IGBI 試験）

	IGBC (Adult T1D)		IGBI (Adult T1D)	
	NG 3 mg N=75	IMG 1 mg N=75	NG 3 mg N=66	IMG 1 mg N=66
Primary Endpoint: Treatment Success (Number of Patients Achieving [%])				
Increase in glucose to ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L) OR increase of ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	74 (98.7)	75 (100)	66 (100)	66 (100)
Glucose Criterion Met, n (%):				
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	72 (97.3)	74 (98.7)	66 (100)	66 (100)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	74 (100)	75 (100)	66 (100)	66 (100)
Both (i) and (ii)	72 (97.3)	74 (98.7)	66 (100)	66 (100)
Time to Treatment Success (minutes)				
Mean (SD)	16.2 (5.4)	12.2 (3.5)	11.4 (3.0)	9.9 (3.0)
Mean Glucose at Baseline (mg/dL)				
Mean (SD)	48.4 (7.9)	48.9 (8.4)	56.2 (4.8)	57.1 (5.0)
Mean Glucose at 15 minutes (mg/dL)				
Mean (SD)	70.9 (15.1)	81.5 (19.0)	95.8 (15.4)	102.5 (15.9)
Mean Glucose at 30 minutes (mg/dL)				
Mean (SD)	110.2 (25.6)	120.3 (26.9)	144.8 (24.6)	150.8 (24.8)

Abbreviations: 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; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes mellitus.
Sources: Study IGBC CSR, Table 11.4-1, Table 14.3-8, and Section 11.4.3.3; IGBI CSR, Table IGBI.7.2 and Table IGBI.7.3; 表 2.7.3.6-5;

[redacted]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項には、以下のベースライン特性に基づき分類した部分集団での投与ごとの有効性及び PD の結果を示す。

- 病型（T1D 又は T2D）：IGBJ 試験
- 年齢（小児又は成人）：IGBB 試験及び IGBC 試験

2.7.3.3.3.1 2 型糖尿病患者

本剤の臨床開発において、外国で実施した臨床試験での被験者のほとんどが T1D 患者であった。国内で実施した IGBJ 試験で T1D 患者と同程度の数の T2D 患者を組み入れたことを踏まえ、T1D 患者と T2D 患者の有効性の比較は、主に IGBJ 試験のデータを用いて実施した。

IGBJ 試験では、成人 T1D 患者 33 例及び T2D 患者 39 例に 1 回以上の治験薬の投与を行った。試験を完了し、いずれの投与期でも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 32 例及び T2D 患者 36 例を有効性解析対象集団とした。

IGBJ 試験の T1D 患者及び T2D 患者での有効性評価項目の結果を表 2.7.3.3-5 に示す。T1D 患者及び T2D 患者共に NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与ですべての被験者が治療成功を達成した。NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与による治療成功を達成するまでの時間の投与間差（NG 3 mg 投与－IMG 1 mg 投与）は、T1D 試験で 0.8 分、T2D 患者で 1.1 分と同程度であった。

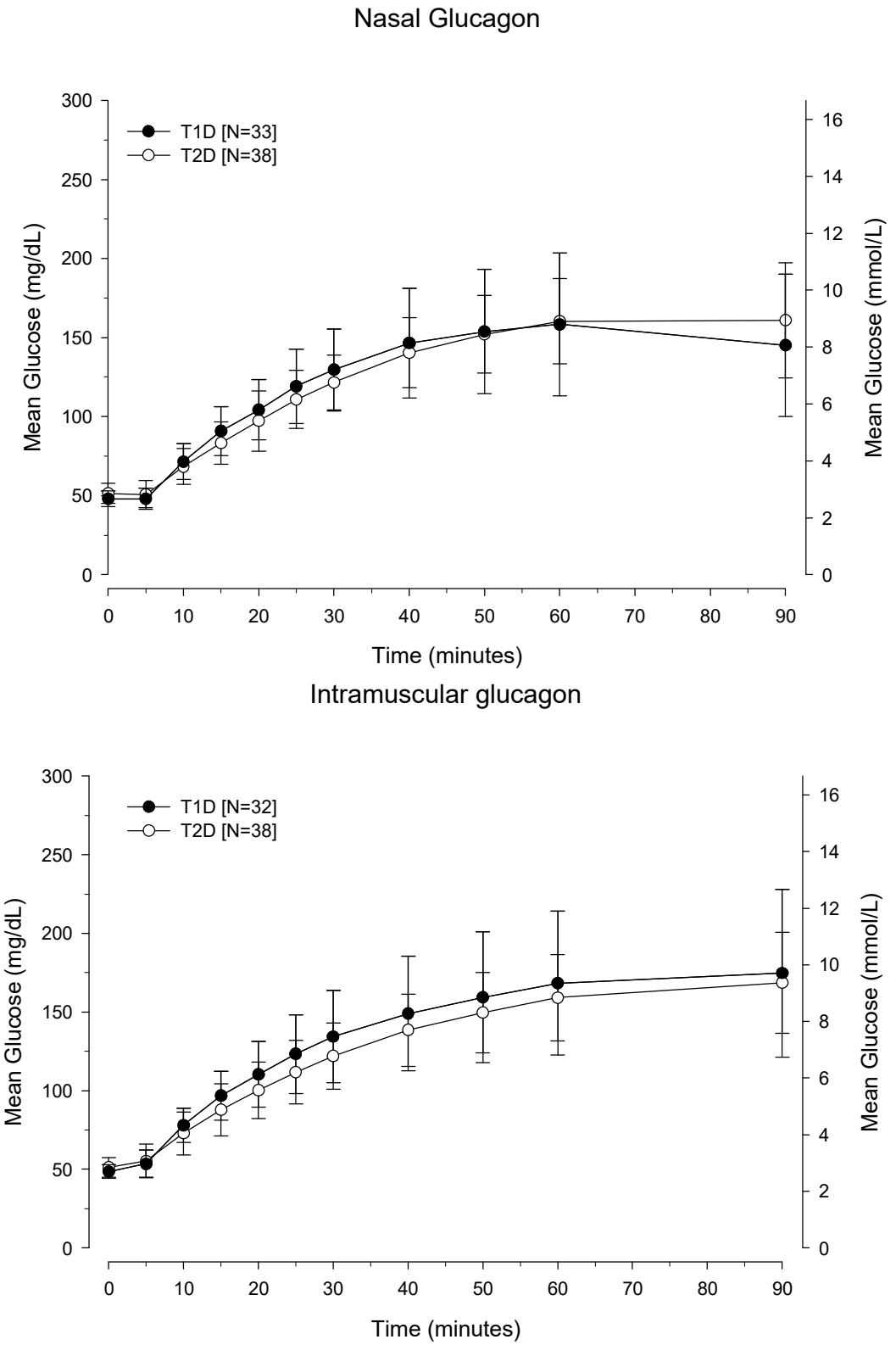
また、IGBJ 試験における T1D 患者及び T2D 患者の血漿中グルコース濃度の推移を図 2.7.3.3-2 に示す。T1D 患者及び T2D 患者とも、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与後の血漿中グルコース濃度は速やかに上昇した。NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後の血漿中グルコース濃度推移は、T1D 患者と T2D 患者でよく類似しており、グルカゴン投与後 10 分で血漿中グルコース濃度の平均値は約 70 mg/dL（正常範囲の下限値）に達し、投与後 15 分までに血漿中グルコース濃度の平均値は 70 mg/dL を十分上回った。T1D 患者及び T2D 患者における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。

これらの IGBJ 試験における T1D 患者及び T2D 患者の有効性及び血漿中グルコース濃度推移の結果から、T1D 患者及び T2D 患者の有効性プロファイルは同様であることが確認された。

表 2.7.3.3-5　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の有効性
（有効性解析対象集団－IGBJ 試験）

	IGBJ (Adult T1D)		IGBJ (Adult T2D)	
	NG 3 mg N=32	**IMG 1 mg N=32**	**NG 3 mg N=36**	**IMG 1 mg N=36**
Primary Endpoint: Treatment Success (Number of Patients Achieving [%])				
Increase in glucose to ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L) OR increase of ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	32 (100)	32 (100)	36 (100)	36 (100)
Glucose Criterion Met, n (%):	32 (100)	32 (100)	36 (100)	36 (100)
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	32 (100)	32 (100)	36 (100)	36 (100)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	32 (100)	32 (100)	36 (100)	36 (100)
Both (i) and (ii)	32 (100)	32 (100)	36 (100)	36 (100)
Time to Treatment Success (minutes)				
Mean (SD)	11.6 (3.2)	10.8 (2.2)	12.4 (2.8)	11.3 (3.9)
Mean Glucose at Baseline (mg/dL)				
Mean (SD)	48.1 (5.0)	48.5 (4.4)	50.4 (4.9)	50.7 (6.3)
Mean Glucose at 15 minutes (mg/dL)				
Mean (SD)	91.3 (15.5)	96.7 (15.5)	81.8 (12.5)	86.6 (16.5)
Mean Glucose at 30 minutes (mg/dL)				
Mean (SD)	130.5 (25.9)	134.3 (29.5)	121.1 (17.6)	120.3 (20.1)

Abbreviations: 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; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
Sources: Study IGBJ CSR, Table IGBJ.7.2, Table IGBJ.11.4, 表 2.7.3.6-3, 表 2.7.3.6-4;



Abbreviations: FAS = full analysis set; N = number of patients in analysis population; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

図 2.7.3.3-2　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を経鼻投与（上図）又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与（下図）したときの血漿中グルコース濃度の推移（算術平均値±標準偏差）（IGBJ 試験）

さらに、外国第 III 相試験である IGBC 試験に組み入れられた T2D 患者 5 例は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与共に、全例（100%）が治療成功を達成した（第 2.7.3.2.1.3 項）。また、T1D 患者及び T2D 患者とも、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与後の血漿中グルコース濃度は速やかに上昇し、グルカゴン投与後 15 分までに血漿中グルコース濃度の平均値は 70 mg/dL を上回った。T1D 患者及び T2D 患者における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。（図 2.7.3.2-3）。IGBC 試験の T2D 患者での有効性の結果及びグルコース濃度の推移は、T1D 患者の結果と同様であった。このほか、IGBC 試験及び IGBG 試験（NG 3 mg を複数回投与したときの PK、PD 及び安全性を検討する試験、第 2.7.2.2.1.2 項）で T2D 患者におけるグルコース濃度上昇［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、T1D 患者と同様であった（第 2.7.2.2.1.2 項、図 2.7.2.2-7 及び図 2.7.2.2-14）。

これらの試験結果は、外因性のグルカゴン投与に対する反応が、健康成人、T1D 患者及び T2D 患者で同様であるとの報告（Pontiroli et al. 1989; Namba et al. 1993）と一致するものである。

以上、限られたデータではあるものの、T2D 患者での NG 3 mg 投与のデータ及びグルカゴン投与に関する公表文献から、グルカゴン投与に対する治療反応に T1D 患者と T2D 患者で差はないと考えられる。

2.7.3.3.3.2　小児集団

本剤の臨床開発では、4 歳以上 18 歳未満の小児 T1D 患者を対象とした外国臨床試験 2 試験（IGBB 試験及び B001 試験）を実施している（第 2.7.3.2.2 項）。本剤の小児 T1D 患者を対象とした試験は、治験用製剤を用いて実施されたことを踏まえ、有効性の比較には、同様に治験薬製剤を用いた成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした IGBC 試験の結果を用いた。

IGBB 試験で検討した小児 T1D 患者（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、NG 3 mg 投与は、体重に基づくグルカゴン筋肉内投与と同様のグルコース濃度上昇作用を示した（第 2.7.3.2.2.1 項）。NG 3 mg 投与及びグルカゴン筋肉内投与とも、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から 20 mg/dL 以上の上昇を達成した。

IGBB 試験では、事後解析として、成人 T1D 患者及び T2D 患者を対象とした IGBC 試験と同じ基準を用いて、治療成功を達成した被験者の割合を評価した（表 2.7.3.3-6）。

血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 未満であった小児患者（NG 3 mg 投与 9 例、体重に基づくグルカゴン筋肉内投与 6 例）において、全例が治療成功を達成した。データは限られるものの、IGBB 試験での小児 T1D 患者におけるグルカゴン投与後の治療成功割合は、IGBC 試験での成人 T1D 患者における治療成功割合と同様であった。

小児 T1D 患者において、NG 3 mg 投与はグルカゴン筋肉内投与と同様の有効性を示した。また、小児 T1D 患者での有効性の結果は、成人被験者の結果と同様であった。

表 2.7.3.3-6 小児及び成人 1 型糖尿病患者の有効性評価の結果
（IGBB 試験及び IGBC 試験）

	IGBB (Pediatric T1D)		IGBC (Adult T1D)	
	NG 3 mg N=9	IMG 1 mg N=6	NG 3 mg N=75	IMG 1 mg N=75
Primary Endpoint: Treatment Success (Number of Patients Achieving [%])				
Increase in glucose to ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L) OR increase of ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	9 (100)	6 (100)	74 (98.7)	75 (100)
Glucose Criterion Met, n (%):				
(i) ≥70 mg/dL (3.9 mmol/L)	9 (100)	6 (100)	72 (97.3)	74 (98.7)
(ii) Increase by ≥20 mg/dL (1.1 mmol/L) from nadir	9 (100)	6 (100)	74 (100)	75 (100)
Both (i) and (ii)	9 (100)	6 (100)	72 (97.3)	74 (98.7)

Abbreviations: 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; T1D = type 1 diabetes mellitus.
Source: Study IGBC CSR, Table 11.4-1, 表 2.7.3.6-10, 表 2.7.3.2-8.

また、IGBB 試験において小児 T1D 患者に NG 3 mg 投与時のグルコース濃度上昇は、グルカゴン筋肉内投与時と同様であり、血漿中グルコース濃度は投与後 60 分まで上昇し続けた（図 2.7.3.2-5）。IGBC 試験でも、成人 T1D 患者に NG 3 mg 投与後の血漿中グルコース濃度は IMG 1 mg 投与後と同様、速やかに上昇し、投与後 60 分まで上昇し続けた（図 2.7.3.2-3、左図）。

NG 3 mg 投与により、小児及び成人糖尿病患者において低血糖からの回復に必要なグルコース濃度上昇が得られると考えられる。

さらに、4 歳以上 18 歳未満の小児 T1D 患者を対象とした実臨床下での試験（B001 試験）の結果、介護者による NG 3 mg 投与は、小児 T1D 患者での臨床的に重要な低血糖を含む中等度の低血糖イベントの治療に有効であることが示された。

以上、小児 T1D 患者に NG 3 mg 投与した結果は、成人糖尿病患者で示されたと同様、NG 3 mg 投与が小児糖尿病患者の低血糖の救急処置に有効であることを支持する。

2.7.3.3.4 有効性の結論

本剤の臨床試験結果から、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処置の選択肢であることが示された。

また、IGBJ 試験の結果から、NG 3 mg 投与は日本人の成人糖尿病患者の低血糖に対する救急処置として有効であることが示された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤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

が目標となる。このため、本剤の用量選定では、速やかかつ最大効果に近い、安定した確実なグルコース濃度上昇作用が得られる用量であり、忍容性の高い用量を特定することが必要である。用量選定は、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を基に行った（第2.7.2.3.4 項）。外国での臨床開発では NG 3 mg 投与を設定し、糖尿病患者を対象とした有効性の検証及び実臨床下での有効性の検討を行った。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 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 NG 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。

成人被験者を対象とした IGBJ 試験（第 2.7.3.2.1.1 項）、IGBI 試験（第 2.7.3.2.1.2 項）及び IGBC 試験（第 2.7.3.2.1.3 項）の結果は、成人糖尿病患者でのインスリン誘導低血糖の治療成功割合において、NG 3 mg 投与が、IMG 1 mg 投与に対して非劣性であることを示した。また、これら 3 試験のうち、IGBJ 試験及び IGBI 試験では、NG 3 mg 投与の全例（100%）が治療成功を達成した。これら 3 試験では、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、投与後 30 分での ベースラインからの血漿中グルコース濃度の変化量は、62～89 mg/dL であった。また、NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与の治療成功を達成するまでの時間の差（NG 3 mg 投与－IMG 1 mg 投与）は、約 1～4 分とわずかであり（第 2.7.3.2.1 項）、臨床的に重要な差ではないと考えられた。このほか、外国人 T1D 患者を対象に、実臨床下で介護者が投与を行った外国第 III 相試験（B002 試験）でも、NG 3 mg 投与は効果的かつ有効であり、中等度又は重症低血糖イベントの 96.2%で低血糖からの回復が認められた（第 2.7.3.2.1.5 項）。

外国人の小児 T1D 患者を対象とした IGBB 試験（第 2.7.3.2.2.1 項）では、4 歳以上 8 歳未満、8 歳以上 12 歳未満、及び 12 歳以上 17 歳未満の各年齢層の小児 T1D 患者への NG 3 mg 投与により、全例（100%）が治療反応を達成し、体重に基づくグルカゴン筋肉内投与（体重 25 kg 以上：1 mg 投与、体重 25 kg 未満：0.5 mg 投与）と同様のグルコース濃度上昇を示した。また、すべての年齢層において、NG 3 mg 投与と体重に基づくグルカゴン筋肉内投与による治療反応を達成するまでの時間も同様であった。さらに、外国人の小児 T1D 患者を対象に、実臨床下で介護者が投与を行った試験（B001 試験）でも、NG 3 mg 投与は効果的かつ有効であり、血糖値が 54 mg/dL 未満の臨床的に重要な低血糖を含む、中等度の低血糖イベントのすべて（100%）で低血糖からの回復が認められた（第 2.7.3.2.2.2 項）。

以上、各試験の結果から、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、低血糖の救急処置に効果的かつ有効であることが示された。

日本人の小児糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、有効性試験間比較の結果並びに安全性の結果から、以下のことが確認された。

- 外国人の小児被験者及び成人被験者における NG 3 mg 投与の有効性は同様であった（第2.7.3.3.3.2 項）。
- 外国人の成人被験者で臨床試験用製剤及び市販用製剤での NG 3 mg 投与の有効性は同様であった（第 2.7.3.3.2.2 項）。
- 日本人の成人被験者及び外国人の成人被験者における NG 3 mg 投与の有効性及びグルコース濃度上昇に明らかな差はみられなかった（第 2.7.3.3.2.1 項）。

- 治験用製剤を用いた NG 3 mg 投与による外国人の小児被験者に特有の安全性の問題はみられなかった（第 2.7.4.5.1.3 項）。
- 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）。

上記の結果に加え、日本人小児糖尿病患者でのグルカゴン曝露量及びグルコース反応のシミュレーションを行った。その結果、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）。この高いグルカゴン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）。

これらのことから、外国人の小児糖尿病患者への NG 3 mg 投与で認められたと同様、日本人小児糖尿病患者への NG 3 mg 投与は、低血糖時の救急処置に有効であると考える。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤は、低血糖時の救急処置に使用される薬剤であり、定期的な投与を意図していない。このため、効果の持続及び耐薬性は検討していない。

【参考文献】

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.

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.

[FDA 2001] Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence, 2001. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070244.pdf. Accessed Jan 18, 2019.

Harris G, Diment A, Sulway M, Wilkinson M. Glucagon administration - underevaluated and undertaught. *Pract Diab Int*. 2001;18(1):22-25.

[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.

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.

McCrimmon RJ, Deary IJ, Gold AE, Hepburn DA, MacLeod KM, Ewing FM, Frier BM. Symptoms reported during experimental hypoglycaemia: effect of method of induction of hypoglycaemia and of diabetes per se. *Diabet Med*. 2003;20(6):507-509.

[MHLW 1992] 厚生労働省薬務局 新医薬品課長通知 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて, 薬新薬第 20 号, 1992.

[MHLW 2012] 厚生労働省医薬食品局. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン, 2012. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000160026.pdf. Accessed Jan 18, 2019.

Namba M, Hanafusa T, Kono N, Tarui S. Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients. The GL-G Hypoglycemia Study Group. *Diabet Res Clin Pract*. 1993;19(2):133-138.

Newcombe RG. Improved confidence intervals for the difference between binomial proportions. *Sta Med*. 1998;17(22):2635-2650.

Pontiroli AE, Calderara A, Pajetta E, Alberetto M, Pozza G. Intranasal glucagon as remedy for hypoglycemia. Studies in healthy subjects and type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1989;12(9):604-608.

Pontiroli AE. Intranasal glucagon: a promising approach for treatment of severe hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2015:9(1):38-43.

Thorlund K, Mills E. Sample size and power considerations in network meta-analysis. *Syst Rev*. 2012;1:41.

Yale JF, Dulude H, Egeth M, Piché 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.

[ノボ ノルディスク 2016] 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 Jan 18, 2019.

広津 千尋. 臨床試験における統計的諸問題(1):同等性検定を中心として. *臨床評価.* 1986;14(3):467-475.

広津 千尋. 医学・薬学データの統計解析～データの整理から交互作用多重比較まで～. 東京: 東京大学出版会; 2004.

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 2
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 2
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験 2
2.7.4.1.1.1.1　LY900018 経鼻投与の安全性解析の方法及び根拠 5
2.7.4.1.1.1.2　主要な安全性解析データセット 5
2.7.4.1.1.1.3　補助的な安全性解析データセット 6
2.7.4.1.1.1.4　安全性解析から除外した試験 7
2.7.4.1.1.2　解析及び記述に関する全般的な事項 7
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1　成人被験者の曝露状況 8
2.7.4.1.2.2　小児被験者の曝露状況 10
2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.1.3.1　ベースラインの人口統計学的特性及び臨床特性 10
2.7.4.1.3.1.1　成人被験者のベースライン特性 10
2.7.4.1.3.1.2　小児被験者のベースライン特性 12
2.7.4.1.3.2　被験者の内訳 12
2.7.4.1.3.2.1　成人被験者の内訳 12
2.7.4.1.3.2.2　小児被験者の内訳 13
2.7.4.2　有害事象 14
2.7.4.2.1　自発報告された有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1　成人被験者の有害事象 15
2.7.4.2.1.1.1　有害事象の要約 15
2.7.4.2.1.1.2　比較的よく見られる有害事象 16
2.7.4.2.1.1.3　死亡 20
2.7.4.2.1.1.4　その他の重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.1.5　その他の重要な有害事象 20
2.7.4.2.1.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.1.6.1　鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の有害事象 21
2.7.4.2.1.1.6.2　その他の注目すべき有害事象 22
2.7.4.2.1.2　小児被験者における有害事象 24
2.7.4.2.1.2.1　有害事象の要約 24
2.7.4.2.1.2.2　比較的よく見られる有害事象 25
2.7.4.2.1.2.3　死亡 26
2.7.4.2.1.2.4　その他の重篤な有害事象 26
2.7.4.2.1.2.5　その他の重要な有害事象 27
2.7.4.2.1.2.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.2.6.1　鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の有害事象 27
2.7.4.2.1.2.6.2　その他の注目すべき有害事象 27
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.2.3　鼻及び鼻以外のスコア質問票（IGBJ 試験、IGBI 試験、IGBC 試験及び IGBB 試験） 28
2.7.4.2.3.1　鼻及び鼻以外の症状の重症度の変化 29
2.7.4.2.4　実臨床下試験での低血糖エピソードの質問票及び鼻のスコア質問票 31
2.7.4.3　臨床検査値の評価 33
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 34
2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体的所見 34
2.7.4.4.1.1　成人被験者を対象とした試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験） 34

2.7.4.4.1.2　小児被験者を対象とした試験（IGBB 試験）……38
2.7.4.4.2　心電図……39
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性……39
2.7.4.5.1　内因性要因……39
2.7.4.5.1.1　性別……39
2.7.4.5.1.2　人種……40
2.7.4.5.1.3　年齢……40
2.7.4.5.1.4　糖尿病の病型……42
2.7.4.5.2　外因性要因……42
2.7.4.5.2.1　感冒及び鼻炎薬……42
2.7.4.5.2.2　市販用製剤及び治験用製剤……43
2.7.4.5.3　薬物相互作用……43
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用……43
2.7.4.5.5　過量投与……44
2.7.4.5.6　薬物乱用……44
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象……44
2.7.4.5.8　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……44
2.7.4.6　市販後データ……44

2.7.4　臨床的安全性

略語及び定義一覧

CG	対照のグルカゴン注射剤（control glucagon）
DPC	ドデシルホスホコリン（dodecylphosphocholine）
IMG	グルカゴン筋肉内投与（intramuscular glucagon）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice）
LLT	下層語（lowest level term）
LY900018	合成グルカゴン（synthetic glucagon）
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NG	LY900018 経鼻投与（nasal glucagon）
NG all	LY900018 経鼻投与の全用量
SCG	グルカゴン皮下投与（subcutaneous glucagon）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries）
SSAP	Sensitivity Safety Analysis Population 実臨床下での試験（I8R-MC-B001 試験及び B002 試験）で 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者からなる集団
TEAE	treatment emergent adverse event
T1D	1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

LY900018 点鼻粉末剤（以下、本剤）は、成人及び小児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。

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

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）並びに小児及び青少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。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験及び安全性指標の要約を表 2.7.4.1-1 に示す。

本剤の臨床開発では、LY900018　0.5～6 mg の用量範囲の評価を行った。本申請での成人及び小児患者における用法・用量は単回の LY900018　3 mg 経鼻投与（NG 3 mg 投与）であり、12 試験中 11 試験（成人試験：9 試験、小児試験：2 試験）で NG 3 mg 投与の安全性を評価した。

7 試験では、参照薬又は対照薬としてグルカゴン（遺伝子組換え）注射剤を使用した。その他の試験では、参照薬又は対照薬を使用しなかった。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験及び安全性評価指標の要約

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象被験者	試験デザイン	投与例数 （組入れ例数／完了例数）	安全性評価項目
成人被験者				
申請する適応症に関する比較対照試験				
国内第 III 相試験 I8R-JE-IGBJ （評価）	成人 T1D 患者（18～64 歳） 成人 T2D 患者（20～70 歳）	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：N=71 IMG 1 mg：N=70 （組入れ例/完了例 = 75/69）	有害事象、バイタルサイン、心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票、免疫原性
外国第 I 相試験 I8R-MC-IGBI （評価）	成人 T1D 患者（18～64 歳）	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：N=70 IMG 1 mg：N= 69 （組入れ例/ 完了例= 70/69）	有害事象、バイタルサイン、鼻及び鼻以外のスコア質問票
外国第 III 相試験 I8R-MC-IGBC （参考）	成人 T1D 患者又は T2D 患者（18～64 歳）	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：N=83 IMG 1 mg：N=82 （組入れ例/完了例= 83/82）	有害事象、バイタルサイン、鼻及び鼻以外のスコア質問票
外国第 II 相試験 I8R-MC-IGBA （参考）	成人 T1D 患者（18～55 歳）	単施設、無作為化、非盲検、単回投与、3 期、3 投与順、クロスオーバー試験、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：N=12 NG 2 mg：N=18 NG 3 mg：N=8 SCG 1 mg：N=18 （組入れ例/完了例= 18/18）	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票
外国第 III 相試験 I8R-MC-IGBF （参考）	成人 T1D 患者又は T2D 患者（18～70 歳）	単施設、無作為化、並行群間比較試験	NG 3 mg：N=49 IMG 1 mg：N=26 （組入れ例/完了例=75/73）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票
非対照臨床試験				
外国第 III 相試験 I8R-MC-B002 （参考）	成人 T1D 患者（18～75 歳）	多施設共同、単一群、非盲検試験	NG 3 mg：N=87 （組入れ例/完了例= 129/101）	低血糖エピソードの質問票及び鼻に関連する質問票を用いて収集した症状、免疫原性

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象被験者	試験デザイン	投与例数 （組入れ例数／完了例数）	安全性評価項目
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 I8R-MC-IGBD （参考）	健康成人 （18～55 歳）	単施設、無作為化、非盲検、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験	NG 0.5 mg：N=15 NG 1 mg：N=14 NG 2 mg：N=16 SCG 1 mg：N=15 （組入れ例/完了例= 16/13）	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票
外国第 I 相試験 I8R-MC-IGBE （参考）	感冒症状を有する、感冒以外は健康な成人 （18～50 歳）	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、並行群間試験	NG 3 mg：N=36 （組入れ例/完了例= 36/35）	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票
患者における PD 試験及び PK/PD 試験				
外国第 I 相試験 I8R-MC-IGBG （参考）	成人 T1D 患者又は T2D 患者（18～70 歳）	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：N=27NG 6 mg：N=32 （組入れ例/完了例= 32/25）	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、免疫原性
外国第 I 相試験 I8R-MC-IGBH[a] （参考）	成人 T1D 患者又は T2D 患者（18～70 歳）	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：N=3 NG 6 mg：N=9 （組入れ例/完了例= 12/0[a]）	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図
小児被験者				
申請適応症に関する対照試験				
外国第 III 相試験 I8R-MC-IGBB （評価）	小児 T1D 患者（4～17 歳未満）	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：N=23 NG 3 mg：N=36 IMG 0.5/1 mg：N=24 （組入れ例/完了例= 48/47）	有害事象、バイタルサイン、鼻及び鼻以外のスコア質問票
非対照試験				
外国第 III 相試験 I8R-MC-B001 （参考）	小児 T1D 患者（4～18 歳未満）	多施設共同、単一群、非盲検試験	NG 3 mg：N=22 （組入れ例/完了例= 26/12）	低血糖エピソードの質問票及び鼻に関連する質問票を用いて収集した症状

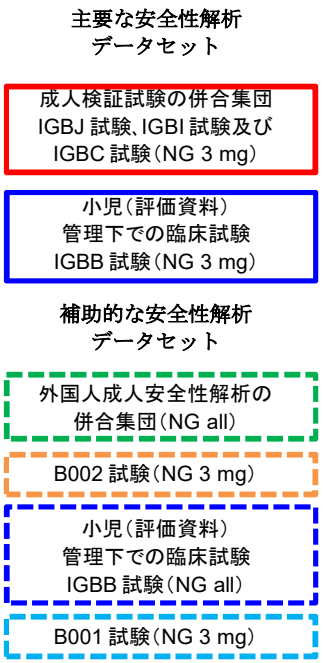
略語：IMG = グルカゴン筋肉内投与; N = 被験者数; NG = LY900018 経鼻投与; PD=薬力学; PK=薬物動態; SCG = グルカゴン皮下投与; T1D = 1 型糖尿病; T2D = 2 型糖尿病

[a] IGBH 試験は、治験薬の品質の問題から目標投与量を下回る投与の可能性があり試験を早期中止した。IGBH 試験の中止前に収集した安全性データは治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）に示した。IGBH 試験の曝露及び中止理由のデータを本項の集計に含めた。

2.7.4.1.1.1.1　LY900018 経鼻投与の安全性解析の方法及び根拠

安全性評価で用いた、本剤の主要及び補助的な安全性解析データセットの概略図を図 2.7.4.1-1 に示す。

試験番号	試験対象集団	NG 対実薬対照 (Y又はN)	NG 3 mg（例数）	血糖値の低下誘導の有無 (Y又はN)	試験の目的
IGBJ	成人T1D及びT2D	Y	71	Y	検証試験 第III相
IGBI	成人T1D	Y	70	Y	検証試験 第III相
IGBC	成人T1D及びT2D	Y	83	Y	検証試験 第III相
IGBA	成人T1D	Y	8	Y	用量設定試験 第II相
IGBD	健康成人	Y	0	N	ヒトへの最初の投与 第I相
IGBE	健康成人	N	36	N	感冒の影響 第I相
IGBF	成人T1D及びT2D	Y	49	N	免疫原性評価 第II相
IGBG	成人T1D及びT2D	N	27	N	反復(2回)投与 第I相
B002	成人T1D	N	87	N	実臨床下での試験 第III相
IGBB	小児T1D	Y	36	Y	臨床試験管理下での試験 第III相
B001	小児T1D	N	22	N	実臨床下での試験 第III相



略語： N = No; NG = LY900018 経鼻投与; NG all = NG 全用量; T1D = 1 型糖尿病; T2D = 2 型糖尿病; Y = Yes.
註：IGBH 試験は、治験薬の品質の問題から目標投与量を下回る可能性があり試験を早期中止したため、本図には含まれていない。IGBH 試験では 3 例が NG 3 mg 投与を 1 回、9 例が NG 6 mg 投与を 1 回行った。IGBH 試験の安全性データは治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）に示した。

図 2.7.4.1-1　LY900018 の主要及び補助的な安全性解析データセットの概略図

2.7.4.1.1.1.2　主要な安全性解析データセット

本剤の主要な安全性解析データセットは、NG 3 mg 投与の安全性を評価した成人被験者を対象とした検証試験 3 試験、及び小児被験者を対象とした第 III 相比較対照試験 1 試験の合計 4 試験からなるデータセットとした。これらの試験は、本剤の治療対象となる代表的な患者集団を対象とし、申請用法・用量である NG 3 mg 投与を含め、予定される本剤の臨床での使用にほぼ近い条件で試験を行っていることから、本剤の申請用法・用量における安全性の特徴を明らかにするには適した試験である。また、同様の試験デザインである成人被験者を対象とした検証試験 3 試験の結果を統合した。

<u>成人被験者の安全性解析</u>

- I8R-JE-IGBJ 試験（以下、IGBJ 試験）：日本人成人 1 型糖尿病（T1D）及び 2 型糖尿病（T2D）患者を対象に、市販用製剤を用い、IGBI 試験及び IGBC 試験と同様の試験デザインで実施した第 III 相検証試験（評価資料）。

- I8R-MC-IGBI 試験（以下、IGBI 試験）：外国人成人 T1D 患者を対象に、市販用製剤を用い、IGBC 試験と同様の試験デザインで実施した第 I 相検証試験（評価資料）。
- I8R-MC-IGBC 試験（以下、IGBC 試験）：外国人成人 T1D 及び T2D 患者を対象に、治験用製剤を用い実施した第 III 相検証試験（参考資料）。
- 成人検証試験の併合集団（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）：成人 T1D 及び T2D 患者に NG 3 mg 投与を行った検証試験 3 試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）の安全性データを要約した。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験では、インスリン誘導低血糖下の被験者に対し、クロスオーバー法により NG 3 mg 投与及びグルカゴン 1 mg 筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）を行った。

小児被験者の安全性解析

- I8R-MC-IGBB 試験（以下、IGBB 試験）で NG 3 mg を投与された被験者［IGBB 試験（NG 3 mg）］：外国小児 T1D 患者を対象に、治験用製剤を用い実施した第 III 相試験（評価資料）。小児 T1D 患者（4 歳以上 17 歳未満）に、NG 3 mg 投与、及び対照として IMG 投与（体重に基づき 0.5 又は 1 mg）を行った。IGBB 試験では、血漿中グルコース濃度を 80 mg/dL 未満に低下させた条件下での NG 3 mg 投与の安全性及び有効性を評価した。

2.7.4.1.1.1.3　補助的な安全性解析データセット

LY900018 全用量（0.5～6 mg 投与：NG all）の安全性を評価した以下のデータセットを用いて、本剤の補助的な安全性解析を実施した。

- 外国人成人安全性解析の併合集団（NG all）：外国人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：I8R-MC-IGBA 試験（以下、IGBA 試験）、IGBC 試験、I8R-MC-IGBF 試験（以下、IGBF 試験）及び I8R-MC-IGBG 試験（以下、IGBG 試験）；健康成人被験者：I8R-MC-IGBD 試験（以下、IGBD 試験）及び I8R-MC-IGBE 試験（以下、IGBE 試験）］からなる併合集団とした。治験用製剤の NG 全用量（NG 0.5～6 mg）の安全性データを要約し、曝露量及び安全性プロファイルを明らかにするために本データセットを用いた。本データセットは、特に注目すべき有害事象及び発現割合が低い有害事象の特定及び特徴をより頑健に示すため、並びに集団全体でみることがこのような事象に対して質的な点でより詳細な検討ができると考えられる場合に使用した。
- IGBB 試験（NG all）：外国小児 T1D 患者を対象とした第 III 相比較対照試験から得られた NG 全用量（NG 2 及び 3 mg）の安全性データを要約した。小児患者における曝露量及び安全性プロファイルを明らかにするために本データセットを用いた。
- 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 I8R-MC-B001 試験（以下、B001 試験）及び外国人成人 T1D 患者を対象とした I8R-MC-B002 試験（以下、B002 試験）を実臨床下で実施した。これらの試験では、本剤を市販したときに発現が想定されるような、臨床試験での管理された環境以外での本剤の使用に関するデータを示し、被験者及び介護者が報告したアウトカムのみによる NG 3 mg 投与の安全性及び有効性を評価した。このため、実臨床下での試験の結果は、管理下で実施さ

れた臨床試験とは別に示した。なお、本項では、1 回以上の治験薬投与を受けた被験者からなる集団（Sensitivity Safety Analysis Population：SSAP）での結果を用いた。

2.7.4.1.1.1.4　　安全性解析から除外した試験

IGBH 試験は、治験薬の品質の問題から、投与量が目標投与量を下回る可能性があったため、試験を早期中止した（第 5.3.4.2.2 項）。IGBH 試験の安全性データ（3 例が NG 3 mg 投与 1 回、9 例が NG 6 mg 投与 1 回）は、治験依頼者がレビューし、IGBH 試験の治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）に記載した。特に記載がない限り、IGBH 試験のデータは本申請資料の安全性評価から除外した。

2.7.4.1.1.2　　解析及び記述に関する全般的な事項

特に記載がない限り、本申請資料の安全性評価には、NG 又は対照のグルカゴン注射剤（CG）を 1 回以上投与されたすべての被験者から得られた利用可能なデータを用いた。

NG 投与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（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。複数の臨床試験で使用した症状に関する質問票（鼻及び鼻以外のスコア質問票）によって、報告された有害事象の結果を補完した。

本申請資料中の安全性解析は、いずれも記述的な結果であり、正式な統計学的な比較は行っていない。安全性の解析は SAS version 9.4 を用いて実施した。

<u>データの分類及び記述</u>

本項では、成人被験者（18 歳以上）及び小児被験者（4 歳以上 18 歳未満）に分けて安全性データを示した。成人被験者の有害事象の解析結果は、可能な場合、T1D 患者と T2D 患者に分けて示した。

複数の NG 用量（NG 0.5～6 mg）を併合して評価した安全性データに関しては、NG all として示した。成人及び小児集団におけるそれぞれの NG all での解析を行った（図 2.7.4.1-1）。

成人集団については、基本的に日本人被験者を対象に実施した評価資料の試験である IGBJ 試験の結果を主体として評価し、各安全性トピックの最初に示した。有害事象の解析では、検証試験 3 試験（IGBC 試験、IGBI 試験及び IGBJ 試験）の統合解析の結果を示した。また、IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験の安全性結果の比較も示した。この安全性結果の比較の目的は、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 試験の安全性プロファイルの比較を通して、日本人被験者と外国人被験者の安全性プロファイルの差異の有無を評価すること、並びに市販用製剤を用いた検証試験である IGBI 試験と治験用製剤を用いた検証試験である IGBC 試験の安全性プロファイルの比較を通して、治験用製剤と市販用製剤の安全性プロファイルの類似性を評価することであった。発現率が低い事象など、集団全体の観点からの検討が必要な場合には、外国人成人安全性解析の併合集団（NG all）での統合解析結果も示した。実臨床下で実施した B002 試験の結果は、これらの結果とは別に示した。

小児集団については、管理下で実施した第 III 相試験である IGBB 試験の NG 3 mg 投与の結果を示した。また、IGBB 試験での NG all の結果も示した。実臨床下で実施した B001 試験の結果は、これらの結果とは別に示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

完了した 12 試験において、18 歳未満の 70 例を含む合計 571 例の被験者に治験薬（NG 又は CG）の投与を行った（表 2.7.4.1-2）。571 例中 532 例に NG 投与を行い、このうち 492 例に申請用法・用量である NG 3 mg 投与を行った。また、NG 投与を行った 532 例のうち、398 例は T1D 患者、82 例は T2D 患者であった。他の 52 例は糖尿病を有しない健康成人被験者であった。

一方、304 例に CG の承認用量である 1 又は 0.5 mg（0.5 mg は体重 25 kg 未満の小児に対する外国承認用量）の投与を行った。本剤の臨床開発では、ほとんどの試験をクロスオーバー法で実施しており、大半の被験者が NG 及び CG の両方の投与を受けたため、被験者の総数は NG 投与の被験者数と CG 投与の被験者数の総和よりも少ない。各試験の曝露被験者数を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 LY900018 点鼻粉末剤の臨床試験での成人及び小児被験者の治験薬の曝露状況（IGBA 試験、IGBB 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBF 試験、IGBG 試験、IGBH 試験、IGBI 試験、IGBJ 試験、B001 試験及び B002 試験 ）

Population	Total (N)	CG[a] (Total) (N)	NG (Total) (N)	NG 3 mg (N)	NG (T1D) (N)	NG (T2D) (N)	NG (HV) (N)
Adult patients[b]	501	280	474	434	340	82	52
Pediatric patients[b]	70	24	58	58	58	--	--
Total[b]	**571**	**304**	**532**	**492**	**398**	**82**	**52**

Abbreviations: CG = control glucagon; CSR = clinical study report; HV = adults without diabetes; N = total number of patients; NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

a Included 1 mg intramuscular injection of glucagon or 1 mg subcutaneous injection of glucagon in adult studies, and 0.5 or 1 mg intramuscular injection of glucagon in the pediatric study.

b Number of total patients is not the sum of NG- and CG-treated patients because a patient may have received both NG and CG in a crossover study and is counted in each respective treatment group, but is only counted once in the total.

Sources: CSR synopses for Studies IGBA, IGBB, IGBC, IGBD, IGBE, IGBF, IGBG, IGBH, IGBI, IGBJ, B001, and B002.

2.7.4.1.2.1 成人被験者の曝露状況

成人被験者を対象とした 10 試験（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBF 試験、IGBG 試験、IGBH 試験、IGBI 試験、IGBJ 試験及び B002 試験）での NG 及び CG の用量ごとの曝露状況を表 2.7.4.1-3 に示す。

これらの 10 試験では、成人被験者 474 例に 1 回以上の NG 投与を行った。37.6%（178/474 例）の被験者に 2 回以上の NG 投与を行った（最大 11 回）。大部分の被験者［434/474 例（91.6%）］に申請用法・用量である NG 3 mg 投与を行った。

また、280 例に 1 回以上の CG の投与を行った。CG の投与方法は、グルカゴン 1 mg 皮下投与（SCG 1 mg 投与）又は IMG 1 mg 投与であった。

表 2.7.4.1-3　LY900018 点鼻粉末剤の臨床試験での成人被験者の治験薬の曝露状況
（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBF 試験、IGBG 試験、
IGBH 試験、IGBI 試験、IGBJ 試験及び B002 試験 ）

	CG (N=280)		NG_all (N=474)				
	IMG 1 mg n (%)	SCG 1 mg n (%)	NG 0.5 mg n (%)	NG 1 mg n (%)	NG 2 mg n (%)	NG 3 mg n (%)	NG 6 mg n (%)
Total number of patients	247 (88.2)	33 (11.8)	15 (3.2)	26 (5.5)	34 (7.2)	434 (91.6)	41 (8.6)
Total number of doses	297	33	15	26	34	668	91

Abbreviations: CG = control glucagon; CSR = clinical study report; IMG = intramuscular glucagon; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous injection of glucagon.

Note 1: The number of patients in NG_all group is not the sum of each NG dose because a patient may have received different NG doses due to crossover design, but is only counted once in the NG_all group.

Note 2: Control glucagon included 1 mg intramuscular injection of glucagon, and 1 mg subcutaneous injection of glucagon.

Sources: Study B002 CSR, Table B002.8.1; Study IGBH CSR, Appendix 16.2.5; Study IGBJ CSR, Table IGBJ.8.1;

[redacted]

2.7.4.1.2.2　小児被験者の曝露状況

小児被験者を対象とした 2 試験（IGBB 試験及び B001 試験）の NG 及び CG の用量ごとの曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示す。

小児被験者の試験では、58 例に 1 回以上の NG 投与を行った。約 3 分の 2（39/58 例）の被験者に 2 回以上の NG 投与を行った（最大 4 回）。すべての被験者に申請用法・用量である NG 3 mg 投与を行った。また、24 例に 1 回以上の IMG 0.5 又は 1 mg 投与を行った。

表 2.7.4.1-4　LY900018 点鼻粉末剤の臨床試験での小児被験者の治験薬の曝露状況（IGBB 試験及び B001 試験）

	CG (N=24)	NG_all (N=58)	
	IMG 0.5 or 1 mg n (%)	NG 2 mg n (%)	NG 3 mg n (%)
Total number of patients	24 (100)	23 (39.7)	58 (100)
Total number of doses	24	23	89

Abbreviations: CG = control glucagon; CSR = clinical study report; NG = nasal glucagon; IMG = intramuscular glucagon; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category.
Note: The number of patients in NG_all group is not the sum of each NG dose because a patient may have received different NG doses, but is only counted once in the NG_all group.
Sources: [redacted]; B001 CSR, Table B001.8.1.

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　ベースラインの人口統計学的特性及び臨床特性

2.7.4.1.3.1.1　成人被験者のベースライン特性

検証試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験におけるベースラインの人口統計学的特性及び臨床特性は、IGBJ 試験での人種及び体重以外は大きく異ならなかった（表 2.7.4.1-5）。試験実施国は、IGBJ 試験が日本、IGBI 試験がドイツ、IGBC 試験が米国であった。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約は、それぞれ第 2.7.6.4 項（表 2.7.6.4-1）、第 2.7.6.5 項（表 2.7.6.5-1）及び第 2.7.6.6 項（表 2.7.6.6-1）に示す。

表 2.7.4.1-5　成人被験者を対象とした検証試験でのベースラインの人口統計学特性及び臨床特性（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

Characteristic	Statistics	Study IGBJ T1D/T2D (N=72)	Study IGBJ T1D (N=33)	Study IGBJ T2D (N=39)	Study IGBI T1D (N=70)	Study IGBC T1D (N=77)	Study IGBC T2D (N=6)
Age (years)	Mean (SD)	50.2 (13.0)	41.7 (11.6)	57.5 (9.2)	41.7 (12.7)	32.9 (12.3)	47.8 (14.7)
Sex	Male, n (%)	50 (69.4)	20 (60.6)	30 (76.9)	43 (61.4)	32 (41.6)	2 (33.3)
Race	White, n (%)	0	0	0	70 (100.0)	75 (97.4)	2 (33.3)
	Asian, n (%)	72 (100)	33 (100.0)	39 (100.0)	0	0	1 (16.7)
	Black or African American, n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	2 (33.3)
	Multiple, n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (16.7)
Weight (kg)	Mean (SD)	67.04 (10.64)	61.56 (7.56)	71.68 (10.74)	78.79 (13.28)	74.9 (14.9)	91.4 (19.6)
Diabetes Duration (years)	Mean (SD)	14.6 (9.9)	13.3 (10.5)	15.7 (9.4)	19.8 (10.6)	18.1 (11.2)	18.8 (7.8)
Baseline HbA1c (%)	Mean (SD)	7.93 (0.97)	7.70 (0.97)	8.13 (0.94)	7.34 (0.87)	8.3 (1.8)	8.0 (0.8)

Abbreviations: CSR = clinical study report; HbA1c = hemoglobin A1c; N = total number of patients; n = number of patients in specified category; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

Sources: Study IGBI CSR, Table IGBI.6.1.; Study IGBJ CSR Table Table IGBJ.6.1.



外国人成人安全性解析の併合集団

外国人成人安全性解析の併合集団のすべての人口統計学的特性及びベースライン特性は、表2.7.4.7-1に示す。

本併合集団に含めた成人被験者を対象とした6試験において、いずれかの用量のNG投与を行った被験者をNG allとした。

NG all及びCGのそれぞれ56.0%及び54.6%が男性であった。NG all及びCGの年齢の平均値は、それぞれ35.8及び35.2歳と同様であり、ともに65歳以上の被験者は少数であった。被験者の多くは白人であり、すべての被験者がカナダ又は米国からの参加者であった。

成人被験者を対象とした実臨床下での試験（B002試験）

B002試験で治験薬の投与を行った被験者は、男性と女性がほぼ半数ずつであった（女性52.9%）。年齢の平均値は46.0歳であった。すべての被験者がT1D患者であり、糖尿病罹患期間の平均値は26.8年であった。他のベースライン特性は外国人成人安全性解析の併合集団と同様であった［第2.7.6.10項（表2.7.6.10-1）］。

2.7.4.1.3.1.2　小児被験者のベースライン特性

小児被験者を対象とした試験（IGBB試験）

IGBB試験のすべての人口統計学的特性及びベースライン特性は、表2.7.4.7-2に示す。

IGBB試験の被験者の年齢範囲は4～17歳未満であった。IGBB試験のNG all及びCGの年齢の平均値は、それぞれ10.8歳及び11.6歳であった。すべての被験者がT1D患者であり、NG all及びCGの糖尿病罹病期間の平均値は、それぞれ4.7及び5.4年であった。被験者の多くは白人であり、すべての被験者が米国からの参加者であった。

小児被験者を対象とした実臨床下での試験（B001試験）

B001試験で治験薬の投与を行った被験者は、男性と女性が半数ずつであった（男女とも50.0%）。年齢の平均値は11.3歳（範囲5～17歳）であった。すべての被験者がT1D患者であり、糖尿病罹患期間の平均値は6.6年であった。他のベースライン特性はIGBB試験と同様であった［第2.7.6.11項（表2.7.6.11-1）及び第5.3.5.2.2項（Table B001.6.1）］。

2.7.4.1.3.2　被験者の内訳

2.7.4.1.3.2.1　成人被験者の内訳

成人被験者を対象とした10試験（IGBA試験、IGBC試験、IGBD試験、IGBE試験、IGBF試験、IGBG試験、IGBH試験、IGBI試験、IGBJ試験及びB002試験）の被験者の内訳を表2.7.4.1-6に示す。

本剤の臨床開発では、ほとんどの試験がクロスオーバー法で実施されており、大半の被験者にNG及びCG両方の投与を行った。これらの10試験で治験薬の投与を行った被験者のうちNGでは474例中432例（91.1%）、CGでは280例中277例（98.9%）が試験を完了した。

本剤の臨床開発では、NG 投与の 1 例が治験薬と関連がないと判断された有害事象により死亡した（第 2.7.4.2.1.1.3 項）。また、9 例［NG：7 例（1.5%）、CG：2 例（0.7%）］が有害事象のため試験を中止した。中止に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.1.5 項に示す。

NG 投与での他の中止理由は、被験者の意思［6 例（1.3%）］、担当医師の判断［4 例（0.8%）］、治験依頼者の判断［19 例（4.0%）］及び治験実施計画書の逸脱［5 例（1.1%）］であった。NG 投与での有害事象及び死亡以外の中止例 34 例中 30 例は、対照薬（CG）を設定しない試験での中止例であった。

CG 投与での有害事象以外の中止理由は、被験者の意思［1 例（0.4%）］であった。

外国人成人安全性解析の併合集団の被験者の内訳は、表 2.7.4.7-3 に示す。

表 2.7.4.1-6　成人被験者を対象とした臨床試験の被験者の内訳
（IGBA 試験、IGBC 試験、IGBD 試験、IGBE 試験、IGBF 試験、IGBG 試験、IGBH 試験、IGBI 試験、IGBJ 試験及び B002 試験）

	CG (N=280) n (%)	**NG_all (N=474) n (%)**
Study Disposition		
Completed	277 (98.9)	432 (91.1)
Discontinued	3 (1.1)	42 (8.9)
Reasons for Discontinuation		
Adverse Event	2 (0.7)	7 (1.5)
Death	0	1 (0.2)
Protocol Violation[a]	0	5 (1.1)
Withdrawal by Patient	1 (0.4)	6 (1.3)
Physician Decision	0	4 (0.8)
Sponsor Decision[b]	0	19 (4.0)

Abbreviations: CG = control glucagon; CSR = clinical study report; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; NG = nasal glucagon.
[a] Sponsor terminated a site in Study B002 due to good clinical practice (GCP) noncompliance.
[b] Study IGBH terminated and Study B002 temporarily placed on hold due to potential subtarget dosing (IGBH CSR; B002 CSR, Sections 5.4 and 6.1).
Note: Control glucagon included 1 mg intramuscular injection of glucagon and 1 mg subcutaneous injection of glucagon.
Sources: 表 2.7.4.7-3; IGBI CSR, Table IGBI.6.2; IGBH CSR; IGBJ CSR, Table IGBJ.6.2, [redacted]

2.7.4.1.3.2.2　小児被験者の内訳

IGBB 試験及び B001 試験で治験薬投与を行った被験者のうち NG では 58 例中 46 例（79.2%）、CG では 24 例全例（100%）が試験を完了した。

早期に試験を中止した NG 投与の 58 例中 12 例（20.7%）のうち有害事象による中止例は 4 例［NG：4 例（6.9%）］であった。中止に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.2.5 項に示す。

NG 投与での他の中止理由は、B001 試験での治験依頼者の判断［医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）準拠の観点から問題があった施設の被験者］が 8 例（13.8%）であった（第 5.3.5.2.2 項）。

IGBB 試験（NG all）の被験者の内訳の詳細は、表 2.7.4.7-4 に示す。

2.7.4.2 有害事象

本項では、本剤の臨床開発での被験者の全般的な有害事象プロファイルを検討した。自発報告された有害事象、及び質問票を用いて収集した症状（第 2.7.4.2.3 項及び第 2.7.4.2.4 項）の相補的な 2 種類の方法により有害事象を収集し、評価した。なお、本項では参照薬又は対照薬として使用されたグルカゴン注射剤は投与経路にかかわらず「CG」と称する。

各項には以下の内容を示す。

- 第 2.7.4.2.1 項では自発報告された有害事象のみを示す。
- 第 2.7.4.2.2 項では重要な有害事象（死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象）を発現したすべての被験者の叙述箇所へのリンクを示す。
- 第 2.7.4.2.3 項では管理下試験での鼻及び鼻以外のスコア質問票を用いて収集した症状のデータを要約する。
- 第 2.7.4.2.4 項では実臨床下試験での低血糖エピソードの質問票及び鼻に関連する質問票を用いて収集した症状データを要約する。

2.7.4.2.1 自発報告された有害事象の解析

治験薬の初回投与時以降に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の用語選択には、ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）第 18.1 版の下層語（LLT）を使用した。

以下の定義に基づき、治験担当医師が TEAE の重症度を軽度、中等度又は高度に分類した。

- 軽度：日常生活に支障をきたさないが、わずかに不快である。
- 中等度：日常生活に何らかの支障が生じ、悩ましい不快感がある。
- 高度：日常生活を行うことができない、耐えられない不快感又は苦痛がある。

なお、高度は重症度の指標の一つであり、高度の TEAE は必ずしも重篤な有害事象ではない。

ベースライン期間中の各 LLT の最悪重症度をベースラインの重症度とした。ベースラインの重症度の評価がない場合、重症度は軽度とした。投与期間中の重症度の評価がない場合、ベースラインより重症度が高いとみなし、TEAE と判断した。

クロスオーバー法の治験薬 A の投与期で発現した TEAE が、治験薬 B の投与開始時点で持続又は未消失であった場合、当該 TEAE は治験薬 B の TEAE としては集計しなかった。

TEAE の発現時期及び消失時期の情報収集方法は、試験ごとに異なった。IGBB 試験及び IGBC 試験では、TEAE の発現日及び消失日は収集したが、発現時刻及び消失時刻は収集しなかった。このため、TEAE の発現及び消失が同日の場合、TEAE の持続期間は 1 日とし、消失日が発現日の翌日以降の場合は日単位で算出した。IGBJ 試験及び IGBI 試験、並びに併合解析に含めた他の試験では、TEAE の発現及び消失日時を収集していたため、TEAE の持続期間（時間又は分）のより正確な推定が可能であった。表 2.7.4.7-12 に示す基本語に基づく鼻／呼吸器／無嗅覚［上気道刺激（統合語）］の TEAE の消失までの時間は、治験担当医師が報告した各 TEAE の発現及び消失日時から算出し、記述統計量を要約した。消失日時のない事象は、TEAE 消失までの時間を

算出しなかった。本解析には、すべての TEAE を含めた。同じ基本語の TEAE が異なる時点で発現した被験者は重複して集計した。

グルカゴン注射剤では、グルカゴン特異抗体が検出されなかったにもかかわらず、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 2016]）ため、過敏症反応関連の TEAE を特定した。これは、発現したすべての TEAE から、MedDRA 標準検索式（SMQ）のアナフィラキシー反応（20000021）、血管浮腫（20000024）、重症皮膚副作用（20000020）における広義及び狭義の用語（表 2.7.4.7-11）に該当する事象を抽出した。

試験を中止（試験中止により治験薬投与を中止）した被験者の割合、及び中止理由を示した。IGBI 試験及び IGBJ 試験以外の試験では、中止に至った有害事象が症例報告書に記載されていなかったため、リリー社が事後的な確認を行い、中止に至った有害事象に該当する可能性のあるすべての事象を特定した。成人及び小児被験者における中止に至った有害事象をそれぞれ第 2.7.4.2.1.1.5 項及び第 2.7.4.2.1.2.5 項に示す。

2.7.4.2.1.1 成人被験者の有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の要約

成人被験者を対象とした試験（B002 試験及び IGBH 試験を除く）において、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、NG 投与では 64.3%（241/375 例）、CG 投与では 46.8%（131/280 例）であった。

B002 試験を含む成人被験者を対象とした試験では、NG 投与の 1 例に死亡に至った有害事象が認められ（第 2.7.4.2.1.1.3 項）、1 件の重篤な有害事象が報告された（第 2.7.4.2.1.1.4 項）。中止に至った有害事象は、9 例［NG 投与：7 例（1.5%）、CG 投与：2 例（0.7%）］で認められた（第 2.7.4.2.1.1.5 項）。

検証試験である IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験のデータを、成人被験者での NG 投与の有害事象プロファイル検討用の主要なデータセットとして使用した。

集団全体での観点がより重要であると考えられる場合には、成人検証試験の併合集団（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IBGC 試験）のデータセットを使用した（下表参照）。

項	検討内容	データセット
第 2.7.4.2.1.1.2 項	TEAE の発現割合	IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験 成人検証試験の併合集団 外国人成人安全性解析の併合集団
第 2.7.4.2.1.1.3 項	死亡	すべての成人被験者の試験
第 2.7.4.2.1.1.4 項	重篤な有害事象	すべての成人被験者の試験
第 2.7.4.2.1.1.5 項	中止に至った有害事象	すべての成人被験者の試験
第 2.7.4.2.1.1.6.1 項	鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE の重症度及び持続時間	IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験 成人検証試験の併合集団 外国人成人安全性解析の併合集団
第 2.7.4.2.1.1.6.2 項	その他の注目すべき有害事象の重症度及び持続期間	IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験 成人検証試験の併合集団

2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象

IGBJ 試験、IGBC 試験及び IGBI 試験において、NG 3 mg 投与又は CG 投与での発現割合が 2%以上であった治験薬との因果関係を問わない TEAE（基本語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-1 に示す。TEAE は、成人検証試験の併合集団での NG 3 mg 投与の器官別大分類の発現割合が高い順、かつ器官別大分類内の基本語の発現割合が高い順に示す。なお、IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験で報告されたすべての治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合は表 2.7.4.7-8 に示す。

IGBJ 試験

IGBJ 試験で 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE が発現した被験者の割合は、NG 3 mg 投与では 21.1%、CG 投与では 18.6%であった。発現した TEAE の多くは軽度であり、高度の TEAE の発現は認められなかった。NG 3 mg 投与で発現割合が 5%以上の TEAE は、鼻痛、悪心及び血圧上昇であった。悪心の発現割合は、NG 3 mg 投与（7.0%）で CG 投与（15.7%）より低く、鼻痛及び血圧上昇は CG 投与では認められなかった（表 2.7.4.2-1）。

IGBI 試験

IGBI 試験で 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE が発現した被験者の割合は、NG 3 mg 投与では 47.1%、CG 投与では 50.7%であった。発現した TEAE はすべて軽度又は中等度であった。NG 3 mg 投与で発現割合が 5%以上の TEAE は、悪心、頭痛、嘔吐及び鼻咽頭炎であった。NG 3 mg 投与での悪心の発現割合（31.4%）は、CG 投与（42.0%）より低く、NG 3 mg 投与での嘔吐の発現割合（14.3%）は、CG 投与（17.4%）と同様であった（表 2.7.4.2-1）。

IGBC 試験

IGBC 試験で 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE が発現した被験者の割合は、NG 3 mg 投与では 55.4%、CG 投与では 45.1%であった。発現した TEAE の多くは軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 19 例（NG 3 mg 投与：17 例、CG 投与：2 例）に報告された。高度の TEAE は、NG 3 mg 投与の 1 例で報告された低血糖を除いて、いずれも治験薬との因果関係が否定できない事象であった（第 2.7.6.6 項）。

NG 3 mg 投与で発現割合が 5%以上の TEAE は、悪心、頭痛、嘔吐、鼻部不快感、鼻閉、流涙増加及び疲労であった。悪心、嘔吐及び疲労の発現割合は、NG 3 mg 投与及び CG 投与で同様であった（表 2.7.4.2-1）。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験の TEAE の比較

1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE を発現した被験者の割合は、IGBJ 試験（NG 3 mg 投与：21.1%、CG 投与：18.6%）で、IGBI 試験（NG 3 mg 投与：47.1%、CG 投与：50.7%）及び IGBC 試験（NG 3 mg 投与：55.4%、CG 投与：45.1%）よりも低かった（表 2.7.4.2-1）。

IGBJ 試験の NG 3 mg 投与で発現割合が高かった TEAE（発現割合 5%以上）には、IGBI 試験及び IGBC 試験と同様、悪心が含まれていた。一方、IGBI 試験及び IGBC 試験の NG 3 mg 投与で発現割合が高かった頭痛及び嘔吐は、IGBJ 試験では発現割合が低かった。悪心及び嘔吐について、

IGBJ 試験及び IGBI 試験では悪心の発現割合が NG 3 mg 投与よりも CG 投与で高く、嘔吐の発現割合は同様であった。IGBC 試験では悪心及び嘔吐の発現割合は NG 3 mg 投与と CG 投与で同様であった。頭痛の発現割合は、IGBJ 試験では NG 3 mg 投与及び CG 投与で共に低く、IGBI 試験及び IGBC 試験では CG 投与よりも NG 3 mg 投与で高かった。

また、各試験の NG 3 mg 投与の呼吸器関連及び眼関連の事象の発現割合には差がみられ、IGBJ 試験（呼吸器関連事象 8.5%、眼関連事象 1.4%）及び IGBI 試験（呼吸器関連事象 4.3%、眼関連事象 2.9%）ではこれらの事象の発現割合が IGBC 試験（呼吸器関連事象 19.3%、眼関連事象 9.6%）と比較して低かった。

以上、各試験での個々の TEAE の発現割合には差があるが、いずれの試験でも発現割合の高かった TEAE は消化器、神経系、呼吸器、又は眼に関連する事象であり、各試験の安全性プロファイルは類似していた。

成人検証試験の併合集団の解析結果

成人検証試験の併合集団において、NG 3 mg 投与又は CG 投与での発現割合が 2%以上であった治験薬との因果関係を問わない TEAE（基本語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-1 に示す。

本併合集団において 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE を発現した被験者の割合は、NG 3 mg 投与では 42.0%、CG 投与では 38.5%であった。

NG 3 mg 投与で発現割合が高かった治験薬との因果関係を問わない TEAE（発現割合 5%以上）は、悪心、頭痛及び嘔吐であった。NG 3 mg 投与での悪心の発現割合（20.1%）は、CG 投与（28.1%）より低く、NG 3 mg 投与での嘔吐の発現割合（11.2%）は、CG 投与（11.3%）と同様であった。頭痛は CG 投与と比較して NG 3 mg 投与で発現割合が高かった。

また、補助的な安全性解析データセットである外国人成人安全性解析対象集団での悪心及び嘔吐の発現割合は、両治験薬で同様であった（表 2.7.4.7-7）。

IGBJ 試験、IGBI 試験、IGBC 試験及び成人検証試験の併合集団における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）の発現例数及び割合は表 2.7.4.7-9 に示す。

表 2.7.4.2-1　各試験のいずれかの投与で発現割合が 2%以上であった治験薬との因果関係を問わない TEAE（基本語）の発現例数及び割合
（IGBJ 試験、IGBI 試験、IGBC 試験、成人検証試験の併合集団）

器官別大分類 基本語		IGBJ		IGBI		IGBC		All	
		IMG 1 mg (N=70)	NG 3 mg (N=71)	IMG 1 mg (N=69)	NG 3 mg (N=70)	IMG 1 mg (N=82)	NG 3 mg (N=83)	IMG 1 mg (N=221)	NG 3 mg (N=224)
有害事象発現例数（%）		13 (18.6)	15 (21.1)	35 (50.7)	33 (47.1)	37 (45.1)	46 (55.4)	85 (38.5)	94 (42.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11 (15.7)	6 (8.5)	30 (43.5)	23 (32.9)	30 (36.6)	29 (34.9)	71 (32.1)	58 (25.9)
悪心	Nausea	11 (15.7)	5 (7.0)	29 (42.0)	22 (31.4)	22 (26.8)	18 (21.7)	62 (28.1)	45 (20.1)
嘔吐	Vomiting	4 (5.7)	2 (2.8)	12 (17.4)	10 (14.3)	9 (11.0)	13 (15.7)	25 (11.3)	25 (11.2)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (10.1)	10 (14.3)	8 (9.8)	18 (21.7)	16 (7.2)	29 (12.9)
頭痛	Headache	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (10.1)	10 (14.3)	7 (8.5)	17 (20.5)	15 (6.8)	28 (12.5)
頭部不快感	Head discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	6 (8.5)	1 (1.4)	3 (4.3)	1 (1.2)	16 (19.3)	2 (0.9)	25 (11.2)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	7 (8.4)	1 (0.5)	8 (3.6)
鼻部不快感	Nasal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (9.6)	1 (0.5)	8 (3.6)
鼻痛	Rhinalgia	0 (0.0)	6 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
鼻漏	Rhinorrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.9)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.2)	8 (9.6)	1 (0.5)	11 (4.9)
流涙増加	Lacrimation increased	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	7 (8.4)	1 (0.5)	8 (3.6)
眼そう痒症	Eye pruritus	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.5)	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.5)	8 (9.6)	8 (3.6)	8 (3.6)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.5)	7 (8.4)	7 (3.2)	7 (3.1)
顔面痛	Facial pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.9)

器官別大分類 基本語		IGBJ		IGBI		IGBC		All	
		IMG 1 mg (N=70)	NG 3 mg (N=71)	IMG 1 mg (N=69)	NG 3 mg (N=70)	IMG 1 mg (N=82)	NG 3 mg (N=83)	IMG 1 mg (N=221)	NG 3 mg (N=224)
臨床検査	Investigations	2 (2.9)	5 (7.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	5 (2.2)
血圧上昇	Blood pressure increased	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
血圧低下	Blood pressure decreased	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.4)	4 (4.8)	3 (1.4)	5 (2.2)
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	1 (0.5)	3 (1.3)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (0.9)	4 (1.8)
耳痛	Ear pain	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (0.5)	4 (1.8)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (4.3)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.8)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.9)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

2.7.4.2.1.1.3 死亡

成人被験者を対象とした 10 試験において、死亡に至った TEAE が 1 例で報告された。この死亡例は B002 試験で報告されたものであり、治験薬との因果関係はないと判断された。

被験者は 6■歳男性で、本剤の最終投与から 5 週間後にクレブシエラ菌性肺炎となり、アシドーシス、敗血症及び多臓器不全を発症し、3 日後に死亡した。この死亡例の叙述は第 2.7.4.7.2.4.3 項に示す。

2.7.4.2.1.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象又は副作用は、治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下に該当するものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（日常生活に支障をきたす顕著な障害・機能不全）
- 先天異常又は先天性欠損を来たすもの
- 上記以外の患者を危険にさらすおそれがある、又はそのような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象（治験担当医師の判断による）

成人被験者を対象とした 10 試験において、2 件の重篤な有害事象が報告された。

2 件中 1 件は、IGBG 試験で報告された蜂巣炎（右下肢）であった。被験者は 5■歳男性の T2D 患者で、本剤の 3 回目の投与（NG 6 mg）の同日に蜂巣炎が発現した。入院中の翌日、被験者に抗生剤の投与を行った。治験薬の最終投与から約 2 週間後に蜂巣炎は消失した。この重篤な有害事象は、予期できない、高度の事象であり、治験薬との因果関係はないと判断されたが、被験者は本事象により試験を中止した。

他の 1 件は、IGBJ 試験で報告された頭位性回転性めまいであった。被験者は 6■歳女性の T2D 患者で、頭位性回転性めまいが発現（Period 1 の NG 3 mg 投与から 36 日後、Period 2 の IMG 1 mg 投与から 28 日後）した。同日入院し、治療により速やかに改善した。本事象発現の同日、被験者は退院し、事象は消失した。治験薬の最終投与後の経過時間から治験担当医師により治験薬及び試験手順との因果関係はないと判断された。本被験者はすべての試験手順を完了した。

重篤な有害事象が認められた被験者の叙述は第 2.7.4.7.2.4.2 項及び第 2.7.6.4.3 項（IGBJ 試験）、並びに第 2.7.4.7.2.4.2 項（IGBG 試験）に示す。

2.7.4.2.1.1.5 その他の重要な有害事象

成人被験者を対象とした 10 試験において、9 例［NG 投与：7 例（1.5%）、CG 投与：2 例（0.7%）］が有害事象のため試験を中止した。NG 投与の有害事象による中止例 7 例中 4 例は、対照薬を設定しない試験での中止例であった。有害事象による中止のほとんどは、グルカゴン投与による影響としてよく知られた事象、あるいは鼻又は眼症状によるものであった。中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.7-24 に示す。中止に至った特定の有害事象が明確でない場合、治験

薬の最終投与後に報告されたすべての有害事象及び症状を示した。このため、一部の被験者では複数の有害事象及び症状が一覧表に記載されている。有害事象のため試験を中止した被験者の叙述は第 2.7.4.7.2.4.1 項に示す。

2.7.4.2.1.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.6.1 鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の有害事象

報告されたすべての TEAE のサブセットとして、表 2.7.4.7-12 に示した基本語に基づく、鼻／呼吸器／無嗅覚［上気道刺激（統合語）］の TEAE の特定を行った。

鼻／呼吸器／無嗅覚［上気道刺激（統合語）］の TEAE の解析には、IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験のデータセットを用いた。TEAE の消失までの時間を表 2.7.4.7-20 及び表 2.7.4.7-21 に示す。

IGBJ 試験の NG 投与で認められた鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE は、鼻痛（6 例）、鼻閉、口腔咽頭痛及び鼻そう痒症（各 1 例）であった（表 2.7.4.7-13）。これらの TEAE の最悪重症度はすべて軽度であった。いずれの事象も 7 時間以内に消失した。

IGBI 試験の NG 投与で認められた鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE は、口腔咽頭痛（2 例）、咳嗽（1 例）及び鼻出血（1 例）であった（表 2.7.4.7-13）。これらの TEAE の最悪重症度は軽度又は中等度であり、高度の事象は認められなかった。鼻出血は 2.5 日以内に消失した。口腔咽頭痛（2 例）及び咳嗽（1 例）は 4 週間の追跡期間に発現し、試験終了時までに消失しなかったが、重症度は中等度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

IGBC 試験では、NG 投与で鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE が 16 例に認められた。NG 投与の 2 例以上に認められた鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE は、鼻部不快感（8 例）、鼻閉（7 例）及び鼻漏（2 例）であった（表 2.7.4.7-13）。16 例中 13 例（81.3%）の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE の最悪重症度は軽度又は中等度であった。他の 3 例では 4 件の高度の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE が認められた［鼻部不快感（2 例）、鼻閉（1 例）、及び鼻漏（1 例）］（表 2.7.4.7-16）。これらの事象は、いずれも非重篤であった。鼻閉と鼻漏を発現した被験者では、症状緩和のためにアセトアミノフェン、グアイフェネシン及びフェニレフリンの投与が行われた。高度の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE は、すべて 1 日以内に消失した。IGBC 試験の 1 例では、26 日間持続する軽度の咳嗽が報告された。本被験者は咳嗽の緩和のための薬剤投与を行った。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係がないと判断された。
いずれの試験でも CG 投与では、高度の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE は認められなかった。

IGBJ 試験及び IGBI 試験では、IGBC 試験と比較して鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE の発現割合が低かった。IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験において、詳細な検討が必要と考えられる鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE は認められなかった。

補助的な安全性解析に用いた外国人成人安全性解析の併合集団における治験薬との因果関係を問わない鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE を表 2.7.4.7-14 に、最悪重症度別の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE を表 2.7.4.7-15 に、高度の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE を表 2.7.4.7-16 に示す。成人検証試験 3 試験と外国人成人安全性解析の併合集団で発現割合の高かった鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE

の種類は類似していたが、その発現割合は成人検証試験 3 試験（IGBJ 試験：8.5%、IGBI 試験：4.3%、IGBC 試験：19.3%）で、外国人成人安全性解析の併合集団（61.1%）と比較して低かった。

補助的な安全性解析に用いた外国人成人安全性解析の併合集団における鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE の消失までの時間を第 2.7.4.7.2.3.1 項及び表 2.7.4.7-22 に示す。

2.7.4.2.1.1.6.2　その他の注目すべき有害事象

グルカゴン注射剤を投与した患者では、悪心及び嘔吐、血圧上昇及び心拍数増加が報告されている（[ノボ ノルディスク 2016]; [Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]; [Eli Lilly and Company 2018]）ことから、その他の注目すべき有害事象として、悪心及び嘔吐（胃腸障害）並びに血圧又は心拍数の変動に起因する可能性のある浮動性めまい及び失神（神経系障害）の評価を行った。また、グルカゴン注射剤では、グルカゴン特異抗体が検出されなかったにもかかわらず、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 2016]; [Novo Nordisk Ltd. 2015]; [Novo Nordisk Inc. 2018]; [Eli Lilly and Company 2018]）ことから、過敏症関連事象に関する評価を行った。さらに、補助的な安全性解析に用いた外国人成人安全性解析の併合集団で NG 投与での発現割合が高かった眼障害、頭痛（神経系障害）及び味覚異常（神経系障害）についても、その他の注目すべき有害事象として評価した。

その他の注目すべき有害事象の解析では、集団全体での観点が重要であると考えられることから、成人検証試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）の併合集団のデータセットを用いた。

＜眼障害＞

流涙増加

NG 投与の 8 例（3.6%）及び CG 投与の 1 例（0.5%）に流涙増加が認められた。NG 投与での 8 例のうち、1 例 1 件が IGBJ 試験、7 例 12 件が IGBC 試験で報告された。NG 投与で報告された流涙増加は、IGBJ 試験では 1 件が 2 時間以上 4 時間未満で消失し、TEAE の発現・消失時間のデータを収集せず、発現・消失日のデータのみを収集した IGBC 試験では 12 件すべてが 1 日以内に消失した。

高度の流涙増加は IGBC 試験の NG 投与で 2 例 4 件報告されたが、いずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

眼充血

NG 投与の 1 例（0.4%）に眼充血 2 件が認められ、CG 投与では眼充血は認められなかった。2 件はともに IGBC 試験で報告され、1 日以内に消失した。

2 件とも高度であったが、重篤な有害事象とは判断されなかった。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

眼そう痒症

NG 投与の 3 例（1.3%）及び CG 投与の 1 例（0.5%）に眼そう痒症が認められた。NG 投与での 3 例のうち、1 例 1 件が IGBJ 試験、2 例 4 件が IGBC 試験で報告された。NG 投与で報告され

た眼そう痒症は、IGBJ 試験では 1 件が 2 時間以上 4 時間未満で消失し、IGBC 試験では 4 件が 1 日以内に消失した。

高度の眼そう痒症は IGBC 試験の NG 投与で 1 例 2 件報告されたが、いずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

＜神経系障害＞

頭痛

NG 投与の 28 例（12.5%）及び CG 投与の 15 例（6.8%）に頭痛が認められた。NG 投与での 28 例のうち、1 例 1 件が IGBJ 試験、10 例 12 件が IGBI 試験、17 例 17 件が IGBC 試験で報告された。NG 投与で報告された頭痛は、IGBJ 試験では 1 件が 12 時間以上 24 時間未満で消失、IGBI 試験では、2 件が 1 時間未満、2 件が 1 時間以上 2 時間未満、4 件が 2 時間以上 4 時間未満、3 件が 4 時間以上 12 時間未満、1 件が 12 時間以上 24 時間未満で消失した。IGBC 試験では 14 件は 1 日以内に消失し、2 件は 1～2 日、1 件は 2～3 日で消失した。

高度の頭痛は IGBC 試験の NG 投与で 2 例 2 件報告されたが、いずれも重篤な有害事象とは判断されず、1 日以内に消失した。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

浮動性めまい及び失神

浮動性めまい及び失神の報告はなかった。

味覚異常

味覚異常の報告はなかった。

＜胃腸障害＞

悪心及び嘔吐

NG 投与の 45 例（20.1%）及び CG 投与の 62 例（28.1%）に悪心が認められた。NG 投与での 45 例のうち、5 例 5 件が IGBJ 試験、22 例 22 件が IGBI 試験、18 例 18 件が IGBC 試験で報告された。NG 投与で報告された悪心は、IGBJ 試験では 5 件が 4 時間未満で消失、IGBI 試験では 18 件が 4 時間未満、4 件が 12 時間未満で消失した。IGBC 試験では 15 件は 1 日以内に消失し、3 件は 1～2 日で消失した。高度の悪心はなかった。

NG 投与の 25 例（11.2%）及び CG 投与の 25 例（11.3%）に嘔吐が認められた。NG 投与での 25 例のうち、2 例 2 件が IGBJ 試験、10 例 10 件が IGBI 試験、13 例 14 件が IGBC 試験で報告された。NG 投与で報告された嘔吐は、IGBJ 試験では 2 件が 1 時間未満で消失、IGBI 試験では 7 件が 1 時間未満、2 件が 1 時間以上 2 時間未満、1 件が 2 時間以上 4 時間未満で消失した。IGBC 試験では 14 件のうち 13 件は 1 日以内、1 件は 1～2 日に消失した。高度の嘔吐は NG 投与で 2 例 2 件、CG 投与で 1 例 1 件報告されたが（すべて IGBC 試験）、いずれも重篤とは判断されず、1 日以内に消失した。すべて治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

＜過敏症関連事象＞

過敏症関連事象の検索で特定された用語は、蕁麻疹、発疹、そう痒症、眼瞼浮腫、眼部腫脹、胸部不快感、及び紅斑であった。NG 投与の 3 例（1.3%）及び CG 投与の 1 例（0.5%）に、過敏症関連事象であるそう痒症が認められた。NG 投与の 3 例はすべて IGBC 試験で報告された。

NG 3 mg 投与で発現した 1 件の高度のそう痒症を除いて、すべて軽度又は中等度であった。高度のそう痒症は、重篤な有害事象ではなく、NG 投与の当日に発現し 4 日以内に消失した。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

また、免疫原性を評価した 4 試験の 3 例で治験薬投与後の抗グルカゴン抗体が検出されたが、これらの被験者で過敏症関連事象は発現しなかった（第 2.7.2.4.1.3.3 項）。

成人検証試験の併合集団で認められたその他の事象（咳嗽、鼻浮腫、眼充血、及び眼そう痒症）は、鼻症状（第 2.7.4.2.1.1.6.1 項）及び眼症状（第 2.7.4.2.1.1.6.2 項の眼障害）を記載した項で評価した。これらの事象は、本剤の投与経路が鼻腔であることと関連するものであり、本解析の目的となる過敏症関連事象ではないと考えられた。

以上、その他の注目すべき有害事象では、グルカゴン注射剤での報告に基づく悪心及び嘔吐（胃腸障害）並びに過敏症関連事象については、CG 投与でも NG 投与同様に認められ、回復にかかる時間に大きな違いはなかった。高度の事象はいずれの投与でも少なかった。補助的な安全性解析に用いた外国人成人安全性解析の併合集団で NG 投与での発現割合が高かった眼障害、頭痛（神経系障害）及び味覚異常（神経系障害）については、味覚異常は検証試験では報告がなく、眼障害及び頭痛は検証試験でも NG 投与で CG 投与と比べ、発現割合が高かったが、高度の事象は少なかった。

2.7.4.2.1.2　小児被験者における有害事象

2.7.4.2.1.2.1　有害事象の要約

小児被験者を対象とした IGBB 試験で 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、NG 3 mg 投与では 55.6%、CG 投与では 75.0%であった（第 2.7.4.2.1.2.2 項）。

小児被験者を対象とした IGBB 試験及び B001 試験では、死亡例の報告はなく、IGBB 試験の CG 投与の 1 例に 1 件の重篤な有害事象が報告された（第 2.7.4.2.1.2.3 項及び第 2.7.4.2.1.2.4 項）。

小児被験者を対象とした IGBB 試験及び B001 試験では 4 例［NG 投与：4 例（6.9%）、CG 投与：0 例］が有害事象のため試験を中止した（第 2.7.4.2.1.2.5 項）。小児被験者の主要試験である IGBB 試験の NG 3 mg 投与のデータを、小児被験者での NG 投与の有害事象プロファイル検討用の主要なデータセットとして使用した。

IGBB 試験での有害事象の要約は表 2.7.4.7-6 に示す。

集団全体での観点がより重要であると考えられる場合には、IGBB 試験の NG 2 及び 3 mg を併合した補助的な安全性解析データセット（NG all）を使用した（下表参照）

項	主題	データセット
第 2.7.4.2.1.2.2 項	TEAE の発現頻度	IGBB 試験（NG 3 mg） （主要なデータセット）
第 2.7.4.2.1.2.3 項	死亡	すべての小児被験者の試験
第 2.7.4.2.1.2.4 項	重篤な有害事象	すべての小児被験者の試験
第 2.7.4.2.1.2.5 項	有害事象による中止	すべての小児被験者の試験
第 2.7.4.2.1.2.6.1 項	鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の TEAE の重症度及び持続期間	IGBB 試験（NG all） （補助的なデータセット）
第 2.7.4.2.1.2.6.2 項	その他の注目すべき有害事象の重症度及び持続期間	IGBB 試験（NG all） （補助的なデータセット）

2.7.4.2.1.2.2 比較的よく見られる有害事象

IGBB 試験

IGBB 試験の NG 3 mg 投与又は CG 投与で認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE（基本語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-2 に示す。TEAE は、NG 3 mg 投与の器官別大分類の発現割合が高い順、かつ器官別大分類内の基本語の発現割合が高い順に示す。なお、IGBB 試験で報告されたすべての治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び割合は表 2.7.4.7-10 に示す。

IGBB 試験で 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、NG 3 mg 投与では 55.6%、CG 投与では 75.0%であった。発現した TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 3 例（NG 2 mg 投与：1 例、NG 3 mg 投与：1 例、CG 投与：1 例）に報告された。このうち、NG 2 mg 投与 1 例（8 歳以上 12 歳未満の被験者）で報告された頭痛は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった（第 2.7.6.7 項）。

NG 3 mg 投与で発現割合が高かった TEAE（発現割合 5%以上）は、嘔吐、悪心、頭痛、鼻部不快感及び鼻閉であった。CG 投与では、嘔吐、悪心、注射部位不快感及び頭痛及びの発現割合が高かった。NG 3 mg 投与での悪心の発現割合（16.7%）は、CG 投与（33.3%）より低く、NG 3 mg 投与での嘔吐の発現割合（30.6%）も、CG 投与（37.5%）より低かった。

また、NG 3 mg 投与では、鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE（発現割合 16.7%）が多く認められた（表 2.7.4.7-17）。

表 2.7.4.2-2 治験薬との因果関係を問わない TEAE（基本語）の発現例数及び割合（IGBB 試験）

System Organ Class Preferred Term		CG (N=24) n (%)	NG 3 mg (N=36) n (%)
Patients with ≥1 TEAE		18 (75.0)	20 (55.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (66.7)	17 (47.2)
Vomiting	嘔吐	9 (37.5)	11 (30.6)
Nausea	悪心	8 (33.3)	6 (16.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.2)	1 (2.8)
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	3 (12.5)	9 (25.0)
Headache	頭痛	3 (12.5)	9 (25.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.2)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (16.7)
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	3 (8.3)
Nasal congestion	鼻閉	0	2 (5.6)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (2.8)
Eye disorders	眼障害	0	2 (5.6)
Eye irritation	眼刺激	0	1 (2.8)
Ocular discomfort	眼部不快感	0	1 (2.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (20.8)	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (4.2)	0
Injection site discomfort	注射部位不快感	5 (20.8)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.2)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (4.2)	0

Abbreviations: CG = control glucagon (intramuscular glucagon); N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; NG = nasal glucagon; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: CG refers to a 0.5 mg or 1 mg intramuscular injection of glucagon.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.2.3 死亡

小児被験者の試験では死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.4 その他の重篤な有害事象

小児被験者を対象とした 2 試験において、1 件の重篤な有害事象が報告された。本事象は、IGBB 試験で報告された高度の低血糖であった。被験者は[redacted]歳男性の T1D 患者で、CG 投与後に、治験担当医師によって重要な医学的事象と判断された高度の低血糖が発現した。CG 投与後、及び投与後 90 分の観察期間終了時までのバイタルサイン及び血漿中グルコース濃度はすべて許容範囲内であった。被験者は退院前に昼食を提供され、昼食時の追加インスリン投与後に低血糖が発現した。血糖値を測定したところ 55 mg/dL であり、さらに 32 mg/dL まで低下した。被験者は糖質 90 g を摂取し、完全に回復した。この重篤な有害事象は、治験薬との因果関係はないが、治験手順との因果関係は否定できないと判断された。

本被験者の叙述は第 2.7.4.7.2.4.5 項及び第 2.7.6.7 項に示す。

2.7.4.2.1.2.5 その他の重要な有害事象

小児被験者を対象とした 2 試験において、4 例［NG 投与：4 例（6.9%）、CG 投与：0 例］が有害事象のため試験を中止した。4 例中 3 例はグルカゴン注射剤を対照薬として設定しない試験（B001 試験）で認められた有害事象による中止例であった。中止に至った有害事象は、いずれもグルカゴン投与による影響としてよく知られた事象（頭痛及び嘔吐）、あるいは鼻症状（鼻部不快感）によるものであった。中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-24 に示す。中止に至った特定の有害事象が明確でない場合、治験薬の最終投与後に報告されたすべての有害事象及び症状を示した。このため、一部の被験者では複数の有害事象及び症状が一覧表に記載されている。有害事象のため試験を中止した被験者の叙述は第 2.7.4.7.2.4.4 項に示す。

2.7.4.2.1.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.2.6.1 鼻／呼吸器／無嗅覚（上気道刺激）の有害事象

鼻／呼吸器／無臭覚［上気道刺激（統合語）］の TEAE の評価では、集団全体での観点が重要であると考えられることから、補助的な安全性解析データセットである IGBB 試験（NG all）を用いた解析を行った。

NG 投与で鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE が認められた 7 例中 6 例の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE の最悪重症度は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-19）。NG 投与の 1 例に発現した鼻閉が高度に分類された。本事象は、発現日当日に消失した。

IGBB 試験では、TEAE の発現日及び消失日のデータのみを収集した。このため、消失までの時間は、1 日を最短とした日数で評価した。

NG 投与の 7 例に認められた 7 件の鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE はすべて 1 日以内に消失した（表 2.7.4.7-23）。

2.7.4.2.1.2.6.2 その他の注目すべき有害事象

成人被験者と同様、グルカゴン注射剤を投与した患者で報告されている事象に関連する悪心及び嘔吐（胃腸障害）、浮動性めまい（神経系障害）及び過敏症関連事象、並びに小児被験者での発現割合が高かった頭痛（神経系障害）をその他の注目すべき TEAE として評価した。

集団全体での観点が、これらの事象の質的な評価において重要であると考えられることから、補助的な安全性解析として IGBB 試験（NG all）のデータセットを用いた解析を行った。

＜胃腸障害＞

悪心及び嘔吐

NG 投与と CG 投与の悪心の発現割合は同様であった［NG 投与：11 例（30.6%）、CG 投与：8 例（33.3%）］。悪心はすべて軽度又は中等度であり、19 件中 16 件（84%）が 1 日以内に消失した。

また、NG 投与と CG 投与の嘔吐の発現割合は同様であった［NG 投与：14 例（38.9%）、CG 投与：9 例（37.5%）］。嘔吐はすべて軽度又は中等度であった。CG 投与での 1 件を除き、すべて 1～2 日で消失した。

＜神経系障害＞

頭痛

NG 投与の 12 例（33.3%）に 13 件、CG 投与の 3 例（12.5%）に 3 件の頭痛が認められた。各事象の報告語はいずれも「頭痛」であった。NG 投与の 1 件は高度であったが、重篤とは判断されなかった。16 件中 14 件（88%）の事象は 1 日以内に消失し、2 件（NG 投与：1 件、CG 投与：1 件）は 1～2 日で消失した。

浮動性めまい

CG 投与の 1 例（4.2%）に 1 件の浮動性めまいが認められた。本事象は軽度であり、1 日以内に消失した。血圧の変動は、本事象の要因ではないと考えられた。NG 投与では、浮動性めまいの報告はなかった。

＜過敏症関連事象＞

IGBB 試験（NG all）では、NG 投与のくしゃみ 1 件のみが報告された。本事象は、鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE に含まれた（表 2.7.4.7-17）。本事象は、NG の投与経路が鼻腔であることと関連するものであり、本解析の目的となる過敏症関連事象ではないと考えられた。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

完了した成人及び小児被験者を対象とした 12 試験において、申請のためのデータカットオフまでに得られた以下の注目すべき事象が発現した被験者の叙述を示す。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 中止に至った有害事象

本剤の臨床開発段階で注目すべき事象が発現した 16 例、及び各被験者の注目すべき事象に関する叙述を記載した項を示した一覧を表 2.7.4.7-24 に示す。

2.7.4.2.3　鼻及び鼻以外のスコア質問票（IGBJ 試験、IGBI 試験、IGBC 試験及び IGBB 試験）

本項には、成人被験者を対象とした検証試験である IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験、並びに小児被験者を対象とした IGBB 試験（NG all）の鼻及び鼻以外のスコア質問票の結果を示す。

鼻及び鼻以外のスコア質問票（Simons et al. 2003; Kim et al. 2006）は、4 つの鼻症状［鼻水がでる、鼻づまり（鼻孔の詰まり）、鼻のかゆみ、くしゃみ］及び 5 つの鼻以外の症状［目のかゆみ、涙目、目の赤み（充血）、耳のかゆみ、喉のかゆみ］の発現及び重症度の情報を収集し、該当試験で自発報告された TEAE の結果を補完した。

被験者が各症状を 4 段階のスケールで評価し、治験薬投与前、投与後約 15、30、60 及び 90～120 分（IGBI 試験、IGBC 試験及び IGBB 試験では 90 分、IGBJ 試験では 120 分）の評価結果を収集した。

試験期間中の各症状のスコア化には以下のスケールを用いた。

0＝なし（症状はまったくない）。

1＝軽度の症状のみある。楽に我慢することができる。
2＝中等度の症状がある。煩わしいが我慢できる。
3＝高度の症状がある。我慢するのが困難で活動の妨げとなる。

症状の総スコアは、9 つの症状の合計スコアとして算出した。総スコアの最小値は 0、最大値は 27 となる。

ベースライン（各投与期の治験薬投与前に評価した症状スコア）の総スコア及び投与後の各評価時点（投与後 15、30、60 及び 90/120 分）の記述統計量を治験薬ごとに要約した。また、投与後の各症状の最悪重症度がベースラインより悪化した被験者、及び最終評価時点の各症状の重症度がベースラインより悪化した被験者の例数及び割合を要約した。

2.7.4.2.3.1　鼻及び鼻以外の症状の重症度の変化

成人被験者を対象とした IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験、並びに小児被験者を対象とした IGBB 試験における、鼻及び鼻以外の症状の重症度のベースラインからの変化は第 2.7.4.7.2.5 項に示す。

成人被験者を対象とした試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

投与後の各症状の最悪重症度がベースラインより悪化した被験者の割合は、IGBJ 試験では低く、IGBI 試験及び IGBC 試験の間で同様であった（表 2.7.4.2-3）。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験において、ベースラインの重症度が高度以外であり、投与後のいずれかの評価時点で高度となった症状で、発現割合が高かった症状（いずれかの試験で発現割合 2%以上）は、涙目（IGBJ 試験 1.4%、IGBI 試験 10.0%、IGBC 試験 8.4%）、鼻づまり（鼻孔の詰まり）（IGBJ 試験 0%、IGBI 試験 5.7%、IGBC 試験 7.2%）、鼻のかゆみ（IGBJ 試験 0%、IGBI 試験 4.3%、IGBC 試験 2.4%）及び目のかゆみ（IGBJ 試験 0%、IGBI 試験 2.9%、IGBC 試験 2.4%）であった（表 2.7.4.7-26、表 2.7.4.7-28 及び表 2.7.4.7-30）。

NG 投与及び CG 投与の症状の総スコア（範囲 0～27）の平均値は、いずれの試験でもすべての評価時点で 4 未満と低かった（表 2.7.4.7-25、表 2.7.4.7-27 及び表 2.7.4.7-29）。いずれの試験でも NG 投与の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、投与後 90 分（IGBI 試験及び IGBC 試験）又は 120 分時点（IGBJ 試験）では、ほぼベースラインの重症度まで改善した。

表 2.7.4.2-3 投与後の鼻及び鼻以外の症状の最悪重症度がベースラインより悪化した被験者数及び割合（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

Symptom		Study IGBJ NG 3 mg (N=71) n (%)	Study IGBI NG 3 mg (N=70) n (%)	Study IGBC NG 3 mg (N=83) n (%)
鼻水がでる	Runny Nose	5 (7.0)	26 (37.1)	27 (32.5)
鼻づまり（鼻孔の詰まり）	Nasal Congestion	8 (11.3)	27 (38.6)	38 (45.8)
鼻のかゆみ	Nasal Itching	3 (4.2)	34 (48.6)	26 (31.3)
くしゃみ	Sneezing	0	17 (24.3)	13 (15.7)
涙目	Watery Eyes	15 (21.1)	44 (62.9)	46 (55.4)
目のかゆみ	Itchy Eyes	1 (1.4)	14 (20.0)	19 (22.9)
目の赤み（充血）	Redness of Eyes	3 (4.2)	15 (21.4)	23 (27.7)
耳のかゆみ	Itching of Ears	0	2 (2.9)	3 (3.6)
喉のかゆみ	Itching of Throat	0	9 (12.9)	10 (12.0)

Abbreviations: N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; NG = nasal glucagon.
Sources: 表 2.7.4.7-26、表 2.7.4.7-28 及び表 2.7.4.7-30

補助的な安全性解析に用いた外国人成人安全性解析の併合集団における鼻及び鼻以外の症状の各評価時点の総スコア及び重症度カテゴリーの変化の結果をそれぞれ表 2.7.4.7-31 及び表 2.7.4.7-32 に示す。

NG 投与（NG all）及び CG 投与の症状の総スコア（範囲 0～27）の平均値は、すべての評価時点で 4 未満と低かった（図 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-31）。外国人成人安全性解析の併合集団における NG 投与の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、最終評価時点（投与後 1.5～4 時間）では、ほぼベースラインの重症度まで改善した。

小児被験者を対象とした試験［IGBB 試験（NG all）］

NG 投与後の各症状の最悪重症度がベースラインより悪化した被験者数及び割合を表 2.7.4.2-4 に示す。NG 投与後に症状の重症度が悪化した被験者の割合は、9 つのすべての症状で 10%以上であった。

2 例以上の被験者で、ベースラインの重症度が高度以外であり、NG 投与後のいずれかの評価時点で高度となった症状は涙目［3 例（8.3%）］のみであった。また、鼻づまり（鼻孔の詰まり）、鼻のかゆみ、くしゃみ及び目のかゆみについては、各 1 例の症状が NG 投与後に高度となった。

表 2.7.4.2-4 投与後の鼻及び鼻以外の症状の最悪重症度がベースラインより悪化した被験者数及び割合（IGBB 試験）

		NG_all (N = 36) n (%)	
	Symptom	**Any Increase in Symptom Severity**	**Shifting to Severe at Any Time**
鼻水がでる	Runny Nose	12 (33.3)	0
鼻づまり（鼻孔の詰まり）	Nasal Congestion	18 (50.0)	1 (2.8)
鼻のかゆみ	Nasal Itching	11 (30.6)	1 (2.8)
くしゃみ	Sneezing	8 (22.2)	1 (2.8)
涙目	Watery Eyes	19 (52.8)	3 (8.3)
目のかゆみ	Itchy Eyes	11 (30.6)	1 (2.8)
目の赤み（充血）	Redness of Eyes	10 (27.8)	0
耳のかゆみ	Itching of Ears	4 (11.1)	0
喉のかゆみ	Itching of Throat	4 (11.1)	0

Abbreviations: N = number of patients studies; n = number of patients in specified category; NG = nasal glucagon.
Source: 表 2.7.4.7-34

NG 投与の各用量及び CG 投与の症状の総スコア（範囲 0～27）の平均値は、すべての評価時点で 4 未満と低かった（図 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4.7-33）。NG 投与の小児被験者の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、投与後 90 分時点では、ほぼベースラインの重症度まで改善した。

2.7.4.2.4 実臨床下試験での低血糖エピソードの質問票及び鼻のスコア質問票

実臨床下での試験（B001 試験及び B002 試験）では、自発報告の TEAE の収集は行わず、症状の収集を行うため、低血糖エピソードの質問票（介護者による回答）及び鼻のスコア質問票（被験者による回答）（Simons et al. 2003; Kim et al. 2006）を使用した。

鼻のスコア質問票は、本剤の他の試験で使用した鼻及び鼻以外のスコア質問票と同様の内容を含むものであった。しかし、実臨床下での試験では、ベースライン（NG 投与前）の症状データは収集されず、NG 投与後、1 時点（低血糖イベントから回復後 2 時間以内）のみのデータ収集を行った。

B002 試験において、低血糖エピソードの質問票により収集した症状は、悪心、嘔吐、鼻刺激感、頭痛、及びその他であった。B001 試験では、低血糖エピソードの質問票の整備を行い、鼻刺激感を鼻不快感に変更し、涙目を追加した。

成人被験者を対象とした実臨床下での試験（B002 試験）

1 回以上の NG 投与を行った被験者のうち、低血糖エピソードの質問票及び鼻のスコア質問票により 1 件以上の症状を報告した被験者は、それぞれ 85.1%及び 82.8%であった。

87 例中 67 例（77.0%）から低血糖エピソードの質問票による鼻刺激感の症状の報告があった。鼻刺激感の 14 件は高度であり、36 件は 1 時間を超えて症状が持続した。頭痛は 87 例中 45 例

（51.7%）から報告があり、14 件は高度で、30 件は 1 時間を超えて症状が持続した。悪心は 87 例中 20 例（23.0%）から報告があり、2 件は高度で、11 件は 1 時間を超えて症状が持続した。嘔吐は 87 例中 8 例（9.2%）から報告があり、2 件は高度で、1 件は 1 時間を超えて症状が持続した（第 5.3.5.2.1 項、Table B002.11.1）。

鼻のスコア質問票の各症状は、いずれも 10%以上の被験者から症状の報告があった。報告割合の高かった症状は、鼻水がでる［55/87 例（63.2%）、高度 4 件］、涙目［47/87 例（54.0%）、高度 4 件］、鼻のかゆみ［45/87 例（51.7%）、高度 10 件］、鼻づまり（鼻孔の詰まり）［33/87 例（37.9%）、高度 1 件］、くしゃみ［27/87 例（31.0%）、高度 4 件］、目のかゆみ［23/87 例（26.4%）、高度 4 件］、目の赤み（充血）［19/87 例（21.8%）、高度 1 件］、喉のかゆみ［12/87 例（13.8%）、高度 0 件］及び耳のかゆみ［9/87 例（10.3%）、高度 3 件］であった（第 5.3.5.2.1 項、Table B002.11.3）。

小児被験者を対象とした実臨床下での試験（B001 試験）

1 回以上の NG 投与を行った被験者のうち、低血糖エピソードの質問票及び鼻のスコア質問票により 1 件以上の症状を報告した被験者は、いずれも 90.9%であった。

22 例中 19 例（86.4%）から低血糖エピソードの質問票による鼻不快感の症状の報告があった。鼻不快感の 6 件は高度であり、9 件は 1 時間を超えて症状が持続した。涙目は 22 例中 18 例（81.8%）から報告があり、3 件は高度で、3 件は 1 時間を超えて症状が持続した。頭痛は 14 例中 22 例（63.6%）から報告があり、4 件は高度で、7 件は 1 時間を超えて症状が持続した。悪心は 22 例中 6 例（27.3%）から報告があり、高度の症状はなく、2 件は 1 時間を超えて症状が持続した。嘔吐は 22 例中 1 例（4.5%）から報告があり、高度の症状及び 1 時間を超えて持続する症状はなかった（第 5.3.5.2.2 項、Table B001.11.1）。

10%以上の被験者から報告のあった鼻のスコア質問票の症状は、涙目［17/22 例（77.3%）、高度 3 件］、鼻水がでる［15/22 例（68.2%）、高度 1 件］、鼻づまり（鼻孔の詰まり）［12/22 例（54.5%）、高度 1 件］、くしゃみ［11/22 例（50.0%）、高度 0 件］、目の赤み（充血）［8/22 例（36.4%）、高度 3 件］、鼻のかゆみ［7/22 例（31.8%）、高度 0 件］及び目のかゆみ［4/22 例（18.2%）、高度 1 件］であった（第 5.3.5.2.2 項、Table B001.11.3）。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

グルカゴン治療については、すでに長期にわたる臨床使用経験があり、血漿中グルコース濃度の上昇を除いて、グルカゴン投与の臨床検査値に対する臨床的に問題となるような影響はほとんどないと考えられる（[ノボ ノルディスク 2016]; [ILS 2016]; [富士製薬工業 2015]）。また、本剤の臨床試験は、いずれも低血糖時の救急処置での頓用使用を想定した試験デザインを採用したため、臨床検査値評価のためのデータは限られている。

外国人成人安全性解析の併合集団でのベースラインからの臨床検査値の変動を治験薬（NG all 及び CG）ごとに要約した（表 2.7.4.7-35）。なお、表 2.7.4.7-35 では血液学的検査値のみの結果を示した。

成人被験者を対象とした IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験、小児被験者を対象とした IGBB 試験では、各投与期の臨床検査値の測定はベースラインのみで実施し、いずれの試験でも臨床的に重要と考えられる基準範囲外の値は認められなかった（第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項、第 5.3.5.1.3 項、第 5.3.5.1.4 項）。実臨床下での試験（B001 試験及び B002 試験）では臨床検査値の測定を実施しなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見

本剤の臨床試験は、いずれも低血糖時の救急処置での頓用使用を想定した試験デザインを採用したため、各臨床試験で収集したバイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）は限られている。外国で実施した IGBI 試験、IGBC 試験及び IGBB 試験では、スクリーニング時、低血糖誘導開始前、及び投与後約 45 分のバイタルサインのデータを記録した。日本で実施した IGBJ 試験では、スクリーニング時、低血糖誘導開始前、各治験薬投与前、及び投与後約 0.25～4 時間のバイタルサインのデータを記録した。ベースラインは、各投与の来院時の各治験薬投与前の測定値とした。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験（主要な安全性解析データセット）、外国人成人安全性解析の併合集団（補助的な安全性解析データセット）、並びに IGBB 試験（NG 3 mg：主要な安全性解析データセット、NG all：補助的な安全性解析データセット）の各データセットでの、投与ごとの治験薬投与後のバイタルサインの高値又は低値を要約した。

治験薬投与後のバイタルサインの高値又は低値の基準値（上限又は下限）、並びに高値又は低値の判定のための事前に規定したバイタルサインの変化量の基準値（下限）を表 2.7.4.4-1 に示す。

表 2.7.4.4-1 成人及び小児被験者の投与後の血圧及び脈拍数又は心拍数の高値又は低値の基準値

Age (years)	Abnormality	Systolic BP, mm Hg	Diastolic BP, mm Hg	Pulse/HR bpm
2-4	Low	≤75 and decrease ≥20	≤40 and decrease ≥10	<60 and decrease ≥15
	High	≥116 and increase ≥20	≥76 and increase ≥10	>160 and increase ≥15
5-9	Low	≤80 and decrease ≥20	≤45 and decrease ≥10	<60 and decrease ≥15
	High	≥122 and increase ≥20	≥78 and increase ≥10	>150 and increase ≥15
10-11	Low	≤85 and decrease ≥20	≤50 and decrease ≥10	<60 and decrease ≥15
	High	≥126 and increase ≥20	≥82 and increase ≥10	>140 and increase ≥15
12-14	Low	≤90 and decrease ≥20	≤50 and decrease ≥10	<50 and decrease ≥15
	High	≥136 and increase ≥20	≥86 and increase ≥10	>120 and increase ≥15
≥15	Low	≤90 and decrease ≥20	≤50 and decrease ≥10	<50 and decrease ≥15
	High	≥140 and increase ≥20	≥90 and increase ≥10	>100 and increase ≥15

Abbreviations: BP = blood pressure; bpm = beats per minute; HR = heart rate.

2.7.4.4.1.1 成人被験者を対象とした試験（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験における、表 2.7.4.4-1 の基準値に基づく治験薬投与後のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の高値及び低値への変動の要約を表 2.7.4.4-2 に示す。

IGBJ 試験では、治験薬投与後に収縮期血圧が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与では 4 例（7.1%）（最大値 211 mmHg）、CG 投与では 2 例（4.0%）（最大値 168 mmHg）であった。また、治験薬投与後に拡張期血圧が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与では 5 例（7.4%）（最大値 110 mmHg）、CG 投与では 1 例（1.5%）（最大値 99 mmHg）であった。治験薬投与後に脈拍数が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与では 1 例（1.4%）（最大値 102 bpm）、CG 投与では 0 例であった。

IGBI 試験では、治験薬投与後に収縮期血圧が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与では 5 例（8.8%）（最大値 166 mmHg）、CG 投与では 2 例（3.3%）（最大値 158 mmHg）であった。ま

た、治験薬投与後に拡張期血圧が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与では 6 例（10.0%）（最大値 109 mmHg）、CG 投与では 6 例（9.5%）（最大値 102 mmHg）であり、両治験薬で拡張期血圧が高値となった被験者の割合は同様であった。一方、治験薬投与後に脈拍数が高値となった被験者は認められなかった。

IGBC 試験では、治験薬投与後に収縮期血圧が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与では 4 例（5.6%）（最大値 176 mmHg）及び CG 投与では 1 例（1.3%）（最大値 142 mmHg）であった。治験薬投与後に拡張期血圧が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与では 5 例（6.2%）（最大値 100 mmHg）、CG 投与では 0 例であった。治験薬投与後に脈拍数が高値となった被験者は、NG 3 mg 投与で認められず、CG 投与では 1 例（1.3%）（最大値 116 bpm）であった。

表 2.7.4.4-2 治験薬投与後のバイタルサインの高値又は低値への変動
（IGBJ 試験、IGBI 試験、IGBC 試験、成人検証試験の併合集団）

			IGBJ		IGBI		IGBC		All	
Vital Sign Measurement (unit)	Abnormality	Treatment	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	High	IMG 1 mg	65	1 (1.5)	63	6 (9.5)	75	0 (0.0)	203	7 (3.4)
		NG 3 mg	68	5 (7.4)	60	6 (10.0)	81	5 (6.2)	209	16 (7.7)
	Low	IMG 1 mg	70	2 (2.9)	69	0 (0.0)	81	1 (1.2)	220	3 (1.4)
		NG 3 mg	71	3 (4.2)	69	0 (0.0)	81	0 (0.0)	221	3 (1.4)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	High	IMG 1 mg	50	2 (4.0)	60	2 (3.3)	75	1 (1.3)	185	5 (2.7)
		NG 3 mg	56	4 (7.1)	57	5 (8.8)	72	4 (5.6)	185	13 (7.0)
	Low	IMG 1 mg	68	2 (2.9)	69	0 (0.0)	80	0 (0.0)	217	2 (0.9)
		NG 3 mg	69	0 (0.0)	70	0 (0.0)	82	0 (0.0)	221	0 (0.0)
Pulse (beats/min)	High	IMG 1 mg	70	0 (0.0)	69	0 (0.0)	80	1 (1.3)	219	1 (0.5)
		NG 3 mg	71	1 (1.4)	70	0 (0.0)	79	0 (0.0)	220	1 (0.5)
	Low	IMG 1 mg	69	3 (4.3)	68	0 (0.0)	80	2 (2.5)	217	5 (2.3)
		NG 3 mg	69	0 (0.0)	68	0 (0.0)	81	1 (1.2)	218	1 (0.5)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N = number of subjects with a normal (that is, not low at baseline if calculating 'low' and not high at baseline if calculating 'high') baseline and at least one post-baseline result; n =number of patients in the specified category.

Criteria;
Diastolic Blood Pressure (mmHg) High >= 90 and increase >= 10 Low <= 50 and decrease >= 10
Systolic Blood Pressure (mmHg) High >= 140 and increase >= 20 Low <= 90 and decrease >= 20
Pulse (beats/min) High > 100 and increase >= 15 Low < 50 and decrease >= 15

[redacted]

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験における、治験薬投与前（低血糖誘導前）及び投与後の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値を表 2.7.4.4-3 に示す。

IGBJ 試験（投与 30 分後及び 60 分後）では、NG 3 mg 投与後の収縮期血圧の平均値はわずかに上昇し、拡張期血圧の平均値は同様かわずかに低下した。一方、CG 投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は低下した。投与後の脈拍数の平均値は両治験薬ともに投与後わずかに増加した。

IGBI 試験（投与 45 分後）では、NG 3 mg 投与後の収縮期及び拡張期血圧の平均値はわずかに上昇したが、CG 投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はわずかに低下した。投与後の脈拍数の平均値は両治験薬ともに投与後わずかに低下した。

IGBC 試験（投与 45 分後）では、NG 3 mg 投与後に収縮期血圧の平均値がわずかに上昇し、収縮期血圧の平均値がわずかに低下した。CG 投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は低下した。投与後の脈拍数の平均値は両治験薬ともに投与後に低下した。

IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験のすべての投与前後のバイタルサインの要約は、第 5.3.5.1.1 項（Table IGBJ.11.32）、第 5.3.5.1.2 項（Table IGBI.11.10）及び第 5.3.5.1.3 項（Table 14.4-18）に示す。

表 2.7.4.4-3　治験薬投与前（低血糖誘導前）及び投与後のバイタルサインの平均値（IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBC 試験）

Parameter Time Point	Study IGBJ		Study IGBI		Study IGBC	
	CG (N=70)	NG 3 mg (N=71)	CG (N=69)	NG 3 mg (N=70)	CG (N=81)	NG 3 mg (N=82)
SBP (mmHg), mean ± SD						
Predose	122.4 ± 17.8	121.5 ±17.6	129.5 ± 9.9	129.7 ± 13.6	121.9 ± 12.4	121.2 ± 15.7
30 min	117.8 ± 14.8	125.4 ± 19.7	NA	NA	NA	NA
45 min	NA	NA	126.5 ±13.3	133.4 ± 13.6	115.5 ± 12.6	122.0 ± 15.4
60 min	117.4 ± 15.2	123.2 ± 20.1	NA	NA	NA	NA
DBP (mmHg), mean ± SD						
Predose	74.6 ± 10.0	72.8 ± 10.0	78.2 ± 7.8	78.0 ± 9.2	73.9 ± 9.2	73.5 ± 9.3
30 min	69.7 ± 8.8	72.5 ± 11.0	NA	NA	NA	NA
45 min	NA	NA	76.0 ± 10.2	81.0 ± 10.6	67.4 ± 8.6	72.9 ± 9.4
60 min	70.7 ± 10.1	71.8 ± 11.7	NA	NA	NA	NA
Pulse (bpm), mean ± SD						
Predose	62.9 ± 9.9	62.6 ± 10.5	67.4 ± 11.3	67.7 ± 10.0	74.3 ± 12.8	73.5 ± 13.9
30 min	66.5 ± 10.4	68.7 ± 10.7	NA	NA	NA	NA
45 min	NA	NA	65.5 ± 11.2	65.8 ± 10.7	69.3 ± 11.1	70.1 ± 11.0
60 min	66.3 ± 10.3	66.7 ± 10.6	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: bpm = beats per minute; CG = control glucagon (intramuscular glucagon); CSR = clinical study report; DBP = diastolic blood pressure; min = minutes; N = total number of patients; NA = not applicable; NG = nasal glucagon; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation.

Sources: IGBJ CSR, Table IGBJ.11.32, IGBC CSR, Table 14.4-18;

主要な安全性解析データセットの結果を補完する外国人成人安全性解析の併合集団による解析結果は以下の付録表に示す。

表 2.7.4.7-36	評価時点を問わない治験薬投与後のバイタルサインの高値又は低値の要約（外国人成人安全性解析の併合集団）
表 2.7.4.7-37	ベースライン及び投与後の最大値によるバイタルサインの高値又は低値の変動（外国人成人安全性解析の併合集団）
表 2.7.4.7-38	ベースライン及び投与後の最低値によるバイタルサインの高値又は低値の変動（外国人成人安全性解析の併合集団）
表 2.7.4.7-39	バイタルサインがベースラインの基準範囲内から投与後に高値又は低値に変動した被験者の一覧（外国人成人安全性解析の併合集団）

成人被験者におけるその他の注目すべき所見

本剤の臨床試験において、1 例（IGBG 試験）が血圧上昇及び心拍数増加により試験を中止した（第 2.7.4.7.2.4.1 項）。本被験者は、NG 投与前にも血圧上昇及び心拍数増加がみられていた。これらのパラメータは、NG 6 mg 投与後に基準範囲内に低下した。その後、約 1 週間ごとに 3 回来院したが、いずれもコントロール不良の血圧上昇及び心拍数増加により NG 投与が実施できなかった。このため、治験担当医師の判断により本被験者の試験を中止した。治験依頼者は、本被験者の試験中止と NG 投与との因果関係はないと判断した。

2.7.4.4.1.2 小児被験者を対象とした試験（IGBB 試験）

IGBB 試験における評価時点を問わない治験薬投与後のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の高値又は低値の要約を表 2.7.4.7-40 に示す。

NG 3 mg 投与後に収縮期血圧が高値となった被験者は認められず、拡張期血圧が高値となった被験者が 1 例（2.9%）（最大値 95 mmHg）認められた。NG 3 mg 投与後に脈拍数が高値となった被験者は認められなかった。一方、CG 投与後に収縮期血圧、拡張期血圧又は脈拍数が高値となった被験者は認められなかった。

小児の主要な安全性解析データセットである IGBB 試験（NG 3 mg）の結果を補完する IGBB 試験（NG all）による解析結果は以下の付録表に示す。

表 2.7.4.7-40	評価時点を問わない治験薬投与後のバイタルサインの高値又は低値の要約（IGBB 試験）
表 2.7.4.7-41	ベースライン及び投与後の最大値によるバイタルサインの高値又は低値の変動［IGBB 試験（NG all）］
表 2.7.4.7-42	投与ごとのベースライン及び投与後の最低値によるバイタルサインの高値又は低値の変動［IGBB 試験（NG all）］
表 2.7.4.7-43	バイタルサインがベースラインの基準範囲内から投与後に高値又は低値に変動した被験者の一覧［IGBB 試験（NG all）］

小児被験者におけるその他の注目すべき所見

IGBB 試験の NG 2 mg 投与後の 1 例に TEAE として頻脈が発現した。本被験者は■歳男性であり、NG 2 mg 投与の約 2.5 時間後に脈拍数 151 bpm（年齢の基準範囲上限 150 bpm）の頻脈となった。被験者は臥位となり、脈拍数は低下した。被験者のベースライン及び投与後 45 分の脈拍数

は、それぞれ 79 bpm 及び 81 bpm であった。バイタルサインが基準範囲内となり、本被験者は退院した。本事象は、治験担当医師により治験薬及び治験手順との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.4.4.2　心電図

IGBJ 試験では、臨床的に問題となる心電図所見の異常は認められなかった。また、NG 3 mg 投与後と CG（IMG 1 mg）投与後の心電図パラメータの平均変化量に臨床的に重要な差は認められなかった（図 2.7.4.7-3、第 5.3.5.1.1 項）。

外国人成人安全性解析の併合集団による解析結果は、IGBJ 試験の結果を支持するものであった（表 2.7.4.7-44 及び表 2.7.4.7-45）。

なお、成人被験者を対象とした検証試験である IGBI 試験及び IGBC 試験、小児被験者を対象とした IGBB 試験、並びに実臨床下での試験（B001 試験及び B002 試験）では、投与後の心電図測定を実施していないため、心電図に関する解析は実施していない。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　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での安全性を検討するため、成人検証試験の併合集団、外国人成人安全性解析の併合集団、IGBJ 試験、IGBI 試験及び IGBB 試験（NG all）のデータセットを用いて、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、T2D）の部分集団で TEAE の発現割合を比較した。その結果、検討した内因性要因に関して、部分集団間で TEAE の種類、発現割合に一定の傾向は認められなかった。検討した部分集団で安全性プロファイルに臨床的に重要な差が生じることはないと考えられた。

2.7.4.5.1.1　性別

成人検証試験の併合集団では、NG 投与（男性 126 例、女性 98 例）の TEAE の発現割合は女性の方が高かった（男性 28.6%、女性 59.2%）。特に胃腸障害（男性 13.5%、女性 41.8%）、神経系障害（男性 8.7%、女性 18.4%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（男性 7.9%、女性 15.3%）の発現割合は女性の方が高かった。CG 投与（男性 125 例、女性 96 例）でも TEAE の発現割合は男性に比べて、女性の方が高く（男性 27.2%、女性 53.1%）、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（表 2.7.4.7-47 及び表 2.7.4.7-48）。グルカゴンの経鼻投与による安全性上のリスクの増大は認められなかった。

補助的な安全性解析データセットである外国人成人安全性解析の併合集団の結果も示す（表 2.7.4.7-46）。外国人成人安全性解析の併合集団では、NG 投与の男性（131 例）及び女性（103 例）における TEAE の発現割合に差は認められなかった（それぞれ 81.7%及び 83.5%）。眼障害の発現割合（男性 63.4%、女性 44.7%）は女性の方が低く、胃腸障害（男性 20.6%、女性 48.5%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（男性 11.5%、女性 22.3%）の発現割合は女性の方が高かった。男性に比べて、女性の胃腸障害及び一般・全身障害および投与部位の状態の発現割合が高い傾向は CG 投与でも同様であった。

成人検証試験の併合集団及び外国人成人安全性解析の併合集団で、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が増大することはなかった。

2.7.4.5.1.2 人種

共に市販用製剤を用い、同様の試験デザインで実施した日本人成人T1D及びT2D患者を対象とした第III相検証試験IGBJ試験と、外国人成人T1D患者を対象とした第I相検証試験IGBI試験で、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2.7.4.2.1.1項、第2.7.4.2.3項、第2.7.4.4.1.1項）。

なお、IGBJ試験での日本人成人被験者におけるNG 3 mg投与でのグルカゴン曝露量が、IGBI試験での外国人成人被験者と比較して高いことが示されたが（第2.7.2項）、上記の通り日本人成人被験者と外国人成人被験者での安全性プロファイルに大きな差はなかった。また、IGBJ試験では、グルカゴン曝露量とTEAEの重症度に明確な関連は認められず（第2.7.2.3.1.4項）、外国人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NG 2 mg、3 mg及び6 mg投与の併合データでも同様の結果が得られた（第2.7.2.3.2項）。さらに、低血糖治療以外の目的で1 mg以上のグルカゴンを筋肉内投与又は静脈内投与したときの安全性に関する報告（浦江 et al. 1998; Graf et al. 1999; Yuen et al. 2013）から、高い曝露量で認められた有害事象は悪心や嘔吐などの胃腸障害、頭痛や浮動性めまいなどの神経系障害、及び血糖上昇後のリバウンドによる血糖低下の随伴症状で、安全性に関する新たな所見は認められず、安全性プロファイルに違いはなかった。

2.7.4.5.1.3 年齢

<u>高齢者</u>

成人検証試験3試験のうち、65歳以上の被験者が組み入れられたのは、IGBJ試験のみであった。治験薬との因果関係を問わないTEAEを、65歳未満の被験者及び65歳以上の被験者で比較した（表2.7.4.7-49及び表2.7.4.7-50）。IGBJ試験において、NG投与（71例）のうち65歳未満が59例（83.1%）、65歳以上が12例（16.9%）であり、TEAEの発現割合は、それぞれ22.0%及び16.7%であった。65歳以上の被験者のNG投与で報告されたTEAEは2例3件と少なく、その内訳は悪心、嘔吐及び血圧上昇が各1件であった。すべて軽度の事象であった。

外国人成人安全性解析の併合集団においては、NG投与を受けた被験者（234例）のうち、65歳以上の被験者数は4例（1.7%）であった。外国人成人安全性解析の部分集団（65歳未満、65歳以上）におけるCG投与又はNG投与いずれかで発現割合が5%以上であった治験薬との因果関係を問わないTEAEを表2.7.4.7-46に示す。

例数及びTEAE件数が限られるため、65歳以上の部分集団での本剤の安全性に明確な結論を導くことはできないが、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。

小児

小児被験者の安全性評価のため、小児被験者を対象とした IGBB 試験（NG all）の各年齢層の安全性プロファイルの比較、並びに成人検証試験の併合集団の安全性プロファイルとの比較を行った。

IGBB 試験（NG all）では、4 歳以上 8 歳未満（18 例）、8 歳以上 12 歳未満（18 例）、及び 12 歳以上 17 歳未満（12 例）の年齢層において、NG 2 mg 又は 3 mg 投与と CG 投与の TEAE の発現割合には、鼻や眼に関連する事象以外に臨床的に意義のある差はなく、NG 2 mg 及び 3 mg 投与を行った 4 歳以上 8 歳未満、及び 8 歳以上 12 歳未満の年齢層では、NG 2 mg 投与と NG 3 mg 投与で TEAE の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった（4 歳以上 8 歳未満：NG 2 mg 投与 50.0%、NG 3 mg 投与 41.7%、8 歳以上 12 歳未満：NG 2 mg 投与 45.5%、NG 3 mg 投与 50.0%）（第 2.7.6.7.1.5.1 項及び表 2.7.6.7-11）。

また、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（第 2.7.6.7.1.5.1 項）。IGBC 試験で発現割合の高かった TEAE は悪心（21.7%）、頭痛（20.5%）及び嘔吐（15.7%）、IGBB 試験（NG 3 mg）で発現割合の高かった TEAE は悪心（16.7%）、頭痛（25.0%）及び嘔吐（30.6%）であり、NG 3 mg 投与後の TEAE に成人と小児被験者の間でも臨床的に意義のある差は認められなかった（表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2）。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 TEAE 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。

日本人の小児糖尿病患者を対象とした本剤の経鼻投与の試験は実施していないため、日本人の小児糖尿病患者に NG 3 mg 投与をしたときの予想される安全性について、公表情報を用いて考察した。考察には、公表文献による日本人の小児肝型糖原病患者（垂井 et al. 1996）又は成長ホルモン分泌不全の疑いのある患者（新美 et al. 1996）にグルカゴン（体重 1 kg あたり 0.03 mg、最大投与量 1.0 mg）を投与したときの安全性の結果を用いた。20 歳未満の日本人肝型糖原病患者 17 例において、副作用は報告されなかった（垂井 et al. 1996）。成長ホルモン分泌不全の疑いのある 20 歳未満の患者 45 例に対するグルカゴン投与では、プロプラノロールを併用した 5 例中 4 例に嘔気、発汗等の症状が認められ、グルカゴンを単独投与した 40 例においても 9 例で嘔気、嘔吐等の症状が認められたが、いずれも重篤ではなく、また 1 例を除いてすべて一過性のものであった（新美 et al. 1996）。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 CG 投与で報告された安全性プロファイルと同様であった。

なお、日本では、糖尿病治療に関連した低血糖の救急処置としてのグルカゴン注射は海外と比較して広く使用されておらず（Murata et al. 2013）、小児 T1D の有病率も北欧及び北米諸国に比べて低く研究対象になりにくいことから、グルカゴンを日本人小児糖尿病患者に投与したときの安全性情報の報告は限られている。低血糖が認められ、グルカゴン注射剤を自己注射した小児 T1D 患者 6 例では、2 例で注射による疼痛が報告された（兼松 et al. 1995）。グルカゴン注射剤の市販後調査でも、成人及び小児の低血糖時の救急処置の投与は 4282 例中 24 例であり、低血糖時の救急処置の投与で報告された副作用は 3 件（嘔気 2 件、頭痛 1 件）であった（志村 et al. 2009）。

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おける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）。

2.7.4.5.1.4　糖尿病の病型

検証試験 3 試験では、IGBJ 試験でのみ、十分な T2D 患者が組み入れられていることから、糖尿病の病型別の有害事象の評価は IGBJ 試験のデータ及び外国人成人安全性解析の併合集団に基づいて実施した。

1型糖尿病患者

日本人の成人被験者を対象としたIGBJ試験及び外国人成人安全性解析の併合集団のT1D患者でのTEAEの要約を表2.7.4.7-51及び表2.7.4.7-53に示す。

IGBJ試験のNG 3 mg投与のT1D患者（33例）でのTEAEの発現割合は24.2%で、発現割合が高かったTEAE（発現割合 5%以上）は、鼻痛、悪心、血圧上昇であった。外国人成人安全性解析の併合集団のNG 3 mg投与のT1D患者（126例）で発現割合が高かったTEAE（発現割合10%以上）は、悪心、嘔吐、頭痛、鼻／呼吸器／無嗅覚の事象及び眼障害の事象であった。

2型糖尿病患者

日本人の成人被験者を対象としたIGBJ試験及び外国人成人安全性解析の併合集団のT2D患者でのTEAEの要約を表2.7.4.7-52及び表2.7.4.7-54に示す。

IGBJ試験のNG 3 mg投与のT2D患者（38例）でのTEAEの発現割合は18.4%で、発現割合が高かったTEAE（発現割合 5%以上）は、悪心、鼻痛、嘔吐、血圧上昇であった。外国人成人安全性解析の併合集団のNG 3 mg投与のT2D患者（41例）で発現割合が高かったTEAE（発現割合 10%以上）は、悪心、頭痛、鼻／呼吸器／無嗅覚の事象、眼障害の事象及び味覚異常であった。

IGBJ試験及び外国人成人安全性解析の併合集団におけるT1D及びT2D患者の安全性プロファイルは同様であった（第2.5.5.4.1項）。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　感冒及び鼻炎薬

IGBE 試験では、感冒を伴う被験者を対象に、NG 3 mg 投与の薬物動態及び薬力学に対する感冒及び鼻炎薬併用の影響を評価した。IGBE 試験では、感冒症状を伴う状態及び感冒症状が消失した状態でNG 3 mg投与を行ったときの安全性を評価した。また、感冒症状を伴う被験者に鼻炎薬（オキシメタゾリン）を経鼻投与した後にNG 3 mg投与を行ったときの安全性も評価した。

感冒症状を伴う状態での NG 3 mg 投与では、投与した 18 例全例に 99 件の TEAE が認められ、感冒症状が消失した状態（健康な状態）での NG 3 mg 投与では、投与した 17 例中 16 例に 52 件の TEAE が認められた。感冒状態を伴う状態での投与と比較して、健康な状態での投与では、TEAE の発現件数が約 50%減少した。

感冒状態を伴う状態で鼻炎薬を経鼻投与し、2 時間後に NG 3 mg 投与した被験者では、投与した 18 例全例に 101 件の TEAE が認められた。鼻炎薬併用下での投与での TEAE の発現件数は、感冒症状を伴う NG 3 mg 投与のみを行ったときの TEAE の発現件数（18 例、99 件）とほぼ同様であった。また、鼻炎薬と NG 3 mg の併用投与による臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。感冒症状を伴う患者での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。

2.7.4.5.2.2 市販用製剤及び治験用製剤

市販用製剤を用いた製剤ブリッジングを目的とした検証試験である IGBI 試験と治験用製剤を用いた検証試験である IGBC 試験の安全性プロファイルは同様であった（第 2.7.4.2.1.1.2 項）。IGBI 試験及び IGBC 試験と市販用製剤を用いた IGBJ 試験の安全性プロファイルも同様であった（第 2.7.4.2.1.1.2 項）。

なお、市販用製剤を用いた IGBI 試験でのグルカゴン曝露量が、治験用製剤を用いた IGBC 試験と比較して高いことが示されたが（第 2.7.2.3.2 項）、上記の通り市販用製剤と治験用製剤での安全性プロファイルに大きな差はなかった。また、外国人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 NG 2 mg、3 mg 及び 6 mg 投与の併合データでも、グルカゴン曝露量と TEAE の重症度に明確な関連は認められなかった（第 2.7.2.3.2 項）。

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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ドデシルホスホコリン（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 2016]）。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。

2.7.4.5.5　過量投与

グルカゴンを過量投与した場合は、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。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]）。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　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。

2.7.4.6　市販後データ

本剤は、2019 年 3 月現在、いずれの国又は地域においても承認されていない。したがって、市販後データは得られていない。

【参考文献】

[Eli Lilly and Company 2018] Eli Lilly and Company. Glucagon for Injection. USPI. 2018. Available at: http://pi.lilly.com/us/rglucagon-pi.pdf. Accessed Feb 02, 2019.

Graf CJ, Woodworth JR, Seger ME, Holcombe JH, Bowsher RR, Lynch R. Pharmacokinetic and glucodynamic comparisons of recombinant and animal-source glucagon after IV, IM, and SC injection in healthy volunteers. *J Pharm Sci*. 1999;88(10):991-995.

[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 02, 2019.

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.

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.

[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 02, 2019.

[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 02, 2019.

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.

Yuen KC, Biller BM, Katznelson L, Rhoads SA, Gurel MH, Chu O, Corazzini V, Spiller K, Gordon MB, Salvatori R, Cook DM. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspects of two dosing regimens of the glucagon stimulation test in evaluating growth hormone and cortisol secretion in adults. *Pituitary.* 2013;16(2):220-230.

浦江 明憲, 田中 孝典, 小柳 英樹, 石井 静, 稲田 健 一, 入江 伸, 中山 真一. 遺伝子組換え型グルカゴン（GL-G）連続 2 回投与時の安全性と薬物動態の検討. *臨床薬理*. 1998;29(3):507-516.

兼松 幸子, 武居 正郎, 佐藤 真理, 石場 俊太郎, 近本 裕子, 富永 晶子, 相川 博之, 丸山博. グルカゴンによる低血糖の治療－サマーキャンプにおいてー. *小児科診療*. 1995;58(2): 339 -342.

志村木綿子, 眞榮田紀子, 土屋博司, 片倉勉, 新井寿久, 石橋健次. Glucagon（グルカゴン G ノボ注射用 1mg）の臨床評価 -市販後調査成績より-. *薬理と治療*. 2009;37(9): 763-771.

[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 02, 2019.

垂井 清一郎, 岡田 伸太郎, 乾 幸治, 一色 玄, 新宅 治夫, 貴田 嘉一, 戒能 幸一, 和田 義郎, 杉山 幸八郎、大和田 操. 肝型糖原病検査における遺伝子組換えグルカゴン（GL-G）の臨床評価. *基礎と臨床*. 1996; 30(4):749-762.

新美 仁男, 佐藤 浩一, 宮本 茂樹, 今田 進, 上瀧 邦雄, 田中 敏章, 田苗 綾子, 大山 建司, 衣笠昭彦, 木崎 善郎, 長谷川 行洋, 諏訪 城三, 立花 克彦, 安達 昌功. 成長ホルモン分泌機能検査薬としての遺伝子組換えグルカゴン（GL-G）の臨床評価. *小児科臨床*. 1996; 49:982-993.

[ノボ ノルディスク 2016] 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 02, 2019.

バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献.....1

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

(2)　2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3)　2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4)　2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照