バクスミー点鼻粉末剤 3mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　I8R-MC-IGBD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項） 5
2.7.6.1.1　試験成績 7
2.7.6.1.1.1　被験者の内訳 7
2.7.6.1.1.2　被験者背景 7
2.7.6.1.1.3　薬物動態／薬力学 8
2.7.6.1.1.4　安全性 10
2.7.6.1.1.4.1　有害事象 10
2.7.6.1.1.4.2　死亡及びその他重篤な有害事象 14
2.7.6.1.1.4.3　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 14
2.7.6.1.2　結論 14
2.7.6.2　I8R-MC-IGBE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.2 項） 15
2.7.6.2.1　試験成績 17
2.7.6.2.1.1　被験者の内訳 17
2.7.6.2.1.2　被験者背景 17
2.7.6.2.1.3　薬物動態／薬力学 17
2.7.6.2.1.4　安全性 19
2.7.6.2.1.4.1　有害事象 19
2.7.6.2.1.4.2　死亡及びその他重篤な有害事象 24
2.7.6.2.1.4.3　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 24
2.7.6.2.2　結論 24
2.7.6.3　I8R-MC-IGBG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項） 25
2.7.6.3.1　試験成績 27
2.7.6.3.1.1　被験者の内訳 27
2.7.6.3.1.2　被験者背景 28
2.7.6.3.1.3　薬物動態／薬力学 28
2.7.6.3.1.4　免疫原性 30
2.7.6.3.1.5　安全性 32
2.7.6.3.1.5.1　有害事象 32
2.7.6.3.1.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象 37
2.7.6.3.1.5.3　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 37
2.7.6.3.2　結論 38
2.7.6.4　I8R-JE-IGBJ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 39
2.7.6.4.1　試験成績 45
2.7.6.4.1.1　被験者の内訳 45
2.7.6.4.1.2　被験者背景 45
2.7.6.4.1.3　有効性 46
2.7.6.4.1.3.1　治療成功割合 46
2.7.6.4.1.3.2　治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間 50
2.7.6.4.1.3.3　低血糖症状の評価 53
2.7.6.4.1.4　薬物動態 56
2.7.6.4.1.5　薬力学 58
2.7.6.4.1.6　免疫原性 61
2.7.6.4.1.7　安全性 61
2.7.6.4.1.7.1　有害事象 61
2.7.6.4.1.7.2　死亡及びその他重篤な有害事象 64
2.7.6.4.1.7.3　その他の重要な有害事象 64
2.7.6.4.1.7.4　臨床検査値 68
2.7.6.4.1.7.5　バイタルサイン 68

2.7.6.4.1.7.6 心電図 71
2.7.6.4.2 結論 71
2.7.6.5 I8R-MC-IGBI 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 87
2.7.6.5.1 試験成績 92
2.7.6.5.1.1 被験者の内訳 93
2.7.6.5.1.2 被験者背景 93
2.7.6.5.1.3 有効性 93
2.7.6.5.1.3.1 治療成功割合 93
2.7.6.5.1.3.2 治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間 95
2.7.6.5.1.3.3 低血糖症状の評価 97
2.7.6.5.1.4 薬物動態 100
2.7.6.5.1.5 薬力学 101
2.7.6.5.1.6 安全性 103
2.7.6.5.1.6.1 有害事象 103
2.7.6.5.1.6.2 死亡及びその他重篤な有害事象 107
2.7.6.5.1.6.3 その他の重要な有害事象 107
2.7.6.5.1.6.4 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 110
2.7.6.5.2 結論 110
2.7.6.6 I8R-MC-IGBC 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 111
2.7.6.6.1 試験成績 115
2.7.6.6.1.1 被験者の内訳 115
2.7.6.6.1.2 被験者背景 116
2.7.6.6.1.3 有効性 116
2.7.6.6.1.4 薬物動態／薬力学 120
2.7.6.6.1.5 安全性 122
2.7.6.6.1.5.1 有害事象 122
2.7.6.6.1.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 125
2.7.6.6.1.5.3 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 125
2.7.6.6.2 結論 125
2.7.6.7 I8R-MC-IGBB 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項） 126
2.7.6.7.1 試験成績 129
2.7.6.7.1.1 被験者の内訳 129
2.7.6.7.1.2 被験者背景 130
2.7.6.7.1.3 薬物動態／薬力学 130
2.7.6.7.1.4 有効性 136
2.7.6.7.1.5 安全性 136
2.7.6.7.1.5.1 有害事象 136
2.7.6.7.1.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 143
2.7.6.7.1.5.3 臨床検査値、バイタルサイン 143
2.7.6.7.2 結論 143
2.7.6.8 I8R-MC-IGBA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項） 149
2.7.6.8.1 試験成績 151
2.7.6.8.1.1 被験者の内訳 151
2.7.6.8.1.2 被験者背景 152
2.7.6.8.1.3 有効性 152
2.7.6.8.1.4 薬物動態／薬力学 153
2.7.6.8.1.5 安全性 155
2.7.6.8.1.5.1 有害事象 155
2.7.6.8.1.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 160
2.7.6.8.1.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 160
2.7.6.8.2 結論 160
2.7.6.9 I8R-MC-IGBF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項） 161

2.7.6.9.1 試験成績 162
2.7.6.9.1.1 被験者の内訳 163
2.7.6.9.1.2 被験者背景 163
2.7.6.9.1.3 免疫原性 163
2.7.6.9.1.4 安全性 165
2.7.6.9.1.4.1 有害事象 165
2.7.6.9.1.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 170
2.7.6.9.1.4.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 170
2.7.6.9.2 結論 171
2.7.6.10 I8R-MC-B002 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 172
2.7.6.10.1 試験成績 174
2.7.6.10.1.1 被験者の内訳 175
2.7.6.10.1.2 被験者背景 176
2.7.6.10.1.3 有効性 176
2.7.6.10.1.4 安全性 180
2.7.6.10.1.4.1 有害事象／質問票を用いて収集した症状 180
2.7.6.10.1.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 185
2.7.6.10.1.4.3 免疫原性 185
2.7.6.10.2 結論 187
2.7.6.11 I8R-MC-B001 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.2 項） 192
2.7.6.11.1 試験成績 194
2.7.6.11.1.1 被験者の内訳 194
2.7.6.11.1.2 被験者背景 195
2.7.6.11.1.3 有効性 196
2.7.6.11.1.4 安全性 199
2.7.6.11.1.4.1 有害事象／質問票を用いて収集した症状 199
2.7.6.11.1.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象 204
2.7.6.11.2 結論 204

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	被験薬（製剤の種類）投与量	被験者数（完了/無作為化）	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
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	第 5.3.4.1.1 項	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン市販製剤皮下投与の安全性、忍容性、PK 及び PD の評価	単施設、無作為化、単回投与、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験	LY900018（点鼻粉末剤）：0.5、1 及び 2 mg グルカゴン（遺伝子組換え）（注射剤）：1 mg	NG 0.5 mg：15 NG 1 mg：14 NG 2 mg：16 SCG 1 mg：15 （13/16）	健康成人	完了 完全な報告書
外国 第 I 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBE	第 5.3.4.1.2 項	LY900018 経鼻投与の安全性の評価 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁の有無が PK 及び PD に与える影響の評価 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有するとき、鼻炎薬の併用が PK 及び PD に与える影響の評価	単施設、単回投与、非盲検、2 期試験及び単施設、単回投与、非盲検、並行群間比較試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg 鼻炎薬（オキシメタゾリン）	NG 3 mg（感冒あり）：18 NG 3 mg（感冒なし）：17 NG 3 mg（鼻炎薬併用）：18 （35/36）	感冒を有する成人（糖尿病でない）	完了 完全な報告書
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	第 5.3.4.2.1 項	LY900018 経鼻投与の PK、PD、安全性、忍容性及び免疫原性の評価	単施設、無作為化、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg 及び 6 mg	NG 3 mg：27 NG 6 mg（3 mg x 2 回、同じ鼻腔に 15 分間隔で 2 回）：28 NG 6 mg（3 mg x 2 回、異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回）：25 NG 6 mg（3 mg x 2 回、異なる鼻腔に 1 分以内に各 1 回）：29 （25/32）	成人 T1D 患者及び T2D 患者	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	被験薬（製剤の種類）投与量	被験者数（完了/無作為化）	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
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	第 5.3.5.1.1 項	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、PK 及び PD の評価	多施設共同、無作為化、非盲検、2 期、2 投与順、クロスオーバー試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg グルカゴン（遺伝子組換え）（注射剤）：1 mg	NG 3 mg：71 IMG 1 mg：70 （69/75）	日本人成人 T1D 患者及び T2D 患者	完了 完全な報告書
外国 第 I 相試験 （評価）	I8R-MC-IGBI	第 5.3.5.1.2 項	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、PK 及び PD の評価	多施設共同、無作為化、非盲検、2 期、2 投与順、クロスオーバー試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg グルカゴン（遺伝子組換え）（注射剤）：1 mg	NG 3 mg：70 IMG 1 mg：69 （69/70）	成人 T1D 患者	完了 完全な報告書
外国 第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBC	第 5.3.5.1.3 項	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の有効性、安全性、PK 及び PD の評価	多施設共同、無作為化、非盲検、2 期、2 投与順、クロスオーバー試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg グルカゴン（遺伝子組換え）（注射剤）：1 mg	NG 3 mg：83 IMG 1 mg：82 （82/83）	成人 T1D 患者及び T2D 患者	完了 完全な報告書
外国 第 III 相試験 （評価）	I8R-MC-IGBB	第 5.3.5.1.4 項	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン筋肉内投与の PK、PD、安全性及び忍容性の評価	多施設共同、無作為化、部分的盲検、部分的クロスオーバー試験	LY900018（点鼻粉末剤）：2 mg 及び 3 mg グルカゴン（遺伝子組換え）（注射剤）：0.5 mg 及び 1 mg	NG 2 mg：23 NG 3 mg：36 IMG 0.5/1 mg：24 （47/48）	小児及び青年 T1D 患者	完了 完全な報告書
外国 第 II 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBA	第 5.3 5 1 5 項	LY900018 経鼻投与及びグルカゴン皮下投与の安全性、有効性、PK 及び PD の評価	単施設、無作為化、単回投与、3 期、3 投与順、クロスオーバー試験	LY900018（点鼻粉末剤）：1、2 及び 3 mg グルカゴン（遺伝子組換え）（注射剤）：1 mg	NG 1 mg：12 NG 2 mg：18 NG 3 mg：8 SCG 1 mg：18 （18/18）	成人 T1D 患者	完了 完全な報告書
外国 第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-IGBF	第 5.3.5.1.6 項	LY900018 経鼻投与又はグルカゴン筋肉内投与の免疫原性、安全性及び忍容性の評価	単施設、無作為化、並行群間比較試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg グルカゴン（遺伝子組換え）（注射剤）：1 mg	NG 3 mg：49 IMG 1 mg：26 （73/75）	成人 T1D 患者及び T2D 患者	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン	被験薬（製剤の種類）投与量	被験者数（完了/組入れ）	対象被験者	試験の進行状況 報告書の種類
非対照試験								
外国 第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-B002	第 5.3.5.2.1 項	実臨床下での LY900018 経鼻投与の有効性の評価 LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさの評価 LY900018 経鼻投与の免疫原性の評価	多施設共同、単一群、非盲検試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg	NG 3 mg：87 （101/129）	成人 T1D 患者	完了 完全な報告書
外国 第 III 相試験 （参考）	I8R-MC-B001	第 5.3.5.2.2 項	実臨床下での LY900018 経鼻投与の有効性の評価 LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさの評価	多施設共同、単一群、非盲検試験	LY900018（点鼻粉末剤）：3 mg	NG 3 mg：22 （12/26）	小児及び青年 T1D 患者	完了 完全な報告書

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

2.7.6.1 I8R-MC-IGBD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項）

標題

健康成人 16 例を対象として 3 用量のグルカゴン点鼻粉末剤及びグルカゴン皮下注を空腹時投与する単施設、無作為化、4 期、4 投与順、薬物動態／薬力学、クロスオーバー、第 I 相試験

実施医療機関数及び実施国

1 施設（カナダ）

試験実施期間

2011 年 10 月[redacted]日～2011 年 11 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：健康成人を対象として、LY900018 経鼻投与時及び市販のグルカゴン製剤皮下投与時の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：健康成人に LY900018 を経鼻投与及び市販のグルカゴン製剤を皮下投与したときの薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び薬力学（pharmacodynamics、PD）を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康成人男性及び女性を対象とした単施設、無作為化、単回投与、4 期、4 投与順、クロスオーバー試験であり、各被験者には以下の 4 種類の治験薬が投与された（表 2.7.6.1-1）。各 Period の間は 7 日間空けた。

Treatment 1：LY900018 0.5 mg（NG 0.5 mg）、経鼻投与
Treatment 2：LY900018 1 mg（NG 1 mg）、経鼻投与
Treatment 3：LY900018 2 mg（NG 2 mg）、経鼻投与
Treatment 4：グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg（SCG 1 mg）、皮下投与

表 2.7.6.1-1 治験薬の投与順（IGBD 試験）

	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Sequence 1 (n=4)	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 4
Sequence 2 (n=4)	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 4	Treatment 1
Sequence 3 (n=4)	Treatment 3	Treatment 4	Treatment 1	Treatment 2
Sequence 4 (n=4)	Treatment 4	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3

Abbreviations: n=number of subjects.

被験者数

計画：16 例

無作為化：16 例

完了：13 例

主な選択基準

年齢が 18～55 歳、体格指数（Body Mass Index、BMI）が 20.0～28.0 kg/m2 の健康な男性及び女性

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 0.5 mg、点鼻粉末剤

LY900018 1 mg、点鼻粉末剤

LY900018 2 mg、点鼻粉末剤

参照薬

グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg、注射剤（Glucagon for Injection、Lilly）

投与方法

被験者は一晩絶食後、治験薬の単回投与を受けた。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中グルカゴン濃度：Ligand binding enzyme-linked immunoassay（ELISA）法

＜安全性＞

有害事象、身体所見、鼻所見、前鼻鏡検査、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票

解析方法

＜薬物動態＞

血清中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を要約した。

2.7.6.1.1 試験成績

主要な結果を以下に示す。なお、Locemia Solutions ULC 社が収集したデータを用い、Eli Lilly and Company が事前に定められた解析計画に基づいて再解析した結果も示す。

2.7.6.1.1.1 被験者の内訳

男性及び女性の健康成人 16 例が組み入れられ、13 例が試験を完了した。被験者 3 例が試験を中止した。

試験の中止：1 例

Period 4 の治験薬投与前に実施した薬物スクリーニングで陽性であったため、1 例が試験を中止した。

被験者の意思（有害事象）：1 例（第 2.7.6.1.1.4.2 項）

Period 2 の治験薬投与（SCG 1 mg 投与 ）の後に有害事象が発現し、被験者の意思で 1 例が試験を中止した。

治験担当医師の判断：1 例

Period 4 の治験薬投与前に安全性上の理由（低ヘモグロビン値）から治験担当医師の判断で 1 例が試験を中止した。

治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者 16 例を PK 及び PD の解析対象とした。1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 16 例を安全性解析対象とした。

2.7.6.1.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-2 被験者背景（IGBD 試験）

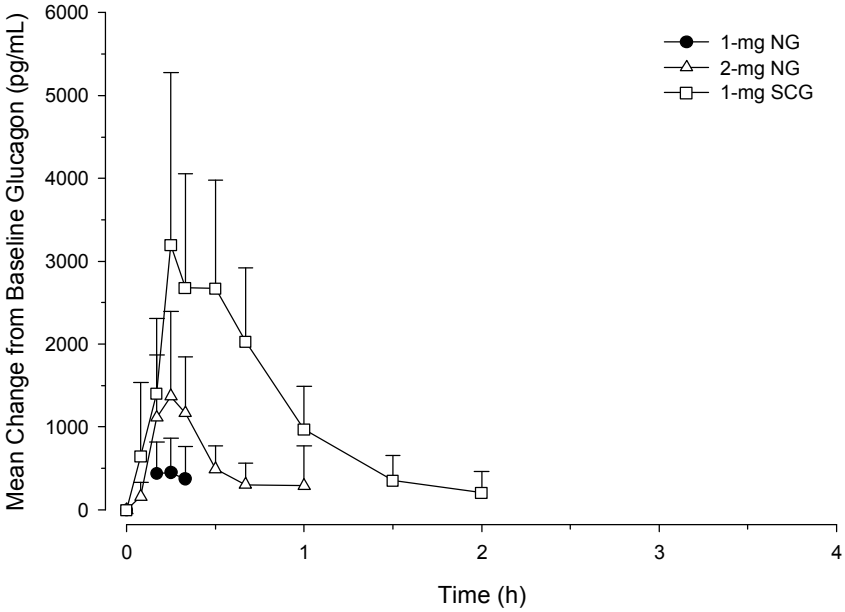
		All subjects N=16
Age (years)	Mean (SD)	33 (9)
Gender	Male, n (%)	10 (62.5)
	Female, n (%)	6 (37.5)
Race	Black or African American, n (%)	1 (6.3)
	White, n (%)	14 (87.5)
	Multiple, n (%)	1 (6.3)
Weight (kg)	Mean (SD)	71.2 (8.5)
Height (cm)	Mean (SD)	171.0 (9.8)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.33 (2.16)

Abbreviations: BMI=body mass index; N/n=number of subjects; SD=standard deviation.

2.7.6.1.1.3　薬物動態／薬力学

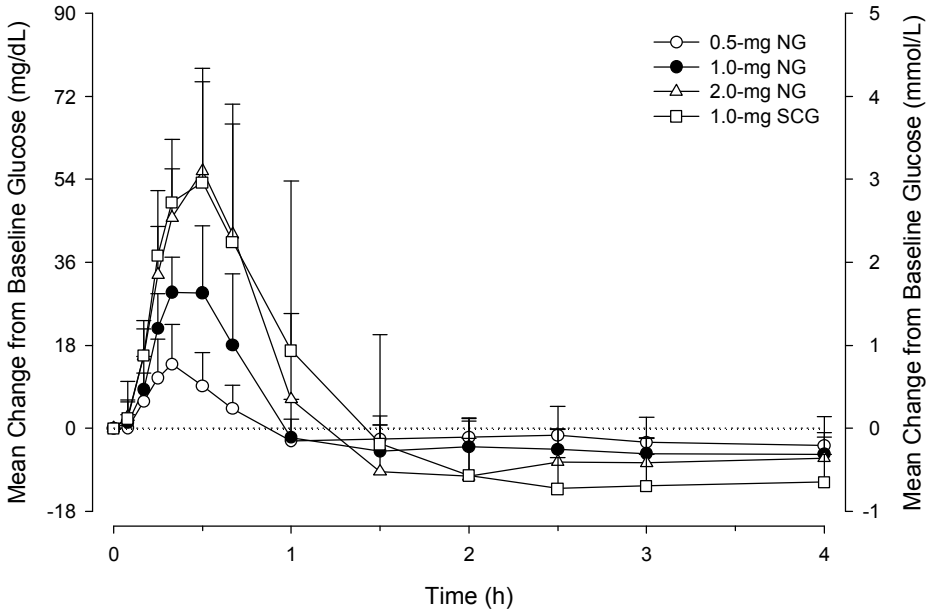
血清中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.1-1 に、血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.1-2 に示す。また、ベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータ及びグルコースの PD パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。

NG 1 mg 投与及び NG 2 mg 投与のグルカゴン曝露量は、SCG 1 mg 投与と比べて低いものの、明確な血漿中グルコース濃度の変動がみられた。NG 2 mg 投与の血漿中グルコース濃度変化量の推移は、SCG 1 mg 投与と同様であった。



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon; SD = standard deviation.
Note: No substantial levels of glucagon were detected following administration of the 0.5 mg NG dose.

図 2.7.6.1-1　健康成人に LY900018 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg 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の変化量の推移（IGBD 試験、算術平均値+SD）



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

図 2.7.6.1-2　健康成人に LY900018 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg 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の変化量の推移（IGBD 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.1-3　薬物動態及び薬力学パラメータ（IGBD 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)**
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 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 blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed 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 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.

2.7.6.1.1.4　安全性

2.7.6.1.1.4.1　有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の安全性解析対象例で投与期間に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.1-4 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.1-5 に示す。

NG 0.5 mg 投与、NG 1 mg 投与及び NG 2 mg 投与で報告された TEAE は、NG 0.5 mg 投与（15 例）で 5 例 6 件、NG 1 mg 投与（14 例）で 8 例 22 件、NG 2 mg 投与（16 例）で 12 例 25 件であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、NG 0.5 mg 投与で 2 例 2 件、NG 1 mg 投与で 5 例 10 件、NG 2 mg 投与で 10 例 20 件であった。

NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg 投与でよくみられた TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、鼻閉、鼻漏、鼻そう痒症であった。NG 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg 投与でよくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、鼻閉及び鼻漏であった。SCG 1 mg 投与（15 例）における TEAE は、9 例で 28 件報告され、そのうち治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、9 例 24 件であった。SCG 1 mg 投与でよくみられた TEAE（発現割合が 20%以上）は、注射部位反応、悪心及び嘔吐であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合が 20%以上）は、注射部位反応、悪心及び嘔吐であった。

本試験で報告された TEAE の重症度は、軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.1-4 TEAE の要約（IGBD 試験）

Treatment	Subjects with TEAE, n [%] (all causalities)	Number of TEAE and severity (all causalities)		Subjects with TEAE, n [%] (drug-related)	Number of TEAE and severity (drug-related)	
SCG 1 mg (N = 15)	9 [60.0%]	Mild	25	9 [60.0%]	Mild	21
		Moderate	3		Moderate	3
		Severe	0		Severe	0
		Total	28		Total	24
NG 0.5 mg (N = 15)	5 [33.3%]	Mild	6	2 [13.3%]	Mild	2
		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	6		Total	2
NG 1 mg (N = 14)	8 [57.1%]	Mild	19	5 [35.7%]	Mild	9
		Moderate	3		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	22		Total	10
NG 2 mg (N = 16)	12 [75.0%]	Mild	18	10 [62.5%]	Mild	13
		Moderate	7		Moderate	7
		Severe	0		Severe	0
		Total	25		Total	20

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.

Abbreviations: SCG = subcutaneous glucagon; NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Definite', 'Probable', 'Possible'.

表 2.7.6.1-5　TEAE の発現例数及び割合（IGBD 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		SCG 1 mg (N=15)	NG 0.5 mg (N=15)	NG 1 mg (N=14)	NG 2 mg (N=16)	SCG 1 mg (N=15)	NG 0.5 mg (N=15)	NG 1 mg (N=14)	NG 2 mg (N=16)
有害事象発現例数（%）		9 (60.0)	5 (33.3)	8 (57.1)	12 (75.0)	9 (60.0)	2 (13.3)	5 (35.7)	10 (62.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (6.7)	2 (13.3)	6 (42.9)	8 (50.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (28.6)	8 (50.0)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (21.4)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (7.1)	4 (25.0)
鼻漏	Rhinorrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (28.6)	4 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	4 (25.0)
鼻そう痒症	Nasal pruritus	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (21.4)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (14.3)	3 (18.8)
鼻出血	Epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	Sneezing	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	Throat irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	3 (18.8)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (12.5)
眼充血	Ocular hyperaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)
眼そう痒症	Eye pruritus	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (12.5)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
流涙増加	Lacrimation increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (6.3)
眼刺激	Eye irritation	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	3 (20.0)	2 (13.3)	4 (28.6)	3 (18.8)	3 (20.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (6.3)
傾眠	Somnolence	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (14.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (6.3)
頭痛	Headache	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (6.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	Dizziness	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	7 (46.7)	2 (13.3)	1 (7.1)	1 (6.3)	5 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		SCG 1 mg (N=15)	NG 0.5 mg (N=15)	NG 1 mg (N=14)	NG 2 mg (N=16)	SCG 1 mg (N=15)	NG 0.5 mg (N=15)	NG 1 mg (N=14)	NG 2 mg (N=16)
血管穿刺部位内出血	Vessel puncture site bruise	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	Asthenia	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	Feeling cold	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	Injection site swelling	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位反応	Vessel puncture site reaction	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	Injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
落ち着きのなさ	Restlessness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: SCG = subcutaneous glucagon; NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Definite', 'Probable', 'Possible'.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

2.7.6.1.1.4.2　　死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

TEAE を報告した被験者 1 例が被験者の意思で試験を中止した。この被験者で報告された TEAE は、Period 2 の治験薬（SCG 1 mg）投与後の重症度が軽度の腹痛、眼刺激、眼そう痒症及び悪心であり、いずれも治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。この 4 件の TEAE が試験中止の理由となったと考えられる。

2.7.6.1.1.4.3　　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

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

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

2.7.6.1.2　　結論

本試験の結果、LY900018 経鼻投与の忍容性は、概して良好であった。

LY900018　2 mg を経鼻投与したときの血糖上昇作用は、市販のグルカゴン 1 mg 注射剤皮下投与時と同様であったが、LY900018 経鼻投与のグルカゴン曝露量は市販のグルカゴン注射剤皮下投与と比べて顕著に低かった。

2.7.6.2　I8R-MC-IGBE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.2 項）

標題

新規グルカゴン製剤の薬物動態及び薬力学に与える感冒及び鼻炎薬併用の影響を検討する第 I 相試験

実施医療機関数及び実施国

単施設（カナダ）

試験実施期間

2013 年 3 月[redacted]日～2013 年 4 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

男性及び女性被験者を対象として、LY900018　3 mg 経鼻投与時の安全性を検討する。また、以下の条件で LY900018 を経鼻投与したときの薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び薬力学（pharmacodynamics、PD）を比較する。

1. 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁の有無
2. 感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁に対する鼻炎薬併用の有無

試験デザイン

本試験は、感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する男性及び女性を対象とした単施設、単回投与、非盲検、2 期試験（Cohort 1）、及び単施設、単回投与、非盲検、並行群間比較試験（Cohort 1 及び Cohort 2）であり、被験者は以下の条件下で LY900018　3 mg の経鼻投与（NG 3 mg 投与）を受けた（表 2.7.6.2-1）。

Cohort 1：感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態（Period 1）、感冒症状が消失した状態（Period 2）
Cohort 2：感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態で鼻炎薬を併用（Period 1）

Cohort 1 の Period 1 では、感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態の被験者に治験薬を経鼻投与し、Period 2 では感冒症状が消失して 2 日以上経過した後、被験者に治験薬を経鼻投与した。Period 1 と Period 2 の間は 7 日間以上空けた。

Cohort 2 の Period 1 では、感冒に伴う鼻閉及び／又は鼻汁を有する状態で被験者にオキシメタゾリン塩酸塩を含有する市販の鼻炎薬（Dristan® Long Lasting Nasal Mist 0.05%）を経鼻投与し、その 2 時間後に治験薬を経鼻投与した。

表 2.7.6.2-1　治験薬の投与順（IGBE 試験）

Subject Cohort	Period 1	Period 2
Cohort 1 (N=18)	NG 3 mg / Common cold	NG 3 mg / No cold symptom
Cohort 2 (N=18)	NG 3 mg + Decongestant / Common cold	-

Abbreviations: NG = nasal glucagon; N = number of subjects.

被験者数

計画：36 例

無作為化：36 例（Cohort 1：18 例、Cohort 2：18 例）

完了：35 例

主な選択基準

年齢が 18 歳～50 歳、体格指数（Body Mass Index、BMI）が 18.5～<30.0 kg/m^2、感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有する男性及び女性

感冒に伴う症状は、8-item Jackson cold scale で確認した。鼻汁、鼻閉、くしゃみ、咳嗽、倦怠感、咽頭痛、発熱／悪寒、頭痛の 8 項目について、0～3（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で判定し、鼻汁及び／又は鼻閉については 2 又は 3 の判定であり、他に少なくとも一つの感冒症状を有することとした。感冒症状が消失した状態は、8-item Jackson cold scale の判定でスコアが 0 であることとした。

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

投与方法

被験者は一晩絶食後、治験薬の単回投与を受けた。

評価項目

＜生体試料分析＞

血漿中グルカゴン濃度：Radioimmunoassay（RIA）法

＜安全性＞

有害事象、身体所見、鼻所見、前鼻鏡検査、臨床検査値、血糖値、バイタルサイン、12 誘導心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票

解析方法

＜薬物動態＞

血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を要約した。

2.7.6.2.1 試験成績

主要な結果を以下に示す。なお、Locemia Solutions ULC 社が収集したデータを用い、Eli Lilly and Company が事前に定められた解析計画に基づいて再解析した結果も示す。

2.7.6.2.1.1 被験者の内訳

36 例の被験者（Cohort 1：18 例、Cohort 2：18 例）が組み入れられ、35 例（Cohort 1：17 例、Cohort 2：18 例）が試験を完了した。Cohort 1 に組み入れられた被験者 1 例が、2 回目の治験薬投与前に被験者の意思で試験を中止した。

治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者 36 例を PK 及び PD の解析対象とした。

1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 36 例を安全性解析対象とした。

2.7.6.2.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2 被験者背景（IGBE 試験）

		Cohort 1 N=18	**Cohort 2 N=18**
Age (years)	Mean (SD)	32 (9)	29 (8)
Gender	Male, n (%)	9 (50.0)	8 (44.4)
	Female, n (%)	9 (50.0)	10 (55.6)
Race	Black or African American, n (%)	2 (11.1)	3 (16.7)
	White, n (%)	16 (88.9)	14 (77.8)
	Multiple, n (%)	0	1 (5.6)
Weight (kg)	Mean (SD)	69.7 (9.3)	68.5 (14.1)
Height (cm)	Mean (SD)	170.8 (7.5)	169.9 (10.3)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	23.86 (2.67)	23.58 (3.47)

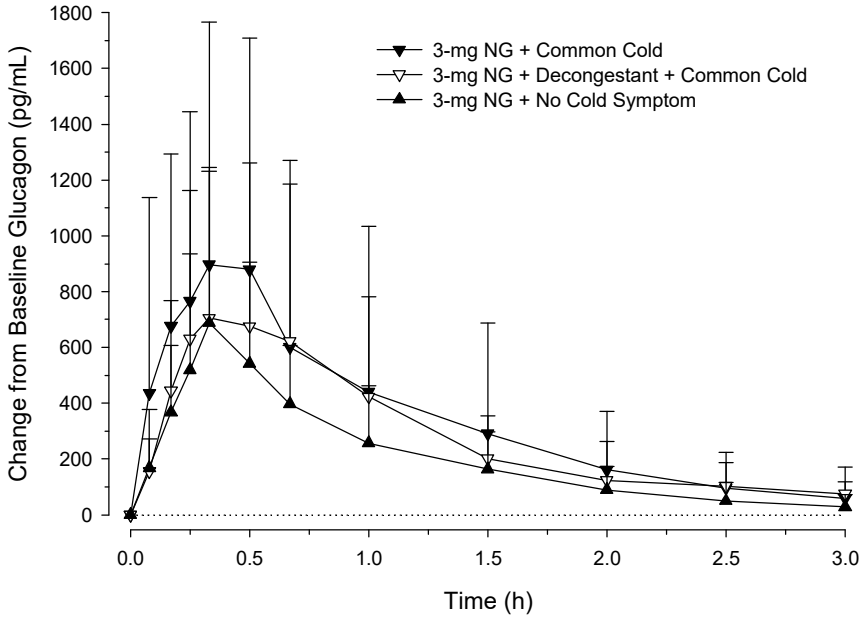
Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.2.1.3 薬物動態／薬力学

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を図 2.7.6.2-1 に、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を図 2.7.6.2-2 に示す。また、ベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータ及びグルコースの PD パラメータを表 2.7.6.2-3 に示す。

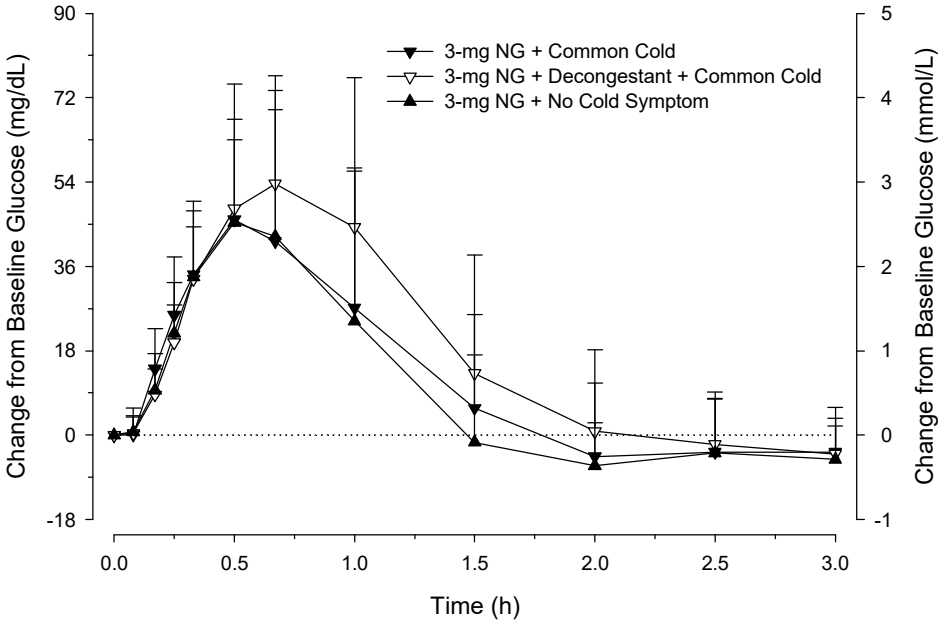
鼻炎薬非併用の感冒被験者におけるグルカゴンの曝露量〔0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-t_{last})］及び最高血漿中濃度（C_{max}）〕は、鼻炎薬併用の感冒被験者及び感冒症状が消失した被験者と比べ高値を示したが、その差は大きくなかった。

検討したいずれの条件下でも、NG 3 mg 投与 5 分後からグルコース濃度が上昇する被験者がみられた。グルコース濃度が上昇し始める時間は、感冒症状の有無及び鼻炎薬併用で大きく変わらなかった。NG 3 mg 投与後 3 時間までの血漿中グルコース濃度変化量の推移に鼻炎薬非併用の感冒被験者、鼻炎薬併用の感冒被験者及び感冒が消失した被験者で顕著な違いはなかった。



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.2-1　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の変化量の推移（IGBE 試験、算術平均値+SD）



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.2-2　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の変化量の推移（IGBE 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.2-3 薬物動態及び薬力学パラメータ（IGBE 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 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 concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG = blood glucose; BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed 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 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}.

2.7.6.2.1.4 安全性

2.7.6.2.1.4.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の安全性解析対象例で投与期間に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.2-4 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-5 に示す。

NG 3 mg 投与で報告された TEAE は、感冒被験者（18 例）で 18 例 99 件、感冒症状が消失した被験者（17 例）で 16 例 52 件、鼻炎薬併用の感冒被験者（18 例）で 18 例 101 件であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、感冒被験者で 18 例 96 件、感冒症状が消失した被験者で 15 例 51 件、鼻炎薬併用の感冒被験者で 18 例 100 件であった。

よくみられた TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、流涙増加、眼充血、眼そう痒症、鼻漏、鼻閉、鼻部不快感、くしゃみ、鼻そう痒症、浮動性めまい、頭痛、傾眠、悪心及び嘔吐であった。

よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、流涙増加、眼充血、眼そう痒症、鼻漏、鼻閉、鼻部不快感、くしゃみ、鼻そう痒症、浮動性めまい、頭痛、傾眠、悪心及び嘔吐であった。

TEAE の重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 5 例に 7 件［鼻漏 3 件（いずれも感冒被験者）、悪心 2 件（いずれも鼻炎薬併用の感冒被験者）、鼻閉 1 件（感冒被験者）、流涙増加 1 件（鼻炎薬併用の感冒被験者）］報告された。これらの TEAE はすべて、治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。

表 2.7.6.2-4　TEAE の要約（IGBE 試験）

Treatment	Subjects with TEAE, n [%] (all causalities)	Number of TEAE and severity (all causalities)		Subjects with TEAE, n [%] (drug-related)	Number of TEAE and severity (drug- related)	
NG 3mg/ Common cold (N = 18)	18 [100%]	Mild	54	18 [100%]	Mild	52
		Moderate	41		Moderate	40
		Severe	4		Severe	4
		Total	99		Total	96
NG 3mg/ No cold symptoms (N = 17)	16 [94.1%]	Mild	51	15 [88.2%]	Mild	50
		Moderate	1		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	52		Total	51
NG 3 mg + Decongestant / Common cold (N = 18)	18 [100%]	Mild	57	18 [100%]	Mild	56
		Moderate	41		Moderate	41
		Severe	3		Severe	3
		Total	101		Total	100

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.

Abbreviations: NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.

表 2.7.6.2-5　TEAE の発現例数及び割合（IGBE 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		NG 3 mg/ Common cold (N=18)	NG 3 mg/ No cold symptoms (N=17)	NG 3 mg + Decongestant / Common cold (N=18)	NG 3 mg/ Common cold (N=18)	NG 3 mg/ No cold symptoms (N=17)	NG 3 mg + Decongestant / Common cold (N=18)
有害事象発現例数（%）		18 (100.0)	16 (94.1)	18 (100.0)	18 (100.0)	15 (88.2)	18 (100.0)
眼障害	Eye disorders	13 (72.2)	10 (58.8)	15 (83.3)	13 (72.2)	10 (58.8)	15 (83.3)
流涙増加	Lacrimation increased	12 (66.7)	7 (41.2)	12 (66.7)	12 (66.7)	7 (41.2)	12 (66.7)
眼充血	Ocular hyperaemia	7 (38.9)	7 (41.2)	7 (38.9)	7 (38.9)	7 (41.2)	7 (38.9)
眼痛	Eye pain	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (11.1)
眼そう痒症	Eye pruritus	4 (22.2)	0 (0.0)	5 (27.8)	4 (22.2)	0 (0.0)	5 (27.8)
眼部腫脹	Eye swelling	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
眼部不快感	Ocular discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
霧視	Vision blurred	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (83.3)	10 (58.8)	17 (94.4)	15 (83.3)	10 (58.8)	17 (94.4)
鼻漏	Rhinorrhoea	10 (55.6)	5 (29.4)	14 (77.8)	10 (55.6)	5 (29.4)	14 (77.8)
鼻閉	Nasal congestion	4 (22.2)	3 (17.6)	4 (22.2)	3 (16.7)	3 (17.6)	4 (22.2)
鼻部不快感	Nasal discomfort	5 (27.8)	3 (17.6)	4 (22.2)	5 (27.8)	3 (17.6)	4 (22.2)
くしゃみ	Sneezing	5 (27.8)	3 (17.6)	3 (16.7)	5 (27.8)	3 (17.6)	3 (16.7)
鼻そう痒症	Nasal pruritus	9 (50.0)	2 (11.8)	11 (61.1)	9 (50.0)	2 (11.8)	11 (61.1)
鼻出血	Epistaxis	1 (5.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.9)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	Throat irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
神経系障害	Nervous system disorders	12 (66.7)	9 (52.9)	11 (61.1)	12 (66.7)	9 (52.9)	11 (61.1)
浮動性めまい	Dizziness	4 (22.2)	5 (29.4)	4 (22.2)	4 (22.2)	5 (29.4)	4 (22.2)
頭痛	Headache	4 (22.2)	3 (17.6)	5 (27.8)	4 (22.2)	3 (17.6)	5 (27.8)
傾眠	Somnolence	6 (33.3)	3 (17.6)	1 (5.6)	6 (33.3)	3 (17.6)	1 (5.6)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		NG 3 mg/ Common cold (N=18)	NG 3 mg/ No cold symptoms (N=17)	NG 3 mg + Decongestant / Common cold (N=18)	NG 3 mg/ Common cold (N=18)	NG 3 mg/ No cold symptoms (N=17)	NG 3 mg + Decongestant / Common cold (N=18)
灼熱感	Burning sensation	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
味覚異常	Dysgeusia	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (11.1)
振戦	Tremor	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
注意力障害	Disturbance in attention	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	Paraesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
嗅覚錯誤	Parosmia	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	8 (44.4)	2 (11.8)	7 (38.9)	8 (44.4)	2 (11.8)	7 (38.9)
悪心	Nausea	8 (44.4)	2 (11.8)	7 (38.9)	8 (44.4)	2 (11.8)	7 (38.9)
腹痛	Abdominal pain	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
下痢	Diarrhoea	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
嘔吐	Vomiting	1 (5.6)	0 (0.0)	5 (27.8)	1 (5.6)	0 (0.0)	5 (27.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	5 (27.8)	2 (11.8)	4 (22.2)	5 (27.8)	2 (11.8)	4 (22.2)
投与部位反応	Administration site reaction	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
熱感	Feeling hot	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
無力症	Asthenia	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.6)
悪寒	Chills	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	Discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
顔面痛	Facial pain	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
冷感	Feeling cold	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	2 (11.8)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	Blood glucose decreased	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		NG 3 mg/ Common cold (N=18)	NG 3 mg/ No cold symptoms (N=17)	NG 3 mg + Decongestant / Common cold (N=18)	NG 3 mg/ Common cold (N=18)	NG 3 mg/ No cold symptoms (N=17)	NG 3 mg + Decongestant / Common cold (N=18)
白血球数増加	White blood cell count increased	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
好中球数増加	Neutrophil count increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
処置合併症	Procedural complication	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与に伴う反応	Administration related reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	Palpitations	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
耳そう痒症	Ear pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	Confusional state	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己誘発性嘔吐	Self-induced vomiting	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	Rash	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	Hot flush	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

2.7.6.2.1.4.2　　死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。また、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.1.4.3　　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

＜臨床検査値＞

本試験中、2 例の被験者（Cohort 1：1 例、Cohort 2：1 例）で臨床的に意味のある臨床検査値の変化が認められ、有害事象として報告された。

Cohort 1 の被験者 1 例で認められた臨床検査値異常

Period 2 で白血球数増加及び好中球数増加が認められ、有害事象（白血球数増加）として報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。

Cohort 2 の被験者 1 例で認められた臨床検査値異常

Period 1 で好中球数増加が認められ、有害事象（好中球数増加）として報告された。治験薬との因果関係はないと判断された。

＜バイタルサイン、心電図＞

本試験中、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.2.2　　結論

本試験の結果、LY900018 3 mg 経鼻投与の忍容性は、概して良好であった。LY900018 3 mg を経鼻投与したときの薬物動態及び薬力学に感冒症状及び鼻炎薬併用の影響はみられなかった。

2.7.6.3 I8R-MC-IGBG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項）

標題

成人 1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者を対象とした LY900018 3 mg を単回又は複数回経鼻投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する単施設、無作為化、4 期試験

実施医療機関数及び実施国

1 施設（カナダ）

試験実施期間

2015 年 1 月[redacted]日～2015 年 4 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：成人 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者又は 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus、T2D）患者を対象として、LY900018 3 mg の複数回経鼻投与が薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び薬力学（pharmacodynamics、PD）に与える影響を検討する。

副次目的：成人 T1D 患者又は T2D 患者に LY900018 3 mg を複数回経鼻投与したときの安全性、忍容性及び免疫原性を検討する。

試験デザイン

本試験は、T1D 患者又は T2D 患者を対象とした単施設、無作為化、4 期、4 投与順、複数回投与試験であり（表 2.7.6.3-1）、被験者は以下の 4 種類の方法で治験薬の投与を受けた。各 Period の間は 7 日間空けた。

Treatment 1：LY900018 3 mg（NG 3 mg）、単回経鼻投与
Treatment 2：LY900018 3 mg × 2 回（NG 6 mg）、同じ鼻腔に 15 分間隔で 2 回経鼻投与
Treatment 3：LY900018 3 mg × 2 回（NG 6 mg）、異なる鼻腔に 15 分間隔で各 1 回経鼻投与
Treatment 4：LY900018 3 mg × 2 回（NG 6 mg）、異なる鼻腔に 1 分以内に各 1 回経鼻投与

表 2.7.6.3-1 治験薬の投与順（IGBG 試験）

	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Sequence 1 (n=8)	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 4
Sequence 2 (n=8)	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 4	Treatment 1
Sequence 3 (n=8)	Treatment 3	Treatment 4	Treatment 1	Treatment 2
Sequence 4 (n=8)	Treatment 4	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3

Abbreviations: n = number of subjects.

被験者数

計画：32 例（T1D 患者 20 例以上、T2D 患者 5 例以上）

無作為化：32 例（T1D 患者 23 例、T2D 患者 9 例）

完了：25 例（T1D 患者 17 例、T2D 患者 8 例）

主な選択基準

年齢が 18 歳～70 歳、体格指数（Body Mass Index、BMI）が 18.5～<35.0 kg/m^2、T1D 又は T2D で 1 年以上のインスリン治療歴を有する男性及び女性

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

投与方法

被験者は、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 時間後に治験薬の投与を受けた。

評価項目

＜生体試料分析＞

血漿中グルカゴン濃度：Radioimmunoassay（RIA）法

＜抗グルカゴン抗体＞

血清中抗グルカゴン抗体：affinity capture elution （ACE）ligand binding assay 法

血清中グルカゴン中和抗体：cell-based neutralizing assay 法

＜安全性＞

有害事象、身体所見、鼻所見、前鼻鏡検査、臨床検査値、血糖値、バイタルサイン、12 誘導心電図

解析方法

＜薬物動態＞

血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの PD パラメータを算出した。

＜免疫原性＞

免疫原性陽性の例数及び割合を要約した。

治験薬投与後の抗グルカゴン抗体（treatment-emergent anti-drug antibody、TE-ADA）陽性例：ベースライン時の試料で抗グルカゴン抗体（anti-drug antibody、ADA）が検出された被験者のうち、治験薬投与後の試料の抗体価がベースラインと比較して 4 倍以上の上昇を認めた被験者とした。ベースライン時に ADA が陰性であった被験者では、治験薬投与後の試料の抗体価が 1:40（最小希釈倍率の 2 倍）以上となった被験者とした。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を要約した。

2.7.6.3.1　試験成績

主要な結果を以下に示す。なお、Locemia Solutions ULC 社が収集したデータを用い、Eli Lilly and Company が事前に定められた解析計画に基づいて再解析した結果も示す。免疫原性については、Eli Lilly and Company が開発した測定法を用いて再検討した結果を示す。

2.7.6.3.1.1　被験者の内訳

32 例の男性及び女性 T1D 患者又は T2D 患者が無作為化され（T1D 患者 23 例、T2D 患者 9 例）、25 例が試験を完了した（T1D 患者 17 例、T2D 患者 8 例）。7 例の被験者が試験を中止した。

被験者の意思：4 例

Sequence 2 の被験者 2 例が 2 回目の治験薬投与前に被験者の意思で試験を中止した。

Sequence 3 の被験者 1 例が 2 回目の治験薬投与前に被験者の意思で試験を中止した。

Sequence 4 の被験者 1 例が 4 回目の治験薬投与前に被験者の意思で試験を中止した。

被験者の意思（有害事象）：2 例（第 2.7.6.3.1.5.2 項）

Sequence 2 の被験者 1 例が 3 回目の治験薬投与［NG 6 mg 投与（Treatment 4）］の後に有害事象を報告し、4 回目の治験薬投与前に被験者の意思で試験を中止した。

Sequence 3 の被験者 1 例が 3 回目の治験薬投与［NG 3 mg 投与（Treatment 1）］の後に有害事象を報告し、4 回目の治験薬投与前に被験者の意思で試験を中止した。

治験担当医師の判断：1 例

Sequence 4 の被験者 1 例が 2 回目の治験薬投与前に血圧の上昇及び脈拍数の増加がみられたため、治験担当医師の判断で試験を中止した。

治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者 32 例を PK 及び PD の解析対象とした。

1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 32 例を免疫原性及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.3.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2 被験者背景（IGBG 試験）

		All subjects N=32
Age (years)	Mean (SD)	39 (12)
Gender	Male, n (%)	21 (65.6)
	Female, n (%)	11 (34.4)
Race	Asian, n (%)	2 (6.3)
	Black or African American, n (%)	2 (6.3)
	White, n (%)	28 (87.5)
Weight (kg)	Mean (SD)	74.7 (13.9)
Height (cm)	Mean (SD)	169.3 (7.3)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.96 (3.89)

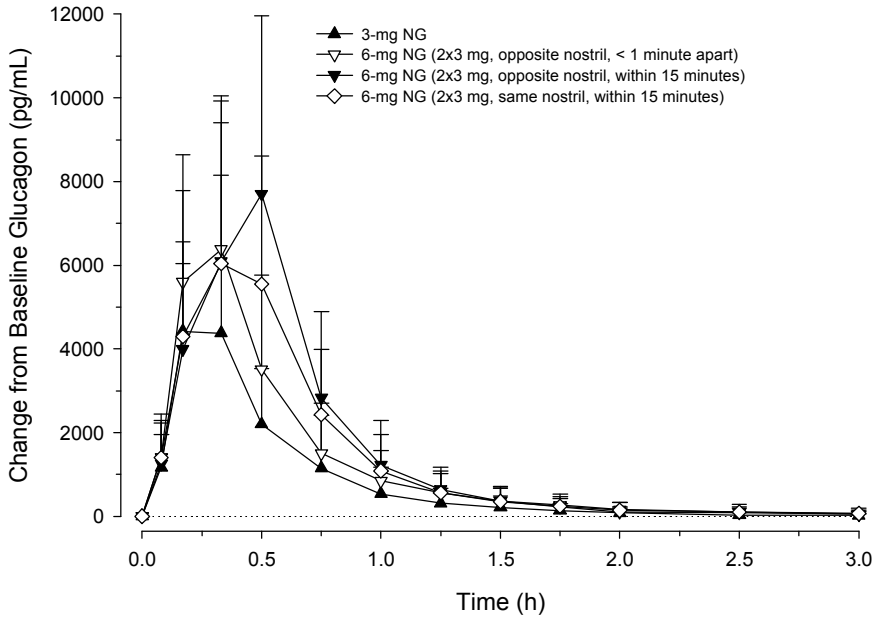
Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation.

2.7.6.3.1.3 薬物動態／薬力学

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を図 2.7.6.3-1 に、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を図 2.7.6.3-2 に示す。また、ベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータ及びグルコースの PD パラメータを表 2.7.6.3-3 に示す。

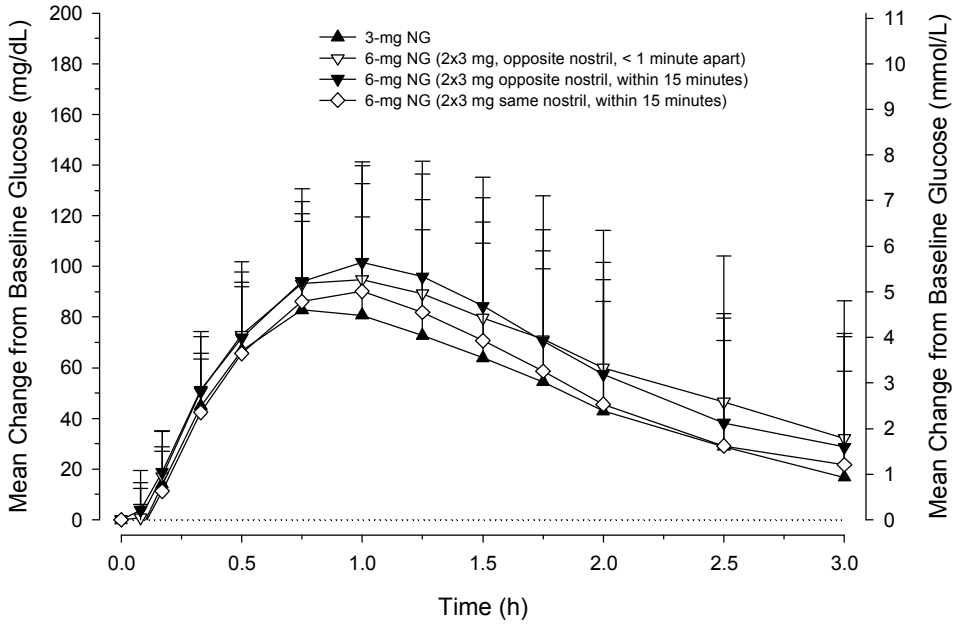
グルカゴンの曝露量〔0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-t_{last})］及び最高血漿中濃度（C_{max}）〕は、LY900018 3 mg 投与［NG 3 mg 投与（Treatment 1）］と比べて LY900018 3 mg × 2 回投与［NG 6 mg 投与（Treatment 2、3、4）］で顕著に高かった。

血漿中グルコース濃度の上昇は、NG 3 mg 投与（Treatment 1）と NG 6 mg 投与（Treatment 2、3、4）でおおむね類似した。



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.3-1　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を単回又は複数回経鼻投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移
（IGBG 試験、算術平均値+SD）



Abbreviations: h = hour; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.3-2　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者に LY900018 3 mg を単回又は複数回経鼻投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移
（IGBG 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.3-3　薬物動態及び薬力学パラメータ（IGBG 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 (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 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 blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed 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 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}.

2.7.6.3.1.4　免疫原性

免疫原性の測定結果を表 2.7.6.3-4 に要約する。

＜ベースライン時の抗グルカゴン抗体＞

ベースライン時試料において、被験者の 3.1%（1/32 例）で ADA が検出された。最も高い抗体価（最大希釈倍率）は 1:20 であった。いずれの試料からも中和抗体は検出されなかった。

＜治験薬投与後の抗グルカゴン抗体陽性＞

2 例の被験者（2/32 例、6.3%）が TE-ADA 陽性であった。最も高い抗体価（最大希釈倍率）は 1:80 であった。中和抗体は検出されなかった。

表 2.7.6.3-4　免疫原性の要約（IGBG 試験）

Summary of Antibody Result　　Page 1 of 1
LY900018/IGBG　　[redacted]20[redacted]
PDPM

	Visit	NG (N=32)
Patients with ADA tested n(%)	SCREENING	32(100.0%)
	PERIOD 3	27(84.4%)
	POST-STUDY	32(100.0%)
	OVERALL	32(100.0%)
Patients with detectable ADA n(%)	SCREENING	1(3.1%)
	PERIOD 3	1(3.1%)
	POST-STUDY	5(15.6%)
	OVERALL	5(15.6%)
Patients with Treatment-Emergent ADA n(%)	PERIOD 3	0
	POST-STUDY	2(6.3%)
	OVERALL	2(6.3%)
Patients with NAB n(%)	OVERALL	0

Abbreviation: NG = nasal 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.

Source: [redacted]

2.7.6.3.1.5 安全性

2.7.6.3.1.5.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の安全性解析対象例で投与期間に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.3-5 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.3-6 に示す。

NG 3 mg 投与（Treatment 1、27 例）で報告された TEAE は、27 例 82 件であり、このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、27 例 71 件であった。NG 6 mg 投与で報告された TEAE は、Treatment 2（28 例）で 28 例 124 件、Treatment 3（25 例）で 25 例 93 件、Treatment 4（29 例）で 27 例 112 件であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、Treatment 2 で 28 例 115 件、Treatment 3 で 24 例 82 件、Treatment 4 で 27 例 98 件であった。

本試験でよくみられた TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、流涙増加、鼻部不快感、鼻漏、頭痛、味覚異常、悪心及び嘔吐であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、流涙増加、鼻部不快感、鼻漏、頭痛、味覚異常、悪心及び嘔吐であった。

本試験で報告された TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 2 例［蜂巣炎（Treatment 4 で NG 6 mg 投与を受けた被験者 1 例、重篤な有害事象）、眼外傷（NG 3 mg 投与を受けた被験者 1 例）］で報告された。これらは、治験薬との因果関係がない TEAE であった。

表 2.7.6.3-5 TEAE の要約（IGBG 試験）

Treatment	Subjects with TEAE, n [%] (all causalities)	Number of TEAE and severity (all causalities)		Subjects with TEAE, n [%] (drug-related)	Number of TEAE and severity (drug-related)	
NG 3 mg (N = 27)	27 [100%]	Mild	72	27 [100%]	Mild	64
		Moderate	9		Moderate	7
		Severe	1		Severe	0
		Total	82		Total	71
NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N = 28)	28 [100%]	Mild	105	28 [100%]	Mild	96
		Moderate	19		Moderate	19
		Severe	0		Severe	0
		Total	124		Total	115
NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N = 25)	25 [100%]	Mild	79	24 [96.0%]	Mild	71
		Moderate	14		Moderate	11
		Severe	0		Severe	0
		Total	93		Total	82
NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N = 29)	27 [93.1%]	Mild	100	27 [93.1%]	Mild	88
		Moderate	11		Moderate	10
		Severe	1		Severe	0
		Total	112		Total	98

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.
Abbreviations: NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.

表 2.7.6.3-6　TEAE の発現例数及び割合（IGBG 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)	NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)
有害事象発現例数（%）		27 (100.0)	28 (100.0)	25 (100.0)	27 (93.1)	27 (100.0)	28 (100.0)	24 (96.0)	27 (93.1)
眼障害	Eye disorders	25 (92.6)	25 (89.3)	23 (92.0)	25 (86.2)	25 (92.6)	25 (89.3)	23 (92.0)	25 (86.2)
流涙増加	Lacrimation increased	25 (92.6)	25 (89.3)	23 (92.0)	25 (86.2)	25 (92.6)	25 (89.3)	23 (92.0)	25 (86.2)
眼刺激	Eye irritation	2 (7.4)	5 (17.9)	2 (8.0)	3 (10.3)	2 (7.4)	5 (17.9)	2 (8.0)	3 (10.3)
眼充血	Ocular hyperaemia	2 (7.4)	5 (17.9)	3 (12.0)	3 (10.3)	2 (7.4)	4 (14.3)	3 (12.0)	3 (10.3)
眼痛	Eye pain	1 (3.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)
眼の異常感	Abnormal sensation in eye	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	Eye pruritus	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (3.4)
眼部不快感	Ocular discomfort	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (48.1)	16 (57.1)	12 (48.0)	18 (62.1)	12 (44.4)	16 (57.1)	12 (48.0)	18 (62.1)
鼻部不快感	Nasal discomfort	7 (25.9)	6 (21.4)	5 (20.0)	10 (34.5)	7 (25.9)	6 (21.4)	5 (20.0)	10 (34.5)
咳嗽	Cough	3 (11.1)	1 (3.6)	2 (8.0)	2 (6.9)	3 (11.1)	1 (3.6)	2 (8.0)	2 (6.9)
鼻そう痒症	Nasal pruritus	2 (7.4)	2 (7.1)	1 (4.0)	2 (6.9)	2 (7.4)	2 (7.1)	1 (4.0)	2 (6.9)
鼻痛	Rhinalgia	2 (7.4)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (7.4)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)
鼻出血	Epistaxis	1 (3.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)
鼻閉	Nasal congestion	1 (3.7)	2 (7.1)	2 (8.0)	3 (10.3)	1 (3.7)	2 (7.1)	2 (8.0)	3 (10.3)
鼻乾燥	Nasal dryness	1 (3.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.7)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.4)
副鼻腔不快感	Paranasal sinus discomfort	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	Rhinorrhoea	1 (3.7)	5 (17.9)	5 (20.0)	2 (6.9)	1 (3.7)	5 (17.9)	5 (20.0)	2 (6.9)
咽喉刺激感	Throat irritation	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (4.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)	NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)
咽喉乾燥	Dry throat	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
上気道分泌増加	Increased upper airway secretion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
くしゃみ	Sneezing	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (8.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (8.0)	3 (10.3)
神経系障害	Nervous system disorders	11 (40.7)	19 (67.9)	16 (64.0)	15 (51.7)	9 (33.3)	18 (64.3)	15 (60.0)	14 (48.3)
頭痛	Headache	9 (33.3)	13 (46.4)	11 (44.0)	11 (37.9)	7 (25.9)	13 (46.4)	10 (40.0)	11 (37.9)
嗅覚錯誤	Parosmia	2 (7.4)	2 (7.1)	3 (12.0)	4 (13.8)	2 (7.4)	2 (7.1)	3 (12.0)	4 (13.8)
傾眠	Somnolence	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
浮動性めまい	Dizziness	1 (3.7)	3 (10.7)	1 (4.0)	1 (3.4)	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (4.0)	1 (3.4)
味覚異常	Dysgeusia	1 (3.7)	6 (21.4)	3 (12.0)	1 (3.4)	1 (3.7)	6 (21.4)	3 (12.0)	1 (3.4)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	Paraesthesia	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (4.0)	2 (6.9)	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (4.0)	2 (6.9)
振戦	Tremor	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (4.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	5 (18.5)	13 (46.4)	7 (28.0)	9 (31.0)	5 (18.5)	13 (46.4)	7 (28.0)	8 (27.6)
悪心	Nausea	4 (14.8)	8 (28.6)	5 (20.0)	8 (27.6)	4 (14.8)	8 (28.6)	5 (20.0)	7 (24.1)
歯痛	Toothache	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (4.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (4.0)	1 (3.4)
おくび	Eructation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	7 (25.0)	3 (12.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	7 (25.0)	3 (12.0)	2 (6.9)
臨床検査	Investigations	3 (11.1)	4 (14.3)	3 (12.0)	6 (20.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
血中ブドウ糖減少	Blood glucose decreased	2 (7.4)	3 (10.7)	3 (12.0)	4 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	White blood cell count increased	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)	NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)
血中カリウム増加	Blood potassium increased	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脈拍異常	Pulse abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	Body tinea	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
眼外傷	Eye injury	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置合併症	Procedural complication	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置によるめまい	Procedural dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (7.4)	2 (7.1)	3 (12.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.6)	2 (8.0)	0 (0.0)
紅斑	Erythema	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷汗	Cold sweat	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (3.7)	3 (10.7)	4 (16.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (10.7)	2 (8.0)	3 (10.3)
無力症	Asthenia	1 (3.7)	2 (7.1)	1 (4.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (4.0)	1 (3.4)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
冷感	Feeling cold	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
熱感	Feeling hot	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (3.4)
血管穿刺部位内出血	Vessel puncture site bruise	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)	NG 3 mg (N=27)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 same nostril after 15 min (N=28)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril after 15 min (N=25)	NG 6 mg/ 3 mg x 2 other nostril in 1 min (N=29)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	Limb discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (8.0)	0 (0.0)
ほてり	Hot flush	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)
蒼白	Pallor	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

2.7.6.3.1.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象として、蜂巣炎が Treatment 4 で NG 6 mg 投与を受けた被験者 1 例で認められた。

試験中止に至った TEAE は、2 例（NG 3 mg 投与を受けた被験者 1 例及び Treatment 4 で NG 6 mg 投与を受けた被験者 1 例）で認められた。いずれも治験薬との因果関係がない TEAE と判断された。

NG 3 mg 投与の 1 例で報告された TEAE

Sequence 3 の 3 回目の治験薬（NG 3 mg）投与後に重症度が高度の眼外傷が報告され、試験を中止した。

NG 6 mg 投与の 1 例で報告された TEAE

Sequence 2 の 3 回目の治験薬（NG 6 mg、Treatment 4）投与後に重症度が高度の蜂巣炎（重篤な有害事象）が報告され、試験を中止した。

この他、TEAE として報告されていないが、Sequence 4 の被験者 1 例は、2 回目の治験薬投与前に血圧の上昇（収縮期／拡張期血圧：148/102 mmHg、143/91 mmHg、147/97 mmHg）及び脈拍数の増加（116 bpm、121 bpm、128 bpm）がみられたため、医師の判断で試験を中止した。

2.7.6.3.1.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

＜臨床検査値＞

本試験中、3 例の被験者（NG 3 mg 投与を受けた被験者 1 例、Treatment 2 で NG 6 mg 投与を受けた被験者 1 例、Treatment 4 で NG 6 mg 投与を受けた被験者 1 例）で臨床的に重要と考えられる基準値範囲外の値が認められた。

NG 3 mg 投与で認められた臨床検査値異常

被験者 1 例で試験終了時に好中球数の増加（10.5×10^9/L；基準範囲：2.1～7.0×10^9/L）及び白血球数の増加（12.5×10^9/L；基準範囲：4.0～11.0×10^9/L）が認められ、TEAE（重症度が軽度の白血球数増加）として報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。

NG 6 mg 投与で認められた臨床検査値異常

Treatment 2 での被験者 1 例で試験終了時に血清カリウム値の増加（5.4 mmol/L；基準範囲：3.3～5.1 mmol/L）が認められ、TEAE（重症度が軽度の血中カリウム増加）として報告された。治験薬との因果関係はないと判断された。

Treatment 4 の被験者 1 例で試験終了時に血清クレアチニン値の増加（186 μmol/L；基準範囲：60～110 μmol/L）及び血清カリウム値の増加（5.7 mmol/L；基準範囲：3.3～5.1 mmol/L）が認められ、TEAE（重症度が軽度の血中クレアチニン増加、血中カリウム増加）として報告された。ともに、治験薬との因果関係はないと判断された。

＜バイタルサイン、心電図＞

本試験中、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.3.2　結論

LY900018　3 mg の複数回経鼻投与では、LY900018　3 mg 単回経鼻投与と比べてグルカゴンの曝露量が増加したが、臨床的に意味のあるグルコース応答の増加をもたらさなかった。

LY900018 3 mg の複数回経鼻投与（Treatment 2、3、4）の忍容性は、概して良好であった。

2.7.6.4　I8R-JE-IGBJ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

標題

日本人糖尿病患者を対象としてインスリン誘導低血糖治療における LY900018 経鼻投与とグルカゴン筋肉内投与を比較する第 III 相試験

実施医療機関数及び実施国

4 施設（日本）

試験実施期間

2018 年 2 月 21 日～2018 年 8 月 20 日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的：インスリン誘導低血糖からの治療成功割合に関して、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）に対する非劣性を検証する（非劣性マージンは治療成功割合について 10%）。

副次目的：副次目的として以下の検討を行う。

- NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の安全性及び忍容性を比較する。
- IMG 1 mg 投与と比較した NG 3 mg 投与の薬物動態（pharmacokinetics、PK）特性を評価する。
- IMG 1 mg 投与と比較した NG 3 mg 投与の薬力学（pharmacodynamics、PD）特性を評価する。

探索的目的：探索的目的として以下の検討を行う。

- 抗グルカゴン抗体産生を探索的に評価する。
- 低血糖の臨床症状からの回復を評価する。

試験デザイン

本試験は、日本人 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）及び 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus、T2D）患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、単回投与、2 剤 2 期、クロスオーバー試験であり、被験者は Period 1 及び Period 2 にクロスオーバー法で NG 3 mg 投与又は IMG 1 mg 投与を受けた（図 2.7.6.4-1）。Period 1 と Period 2 の間は 3～14 日間空けた。

試験は最初の 6 例に Period 2 の治験薬投与が行われた後、安全性を確認したうえで、残りの被験者への投与を行った。

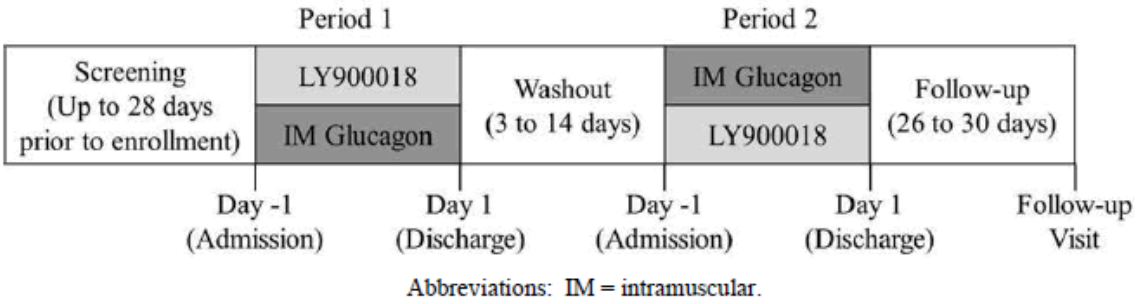


図 2.7.6.4-1　試験デザイン（IGBJ 試験）

被験者数

計画：75 例（T1D 患者及び T2D 患者各 30 例以上）
無作為化：75 例（T1D 患者 34 例、T2D 患者 41 例）
投与：72 例（T1D 患者 33 例、T2D 患者 39 例）
完了：69 例（T1D 患者 32 例、T2D 患者 37 例）

選択基準

特に記載のない限り、スクリーニング時及び組入れ時に以下のすべてに該当する被験者を組み入れた。

- 世界保健機関分類の疾患基準で T1D と診断され、1 年以上インスリン療法を受けている男性及び女性患者。
- 世界保健機関分類の疾患基準で T2D と診断され、経口血糖降下薬の併用の有無に係らず、1 年以上インスリン療法を受けている男性及び女性患者。
- 男性患者の場合：試験期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間、効果的な避妊法を行うことに同意しているもの。
- 妊娠可能な女性であり、性交を行わない、又は同性とのみ性的関係を持つ女性患者の場合：引き続き性交を行わない又は引き続き男性との性交関係を持たずに同性とのみ性的関係を持つことに同意したもの。
- 上記に該当しない妊娠可能な女性患者の場合：試験期間全体を通して、効果の高い避妊方法（失敗率 1%未満）を 1 種類、又は効果的な避妊方法を 2 種類併用して用いることに同意しているもの。
- 妊娠の可能性のない女性患者：本試験に参加可能であり、以下の女性が含まれる。
  - 外科的不妊術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮術）、又はミュラー管形成不全などの先天異常による不妊。
  - 閉経後女性で以下のいずれかに該当する女性患者：
    子宮を摘出していない 50 歳以上の女性であり、ホルモン剤を使用していない、閉経後 1 年以上経過している、又は閉経後 6 ヵ月以上経過し、卵胞刺激ホルモンが>40 mIU/mL である女性。
    55 歳以上であり、ホルモン剤を使用していない、閉経後 6 ヵ月以上経過している女性。
    55 歳以上であり、閉経の診断を受け、ホルモン補充療法開始前である女性。

- 同意取得時の年齢が、T1D 患者は 18～64 歳、T2D 患者は 20～70 歳のもの。
- スクリーニング時の体格指数（Body mass index、BMI）が、T1D 患者は 18.5 ～30.0 kg/m^2、T2D 患者は 18.5～35.0 kg/m^2 のもの。
- スクリーニング時のヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c、HbA1c）が 10%以下のもの。
- 臨床検査値（血糖パラメータを除く）がいずれも母集団又は実施医療機関における基準範囲内にある、又は基準範囲からの許容される逸脱が認められた場合には、治験担当医師が、治験に参加して問題ないと判断するもの。
- 治験実施計画書に規定された静脈からの十分な血液採取及びインスリンの静脈内投与が可能であるもの。
- 試験期間中のスケジュールが確保でき、かつ本試験における被験者の遵守事項を遵守できるもの。
- 自由意思により署名済みの同意説明文書を提出したもの。

除外基準

特に記載のない限り、スクリーニング時及び組入れ時に以下のいずれかに該当する被験者は、本試験から除外することとした。

- 本試験に直接関わる実施医療機関の担当者、又は担当者の近親者。近親者とは、配偶者、血縁関係又は法的な養子関係による保護者、子、及び兄弟姉妹と定義する。
- 治験依頼者の従業員であるもの。
- 治験薬を用いる臨床試験に現在組み入れられている、もしくは、科学的又は医学的に本試験と同時に参加することが適切でないと判断されるほかの医学研究に現在組み入れられているもの。
- 過去 4 ヵ月以内に治験薬を用いる臨床試験に参加していたもの。過去に投与された治験薬の半減期が長い場合、消失半減期の 5 倍の期間又は 4 ヵ月（いずれか長い方）が経過していること。
- 以前に、本試験又は LY900018 を用いた試験を完了又は中止し、かつ LY900018 の投与を受けたことがあるもの。
- LY900018、類似薬又は本製剤の成分に対してアレルギーがある、又は重大なアトピーの既往歴があるもの。
- 12 誘導心電図に異常があり、治験担当医師により本試験への参加によってリスクが増加すると判断されたもの。
- 治験担当医師により、スクリーニング前 3 ヵ月以内にインスリン用法の大幅な変更及び／又は血糖コントロール不良があったと評価されたもの。
- スクリーニング時のインスリンの 1 日総投与量が 1.2 単位/kg 以上であるもの。
- スクリーニング時にコントロール不良の高血圧（仰臥位での収縮期血圧が 165 mmHg 以上又は仰臥位での拡張期血圧が 95 mmHg 以上）又はスクリーニング前 30 日以内に降圧剤の変更があったもの。
- 褐色細胞腫（副腎腫瘍）又はインスリノーマの既往歴を有するもの。

- スクリーニング前 1 ヵ月以内に重症低血糖（治療に第三者の援助を必要とした）を経験した、又は 2 年以内に低血糖以外の理由で意識を喪失した経験があるもの。
- てんかん又は発作性障害の既往歴を有するもの。
- 薬物の吸収、代謝又は排泄に顕著な影響を与える、治験薬投与において危険因子となりうる、もしくは試験データの解釈に影響を与えるような心血管、呼吸器、肝臓、腎臓、胃腸、内分泌（T1D 又は T2D は除く）、血液又は神経系の異常の病歴又は既往歴を有するもの。
- 治験実施計画書を遵守し完了することの支障となる可能性のある精神障害を有すると、治験担当医師が判断したもの。
- 薬物乱用者及び／又は薬物検査において陽性であるもの。
- ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus、HIV）感染所見がある、及び／又は HIV 抗体及び／又は HIV 抗原が陽性であるもの。
- C 型肝炎感染所見がある、及び／又は C 型肝炎ウイルス抗体陽性であるもの。
- B 型肝炎感染所見がある、及び／又は B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性であるもの。
- 梅毒の感染所見がある、及び／又は梅毒検査陽性であるもの。
- 授乳中の女性。
- 日常的に全身性の β 遮断剤、インドメタシン、ワルファリン、抗コリン薬を使用しているもの。
- スクリーニング時において、男性は過去 12 週間以内、女性は過去 16 週間以内に 400 mL 以上の献血をした、又は過去 4 週間以内に献血（アフェレーシスを含む）をしたもの。もしくは過去 12 ヵ月以内の合計献血量が、男性の場合は 1200 mL、女性の場合は 800 mL 以上であるもの。
- 1 週間の平均アルコール摂取量が 21 単位（65 歳以下の男性）及び 14 単位（女性及び 65 歳を超える男性）を超える、又は各投与期の Day −2 から退院時までアルコールの摂取を止めることができないもの。
- 治験担当医師もしくは治験依頼者により、本試験の組入れに不適当と判断されたもの。
- 治療を要するか臨床的に不安定な前増殖性及び増殖性網膜症、もしくは黄斑症を過去 6 ヵ月以内に認めたもの、又は眼科検査を過去 6 ヵ月実施していないが、治験担当医師が主観的眼症状に活発な変化があると判断したもの。

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

対照薬

グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg、注射剤（GlucaGen®, Novo Nordisk）

投与方法

治験薬の投与は空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。被験者は、8 時間以上の絶食後にインスリン（レギュラーインスリン 100 単位/mL）を持続静脈内投与され、血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満に低下したとき、インスリンの投与を終了された。インスリン持続投与終了の約 5 分後に治験薬の投与を受けた。

評価項目

＜有効性＞

インスリン誘導低血糖の回復：治療成功の定義は、グルカゴン投与から 30 分以内に血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に上昇した場合、又はグルカゴン投与後に血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇した場合とした（1 回以上の投与期でグルカゴン投与時又は投与後 10 分以内の血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 以上であった被験者、あるいはグルカゴン投与前又は投与後 10 分以内のいずれかで血漿中グルコース濃度を上昇させるための追加措置を受けた被験者は除外した）。また、最低グルコース濃度は、グルカゴン投与後 10 分以内の血漿中グルコース濃度の最低値と定義した。

低血糖症状：エジンバラ低血糖スケールによる低血糖症状の評価

＜生体試料分析＞

血漿中グルカゴン濃度：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）

＜抗グルカゴン抗体＞

血清中抗グルカゴン抗体：affinity capture elution （ACE）ligand binding assay 法

血清中グルカゴン中和抗体：cell-based neutralizing assay 法

＜安全性＞

有害事象、鼻及び鼻以外のスコア質問票、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

解析方法

＜解析対象集団＞

最大の解析対象集団（Full analysis set、FAS）：無作為化され、1 回以上の治験薬の投与を受けた被験者とした。

有効性解析対象集団（Efficacy analysis set、EAS）：両投与期を完了し、評価可能なデータが得られた被験者とした。

PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有する被験者とした。

PD 解析対象集団：評価可能な PD データを有する被験者とした。

＜有効性＞

治療成功割合（主要解析）：各投与の治療成功割合及びその割合の差を算出した。両側 95%信頼区間は 2 回の投与来院での主要評価項目のアウトカム（1 = 治療成功、0 = 治療成功が観察されない）における対応する差の一標本平均から得た。治療成功割合の差の平均値（IMG 1 mg－NG 3 mg）の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 10%未満である場合に、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が示されたと判断した。本試験では両投与の治療成功が 100%であったため、事前に規定された解析方法では 95% 信頼区間の上限及び下限値が 0.0 となる。このため、連続補正を行った Wald 法を用いて投与間の差の 95%信頼区間を算出した。

治療成功を達成するまでの時間（副次解析）：グルカゴン投与から治療成功までの時間は、Kaplan-Meier 法により評価した。治療成功を達成するまでの時間の投与間の比較には、ベースラインのグルコース濃度及び投与期で調整した Cox の比例ハザードモデルを用いた。

低血糖症状の評価：エジンバラ低血糖スケールの総スコア及び各サブスケールスコアについて、ベースライン値（投与前）、投与後の各測定時点の値（投与後 15、30、60 及び 120 分）、及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与ごとに要約した。繰り返し測定値に関する線形混合効果モデルを用いて、総スコア及びサブスケールスコアの投与間の比較を行った。総スコア及び各サブスケールスコアの投与間の差（IMG 1 mg－NG 3 mg）について、測定時点ごとの最小二乗平均値と両側 95%信頼区間を算出した。

＜薬物動態＞

血漿中グルカゴン濃度：血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度：血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法で PD パラメータを算出した。

＜免疫原性＞

免疫原性陽性の例数及び割合を要約した。

治験薬投与後の抗グルカゴン抗体（treatment-emergent anti-drug antibody、TE-ADA）陽性例：ベースライン時の試料で抗グルカゴン抗体（anti-drug antibody、ADA）が検出された被験者のうち、治験薬投与後の試料の抗体価がベースラインと比較して 4 倍以上の上昇を認めた被験者とした。ベースライン時に ADA が陰性であった被験者では、治験薬投与後の試料の抗体価が 1:40（最小希釈倍率の 2 倍）以上となった被験者とした。

＜安全性＞

有害事象：有害事象の発現例数及び割合を要約した。

鼻及び鼻以外の症状：鼻及び鼻以外のスコア質問票の総スコアのベースライン値（低血糖誘導前）、投与後の各測定時点の値（投与後 15、30、60 及び 120 分）、及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与ごとに要約した。

＜被験者数の設定根拠＞

両投与による治療成功割合を 98%、非劣性マージンを 10%、有意水準を片側 0.025、投与期の間の被験者内相関を 0 と仮定した場合、本試験の主要目的を検出力 90%以上で達成するためには、合計 66 例の両投与期を完了し、評価可能なデータが得られた被験者が必要となる。

試験を中止する被験者の割合を 10%と仮定し、両投与期の評価可能なデータが得られた 66 例以上の被験者を確保するため、75 例を組み入れることとした。

非劣性マージンの 10%は、完了した LY900018 点鼻粉末剤の第 III 相試験の結果に基づいて設定した。

2.7.6.4.1 試験成績

主要な結果を以下に示す。

2.7.6.4.1.1 被験者の内訳

合計 75 例（T1D 患者 34 例、T2D 患者 41 例）が本試験に組み入れられた。このうち 3 例（T1D 患者 1 例、T2D 患者 2 例）は、インスリンによる低血糖誘導が困難であったため、治験担当医師の判断により治験薬投与前に試験中止となった。

1 回以上の治験薬投与を受けた 72 例（T1D 患者 33 例、T2D 患者 39 例）のうち、69 例が試験を完了した。2 例（T1D 患者 1 例、T2D 患者 1 例）は、インスリン誘導低血糖の安全性に関する懸念のため、治験担当医師の判断により Period 1 の NG 3 mg 投与後に試験を中止した。また、1 例（T2D 患者）は、インスリン誘導低血糖の手順に関する懸念のため、Period 1 の IMG 1 mg 投与後に同意を撤回した。

試験を完了した 69 例（T1D 患者 32 例、T2D 患者 37 例）から、Period 1 の血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL であった 1 例（T2D 患者）を除外した 68 例を有効性解析対象集団（EAS）とした。

1 回以上の治験薬投与を受けた 72 例を安全性解析対象とした。

2.7.6.4.1.2 被験者背景

本試験において、無作為化され、1 回以上の治験薬の投与を受けた被験者の背景を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 被験者背景（IGBJ 試験）

		Overall N=72	T1D N=33	T2D N=39
Age (years)	Mean (SD)	50.2 (13.0)	41.7 (11.6)	57.5 (9.2)
Gender	Male, n (%)	50 (69.4)	20 (60.6)	30 (76.9)
	Female, n (%)	22 (30.6)	13 (39.4)	9 (23.1)
Race	Asian, n (%)	72 (100)	33 (100)	39 (100)
Subrace	Japanese, n (%)	72 (100)	33 (100)	39 (100)
Weight (kg)	Mean (SD)	67.04 (10.64)	61.56 (7.56)	71.68 (10.74)
Height (cm)	Mean (SD)	166.86 (7.57)	166.18 (8.71)	167.43 (6.52)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.05 (3.19)	22.30 (2.24)	25.53 (3.14)
Duration of diabetes (years)	Mean (SD)	14.6 (9.9)	13.3 (10.5)	15.7 (9.4)
Baseline HbA1c (%)	Mean (SD)	7.93 (0.97)	7.70 (0.97)	8.13 (0.94)
Baseline Clarke Hypoglycemia Awareness status	Reduced awareness, n (%)	3 (4.2)	3 (9.1)	0 (0.0)
	Intermediate, n (%)	21 (29.2)	9 (27.3)	12 (30.8)
	Aware, n (%)	48 (66.7)	21 (63.6)	27 (69.2)

Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.
Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.6.1.

2.7.6.4.1.3　有効性

2.7.6.4.1.3.1　治療成功割合

投与ごとの治療成功割合を表 2.7.6.4-2 に示す。

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。連続補正を行った Wald 法により算出した治療成功割合の投与間の差の両側 95%信頼区間の上限値は、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。

表 2.7.6.4-2　投与ごとの治療成功割合（EAS 集団－IGBJ 試験）

Outcome	Treatment	N	n	Success (%)	Difference in Proportion (3 mg NG - 1 mg IMG)	Paired Difference (95% CI)[a]	Poisson Model (95% CI)[b]	P-value[b]	Wald's Method (95% CI)[c]
Treatment success	1 mg Intramuscular glucagon	68	68	100.0					
(EAS Population)	3 mg Nasal glucagon	68	68	100.0	0.00	0.00 (0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)	NC	(-1.47, 1.47)

Abbreviations: CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set; IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients; n = number of successes; NC = not calculable; NG = nasal glucagon; PG = plasma glucose.

Treatment success is defined as an increase in plasma glucose to ≥70 mg/dL or an increase of ≥20 mg/dL from PG nadir within 30 minutes after receiving glucagon.

[a] Difference and 95% CI from 1-sample mean of the paired differences in treatment success across 2 treatment visits. Only subjects with data available in both periods were included.

[b] 95% CI and p-value from Poisson regression model with terms for nadir glucose level and treatment period.

[c] 95% CI of the treatment difference using Wald's method with continuity correction.

Source: IGBJ CSR Table IGBJ.7.1.

副次解析として、各解析対象集団での治療成功割合及び他のグルコース上昇基準の達成割合を評価した。各解析対象集団の治療成功割合及び他のグルコース上昇基準の達成割合を表 2.7.6.4-3 に示す。

各解析対象集団での治療成功割合及びグルコース上昇基準の達成割合は、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与ともにすべて 100%であり、各基準を達成した被験者の割合に投与間の差は認められなかった。

表 2.7.6.4-3　各解析対象集団（EAS 集団、血漿中グルコース濃度の最低値 50 mg/dL 未満の EAS 集団、及び FAS 集団）の治療成功割合及び他のグルコース上昇基準の達成割合（IGBJ 試験）

PG Response	Treatment	Overall			T1DM			T2DM		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%
EAS Population										
Increase to ≥70 mg/dL within 30 minutes of doing	1 mg IMG	68	68	100.0	32	32	100.0	36	36	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	68	68	100.0	32	32	100.0	36	36	100.0
Increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg IMG	68	68	100.0	32	32	100.0	36	36	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	68	68	100.0	32	32	100.0	36	36	100.0
Increase to ≥70 mg/dL ***AND*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg IMG	68	68	100.0	32	32	100.0	36	36	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	68	68	100.0	32	32	100.0	36	36	100.0
EAS Population with Nadir <50 mg/dL in Both Periods										
Treatment Success: Increase to ≥70 mg/dL ***OR*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg IMG	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
Increase to ≥70 mg/dL within 30 minutes of dosing	1 mg IMG	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
Increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg IMG	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
Increase to ≥70 mg/dL ***AND*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg IMG	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	23	23	100.0	12	12	100.0	11	11	100.0
FAS Population										
Treatment Success: Increase to ≥70 mg/dL ***OR*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg IMG	70	70	100.0	32	32	100.0	38	38	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	71	71	100.0	33	33	100.0	38	38	100.0
Increase to ≥70 mg/dL[a]	1 mg IMG	70	70	100.0	32	32	100.0	38	38	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	70	70	100.0	33	33	100.0	37	37	100.0
Increase of ≥20 mg/dL from nadir	1 mg IMG	70	70	100.0	32	32	100.0	38	38	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	71	71	100.0	33	33	100.0	38	38	100.0
Increase to ≥70 mg/dL ***AND*** increase of ≥20 mg/dL from nadir [a]	1 mg IMG	70	70	100.0	32	32	100.0	38	38	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	70	70	100.0	33	33	100.0	37	37	100.0

Abbreviations: % = percent of patients; EAS = efficacy analysis set (patients who completed both treatment visits with evaluable data); FAS = full analysis set (patients who were randomized to study treatment and received at least 1 dose); IMG = intramuscular glucagon; N= number of patients; n = number of successes; PG = plasma glucose; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

[a] Patients whose nadir is ≥70 mg/dL were excluded from this analysis.

Source: IGBJ CSR Table IGBJ.7.2.

2.7.6.4.1.3.2　　治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間

EAS 集団の治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間の平均値（標準偏差）を表 2.7.6.4-4 に、治療成功を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線、Cox の比例ハザードモデル及びログランク検定による投与間比較の結果を図 2.7.6.4-2 に示す。また、病型（T1D 及び T2D）ごとの治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間の平均値（標準偏差）を表 2.7.6.4-19 に、治療成功を達成するまでの時間の 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 2.7.6.4-5 に示す。

両投与ともにすべての被験者が投与後 25 分以内に治療成功に達した。被験者全体（EAS 集団）及び T1D 患者では、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与での治療成功を達成するまでの時間の平均値は、それぞれ 12.0 分及び 11.0 分であった。被験者全体（EAS 集団）及び T1D 患者では、Kaplan-Meier 曲線に統計学的に有意な投与間の差が認められたが（Cox の比例ハザードモデル：p=0.005 及び p=0.035）、T2D 患者では投与間の差は有意ではなかった。

表 2.7.6.4-4　LY900018 3 mg を経鼻投与及びグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間（EAS 集団－IGBJ 試験）

Patient Type: Overall

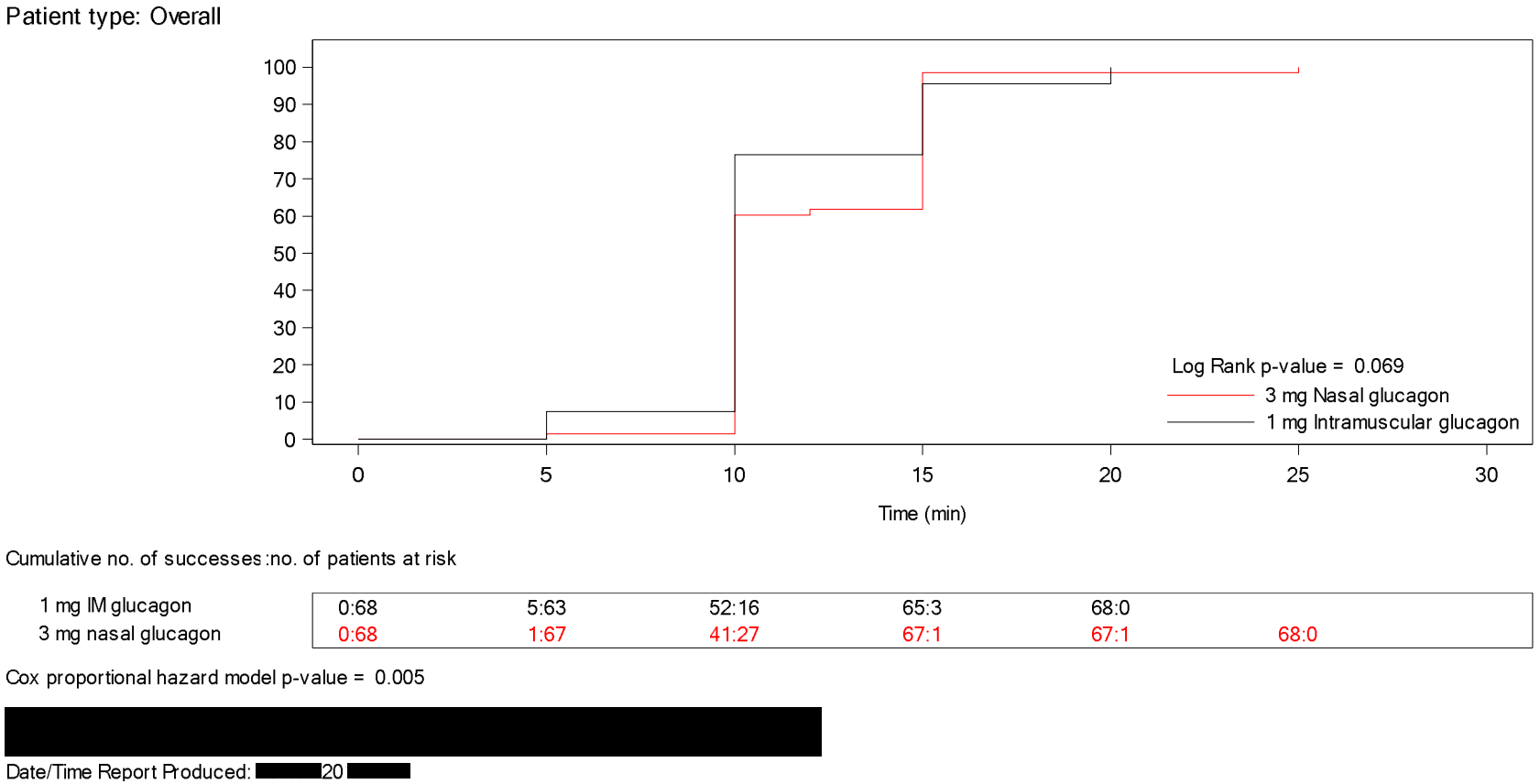
Characteristics		3 mg Nasal glucagon (N=71)	1 mg Intramuscular glucagon (N=70)
Increase in Glucose to >= 70 mg/dL or Increase of >= 20 mg/dL from Nadir within 30 Minutes after Administration of Glucagon			
Time to Achieving (minutes)	n	68	68
	Mean (%95 CI)	12.01 (11.3, 12.7)	11.03 (10.3, 11.8)
	SD	3.00	3.18
	Median	10.00	10.00
	Minimum	5.0	5.0
	Maximum	25.0	20.0
Increase in Glucose to >= 70 mg/dL within 30 Minutes after Administration of Glucagon			
Time to Achieving (minutes)	n	68	68
	Mean (%95 CI)	13.38 (12.5, 14.3)	11.99 (11.0, 13.0)
	SD	3.61	4.24
	Median	15.00	10.00
	Minimum	5.0	5.0
	Maximum	25.0	30.0
Increase of >= 20 mg/dL from Nadir within 30 Minutes after Administration of Glucagon			
Time to Achieving (minutes)	n	68	68
	Mean (%95 CI)	12.31 (11.6, 13.0)	11.54 (10.8, 12.3)
	SD	3.03	3.02
	Median	10.00	10.00
	Minimum	10.0	5.0
	Maximum	25.0	20.0

Abbreviations: CI = Confidence interval; EAS = Efficacy Analysis Set; N = Number of patients studied; n = Number of successes; SD = Standard deviation

[redacted]

Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]

Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.7.3.



Abbreviations: EAS = efficacy analysis set (patients who completed both treatment visits with evaluable data); IM = intra-muscular; min = minute; PG = plasma glucose.
Note: Treatment success was defined as an increase in PG to ≥70 mg/dL or a PG increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes following 3 mg nasal glucagon and 1 mg GlucaGen® treatment.
Source: IGBJ CSR; Figure IGBJ.7.1.

図 2.7.6.4-2　LY900018 3 mg を経鼻投与及びグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの治療成功を達成するまでの時間の 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（EAS 集団－IGBJ 試験）

2.7.6.4.1.3.3　　低血糖症状の評価

エジンバラ低血糖スケールを用いて低血糖症状を評価した。

FAS 集団の各評価時点のエジンバラ低血糖スケールの総スコア及びサブスケールスコアの投与間での比較結果を表 2.7.6.4-5 に示す。また、病型（T1D 及び T2D）ごとの各評価時点のエジンバラ低血糖スケールの総スコア及びサブスケールスコアの投与間での比較結果を表 2.7.6.4-20 に示す。

ベースライン及び投与後の複数の評価時点において、エジンバラ低血糖スケールの総スコア及びサブスケールスコアの投与間のわずかではあるが、統計学的に有意な差が認められた。しかし、これらの差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

表 2.7.6.4-5　エジンバラ低血糖スケールによる低血糖症状の評価（FAS 集団－IGBJ 試験）

Total or Subscale Score	Time Point	Treatment	N	Least Squares Mean (SE)	Difference[a] of LS Mean (95% CI)	p-value[b]
Total Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	70	15.93 (0.27)	-0.65 (-1.34, 0.03)	0.0616
		3 mg Nasal Glucagon	71	15.28 (0.27)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	70	14.22 (0.27)	0.82 (0.13, 1.51)	0.0192
		3 mg Nasal Glucagon	71	15.04 (0.27)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	70	13.96 (0.27)	0.15 (-0.54, 0.83)	0.6720
		3 mg Nasal Glucagon	71	14.11 (0.27)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	70	13.89 (0.27)	0.06 (-0.62, 0.75)	0.8536
		3 mg Nasal Glucagon	71	13.95 (0.27)		
	120 min	1 mg GlucaGen®	70	14.30 (0.27)	-0.18 (-0.87, 0.51)	0.6052
		3 mg Nasal Glucagon	71	14.12 (0.27)		
Cognitive Dysfunction Subscale Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	70	6.53 (0.08)	-0.23 (-0.46, -0.00)	0.0493
		3 mg Nasal Glucagon	71	6.30 (0.08)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	70	6.00 (0.08)	0.17 (-0.06, 0.40)	0.1477
		3 mg Nasal Glucagon	71	6.17 (0.08)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	70	6.04 (0.08)	0.01 (-0.22, 0.25)	0.8998
		3 mg Nasal Glucagon	71	6.06 (0.08)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	70	6.01 (0.08)	0.03 (-0.20, 0.26)	0.8033
		3 mg Nasal Glucagon	71	6.04 (0.08)		
	120 min	1 mg GlucaGen®	70	6.17 (0.08)	-0.11 (-0.34, 0.12)	0.3333
		3 mg Nasal Glucagon	71	6.06 (0.08)		

Total or Subscale Score	Time Point	Treatment	N	Least Squares Mean (SE)	Difference[a] of LS Mean (95% CI)	p-value[b]
Neuroglycopenia Subscale Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	70	5.24 (0.16)	-0.08 (-0.46, 0.30)	0.6857
		3 mg Nasal Glucagon	71	5.16 (0.16)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	70	4.97 (0.16)	-0.09 (-0.47, 0.29)	0.6472
		3 mg Nasal Glucagon	71	4.88 (0.16)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	70	5.00 (0.16)	-0.37 (-0.75, 0.01)	0.0562
		3 mg Nasal Glucagon	71	4.63 (0.16)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	70	5.03 (0.16)	-0.41 (-0.79, -0.03)	0.0333
		3 mg Nasal Glucagon	71	4.61 (0.16)		
	120 min	1 mg GlucaGen®	70	5.16 (0.16)	-0.32 (-0.70, 0.06)	0.1029
		3 mg Nasal Glucagon	71	4.84 (0.16)		
Autonomic Symptoms Subscale Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	70	4.26 (0.12)	-0.54 (-0.87, -0.20)	0.0018
		3 mg Nasal Glucagon	71	3.73 (0.12)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	70	3.35 (0.12)	0.55 (0.21, 0.88)	0.0015
		3 mg Nasal Glucagon	71	3.90 (0.12)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	70	3.02 (0.12)	0.31 (-0.02, 0.65)	0.0691
		3 mg Nasal Glucagon	71	3.33 (0.12)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	70	2.95 (0.12)	0.26 (-0.08, 0.59)	0.1346
		3 mg Nasal Glucagon	71	3.21 (0.12)		
	120 min	1 mg GlucaGen®	70	3.08 (0.12)	0.06 (-0.28, 0.39)	0.7358
		3 mg Nasal Glucagon	71	3.14 (0.12)		

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set (randomized patients who received at least 1 dose of study drug); LS = least squares; SE = standard error.

Model: Result = baseline + patient + treatment + timepoint + period + treatment*timepoint + random error

Baseline = last non-missing value collected prior to glucagon administration at each treatment visit

Patients with missing baseline were excluded from the analysis

A repeated statement with a computed symmetry covariance structure was used

[a] Difference = 3 mg nasal glucagon – 1 mg GlucaGen®

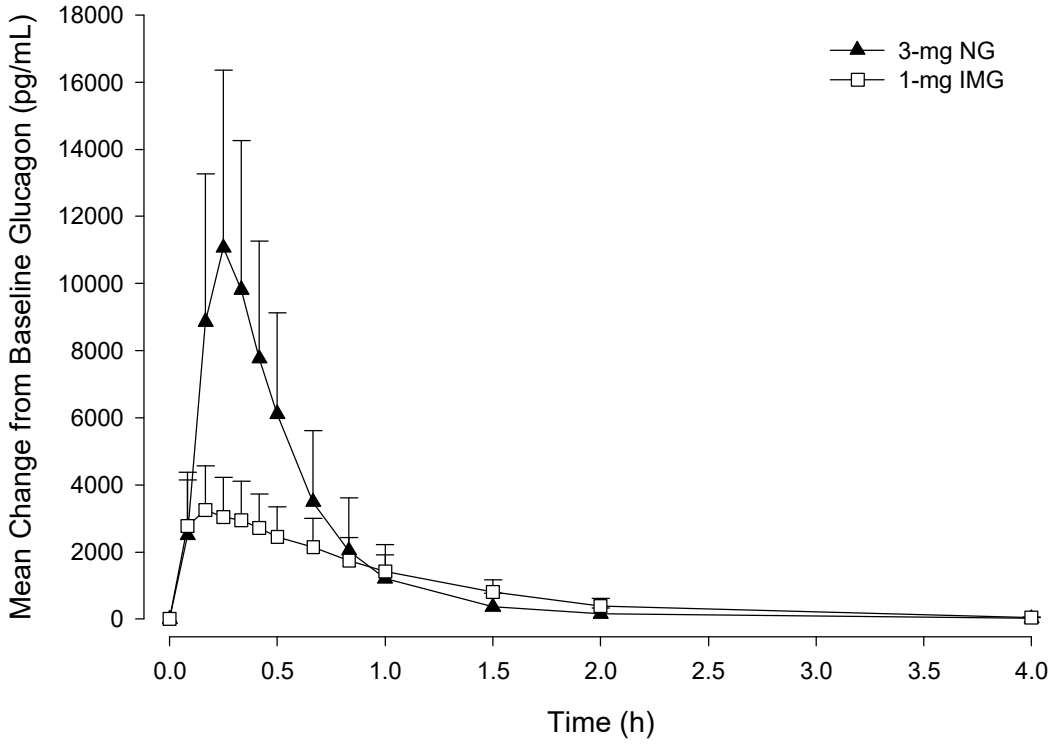
[b] Between-treatment p-value

Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.7.6.

2.7.6.4.1.4　薬物動態

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を図 2.7.6.4-3 に、血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータを表 2.7.6.4-6 に示す。

NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与によりグルカゴンは速やかに吸収され、両投与ともにグルカゴン濃度は投与後 15 分までに最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。IMG 1 mg 投与時と比較して、NG 3 mg 投与時の C_{max}、0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC(0\text{-}t_{last})$］及び 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC(0\text{-}\infty)$］は有意に高く、t_{max} は有意に延長した。なお、T1D 患者及び T2D 患者の PK プロファイルは全体集団と同様であった。



Abbreviations: h = hours; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.4-3　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の変化量の推移（算術平均値+SD）
（PK 解析対象集団－IGBJ 試験）

表 2.7.6.4-6　血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量に基づく薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団－IGBJ 試験）

	3 mg Nasal glucagon		1 mg Intramuscular glucagon	
Parameter	Geometric mean (Geometric CV%)	N	Geometric mean (Geometric CV%)	N
CFB AUC(0-tlast) (pg.h/mL)	4830 (89%)	71	3240 (32%)	68
CFB AUC(0-∞) (pg.h/mL)	5330 (46%)	61	3300 (31%)	68
CFB Cmax (pg/mL)	9520 (103%)	71	3290 (37%)	68
CFB tmax# (h)	0.25 (0.17-0.67)	71	0.17 (0.08-0.67)	68
CFB t½~ (h)	0.458 (0.129-1.42)	61	0.536 (0.241-0.90)	68

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; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CFB = Change from baseline; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients studied; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration;
Data shown in table is median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

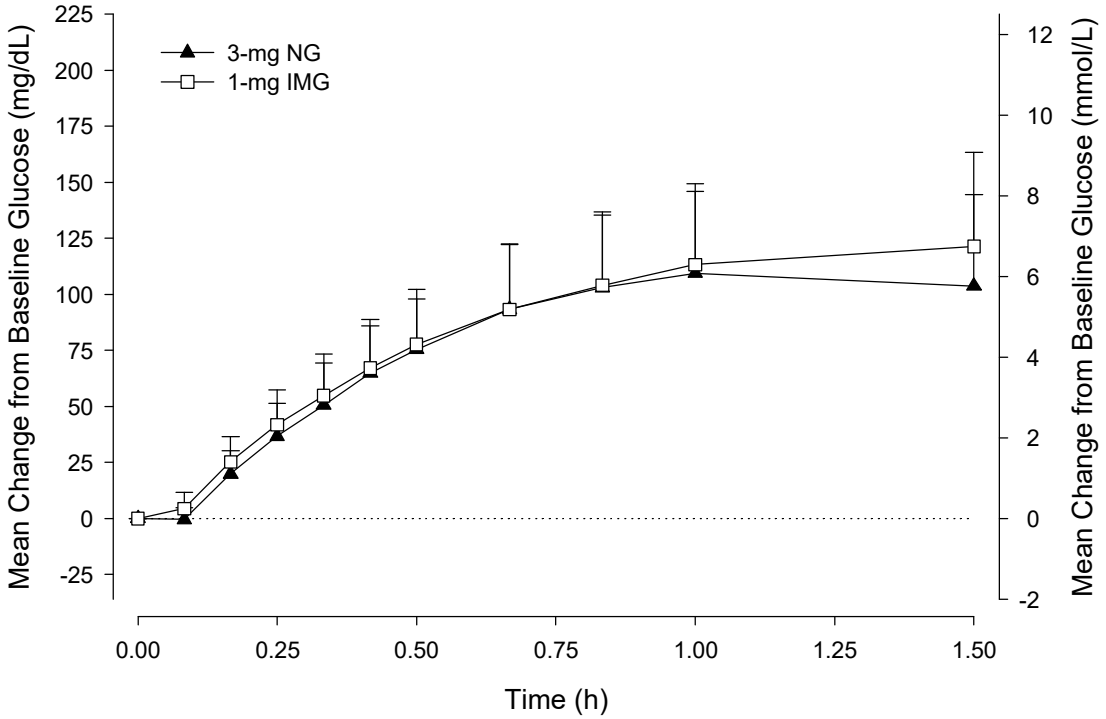
Source: IGBJ CSR Table IGBJ 7.7.

2.7.6.4.1.5　薬力学

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を図 2.7.6.4-4 に示す。また、血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく PD パラメータを表 2.7.6.4-7 に、血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく PD パラメータの統計比較を表 2.7.6.4-8 に示す。

NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与したときの投与後 60 分までの血漿中グルコース濃度の推移は同様であった。NG 3 mg 投与の血漿中グルコース濃度は投与後 60 分でプラトーに達し、その後低下した。一方、IMG 1 mg 投与では、血漿中グルコース濃度はプラトーに達する投与後 90 分まで上昇し続け、その後低下した。PD 解析対象集団の被験者全体でのベースラインからの変化量に基づく 0 時間から 1.5 時間までの血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積［CFB AUEC(0-1.5)］の幾何最小二乗平均値は、NG 3 mg 投与で 114.03 mg•hr/dL、IMG 1 mg 投与で 120.65 mg•hr/dL であり、投与間に統計学的な有意差が認められた（p=0.0264）。最高血漿中グルコース濃度（BG_{max}）及びベースラインからの変化量に基づく最高血漿中グルコース濃度（CFB BG_{max}）は、投与間で同様であった。

なお、T1D 患者及び T2D 患者の血漿中グルコース濃度のプロファイルは全体集団と同様であった。しかし、病型（T1D 及び T2D）ごとの評価では、CFB AUEC(0-1.5)の投与間の差は統計学的に有意ではなかった。



Abbreviations: h = hours; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.4-4　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+SD）
（PD 解析対象集団－IGBJ 試験）

表 2.7.6.4-7　血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく薬力学パラメータ（PD 解析対象集団－IGBJ 試験）

	3 mg Nasal glucagon		1 mg Intramuscular glucagon	
Parameter	Geometric mean (Geometric CV%)	N	Geometric mean (Geometric CV%)	N
BGmax (mg/dL)	165 (22%)	71	171 (23%)	70
tmax (h)#	1.00 (0.50-4.02)	71	1.50 (0.67-4.00)	70
CFB BGmax (mg/dL)	113 (32%)	71	119 (33%)	70

Abbreviations: BGmax = Maximal blood glucose; tmax = Time of maximum concentration; CFB = Change from baseline; CV = Coefficient of variation; N = Number of patients studied
The normal range for glucose is 70 to 108 mg/dL
Data shown in table is median (minimum-maximum)

Source: IGBJ CSR Table IGBJ.7.9.

表 2.7.6.4-8 血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく薬力学パラメータの統計比較（PD 解析対象集団－IGBJ 試験）

Units: mg/dL
Patient type: Overall

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means [p-value]	Ratio of geometric least squares means (90% CI) (3 mg Nasal glucagon:1 mg Intramuscular glucagon)	Between treatment p-value
AUEC(0-1.5) (mg.h/dL)	1 mg Intramuscular glucagon	70	197.44		
	3 mg Nasal glucagon	71	190.76	0.97 (0.94, 0.99)	0.0364
BGmax (mg/dL)	1 mg Intramuscular glucagon	70	170.70		
	3 mg Nasal glucagon	71	164.98	0.97 (0.93, 1.00)	0.0928
CFB AUEC(0-1.5) (mg.h/dL)	1 mg Intramuscular glucagon	70	120.65 [<.0001]		
	3 mg Nasal glucagon	71	114.03 [<.0001]	0.95 (0.91, 0.99)	0.0264
CFB BGmax (mg/dL)	1 mg Intramuscular glucagon	70	119.09 [<.0001]		
	3 mg Nasal glucagon	71	113.48 [<.0001]	0.95 (0.91, 1.00)	0.0930

Abbreviations: AUEC(0-1.5) = area under the effect concentration-time curve from time zero (predose) up to 1.5 hours; BGmax = maximal blood glucose; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; N = number of patients
Model: Log(PD) = Patient + Sequence + Treatment + Period + Random Error, where Patient is fitted as a random effect
Geometric Least squares means p-values are calculated based on the null hypotheses: LSmean = 0

Patient type: Overall

Parameter	Treatment	N	Median	Median of differences (90% CI) (3 mg Nasal glucagon-1 mg Intramuscular glucagon)	Between treatment p-value
tmax (h)	1 mg Intramuscular glucagon	69	1.50		
	3 mg Nasal glucagon	69	1.00	-0.50 (-0.50, -0.17)	<.0001
CFB tmax (h)	1 mg Intramuscular glucagon	69	1.50		
	3 mg Nasal glucagon	69	1.00	-0.50 (-0.50, -0.17)	<.0001

Abbreviations: CFB = change from baseline; CI = confidence interval; N = number of patients; tmax = time to maximum concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

[redacted]

Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]

Source: IGBJ CSR Table IGBJ 7.10.

2.7.6.4.1.6 免疫原性

Period 1 の低血糖誘導前（ベースライン）の試料では、2 例（2.8%）の試料が ADA 陽性であったが、後観察時点の試料が ADA 陽性であったのはこのうちの 1 例のみであった。ADA が検出された試料で中和活性が陽性の試料はなかった。

1 例（T1D 患者、NG 3 mg 投与）では、ベースラインの試料が ADA 陽性（抗体価 1:40）であったが、試験中止時（投与後 38 日）の試料で ADA は検出されなかった。

他の 1 例（T2D 患者、Period 1：IMG 1 mg 投与、Period 2：NG 3 mg 投与）では、ベースラインの試料が ADA 陽性（抗体価 1:40）であり、後観察時点（Period 2 の投与後 36 日）の試料も ADA 陽性（抗体価 1:40）であった。本被験者の抗体価は TE-ADA 陽性（抗体価がベースライン値の 4 倍以上）の定義に該当しなかった。

試験期間中に TE-ADA 陽性となった被験者、及びベースライン時の試料が ADA 陰性でグルカゴン投与後の試料で ADA が検出された被験者は認められなかった。

2.7.6.4.1.7 安全性

2.7.6.4.1.7.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の試験期間中に安全性解析対象集団に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.4-9 に、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-10 に示す。また、病型（T1D 及び T2D）ごとの TEAE の要約を表 2.7.6.4-21 に、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-22 に示す。

NG 3 mg 投与後と IMG 1 mg 投与後の TEAE の発現例数及び発現件数は、おおむね同様であった。両投与ともに発現した TEAE は、すべて軽度又は中等度であった。

試験期間中に発現した TEAE の多くは、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。NG 3 mg 投与（71 例）では 15 例 30 件の TEAE が報告され、このうち 12 例 26 件の TEAE が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。IMG 1 mg 投与（70 例）では 13 例 27 件の TEAE が報告され、このうち 9 例 13 件の TEAE が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

いずれかの投与で 3 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、悪心、鼻痛、嘔吐及び血圧上昇であった。悪心及び嘔吐は NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与ともに認められた。この結果は市販のグルカゴン注射製剤において悪心及び嘔吐の発現割合が高いことと一致するものである。治験薬との因果関係が否定できない悪心の発現割合は、NG 3 mg 投与より IMG 1 mg 投与の方が高かったが、治験薬との因果関係が否定できない嘔吐の発現割合は、両投与で同様であった。鼻痛及び血圧上昇は NG 3 mg 投与でのみ認められた。

また、TEAE のプロファイルは T1D 及び T2D 患者の間で同様であった。

表 2.7.6.4-9　TEAE の要約（安全性解析対象集団－IGBJ 試験）

Treatment	Number of Patients	TEAEs of All Causalities					TEAEs Related to Study Treatment [a]				
		Number of Patients (%) with TEAEs	Number of TEAEs and Severity[b]		Number of SAEs	Number of Patients Discontinued due to a TEAE	Number of Patients (%) with TEAEs	Number of TEAEs and Severity[b]		Number of SAEs	Number of Patients Discontinued due to a TEAE
3 mg Nasal Glucagon	71	15 (21.1%)	Mild	29	0	0	12 (16.9%)	Mild	25	0	0
			Moderate	1	0	0		Moderate	1	0	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0	0
			Total	30	0	0		Total	26	0	0
1 mg IM GlucaGen®	70	13 (18.6%)	Mild	21	0	0	9 (12.9%)	Mild	13	0	0
			Moderate	6	1	0		Moderate	0	0	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0	0
			Total	27	1	0		Total	13	0	0
Total	72	22 (30.6%)	Mild	50	0	0	17 (23.6%)	Mild	38	0	0
			Moderate	7	1	0		Moderate	1	0	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0	0
			Total	57	1	0		Total	39	0	0

Abbreviations: IM = intra-muscular; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Possibly or probably related as determined by investigator

[b] Only the maximum severity of each adverse event is reported

Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.8.1. and Table IGBJ. 8.2.

表 2.7.6.4-10 TEAE の発現例数及び割合（安全性解析対象集団－IGBJ 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=70)	NG 3 mg (N=71)	IMG 1 mg (N=70)	NG 3 mg (N=71)
有害事象発現例数（%）		13 (18.6)	15 (21.1)	9 (12.9)	12 (16.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11 (15.7)	6 (8.5)	8 (11.4)	4 (5.6)
悪心	Nausea	11 (15.7)	5 (7.0)	8 (11.4)	4 (5.6)
嘔吐	Vomiting	4 (5.7)	2 (2.8)	3 (4.3)	2 (2.8)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	Toothache	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	6 (8.5)	0 (0.0)	6 (8.5)
鼻痛	Rhinalgia	0 (0.0)	6 (8.5)	0 (0.0)	6 (8.5)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
鼻そう痒症	Nasal pruritus	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査	Investigations	2 (2.9)	5 (7.0)	0 (0.0)	4 (5.6)
血圧上昇	Blood pressure increased	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)	4 (5.6)
血圧低下	Blood pressure decreased	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.8)
耳痛	Ear pain	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.8)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼痛	Eye pain	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼そう痒症	Eye pruritus	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
流涙増加	Lacrimation increased	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
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)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
頭痛	Headache	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
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)
異常感	Feeling abnormal	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	Cystitis	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)
冷汗	Cold sweat	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	3 (4.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
ほてり	Hot flush	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	Peripheral coldness	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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.



2.7.6.4.1.7.2 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例は認められなかった。

1 例に重篤な有害事象として入院を必要とする頭位性回転性めまいが認められた。この頭位性回転性めまいは、NG 3 mg 投与（Period 1）の 36 日後、IMG 1 mg 投与（Period 2）の約 28 日後に発現した事象であり、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。本被験者の叙述を表 2.7.6.4-23 に示す。

2.7.6.4.1.7.3 その他の重要な有害事象

本試験において両投与でよくみられた TEAE である悪心及び嘔吐の発現時期及び持続時間を検討した。また、NG 3 mg 投与にのみ発現した鼻痛を含む鼻／呼吸器／無嗅覚の TEAE、血圧上昇及び眼痛、並びに本剤の他の臨床試験でよくみられた頭痛の発現時期及び持続時間を検討した。さらに、鼻及び鼻以外の症状に関する検討を行った。

悪心の発現時期及び持続時間

治験薬との因果関係が否定できない悪心を発現した被験者の発現時期及び持続時間を表 2.7.6.4-11 に示す。

NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後のそれぞれ 4 例及び 8 例に各 1 件の治験薬との因果関係が否定できない悪心が発現した。両投与ともに、悪心はすべて 3 時間以内に消失した。

表 2.7.6.4-11 悪心の発現時期及び持続時間（安全性解析対象集団－IGBJ 試験）

Onset	<1 hour n/N (%)	1 to 2 hours n/N (%)	>2 to 3 hours n/N (%)	After 3 hours n/N (%)
NG 3 mg	0/4 (0.0%)	1/4 (25.0%)	3/4 (75.0%)	0/4 (0.0%)
IMG 1 mg	0/8 (0.0%)	4/8 (50.0%)	4/8 (50.0%)	0/8 (0.0%)
Duration	**<1 hour n/N (%)**	**1 to 2 hours n/N (%)**	**>2 to 3 hours n/N (%)**	**>3 hours n/N (%)**
NG 3 mg	0/4 (0.0%)	3/4 (75.0%)	1/4 (25.0%)	0/4 (0.0%)
IMG 1 mg	1/8 (12.5%)	2/8 (25.0%)	5/8 (62.5%)	0/8 (0.0%)

Abbreviation: IMG = intramuscular glucagon; n, N = number of events; NG = nasal glucagon.
Source: IGBJ CSR; Section 8.3.1.

嘔吐の発現時期及び持続時間

治験薬との因果関係が否定できない嘔吐を発現した被験者の発現時期及び持続時間を表 2.7.6.4-12 に示す。

NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後のそれぞれ 2 例及び 3 例に各 1 件の治験薬との因果関係が否定できない嘔吐が発現した。両投与ともに嘔吐はすべて投与後 3.5 時間以内に消失した。

表 2.7.6.4-12　嘔吐の発現時期及び持続時間（安全性解析対象集団－IGBJ 試験）

Onset	<1 hour n/N (%)	1 to 2 hours n/N (%)	>2 to 3 hours n/N (%)	After 3 hours n/N (%)
NG 3 mg	0/2 (0.0%)	0/2 (0.0%)	2/2 (100.0%)	0/2 (0.0%)
IMG 1 mg	0/3 (0.0%)	1/3 (33.3%)	2/3 (66.7%)	0/3 (0.0%)
Duration	**<5 minutes n/N (%)**	**5 minutes to 1 hour n/N (%)**	**>1 to 2 hours n/N (%)**	**>3 hours n/N (%)**
NG 3 mg	2/2 (100.0%)	0/2 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/2 (0.0%)
IMG 1 mg	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)

Abbreviation: IMG = intramuscular glucagon; n, N = number of events; NG = nasal glucagon.
Source: IGBJ CSR; Section 8.3.1.

鼻／呼吸器／無臭覚の TEAE の発現時期及び持続時間

NG 3 mg 投与後の 6 例に各 1 件の治験薬との因果関係が否定できない鼻痛が認められた。これらの事象は投与後すぐに発現し（投与後 0～ 9 分）、持続時間は 1～7 時間であった。

NG 3 mg 投与後に鼻痛を発現した 1 例では治験薬との因果関係が否定できない鼻閉も認められた。本事象は投与後 33 分に発現し、約 5 時間持続した。

NG 3 mg 投与後の 1 例に治験薬との因果関係が否定できない口腔咽頭痛が認められた。本事象は投与後 16 分に発現し、1 時間 11 分間持続した。

血圧上昇の発現時期及び持続時間

NG 3 mg 投与後の 4 例に各 1 件の治験薬との因果関係が否定できない血圧上昇が認められた（第 2.7.6.4.1.7.5 項）。これらの事象は投与後 1～14 分に発現し、持続時間は 14 分から 20 時間であった。

頭痛の発現時期及び持続時間

NG 3 mg 投与後の 1 例に 1 件の治験薬との因果関係が否定できない頭痛が認められた。本事象は投与後 16 分に発現し、19 時間 53 分間持続した。また、IMG 1 mg 投与後の 1 例に 1 件の治験薬との因果関係が否定できない頭痛が認められた。本事象は投与後 2 時間 6 分に発現し、17 時間 40 分間持続した。

眼痛の発現時期及び持続時間

NG 3 mg 投与後の 1 例に 1 件の治験薬との因果関係が否定できない眼痛が認められた。本事象は投与直後に発現し、3 時間 32 分間持続した。

鼻及び鼻以外のスコア質問票

鼻及び鼻以外のスコア質問票を用いて評価した鼻及び鼻以外の症状（9 項目）のシフト解析を行った。被験者全体、T1D 及び T2D 患者における投与後 120 分までのいずれかの時点及び投与後 120 分時点での鼻及び鼻以外の症状（9 項目）の重症度がベースラインよりも悪化した被験者の例数及び割合をそれぞれ表 2.7.6.4-13、表 2.7.6.4-14 及び表 2.7.6.4-15 に示す。

被験者全体において、NG 3 mg 投与後に 10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた症状は、鼻づまり（鼻孔の詰まり）及び涙目であった。T1D 患者において、NG 3 mg 投与後に 10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた症状は鼻づまり（鼻孔の詰まり）及び涙目であった。また、T2D 患者において、NG 3 mg 投与後に 10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた症状は涙目のみであった。T1D 患者の 1 例（被験者全体の 1.4%）では、ベースラインの重症度が高度ではなく、NG 3 mg 投与後のいずれかの時点で重症度が高度となった涙目が認められた。これ以外に高度な症状及び重篤な事象として報告された症状はみられなかった。また、ベースラインの重症度が高度ではなく、投与後 120 分時点で重症度が高度となった症状はみられなかった。

表 2.7.6.4-13　鼻及び鼻以外の症状（9 項目）の重症度がベースラインよりも悪化した被験者の例数及び割合（安全性解析対象集団：被験者全体－IGBJ 試験）

Symptom		**3 mg Nasal Glucagon (N=71) n (%)**	**1 mg IMG (N=70) n (%)**	**3 mg Nasal Glucagon (N=71) n (%)**	**1 mg IMG (N=70) n (%)**
		At any postdose time point up to 120 minutes		**At 120 minutes postdose**	
鼻水がでる	**Runny Nose**	5 (7.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻づまり（鼻孔の詰まり）	**Nasal Congestion**	8 (11.3%)	2 (2.9%)	3 (4.2%)	1 (1.4%)
鼻のかゆみ	**Nasal Itching**	3 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
くしゃみ	**Sneezing**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
涙目	**Watery Eyes**	15 (21.1%)	1 (1.4%)	4 (5.6%)	0 (0.0%)
目のかゆみ	**Itchy Eyes**	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
目の赤み（充血）	**Redness of Eyes**	3 (4.2%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0 (0.0%)
耳のかゆみ	**Itching of Ears**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喉のかゆみ	**Itching of Throat**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviation: IMG = intramuscular glucagon; n, N = number of patients.
Baseline is defined as the score measured prior to glucagon administration at each treatment visit.
Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.8.4.

表 2.7.6.4-14　鼻及び鼻以外の症状（9 項目）の重症度がベースラインよりも悪化した被験者の例数及び割合（安全性解析対象集団：T1D 患者－IGBJ 試験）

Symptom		3 mg Nasal Glucagon (N=33) n (%)	1 mg IMG (N=32) n (%)	3 mg Nasal Glucagon (N=33) n (%)	1 mg IMG (N=32) n (%)
		At any postdose time point up to 120 minutes		At 120 minutes postdose	
鼻水がでる	**Runny Nose**	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻づまり（鼻孔の詰まり）	**Nasal Congestion**	6 (18.2%)	1 (3.1%)	2 (6.1%)	1 (3.1%)
鼻のかゆみ	**Nasal Itching**	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
くしゃみ	**Sneezing**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
涙目	**Watery Eyes**	10 (30.3%)	1 (3.1%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
目のかゆみ	**Itchy Eyes**	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
目の赤み（充血）	**Redness of Eyes**	3 (9.1%)	1 (3.1%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)
耳のかゆみ	**Itching of Ears**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喉のかゆみ	**Itching of Throat**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviation: IMG = intramuscular glucagon; n, N = number of patients; T1D = type 1 diabetes mellitus.
Baseline is defined as the score measured prior to glucagon administration at each treatment visit.
Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.11.27.

表 2.7.6.4-15　鼻及び鼻以外の症状（9 項目）の重症度がベースラインよりも悪化した被験者の例数及び割合（安全性解析対象集団：T2D 患者－IGBJ 試験）

Symptom		3 mg Nasal Glucagon (N=38) n (%)	1 mg IMG (N=38) n (%)	3 mg Nasal Glucagon (N=38) n (%)	1 mg IMG (N=38) n (%)
		At any postdose time point up to 120 minutes		At 120 minutes postdose	
鼻水がでる	**Runny Nose**	2 (5.3%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻づまり（鼻孔の詰まり）	**Nasal Congestion**	2 (5.3%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
鼻のかゆみ	**Nasal Itching**	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
くしゃみ	**Sneezing**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
涙目	**Watery Eyes**	5 (13.2%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)	0 (0.0%)
目のかゆみ	**Itchy Eyes**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
目の赤み（充血）	**Redness of Eyes**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳のかゆみ	**Itching of Ears**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喉のかゆみ	**Itching of Throat**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviation: IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients; T2D = type 2 diabetes mellitus.
Baseline is defined as the score measured prior to glucagon administration at each treatment visit.
Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.11.28.

2.7.6.4.1.7.4　　臨床検査値

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

2.7.6.4.1.7.5　　バイタルサイン

治験薬投与後のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数）の低値及び高値への変動の要約をそれぞれ表 2.7.6.4-16 及び表 2.7.6.4-17 に示す。また、治験担当医師により治験薬又は試験手順との因果関係が否定できないと判断された血圧上昇及び血圧低下の TEAE の要約を表 2.7.6.4-18 に示す。

ベースラインが正常で、治験薬投与後の収縮期又は拡張期血圧が高値となった被験者は、IMG 1 mg 投与より NG 3 mg 投与の方が多かった［NG 3 mg 投与：9 例（12.7%）及び 6 例（8.5%）、IMG 1 mg 投与：5 例（7.1%）及び 1 例（1.4%）］。

治験担当医師により治験薬又は試験手順との因果関係が否定できないと判断された血圧上昇又は血圧低下が 6 例 7 件報告された。NG 3 mg 投与では、4 例（T1D 患者：2 例、T2D 患者：2 例）に血圧上昇の TEAE が認められ、このうち 2 例（いずれも T2D 患者）ではベースラインと比較した投与後 15 分時点の収縮期血圧の上昇が 50 mmHg 超であった。また、1 例（T1D 患者）では NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の両投与後、他の 1 例（T2D 患者）では IMG 1 mg 投与後に血圧低下の TEAE が認められた。血圧上昇又は血圧低下は、いずれも一過性であり、処置なしでベースライン値まで回復した。

試験期間中に他のバイタルサインの臨床的に重要な変動は認められなかった。

表 2.7.6.4-16　治験薬投与後のバイタルサインのシフトテーブル（投与後最高値）（安全性解析対象集団－IGBJ 試験）

Patient Type: Overall

	3 mg Nasal glucagon (N=71) Post baseline result				1 mg Intramuscular glucagon (N=70) Post baseline result			
Baseline result	Normal n(%)	Low n(%)	High n(%)	Missing n(%)	Normal n(%)	Low n(%)	High n(%)	Missing n(%)
Systolic BP								
Normal	45 [63.4%]	0 [0.0%]	9 [12.7%]	0 [0.0%]	43 [61.4%]	0 [0.0%]	5 [7.1%]	0 [0.0%]
Low	2 [2.8%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	2 [2.9%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
High	3 [4.2%]	0 [0.0%]	12 [16.9%]	0 [0.0%]	8 [11.4%]	0 [0.0%]	12 [17.1%]	0 [0.0%]
Missing	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Diastolic BP								
Normal	62 [87.3%]	0 [0.0%]	6 [8.5%]	0 [0.0%]	64 [91.4%]	0 [0.0%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]
Low	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
High	0 [0.0%]	0 [0.0%]	3 [4.2%]	0 [0.0%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	4 [5.7%]	0 [0.0%]
Missing	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Pulse rate								
Normal	68 [95.8%]	0 [0.0%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	69 [98.6%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Low	1 [1.4%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
High	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Missing	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]

N = Number of patients
For systolic BP, normal range is above 90 mm Hg and below 140 mmHg
For diastolic BP, normal range is above 50 mm Hg and below 90 mmHg
For pulse rate, normal range is inclusive of 50 bpm to 100 bpm

[redacted]

Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 1 of 1

Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.11.33.

表 2.7.6.4-17　治験薬投与後のバイタルサインのシフトテーブル（投与後最低値）（安全性解析対象集団－IGBJ 試験）

Patient Type: Overall

	3 mg Nasal glucagon (N=71) Post baseline result				1 mg Intramuscular glucagon (N=70) Post baseline result			
Baseline result	Normal n(%)	Low n(%)	High n(%)	Missing n(%)	Normal n(%)	Low n(%)	High n(%)	Missing n(%)
Systolic BP								
Normal	48 [67.6%]	3 [4.2%]	3 [4.2%]	0 [0.0%]	43 [61.4%]	5 [7.1%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Low	1 [1.4%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	2 [2.9%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
High	12 [16.9%]	0 [0.0%]	3 [4.2%]	0 [0.0%]	20 [28.6%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Missing	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Diastolic BP								
Normal	64 [90.1%]	4 [5.6%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	61 [87.1%]	4 [5.7%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Low	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
High	2 [2.8%]	0 [0.0%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	5 [7.1%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Missing	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Pulse rate								
Normal	68 [95.8%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	65 [92.9%]	4 [5.7%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Low	0 [0.0%]	2 [2.8%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	1 [1.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
High	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Missing	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]

N = Number of patients
For systolic BP, normal range is above 90 mm Hg and below 140 mmHg
For diastolic BP, normal range is above 50 mm Hg and below 90 mmHg
For pulse rate, normal range is inclusive of 50 bpm to 100 bpm

[redacted]

Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.11.34.

表 2.7.6.4-18 治験薬又は試験手順との因果関係が否定できないと判断された血圧上昇又は血圧低下の TEAE（安全性解析対象集団－IGBJ 試験）

Treatment	Patient	Onset Postdose	Severity, Duration	Relationship	Maximum Change in Systolic Blood Pressure
3 mg Nasal Glucagon	Patient[redacted] (T1DM)	14 minutes	mild, 20 hours	study treatment	+21 mmHg (138 to 159 mmHg)
	Patient[redacted] (T1DM)	14 minutes	mild, 14 minutes	study treatment	+10 mmHg (154 to 164 mmHg)
	Patient[redacted] (T2DM)	1 minute	mild, 4 hours	study treatment	+54 mmHg (157 to 211 mmHg)
	Patient[redacted] (T2DM)	14 minutes	mild, 6 hours	study treatment	+73 mmHg (112 to 185 mmHg)
	Patient[redacted] (T1DM)	2 hours	mild, 8 minutes	study procedure	-10 mmHg (97 to 87 mmHg)
1 mg IMG	Patient[redacted] (T1DM)	1.5 hours	moderate, 4.5 hours	study procedure	-28 mmHg (97 to 69 mmHg)
	Patient[redacted] (T2DM)	2 hours	mild, 50 minutes	study procedure	-35 mmHg (116 to 81 mmHg)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Adverse Events for Individual Patients Occurring On or After Signing Study Informed Consent Form; Supine Vital Signs Data for Individual Patients.
Source: IGBJ CSR; Table IGBJ.11.35.

2.7.6.4.1.7.6 心電図

試験期間中に臨床的に問題となる 12 誘導心電図の所見は認められなかった。また、NG 3 mg 投与後と 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。

2.7.6.4.2 結論

- 日本人糖尿病患者を対象とした治療成功割合を指標とした評価において、LY900018 3 mg 経鼻投与はグルカゴン 1 mg 筋肉内投与に対して非劣性を示した。
- 日本人糖尿病患者に対する LY900018 3 mg 経鼻投与の忍容性は良好であった。高度の TEAE 又は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。
- LY900018 3 mg 投与後に 10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた鼻及び鼻以外の症状は、鼻づまり（鼻孔の詰まり）及び涙目のみであった。
- LY900018 3 mg 経鼻投与によりグルカゴンは速やかに吸収された。LY900018 3 mg 経鼻投与時の血漿中グルカゴンの C_{max} 及び AUC はグルカゴン 1 mg 筋肉内投与時よりも高かった。T1D 患者及び T2D 患者の PK プロファイルは同様であった。
- LY900018 3 mg 経鼻投与したとき、投与後 60 分までの血漿中グルコース濃度推移は、グルカゴン 1 mg 筋肉内投与時と同様であったが、投与後 60 分以降は血漿中グルコース濃度推移に差がみられ始めた。LY900018 3 mg 経鼻投与の血漿中グルコース濃度は投与後 60 分までにプラトーに達したが、グルカゴン 1 mg 筋肉内投与では、投与後 90 分まで血漿中グルコー

ス濃度が上昇した。T1D 患者及び T2D 患者の血漿中グルコース濃度のプロファイルは同様であった。

2.7.6.5　I8R-MC-IGBI 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項）

標題

成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン誘導低血糖時に LY900018 経鼻投与とグルカゴン筋肉内投与を比較する第 I 相試験

実施医療機関数及び実施国

2 施設（ドイツ）

試験実施期間

2017 年 11 月[redacted]日～2018 年 1 月 13 日

開発の相

第 I 相

目的

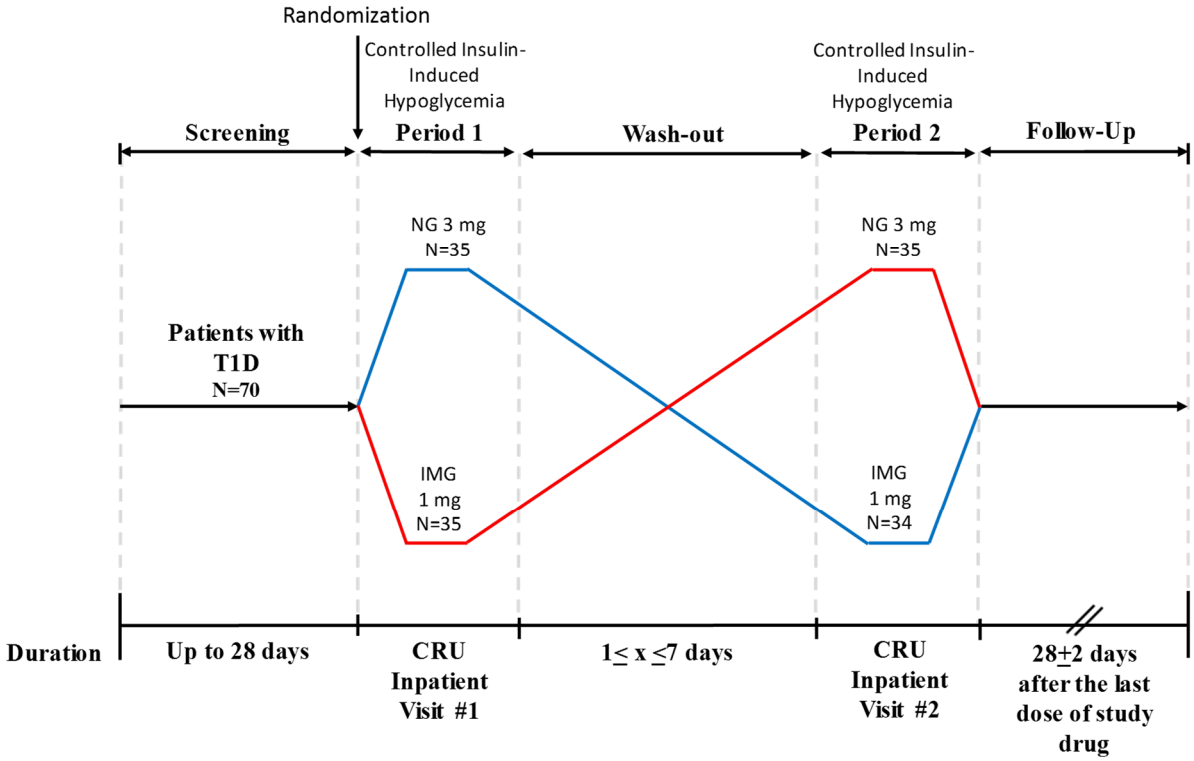
主要目的：成人 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者を対象として、インスリン誘導低血糖時に LY900018　3 mg を経鼻投与したときの治療成功割合を市販のグルカゴン筋注製剤投与時と比較する。

副次目的：副次目的として以下の検討を行う。

- 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）の安全性及び忍容性を検討する。
- NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の薬物動態（pharmacokinetics、PK）特性を評価する。
- NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与の薬力学（pharmacodynamics、PD）特性を評価する。

試験デザイン

本試験は、T1D 患者を対象とした多施設共同、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り、被験者は Period 1 及び Period 2 にクロスオーバー法で NG 3 mg 投与又は IMG 1 mg 投与を受けた（図 2.7.6.5-1）。Period 1 と Period 2 の間は 1～7 日間空けた。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; IMG = intramuscular glucagon; N = number of patients who received treatment; NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus.
Source: IGBI CSR; Figure IGBI.5.1.

図 2.7.6.5-1　　試験デザイン（IGBI 試験）

被験者数

計画：70 例

無作為化：70 例

完了：69 例

選択基準

特に記載のない限り、スクリーニング時及び組入れ時に以下のすべてに該当する被験者を組み入れた。

- T1D と診断され、診断時から 2 年以上インスリン療法を受けている男性及び女性患者。
- 男性患者の場合：外科的不妊術を受けていない場合、効果の高い避妊方法［外科的不妊術を受けたパートナー、ホルモン付加子宮内避妊具（コイル）又はホルモン経口避妊薬、これらの方法を殺精子剤入りコンドームと併用］を用いること。女性パートナーがこれらの方法を用いることを了承しない場合、本試験の初回投与から最終投与後 1 ヵ月まで性交を行わないことに同意しているもの。
- 妊娠可能な女性患者の場合：試験期間全体（スクリーニング来院時から試験完了時まで）を通して、効果の高い避妊方法［失敗率 1%未満の方法：外科的不妊術、ホルモン付加子宮内

避妊具（コイル）、ホルモン経口避妊薬、性交を行わない、外科的不妊術を受けたパートナーなど］を用いることに同意しているもの。

- 妊娠の可能性のない女性患者：効果の高い避妊方法を用いなくても本試験に参加可能であり、以下の閉経後女性が含まれる。
  52 歳未満であり、無月経期間が 1 年を超え、かつ血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が閉経状態である、又は 52 歳以上であり、無月経期間が 1 年未満で、血清 FSH 値が実施医療機関の閉経期の基準値内であり、効果の高い避妊方法を用いていない女性、もしくは 52 歳以上であり、無月経期間が 1 年を超えている女性。
- 年齢 18～64 歳以下のもの。
- 体重 50 kg 以上のもの。
- 体格指数（Body mass index、BMI）18.5 ～35.0 kg/m^2 のもの。
- ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）が 10%以下のもの。
- 臨床検査値がいずれも母集団又は実施医療機関における基準範囲内にある、又は基準範囲からの許容される逸脱が認められた場合には、治験担当医師が、治験に参加して問題ないと判断するもの。
- 治験実施計画書に規定された静脈からの十分な血液採取及び必要な投与が可能である患者。
- 試験期間中のスケジュールが確保でき、かつ本試験における被験者の遵守事項を遵守できるもの。
- 署名済みの同意説明文書を提出したもの。

除外基準

特に記載のない限り、スクリーニング時及び組入れ時に以下のいずれかに該当する被験者は、本試験から除外することとした。

- 本試験に直接関わる実施医療機関の担当者、又は担当者の近親者。近親者とは、配偶者、血縁関係又は法的な養子関係による保護者、子、及び兄弟姉妹と定義する。
- 治験依頼者の従業員であるもの。
- 治験薬を用いる臨床試験に現在組み入れられている、もしくは、科学的又は医学的に本試験と同時に参加することが適切でないと判断されるほかの医学研究に現在組み入れられているもの。
- 過去 30 日以内に治験薬を用いる臨床試験に参加していたもの。
- 以前に、本試験又は LY900018 を用いた試験を完了又は中止し、かつ LY900018 の投与を受けたことがあるもの。
- LY900018、類似薬又は本製剤の成分に対してアレルギーがある、又は重大なアトピーの既往歴があるもの。
- グルカゴン又は類似薬に対して過敏症の既往歴を有する、もしくは他の薬剤に対する重篤な過敏症反応（血管浮腫など）の既往歴を有するもの。
- 12 誘導心電図に異常があり、治験担当医師により本試験への参加によってリスクが増加すると判断されたもの。

- スクリーニング時の臥位血圧（5 分以上安静後）が、収縮期血圧 95～140 mmHg の範囲を超える、及び／又は拡張期血圧 90 mmHg を超えるもの（白衣高血圧を除く、再測定値が上記の範囲内であれば本試験に組み入れてもよい）。動脈性低血圧の症状がある、及び／又は安静時の心拍数が 50～90 回/分の範囲を超えるもの。
- 褐色細胞腫（副腎腫瘍）又はインスリノーマの既往歴を有するもの。
- 試験登録前 1 ヵ月以内に重症低血糖（治療に第三者の援助を必要とした）を経験したもの。
- てんかん又は発作性障害の既往歴を有するもの。
- 薬物の吸収、代謝又は排泄に顕著な影響を与える、治験薬投与において危険因子となりうる、もしくは試験データの解釈に影響を与えるような心血管、呼吸器、肝臓、腎臓、胃腸、内分泌（T1D は除く）、血液又は神経系の異常の重大な既往歴又は合併症を有するもの。
- 精神障害の重大な既往歴又は合併症を有するもの。
- 薬物乱用者及び／又は薬物検査において陽性であるもの。
- ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染所見がある、及び／又は HIV 抗体が陽性であるもの。
- C 型肝炎感染所見がある、及び／又は C 型肝炎ウイルス抗体陽性であるもの。
- B 型肝炎感染所見がある、及び／又は B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性であるもの。
- 血清妊娠検査が陽性で妊娠していると判断された女性、試験期間中に妊娠することを希望している女性又は授乳中の女性。
- 現行のインスリン療法及び併用薬（降圧剤、脂質降下薬、避妊薬、及びホルモン補充療法や甲状腺ホルモン補充療法の安定した投与など）を除いて、高血糖もしくはインスリン抵抗性を治療する、又は体重減少を促進する一般用医薬品、処方薬又は栄養補助食品を常用している、又は治験薬の投与前 14 日以内に使用する予定であるもの。
- 日常的に全身性のβ遮断薬、インドメタシン、ワルファリン又は抗コリン薬を使用しているもの。
- 過去 3 ヵ月以内に 500 mL 以上の献血又は失血をしたもの。
- アルコール依存症又は薬物乱用の重大な既往歴を有すると治験担当医師が判断したもの、又は日常的に純アルコール量 24 g/日（男性）もしくは 12 g/日（女性）を摂取しているもの。
- 治験担当医師もしくは治験依頼者により、本治験の組入れに不適当と判断されたもの。
- 治験担当医師により、スクリーニング前 3 ヵ月以内にインスリン用法の大幅な変更及び／又は血糖コントロール不良があったと評価されたもの。
- インスリンの 1 日総投与量が 1.5 単位/kg 超である。

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

対照薬

グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg、注射剤（GlucaGen®, Novo Nordisk）

投与方法

治験薬の投与は、空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。被験者は、8 時間以上の絶食後にインスリン（インスリン リスプロ 100 単位/mL）を持続静脈内投与され、血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満に低下したとき、インスリンの投与を終了された。インスリン持続投与終了の約 5 分後に治験薬の投与を受けた。

評価項目

＜有効性＞

インスリン誘導低血糖の回復：治療成功の定義は、グルカゴン投与から 30 分以内に血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に上昇した場合、又はグルカゴン投与後に血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇した場合とした（ブドウ糖の静脈内投与などのレスキューを受けた場合は除外する）。また、最低グルコース濃度は、グルカゴン投与後 10 分以内の血漿中グルコース濃度の最低値と定義した。

低血糖症状：エジンバラ低血糖スケールによる低血糖症状の評価

＜生体試料分析＞

血漿中グルカゴン濃度：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）

＜安全性＞

有害事象、鼻及び鼻以外のスコア質問票、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

解析方法

＜解析対象集団＞

組入れ集団（All entered set、AES）：文書同意が得られ、試験に組み入れられた被験者とした。

無作為化集団（All randomized set、ARS）：試験に組み入れられ、無作為化された被験者とした。

最大の解析対象集団（Full analysis set、FAS）：無作為化され、1 回以上の治験薬の投与を受けた被験者とした。

有効性解析対象集団（Efficacy analysis set、EAS）：両投与期を完了し、評価可能なデータが得られた被験者とした。

PK、PD 解析対象集団：評価可能な PK、PD データを有する被験者とした。

＜有効性＞

治療成功割合（主要解析）：各投与の治療成功割合及びその割合の差を算出した。両側 95%信頼区間は 2 回の投与来院での主要評価項目のアウトカム（1 = 治療成功、0 = 治療成功が観察されない）における対応する差の一標本平均から得た。治療成功割合の差の平均値（IMG 1 mg－NG 3 mg）の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 10%未満である場合に、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が示されたと判断した。本試験では両投与の治療成功が 100%であ

ったため、事前に規定された解析方法では 95% 信頼区間の上限及び下限値が 0.0 となる。このため、連続補正を行った Wald 法を用いて投与間の差の 95%信頼区間も算出した。

治療成功を達成するまでの時間（副次解析）：グルカゴン投与から治療成功を達成するまでの時間は、Kaplan-Meier 法により評価した。治療成功を達成するまでの時間の投与間の比較には、ベースラインのグルコース濃度及び投与期で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。

低血糖症状の評価：エジンバラ低血糖スケールの総スコア及び各サブスケールスコアについて、ベースライン値（投与前）、投与後の各測定時点の値（投与後 15、30、45 及び 60 分）、及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与ごとに要約した。繰り返し測定値に関する線形混合効果モデルを用いて、総スコア及びサブスケールスコアの投与間の比較を行った。総スコア及び各サブスケールスコアの投与間の差（IMG 1 mg－NG 3 mg）について、測定時点ごとの最小二乗平均値と両側 95%信頼区間を算出した。

＜薬物動態＞

血漿中グルカゴン濃度：血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度：血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法で PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象：有害事象の発現例数及び割合を要約した。

鼻及び鼻以外の症状：鼻及び鼻以外のスコア質問票の総スコアのベースライン値（低血糖誘導前 30 分）、投与後の各測定時点の値（投与後 15、30、45 及び 60 分）、及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与ごとに要約した。

＜被験者数の設定根拠＞

両投与による治療成功割合を 98%、非劣性マージンを 10%、有意水準を両側 0.05、投与期の間の被験者内相関を 0 と仮定した場合、本試験の主要目的を検出力 90%以上で達成するためには、合計 66 例の両投与期を完了し、評価可能なデータが得られた T1D 患者が必要となる。

脱落率を 5%と仮定し、両投与期の評価可能なデータが得られた 66 例以上の被験者を確保するため、70 例を組み入れることとした。

非劣性マージンの 10%は、グルカゴンの救急投与のシミュレーション試験で、注射剤のグルカゴンを投与できなかった試験参加者（T1D 小児及び青少年の親）が 10%であったことに基づき設定した。

2.7.6.5.1　試験成績

主要な結果を以下に示す。

2.7.6.5.1.1 被験者の内訳

T1D 患者 70 例（男性 43 例、女性 27 例）が本試験に組み入れられ、69 例が試験を完了した。1 例は、Period 1 の NG 3 mg 投与後に発現した有害事象（中等度の嘔吐）のため試験を中止した。

治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 例報告された。本被験者では、採血用カニューレに問題があったため血液試料が採取できず、Period 1 の投与前の PK 用及び PD 用試料が欠測となった。このため、本被験者は PK 解析から除外された。主要な有効性の解析に関しては、安全性評価のための血漿中グルコース測定用の試料を用いて、PD 用試料の欠測を補完した。

試験を完了した 69 例のうち、いずれかの投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が 70 mg/dL 以上であった 3 例を除外した 66 例を主要な有効性の解析対象とした。

本試験に組み入れられ、無作為化された 70 例を安全性解析対象とした。

2.7.6.5.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 被験者背景（IGBI 試験）

		T1D N=70
Age (years)	Mean (SD)	41.7 (12.7)
Gender	Male, n (%)	43 (61.4)
	Female, n (%)	27 (38.6)
Race	White, n (%)	70 (100)
Weight (kg)	Mean (SD)	78.79 (13.28)
Height (cm)	Mean (SD)	175.21 (8.43)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	25.53 (2.97)
Duration of diabetes (years)	Mean (SD)	19.8 (10.6)
Baseline HbA1c (%)	Mean (SD)	7.34 (0.87)
Baseline Clarke Hypoglycemia Awareness status	Reduced awareness, n (%)	11 (15.7)
	Intermediate, n (%)	8 (11.4)
	Aware, n (%)	51 (72.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes mellitus.
Source: IGBI CSR; Table IGBI.6.1.

2.7.6.5.1.3 有効性

2.7.6.5.1.3.1 治療成功割合

投与ごとの治療成功割合を表 2.7.6.5-2 に示す。

EAS 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。

連続補正を行った Wald 法により算出した治療成功割合の投与間の差の 95%信頼区間の上限値は、非劣性マージンとした 10%未満であったことから、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 2.7.6.5-2　投与ごとの治療成功割合（EAS 集団－IGBI 試験）

Treatment	Number of Patients	Number of Patients Achieving Treatment Success	Percent of Patients Achieving Treatment Success	Analysis Method			
				Primary Efficacy Analysis Pre-specified in the SAP	Secondary Efficacy Analysis Sensitivity Analysis Poisson Regression Model[c]		Wald's Method with Continuity Correction
				Difference[a] in Percentages (95% CI)[b]	95% CI	p-value	Difference[d] in Percentages (95% CI)
1 mg GlucaGen®	66	66	100.0	0.00 (0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)	NC	0.00 (-1.52, 1.52)
3 mg Nasal Glucagon	66	66	100.0				

Abbreviations: CI = confidence interval; EAS = efficacy analysis set (patients who completed both treatment visits with evaluable data); NC = not calculated; SAP = statistical analysis plan.

[a] Difference is 3 mg nasal glucagon - 1 mg GlucaGen®

[b] 95% CI from 1-sample mean of the paired differences in treatment success across 2 treatment visits.

[c] 95% CI and p-value from Poisson regression model with terms for nadir glucose and treatment period.

[d] Difference is 1 mg GlucaGen® - 3 mg nasal glucagon

Source: IGBI CSR; Table IGBI.7.1.

副次解析として、各解析対象集団での治療成功割合及び他のグルコース上昇基準の達成割合を評価した。各解析対象集団の治療成功割合及び他のグルコース上昇基準の達成割合を表 2.7.6.5-3 に示す。

いずれの解析対象集団においても、治療成功割合及び他のグルコース上昇基準を達成した被験者の割合に投与間の差は認められなかった。

表 2.7.6.5-3 各解析対象集団（EAS 集団、血漿中グルコース濃度の最低値 50 mg/dL 未満の EAS 集団、及び ARS 集団）の治療成功割合及び他のグルコース上昇基準の達成割合（IGBI 試験）

PG Response	Treatment	N	n	%
EAS Population				
Increase to ≥70 mg/dL within 30 minutes of doing	1 mg GlucaGen®	66	66	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	66	66	100.0
Increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg GlucaGen®	66	66	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	66	66	100.0
Increase to ≥70 mg/dL ***AND*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg GlucaGen®	66	66	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	66	66	100.0
EAS Population with Nadir <50 mg/dL in Both Periods				
Treatment Success: Increase to ≥70 mg/dL ***OR*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg GlucaGen®	3	3	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	3	3	100.0
Increase to ≥70 mg/dL within 30 minutes of dosing	1 mg GlucaGen®	3	3	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	3	3	100.0
Increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg GlucaGen®	3	3	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	3	3	100.0
Increase to ≥70 mg/dL ***AND*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg GlucaGen®	3	3	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	3	3	100.0
ARS Population				
Treatment Success: Increase to ≥70 mg/dL ***OR*** increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes of dosing	1 mg GlucaGen®	69	69	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	70	70	100.0
Increase to ≥70 mg/dL	1 mg GlucaGen®	68	68	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	68	68	100.0
Increase of ≥20 mg/dL from nadir	1 mg GlucaGen®	69	69	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	70	70	100.0
Increase to ≥70 mg/dL ***AND*** increase of ≥20 mg/dL from nadir	1 mg GlucaGen®	68	68	100.0
	3 mg Nasal Glucagon	68	68	100.0

Abbreviations: % = percent of patients; ARS = all randomized set (patients who were randomized to study treatment and enrolled into the study); EAS = efficacy analysis set (patients who completed both treatment visits with evaluable data); N= number of patients; n = number of successes; PG = plasma glucose.
Source: IGBI CSR; Table IGBI.7.2.

2.7.6.5.1.3.2 治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間

EAS 集団の治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間の平均値（標準偏差）を表 2.7.6.5-4 に示す。また、治療成功を達成するまでの時間の 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。

治療成功を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線に統計学的に有意な投与間の差が認められた（Cox の比例ハザードモデル：p <0.001）。投与後早期の時点では IMG 1 mg 投与の治療成功割

合が高かったが、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与とも投与後 25 分までに全例が治療成功に達した。

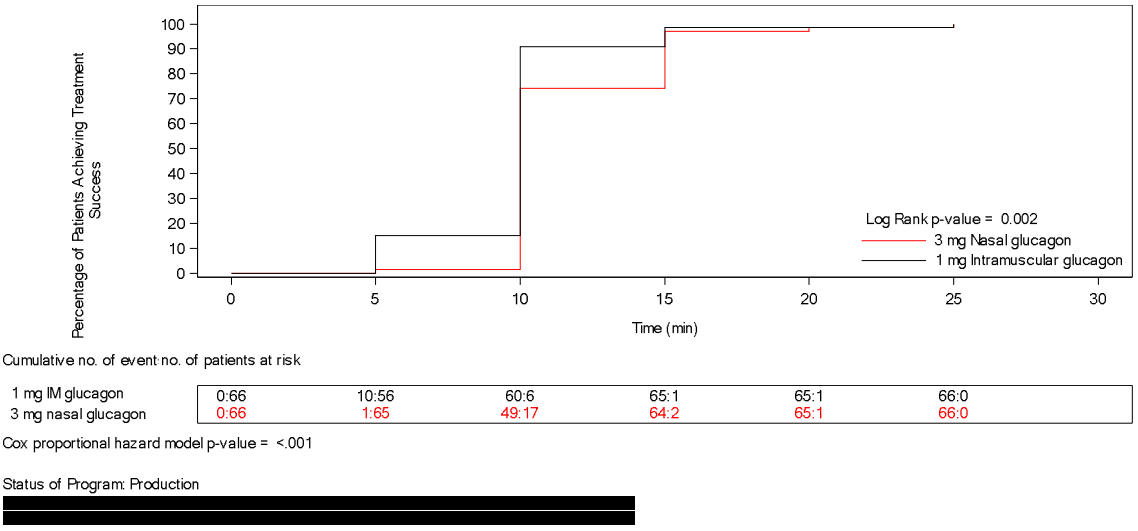
表 2.7.6.5-4　LY900018 3 mg を経鼻投与及びグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの治療成功及び他のグルコース上昇基準を達成するまでの時間（EAS 集団－IGBI 試験）

PG Response	**Treatment N=66**	**Mean [SD] Time to Response (minutes)**
Treatment Success: Increase to ≥70 mg/dL ***OR*** increase of ≥20 mg/dL within 30 minutes of dosing	3 mg Nasal Glucagon	11.44 [3.01]
	1 mg GlucaGen®	9.85 [3.03]
Increase to ≥70 mg/dL within 30 min of dosing	3 mg Nasal Glucagon	11.59 [3.18]
	1 mg GlucaGen®	10.00 [3.51]
Increase of ≥20 mg/dL within 30 minutes of dosing	3 mg Nasal Glucagon	12.42 [3.19]
	1 mg GlucaGen®	11.21 [2.64]
Increase to ≥70 mg/dL ***AND*** increase of ≥20 mg/dL within 30 minutes of dosing[a]	3 mg Nasal Glucagon	12.58 [3.31]
	1 mg GlucaGen®	11.36 [3.11]

Abbreviations: PG = plasma glucose; SD = standard deviation.

[a] If both criteria for treatment success were achieved (that is, PG increase to ≥70 mg/dL AND PG increase of ≥20 mg/dL from nadir), then the earlier time point was used.

Source: IGBI CSR; Table IGBI.7.3.



Abbreviations: EAS = efficacy analysis set (patients who completed both treatment visits with evaluable data); IM = intra-muscular; min = minute; PG = plasma glucose.

Note: Treatment success was defined as an increase in PG to ≥70 mg/dL or a PG increase of ≥20 mg/dL from nadir within 30 minutes following 3 mg nasal glucagon and 1 mg GlucaGen® treatment.

Source: IGBI CSR; Figure IGBI.7.1.

図 2.7.6.5-2　LY900018 3 mg を経鼻投与及びグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの治療成功を達成するまでの時間の 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（EAS 集団－IGBI 試験）

2.7.6.5.1.3.3　　低血糖症状の評価

エジンバラ低血糖スケールを用いて低血糖症状を評価した。

各評価時点のエジンバラ低血糖スケールの合計スコア及びサブスケールスコアの投与間での比較結果を表 2.7.6.5-5 に示す。

ベースライン及び投与後のすべての評価時点において、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与のエジンバラ低血糖スケールの合計スコア及びサブスケールスコアに統計学的に有意な差は認められなかった。また、合計スコア及びサブスケールスコアともに評価上の最大スコアよりも低かった。

表 2.7.6.5-5　エジンバラ低血糖スケールによる低血糖症状の評価（FAS 集団－IGBI 試験）

Total or Subscale Score	Time Point	Treatment	N	Least Squares Mean (SE)	Difference[a] of LS Mean (95% CI)	p-value[b]
Total Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	69	16.22 (0.22)	0.37 (-0.22, 0.97)	0.2189
		3 mg Nasal Glucagon	70	16.59 (0.21)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	69	15.04 (0.22)	-0.17 (-0.78, 0.43)	0.5771
		3 mg Nasal Glucagon	70	14.87 (0.22)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	69	14.58 (0.22)	-0.39 (-0.99, 0.22)	0.2079
		3 mg Nasal Glucagon	70	14.19 (0.22)		
	45 min	1 mg GlucaGen®	69	14.51 (0.22)	-0.26 (-0.86, 0.35)	0.4039
		3 mg Nasal Glucagon	70	14.25 (0.22)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	69	14.61 (0.22)	-0.34 (-0.94, 0.25)	0.2581
		3 mg Nasal Glucagon	70	14.27 (0.21)		
Cognitive Dysfunction Subscale Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	69	6.51 (0.06)	0.13 (-0.05, 0.31)	0.1552
		3 mg Nasal Glucagon	70	6.64 (0.06)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	69	6.13 (0.06)	0.01 (-0.17, 0.19)	0.9420
		3 mg Nasal Glucagon	70	6.14 (0.06)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	69	6.05 (0.06)	-0.05 (-0.23, 0.13)	0.5887
		3 mg Nasal Glucagon	70	6.00 (0.06)		
	45 min	1 mg GlucaGen®	69	6.02 (0.06)	-0.03 (-0.21, 0.14)	0.7044
		3 mg Nasal Glucagon	70	5.98 (0.06)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	69	6.02 (0.06)	-0.03 (-0.21, 0.14)	0.7024
		3 mg Nasal Glucagon	70	5.98 (0.06)		

Total or Subscale Score	Time Point	Treatment	N	Least Squares Mean (SE)	Difference[a] of LS Mean (95% CI)	p-value[b]
Neuroglycopenia Subscale Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	69	6.21 (0.14)	0.17 (-0.21, 0.54)	0.3777
		3 mg Nasal Glucagon	70	6.37 (0.14)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	69	5.72 (0.14)	-0.26 (-0.64, 0.12)	0.1858
		3 mg Nasal Glucagon	70	5.46 (0.14)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	69	5.44 (0.14)	-0.35 (-0.73, 0.04)	0.0769
		3 mg Nasal Glucagon	70	5.10 (0.14)		
	45 min	1 mg GlucaGen®	69	5.41 (0.14)	-0.21 (-0.59, 0.17)	0.2791
		3 mg Nasal Glucagon	70	5.20 (0.14)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	69	5.54 (0.14)	-0.28 (-0.66, 0.09)	0.1347
		3 mg Nasal Glucagon	70	5.26 (0.14)		
Autonomic Symptoms Subscale Score	Baseline	1 mg GlucaGen®	69	3.50 (0.08)	0.08 (-0.14, 0.30)	0.4895
		3 mg Nasal Glucagon	70	3.58 (0.08)		
	15 min	1 mg GlucaGen®	69	3.18 (0.08)	0.10 (-0.13, 0.32)	0.3954
		3 mg Nasal Glucagon	70	3.28 (0.08)		
	30 min	1 mg GlucaGen®	69	3.08 (0.08)	0.03 (-0.20, 0.25)	0.8236
		3 mg Nasal Glucagon	70	3.11 (0.08)		
	45 min	1 mg GlucaGen®	69	3.07 (0.08)	0.00 (-0.22, 0.23)	0.9727
		3 mg Nasal Glucagon	70	3.07 (0.08)		
	60 min	1 mg GlucaGen®	69	3.03 (0.08)	-0.01 (-0.24, 0.21)	0.8979
		3 mg Nasal Glucagon	70	3.01 (0.08)		

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set (randomized patients who received at least 1 dose of study drug); LS = least squares; SE = standard error.

Model: Result = baseline + patient + treatment + timepoint + period + treatment*timepoint + random error

Baseline = last non-missing score collected prior to glucagon administration at each treatment visit

A repeated statement with a first-order autoregressive covariance structure was used

[a] Difference = 3 mg nasal glucagon – 1 mg GlucaGen®

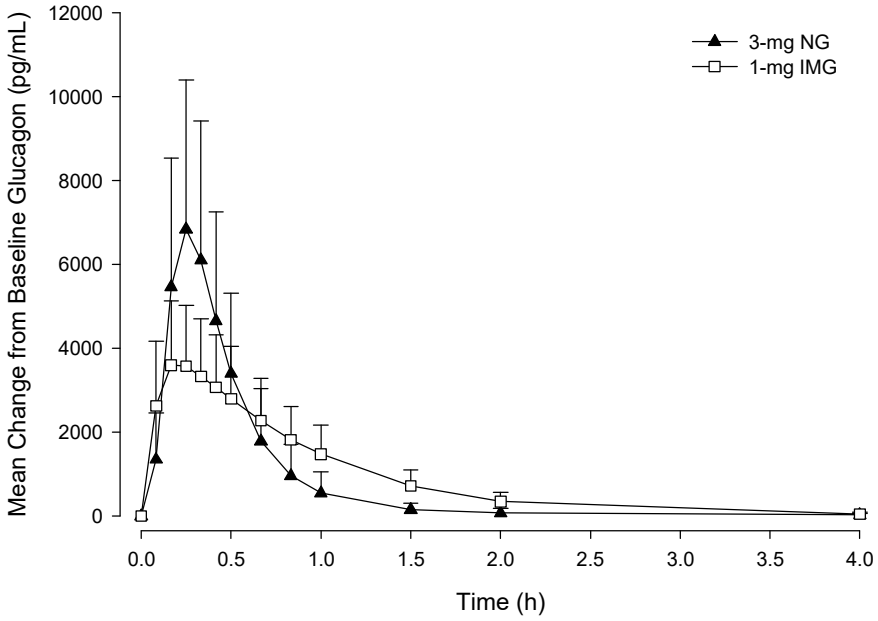
[b] Between-treatment p-value

Source: IGBI CSR; Table IGBI.7.5.

2.7.6.5.1.4　薬物動態

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を図 2.7.6.5-3 に示す。また、血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータを表 2.7.6.5-6 に示す。

NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与によりグルカゴンは速やかに吸収され、両投与ともにグルカゴン濃度は投与後 15 分までに最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。NG 3 mg 投与時の C_{max} は IMG 1 mg 投与時よりも高いものの［NG 3 mg 投与：6130 pg/mL、IMG 1 mg 投与：3750 pg/mL（幾何平均値）］、0 時間から最終定量可能時点までの AUC［$AUC(0\text{-}t_{last})$］は NG 3 mg 投与の方が低く［NG 3 mg 投与：2740 pg•hr/mL、IMG 1 mg 投与：3320 pg•hr/mL（幾何平均値）］、NG 3 mg 投与の方がより速やかに血漿中から消失する傾向がみられた。



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

図 2.7.6.5-3　外国人 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カゴン濃度のベースラインからの変化量の推移
（IGBI 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.5-6 血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量に基づく
グルカゴンの薬物動態パラメータ（IGBI 試験）

Parameter	Geometric Mean (Geometric CV%)	
	3 mg Nasal Glucagon (N=63)	1 mg GlucaGen® (N=66)
CFB AUC(0-tlast) (pg•hour/mL)	2740 (68%)	3320 (40%)[b]
CFB C_{max} (pg/mL)	6130 (74%)	3750 (44%)
CFB t_{max}[a] (hour)	0.25 (0.17 – 0.50)	0.25 (0.08 – 0.50)
CFB tlast[a] (hour)	4.00 (1.50 – 4.00)	4.00 (2.00 – 4.00)

Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time tlast, where tlast is the last time point with a measurable concentration; CFB = change from baseline; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients studied; tlast = time of last observed drug concentration; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Data are median (minimum – maximum)

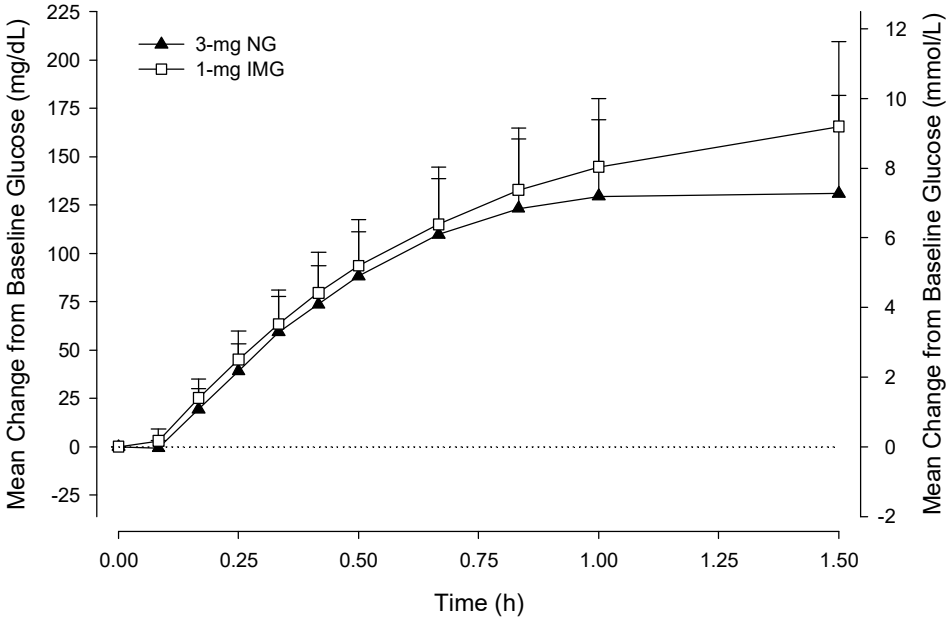
[b] N = 65

Source: IGBI CSR; Table IGBI.7.6.

2.7.6.5.1.5 薬力学

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を図 2.7.6.5-4 に示す。また、血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく PD パラメータを表 2.7.6.5-7 に、血漿中グルコース濃度に関する PD パラメータの投与間比較の統計解析結果を表 2.7.6.5-8 に示す。

NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与したときの投与後 40 分までの血漿中グルコース濃度の推移は同様であった。一方、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 投与の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。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（CFB BG_{max}）は、NG 3 mg 投与で 131.2 mg/dL、IMG 1 mg 投与で 160.3 mg/dL（いずれも最小二乗幾何平均値）であり、投与間に統計学的な有意差が認められた。また、ベースラインからの変化量に基づく 0 時間から 1.5 時間までの血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積［CFB AUEC(0-1.5)］についても、投与間に統計学的な有意差が認められた［（NG 3 mg 投与：132.83 mg•hr/dL、IMG 1 mg 投与：154.90 mg•hr/dL（最小二乗幾何平均値）］。



Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.5-4 LY900018 3 mg 経鼻投与又はグルカゴン 1 mg 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の変化量の推移（IGBI 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.5-7 血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく薬力学パラメータ（IGBI 試験）

Parameter	Geometric Mean (Geometric CV%)	
	3 mg Nasal Glucagon (N=68)	**1 mg GlucaGen® (N=69)**
Absolute Values		
AUEC(0-1.5) (mg•hour/mL)	223 (20%)	243 (17%)
BG_{max} (mg/dL)	192 (24%)	220 (20%)
T_{max} (hour)[a]	1.00 (0.42-1.50)	1.50 (0.83-1.50)
Change from Baseline Values		
CFB AUEC(0-1.5) (mg•hour/mL)	134 (36%)	155 (28%)
CFB BG_{max} (mg/dL)	132 (36%)	161 (29%)
CFB T_{max} (hour)[a]	1.00 (0.42 – 1.50)	1.50 (0.83 – 1.50)

Abbreviations: AUEC(0-1.5) = area under the effect concentration-time curve from time zero (predose) up to 1.5 hours; BG_{max} = maximal blood glucose; CFB = change from baseline; CV = coefficient of variation; N = number of patients studied; T_{max} = time of maximal concentration.

[a] Data shown is median (minimum – maximum)

Source: IGBI CSR; Table IGBI.7.10.

表 2.7.6.5-8 血漿中グルコース濃度及びベースラインからの変化量に基づく薬力学パラメータの投与間比較の統計解析結果（IGBI 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric Least Squares Mean (p-value)	Ratio[a] of Geometric LS Means (90% CI)	p-value
AUEC(0-1.5) (mg•hour/dL)	1 mg GlucaGen®	69	242.91	0.91 (0.88, 0.94)	<0.0001
	3 mg Nasal Glucagon	68	221.57		
CFB AUEC(0-1.5) (mg•hour/dL)	1 mg GlucaGen®	69	154.90 (<0.0001)	0.86 (0.81, 0.91)	0.0001
	3 mg Nasal Glucagon	68	132.83 (<0.0001)		
BG_{max} (mg/dL)	1 mg GlucaGen®	69	219.47	0.87 (0.83, 0.91)	<0.0001
	3 mg Nasal Glucagon	68	190.80		
CFB BG_{max} (mg/dL)	1 mg GlucaGen®	69	160.30 (<0.0001)	0.82 (0.77, 0.87)	<0.0001
	3 mg Nasal Glucagon	68	131.20 (<0.0001)		

Abbreviations: AUEC(0-1.5) = area under the effect concentration-time curve from time zero (predose) up to 1.5 hours; BG_{max} = maximal blood glucose; CFB = change from baseline; CV = coefficient of variation; LS = least squares; N = number of patients studied.

[a] Ratio is 3 mg nasal glucagon : 1 mg GlucaGen®
Model: Log(PD) = Patient + Sequence+ Treatment + Period +Random Error, where Patient is fitted as a random effect.
Geometric least squares mean p-values are calculated based on the null hypothesis: LSmean = 0
t_{max} is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

Source: IGBI CSR; Table IGBI.7.11.

2.7.6.5.1.6 安全性

2.7.6.5.1.6.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の試験期間中に ARS 集団に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.5-9 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.5-10 に示す。

NG 3 mg 投与後と IMG 1 mg 投与後の TEAE の発現例数及び発現件数は、おおむね同様であった。発現した TEAE は、すべて軽度又は中等度であった。試験期間中に発現した TEAE の多くは、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。NG 3 mg 投与（70 例）では、34 例 57 件の TEAE が報告され、このうち 31 例 48 件の TEAE が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。IMG 1 mg 投与（69 例）では、35 例 55 件の TEAE が報告され、このうち 32 例 52 件の TEAE が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与で発現割合が高かった TEAE は、悪心及び嘔吐であった。この結果は市販のグルカゴン注射製剤において悪心及び嘔吐の発現割合が高いことと一致するものである。両投与の治験薬との因果関係が否定できない悪心及び嘔吐の発現割合及び発現例数は、おおむね同様であった。NG 3 mg 投与では、治験薬との因果関係が否定できない頭痛の発現割合がわずかに高く、発現例数もわずかに多かった（表 2.7.6.5-10）。

表 2.7.6.5-9　TEAE の要約（ARS 集団－IGBI 試験）

Treatment	Number of Patients	TEAEs of All Causalities					TEAEs Related to Study Treatment [a]				
		Number of Patients (%) with TEAEs	Number of TEAEs and Severity[b]		Number of SAEs	Number of Patients Discontinued due to a TEAE	Number of Patients (%) with TEAEs	Number of TEAEs and Severity[b]		Number of SAEs	Number of Patients Discontinued due to a TEAE
3 mg Nasal Glucagon	70	34 (48.6%)	Mild	33	0	0	31 (44.3%)	Mild	30	0	0
			Moderate	24	0	1		Moderate	18	0	1
			Severe	0	0	0		Severe	0	0	0
			Total	57	0	1		Total	48	0	1
1 mg IM GlucaGen®	69	35 (50.7%)	Mild	39	0	0	32 (46.4%)	Mild	37	0	0
			Moderate	16	0	0		Moderate	15	0	0
			Severe	0	0	0		Severe	0	0	0
			Total	55	0	0		Total	52	0	0
Total	70	52 (74.3%)	Mild	72	0	0	46 (65.7%)	Mild	67	0	0
			Moderate	40	0	1		Moderate	33	0	1
			Severe	0	0	0		Severe	0	0	0
			Total	112	0	1		Total	100	0	1

Abbreviations: IM = intra-muscular; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Possibly or probably related as determined by investigator

[b] Only the maximum severity of each adverse event is reported

Source: IGBI CSR Addendum; Table IGBI.6.1.

表 2.7.6.5-10　TEAE の発現例数及び割合（ARS 集団－IGBI 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=69)	NG 3 mg (N=70)	IMG 1 mg (N=69)	NG 3 mg (N=70)
有害事象発現例数（%）		35 (50.7)	34 (48.6)	32 (46.4)	31 (44.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	30 (43.5)	23 (32.9)	30 (43.5)	23 (32.9)
悪心	Nausea	29 (42.0)	22 (31.4)	29 (42.0)	22 (31.4)
嘔吐	Vomiting	12 (17.4)	10 (14.3)	12 (17.4)	10 (14.3)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	7 (10.1)	11 (15.7)	7 (10.1)	11 (15.7)
頭痛	Headache	7 (10.1)	11 (15.7)	7 (10.1)	11 (15.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3 (4.3)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (2.9)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	Otitis media	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.4)	3 (4 3)	1 (1.4)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	2 (2 9)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	Epistaxis	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部不快感	Nasal discomfort	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	2 (2 9)	0 (0.0)	2 (2.9)
眼痛	Eye pain	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼部不快感	Ocular discomfort	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査	Investigations	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
体温上昇	Body temperature increased	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=69)	NG 3 mg (N=70)	IMG 1 mg (N=69)	NG 3 mg (N=70)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
多汗症	Hyperhidrosis	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity; MedDRA Version: 18.1.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Possibly or Probably'.

Source: IGBI CSR Addendum Table IGBI.6.2;

[redacted]

註：NG 3 mg 投与で報告された頭痛 11 例（因果関係を問わない／因果関係が否定できない）のうち、1 例は治験薬投与前にも頭痛（中等度）を報告していた。
総括報告中では、当該被験者で NG 3 mg 投与後に発現した頭痛（中等度）を TEAE（治験薬の投与後に発現又は悪化した事象）に含めた。

2.7.6.5.1.6.2 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

1 例が Period 1 の NG 3 mg 投与後に発現した中等度の嘔吐により試験を中止した。

2.7.6.5.1.6.3 その他の重要な有害事象

両投与においてよくみられた悪心、嘔吐及び頭痛、並びに NG 3 mg 投与でのみで発現した眼痛及び眼部不快感の発現時期及び持続時間を検討した。また、鼻及び鼻以外の症状に関する検討を行った。

悪心の発現時期及び持続時間

治験薬との因果関係が否定できない悪心を発現した被験者の発現時期及び持続時間を表 2.7.6.5-11 に示す。

NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後の治験薬との因果関係が否定できない悪心の発現時期及び持続期間は、おおむね同様であった。両投与ともに、悪心の大半は 3 時間以内に消失した。

表 2.7.6.5-11 悪心の発現時期及び持続時間（IGBI 試験）

Onset	**<1 hour n/N (%)**	**1 to 2 hours n/N (%)**	**>2 to 3 hours n/N (%)**	**After 3 hours n/N (%) [time of onset]**
NG 3 mg	2/22 (9.1%)	14/22 (63.6%)	5/22 (22.7%)	1/22 (4.5%) [3hr 17min]
IMG 1 mg	1/29 (3.4%)	14/29 (48.3%)	12/29 (41.4%)	2/29 (6.9%) [3hr 31min, 4hr 10min]
Duration	**<1 hour n/N (%)**	**1 to 2 hours n/N (%)**	**>2 to 3 hours n/N (%)**	**>3 hours n/N (%) [time of duration]**
NG 3 mg	4/22 (18.2%)	8/22 (36.4%)	4/22 (18.2%)	6/22 (27.3%) [3hr 28min, 3hr 55min, 4hr 40min, 5hr 10min, 5hr 55min, 9hr 40min]
IMG 1 mg	5/29 (17.2%)	12/29 (41.4%)	6/29 (20.7%)	6/29 (20.7%) [3hr 20min, 3hr 25min, 3hr 30min, 4hr, 4hr 30min, >2 days]

Abbreviation: hr = hour(s); IMG = intramuscular glucagon; min = minute(s); n, N = number of events; NG = nasal glucagon.
Source: IGBI CSR; Section 8.3.1.

嘔吐の発現時期及び持続時間

治験薬との因果関係が否定できない嘔吐を発現した被験者の発現時期及び持続時間を表 2.7.6.5-12 に示す。

NG 3 mg 投与後及び IMG 1 mg 投与後の嘔吐の発現時期及び持続期間は、おおむね同様であった。両投与でのすべての嘔吐は 4 時間以内に消失した。

表 2.7.6.5-12 嘔吐の発現時期及び持続時間（IGBI 試験）

Onset	<1 hour n/N (%)	1 to 2 hours n/N (%)	>2 to 3 hours n/N (%)	After 3 hours n/N (%) [time of onset]	
NG 3 mg	1/10 (10.0%)	4/10 (40.0%)	4/10 (40.0%)	1/10 (10.0%) [3hr 20min]	
IMG 1 mg	0/12 (0.0%)	3/12 (25.0%)	5/12 (41.7%)	4/12 (33.3%) [3hr 6min, 3hr 20min, 3hrs 40min, 4hr 4min]	
Duration	**<5 minutes n/N (%)**	**5 minutes to 1 hour n/N (%)**	**>1 to 2 hours n/N (%)**	**>2 to 3 hours n/N (%)**	**>3 hours n/N (%) [time of duration]**
NG 3 mg	4/10 (40.0%)	3/10 (30.0%)	2/10 (20.0%)	0/10 (0.0%)	1/10 (10.0%) [3hr 20min]
IMG 1 mg	3/12 (25.0%)	6/12 (50.0%)	1/12 (8.3%)	0/12 (0.0%)	2/12 (16.7%) [3hr 30min, 3hr 49min]

Abbreviation: hr = hour(s); IMG = intramuscular glucagon (GlucaGen®); min = minute(s); n, N = number of events; NG = nasal glucagon.
Source: IGBI CSR; Section 8.3.1.

頭痛の発現時期及び持続時間

治験薬との因果関係が否定できない頭痛を発現した被験者の発現時期及び持続時間を表 2.7.6.5-13 に示す。

IMG 1 mg 投与後と比較して、NG 3 mg 投与後で頭痛は早く発現する傾向がみられた。NG 3 mg 投与後 30 分以内の頭痛の発現割合は 53.8%であったのに対して、IMG 1 mg 投与後 30 分以内の頭痛の発現割合は 14.3%であった。両投与ともに頭痛の大半は 6 時間以内に消失した。

表 2.7.6.5-13 頭痛の発現時期及び持続時間（IGBI 試験）

Onset	Within 5 minutes n/N (%)	>5 to 10 minutes n/N (%)	>10 to 30 minutes n/N (%)	>30 minutes to 1 hour n/N (%)	After 1 hour n/N (%) [time of onset]
NG 3 mg	3/13 (23.1%)	2/13 (15.4%)	2/13 (15.4%)	2/13 (15.4%)	4/13 (30.8%) [1hr 12min, 1hr 20min, 5hr 57min, >2 days]
IMG 1 mg	0/7 (0.0%)	1/7 (14.3%)	0/7 (0.0%)	1/7 (14.3%)	5/7 (71.4%) [1hr 4min, 1hr 24min, 2hr 32min, 3hr, >2 days]
Duration	**<1 hour n/N (%)**	**1 to 2 hours n/N (%)**	**>2 to 3 hours n/N (%)**	**>3 hours n/N (%) [time of duration]**	
NG 3 mg	2/13 (15.4%)	2/13 (15.4%)	2/13 (15.4%)	7/13 (53.8%) [3hr 25min, 3hr 58min, 4hr 53min, 5hr 10min, 7hr 33min, 10hr 3min,15hr 45min]	
IMG 1 mg	0/7 (0.0%)	0/7 (0.0%)	3/7 (42.9%)	4/7 (57.1%) [3hr 10min, 3hr 30min, 4hr 36min, 5hr]	

Abbreviation: hr = hour(s); IMG = intramuscular glucagon; min = minute(s); n, N = number of events; NG = nasal glucagon.
Source: IGBI CSR; Section 8.3.1.

眼痛及び眼部不快感の発現時期及び持続時間

NG 3 mg 投与後に治験薬との因果関係が否定できない眼痛及び眼部不快感が各 1 件認められた。これらの事象は投与後すぐに発現した（眼痛：投与後 5 分以内、眼部不快感：投与後 1 分以内）。

鼻及び鼻以外のスコア質問票

鼻及び鼻以外のスコア質問票を用いて評価した鼻及び鼻以外の症状（9 項目）のシフト解析を行った。投与後 90 分までのいずれかの時点及び投与後 90 分時点において、鼻及び鼻以外の症状（9 項目）の重症度がベースラインよりも悪化した被験者の例数及び割合を表 2.7.6.5-14 に示す。

NG 3 mg 投与後に 10%以上の被験者に重症度の悪化が認められた症状は、涙目、鼻のかゆみ、鼻づまり（鼻孔の詰まり）、鼻水がでる、くしゃみ、目の赤み（充血）、目のかゆみ及び喉のかゆみであった。

涙目、鼻づまり（鼻孔の詰まり）、鼻のかゆみ及び目のかゆみは、ベースラインの重症度が高度ではなく、NG 3 mg 投与後のいずれかの時点で重症度が高度となった被験者の割合（2%超）が高かったが、重篤な事象として報告された症状はみられなかった。また、ベースラインの重症度が高度ではなく、投与後 90 分時点で重症度が高度となった症状はみられなかった。

表 2.7.6.5-14　鼻及び鼻以外の症状（9 項目）の重症度がベースラインよりも悪化した被験者の例数及び割合（IGBI 試験）

Symptom		**3 mg Nasal Glucagon (N=70) n (%)**	**1 mg GlucaGen® (N=69) n (%)**	**3 mg Nasal Glucagon (N=70) n (%)**	**1 mg GlucaGen® (N=69) n (%)**
		At any postdose time point up to 90 minutes		**At 90 minutes postdose**	
鼻水がでる	**Runny Nose**	26 (37.1%)	0 (0%)	9 (12.9%)	0 (0%)
鼻づまり（鼻孔の詰まり）	**Nasal Congestion**	27 (38.6%)	3 (4.3%)	14 (20.0%)	2 (2.9%)
鼻のかゆみ	**Nasal Itching**	34 (48.6%)	0 (0%)	19 (27.1%)	0 (0%)
くしゃみ	**Sneezing**	17 (24.3%)	0 (0%)	4 (5.7%)	0 (0%)
涙目	**Watery Eyes**	44 (62.9%)	0 (0%)	12 (17.1%)	0 (0%)
目のかゆみ	**Itchy Eyes**	14 (20.0%)	1 (1.4%)	6 (8.6%)	0 (0%)
目の赤み（充血）	**Redness of Eyes**	15 (21.4%)	0 (0%)	8 (11.4%)	0 (0%)
耳のかゆみ	**Itching of Ears**	2 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
喉のかゆみ	**Itching of Throat**	9 (12.9%)	0 (0%)	3 (4.3%)	0 (0%)

Abbreviation: n, N = number of patients.
Baseline is defined as the score measured prior to glucagon administration at each treatment visit.
Source: IGBI CSR; Table IGBI.8.4.

2.7.6.5.1.6.4　　臨床検査値、バイタルサイン、心電図

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

本試験中、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.5.2　　結論

- 治療成功割合を指標とした評価において、LY900018 3 mg 経鼻投与のグルカゴン 1 mg 筋肉内投与に対する非劣性が検証された。
- LY900018 3 mg 経鼻投与の忍容性は概して良好であり、高度の TEAE 又は重篤な有害事象は認められなかった。
- LY900018 3 mg 経鼻投与を行った被験者では、投与経路に関連した有害事象（鼻及び鼻以外の症状）の発現が多かった。
- LY900018 3 mg 経鼻投与時の投与後 40 分までの血漿中グルコース濃度推移は、グルカゴン 1 mg 筋肉内投与時と同様であったが、投与後 40 分以降は血漿中グルコース濃度推移に差がみられ始めた。LY900018 3 mg 経鼻投与の血漿中グルコース濃度は投与後 60 分までにプラトーに達したが、グルカゴン 1 mg 筋肉内投与では、投与後 60 分以降も血漿中グルコース濃度が上昇した。
- グルカゴン 1 mg 筋肉内投与と比較して、LY900018 3 mg 経鼻投与はグルカゴンの吸収が速く、より速やかに血漿中から消失した。グルカゴン 1 mg 筋肉内投与時よりも LY900018 3 mg 経鼻投与時の C_{max} は高く、AUC は低かった。

2.7.6.6　I8R-MC-IGBC 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項）

標題

成人糖尿病患者を対象としたインスリン誘導低血糖治療におけるグルカゴン経鼻投与の有効性及び安全性

実施医療機関数及び実施国

8 施設（米国）

試験実施期間

2013 年 12 月[redacted]日～2015 年 1 月[redacted]日

開発の相

第 III 相

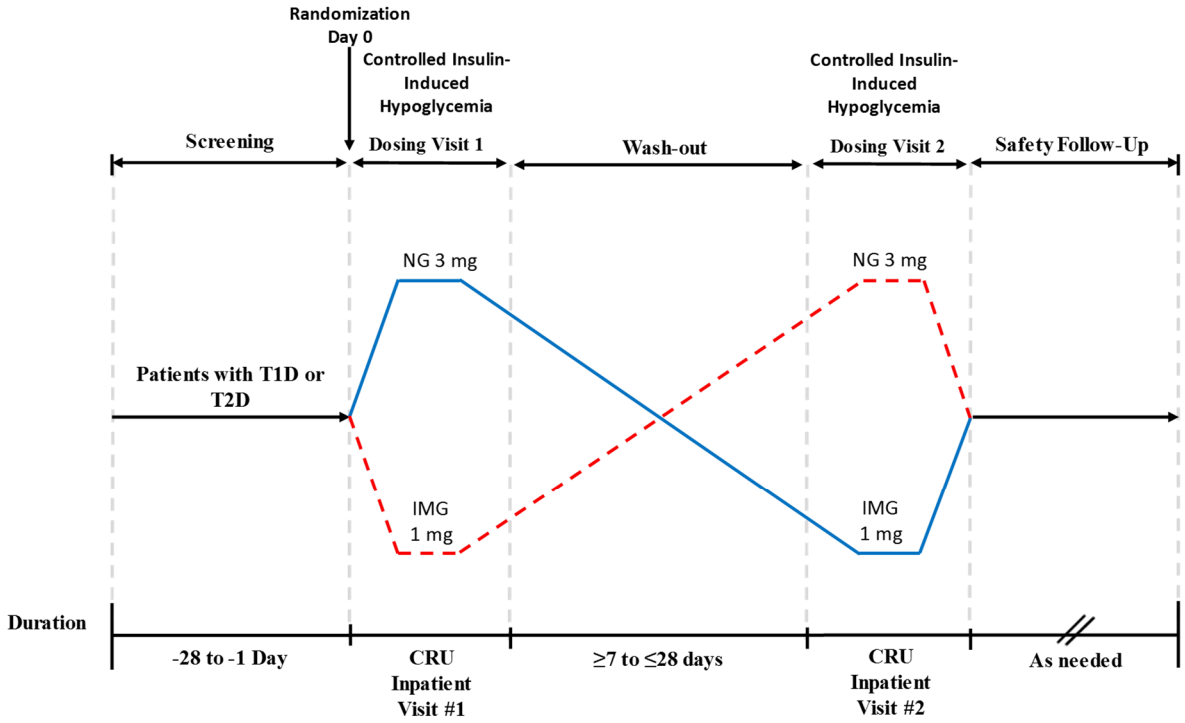
目的

主要目的：1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者又は 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus、T2D）患者を対象として、インスリン誘導低血糖の治療において LY900018　3 mg 経鼻投与時の有効性及び安全性を市販のグルカゴン筋注製剤投与時と比較する。

副次目的：LY900018 を経鼻投与及び市販のグルカゴンを筋肉内投与したときの薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び薬力学（pharmacodynamics、PD）を検討する。

試験デザイン

本試験は、インスリン療法を受けている T1D 患者又は T2D 患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であり、被験者は Visit 1 及び Visit 2 にクロスオーバー法で LY900018　3 mg の単回経鼻投与（NG 3 mg 投与）又はグルカゴン（遺伝子組換え）1 mg の単回筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）を受けた（図 2.7.6.6-1）。Visit 1 と Visit 2 の間は 7 日間以上空けた。



Abbreviations: BMI = body mass index; CRU = clinical research unit; IM = intramuscular; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

図 2.7.6.6-1　　試験デザイン（IGBC 試験）

被験者数

計画：82 例（T1D 患者 75 例、T2D 患者 7 例）

無作為化：83 例（T1D 患者 77 例、T2D 患者 6 例）

完了：82 例（T1D 患者 76 例、T2D 患者 6 例）

選択基準

スクリーニング時及び組入れ時に以下のすべてに該当する被験者を組み入れた。

- T1D と診断され、診断から少なくとも 2 年以上インスリン療法を受けている患者又は T2D と診断され、少なくとも 2 年以上インスリン療法を受けている患者。
- 18 歳以上 65 歳未満であるもの。
- 体格指数（body mass index、BMI）が 20.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下のもの。
- 体重が 50 kg 以上のもの。
- 以下のいずれかに該当する女性。
  - ➢ 妊娠可能な場合、治験期間中（スクリーニングから治験の完了まで）に試験手順書で認められた避妊法を用いることに同意したもの。

  又は
  - ➢ 子宮摘出術又は卵管結紮を受け、妊娠の可能性がなく臨床的に不妊と判断されたもの又は閉経後の状態（少なくとも 1 年間月経がない）であるもの。

- 健康状態が良好で試験結果に影響を及ぼす可能性がなく、既往歴、身体所見及び臨床検査値の評価から治験担当医師が治験に参加して問題ないと判断したもの。
- 本治験実施計画書の要件を遵守する意思があるもの。

除外基準

スクリーニング時及び組入れ時に以下のいずれかに該当する被験者は本試験から除外することとした。

- 尿妊娠検査が陽性で妊娠していると判断された女性、試験期間中に妊娠することを希望している女性又は授乳中の女性。
- グルカゴン又は類似薬に対して過敏症の既往歴を有する、もしくは他の薬剤に対する重症過敏症反応（血管浮腫など）の既往歴を有するもの。
- 心血管、胃腸、肝臓又は腎臓の疾患もしくは薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に顕著な影響を与えるか望ましくない影響を増強するおそれがある状態と治験担当医師が判断したもの。
- 褐色細胞腫（副腎腫瘍）又はインスリノーマの既往歴を有するもの。
- 治験登録前 1 ヵ月以内に重症低血糖（治療に第三者の援助を必要とした）を経験したもの。
- 日常的に全身性のβ遮断薬、インドメタシン、ワルファリン又は抗コリン薬を使用しているもの。
- てんかん又は発作性障害の既往歴を有するもの。
- 1 日の平均アルコール摂取量が 3 単位以上であるもの。（1 単位は、アルコール含量がビール小瓶 1 本、ワイングラス 1 杯、カクテル 1 杯に相当する量）
- 過去 30 日以内に治験薬を用いる臨床試験に参加していたもの。
- 初回のグルカゴン投与前 8 週間以内に 225 mL 以上の献血をしたもの。

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

対照薬

グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg、注射剤（GlucaGen®、Novo Nordisk）

投与方法

治験薬の投与は、空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。被験者は、8 時間以上絶食後に市販のインスリン製剤を持続静脈内投与され、血漿中グルコース濃度が 60 mg/dL 未満に低下したとき、インスリンの投与を終了された。インスリン持続投与終了の約 5 分後に治験薬の投与を受けた。

評価項目

＜有効性＞

インスリン誘導低血糖の回復：治療成功の定義は、グルカゴン投与から 30 分以内に血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に上昇した場合、又はグルカゴン投与後に血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 以上上昇した場合とした（ブドウ糖の静脈内投与などのレスキューを受

けた場合は除外する）。また、最低グルコース濃度は、グルカゴン投与後 10 分以内の血漿中グルコース濃度の最低値と定義した。

低血糖症状：エジンバラ低血糖スケールによる低血糖症状の評価

＜生体試料分析＞

血漿中グルカゴン濃度：Radioimmunoassay（RIA）法

＜安全性＞

有害事象、身体所見、鼻所見、臨床検査値、血糖値、バイタルサイン、12 誘導心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票

解析方法

＜有効性＞

治療成功割合：各投与の治療成功割合及びその割合の差を算出した。片側 97.5%信頼区間は、2 回の投与来院でのアウトカム（1＝治療成功、0＝治療成功が観察されない）における対応する差の一標本平均から得た。治療成功割合の差（IMG 1 mg－NG 3 mg）の片側 97.5%信頼区間の上限が非劣性マージンの 10%未満である場合に、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が示されたと判断した。

主要目的の検討は主要解析コホートを対象として実施し、探索的検討として、併合解析コホートを対象とした検討も実施した。

主要解析コホート：治験薬（被験薬及び対照薬）の投与を完了した T1D 患者

併合解析コホート：治験薬（被験薬及び対照薬）の投与を完了した T1D 患者及び T2D 患者

低血糖症状の評価：エジンバラ低血糖スケールの総スコア及び各サブスケールスコアについて、ベースライン値（投与前）、投与後の各測定時点の値（投与後 15、30、45 及び 60 分）、及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与ごとに要約した。

＜薬物動態＞

血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を要約した。

＜被験者数の設定根拠＞

本治験の主要目的を以下の仮定のもとに検出力 80%で達成するためには、T1D 患者 75 例の完了例が必要となる。

- 治療成功割合は両投与で 95%とする
- 非劣性マージンは 10%とする
- 有意水準は片側 0.025 とする
- 治験薬投与 2 期間の被験者内相関はゼロとする

探索的検討のため T2D 患者 7 例を組み入れる。

被験者が両投与期を完了する前に本試験を中止した場合、補充の被験者を組み入れることができるため、中止例を考慮した被験者数の調整は行わなかった。

2.7.6.6.1　試験成績

主要な結果を以下に示す。なお、Locemia Solutions ULC 社が収集したデータを用い、Eli Lilly and Company が事前に定められた解析計画に基づいて再解析した結果を示す。

2.7.6.6.1.1　被験者の内訳

83 例の被験者（T1D 患者 77 例、T2D 患者 6 例）が組み入れられ、82 例（T1D 患者 76 例、T2D 患者 6 例）が試験を完了した。被験者 1 例が試験を中止した。

被験者の意思（有害事象）：1 例（第 2.7.6.6.1.5.2 項）

T1D 患者の 1 例が Visit 1 の治験薬投与（NG 3 mg 投与）の後に有害事象が発現し、Visit 2 の治験薬投与（IMG 1 mg 投与）の前に被験者の意思で治験を中止した。

治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者 80 例（T1D 患者 75 例、T2D 患者 5 例）を PK 及び有効性の解析対象とした。

- T1D 患者 77 例のうち、試験を完了しなかった 1 例、及び試験を完了したが Visit 1 でグルカゴン投与（NG 3 mg 投与）後 3 分に炭水化物を摂取した 1 例が PK 及び有効性の解析対象から除外された。
- T2D 患者 6 例のうち、試験を完了したが Visit 1 及び Visit 2 のグルカゴン投与時血糖値が規定範囲外であったため（≥70 mg/dL）、1 例が PK 及び有効性の解析対象から除外された。

治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者 83 例を PD 解析対象とした。

1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 83 例を安全性解析対象とした。

2.7.6.6.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 被験者背景（IGBC 試験）

		T1D N=77	T2D N=6
Age (years)	Mean (SD)	32.9 (12.3)	47.8 (14.7)
Gender	Male, n (%)	32 (41.6)	2 (33.3)
	Female, n (%)	45 (58.4)	4 (66.7)
Race	Asian, n (%)	0	1 (16.7)
	Black or African American, n (%)	1 (1.3)	2 (33.3)
	White, n (%)	75 (97.4)	2 (33.3)
	Multiple, n (%)	1 (1.3)	1 (16.7)
Weight (kg)	Mean (SD)	74.9 (14.9)	91.4 (19.6)
Height (cm)	Mean (SD)	169.9 (10.2)	169.5 (12.3)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.8 (3.8)	31.7 (5.2)
Duration of Diabetes (years)	Mean (SD)	18.1 (11.2)	18.8 (7.8)
HbA1c (%)	Mean (SD)	8.3 (1.8)	8.0 (0.8)
Clarke Hypoglycemia Awareness status[a]	Reduced awareness, n (%)	10 (13)	1 (17)
	Intermediate, n (%)	10 (13)	2 (33)
	Aware, n (%)	57 (74)	3 (50)

Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

[a] Reduced awareness = 4 or more reduced responses; Intermediate = 3 reduced responses; Aware = 2 or fewer reduced responses.

Sources: IGBC CSR Table 11.2-1.

[redacted]

2.7.6.6.1.3 有効性

＜治療成功割合＞

被験者の治療成功割合を表 2.7.6.6-2 に示す。

主要解析コホート（T1D 患者）において、被験者の治療成功割合は、NG 3 mg 投与で 98.7%（74 例）、IMG 1 mg 投与で 100%（75 例）であった。投与間の治療成功割合の未調整の差の 97.5%信頼区間の上限は 4.0%であり、非劣性マージン 10%未満であったことから、NG 3 mg 投与の IMG 1 mg 投与に対する非劣性が検証された。

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。主要解析コホート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 投与で 16.2 分、IMG 1 mg 投与では 12.2 分であったが、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。なお、NG 3 mg 投与の 1 例が治療成功を達成しなかったが、グルカゴン投与後 40 分までに血漿中グルコース濃度は治療成功基準に達した。

T2D 患者（5 例）では、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与のいずれも治療成功割合は 100%であり、併合解析コホート（T1D 患者及び T2D 患者）の治療成功割合においても、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 2.7.6.6-2　治療成功割合（主要解析コホート及び併合解析コホートーIGBC 試験）

	Primary Efficacy Analysis (T1D) Population (N=75)[a]		Combined Efficacy Analysis (T1D and T2D) Population (N=80) [a]	
	NG 3 mg	IMG 1 mg	NG 3 mg	IMG 1 mg
Treatment Success – n (%)	74 (98.7)	75 (100)	79 (98.8)	80 (100)
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: IMG = intramuscular glucagon; N/n = number of subjects; 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 eligible glucose concentrations.

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

c One-sided confidence interval (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.

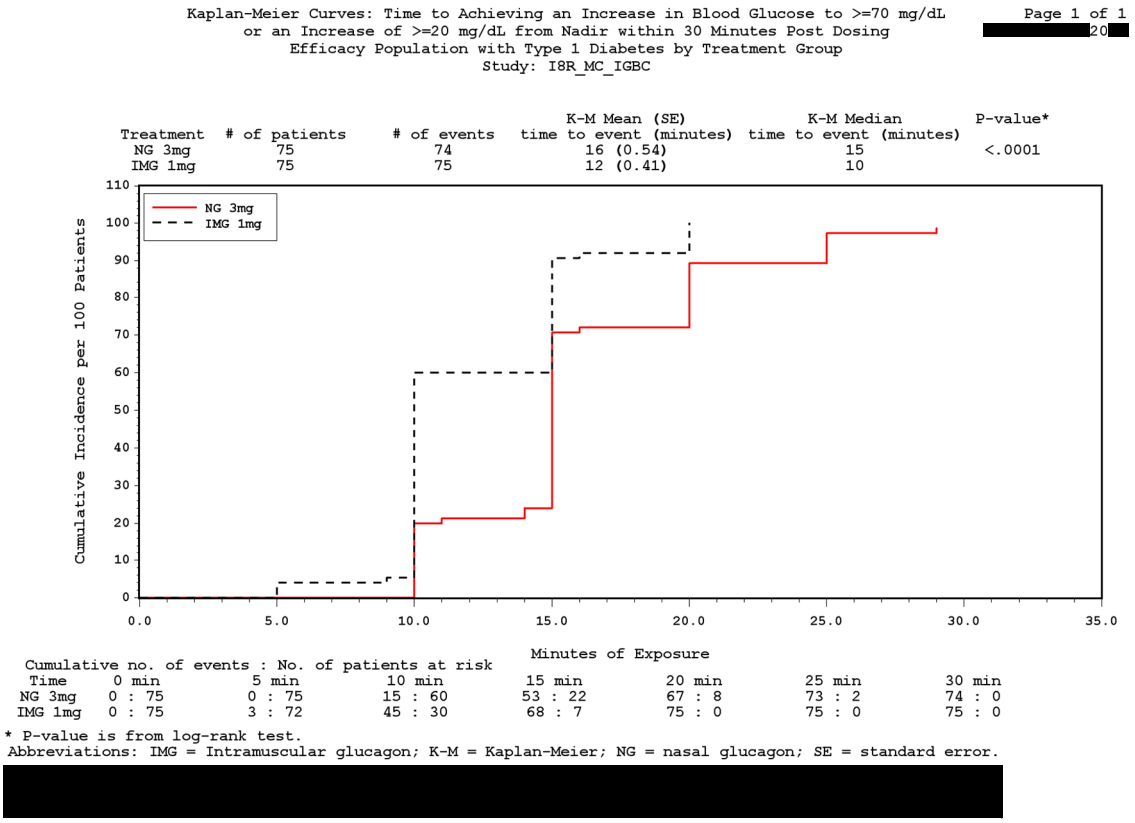


図 2.7.6.6-2　グルカゴン投与後 30 分以内に治療成功（血漿中グルコース濃度が 70 mg/dL 以上に到達、又は最低値から 20 mg/dL 以上上昇）を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（主要解析コホートーIGBC 試験）

＜低血糖症状の評価＞

エジンバラ低血糖スケールによる低血糖症状の評価結果を表 2.7.6.6-3 に要約する。

グルカゴン投与前（ベースライン）の低血糖症状（総スコア）は、NG 3 mg 投与と IMG 1 mg 投与で類似し、ほとんどの被験者で低血糖症状は軽度であった。グルカゴン投与後 15 分の低血糖症状は、NG 3 mg 投与でベースライン値から 0.5 改善し、IMG 1 mg 投与では 2.4 改善した。グルカゴン投与後 30 分では、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与ともに低血糖症状はベースライン値から 20%改善した。両投与ともにグルカゴン投与後 45 分まで継続して低血糖症状は改善した。他のサブスケールスコアも同様の改善パターンを示した。

表 2.7.6.6-3 エジンバラ低血糖スケールによる低血糖症状の評価
（併合解析コホートーIGBC 試験）

Total or Subscale Score	Time Point	Treatment	n	Score Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)
Total Score	Baseline	IMG 1 mg	79	20.0 (6.47)	NA
		NG 3 mg	79	20.6 (7.21)	NA
	15 min	IMG 1 mg	79	17.6 (4.85)	-2.4 (5.04)
		NG 3 mg	79	20.1 (7.55)	-0.5 (5.65)
	30 min	IMG 1 mg	79	16.1 (3.60)	-4.0 (4.73)
		NG 3 mg	79	16.5 (3.86)	-4.1 (6.08)
	45 min	IMG 1 mg	79	15.5 (2.54)	-4.5 (5.24)
		NG 3 mg	79	15.8 (2.46)	-4.9 (5.96)
	60 min	IMG 1 mg	79	15.6 (2.49)	-4.4 (5.29)
		NG 3 mg	79	15.8 (2.52)	-4.8 (6.30)
Cognitive Dysfunction Subscale Score	Baseline	IMG 1 mg	79	7.9 (2.83)	NA
		NG 3 mg	79	7.8 (3.00)	NA
	15 min	IMG 1 mg	79	6.5 (1.15)	-1.4 (2.50)
		NG 3 mg	79	7.4 (2.79)	-0.4 (2.74)
	30 min	IMG 1 mg	79	6.2 (0.48)	-1.7 (2.66)
		NG 3 mg	79	6.3 (0.73)	-1.6 (2.96)
	45 min	IMG 1 mg	79	6.1 (0.22)	-1.8 (2.81)
		NG 3 mg	79	6.1 (0.36)	-1.8 (2.90)
	60 min	IMG 1 mg	79	6.1 (0.29)	-1.8 (2.79)
		NG 3 mg	79	6.1 (0.40)	-1.7 (3.00)
Neuroglycopenia Subscale Score	Baseline	IMG 1 mg	79	8.2 (3.28)	NA
		NG 3 mg	79	8.6 (4.09)	NA
	15 min	IMG 1 mg	79	7.2 (3.02)	-1.0 (2.33)
		NG 3 mg	79	8.0 (4.10)	-0.6 (2.67)
	30 min	IMG 1 mg	79	6.6 (2.62)	-1.6 (2.14)
		NG 3 mg	79	6.8 (2.81)	-1.8 (2.66)
	45 min	IMG 1 mg	79	6.3 (2.31)	-1.9 (2.42)
		NG 3 mg	79	6.5 (2.24)	-2.1 (2.87)
	60 min	IMG 1 mg	79	6.4 (2.26)	-1.8 (2.47)
		NG 3 mg	79	6.5 (2.29)	-2.1 (3.14)
Autonomic Symptoms Subscale Score	Baseline	IMG 1 mg	79	4.1 (1.76)	NA
		NG 3 mg	79	4.3 (2.14)	NA
	15 min	IMG 1 mg	79	3.9 (1.91)	-0.2 (1.45)
		NG 3 mg	79	4.7 (2.52)	0.3 (2.21)
	30 min	IMG 1 mg	79	3.3 (1.11)	-0.8 (1.21)
		NG 3 mg	79	3.5 (1.43)	-0.8 (2.27)
	45 min	IMG 1 mg	79	3.2 (0.59)	-0.9 (1.48)
		NG 3 mg	79	3.2 (0.90)	-1.1 (2.21)
	60 min	IMG 1 mg	79	3.2 (0.54)	-0.9 (1.51)
		NG 3 mg	79	3.2 (0.53)	-1.2 (2.12)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
Note1: Baseline = time of glucagon administration.

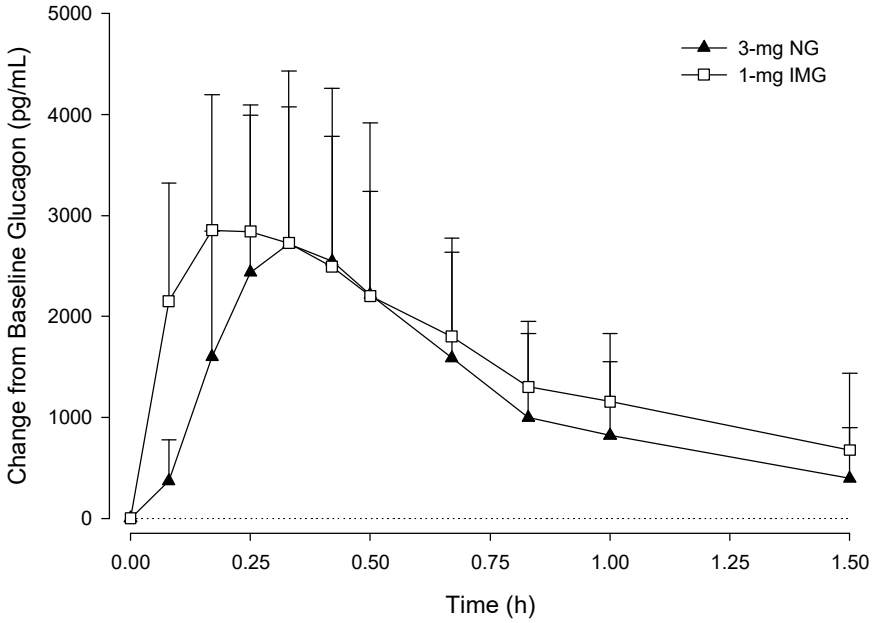
[redacted]

2.7.6.6.1.4　薬物動態／薬力学

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を図 2.7.6.6-3 に、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を図 2.7.6.6-4 に示す。また、ベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータ及びグルコースの PD パラメータを表 2.7.6.6-4 に示す。

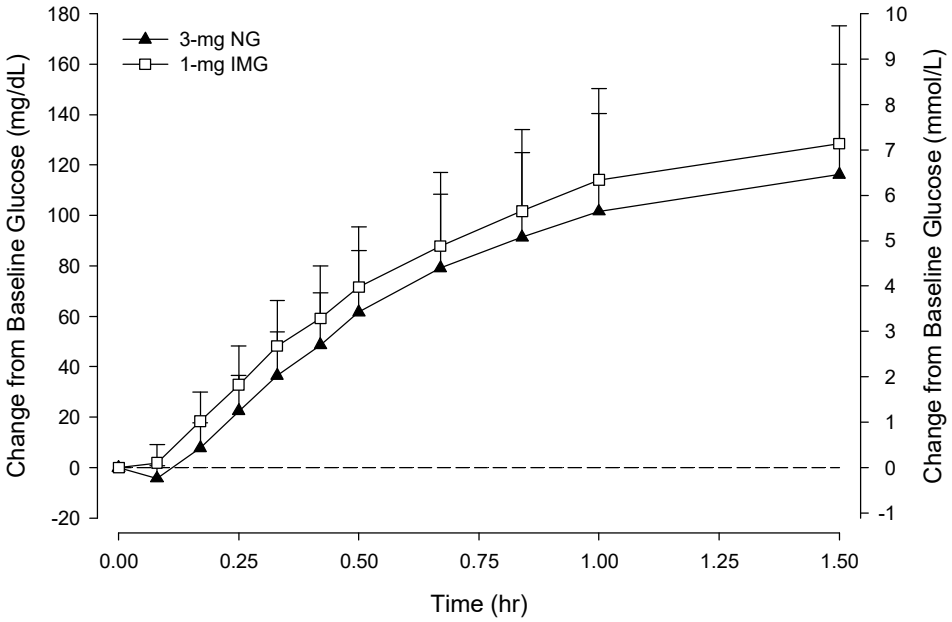
主要解析コホート（T1D 患者）及び併合解析コホート（T1D 患者及び T2D 患者）における PK 解析の結果、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与によるグルカゴンの吸収は速やかであることが示された。

PD 解析の結果、NG 3 mg 投与及び IMG 1 mg 投与による血漿中グルコースの上昇は速やかであることが示された。



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

図 2.7.6.6-3　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濃度のベースラインからの変化量の推移（IGBC 試験、算術平均値+SD）



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

図 2.7.6.6-4 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ベースラインからの変化量の推移（IGBC 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.6-4 薬物動態及び薬力学パラメータ（IGBC 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 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 concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (Clast); BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed 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; T2D = type 2 diabetes; T_{BGmax} = time to maximum 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.

2.7.6.6.1.5 安全性

2.7.6.6.1.5.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の安全性解析対象例で発現した TEAE の要約を表 2.7.6.6-5 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-6 に示す。

NG 3 mg 投与（83 例）では 46 例 106 件の TEAE が報告され、このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、41 例 96 件であった。NG 3 mg 投与でよくみられた TEAE（発現割合が 5%以上）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。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合が 5%以上）は、悪心、頭痛、嘔吐、鼻部不快感、流涙増加、鼻閉及び疲労であった。

IMG 1 mg 投与（82 例）では 37 例 55 件の TEAE が報告され、このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、35 例 46 件であった。IMG 1 mg 投与でよくみられた TEAE（発現割合が 5%以上）は、悪心、嘔吐、頭痛及び疲労であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合 5%以上）は、悪心、嘔吐及び頭痛であった。

本試験で報告された TEAE の重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は T1D 患者 19 例で報告された［嘔吐（NG 3 mg の 2 例及び IMG 1 mg の 1 例）、頭痛（NG 3 mg の 2 例）、鼻部不快感（NG 3 mg の 2 例）、流涙増加（NG 3 mg の 2 例）、疲労（NG 3 mg の 2 例）、鼻閉（NG 3 mg の 1 例）、鼻漏（NG 3 mg の 1 例）、眼そう痒症（NG 3 mg の 1 例）、眼充血（NG 3 mg の 1 例）、そう痒症（NG 3 mg の 1 例）、多汗症（NG 3 mg の 1 例及び IMG 1 mg の 1 例）、低血糖（NG 3 mg の 1 例）］。このうち、NG 3 mg 投与の 1 例で報告された低血糖を除く他の TEAE は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。

表 2.7.6.6-5 TEAE の要約（安全性解析対象集団－IGBC 試験）

Treatment	Subjects with TEAE, n [%] (all causalities)	Number of TEAE and severity (all causalities)		Subjects with TEAE, n [%] (drug-related)	Number of TEAE and severity (drug-related)	
IMG 1 mg (N = 82)	37 [45.1%]	Mild	37	35 [42.7%]	Mild	29
		Moderate	16		Moderate	15
		Severe	2		Severe	2
		Total	55		Total	46
NG 3 mg (N = 83)	46 [55.4%]	Mild	56	41 [49.4%]	Mild	52
		Moderate	33		Moderate	28
		Severe	17		Severe	16
		Total	106		Total	96

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.
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.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.

表 2.7.6.6-6　TEAE の発現例数及び割合（安全性解析対象集団－IGBC 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=82)	NG 3 mg (N=83)	IMG 1 mg (N=82)	NG 3 mg (N=83)
有害事象発現例数（%）		37 (45.1)	46 (55.4)	35 (42.7)	41 (49.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	30 (36.6)	29 (34.9)	30 (36.6)	28 (33.7)
悪心	Nausea	22 (26.8)	18 (21.7)	22 (26.8)	17 (20.5)
嘔吐	Vomiting	9 (11.0)	13 (15.7)	9 (11.0)	13 (15.7)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
神経系障害	Nervous system disorders	8 (9.8)	18 (21.7)	6 (7.3)	18 (21.7)
頭痛	Headache	7 (8.5)	17 (20.5)	6 (7.3)	16 (19.3)
頭部不快感	Head discomfort	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
注意力障害	Disturbance in attention	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	Lethargy	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.2)	16 (19.3)	1 (1.2)	15 (18.1)
鼻部不快感	Nasal discomfort	0 (0.0)	8 (9.6)	0 (0.0)	8 (9.6)
鼻閉	Nasal congestion	1 (1.2)	7 (8.4)	1 (1.2)	6 (7.2)
鼻漏	Rhinorrhoea	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
鼻浮腫	Nasal oedema	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼障害	Eye disorders	1 (1.2)	8 (9.6)	1 (1.2)	8 (9.6)
流涙増加	Lacrimation increased	1 (1.2)	7 (8.4)	1 (1.2)	7 (8.4)
眼そう痒症	Eye pruritus	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)
眼痛	Eye pain	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼充血	Ocular hyperaemia	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=82)	NG 3 mg (N=83)	IMG 1 mg (N=82)	NG 3 mg (N=83)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	7 (8.5)	8 (9.6)	2 (2.4)	6 (7.2)
疲労	Fatigue	7 (8.5)	7 (8.4)	2 (2.4)	5 (6.0)
顔面痛	Facial pain	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.4)	4 (4.8)	2 (2.4)	3 (3.6)
そう痒症	Pruritus	1 (1.2)	3 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.4)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.2)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	Neck pain	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
耳痛	Ear pain	1 (1.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)
高血糖	Hyperglycaemia	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
低血糖	Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
不安	Anxiety	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
錯乱状態	Confusional state	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
血管障害	Vascular disorders	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
ほてり	Hot flush	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)

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.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

2.7.6.6.1.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象を報告した T1D 患者の 1 例が被験者の意思で試験を中止した。この被験者で報告された TEAE は、NG 3 mg 投与後の重症度が中等度の嘔吐であり、これは治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。この TEAE が試験中止の理由となったと考えられる。

2.7.6.6.1.5.3 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

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

本試験中、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.6.2 結論

本試験の結果、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者への LY900018 3 mg 経鼻投与は、インスリン誘導低血糖に対する治療成功割合に関して、グルカゴン 1 mg 筋肉内投与に対し非劣性であることが示された。1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者において、LY900018 3 mg 経鼻投与の忍容性は、概して良好であった。

LY900018 3 mg 経鼻投与及びグルカゴン 1 mg 筋肉内投与ともにグルカゴンの吸収は速やかであり、血漿中グルコースの上昇も速やかであった。

2.7.6.7　I8R-MC-IGBB 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項）

標題

小児及び青年 1 型糖尿病患者を対象としたグルカゴン経鼻投与の評価

実施医療機関数及び実施国

7 施設（米国）

試験実施期間

2013 年[redacted]月[redacted]日～2015 年 1 月[redacted]日

開発の相

第 III 相

目的

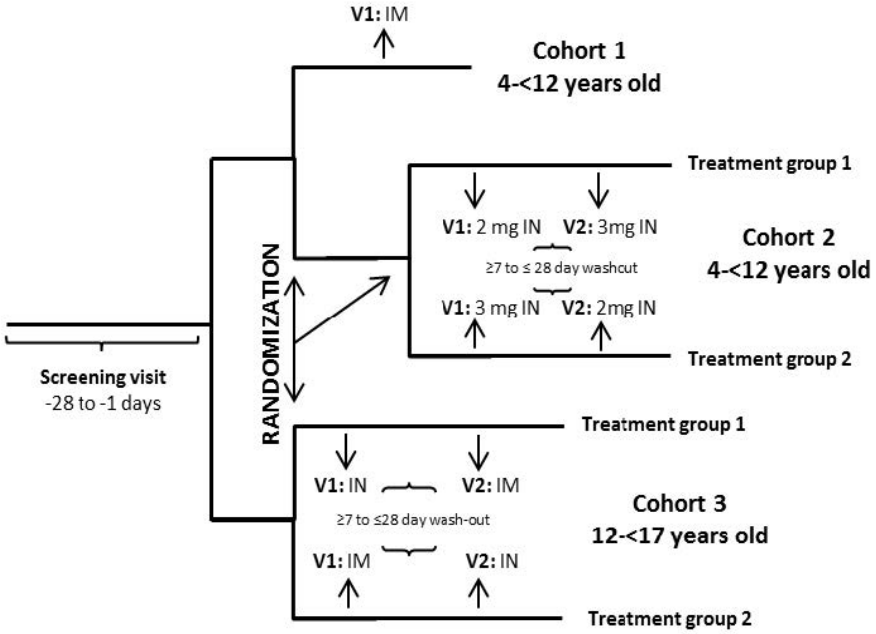
主要目的：小児及び青年 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者に LY900018 を経鼻投与したときの薬物動態（pharmacokinetics、PK）、薬力学（pharmacodynamics、PD）を市販のグルカゴン筋注製剤投与時と比較する。

副次目的：小児及び青年 T1D 患者に LY900018 を経鼻投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン

本試験は、小児及び青年 T1D 患者（4 歳～17 歳未満）を対象とした多施設共同、部分的盲検、無作為化、部分的クロスオーバー試験である（図 2.7.6.7-1）。

4 歳以上 12 歳未満の患者は、4 歳以上 8 歳未満と 8 歳以上 12 歳未満に層別されたうえで Cohort 1 又は Cohort 2 に無作為化された（割付比 1：2）。Cohort 1 は、グルカゴン（遺伝子組換え）の単回筋肉内投与（IMG 投与；体重 25 kg 以上は IMG 1 mg 投与、体重 25 kg 未満は IMG 0.5 mg 投与）を受けた。Cohort 2 は、クロスオーバー法で LY900018　2 mg 及び 3 mg の単回経鼻投与（それぞれ、NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与）を受けた。12 歳以上 17 歳未満の患者は、Cohort 3 にてクロスオーバー法で IMG 1 mg 投与及び NG 3 mg 投与を受けた。Cohort 2 及び Cohort 3 の各投与の間は 7 日間以上空けた。



Abbreviations: IM = intramuscular; IN = intranasal

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（IGBB 試験）

被験者数

計画：48 例

無作為化：48 例（4 歳以上 8 歳未満 18 例、8 歳以上 12 歳未満 18 例、12 歳以上 17 歳未満 12 例）

完了：47 例

選択基準

スクリーニング時及び組入れ時に以下のすべてに該当する被験者を組み入れた。

- T1D の病歴があり、診断から少なくとも 12 ヵ月以上インスリン療法を受けている患者。
- 4 歳以上 17 歳未満であるもの。
- 以下のいずれかに該当する女性。
  - 妊娠可能な場合、治験期間中（スクリーニングから治験の完了まで）に試験手順書で認められた避妊法を用いることに同意したもの。

  又は
  - 子宮摘出術又は卵管結紮を受け、妊娠の可能性がなく臨床的に不妊と判断されたもの又は初経に達していないもの。
- 健康状態が良好で試験結果に影響を及ぼす可能性がなく、既往歴、身体所見及び臨床検査値の評価から治験担当医師が治験に参加して問題ないと判断したもの。
- 本治験実施計画書の要件を遵守する意思があるもの。

除外基準

スクリーニング時及び組入れ時に以下のいずれかに該当する被験者は、本試験から除外することとした。

- 尿妊娠検査が陽性で妊娠していると判断された女性、試験期間中に妊娠することを希望している女性又は授乳中の女性。
- グルカゴン又は類似薬に対して過敏症の既往歴を有する、もしくは他の薬剤に対する重篤な過敏症反応（血管浮腫など）の既往歴を有するもの。
- 心血管、胃腸、肝臓又は腎臓の疾患もしくは薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に顕著な影響を与えるか望ましくない影響を増強するおそれがある状態と治験担当医師が判断したもの。
- 褐色細胞腫（副腎腫瘍）又はインスリノーマの既往歴を有するもの。
- 治験登録前 1 ヵ月以内に重症低血糖（治療に第三者の援助を必要とした）を経験したもの。
- 日常的に全身性のβ遮断薬、インドメタシン、ワルファリン又は抗コリン薬を使用しているもの。
- てんかん又は発作性障害の既往歴を有するもの。
- 過去 30 日以内に治験薬を用いる臨床試験に参加していたもの。
- 初回のグルカゴン投与前 3 ヵ月以内に献血をしたもの。

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 2 mg、点鼻粉末剤

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

参照薬

グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg、注射剤（GlucaGen®、Novo Nordisk）

投与方法

治験薬の投与は、空腹時にインスリンを投与した後に行った。8 時間以上絶食後、インスリンポンプ療法で治療中の被験者ではインスリン注入速度を速め、インスリン注射療法で治療中の被験者では市販のインスリン製剤を持続静脈内投与した。血漿中グルコース濃度が 80 mg/dL 未満に低下した時点で、インスリンポンプ療法で治療中の被験者はインスリン注入速度を通常の速度に戻され、インスリン注射療法で治療中の被験者はインスリン持続静脈投与を終了され、その 5 分後に治験薬の単回投与を受けた。4 歳以上 12 歳未満の小児 T1D 患者では、体重が 25 kg 未満の場合にグルカゴン（遺伝子組換え）の投与量を 0.5 mg とした。

評価項目

＜生体試料分析＞

血漿中グルカゴン濃度：Radioimmunoassay（RIA）法

＜有効性＞

血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 又は 25 mg/dL 以上上昇するまでの時間を評価した。グルコース濃度最低値はグルカゴン投与直後から 10 分以内の血漿中グルコース濃度の最も低い値と定義した。

＜安全性＞

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

解析方法

＜薬物動態＞

血漿中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの PD パラメータを算出した。

＜有効性＞

各投与の血漿中グルコース濃度が最低値から 20 mg/dL 又は 25 mg/dL 以上上昇するまでの時間を要約した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を要約した。

2.7.6.7.1　試験成績

主要な結果を以下に示す。なお、Locemia Solutions ULC 社が収集したデータを用い、Eli Lilly and Company が事前に定められた解析計画に基づいて再解析した結果を示す。

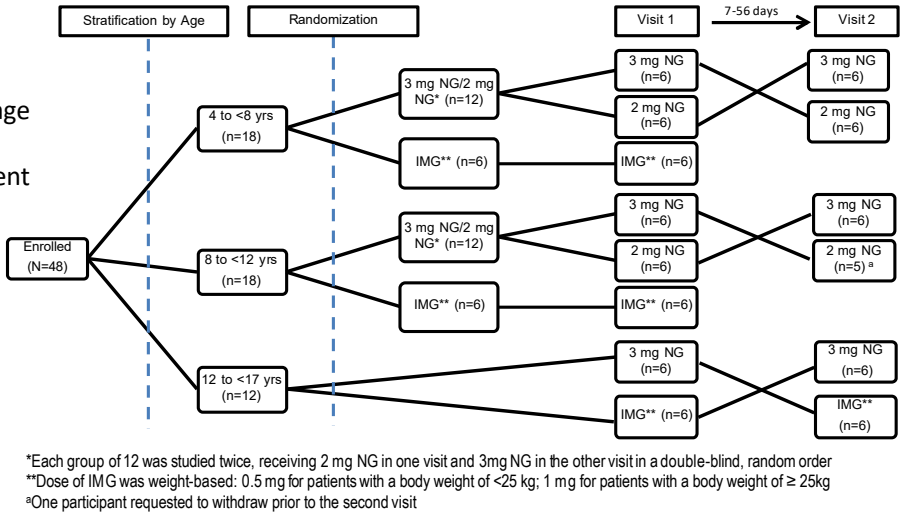
2.7.6.7.1.1　被験者の内訳

48 例の小児及び青年 T1D 患者（4 歳以上 8 歳未満 18 例、8 歳以上 12 歳未満 18 例、12 歳以上 17 歳未満 12 例）が無作為化され、47 例が試験を完了した。1 例の被験者が試験を中止した（図 2.7.6.7-2）。

被験者の意思（有害事象）：1 例（第 2.7.6.7.1.5.2 項）

Cohort 2 に無作為化された 8 歳以上 12 歳未満の被験者 1 例が、1 回目の治験薬投与（NG 3 mg 投与）で有害事象を報告し、2 回目の治験薬投与（NG 2 mg 投与）の前に被験者の意思で試験を中止した。

治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者 48 例を PK、PD 及び有効性の解析対象とした。1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 48 例を安全性解析対象とした。



*Each group of 12 was studied twice, receiving 2 mg NG in one visit and 3mg NG in the other visit in a double-blind, random order
**Dose of IMG was weight-based: 0.5 mg for patients with a body weight of <25 kg; 1 mg for patients with a body weight of ≥ 25kg
[a]One participant requested to withdraw prior to the second visit

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; MDI = multiple daily injections; n = number of participants; NG = nasal glucagon; T1D = type 1 diabetes mellitus; yrs = years.

図 2.7.6.7-2　被験者の内訳（IGBB 試験）

2.7.6.7.1.2　被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　被験者背景（IGBB 試験）

		4 to <8 years old		8 to <12 years old		12 to <17 years old
		Cohort 1 N=6	Cohort 2 N=12	Cohort 1 N=6	Cohort 2 N=12	Cohort 3 N=12
Age (years)	Mean (SD)	6.1 (1.6)	6.7 (1.0)	11.1 (1.0)	11.1 (0.6)	14.6 (1.6)
Gender	Male, n (%)	6 (100.0)	9 (75.0)	3 (50.0)	7 (58.3)	7 (58.3)
	Female, n (%)	0	3 (25.0)	3 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)
Race	Black or African American, n (%)	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
	White, n (%)	6 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	10 (83.3)	11 (91.7)
	Multiple, n (%)	0	0	0	1 (8.3)	0
Weight (kg)	Mean (SD)	24.4 (5.0)	25.4 (4.9)	50.3 (11.0)	39.7 (5.4)	60.9 (13.3)
Height (cm)	Mean (SD)	120.4 (14.0)	121.1 (8.4)	151.5 (7.8)	146.5 (5.8)	166.9 (9.1)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	16.8 (1.4)	17.2 (1.4)	22.0 (4.9)	18.5 (2.1)	21.6 (2.7)

Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation

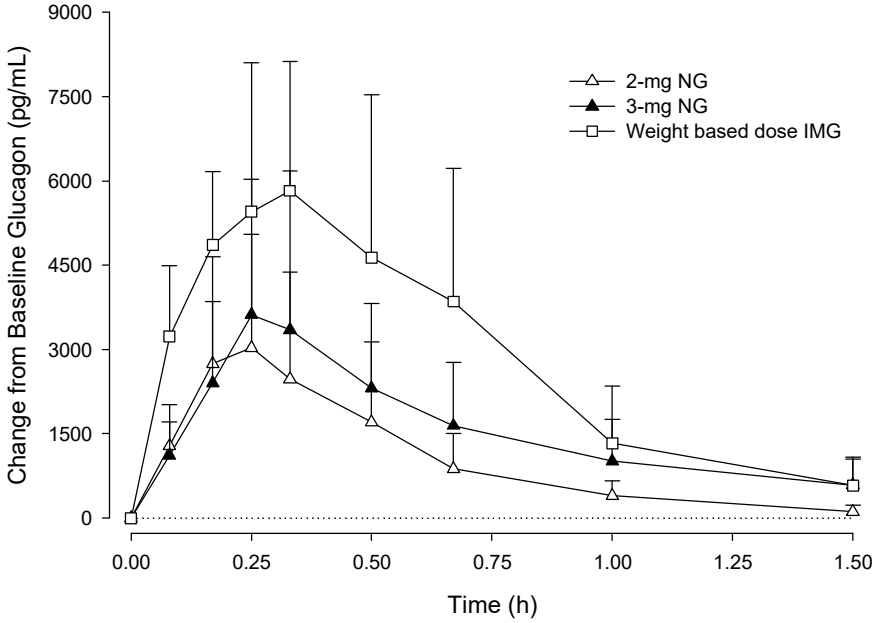
[redacted]

2.7.6.7.1.3　薬物動態／薬力学

年齢層別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を図 2.7.6.7-3、図 2.7.6.7-4 及び図 2.7.6.7-5 に示す。年齢層別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図 2.7.6.7-6、図 2.7.6.7-7 及び図 2.7.6.7-8 に示す。また、ベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータ及びグルコースの PD パラメータを表 2.7.6.7-2 に示す。

PK 解析の結果、検討したすべての年齢層の被験者で NG 2 mg、NG 3 mg 及び IMG 投与後のグルカゴンの吸収は速やかであった。8 歳以上 12 歳未満の被験者での NG 3 mg 投与後のグルカゴンの最高血漿中濃度（C_{max}）は、IMG 1 mg 投与後の値と比べて高かったが、いずれの年齢層の被験者でも、概して NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与後の C_{max} は、IMG 投与後の値と比べて低かった。

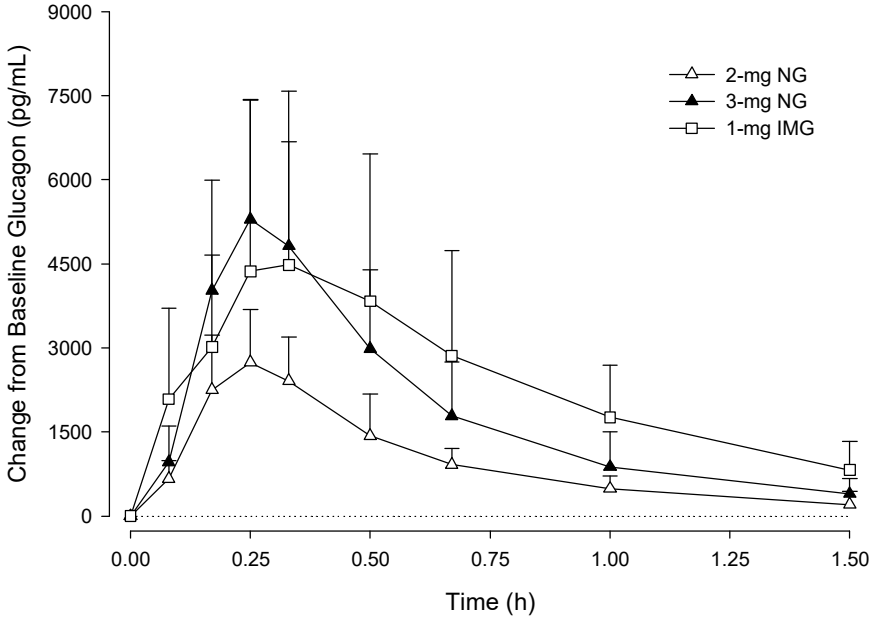
PD 解析の結果、検討したすべての年齢層の被験者で NG 2 mg、NG 3 mg 及び IMG 投与後、速やかに血漿中グルコース濃度の上昇がみられた。12 歳以上 17 歳未満の被験者への NG 3 mg 投与後のベースラインからの変化量に基づく最高血漿中グルコース濃度（ΔBG_{max}）は、IMG 1 mg 投与後の値と比べて低かったが、他のいずれの年齢層の被験者でも、NG 3 mg 投与後の ΔBG_{max} は、IMG 投与後の値と同程度であった。検討したすべての年齢層の被験者での NG 投与後及び IMG 投与後の血漿中グルコース濃度の最大値（BG_{max}）は生理学的な血漿中グルコース濃度より高値に達した。



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

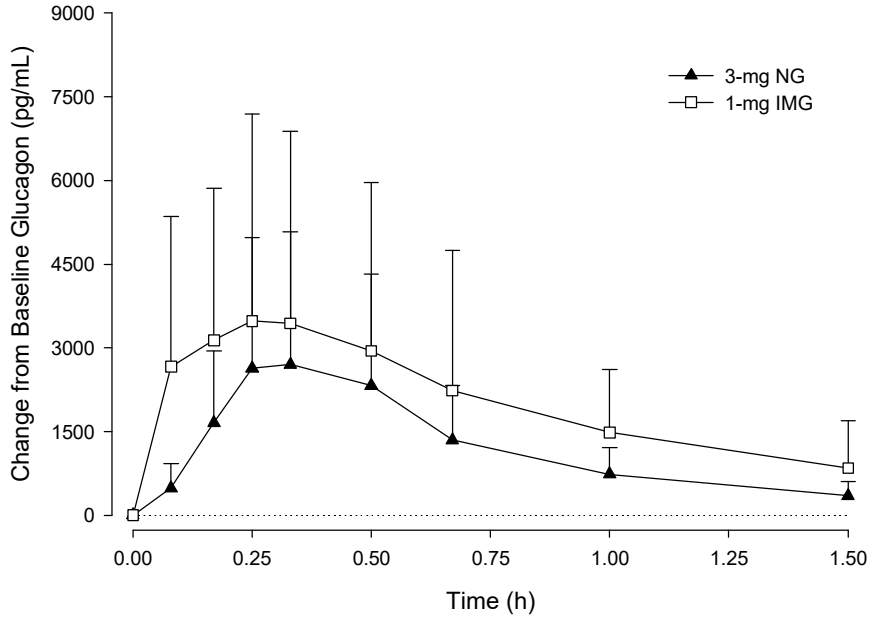
図 2.7.6.7-3　小児 1 型糖尿病患者（4 歳以上 8 歳未満）に LY900018 2 mg 又は 3 mg を経鼻投与あるいはグルカゴン 0.5 mg*又は 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移（IGBB 試験、算術平均値+SD）

***: 体重 25 kg 未満の場合は 0.5 mg を投与**



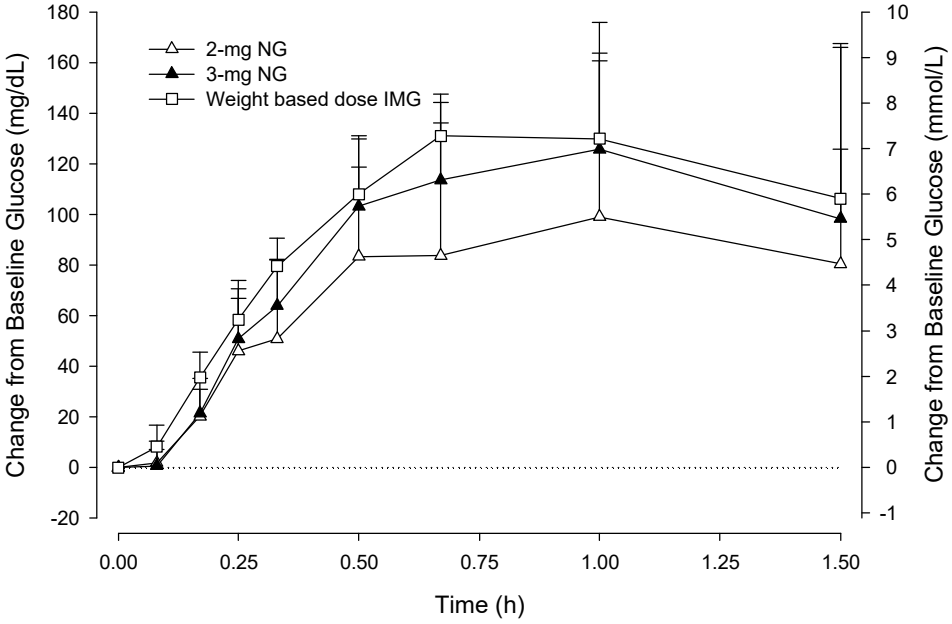
Abbreviations: h = hour; IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; SD = standard deviation.

図 2.7.6.7-4　小児 1 型糖尿病患者（8 歳以上 12 歳未満）に 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の変化量の推移（IGBB 試験、算術平均値+SD）



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

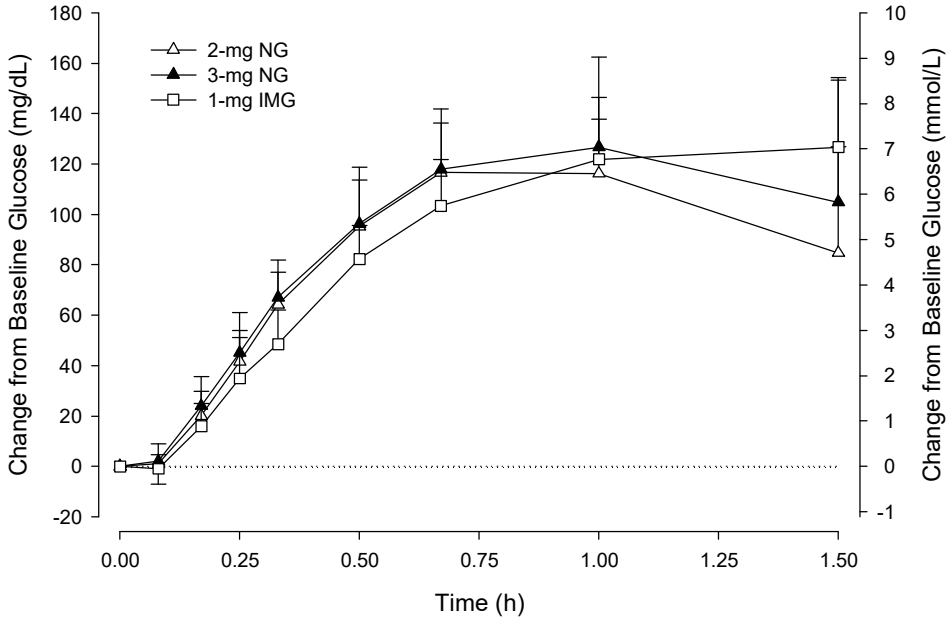
図 2.7.6.7-5　小児 1 型糖尿病患者（12 歳以上 17 歳未満）に LY900018 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移（IGBB 試験、算術平均値+SD）



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

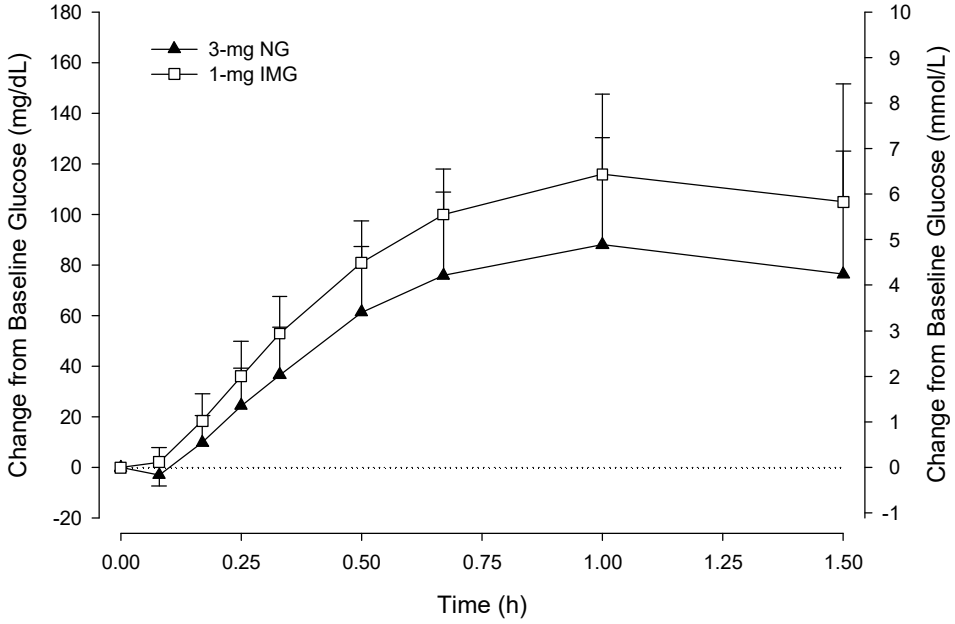
図 2.7.6.7-6　小児 1 型糖尿病患者（4 歳以上 8 歳未満）に LY900018 2 mg 又は 3 mg を経鼻投与あるいはグルカゴン 0.5 mg*又は 1 mg を筋肉内投与したときの血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移（IGBB 試験、算術平均値+SD）

*: 体重 25 kg 未満の場合は 0.5 mg を投与



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

図 2.7.6.7-7　小児 1 型糖尿病患者（8 歳以上 12 歳未満）に 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の変化量の推移（IGBB 試験、算術平均値+SD）



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

図 2.7.6.7-8　小児 1 型糖尿病患者（12 歳以上 17 歳未満）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ベースラインからの変化量の推移（IGBB 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.7-2　薬物動態及び薬力学パラメータ（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 y	3 mg NG 12 to <17 years (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 years (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 concentration curve from time 0 to the last quantifiable concentration (C_{last}); BG = blood glucose; BG_{max} = maximum observed blood glucose concentration; ΔBG_{max} = maximum change from baseline blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed 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 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.

2.7.6.7.1.4　有効性

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（平均値及び標準偏差）を表 2.7.6.7-3 に示す。

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

表 2.7.6.7-3　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（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 0.5 or 1 mg (N=6)	NG 2 mg (N=11)	NG 3 mg (N=12)	IMG 1 mg (N=6)	NG 2 mg (N=11)	NG 3 mg (N=12)	IMG 1 mg (N=12)	NG 3 mg (N=12)
≥20 mg/dL	10.0 (0.0)	10.9 (3.0)	10.8 (1.9)	12.5 (2.7)	12.3 (2.6)	11.3 (2.3)	12.5 (2.6)	14.2 (2.9)
≥25 mg/dL	10.0 (0.0)	12.7 (3.4)	11.7 (2.5)	15.0 (3.2)	13.6 (3.9)	12.9 (2.6)	14.2 (2.9)	15.8 (2.9)

Abbreviations: 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 14.2-15; Table 14.2-16; Table 14.2-17; Table 14.2-18.

2.7.6.7.1.5　安全性

2.7.6.7.1.5.1　有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の安全性解析対象例で発現した TEAE の要約を表 2.7.6.7-4 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-5 に示す。被験者の年齢層別の TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-6、表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示す。

NG 投与で報告された TEAE は、NG 2 mg 投与（23 例）で 11 例 18 件、NG 3 mg 投与（37 例）で 20 例 35 件であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、NG 2 mg 投与で 11 例 17 件、 NG 3 mg 投与で 18 例 33 件であった。NG 2 mg 投与及び NG 3 mg 投与でよくみられた TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合 5%以上）は、嘔吐、頭痛、悪心、鼻部不快感及び鼻閉であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合 5%以上）は、嘔吐、頭痛、悪心及び鼻部不快感であった。

IMG 0.5 mg 投与及び IMG 1 mg 投与で報告された TEAE は、IMG 0.5 mg 投与（2 例）で 1 例 1 件、IMG 1 mg 投与（22 例）で 17 例 29 件であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、IMG 0.5 mg 投与で 1 例 1 件、IMG 1 mg 投与で 16 例 26 件であった。

IMG 0.5 mg 投与及び IMG 1 mg 投与でよくみられた TEAE（いずれかの IMG 投与で発現割合 5%以上）は、嘔吐、悪心、注射部位不快感及び頭痛であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの IMG 投与で発現割合 5%以上）は、嘔吐、悪心、注射部位不快感及び頭痛であった。

TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 3 例［頭痛（NG 2 mg、8 歳以上 12 歳未満の被験者 1 例）、鼻閉（NG 3 mg、12 歳以上 17 歳未満の被験者 1 例）、低血糖（IMG 1 mg、4 歳以上 8 歳未満の被験者 1 例）］に認められた。このうち、NG 2 mg 投与の 8 歳以上 12 歳未満の被験者 1 例で報告された頭痛は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。また、IMG 1 mg 投与の 4 歳以上 8 歳未満の被験者 1 例で報告された低血糖は、重篤な有害事象であった。

表 2.7.6.7-4　TEAE の要約（IGBB 試験）

Treatment	Patients [%] with TEAE (all causalities)	Number of TEAE and severity (all causalities)		Patients [%] with TEAE (drug-related)	Number of TEAE and severity (drug-related)	
IMG 0.5 mg	1 [50.0%]	Mild	1	1 [50.0%]	Mild	1
(N = 2)		Moderate	0		Moderate	0
		Severe	0		Severe	0
		Total	1		Total	1
IMG 1 mg	17 [77.3%]	Mild	15	16 [72.7%]	Mild	15
(N = 22)		Moderate	13		Moderate	11
		Severe	1		Severe	0
		Total	29		Total	26
NG 2 mg	11 [47.8%]	Mild	7	11 [47.8%]	Mild	7
(N = 23)		Moderate	10		Moderate	9
		Severe	1		Severe	1
		Total	18		Total	17
NG 3 mg [a]	20 [54.1%]	Mild	23	18 [48.6%]	Mild	22
(N = 37)		Moderate	11		Moderate	11
		Severe	1		Severe	0
		Total	35		Total	33

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.
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.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
[a] 1 participant in the 12-<17 years old cohort had a repeat 3 mg IN Dosing Visit due to insufficient administration of glucagon (device malfunction).

表 2.7.6.7-5　TEAE の発現例数及び割合（IGBB 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		IMG 0.5 mg (N=2)	IMG 1 mg (N=22)	NG 2 mg (N=23)	NG 3 mg*a (N=37)	IMG 0.5 mg (N=2)	IMG 1 mg (N=22)	NG 2 mg (N=23)	NG 3 mg*a (N=37)
有害事象発現例数（%）		1 (50.0)	17 (77.3)	11 (47.8)	20 (54.1)	1 (50.0)	16 (72.7)	11 (47.8)	18 (48.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (50.0)	15 (68.2)	9 (39.1)	17 (45.9)	1 (50.0)	15 (68.2)	9 (39.1)	17 (45.9)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	9 (40.9)	4 (17.4)	11 (29.7)	0 (0.0)	9 (40.9)	4 (17.4)	11 (29.7)
悪心	Nausea	1 (50.0)	7 (31.8)	5 (21.7)	6 (16.2)	1 (50.0)	7 (31.8)	5 (21.7)	6 (16.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (2.7)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	3 (13.6)	4 (17.4)	9 (24.3)	0 (0.0)	2 (9.1)	4 (17.4)	8 (21.6)
頭痛	Headache	0 (0.0)	3 (13.6)	4 (17.4)	9 (24.3)	0 (0.0)	2 (9.1)	4 (17.4)	8 (21.6)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	5 (13.5)
鼻部不快感	Nasal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
くしゃみ	Sneezing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
鼻痛	Rhinalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (5.4)
眼刺激	Eye irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼部不快感	Ocular discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
流涙増加	Lacrimation increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	5 (22.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		IMG 0.5 mg (N=2)	IMG 1 mg (N=22)	NG 2 mg (N=23)	NG 3 mg*a (N=37)	IMG 0.5 mg (N=2)	IMG 1 mg (N=22)	NG 2 mg (N=23)	NG 3 mg*a (N=37)
注射部位不快感	Injection site discomfort	0 (0.0)	5 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; NG = nasal glucagon; TEAE = treatment emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
*a - 1 participant in the 12-<17 years old cohort had a repeat 3 mg IN Dosing Visit due to insufficient administration of glucagon (device malfunction).
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

表 2.7.6.7-6　4 歳以上 8 歳未満の被験者での TEAE の発現例数及び割合（IGBB 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		IMG 0.5 mg (N=2)	IMG 1 mg (N=4)	NG 2 mg (N=12)	NG 3 mg (N=12)	IMG 0.5 mg (N=2)	IMG 1 mg (N=4)	NG 2 mg (N=12)	NG 3 mg (N=12)
有害事象発現例数（%）		1 (50.0)	4 (100.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (50.0)	4 (100.0)	6 (50.0)	5 (41.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (50.0)	4 (100.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	1 (50.0)	4 (100.0)	5 (41.7)	5 (41.7)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)
悪心	Nausea	1 (50.0)	3 (75.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (50.0)	3 (75.0)	4 (33.3)	2 (16.7)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
鼻部不快感	Nasal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
鼻痛	Rhinalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
頭痛	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	Injection site discomfort	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; NG = nasal glucagon; TEAE = treatment emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

表 2.7.6.7-7　8 歳以上 12 歳未満の被験者での TEAE の発現例数及び割合（IGBB 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		IMG 1 mg (N=6)	NG 2 mg (N=11)	NG 3 mg (N=12)	IMG 1 mg (N=6)	NG 2 mg (N=11)	NG 3 mg (N=12)
有害事象発現例数（%）		6 (100.0)	5 (45.5)	6 (50.0)	6 (100.0)	5 (45.5)	6 (50.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	5 (83.3)	4 (36.4)	6 (50.0)	5 (83.3)	4 (36.4)	6 (50.0)
嘔吐	Vomiting	3 (50.0)	3 (27.3)	4 (33.3)	3 (50.0)	3 (27.3)	4 (33.3)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
悪心	Nausea	3 (50.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	3 (50.0)	1 (9.1)	1 (8.3)
下痢	Diarrhoea	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	2 (33.3)	2 (18.2)	4 (33.3)	2 (33.3)	2 (18.2)	4 (33.3)
頭痛	Headache	2 (33.3)	2 (18.2)	4 (33.3)	2 (33.3)	2 (18.2)	4 (33.3)
浮動性めまい	Dizziness	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
くしゃみ	Sneezing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	Injection site discomfort	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; NG = nasal glucagon; TEAE = treatment emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

表 2.7.6.7-8　12 歳以上 17 歳未満の被験者での TEAE の発現例数及び割合（IGBB 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=12)	NG 3 mg*a (N=13)	IMG 1 mg (N=12)	NG 3 mg*a (N=13)
有害事象発現例数（%）		7 (58.3)	9 (69.2)	6 (50.0)	7 (53.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (50.0)	6 (46.2)	6 (50.0)	6 (46.2)
嘔吐	Vomiting	5 (41.7)	4 (30.8)	5 (41.7)	4 (30.8)
悪心	Nausea	1 (8.3)	3 (23.1)	1 (8.3)	3 (23.1)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (8.3)	4 (30.8)	0 (0.0)	3 (23.1)
頭痛	Headache	1 (8.3)	4 (30.8)	0 (0.0)	3 (23.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (15.4)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (7.7)
鼻部不快感	Nasal discomfort	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
眼刺激	Eye irritation	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
眼部不快感	Ocular discomfort	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; NG = nasal glucagon; TEAE = treatment emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
*a - 1 participant in the 12-<17 years old cohort had a repeat 3 mg IN Dosing Visit due to insufficient administration of glucagon (device malfunction).
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

2.7.6.7.1.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象として、重症度が高度の低血糖が 4 歳以上 8 歳未満の被験者 1 例で IMG 1 mg 投与時に認められた。この TEAE は治験薬との因果関係がないと判断された。症例の叙述を表 2.7.6.7-9 に示す。

有害事象を報告した 8 歳以上 12 歳未満の被験者 1 例が被験者の意思で試験を中止した。この被験者で報告された TEAE は、NG 3 mg 投与後の重症度が軽度の頭痛及び悪心であり、いずれも治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。この 2 件の TEAE が試験中止の理由となったと考えられる。

2.7.6.7.1.5.3 臨床検査値、バイタルサイン

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

本試験中、バイタルサインに臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.7.2 結論

本試験の結果、小児及び青年の 1 型糖尿病患者に LY900018 を経鼻投与及びグルカゴン注射剤を筋肉内投与したときのグルカゴンの吸収は速やかであることが示された。また、LY900018 を経鼻投与したときのグルコース濃度上昇は、市販のグルカゴン注射剤筋肉内投与時と同様であることが示された。

小児 1 型糖尿病患者において、LY900018 経鼻投与の忍容性は、概して良好であった。

2.7.6.8　I8R-MC-IGBA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項）

標題

1 型糖尿病患者を対象として 2 用量の新規グルカゴン製剤とグルカゴン市販製剤をインスリン誘導低血糖時に投与したときの安全性及び有効性を検討する単施設、無作為化、3 投与順、クロスオーバー、第 II 相試験

実施医療機関数及び実施国

単施設（カナダ）

試験実施期間

2012 年 3 月[redacted]日～2012 年 7 月[redacted]日

開発の相

第 II 相

目的

主要目的：1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者を対象として、インスリン誘導低血糖からの回復における LY900018 経鼻投与時及びグルカゴン（遺伝子組換え）皮下投与時の安全性及び有効性を検討する。

副次目的：T1D 患者に LY900018 を経鼻投与及びグルカゴン（遺伝子組換え）を皮下投与したときの薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び薬力学（pharmacodynamics、PD）を検討する。

試験デザイン

本試験は、T1D 患者を対象とした単施設、無作為化、単回投与、3 期、3 投与順、クロスオーバー試験であり、各被験者には以下の 4 種類の治験薬のうち、3 種類が投与された（表 2.7.6.8-1）。ただし、Treatment 1、2、3 の投与を受けた#001～#012 の被験者では、血糖値測定の結果から low-responder と判定された場合に Period 4 が追加され Treatment 4 の投与を行った。Period 1、2 及び 3 の間は 7 日間以上空けた。Period 3 と Period 4 との間は、21 日間以上空けた。

Treatment 1：LY900018 1 mg（NG 1 mg）、経鼻投与
Treatment 2：LY900018 2 mg（NG 2 mg）、経鼻投与
Treatment 3：グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg（SCG 1 mg）、皮下投与
Treatment 4：LY900018 3 mg （NG 3 mg）（1 mg を経鼻投与後直ちに 2 mg を経鼻投与）

表 2.7.6.8-1 治験薬の投与順（IGBA 試験）

Patients 001-012	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4 (OPTIONAL*)
Sequence 1 (n=4)	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 4
Sequence 2 (n=4)	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 1	Treatment 4
Sequence 3 (n=4)	Treatment 3	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 4

*: For patients who did not respond well to the intranasal treatments based on safety glucose measurements observed in the 3 scheduled periods, an optional treatment 4 was administered in a 4th study period.

Patients 013-018	Period 1	Period 2	Period 3
Sequence 1 (n=2)	Treatment 4	Treatment 2	Treatment 3
Sequence 2 (n=2)	Treatment 2	Treatment 3	Treatment 4
Sequence 3 (n=2)	Treatment 3	Treatment 4	Treatment 2

Abbreviations: n = number of subjects.

被験者数

計画：12～18 例

無作為化：18 例

完了：18 例

主な選択基準

年齢が 18 歳～55 歳、体格指数（Body Mass Index、BMI）が 20.0～33.0 kg/m^2、T1D の罹病期間が 2～30 年であり、2 年以上のインスリン治療歴を有する男性及び女性

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 1 mg、点鼻粉末剤

LY900018 2 mg、点鼻粉末剤

参照薬

グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg、注射剤（Glucagon for Injection、Lilly）

投与方法

治験薬の投与は、空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。被験者は、一晩絶食後に市販のインスリン製剤を持続静脈内注入され、血漿中グルコースが 3.6 mmol/L（65 mg/dL）以下に低下したとき、インスリンの投与を終了された。被験者は、インスリン投与終了の 5 分以内に治験薬の単回投与を受けた。

評価項目

＜有効性＞

インスリン誘導低血糖の回復：治療成功の定義は最低グルコース濃度を観測した時点から 15 分以内に血漿中グルコース濃度が 1.5 mmol/L（27 mg/dL）以上上昇し、かつ 10 分以上持続した場合とした。最低グルコース濃度はグルカゴン投与 5 分時点の血漿中グルコース濃度の最低値と定義した。

＜生体試料分析＞

血清中グルカゴン濃度：Ligand binding enzyme-linked immunoassay（ELISA）法

＜安全性＞

有害事象、身体所見、鼻所見、前鼻鏡検査、臨床検査値、血糖値、バイタルサイン、12 誘導心電図、鼻及び鼻以外のスコア質問票

解析方法

＜有効性＞

各投与の治療成功割合を要約した。

＜薬物動態＞

血清中グルカゴン濃度を用いてノンコンパートメント法でグルカゴンの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血漿中グルコース濃度を用いてノンコンパートメント法でグルコースの PD パラメータを算出した。ベースライン値は、グルカゴン投与前 1 時間及び 5 分の血漿中グルコース濃度の平均値とした。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を要約した。

2.7.6.8.1　試験成績

主要な結果を以下に示す。なお、Locemia Solutions ULC 社が収集したデータを用い、Eli Lilly and Company が事前に定められた解析計画に基づいて再解析した結果も示す。

2.7.6.8.1.1　被験者の内訳

男性及び女性の T1D 患者 18 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。NG 1 mg 投与及び NG 2 mg 投与、並びに SCG 1 mg 投与のクロスオーバー投与に無作為化された 12 例のうち、2 例が low-responder と判断され、Period 4 の NG 3 mg 投与を実施した。

- Treatment 1、2 及び 3（NG 1 mg、NG 2 mg 及び SCG 1 mg 投与）を完了：10 例
- Treatment 1、2、3 及び 4（NG 1 mg、NG 2 mg、SCG 1 mg 及び NG 3 mg 投与）を完了：2 例
- Treatment 2、3 及び 4（NG 2 mg、SCG 1 mg 及び NG 3 mg 投与）を完了：6 例

治験薬を投与され、評価可能なデータが得られた被験者 18 例を有効性、PK 及び PD の解析対象とした。

1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 18 例を安全性解析対象とした。

2.7.6.8.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-2 被験者背景（IGBA 試験）

		All subjects N=18
Age (years)	Mean (SD)	32 (12)
Gender	Male, n (%)	13 (72.2)
	Female, n (%)	5 (27.8)
Race	Black or African American, n (%)	1 (5.6)
	White, n (%)	17 (94.4)
Weight (kg)	Mean (SD)	78.8 (9.1)
Height (cm)	Mean (SD)	174.8 (7.2)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.91 (3.18)

Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.8.1.3 有効性

被験者の治療成功割合を表 2.7.6.8-3 に示す。治療成功した被験者の割合は、NG 1 mg、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与並びに SCG 1 mg 投与でそれぞれ 25%、50%及び 75%並びに 83.3%であった。

治験薬投与後に血漿中グルコース濃度が 3.8 mmol/L（68.5 mg/dL）以上に上昇した被験者の割合は、NG 1 mg、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与並びに SCG 1 mg 投与でそれぞれ 81.8%、92.9%及び 100% 並びに 100%であった（表 2.7.6.8-4）。

表 2.7.6.8-3 各投与の治療成功割合（IGBA 試験）

Treatment	N	Responders * n (%)
NG 1 mg	12	3 (25.0)
NG 2 mg	18	9 (50.0)
NG 3 mg	8	6 (75.0)
SCG 1 mg	18	15 (83.3)

Abbreviations: N/n = number of patients; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon
*: patients achieving glucose increment of ≥1.5 mmol/L within 15 min, and maintained for 10 min.

表 2.7.6.8-4 治験薬投与後に血漿中グルコース濃度が 3.8～6.0 mmol/L（68.5～108 mg/dL）に上昇した被験者の割合（IGBA 試験）

Treatment	N*	Responders ** n (%)
NG 1 mg	11	9 (81.8)
NG 2 mg	14	13 (92.9)
NG 3 mg	7	7 (100)
SCG 1 mg	12	12 (100)

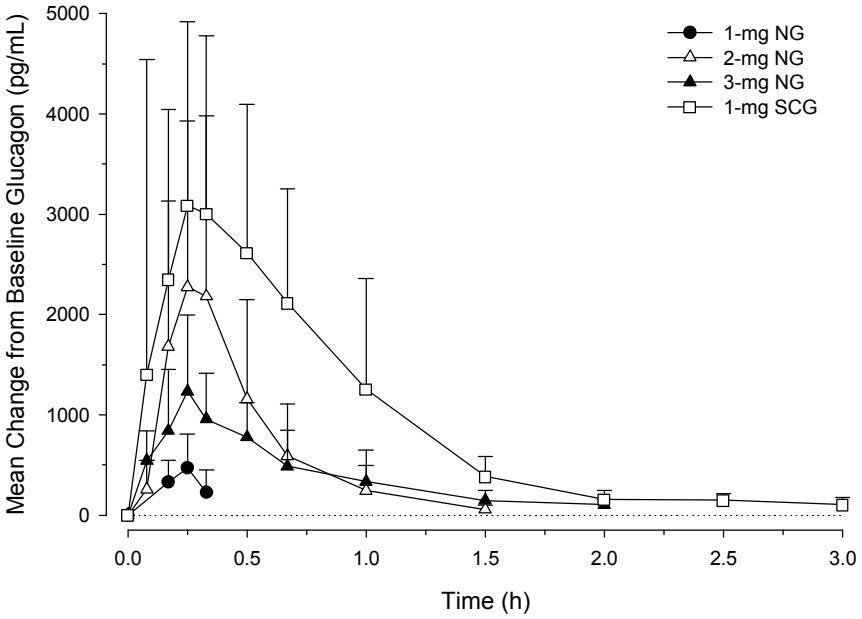
Abbreviations: N/n = number of patients; NG = nasal glucagon; SCG = subcutaneous glucagon
*: number of patients who showed glucose level <3.8 mmol/L at 5 minutes time point.
**: patients achieving glucose target of 3.8-6.0 mmol/L.

2.7.6.8.1.4　薬物動態／薬力学

血清中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.8-1 に、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を図 2.7.6.8-2 に示す。また、ベースラインからの変化量に基づくグルカゴンの PK パラメータ及びグルコースの PD パラメータを表 2.7.6.8-5 に示す。

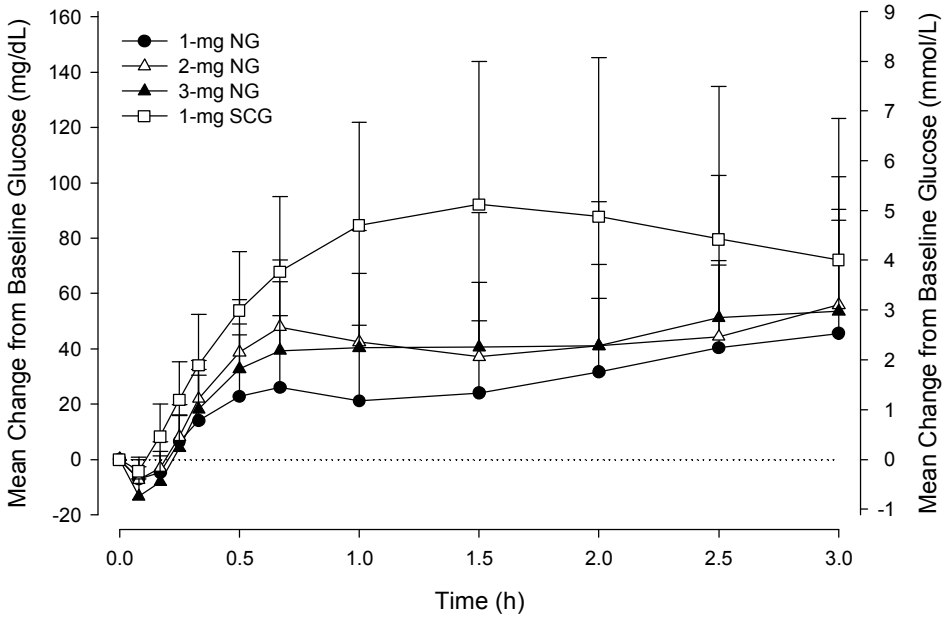
PK 解析の結果、NG 1 mg、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与後のグルカゴンの曝露量は、SCG 1 mg 投与と比べて低かった。NG 3 mg 投与でのグルカゴンの曝露量の変動は NG 2 mg 投与と比べて小さかった。NG 3 mg 及び SCG 1 mg 投与では、投与後 10 分までにすべての被験者で血清中グルカゴン濃度が検出され、経鼻投与及び皮下投与でのグルカゴンの吸収は速やかであることが示された。

PD 解析の結果、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与において、速やかで確実な血漿中グルコース濃度の上昇が認められた。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。NG 3 mg 投与及び SCG 1 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。



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

図 2.7.6.8-1　1 型糖尿病患者に LY900018 1、2 及び 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg 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の変化量の推移
（IGBA 試験、算術平均値+SD）



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

図 2.7.6.8-2 1 型糖尿病患者に LY900018 1、2 及び 3 mg を経鼻投与又はグルカゴン 1 mg 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の変化量の推移
（IGBA 試験、算術平均値+SD）

表 2.7.6.8-5 薬物動態及び薬力学パラメータ（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 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 blood glucose concentration; C_{max} = maximum observed 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 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.

2.7.6.8.1.5 安全性

2.7.6.8.1.5.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の安全性解析対象例で投与期間に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.8-6 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.8-7 に示す。

NG 1 mg、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与で報告された TEAE は、NG 1 mg 投与（12 例）で 9 例 19 件、NG 2 mg 投与（18 例）で 15 例 64 件、NG 3 mg 投与（8 例）で 8 例 21 件であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、NG 1 mg 投与で 6 例 8 件、NG 2 mg 投与で 14 例 45 件、NG 3 mg 投与で 8 例 12 件であった。

NG 1 mg、NG 2 mg 及び NG 3 mg 投与でよくみられた TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、流涙増加、振戦、浮動性めまい、頭痛、鼻部不快感、鼻閉、無力症、蒼白及び多汗症であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかの NG 投与で発現割合が 20%以上）は、流涙増加、頭痛、鼻部不快感及び鼻閉であった。

SCG 1 mg 投与（18 例）における TEAE は 16 例で 41 件報告され、そのうち治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、10 例 27 件であった。SCG 1 mg 投与でよくみられた TEAE（発現割合 20%以上）は、蒼白、悪心及び嘔吐であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合 20%以上）は、悪心及び嘔吐であった。

本試験で報告された TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 3 例［副鼻腔炎に伴う頭痛（NG 2 mg、1 例）、悪心（SCG 1 mg、1 例）及びカテーテル留置部位疼痛（SCG 1 mg、1 例）］に認められた。このうち、副鼻腔炎に伴う頭痛（NG 2 mg）、悪心（SCG 1 mg）は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。

表 2.7.6.8-6 TEAE の要約（IGBA 試験）

Treatment	Subjects with TEAE, n [%] (all causalities)	Number of TEAE and severity (all causalities)		Subjects with TEAE, n [%] (drug-related)	Number of TEAE and severity (drug-related)	
SCG 1 mg (N = 18)	16 [88.9%]	Mild	30	10 [55.6%]	Mild	20
		Moderate	9		Moderate	6
		Severe [a]	2		Severe	1
		Total	41		Total	27
NG 1 mg (N = 12)	9 [75.0%]	Mild	16	6 [50.0%]	Mild	7
		Moderate	3		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	19		Total	8
NG 2 mg (N = 18)	15 [83.3%]	Mild	50	14 [77.8%]	Mild	33
		Moderate	13		Moderate	11
		Severe	1		Severe	1
		Total	64		Total	45
NG 3 mg (N = 8)	8 [100%]	Mild	18	8 [100%]	Mild	11
		Moderate	3		Moderate	1
		Severe	0		Severe	0
		Total	21		Total	12

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.

Abbreviations: SCG = subcutaneous glucagon; NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.

[a] Severe was included 1 subject who was not reported the severity.

表 2.7.6.8-7　TEAE の発現例数及び割合（IGBA 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		SCG 1 mg (N=18)	NG 1 mg (N=12)	NG 2 mg (N=18)	NG 3 mg (N=8)	SCG 1 mg (N=18)	NG 1 mg (N=12)	NG 2 mg (N=18)	NG 3 mg (N=8)
有害事象発現例数（%）		16 (88.9)	9 (75.0)	15 (83.3)	8 (100.0)	10 (55.6)	6 (50.0)	14 (77.8)	8 (100.0)
眼障害	Eye disorders	1 (5.6)	2 (16.7)	9 (50.0)	6 (75.0)	1 (5.6)	2 (16.7)	9 (50.0)	6 (75.0)
流涙増加	Lacrimation increased	1 (5.6)	1 (8.3)	9 (50.0)	6 (75.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	9 (50.0)	6 (75.0)
眼そう痒症	Eye pruritus	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
眼充血	Ocular hyperaemia	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	4 (22.2)	2 (16.7)	10 (55.6)	5 (62.5)	3 (16.7)	2 (16.7)	5 (27.8)	2 (25.0)
振戦	Tremor	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	Disturbance in attention	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	1 (8.3)	4 (22.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (11.1)	1 (12.5)
傾眠	Somnolence	1 (5.6)	1 (8.3)	2 (11.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	3 (16.7)	1 (8.3)	6 (33.3)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (8.3)	5 (27.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (11.1)	2 (16.7)	12 (66.7)	4 (50.0)	2 (11.1)	1 (8.3)	12 (66.7)	4 (50.0)
鼻部不快感	Nasal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)	4 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)	4 (50.0)
鼻出血	Epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
鼻閉	Nasal congestion	1 (5.6)	1 (8.3)	5 (27.8)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	5 (27.8)	0 (0.0)
鼻乾燥	Nasal dryness	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻そう痒症	Nasal pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
鼻漏	Rhinorrhoea	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
咽喉刺激感	Throat irritation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (33.3)	3 (25.0)	9 (50.0)	3 (37.5)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		SCG 1 mg (N=18)	NG 1 mg (N=12)	NG 2 mg (N=18)	NG 3 mg (N=8)	SCG 1 mg (N=18)	NG 1 mg (N=12)	NG 2 mg (N=18)	NG 3 mg (N=8)
無力症	Asthenia	2 (11.1)	2 (16.7)	5 (27.8)	1 (12.5)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
熱感	Feeling hot	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (12.5)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
カテーテル留置部位内出血	Catheter site bruise	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空腹	Hunger	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位内出血	Vessel puncture site bruise	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	5 (27.8)	2 (16.7)	2 (11.1)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
蒼白	Pallor	4 (22.2)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
ほてり	Hot flush	2 (11.1)	2 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (11.1)	3 (25.0)	1 (5.6)	1 (12.5)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
冷汗	Cold sweat	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	Erythema	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (5.6)	3 (25.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
耳そう痒症	Ear pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	7 (38.9)	1 (8.3)	3 (16.7)	0 (0.0)	7 (38.9)	1 (8.3)	2 (11.1)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	7 (38.9)	1 (8.3)	3 (16.7)	0 (0.0)	7 (38.9)	1 (8.3)	2 (11.1)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		SCG 1 mg (N=18)	NG 1 mg (N=12)	NG 2 mg (N=18)	NG 3 mg (N=8)	SCG 1 mg (N=18)	NG 1 mg (N=12)	NG 2 mg (N=18)	NG 3 mg (N=8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5.6)	2 (16.7)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
筋力低下	Muscular weakness	1 (5.6)	2 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	Pain in jaw	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)

Abbreviations: SCG = subcutaneous glucagon; NG = nasal glucagon; N = total number of subjects; n = number of subjects in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
MedDRA Version: 18.1.



2.7.6.8.1.5.2　　死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。また、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.1.5.3　　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

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

本試験中、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.8.2　　結論

本試験の結果、LY900018 を経鼻投与したときの忍容性は概して良好であった。

LY900018　3 mg を経鼻投与したときの血糖上昇作用は、市販のグルカゴン 1 mg を皮下投与したときと同様であることが示唆された。

LY900018　3 mg を経鼻投与及び市販のグルカゴン 1 mg を皮下投与したとき、グルカゴンは速やかに吸収された。

2.7.6.9 I8R-MC-IGBF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項）

標題

成人 1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者を対象とした LY900018 経鼻投与の免疫原性をグルカゴン市販製剤の筋肉内投与と比較する単施設、無作為化、並行群間、安全性試験

実施医療機関数及び実施国

1 施設（カナダ）

試験実施期間

2013 年 9 月[redacted]日～2013 年 12 月[redacted]日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的：成人 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者又は 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus、T2D）患者を対象として、LY900018 単回経鼻投与及び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を検討する。

副次目的：成人 T1D 患者又は T2D 患者に LY900018 を経鼻投与及びグルカゴンを筋肉内投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン

本試験は、男性及び女性の T1D 患者又は T2D 患者を対象とした単施設、無作為化、単回投与、並行群間試験であり、被験者は Group 1 又は Group 2 に無作為化され（割付比 2：1）、LY900018 3 mg の経鼻投与（NG 3 mg 投与）又はグルカゴン（遺伝子組換え）の筋肉内投与（IMG 1 mg 投与）を受けた（表 2.7.6.9-1）。各 Period の間は 7 日間以上空けた。

表 2.7.6.9-1 治験薬の投与順（IGBF 試験）

	Period 1	**Period 2**	**Period 3**
Group 1 (n=50)	NG 3 mg	NG 3 mg	NG 3 mg
Group 2 (n=25)	IMG 1 mg	IMG 1 mg	IMG 1 mg

Abbreviations: IMG = intramuscular glucagon; NG = nasal glucagon; n = number of subjects.

被験者数

計画：75 例（NG 3 mg 投与 50 例、IMG 1 mg 投与 25 例）

無作為化：75 例（NG 3 mg 投与 49 例、IMG 1 mg 投与 26 例）

完了：73 例（NG 3 mg 投与 48 例、IMG 1 mg 投与 25 例）

主な選択基準

年齢が 18 歳～70 歳、体格指数（Body Mass Index、BMI）が 18.5～<35.0 kg/m^2、T1D 又は T2D の罹病期間が 2 年以上である男性及び女性

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

参照薬

グルカゴン（遺伝子組換え）1 mg、注射剤（GlucaGen®、Novo Nordisk）

投与方法

被験者は 10 時間の絶食後、治験薬の投与を受けた。

評価項目

＜抗グルカゴン抗体＞

血清中抗グルカゴン抗体：affinity capture elution （ACE）ligand binding assay 法

血清中グルカゴン中和抗体：cell-based neutralizing assay 法

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、鼻所見、前鼻鏡検査、12 誘導心電図、血糖値、鼻及び鼻以外のスコア質問票

解析方法

＜免疫原性＞

免疫原性陽性の例数及び割合を要約した。

治験薬投与後の抗グルカゴン抗体（treatment-emergent anti-drug antibody、TE-ADA）陽性例：ベースライン時の試料で抗グルカゴン抗体（anti-drug antibody、ADA）が検出された被験者のうち、治験薬投与後の試料の抗体価がベースラインと比較して 4 倍以上の上昇を認めた被験者とした。ベースライン時に ADA が陰性であった被験者では、治験薬投与後の試料の抗体価が 1:40（最小希釈倍率の 2 倍）以上となった被験者とした。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を要約した。

2.7.6.9.1　試験成績

主要な結果を以下に示す。なお、Locemia Solutions ULC 社が収集したデータを用い、Eli Lilly and Company が事前に定められた解析計画に基づいて再解析した結果を示す。免疫原性については、Eli Lilly and Company が開発した測定法を用いて再検討した結果を示す。

2.7.6.9.1.1 被験者の内訳

75 例の男性及び女性 T1D 患者又は T2D 患者が無作為化され（NG 3 mg 投与 49 例、IMG 1 mg 投与 26 例）、73 例（NG 3 mg 投与 48 例、IMG 1 mg 投与 25 例）が試験を完了した。2 例の被験者が試験を中止した。

被験者の意思（有害事象）：2 例（第 2.7.6.9.1.4.2 項）

NG 3 mg 投与の 1 例で 2 回目の治験薬投与後に有害事象が発現し、被験者の意思で試験を中止した。

IMG 1 mg 投与の 1 例で 1 回目の治験薬投与後に有害事象が発現し、被験者の意思で試験を中止した。

1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 75 例を免疫原性及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.9.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の背景を表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-2 被験者背景（IGBF 試験）

		Group 1 N=49	Group 2 N=26
Age (years)	Mean (SD)	43 (15)	42 (12)
Gender	Male, n (%)	36 (73.5)	20 (76.9)
	Female, n (%)	13 (26.5)	6 (23.1)
Race	Asian, n (%)	2 (4.1)	0
	Black or African American, n (%)	1 (2.0)	2 (7.7)
	White, n (%)	44 (89.8)	24 (92.3)
	Multiple, n (%)	2 (4.1)	0
Weight (kg)	Mean (SD)	79.7 (16.4)	76.5 (12.2)
Height (cm)	Mean (SD)	170.7 (10.0)	168.2 (8.4)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.18 (3.93)	27.08 (4.28)

Abbreviations: BMI = body mass index; N/n = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.9.1.3 免疫原性

免疫原性の測定結果を表 2.7.6.9-3 に要約する。

＜ベースライン時の抗グルカゴン抗体＞

NG 3 mg 投与のベースライン時試料において、4 例の被験者［8.2%（4 例/49 例）］で ADA が検出された。最も高い抗体価（最大希釈倍率）は 1:40 であった。いずれの試料からも中和抗体は検出されなかった。

IMG 1 mg 投与のベースライン時試料において、ADA 及び中和抗体は検出されなかった。

＜治験薬投与後の抗グルカゴン抗体＞

NG 3 mg 投与では、1 例の被験者［2.0%（1 例/49 例）］が TE-ADA 陽性であった。最も高い抗体価（最大希釈倍率）は 1:80 であった。中和抗体は検出されなかった。

IMG 1 mg 投与の被験者では、ADA 及び中和抗体は検出されなかった。

表 2.7.6.9-3　免疫原性の要約（IGBF 試験）

	Visit	IMG 1mg (N=26)	NG 3mg (N=49)
Patients with ADA tested n(%)	Screening	26 (100.0%)	49 (100.0%)
	Period 3	25 (96.2%)	48 (98.0%)
	Post-Study	26 (100.0%)	49 (100.0%)
	Overall	26 (100.0%)	49 (100.0%)
Patients with ADA n(%)	Screening	0	4 (8.2%)
	Period 3	0	4 (8.2%)
	Post-Study	0	4 (8.2%)
	Overall	0	5 (10.2%)
Patients with Teatment-Emergent ADA n(%)	Period 3	0	1 (2.0%)
	Post-Study	0	1 (2.0%)
	Overall	0	1 (2.0%)
Patients with NAB n(%)	Overall	0	0

Abbreviation: NG = nasal glucagon, IMG = intramuscular injection of 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.



2.7.6.9.1.4 安全性

2.7.6.9.1.4.1 有害事象

有害事象のうち、治験薬の投与後に発現又は悪化した事象を treatment emergent adverse event（TEAE）と定義した。

本試験の安全性解析対象例で投与期間に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.9-4 に示す。また、TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-5 に示す。

NG 3 mg 投与（49 例）で報告された TEAE は、49 例 340 件であり、このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 49 例 307 件であった。

NG 3 mg 投与でよくみられた TEAE（発現割合が 20%以上）は、流涙増加、眼充血、眼そう痒症、鼻漏、鼻閉、鼻部不快感、鼻そう痒症、くしゃみ、頭痛及び悪心であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合が 20%以上）は、流涙増加、眼充血、眼そう痒症、鼻漏、鼻閉、鼻部不快感、鼻そう痒症、くしゃみ、頭痛及び悪心であった。

IMG 1 mg 投与（26 例）で報告された TEAE は、21 例 56 件であり、このうち、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 17 例 39 件であった。

IMG 1 mg 投与でよくみられた TEAE（発現割合が 20%以上）は、注射部位疼痛であった。よくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現割合が 20%以上）は、注射部位疼痛であった。

本試験で報告された TEAE の重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 6 例に 8 件［流涙増加（NG 3 mg 投与 1 件）、眼そう痒症（NG 3 mg 投与 1 件）、鼻漏（NG 3 mg 投与 1 件）、失神（IMG 1 mg 投与 1 件）、悪心（NG 3 mg 投与 1 件）、嘔吐（NG 3 mg 投与 2 件）、鉄欠乏性貧血（IMG 1 mg 投与 1 件）］報告された。

これら TEAE のうち、鉄欠乏性貧血を除く他の TEAE は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。

表 2.7.6.9-4 TEAE の要約（IGBF 試験）

Treatment	Subjects with TEAE, n [%] (all causalities)	Number of TEAE and severity (all causalities)		Subjects with TEAE, n [%] (drug-related)	Number of TEAE and severity (drug-related)	
IMG 1 mg (N = 26)	21 [80.8%]	Mild	48	17 [65.4%]	Mild	32
		Moderate	6		Moderate	6
		Severe	2		Severe	1
		Total	56		Total	39
NG 3 mg (N = 49)	49 [100%]	Mild	271	49 [100%]	Mild	242
		Moderate	63		Moderate	59
		Severe [a]	6		Severe [a]	6
		Total	340		Total	307

Note: Only the maximum severity of each adverse event is reported.
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.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
a - Severe was included 2 subjects who were not reported the severity.

表 2.7.6.9-5　TEAE の発現例数及び割合（IGBF 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)	IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)
有害事象発現例数（%）		21 (80.8)	49 (100.0)	17 (65.4)	49 (100.0)
眼障害	Eye disorders	1 (3.8)	48 (98.0)	1 (3.8)	48 (98.0)
流涙増加	Lacrimation increased	0 (0.0)	48 (98.0)	0 (0.0)	48 (98.0)
眼充血	Ocular hyperaemia	1 (3.8)	21 (42.9)	1 (3.8)	18 (36.7)
眼そう痒症	Eye pruritus	0 (0.0)	15 (30.6)	0 (0.0)	15 (30.6)
眼刺激	Eye irritation	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (6.1)
眼部不快感	Ocular discomfort	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (6.1)
眼痛	Eye pain	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	41 (83.7)	0 (0.0)	41 (83.7)
鼻漏	Rhinorrhoea	0 (0.0)	21 (42.9)	0 (0.0)	20 (40.8)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	20 (40.8)	0 (0.0)	16 (32.7)
鼻部不快感	Nasal discomfort	0 (0.0)	20 (40.8)	0 (0.0)	20 (40.8)
鼻そう痒症	Nasal pruritus	0 (0.0)	17 (34.7)	0 (0.0)	17 (34.7)
くしゃみ	Sneezing	0 (0.0)	12 (24.5)	0 (0.0)	11 (22.4)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)	6 (12.2)
咽喉刺激感	Throat irritation	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)	6 (12.2)
鼻痛	Rhinalgia	0 (0.0)	4 (8.2)	0 (0.0)	3 (6.1)
咽喉乾燥	Dry throat	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
しゃっくり	Hiccups	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
上気道分泌増加	Increased upper airway secretion	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼻乾燥	Nasal dryness	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
副鼻腔不快感	Paranasal sinus discomfort	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
神経系障害	Nervous system disorders	12 (46.2)	36 (73.5)	9 (34.6)	35 (71.4)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)	IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)
頭痛	Headache	3 (11.5)	25 (51.0)	3 (11.5)	22 (44.9)
浮動性めまい	Dizziness	3 (11.5)	7 (14.3)	2 (7.7)	7 (14.3)
味覚異常	Dysgeusia	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)	7 (14.3)
嗅覚錯誤	Parosmia	0 (0.0)	6 (12.2)	0 (0.0)	6 (12.2)
傾眠	Somnolence	4 (15.4)	6 (12.2)	3 (11.5)	6 (12.2)
頭部不快感	Head discomfort	0 (0.0)	5 (10.2)	0 (0.0)	5 (10.2)
振戦	Tremor	3 (11.5)	3 (6.1)	1 (3.8)	1 (2.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (3.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
錯感覚	Paraesthesia	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
失神	Syncope	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
緊張性頭痛	Tension headache	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	5 (19.2)	16 (32.7)	4 (15.4)	14 (28.6)
悪心	Nausea	3 (11.5)	13 (26.5)	3 (11.5)	12 (24.5)
嘔吐	Vomiting	2 (7.7)	9 (18.4)	2 (7.7)	9 (18.4)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	Abnormal faeces	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
放屁	Flatulence	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
流涎過多	Salivary hypersecretion	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	16 (61.5)	8 (16.3)	12 (46.2)	7 (14.3)
熱感	Feeling hot	1 (3.8)	4 (8.2)	0 (0.0)	3 (6.1)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)	IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)
疲労	Fatigue	3 (11.5)	3 (6.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
無力症	Asthenia	1 (3.8)	2 (4.1)	1 (3.8)	1 (2.0)
投与部位反応	Administration site reaction	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
胸部不快感	Chest discomfort	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
冷感	Feeling cold	1 (3.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
注射部位不快感	Injection site discomfort	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
注射部位知覚低下	Injection site hypoaesthesia	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	7 (26.9)	0 (0.0)	6 (23.1)	0 (0.0)
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)
注射部位熱感	Injection site warmth	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)	5 (10.2)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
頚部痛	Neck pain	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	Pain in jaw	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
血管障害	Vascular disorders	3 (11.5)	7 (14.3)	1 (3.8)	6 (12.2)
ほてり	Hot flush	3 (11.5)	5 (10.2)	1 (3.8)	4 (8.2)
蒼白	Pallor	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	5 (10.2)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼻炎	Rhinitis	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
麦粒腫	Hordeolum	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)	IMG 1 mg (N=26)	NG 3 mg (N=49)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (6.1)
耳そう痒症	Ear pruritus	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
耳痛	Ear pain	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (3.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	1 (3.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (3.8)	3 (6.1)	1 (3.8)	3 (6.1)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (3.8)	1 (2.0)	1 (3.8)	1 (2.0)
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
投与に伴う反応	Administration related reaction	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
臨床検査	Investigations	2 (7.7)	1 (2.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	Blood sodium decreased	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	Blood glucose decreased	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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.
Drug related events are events with a causal relationship to study drug reported as 'Reasonable possibility'.
MedDRA Version: 18.1.

[redacted]

2.7.6.9.1.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

TEAE を報告した被験者 2 例（NG 3 mg 投与 1 例、IMG 1 mg 投与 1 例）が被験者の意思で試験を中止した。いずれも治験薬との因果関係が否定できない TEAE であった。

NG 3 mg 投与の 1 例で報告された TEAE

重症度 軽度：くしゃみ、咽喉刺激感、浮動性めまい、流涙増加、眼充血

重症度 中等度：鼻部不快感、悪心、嘔吐、頭痛、鼻漏

IMG 1 mg 投与の 1 例で報告された TEAE

重症度 軽度：嘔吐

重症度 中等度：悪心

重症度 高度：失神

2.7.6.9.1.4.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

＜臨床検査値＞

本試験中、4 例の被験者（NG 3 mg 投与 2 例、IMG 1 mg 投与 2 例）で臨床的に重要と考えられる基準値範囲外の値が認められた。

NG 3 mg 投与で認められた臨床検査値異常

試験終了時の尿検査で白血球陽性が認められた。本被験者の 3 回目の NG 3 mg 投与時に軽度の尿路感染が報告された。尿路感染は薬剤治療で消失した。尿路感染と治験薬との因果関係はないと判断された。

試験終了時の血中ナトリウム値が基準範囲（136～145 mmol/L）より低値であった（133 mmol/L）。治験薬との因果関係はないと判断された。

IMG 1 mg 投与で認められた臨床検査値異常

試験終了時の血液学的検査でヘモグロビン（86 g/L）、ヘマトクリット（0.296 L/L）及び平均赤血球容積（MCV）（64.7 fL）の低値が認められ、鉄欠乏性貧血として報告された。治験薬との関連は否定された。

試験終了時にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加（85 U/L；基準範囲：25～70 U/L）が認められた。治験薬との因果関係はないと判断された。

＜バイタルサイン＞

本試験中、1 例の被験者（NG 3 mg 投与）で臨床的に意味のあるバイタルサインの変化が認められた。

3 回目の治験薬投与後 0.75 時間に血圧上昇（173/75 mmHg）が認められた。繰り返し測定した血圧は 169/78 mmHg 及び 152/76 mmHg であった（治験薬投与前の血圧は 141/75 mmHg 及び 148/81 mmHg）。この血圧上昇は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。血圧上昇は 3 時間以内に消失した。

＜心電図＞

本試験中、心電図に臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.9.2　結論

本試験の結果、LY900018　3 mg 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。LY900018 3 mg 経鼻投与の忍容性は、概して良好であった。

2.7.6.10　I8R-MC-B002 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

標題

1 型糖尿病患者を対象とした家庭又は労働環境での中等度又は重症の低血糖時に LY900018 を経鼻投与したときの有効性及び LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさを評価する多施設共同、非盲検試験

実施医療機関数及び実施国

9 施設（カナダ及び米国）

試験実施期間

2014 年 5 月[redacted]日～2015 年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的：成人 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者での中等度又は重症の低血糖の処置として実臨床下で LY900018 を経鼻投与したときの有効性を評価する。

副次目的：中等度又は重症の低血糖処置を必要とする T1D 患者の介護者で LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさを評価する。

被験者の観点での局所忍容性に関する安全性データを検討する。

LY900018 を経鼻投与後 15、30 及び 45 分の血糖値の変化を評価する。

LY900018 を経鼻投与したときの免疫原性を検討する。

試験デザイン

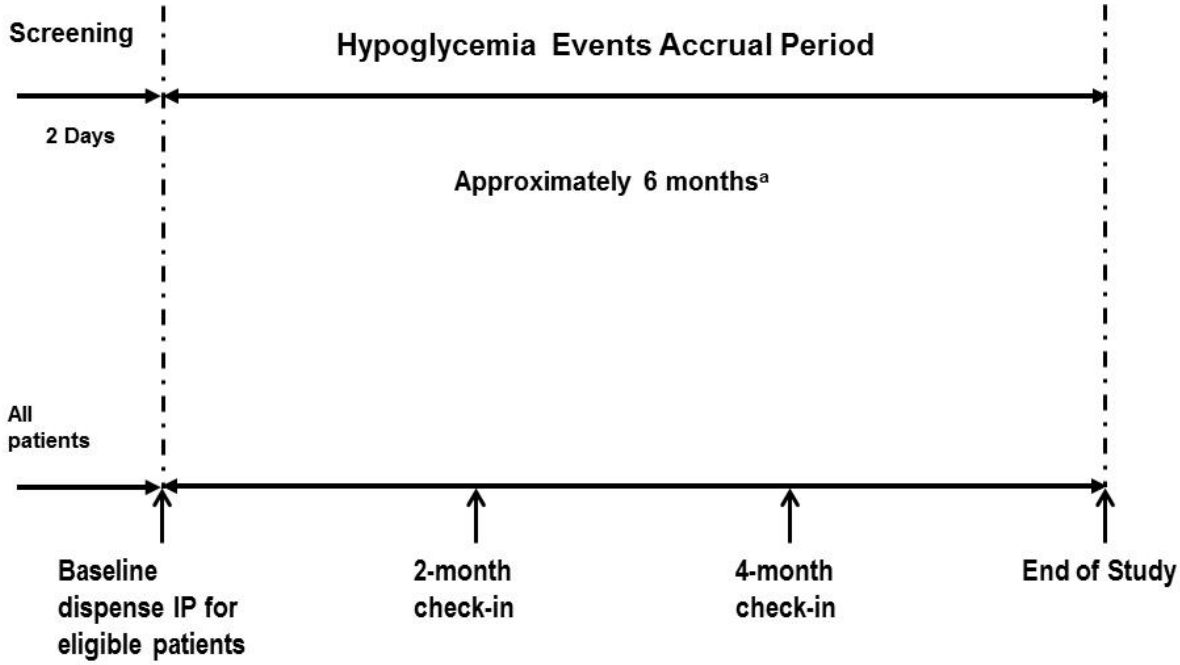
本試験は、T1D 患者での中等度又は重症の低血糖処置として実臨床下で LY900018 を経鼻投与したときの有効性及び LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさを評価する多施設共同、非盲検試験であった。

被験者及び介護者は、試験組入れ時に治験薬の投与を習熟した後、4 回投与分の治験薬及び質問票を受領した。介護者は、試験期間（約 6 ヵ月）中に発生した中等度又は重症の低血糖イベントに対して治験薬（LY900018　3 mg）を経鼻投与（NG 3 mg 投与）した。試験継続中、被験者及び介護者は、治験資材の確認及び質問票の調査のため、試験開始から 2 ヵ月ごとに施設を訪問し、必要に応じて治験薬及び質問票を補充した。被験者が少なくとも 1 回の低血糖イベントの発現又は試験期間（約 6 ヵ月）終了のいずれか早い時点まで試験を継続し、試験終了時には施設を訪問した（図 2.7.6.10-1）。

なお、中等度及び重症の低血糖イベントは以下のように定義した。

中等度低血糖：糖尿病患者において、中枢神経組織の糖欠乏状態の症状及び兆候（脱力、発話困難、複視、傾眠状態、集中不能、霧視、不安、空腹、疲労、錯乱など）を示し、低血糖イベントの発現時又は低血糖治療時の血糖値が 60 mg/dL 以下である。

重症低血糖：糖尿病患者において、第三者の介助を必要とする低血糖状態。意識消失、痙攣又は重度の失見当識などの症状を示す。



Abbreviation: IP = investigational product.
[a] Each patient continued in the study until he/she experienced one or more hypoglycemic events or until the study was complete, whichever came first.

図 2.7.6.10-1　試験デザイン（B002 試験）

被験者数

計画：最大 200 例
組入れ：129 例
1 回以上治験薬投与：87 例
完了：101 例

主な選択基準

中等度又は重症の低血糖時に治験薬を投与できる介護者がおり、T1D の罹病期間が 1 年を超える、体格指数（Body Mass Index、BMI）が 18.5～35.0 kg/m^2 である 18 歳～75 歳の男性又は女性

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

投与方法

治験薬の投与は、中等度又は重症の低血糖イベントの発現時に介護者が行った。

評価項目

＜有効性＞

低血糖症状からの回復又は覚醒：治験薬投与から 30 分以内に低血糖症状から正常状態に回復又は覚醒（意識の回復又は痙攣の消失）した場合と定義した。

LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさ：介護者による LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票への回答

＜抗グルカゴン抗体＞

血清中抗グルカゴン抗体：affinity capture elution （ACE）ligand binding assay 法

血清中グルカゴン中和抗体：cell-based neutralizing assay 法

＜安全性＞

介護者による観察記録、低血糖エピソードの質問票及び鼻のスコア質問票への回答

解析方法

＜血糖値＞

血糖値を要約した。

＜有効性＞

低血糖症状からの回復又は覚醒：低血糖症状から回復又は覚醒した被験者の割合を算出した。

LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさ：LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票を用いて収集した評価データを要約した。

＜免疫原性＞

免疫原性陽性の例数及び割合を要約した。

治験薬投与後の抗グルカゴン抗体（treatment-emergent anti-drug antibody、TE-ADA）陽性例：ベースライン時の試料で抗グルカゴン抗体（anti-drug antibody、ADA）が検出された被験者のうち、治験薬投与後の試料の抗体価がベースラインと比較して 4 倍以上の上昇を認めた被験者とした。ベースライン時に ADA が陰性であった被験者では、治験薬投与後の試料の抗体価が 1:40（最小希釈倍率の 2 倍）以上となった被験者とした。

＜安全性＞

低血糖エピソードの質問票を用いて収集した症状を要約した。鼻のスコア質問票を用いて収集した症状を要約した。

2.7.6.10.1 試験成績

主要な結果を以下に示す。免疫原性については、Eli Lilly and Company が開発した測定法を用いて再検討した結果を示す。

2.7.6.10.1.1　被験者の内訳

129 例の T1D 患者の男性及び女性が試験に組み入れられ、101 例が試験を完了した（図 2.7.6.10-2）。

試験を中止した被験者（28 例）の内訳を以下に示す。

死亡（治験薬との因果関係なし）：1 例

治験依頼者の判断（治験薬に問題があったため、試験を中断）：16 例

治験依頼者の判断（GCP 準拠の観点から問題があった施設の被験者）：5 例

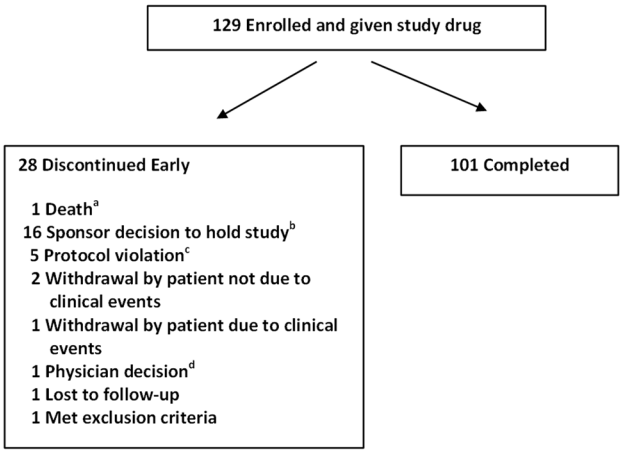
被験者の意思：2 例

被験者の意思（有害事象）：1 例（第 2.7.6.10.1.4.2 項）

治験担当医師の判断（安全性上の理由）：1 例（第 2.7.6.10.1.4.2 項）

追跡不能：1 例

不適格例：1 例



a　Death not related to study drug
b　Study placed on hold due to treatment with IP that was underdosed
c　Site 009 was terminated due to GCP non-compliance
d　Patent withdrawn due to safety reasons

Source: [redacted]

JSS Medical Research: Listing 16.2.1

図 2.7.6.10-2　被験者の内訳（B002 試験）

試験期間中に低血糖イベントを発現し、1 回以上の治験薬投与を受けた 87 例を Sensitivity Safety Analysis Population（SSAP）とした。

SSAP のうち、GCP 準拠の観点から問題（18 件の重大なプロトコル逸脱）があった施設の被験者（5 例）、不適格であった被験者（1 例）及び治験薬に問題（容器内で粉末の凝集）があり、試験を中断した被験者 16 例のうち、LY900018 の投与量が少なかった被験者（7 例）を除く 74 例を主要な安全性解析対象（Main safety analysis population、MSAP）とした。

また、MSAP のうち、評価可能なデータが得られた被験者 69 例を有効性解析対象（Efficacy analysis population、EAP）とした。

2.7.6.10.1.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者及び安全性解析対象の被験者の背景を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 被験者背景（B002 試験）

		All subjects N=129	SSAP N=87	MSAP N=74
Age (years)	Mean (SD)	46.6 (14.43)	46.0 (14.64)	46.2 (15.00)
Gender	Male, n (%)	73 (56.6)	41 (47.1)	35 (47.3)
	Female, n (%)	56 (43.4)	46 (52.9)	39 (52.7)
Race	American Indian or Alaska Native, n (%)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.4)
	Black or African American, n (%)	5 (3.9)	3 (3.4)	2 (2.7)
	White, n (%)	123 (95.3)	83 (95.4)	71 (95.9)
Weight (kg)	Mean (SD)	80.8 (15.19)	77.7 (14.99)	77.8 (15.37)
Height (cm)	Mean (SD)	172.0 (9.74)	170.3 (9.85)	170.1 (9.90)
BMI (kg/m²)	Mean (SD)	27.1 (4.10)	26.6 (4.24)	26.6 (4.39)
Duration of Diabetes (years)	Mean (SD)	27.2 (13.61)	26.8 (13.44)	26.3 (13.56)
Clarke Hypoglycemia Awareness status	Aware, n (%)	56 (43.4)	38 (43.7)	34 (45.9)
	Intermediate Awareness, n (%)	22 (17.1)	14 (16.1)	10 (13.5)
	Reduced Awareness, n (%)	48 (37.2)	35 (40.2)	30 (40.5)
	Missing, n (%)	3 (2.3)	0	0

Abbreviations: BMI = body mass index; MSAP = Main Safety Analysis Population; N/n = number of subjects; SD = standard deviation; SSAP = Sensitivity Safety Analysis Population.

2.7.6.10.1.3 有効性

＜低血糖の治療＞

低血糖の治療として NG 3 mg 投与後 30 分以内に低血糖症状から回復又は覚醒した被験者の割合を表 2.7.6.10-2 に示す。また、被験者が低血糖症状から回復又は覚醒したイベントの割合を表 2.7.6.10-3 に示す。

試験期間中に有効性解析対象例 69 例で 157 件の低血糖イベントが認められた。このうち、重症の低血糖イベントは 7 例で 12 件であった。 低血糖イベントを発現したすべての被験者において、神経低糖症の症状が報告され、NG 3 mg 投与時の血糖値は 21.6～73.9 mg/dL であった。

有効性解析対象例 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 分以内に低血糖症状から回復又は覚醒した被験者は 66 例（95.7%）であった。64 例（92.8%）は、すべての低血糖イベントで NG 3 mg 投与後 30 分以内に低血糖症状から回復又は覚醒した。

有効性解析対象 69 例で発現した 157 件の低血糖イベントのうち、151 件（96.2%）は NG 3 mg 投与後 30 分以内に回復した。また、7 例で報告された 12 件の重症の低血糖イベントはすべて、NG 3 mg 投与後 15 分以内に回復した。

表 2.7.6.10-2 LY900018 3 mg 投与後 30 分以内に低血糖症状から回復又は覚醒した被験者の割合（B002 試験）

Variable	Level	Statistic	EAP (N=69)	95% CI for proportion
Normality[1] achieved in at least one evaluable event from the same patient	Yes	n (%)	66 (95.7%)	(90.8%, 100%)
	No	n (%)	3 (4.3%)	(0.0%, 9.2%)
Normality[1] achieved in all evaluable events from the same patient	Yes	n (%)	64 (92.8%)	(86.6%, 98.9%)
	No	n (%)	5 (7.2%)	(1.1%, 13.4%)

Abbreviations: CI= confidence interval, EAP=Efficacy Analysis Population
[1] Awaking or return to normal within 30 minutes following study drug administration.
Source:

JSS Medical Research: Table 14.2.3b

表 2.7.6.10-3 LY900018 3 mg 投与後 30 分以内に被験者が低血糖症状から回復又は覚醒したイベントの割合（B002 試験）

Variable	Level	Statistic	Total Number of Hypoglycemic Events (N=179)	95% CI for proportion
	Evaluable Events	N	157	NA
Achieved normality [a]	Yes	n (%)	151 (96.2%)	(93.2%, 99.2%)
	No	n (%)	6 (3.8%)	(0.8%, 6.8%)
	Non-Evaluable Events	N	22	NA
	Took carb within 15 min	n	7	NA
	Missing response	n	15	NA

Abbreviations: CI= confidence interval, NA= not available
[a] Awaking or return to normal within 30 minutes following study drug administration.
Source:

JSS Medical Research: Table 14.2.3a

＜ LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさ＞

安全性解析対象 74 例の 179 件の低血糖イベントごとに介護者から得られた LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票の回答の要約を表 2.7.6.10-4 に示す。

- LY900018 点鼻粉末剤の使用法を他の介護者に教えることは容易であることが示された（Dry Mist Nasal Glucagon will be easy to teach other caregivers : Relatively Agree + Agree + Strongly Agree = 98.9%）。
- LY900018 点鼻粉末剤はグルカゴン注射剤と比べて使用法を学ぶこと及び実際の投与で苦労しないことが示された（Nasal formulation of glucagon is less intimidating for caregivers : Relatively Agree + Agree + Strongly Agree = 100%）。

- LY900018 点鼻粉末剤は携帯が容易であり、携帯する意思があることが示された（Dry Mist Nasal Glucagon is easy to carry and would be willing to carry it : Relatively Agree + Agree + Strongly Agree = 97.7%）。
- 低血糖の治療に注射を用いるより経鼻投与の方が好ましいことが示された（Intranasal delivery of glucagon is preferable over needle-based delivery : Relatively Agree + Agree + Strongly Agree = 92.8%）。

表 2.7.6.10-4 LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票の回答の要約（B002 試験）

Variable	Level	Statistic	Total Number of Hypoglycemic Events (N=179)
Degree of difficulty: opening the kit [a]	1. Very Difficult	n (%)	2 (1.1%)
	4. Average	n (%)	4 (2.2%)
	5. Relatively Easy	n (%)	4 (2.2%)
	6. Easy	n (%)	26 (14.5%)
	7. Very Easy	n (%)	143 (79.9%)
Degree of difficulty: understanding the instructions on how to use the kit [a]	1. Very Difficult	n (%)	2 (1.1%)
	4. Average	n (%)	4 (2.2%)
	5. Relatively Easy	n (%)	10 (5.6%)
	6. Easy	n (%)	36 (20.1%)
	7. Very Easy	n (%)	127 (70.9%)
Degree of difficulty: administering the medication into the nostril [a]	1. Very Difficult	n (%)	4 (2.2%)
	3. Relatively Difficult	n (%)	7 (3.9%)
	4. Average	n (%)	8 (4.5%)
	5. Relatively Easy	n (%)	16 (8.9%)
	6. Easy	n (%)	42 (23.5%)
	7. Very Easy	n (%)	102 (57.0%)
Time to administer Dry-Mist Nasal Glucagon into the nostril	<30 seconds	n (%)	126 (70.4%)
	30-<60 seconds	n (%)	40 (22.3%)
	1-<2 minutes	n (%)	9 (5.0%)
	2 -<5 minutes	n (%)	4 (2.2%)
Degree of satisfaction [a]	3. Relatively Difficult	n (%)	3 (1.7%)
	4. Average	n (%)	7 (3.9%)
	5. Relatively Easy	n (%)	21 (11.7%)
	6. Easy	n (%)	48 (26.8%)
	7. Very Easy	n (%)	100 (55.9%)
Comparison of administration of Dry-Mist Nasal Glucagon with Injectable Glucagon	Not applicable	n (%)	108 (60.3%)
	Much easier	n (%)	47 (26.3%)
	Easier	n (%)	4 (2.2%)
	Missing	n (%)	20 (11.2%)
Dry Mist Nasal Glucagon will be easy to teach other caregivers - level of agreement [b]	4. Neutral	n (%)	2 (1.1%)
	5. Relatively Agree	n (%)	3 (1.7%)
	6. Agree	n (%)	47 (26.3%)
	7. Strongly Agree	n (%)	127 (70.9%)
Nasal formulation of glucagon is less intimidating for caregivers - level of agreement [b]	5. Relatively Agree	n (%)	4 (2.2%)
	6. Agree	n (%)	32 (17.9%)
	7. Strongly Agree	n (%)	143 (79.9%)
Dry Mist Nasal Glucagon is easy to carry and would be willing to carry it - level of agreement [b]	4. Neutral	n (%)	4 (2.2%)
	5. Relatively Agree	n (%)	7 (3.9%)
	6. Agree	n (%)	41 (22.9%)
	7. Strongly Agree	n (%)	127 (70.9%)
Intranasal delivery of glucagon is preferable over needle-based delivery - level of agreement [b]	1. Strongly Disagree	n (%)	2 (1.1%)
	3. Relatively Disagree	n (%)	1 (0.6%)
	4. Neutral	n (%)	8 (4.5%)
	5. Relatively Agree	n (%)	6 (3.4%)
	6. Agree	n (%)	29 (16.2%)
	7. Strongly Agree	n (%)	131 (73.2%)
	Missing	n (%)	2 (1.1%)

[a] 1 (Very Difficult), 7 (Very Easy)
[b] 1 (Strongly Disagree), 7 (Strongly Agree)
Source:

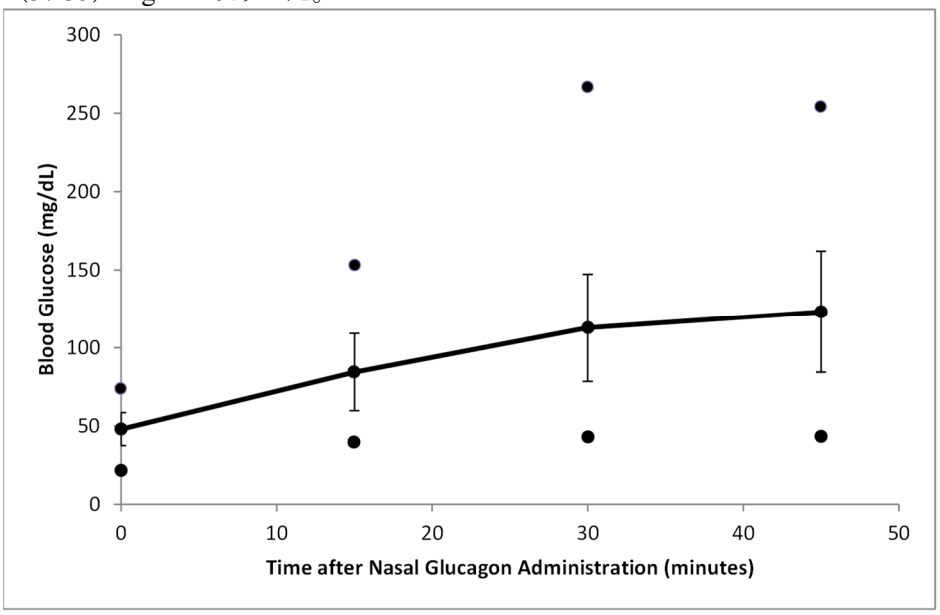
[redacted]

JSS Medical Research: Table 14.2.4

＜LY900018 投与後の血糖値＞

有効性解析対象 69 例で発現した 157 件の低血糖イベントで NG 3 mg を投与後 15、30 及び 45 分の血糖値を図 2.7.6.10-3 に示す。

NG 3 mg 投与時の血糖値［平均値（最小値～最大値）］は 47.9（21.6～73.9）mg/dL であり、NG 3 mg 投与後、血糖値は確実に上昇した。NG 3 mg 投与時からの血糖値の変化量［平均値（標準偏差）］は、投与後 15 分で 36.6（20.29）mg/dL、投与後 30 分で 64.5（32.09）mg/dL、投与後 45 分で 75.1（37.35）mg/dL であった。



Abbreviations: SD = standard deviation.
Note: Data points are mean ± SD; (·) = min/max value
Source: [redacted]
JSS Medical Research: Table 14.2.5

図 2.7.6.10-3　LY900018 3 mg 経鼻投与後の血糖値
（平均値±SD、0 min, n=156; 15 min, n=150; 30 min, n=150; 45 min, n=133）
（B002 試験）

2.7.6.10.1.4　安全性

2.7.6.10.1.4.1　有害事象／質問票を用いて収集した症状

本試験期間中に、自発報告の有害事象は収集しなかった。低血糖エピソードの質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP）を表 2.7.6.10-5 に示す。鼻のスコア質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP）を表 2.7.6.10-6 示す。参考情報として、SSAP での要約結果を表 2.7.6.10-8 及び表 2.7.6.10-9 に示す。

低血糖エピソードの質問票で収集した症状のうち、多くみられた事象は、鼻刺激感（61 例、82.4%）、頭痛（40 例、54.1%）、その他（悪心、嘔吐、鼻刺激感、頭痛以外の事象）（31 例、41.9%）であった。

鼻のスコア質問票で収集した症状のうち、多くみられた事象は、鼻汁がでる（49 例、66.2%）、鼻のかゆみ（42 例、56.8%）、涙目（41 例、55.4%）であった。

表 2.7.6.10-5　低血糖エピソードの質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP－B002 試験）

			Total Hypoglycemic Events (N=179)				MSAP (N=74)			
Event	Severity	Statistic	Duration				Duration			
			Short Lasting (≤1 hour)	Persistent (>1 hour)	Missing	Total	Short Lasting (≤1 hour)	Persistent (>1 hour)	Missing	Total
Hypoglycemic events (left panel) and patients (right panel) with at least one AE across all AE types		n (%)	81 (45.3%)	50 (27.9%)	19 (10.6%)	127 (70.9%)	44 (59.5%)	37 (50.0%)	13 (17.6%)	65 (87.8%)
Nausea	Low	n (%)	5 (2.8%)	4 (2.2%)	2 (1.1%)	11 (6.1%)	4 (5.4%)	4 (5.4%)	2 (2.7%)	10 (13.5%)
悪心	Moderate	n (%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)	0 (0.0%)	6 (3.4%)	3 (4.1%)	3 (4.1%)	0 (0.0%)	6 (8.1%)
	Severe	n (%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
	Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (2.8%)	5 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	8 (4.5%)	9 (5.0%)	7 (3.9%)	24 (13.4%)	6 (8.1%)	8 (10.8%)	3 (4.1%)	17 (23.0%)
Vomiting	Low	n (%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	3 (4.1%)
嘔吐	Moderate	n (%)	3 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
	Severe	n (%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
	Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (2.8%)	5 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)	6 (3.4%)	13 (7.3%)	3 (4.1%)	1 (1.4%)	3 (4.1%)	7 (9.5%)
Nasal irritation	Low	n (%)	26 (14.5%)	4 (2.2%)	7 (3.9%)	37 (20.7%)	21 (28.4%)	4 (5.4%)	4 (5.4%)	29 (39.2%)
鼻刺激感	Moderate	n (%)	22 (12.3%)	26 (14.5%)	5 (2.8%)	53 (29.6%)	15 (20.3%)	22 (29.7%)	5 (6.8%)	42 (56.8%)
	Severe	n (%)	4 (2.2%)	7 (3.9%)	2 (1.1%)	13 (7.3%)	3 (4.1%)	7 (9.5%)	2 (2.7%)	12 (16.2%)
	Missing	n (%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	53 (29.6%)	37 (20.7%)	15 (8.4%)	105 (58.7%)	33 (44.6%)	32 (43.2%)	10 (13.5%)	61 (82.4%)
Headache	Low	n (%)	16 (8.9%)	9 (5.0%)	3 (1.7%)	28 (15.6%)	12 (16.2%)	9 (12.2%)	3 (4.1%)	24 (32.4%)
頭痛	Moderate	n (%)	2 (1.1%)	12 (6.7%)	1 (0.6%)	15 (8.4%)	2 (2.7%)	10 (13.5%)	1 (1.4%)	13 (17.6%)
	Severe	n (%)	0 (0.0%)	9 (5.0%)	1 (0.6%)	10 (5.6%)	0 (0.0%)	7 (9.5%)	1 (1.4%)	8 (10.8%)
	Missing	n (%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)	5 (2.8%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	19 (10.6%)	30 (16.8%)	9 (5.0%)	58 (32.4%)	15 (20.3%)	24 (32.4%)	5 (6.8%)	40 (54.1%)
Other	Low	n (%)	14 (7.8%)	4 (2.2%)	0 (0.0%)	18 (10.1%)	12 (16.2%)	4 (5.4%)	0 (0.0%)	16 (21.6%)
その他	Moderate	n (%)	9 (5.0%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	14 (7.8%)	8 (10.8%)	4 (5.4%)	1 (1.4%)	13 (17.6%)
	Severe	n (%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)	1 (1.4%)	4 (5.4%)
	Missing	n (%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	3 (4.1%)
	Any severity	n (%)	24 (13.4%)	12 (6.7%)	4 (2.2%)	40 (22.3%)	18 (24.3%)	10 (13.5%)	4 (5.4%)	31 (41.9%)

Abbreviations: AE = adverse event; MSAP = Main Safety Analysis Population; N = number of patients.

Note: One patient may have had more than one adverse event during the hypoglycemia event. Proportions based on the total number of hypoglycemic events (N=179) or the total number of patients who had available hypoglycemic events (N=74).

Note: in the table above, for the analyses on the right panel based on patients [MSAP (N=74)], one patient could have reported multiple hypoglycemic episodes and reported AEs with different severities. Therefore, the patient might appear more than once in the rows of “low, moderate, severe or missing” severity. However, for the row of “any severity”, a patient would only be counted once even if he/she has experienced multiple hypoglycemic events and has reported AEs with different severities. Therefore, numbers shown in the row of “any severity” may be different from the sum of the four rows above.

Source:

[redacted]

JSS Medical Research Table 14.3.1(a)

表 2.7.6.10-6　鼻のスコア質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP－B002 試験）

Symptom	Scale	Statistic	Total Hypoglycemic Events (N=179)	MSAP (N=74)
Hypoglycemic events (left panel) and patients (right panel) with at least one AE across all AE types	NA	n (%)	125 (60.4%)	63 (72.4%)
Runny nose　鼻水がでる	None	n (%)	90 (50.3%)	43 (58.1%)
	Mild	n (%)	55 (30.7%)	35 (47.3%)
	Moderate	n (%)	27 (15.1%)	19 (25.7%)
	Severe	n (%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
	Missing	n (%)	3 (1.7%)	1 (1.4%)
	Any severity	n (%)	85 (47.5%)	49 (66.2%)
Nasal congestion (nostrils plugged)　鼻づまり（鼻孔の詰まり）	None	n (%)	126 (70.4%)	59 (79.7%)
	Mild	n (%)	28 (15.6%)	18 (24.3%)
	Moderate	n (%)	19 (10.6%)	14 (18.9%)
	Severe	n (%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)
	Missing	n (%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	48 (26.8%)	27 (36.5%)
Nasal itching　鼻のかゆみ	None	n (%)	110 (61.5%)	51 (68.9%)
	Mild	n (%)	28 (15.6%)	23 (31.1%)
	Moderate	n (%)	29 (16.2%)	21 (28.4%)
	Severe	n (%)	9 (5.0%)	8 (10.8%)
	Missing	n (%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	66 (36.9%)	42 (56.8%)
Sneezing　くしゃみ	None	n (%)	145 (81.0%)	62 (83.8%)
	Mild	n (%)	21 (11.7%)	19 (25.7%)
	Moderate	n (%)	5 (2.8%)	5 (6.8%)
	Severe	n (%)	4 (2.2%)	4 (5.4%)
	Missing	n (%)	3 (1.7%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	30 (16.8%)	25 (33.8%)
Watery eyes　涙目	None	n (%)	114 (63.7%)	54 (73.0%)
	Mild	n (%)	31 (17.3%)	24 (32.4%)
	Moderate	n (%)	26 (14.5%)	22 (29.7%)
	Severe	n (%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
	Missing	n (%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	60 (33.5%)	41 (55.4%)
Itchy eyes　目のかゆみ	None	n (%)	147 (82.1%)	63 (85.1%)
	Mild	n (%)	12 (6.7%)	11 (14.9%)
	Moderate	n (%)	12 (6.7%)	12 (16.2%)
	Severe	n (%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
	Missing	n (%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	27 (15.1%)	22 (29.7%)

Symptom	Scale	Statistic	Total Hypoglycemic Events (N=179)	MSAP (N=74)
Redness of eyes　目の赤み（充血）	None	n (%)	154 (86.0%)	66 (89.2%)
	Mild	n (%)	7 (3.9%)	6 (8.1%)
	Moderate	n (%)	12 (6.7%)	11 (14.9%)
	Missing	n (%)	5 (2.8%)	3 (4.1%)
	Any severity	n (%)	19 (10.6%)	16 (21.6%)
Itching of ears　耳のかゆみ	None	n (%)	165 (92.2%)	69 (93.2%)
	Mild	n (%)	4 (2.2%)	3 (4.1%)
	Moderate	n (%)	3 (1.7%)	3 (4.1%)
	Severe	n (%)	2 (1.1%)	2 (2.7%)
	Missing	n (%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	9 (5.0%)	8 (10.8%)
Itching of throat　喉のかゆみ	None	n (%)	157 (87.7%)	69 (93.2%)
	Mild	n (%)	13 (7.3%)	9 (12.2%)
	Moderate	n (%)	4 (2.2%)	3 (4.1%)
	Missing	n (%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
	Any severity	n (%)	17 (9.5%)	12 (16.2%)
Other[1]　その他	None	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Mild	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Moderate	n (%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
	Severe	n (%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
	Missing	n (%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
	Any severity	n (%)	4 (2.2%)	2 (2.7%)
Total Score	NA	Valid n	15	
		Mean (SD)	3.1 (3.69)	
		Median	2.0	
		Minimum	0.0	
		Maximum	16.0	
		95% CI	(2.5, 3.6)	

Abbreviations: AE = adverse event; CI = confidence interval, CRF = case report form; MSAP = Main Safety Analysis Population, n = number of patients in the specified field; N = number of patients; NA = Not Applicable, SD = standard deviation
Note: One patient may have had more than one adverse event during the hypoglycemia event(s). Proportions based on the total number of hypoglycemic events reported in this questionnaire (N=179) or the total number of patients who completed the questionnaire (N=74). Any severity represents mild, moderate or severe. Total score computed as the sum of the scores for each question.
[1] Other symptoms were not included in the total score; these were AEs that were reported inadvertently on the paper CRF.
Source:

[redacted]

JSS Medical Research Table 14.3.2(a)

2.7.6.10.1.4.2　死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例が 1 例報告された。この被験者は、免疫機能障害及び糖尿病を有する場合に発症することが知られているクレブシエラ菌性肺炎を発現した。この死亡例は、治験薬との因果関係がないと判断された。

本試験中にその他の重篤な有害事象は認められなかった。

質問票による症状の報告があった 1 例が試験開始約 1 ヵ月後に被験者の意思で試験を中止した。この被験者では、NG 3 mg 投与後に眼、鼻及び顔の周囲の灼熱感、頭痛、鼻不快感が報告されており、これらの症状が試験中止の理由となったと考えられる。

治験担当医師の判断（安全性上の理由）で試験を中止した被験者 1 例は、除外基準（腎臓疾患、β 遮断薬の服用）に該当していたことが試験中に判明したため、直ちに試験を中止した。

2.7.6.10.1.4.3　免疫原性

免疫原性の測定結果を表 2.7.6.10-7 に要約する。

＜ベースライン時の抗グルカゴン抗体＞

ベースライン時の試料において、ADA 及び中和抗体は検出されなかった。

＜治験薬投与後の抗グルカゴン抗体＞

TE-ADA 陽性例は認められなかった。また、中和抗体は検出されなかった。

表 2.7.6.10-7　免疫原性の要約（B002 試験）

	Visit	NG 3mg (N=43)
Patients with ADA tested n(%)	SCREENING	43 (100.0%)
	END OF STUDY	43 (100.0%)
	OVERALL	43 (100.0%)
Patients with detectable ADA n(%)	SCREENING	0
	END OF STUDY	1 (2.3%)
	OVERALL	1 (2.3%)
Patients with Treatment-Emergent ADA n(%)	OVERALL	0
Patients with NAB n(%)	OVERALL	0

Abbreviation: NG = nasal 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.

Source: [redacted]

2.7.6.10.2　結論

LY900018　3 mg 経鼻投与は、1 型糖尿病患者での中等度及び重症の低血糖の治療に有用であることが示された。

- LY900018　3 mg 投与後 30 分以内に 151／157 件（96.2%）の低血糖イベントで低血糖症状からの回復又は覚醒（意識の回復又は痙攣の消失）が認められた。また、12 件の重症の低血糖はすべて、LY900018 3 mg 投与後 15 分以内に回復した。
- 試験に参加した介護者のほとんどが、低血糖の治療に注射を用いるより経鼻投与の方が好ましいと回答した。
- 試験期間中、安全性に関する新たな所見は認められなかった。多くみられた症状は、鼻刺激感及び頭痛であった。
- LY900018　3 mg 投与後 15 分で血糖値（平均値）は 84.4 mg/dL まで上昇し、その後も血糖値の上昇がみられた。
- LY900018　3 mg 投与後の抗グルカゴン抗体陽性例は認められず、中和抗体も検出されなかった。

2.7.6.11　I8R-MC-B001 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.2 項）

標題

小児及び青年 1 型糖尿病患者を対象とした家庭又は学校環境での低血糖時に LY900018 を経鼻投与したときの有効性及び LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさを評価する多施設共同、非盲検試験

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国）

試験実施期間

2015 年 3 月[redacted]日～2015 年 8 月[redacted]日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的：小児及び青年 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus、T1D）患者での中等度又は重症の低血糖の処置として実臨床下で LY900018 を経鼻投与したときの有効性を評価する。

副次目的：中等度又は重症の低血糖処置を必要とする小児及び青年 T1D 患者の介護者で LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさを評価する。

LY900018 を経鼻投与後 15、30 及び 45 分の血糖値の変化を評価する。

試験デザイン

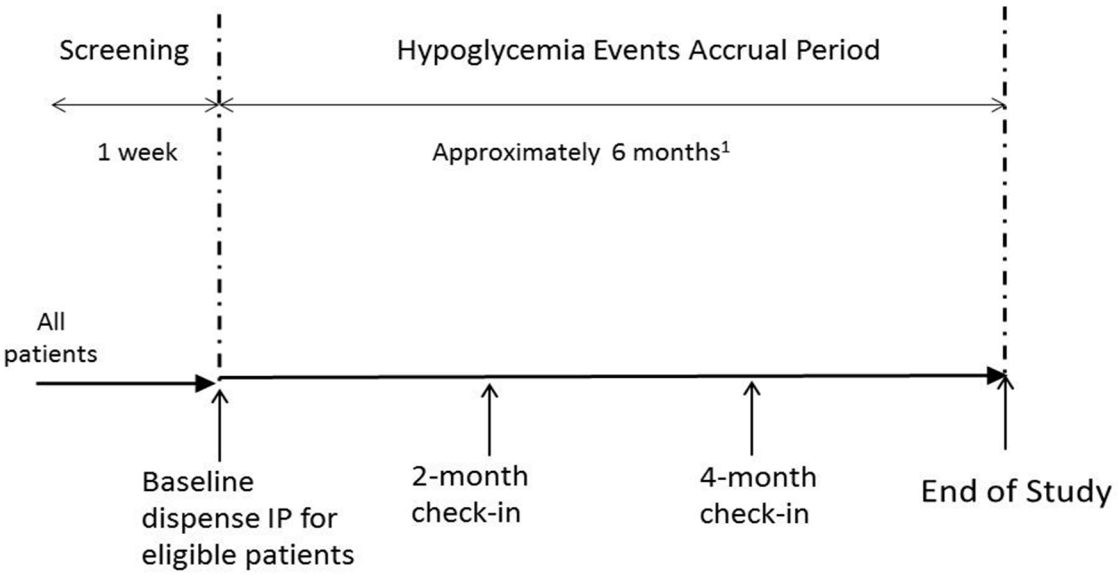
本試験は、小児及び青年 T1D 患者を対象に中等度又は重症の低血糖処置として実臨床下で LY900018 を経鼻投与したときの有効性及び LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさを評価する第 III 相、多施設共同、非盲検試験であった。

被験者及び介護者は、試験組入れ時に治験薬の投与を習熟した後、4 回投与分の治験薬及び質問票を受領した。介護者は、試験期間（約 6 ヵ月）中に発生した中等度又は重症の低血糖イベントに対して治験薬（LY900018　3 mg）を経鼻投与（NG 3 mg 投与）した。試験継続中、被験者及び介護者は、治験資材の確認及び質問票の調査のため、試験開始から 2 ヵ月ごとに施設を訪問し、必要に応じて治験薬及び質問票を補充した。試験データが特定の被験者に偏ることを防ぐため、2 ヵ月以内に治験薬を使い切った場合の治験薬の補充は行わなかった。被験者が少なくとも 1 回の低血糖イベントの発現又は試験期間（約 6 ヵ月）終了のいずれか早い時点まで試験を継続し、試験終了時には施設を訪問した（図 2.7.6.11-1）。

なお、中等度及び重症の低血糖イベントは以下のように定義した。

中等度低血糖：糖尿病患者において、中枢神経組織の糖欠乏状態の症状及び／又は兆候を示し、低血糖イベントの発現時又は治療時の血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下。

重症低血糖：昏睡又は発作に至る介護者の介助を必要とする重度の中枢神経組織の糖欠乏状態。



Abbreviation: IP = investigational product.
[1]Each patient continued in the study until he/she experienced one or more hypoglycemic events or until the study was complete, whichever came first. As some patients might have experienced 4 events in a short limited timeframe, no additional drug was distributed to this patient in order to diversify the events among other patients.

図 2.7.6.11-1　試験デザイン（B001 試験）

被験者数

計画：最大 50 例（小児／青年患者）

組入れ：26 例

1 回以上治験薬を投与：22 例

完了：12 例

主な選択基準

中等度又は重症の低血糖時に治験薬を投与できる介護者がおり、T1D の罹病期間が 1 年を超える 4 歳以上 18 歳未満の小児及び青年の男性又は女性

治験薬、投与方法

被験薬

LY900018 3 mg、点鼻粉末剤

投与方法

治験薬の投与は、中等度又は重症の低血糖イベントの発現時に行った。

評価項目

＜有効性＞

低血糖症状からの回復又は覚醒：治験薬投与から 30 分以内に低血糖症状から正常状態に回復又は覚醒（意識の回復又は痙攣の消失）した場合と定義した。

LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさ：介護者による LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票への回答

＜安全性＞

介護者による観察記録、低血糖エピソードの質問票及び鼻のスコア質問票への回答

解析方法

＜血糖値＞

血糖値を要約した。

＜有効性＞

低血糖症状からの回復又は覚醒：低血糖症状から回復又は覚醒した被験者の割合を算出した。

LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさ：LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票を用いて収集した評価データを要約した。

＜安全性＞

低血糖エピソードの質問票を用いて収集した症状を要約した。鼻のスコア質問票を用いて収集した症状を要約した。

2.7.6.11.1　試験成績

主要な結果を以下に示す。

2.7.6.11.1.1　被験者の内訳

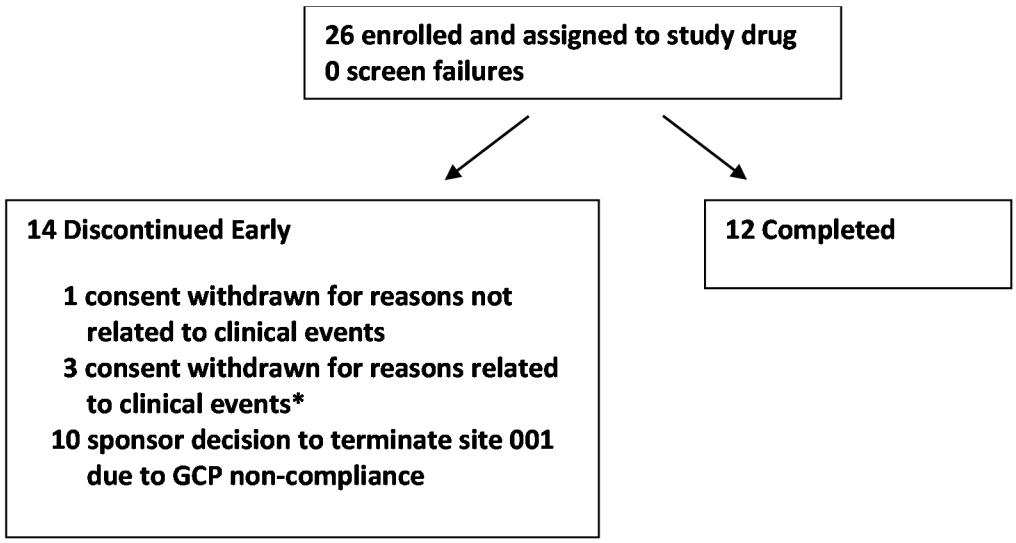
26 例の小児及び青年 T1D 患者の男性及び女性が試験に組み入れられ、12 例が試験を完了した（図 2.7.6.11-2）。

試験を中止した被験者（14 例）の内訳を以下に示す。

被験者の意思：1 例

被験者の意思（有害事象）：3 例（第 2.7.6.11.1.4.2 項）

治験依頼者の判断（GCP 準拠の観点から問題があった施設の被験者）：10 例



Abbreviation: GCP = good clinical practice
*See Section 2.7.6.11.1.4.2.
Source: [redacted]
JSS Medical Research: Listing 16.2.1

図 2.7.6.11-2　被験者の内訳（B001 試験）

試験期間中に低血糖イベントを発現し、1 回以上の治験薬投与を受けた 22 例を Sensitivity Safety Analysis Population（SSAP）とした。

試験に組み入れられた 26 例のうち、GCP 準拠の観点から問題（20 件の重大なプロトコル逸脱）があった施設の被験者（11 例：中止例 10 例、非投与例 1 例）は、主要な有効性及び安全性の解析対象から除外した。これらの被験者を除いた 15 例のうち、試験期間中に低血糖イベントを発現し、1 回以上の治験薬投与を受けた被験者 14 例を主要な安全性解析対象（Main safety analysis population、MSAP）とした。また、試験期間中に低血糖イベントを発現し、1 回以上の治験薬投与を受け、評価可能なデータが得られた被験者 14 例を有効性解析対象（Efficacy analysis population、EAP）とした。

2.7.6.11.1.2　被験者背景

本試験に組み入れられた被験者及び安全性解析対象の被験者の背景を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 被験者背景（B001 試験）

		All subjects N=26	SSAP N=22	MSAP N=14
Age (years)	Mean (SD)	11.7 (3.73)	11.3 (3.74)	10.2 (3.58)
Gender	Male, n (%)	11 (42.3)	11 (50.0)	9 (64.3)
	Female, n (%)	15 (57.7)	11 (50.0)	5 (35.7)
Race	Black or African American, n (%)	1 (3.8)	1 (4.5)	0
	White, n (%)	25 (96.2)	21 (95.5)	14 (100)
Weight (kg)	Mean (SD)	50.2 (23.90)	49.1 (25.50)	43.1 (25.32)
Height (cm)	Mean (SD)	149.4 (23.94)	148.1 (25.00)	142.1 (27.00)

Abbreviations: MSAP = Main Safety Analysis Population; N/n = number of subjects; SD = standard deviation; SSAP = Sensitivity Safety Analysis Population.

2.7.6.11.1.3 有効性

＜低血糖の治療＞

低血糖の治療として NG 3 mg 投与後 30 分以内に低血糖症状から回復又は覚醒した被験者の割合及びイベントの割合を表 2.7.6.11-2 に示す。

試験期間中、有効性解析対象の 14 例に 33 件の低血糖イベントが認められた。低血糖イベントの重症度はすべて中等度であった。小児患者が低血糖症状を発現し始めるとすぐ介護者が介入する傾向があるため、重症の低血糖イベントは認められなかったが、低血糖イベントが認められたすべての被験者において、NG 3 mg 投与時の血糖値は 70 mg/dL 以下であった。

有効性解析対象 14 例で発現した 33 件の低血糖イベントは、すべて NG 3 mg 投与後 30 分以内に回復した。なお、NG 3 mg 投与後 10 分以内に半数以上（18 件、54.5%）の低血糖イベントが回復した。また、NG 3 mg 投与後に救急医療援助を要請した介護者はなく、炭水化物の経口摂取及びグルカゴン注射を必要とした被験者はいなかった。

表 2.7.6.11-2 LY900018 投与後 30 分以内に低血糖症状から回復又は覚醒した被験者の割合及びイベントの割合（B001 試験）

Variable	Level	Statistic	Number of Patients with Hypoglycemic Events (N=14)	Total Number of Hypoglycemic Events (N=33)
Achieved normality[1]	Yes	n (%)	14 (100%)	33 (100%)
	No	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[1] Awaking or return to normal within 30 minutes following study drug administration

Source: [redacted]

JSS Medical Research: Table 14.2.3 (a) and Table 14.2.3 (b)

＜LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさ＞

安全性解析対象 14 例の 33 件の低血糖イベントごとに介護者から得られた LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票の回答の要約を表 2.7.6.11-3 に示す。

- LY900018 点鼻粉末剤の使用法を他の介護者に教えることは容易であることが示された（Dry Mist Nasal Glucagon will be easy to teach other caregivers：Agree + Strongly Agree = 100%）。

- LY900018 点鼻粉末剤はグルカゴン注射剤と比べて使用法を学ぶこと及び実際の投与で苦労しないことが示された（Nasal formulation of glucagon is less intimidating for caregivers : Relatively Agree + Strongly Agree = 97.0%）。
- LY900018 点鼻粉末剤は携帯が容易であり、携帯する意思があることが示された（Dry Mist Nasal Glucagon is easy to carry and would be willing to carry it : Relatively Agree + Strongly Agree = 90.9%）。
- 低血糖の治療に注射を用いるより経鼻投与の方が好ましいことが示された（Intranasal delivery of glucagon is preferable over needle-based delivery : Relatively Agree + Agree + Strongly Agree = 84.9%）。

表 2.7.6.11-3 LY900018 点鼻粉末剤の使いやすさに関する質問票の回答の要約（B001 試験）

Variable	Level†	Statistic	Total Number of Hypoglycemic Events (N=33)
Degree of difficulty: opening the kit [1]	6. Easy	n (%)	6 (18.2%)
	7. Very Easy	n (%)	27 (81.8%)
Degree of difficulty: understanding the instructions on how to use the kit [1]	4. Average	n (%)	4 (12.1%)
	5. Relatively Easy	n (%)	1 (3.0%)
	6. Easy	n (%)	6 (18.2%)
	7. Very Easy	n (%)	22 (66.7%)
Degree of difficulty: administering the medication into the nostril [1]	4. Average	n (%)	2 (6.1%)
	6. Easy	n (%)	11 (33.3%)
	7. Very Easy	n (%)	20 (60.6%)
Time to administer Dry-Mist Nasal Glucagon into the nostril	<30 seconds	n (%)	20 (60.6%)
	30-<60 seconds	n (%)	9 (27.3%)
	1-<2 minutes	n (%)	4 (12.1%)
Degree of satisfaction [1]	4. Average	n (%)	2 (6.1%)
	5. Relatively Easy	n (%)	1 (3.0%)
	6. Easy	n (%)	8 (24.2%)
	7. Very Easy	n (%)	22 (66.7%)
Comparison of administration of Dry-Mist Nasal Glucagon with Injectable Glucagon	Not applicable	n (%)	25 (75.8%)
	Much easier	n (%)	2 (6.1%)
	Easier	n (%)	2 (6.1%)
	About the same	n (%)	4 (12.1%)
Dry Mist Nasal Glucagon will be easy to teach other caregivers - level of agreement [2]	6. Agree	n (%)	4 (12.1%)
	7. Strongly Agree	n (%)	29 (87.9%)
Nasal formulation of glucagon is less intimidating for caregivers - level of agreement [2]	4. Neutral	n (%)	1 (3.0%)
	5. Relatively Agree	n (%)	1 (3.0%)
	7. Strongly Agree	n (%)	31 (93.9%)
Dry Mist Nasal Glucagon is easy to carry and would be willing to carry it - level of agreement [2]	3. Relatively Disagree	n (%)	1 (3.0%)
	4. Neutral	n (%)	2 (6.1%)
	5. Relatively Agree	n (%)	1 (3.0%)
	7. Strongly Agree	n (%)	29 (87.9%)
Intranasal delivery of glucagon is preferable over needle-based delivery - level of agreement [2]	2. Disagree	n (%)	1 (3.0%)
	4. Neutral	n (%)	3 (9.1%)
	5. Relatively Agree	n (%)	1 (3.0%)
	6. Agree	n (%)	2 (6.1%)
	7. Strongly Agree	n (%)	25 (75.8%)
	Missing	n (%)	1 (3.0%)

† Only applicable levels are presented. Levels for which there were no observations are not shown.

[1] 1 (Very Difficult), 7 (Very Easy)

[2] 1 (Strongly Disagree), 7 (Strongly Agree)

Source:

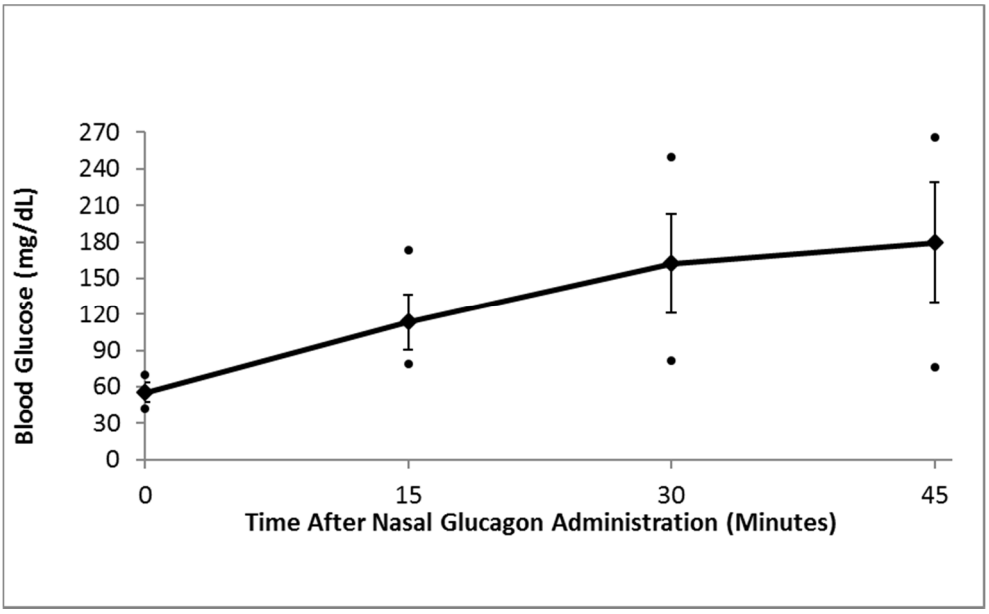
[redacted]

JSS Medical Research: Table 14.2.4

＜LY900018 投与後の血糖値＞

有効性解析対象 14 例で発現した 33 件の低血糖イベントで NG 3 mg 投与後 15、30 及び 45 分の血糖値を図 2.7.6.11-3 に示す。

NG 3 mg 投与時の血糖値［平均値（最小値～最大値）］は 55.5（42～70）mg/dL であり、投与後の血糖値は確実に上昇した。NG 3 mg 投与後 15 分には、すべての被験者で血糖値は 70 mg/dL 以上に達した。NG 3 mg 投与時からの血糖値の変化量［平均値（標準偏差）］は、投与後 15 分で 58.2（21.16）mg/dL、投与後 30 分で 106.8（39.57）mg/dL、投与後 45 分で 124.1（49.09）mg/dL であった。



Abbreviations: SD = standard deviation.
Notes: Mean ± standard deviation; (·) = minimum/maximum value.
Source: [redacted]
JSS Medical Research: Table 14.2.5

図 2.7.6.11-3 LY900018 3 mg 経鼻投与後の血糖値（平均値±SD、n=33）（B001 試験）

2.7.6.11.1.4 安全性

2.7.6.11.1.4.1 有害事象／質問票を用いて収集した症状

本試験期間中に、自発報告の有害事象は収集しなかった。低血糖エピソードの質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP）を表 2.7.6.11-4 に示す。鼻のスコア質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP）を表 2.7.6.11-5 に示す。参考情報として、SSAP での要約結果を表 2.7.6.11-6 及び表 2.7.6.11-7 に示す。

低血糖エピソードの質問票で収集した症状のうち、多くみられた症状は、鼻不快感（13 例、92.9%）、涙目（12 例、85.7%）及び頭痛（10 例、71.4%）であった。

鼻のスコア質問票で収集した症状のうち、多くみられた症状は、涙目（11 例、78.6%）、鼻水がでる（9 例、64.3%）及び目の赤み（充血）（6 例、42.9%）であった。

表 2.7.6.11-4　低血糖エピソードの質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP－B001 試験）

			Total Hypoglycemic Events (N=33)				MSAP/EAP (N=14)			
Event	Severity†	Statistic	Duration				Duration			
			Short Lasting (≤1 hour)	Persistent (>1 hour)	Missing	Total	Short Lasting (≤1 hour)	Persistent (>1 hour)	Missing	Total
Hypoglycemic Events (left panel) and patients (right panel) with at least one AE across all AE types		n (%)	20 (60.6%)	12 (36.4%)	15 (45.5%)	32 (97.0%)	11 (78.6%)	7 (50.0%)	8 (57.1%)	14 (100%)
Nausea	Low	n (%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
悪心	Moderate	n (%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	Missing	n (%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	6 (18.2%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	4 (28.6%)
Vomiting	Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
嘔吐	Any severity	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Nasal discomfort	Low	n (%)	5 (15.2%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	6 (18.2%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)
鼻不快感	Moderate	n (%)	3 (9.1%)	6 (18.2%)	5 (15.2%)	14 (42.4%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)	9 (64.3%)
	Severe	n (%)	2 (6.1%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	6 (18.2%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
	Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	10 (30.3%)	10 (30.3%)	8 (24.2%)	28 (84.8%)	7 (50.0%)	6 (42.9%)	5 (35.7%)	13 (92.9%)
Watery eyes	Low	n (%)	11 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	12 (36.4%)	7 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	8 (57.1%)
涙目	Moderate	n (%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	5 (15.2%)	9 (27.3%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	7 (50.0%)
	Severe	n (%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	3 (9.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)
	Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
	Any severity	n (%)	14 (42.4%)	3 (9.1%)	8 (24.2%)	25 (75.8%)	8 (57.1%)	2 (14.3%)	4 (28.6%)	12 (85.7%)
Headache	Low	n (%)	2 (6.1%)	1 (3.0%)	3 (9.1%)	6 (18.2%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)
頭痛	Moderate	n (%)	1 (3.0%)	3 (9.1%)	2 (6.1%)	6 (18.2%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	5 (35.7%)
	Severe	n (%)	0 (0.0%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
	Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	3 (9.1%)	8 (24.2%)	7 (21.2%)	18 (54.5%)	2 (14.3%)	5 (35.7%)	4 (28.6%)	10 (71.4%)
Other	Low	n (%)	6 (18.2%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	7 (21.2%)	4 (28.6%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
その他	Moderate	n (%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	Severe	n (%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	4 (12.1%)	5 (15.2%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)
	Missing	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	6 (18.2%)	3 (9.1%)	6 (18.2%)	15 (45.5%)	4 (28.6%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	9 (64.3%)

Abbreviations: AE = adverse event; EAP = Efficacy Analysis Population; MSAP = Main Safety Analysis Population; N = number of subjects

†Only applicable levels are presented. Levels for which there were no observations are not shown.

Notes: One patient may have had more than 1 AE during the hypoglycemic event. Proportions based on the total number of hypoglycemic events (N=33) or the total number of patients who had available hypoglycemic events (N=14).

In the table above, for the analyses on the right panel based on patients [MSAP/EAP (N=14)], 1 patient could have reported multiple hypoglycemic episodes and reported AEs with different severities. Therefore, the patient might appear more than once in the rows of "low, moderate, severe, or missing" severity. However, for the row of "any severity," a patient would only be counted once even if he/she has experienced multiple hypoglycemic events and has reported AEs with different severities. Therefore, numbers shown in the row of "any severity" may be different from the sum of the 4 rows above.

Source:

[redacted]

JSS Medical Resea ch: Table 14.3.1(a)

表 2.7.6.11-5　鼻のスコア質問票を用いて収集した症状の要約（MSAP－B001 試験）

Variable	Level †	Statistic	Total Hypoglycemic Events (N=33)	MSAP/EAP (N=14)
Hypoglycemic events and patients with at least one AE across all AE types	NA	n (%)	31 (93.9%)	14 (100%)
Runny nose　鼻水がでる	None	n (%)	14 (42.4%)	7 (50.0%)
	Mild	n (%)	8 (24.2%)	6 (42.9%)
	Moderate	n (%)	5 (15.2%)	3 (21.4%)
	Severe	n (%)	2 (6.1%)	1 (7.1%)
	Missing	n (%)	4 (12.1%)	1 (7.1%)
	Any severity	n (%)	15 (45.5%)	9 (64.3%)
Nasal congestion (nostrils plugged)　鼻づまり（鼻孔の詰まり）	None	n (%)	17 (51.5%)	10 (71.4%)
	Mild	n (%)	6 (18.2%)	5 (35.7%)
	Moderate	n (%)	3 (9.1%)	2 (14.3%)
	Severe	n (%)	2 (6.1%)	1 (7.1%)
	Missing	n (%)	5 (15.2%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	11 (33.3%)	7 (50.0%)
Nasal itching　鼻のかゆみ	None	n (%)	23 (69.7%)	10 (71.4%)
	Mild	n (%)	4 (12.1%)	4 (28.6%)
	Moderate	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Missing	n (%)	5 (15.2%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	5 (15.2%)	4 (28.6%)
Sneezing　くしゃみ	None	n (%)	18 (54.5%)	9 (64.3%)
	Mild	n (%)	7 (21.2%)	5 (35.7%)
	Moderate	n (%)	3 (9.1%)	2 (14.3%)
	Missing	n (%)	5 (15.2%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	10 (30.3%)	7 (50.0%)
Watery eyes　涙目	None	n (%)	7 (21.2%)	6 (42.9%)
	Mild	n (%)	17 (51.5%)	8 (57.1%)
	Moderate	n (%)	3 (9.1%)	2 (14.3%)
	Severe	n (%)	5 (15.2%)	3 (21.4%)
	Missing	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Any severity	n (%)	25 (75.8%)	11 (78.6%)
Itchy eyes　目のかゆみ	None	n (%)	25 (75.8%)	12 (85.7%)
	Mild	n (%)	5 (15.2%)	2 (14.3%)
	Moderate	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Severe	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Missing	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Any severity	n (%)	7 (21.2%)	3 (21.4%)

Variable	Level †	Statistic	Total Hypoglycemic Events (N=33)	MSAP/EAP (N=14)
Redness of eyes　目の赤み（充血）	None	n (%)	19 (57.6%)	10 (71.4%)
	Mild	n (%)	8 (24.2%)	3 (21.4%)
	Moderate	n (%)	2 (6.1%)	2 (14.3%)
	Severe	n (%)	3 (9.1%)	3 (21.4%)
	Missing	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Any severity	n (%)	13 (39.4%)	6 (42.9%)
Itching of ears　耳のかゆみ	None	n (%)	28 (84.8%)	13 (92.9%)
	Missing	n (%)	5 (15.2%)	2 (14.3%)
Itching of throat　喉のかゆみ	None	n (%)	26 (78.8%)	12 (85.7%)
	Mild	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Moderate	n (%)	1 (3.0%)	1 (7.1%)
	Missing	n (%)	5 (15.2%)	2 (14.3%)
	Any severity	n (%)	2 (6.1%)	1 (7.1%)
Total Score	NA	Valid n	33	
		Mean (SD)	4.0 (4.54)	
		Median	2.0	
		Minimum	0.0	
		Maximum	18.0	
		95%CI	(2.4 , 5.6)	
Suffered of (a) disease(s) causing similar symptoms while receiving Dry-Mist Nasal Glucagon	Yes	n (%)	4 (12.1%)	
	No	n (%)	29 (87.9%)	
If Yes, what was it?	Allergies	n (%)	4 (100%)	

Abbreviations: AE = adverse event; CI = confidence interval, MSAP = Main Safety Analysis Population, N = number of patients; NA = Not Applicable, SD = standard deviation

†Only applicable levels are presented. Levels for which there were no observations are not shown. Any severity represents mild, moderate, or severe.

Notes: One patient may have had more than 1 AE during the hypoglycemic event. Proportions based on the total number of hypoglycemic events (N=33) or the total number of patients who had available hypoglycemic events (N=14).

In the table above, for the analyses on the right panel based on patients [MSAP/EAP (N=14)], 1 patient could have reported multiple hypoglycemic episodes and reported AEs with different severities. Therefore, the patient might appear more than once in the rows of "low, moderate, severe, or missing" severity. However, for the row of "any severity," a patient would only be counted once even if he/she has experienced multiple hypoglycemic events and has reported AEs with different severities. Therefore, numbers shown in the row of "any severity" may be different from the sum of the 4 rows above.

Source:

[redacted]

JSS Medical Research: Table 14.3.2.1(a)

2.7.6.11.1.4.2　死亡及びその他重篤な有害事象

本試験中に死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

質問票による症状の報告があった 3 例が試験開始 3 ヵ月後に被験者の意思で試験を中止した。これら 3 例の被験者では、重症度が高度の鼻部不快感が報告され、試験中止の理由となったと考えられる。

2.7.6.11.2　結論

LY900018　3 mg 経鼻投与は、小児及び青年の 1 型糖尿病患者での低血糖の治療に用いられているグルカゴン注射剤の代替治療として有用である可能性が示された。

- LY900018 3 mg 投与後 30 分以内にすべて（33 件）の低血糖イベントで低血糖症状からの回復又は覚醒（意識の回復又は痙攣の消失）が認められた。
- 試験に参加した介護者のほとんどが、低血糖の治療に注射を用いるより経鼻投与の方が好ましいと回答した。
- 試験期間中、安全性に関する新たな所見は認められなかった。低血糖エピソードの質問票及び鼻のスコア質問票で収集した症状のうち、多くみられた症状は、鼻不快感、涙目、頭痛及び鼻汁（鼻水がでる）であった。
- LY900018 3 mg 投与後 15 分以内に血糖値（平均値）は 70 mg/dL 以上に上昇した。