

総合製品情報概要



低血糖時救急治療剤 / グルカゴン点鼻粉末

薬価基準収載

バクシミ 点鼻粉末剤
3mg

baqsimi® (glucagon) nasal powder 3mg

劇薬 / 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者[カテコールアミンの遊離を刺激して、急激な血圧の上昇を招くおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

▶ 目次

開発の経緯	3
製品特徴	4
製品情報 (ドラッグインフォメーション)	5
2. 禁忌	5
3. 組成・性状	5
4. 効能又は効果	5
5. 効能又は効果に関連する注意	5
6. 用法及び用量	5
8. 重要な基本的注意	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	5
10. 相互作用	6
11. 副作用	6
13. 過量投与	7
14. 適用上の注意	7
臨床成績	8
1. 国内第Ⅲ相2剤2期クロスオーバー試験: IGBJ試験	8
2. 外国第Ⅲ相部分的クロスオーバー試験: IGBB試験 (海外データ)	13
その他の試験	18
国内単一施設非盲検部分的クロスオーバー模擬投与試験: IGBK試験	18
薬物動態	23
1. 血中濃度	23
2. 代謝	26
薬効薬理	27
1. 作用機序	27
2. 臨床薬理試験	27
3. 非臨床薬理試験	28
安全性薬理試験及び毒性試験	29
1. 安全性薬理試験	29
2. 毒性試験	30
有効成分に関する理化学的知見	32
製剤学的事項	33
取扱い上の注意	33
包装	34
関連情報	34
主要文献	35
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	35

▶ 開発の経緯

グルカゴンは、1923年にMurlinらによって膵臓の抽出物から血糖上昇作用を有する物質として発見された、29個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンである。グルカゴンが肝臓のグルカゴン受容体を活性化することで、グリコーゲンの分解及び肝臓からのグルコースの放出が刺激され、血糖値が上昇する。

低血糖は、糖尿病治療中にみられる頻度の高い緊急事態で、血糖値が異常に低くなることで、自律神経症状さらには中枢神経症状を認め、低血糖状態に曝露された時間が長くなると障害を残す可能性がある¹⁾。重症低血糖は、回復に他者の援助を必要とする低血糖と定義され²⁾ 第三者による糖質又はグルカゴンの投与、あるいはその他の医療措置を必要とする低血糖症状である¹⁾。

重症低血糖に対する新たな治療選択肢を提供するためにバクスミー[®]点鼻粉末剤3mg（一般名：グルカゴン、以下、本剤）は開発された。本剤は、グルカゴン3mgを含有する粉末を点鼻容器に充填した経鼻投与用の製剤で、投与時に調製せず使用できる単回使用、使い捨ての製剤である。点鼻容器の先端を患者の鼻腔に挿入してピストンを押すと、グルカゴンを含有する粉末が鼻腔に放出され、鼻腔粘膜からグルカゴンが吸収される。

本剤の開発はA.M.G. Medical Inc.社によって海外で開始され、Locemia Solutions ULC社に引き継がれた後、2015年にイーライリリー・アンド・カンパニーに導入された。

本剤の臨床開発では、成人1型糖尿病、2型糖尿病及び小児1型糖尿病患者を対象とした複数の臨床試験を実施した。

国内第Ⅲ相2剤2期クロスオーバー試験（IGBJ試験）、外国第Ⅲ相部分的クロスオーバー試験（IGBB試験）（海外データ）において、インスリン誘導低血糖下での低血糖症状からの回復における有効性、及び安全性が確認された結果、2020年3月に「低血糖時の救急処置」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

▶ 製品特徴

1. 低血糖時の救急処置のための点鼻製剤

1回使い切りの点鼻のグルカゴン製剤であり、グルカゴン3mgを含み、低血糖時の救急処置に使用されます。(p.5)

2. 投与手順

黄色の容器から点鼻容器を出した後、点鼻容器を手に持ち、先端を鼻に入れ、注入ボタンを押す、というステップで投与可能です。(取扱説明書参照)

3. 携帯性

貯法は室温で、携帯可能なサイズです。(p.33)

[黄色の容器の長さ：約79mm、横(直径)：約31mm]

4. 有効性

国内第Ⅲ相2剤2期クロスオーバー試験(IGBJ試験)において、インスリン投与によって低下させた糖尿病患者の血糖値を回復させ、主要評価項目(検証的な解析項目)の治療成功^{注)}割合においてグルカゴン注射剤に対する非劣性が検証されました。(p.8)*

注) グルカゴン投与から30分以内に血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、血漿中グルコース濃度が70mg/dL以上に上昇、又は最低値(グルカゴン投与直後から10分以内の最も低い値)から20mg/dL以上上昇

※本剤の承認された効能又は効果は「低血糖時の救急処置」となります。

5. 安全性

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。主な副作用のうち、発現頻度10%以上の副作用として、悪心、嘔吐、頭痛、発現頻度1~10%未満の副作用として流涙増加、眼そう痒症、収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇、上気道刺激症状(鼻部不快感、鼻閉、鼻痛、鼻漏等)が報告されています。

電子添文の「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の安全性の結果をご参照ください。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

2024年6月改訂(第3版)の電子添文に基づく

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者〔カテコールアミンの遊離を刺激して、急激な血圧の上昇を招くおそれがある。〕
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バクスマー一点鼻粉末剤3mg
有効成分	1点鼻容器中グルカゴン3mg
添加剤	β -シクロデキストリン、ドデシルホスホコリン

3.2 製剤の性状

販売名	バクスマー一点鼻粉末剤3mg
性状	内容物は白色の粉末である。

4. 効能又は効果

低血糖時の救急処置

5. 効能又は効果に関連する注意

グルカゴンの血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、頻発する低血糖、一部糖原病、肝硬変等の場合、血糖上昇効果はほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない。[18.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、グルカゴンとして1回3mgを鼻腔内に投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 患者及びその看護者(家族等)が対処できるように、投与方法及び保管方法について十分指導すること。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させること。[14.1.1、14.1.2 参照]
- 8.2 低血糖を生じた患者に本剤を投与しても、意識レベルの低下等の低血糖症状が改善しない場合は、直ちに、ブドウ糖等を静脈内投与するなど適切な処置を行うこと。本剤の繰り返し投与によるグルコース濃度上昇作用の増大は認められていない⁵⁾ため、本剤又は他のグルカゴン製剤の追加投与は行わないこと。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい。[16.8.1、17.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与で意識レベルが一時回復しても、低血糖の再発や遷延により、めまい、ふらつき、意識障害を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 インスリノーマの患者

本剤投与後に低血糖症状が認められた場合はブドウ糖の経口投与又は静脈内投与を行うこと。本剤の投与により、一旦、血糖値が上昇した後、直接又は間接的(血糖上昇に対する反応性)に過度なインスリン分泌を促し低血糖を起こすおそれがある。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。グルカゴンはヒト胎盤を通過しないことが報告されている^{5,2)}。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。グルカゴンがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。グルカゴンはペプチドであり、未変化体のまま消化管から吸収されることはない。したがって、授乳により乳児がグルカゴンを経口摂取したとしても影響が生じる可能性は低いと考えられる。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験及び4歳未満の小児等を対象とした国内外臨床試験は実施していない。[17.1.2 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 ピソプロロールフマル酸塩 カルベジロール アテノロール等 [13.2 参照]	脈拍数の一時的な増加及び血圧の一時的な上昇が起こることがある。	β遮断剤の薬理作用が、グルカゴンのカテコールアミン分泌刺激に伴う臨床症状発現に影響する可能性がある。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強することがある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

過量に投与された場合は、悪心、嘔吐、消化管運動抑制、血圧上昇、脈拍数増加及び血清カリウム低下が起こる可能性がある。

13.2 処置

急激な血圧上昇が認められた場合は、適切な血圧降下処置を行うこと。ただし、 β 遮断剤の投与は避けること。[10.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者又は看護者（家族等）に添付の取扱説明書にしたがって、使用方法を指導すること。[8.1 参照]

14.1.2 本剤は防湿のため黄色の容器に包装されているので、投与直前に包装用フィルムを開封すること。
[8.1 参照]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用すること。

14.2.2 本剤は1回使用の製剤であり、使用後は容器と噴霧器を廃棄すること。

§1) 社内資料：成人1型及び2型糖尿病患者を対象とした外国第1相試験

§2) Moore WM, et al.: Clin. Sci. Mol. Med. 1974; 46 (1) : 125-129

▶ 臨床成績

1. 国内第Ⅲ相2剤2期クロスオーバー試験:IGBJ試験³⁾

承認時評価資料

³⁾ Matsuhisa M, et al.: Diabetes Obes Metab., 22, 1167-1175 (2020) (承認時評価資料)
[利益相反:本研究はイーライリリー社の支援により行われた。本論文の著者のうち4名はイーライリリー社の社員である。著者にはイーライリリー社より講演料を受領している者が含まれる。]

試験概要

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、バクスマー®3mg経鼻投与のグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与に対する非劣性を検証する。

対象: 成人糖尿病患者72例(1型糖尿病患者33例及び2型糖尿病患者39例)

試験デザイン: 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



投与方法: 空腹時にインスリンを投与し、血漿中グルコース濃度が60mg/dL未満に低下した5分後にバクスマー®3mg(経鼻)又はグルカゴン注射剤1mg(筋肉内)をクロスオーバー法により単回投与した。

主要評価項目: 治療成功割合(検証的な解析項目)

副次評価項目: グルコース上昇基準の達成割合、治療成功を達成するまでの時間、薬力学特性、安全性

解析計画: 主要評価項目は、2回の投与期を完了し、主要評価項目の結果が評価可能であった患者を解析対象集団として投与群間を比較した。以下に該当する場合、主要評価項目は評価不能と判断した。
・1回以上の投与期で、血漿中グルコース濃度の最低値が70mg/dL以上であった患者
・グルカゴン投与前又は投与後10分以内に、血漿中グルコース濃度を上昇させるための追加の処置を受けた患者

2回の投与期の主要評価項目の結果(1=治療成功、0=治療成功が観察されない)による対応する差の一標本平均から両側95%信頼区間を算出した。バクスマー®3mg群とグルカゴン注射剤1mg群の治療成功割合の群間差(グルカゴン注射剤1mg群-バクスマー®3mg群)の両側95%信頼区間の上限が非劣性マージン10%を下回る場合、バクスマー®3mg群はグルカゴン注射剤1mg群に対して非劣性であると判断した。バクスマー®3mg群とグルカゴン注射剤1mg群ともに治療成功割合が100%であった場合、連続補正を用いたWald法で投与群間差の信頼区間も算出した。また、有効性解析対象集団のうち、事前に解析計画で定めた両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が50mg/dL未満であった患者を対象としたサブグループ解析を実施した。

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群間の比較には、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。

薬力学は、評価可能な薬力学データを有する被験者を薬力学解析対象集団として、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薬物動態パラメータを算出した。

安全性は、1回以上の治験薬投与を受けた72例を解析対象として、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)は、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。

判定基準: 本試験における「治療成功」とは、血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、グルカゴン投与から30分以内に(i)又は(ii)のグルコース上昇基準を達成した場合と定義した。

(i) 血漿中グルコース濃度が70mg/dL以上に上昇

(ii) 血漿中グルコース濃度が最低値(グルカゴン投与直後から10分以内の最も低い値)から20mg/dL以上上昇

本剤の承認された効能又は効果は「低血糖時の救急処置」となります。

患者背景

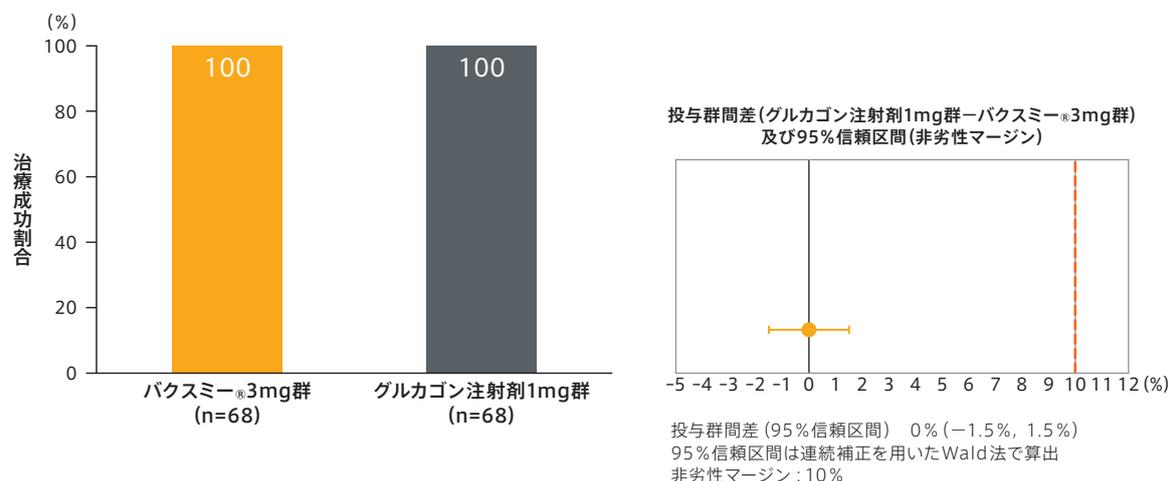
		全体 (n=72)	1型糖尿病 (n=33)	2型糖尿病 (n=39)
年齢(歳) ^a		50.2(13.0)	41.7(11.6)	57.5(9.2)
男性(例数、%)		50(69.4)	20(60.6)	30(76.9)
女性(例数、%)		22(30.6)	13(39.4)	9(23.1)
体重(kg) ^a		67.04(10.64)	61.56(7.56)	71.68(10.74)
BMI(kg/m ²) ^a		24.05(3.19)	22.30(2.24)	25.53(3.14)
糖尿病罹病期間(年) ^a		14.6(9.9)	13.3(10.5)	15.7(9.4)
ベースラインHbA1c(%) ^a		7.93(0.97)	7.70(0.97)	8.13(0.94)
ベースライン Clarke Hypoglycemia Awareness status (例数、%)	低血糖の認識が低下	3(4.2)	3(9.1)	0(0.0)
	中等症	21(29.2)	9(27.3)	12(30.8)
	低血糖の認識あり	48(66.7)	21(63.6)	27(69.2)

a 平均値(標準偏差)

主要評価項目: 治療成功割合(検証的解析結果)

治療成功^{注1)}割合は、バクスミー[®]3mg群及びグルカゴン注射剤1mg群ともに100%であった。治療成功割合の投与群間差の両側95%信頼区間は0%(-1.5%, 1.5%)と、95%信頼区間の上限値が非劣性マージンの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バクスミー[®]3mg群のグルカゴン注射剤1mg群に対する非劣性が検証された(連続補正を用いたWald法)。

◆ 治療成功割合(有効性解析対象集団)

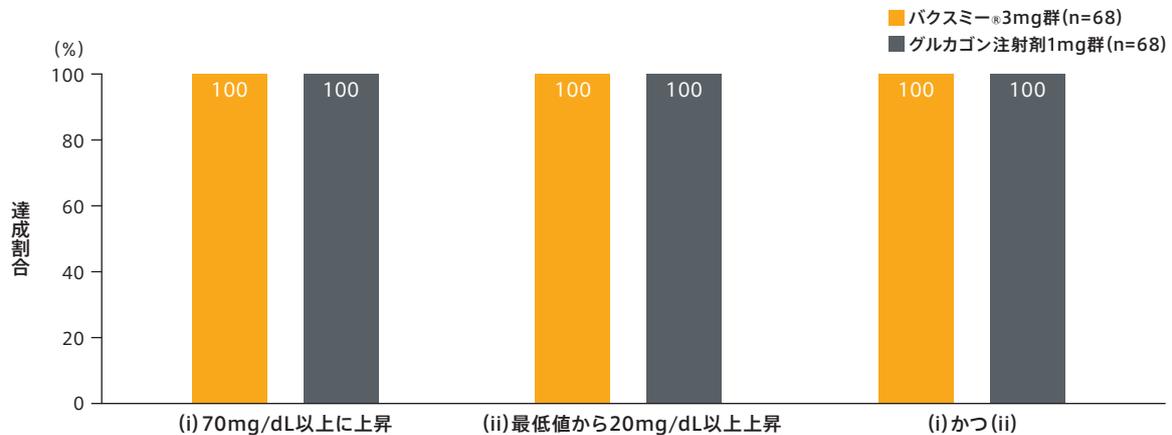


注1) 血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、グルカゴン投与から30分以内に、(i)血漿中グルコース濃度が70mg/dL以上に上昇又は(ii)血漿中グルコース濃度が最低値(グルカゴン投与直後から10分以内の最も低い値)から20mg/dL以上上昇した場合

副次評価項目：グルコース上昇基準の達成割合

グルコース上昇基準の達成割合は、バクスマー®3mg群及びグルカゴン注射剤1mg群ともに、すべて100%であった。

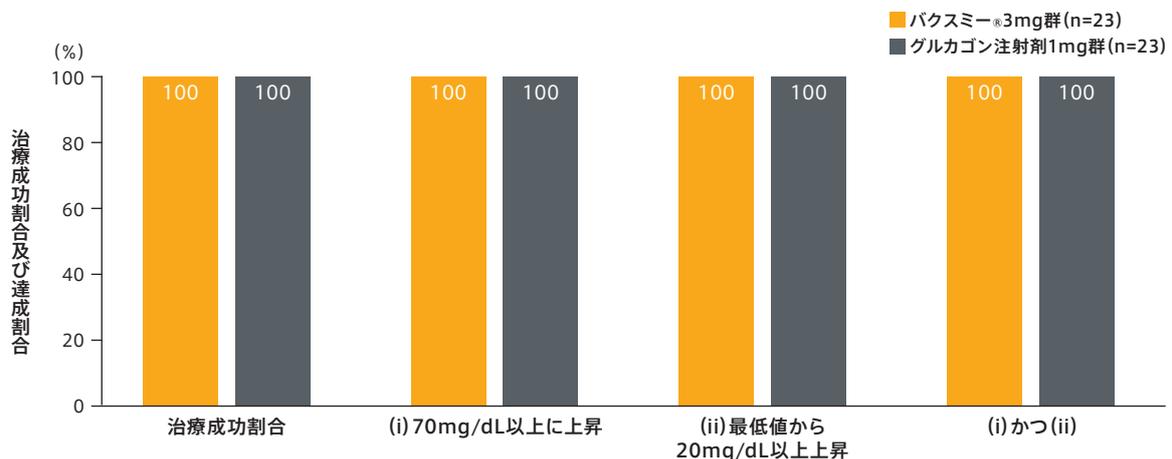
◆ グルカゴン投与から30分以内のグルコース上昇基準の達成割合 (有効性解析対象集団)



サブグループ解析：治療成功割合及びグルコース上昇基準の達成割合 (血漿中グルコース濃度の最低値が50mg/dL未満の患者)

両投与期の血漿中グルコース濃度の最低値が50mg/dL未満であった患者における治療成功割合及びグルコース上昇基準の達成割合は、バクスマー®3mg群〔最低値(平均値)41.7mg/dL〕及びグルカゴン注射剤1mg群〔最低値(平均値)42.6mg/dL〕ともに、すべて100%であった。

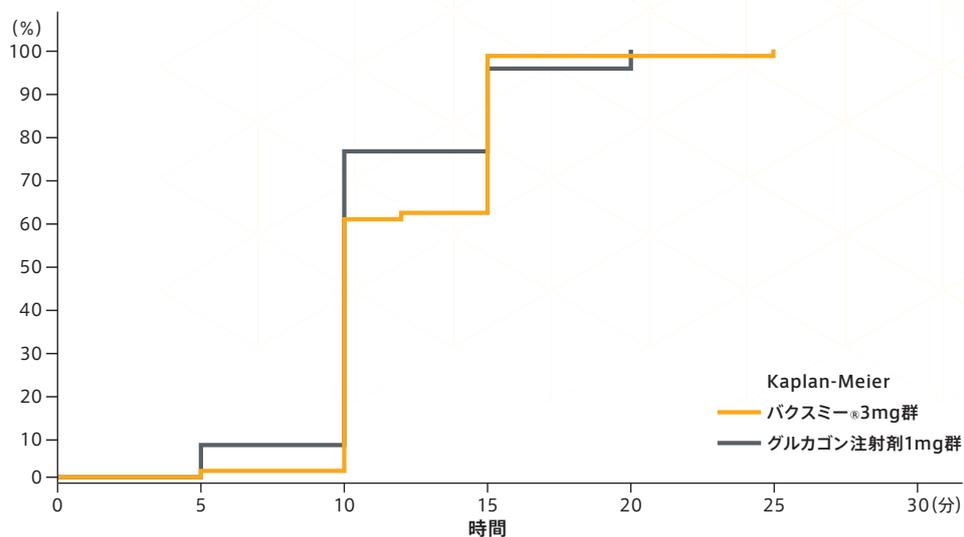
◆ グルカゴン投与から30分以内の治療成功割合及びグルコース上昇基準の達成割合 (血漿中グルコース濃度の最低値が50mg/dL未満の患者、有効性解析対象集団)



副次評価項目：治療成功を達成するまでの時間

バクスマー[®]3mg群及びグルカゴン注射剤1mg群ともに、すべての患者が投与後25分以内に治療成功に達した。治療成功を達成するまでの時間(平均値)は、バクスマー[®]3mg群12.0分、グルカゴン注射剤1mg群11.0分であり、統計学的な有意差が認められた(p=0.005、名目上のp値、Cox比例ハザードモデル)。

◆ 投与完了から治療成功を達成するまでの時間(有効性解析対象集団)



治療成功の累積達成例数: 未達成例数

グルカゴン注射剤1mg群 0:68 5:63 52:16 65:3 68:0

バクスマー[®]3mg群 0:68 1:67 41:27 67:1 67:1 68:0

名目上のp=0.005

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

各患者が治療成功の基準(血漿中グルコース濃度が70mg/dL以上に上昇、又は最低値から20mg/dL以上上昇)を達成した最初の時点を、治療成功を達成するまでの時間の解析に用いた。グルカゴン投与後10分以内、かつ治療成功の基準を達成する前に、血漿中グルコース濃度を上昇させるための追加の介入処置を受けた患者は、打ち切り例(治療成功が観察されない)とした。

副次評価項目: 安全性

副作用はバクスミー®3mg群では16.9% (12/71例)、グルカゴン注射剤1mg群では12.9% (9/70例) に発現した。バクスミー®3mg群で2例以上発現した主な副作用を下記の表に示す。

◆バクスミー®3mg群で2例以上発現した主な副作用

	バクスミー®3mg群(n=71)	グルカゴン注射剤1mg群(n=70)
鼻痛	6(8.5)	0(0.0)
悪心	4(5.6)	8(11.4)
血圧上昇	4(5.6)	0(0.0)
嘔吐	2(2.8)	3(4.3)
耳痛	2(2.8)	0(0.0)

例数 (%)

重篤な有害事象として、1例に入院を必要とする頭位回転性めまいが認められたが、フォローアップ期間に発生したもので治験薬及び試験手順との因果関係はないと判断された。本試験において死亡例及び試験中止に至った副作用は報告されなかった。

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患者の割合

鼻及び鼻以外のスコア質問票を用い、鼻及び鼻以外の症状の重症度がベースラインよりも悪化した患者の割合を調査した。バクスミー®3mg投与後に10%以上の患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。

	バクスミー®3mg群 (n=71)	グルカゴン注射剤 1mg群 (n=70)	バクスミー®3mg群 (n=71)	グルカゴン注射剤 1mg群 (n=70)
	投与後120分までのいずれかの時点		投与後120分時点	
鼻水がでる	5(7.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
鼻づまり(鼻孔の詰まり)	8(11.3)	2(2.9)	3(4.2)	1(1.4)
鼻のかゆみ	3(4.2)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
くしゃみ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
涙目	15(21.1)	1(1.4)	4(5.6)	0(0.0)
目のかゆみ	1(1.4)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
目の赤み(充血)	3(4.2)	1(1.4)	2(2.8)	0(0.0)
耳のかゆみ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喉のかゆみ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数 (%)

本剤は国内外の第Ⅲ相試験の成績に基づいて承認されました。このため、一部国内の承認用法及び用量と異なる成績が含まれています。

2. 外国第Ⅲ相部分的クロスオーバー試験:IGBB試験 (海外データ)^{4,5)}

承認時評価資料

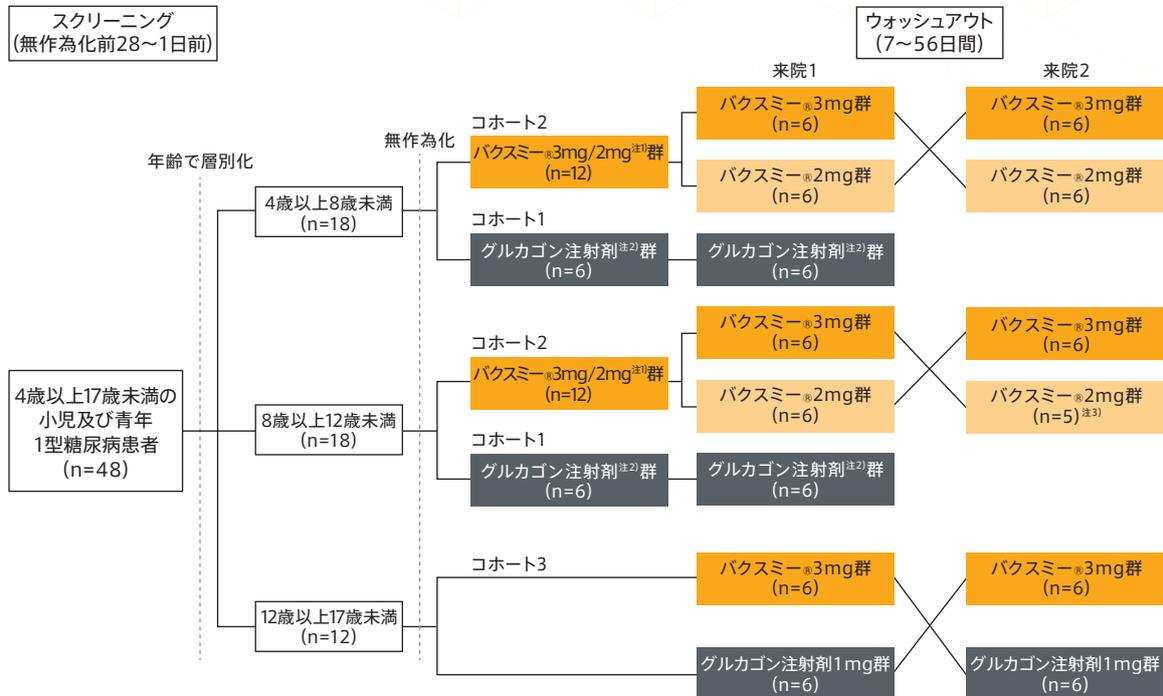
4) 社内資料: 小児1型糖尿病患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 (IGBB試験) (承認時評価資料)
5) Sherr JL, et al.: Diabetes Care., 39 (4), 555-562 (2016) [利益相反: 本試験はイーライリリー社の支援により行われた。]

試験概要

目的: 小児及び青年1型糖尿病患者にバクスキー®3mgを経鼻投与したときの安全性を検討し、薬物動態、薬力学をグルカゴン注射剤筋肉内投与時と比較する。

対象: 4歳以上17歳未満の小児及び青年1型糖尿病患者48例

試験デザイン: 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



注1) クロスオーバー法でバクスキー®2mg及び3mgを単回経鼻投与

注2) 体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mgを単回筋肉内投与

注3) 1例が来院2の前に試験を中止した

投与方法: 4歳以上12歳未満の患者を、4歳以上8歳未満と8歳以上12歳未満に層別したうえでコホート1又はコホート2に1:2の比で無作為化した。コホート1の患者には、グルカゴン注射剤を体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mgを単回筋肉内投与し、コホート2の患者には、クロスオーバー法でバクスキー®2mg及び3mgを単回経鼻投与した。

12歳以上17歳未満の患者は、コホート3にてクロスオーバー法でグルカゴン注射剤1mg (筋肉内)及びバクスキー®3mg (経鼻)を単回投与した。コホート2及びコホート3の各投与の間は7日間以上空けた。

バクスキー®2mg、3mg及びグルカゴン注射剤は、空腹時にインスリンを投与した後、血漿中グルコース濃度が80mg/dL未満に低下した5分後に単回投与した。

バクスキー点鼻粉末末剤3mgの承認された用法及び用量

通常、グルカゴンとして1回3mgを鼻腔内に投与する。

バクスキー点鼻粉末末剤3mgの特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験及び4歳未満の小児等を対象とした国内外臨床試験は実施していない。[17.1.2 参照]

グルカゴン注射剤の承認された用法及び用量 (低血糖時の救急処置)

通常、グルカゴン (遺伝子組換え)として1mgを1mLの注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。

臨床成績

主要評価項目：治療反応^{注4)}を達成した患者の割合

注4) 血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、血漿中グルコース濃度が最低値(グルカゴン投与直後から10分以内の最も低い値)から20分以内に25mg/dL以上上昇した場合

副次評価項目：安全性、薬物動態、薬力学(血漿中グルコース濃度の推移)等

有効性評価項目：治療反応を達成するまでの時間

解析計画：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例を薬力学及び有効性の解析対象とした。有効性評価項目は、各年齢層(4歳以上8歳未満、8歳以上12歳未満、12歳以上17歳未満)の投与ごとの治療反応の達成割合を算出し、各年齢層の投与ごとの血漿中グルコース濃度が最低値から20分以内に25mg/dL以上上昇するまでの時間をそれぞれ要約した。薬力学評価項目は、血漿中グルコース濃度ノンコンパートメント法でグルコースの薬力学パラメータを算出した。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て、有害事象の発現例数及び割合を要約した。

患者背景

	4歳以上8歳未満		8歳以上12歳未満		12歳以上17歳未満
	コホート1 (n=6)	コホート2 (n=12)	コホート1 (n=6)	コホート2 (n=12)	コホート3 (n=12)
年齢(歳)	6.1(1.6)	6.7(1.0)	11.1(1.0)	11.1(0.6)	14.6(1.6)
男児(例数、%)	6(100.0)	9(75.0)	3(50.0)	7(58.3)	7(58.3)
女児(例数、%)	0	3(25.0)	3(50.0)	5(41.7)	5(41.7)
体重(kg)	24.4(5.0)	25.4(4.9)	50.3(11.0)	39.7(5.4)	60.9(13.3)
BMI(kg/m ²)	16.8(1.4)	17.2(1.4)	22.0(4.9)	18.5(2.1)	21.6(2.7)

平均値(標準偏差)(男児及び女児以外)

主要評価項目：治療反応を達成した患者の割合

治療反応を達成した患者について、年齢別に治療反応^{注5)}を調査した。4歳以上8歳未満の群では、バクスマー[®]2mg群は11例中11例、バクスマー[®]3mg群は12例中12例、グルカゴン注射剤^{注6)}群は6例中6例、8歳以上12歳未満の群では、バクスマー[®]2mg群は11例中11例、バクスマー[®]3mg群は12例中12例、グルカゴン注射剤1mg群は6例中6例、12歳以上17歳未満の群では、バクスマー[®]3mg群は12例中12例、グルカゴン注射剤1mg群は12例中12例であった(有効性解析対象集団)。

注5) 血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、血漿中グルコース濃度が最低値(グルカゴン投与直後から10分以内の最も低い値)から20分以内に25mg/dL以上上昇した場合

注6) 体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mgを単回筋肉内投与

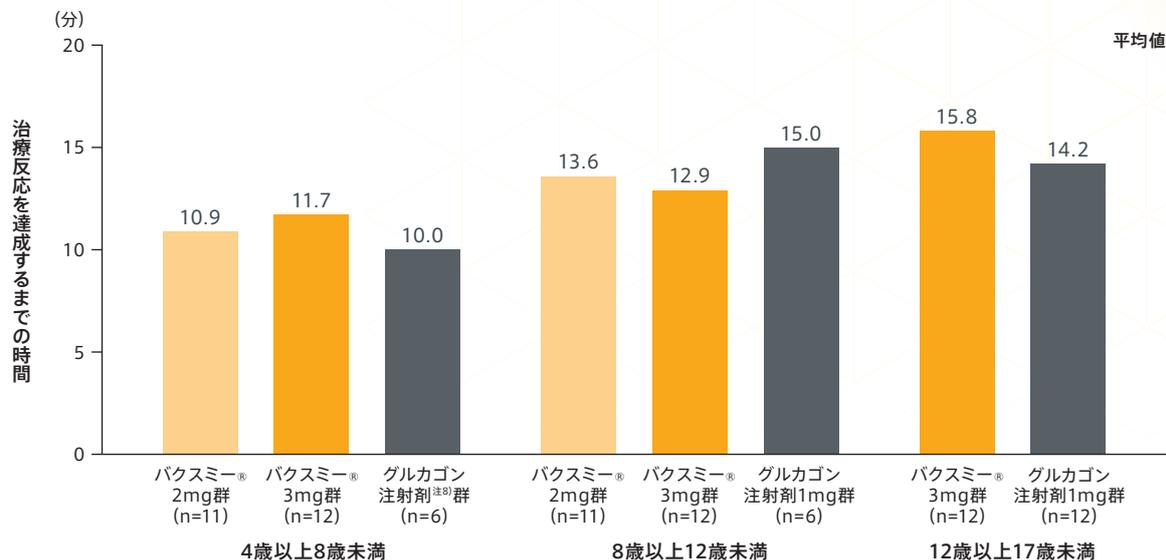
バクスマー点鼻粉末剤3mgの承認された用法及び用量
通常、グルカゴンとして1回3mgを鼻腔内に投与する。

グルカゴン注射剤の承認された用法及び用量(低血糖時の救急処置)
通常、グルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。

有効性評価項目：治療反応を達成するまでの時間

治療反応^{注7)}を達成するまでの時間は、すべての年齢層コホートにおいてバクスマー®2mg群、バクスマー®3mg群及びグルカゴン注射剤群ともにグルカゴン投与後20分以内であった。

◆ 治療反応を達成するまでの時間 (有効性解析対象集団)



注7) 血漿中グルコース濃度を上昇させる他の処置を受けることなく、血漿中グルコース濃度が最低値(グルカゴン投与直後から10分以内の最も低い値)から20分以内に25mg/dL以上上昇した場合

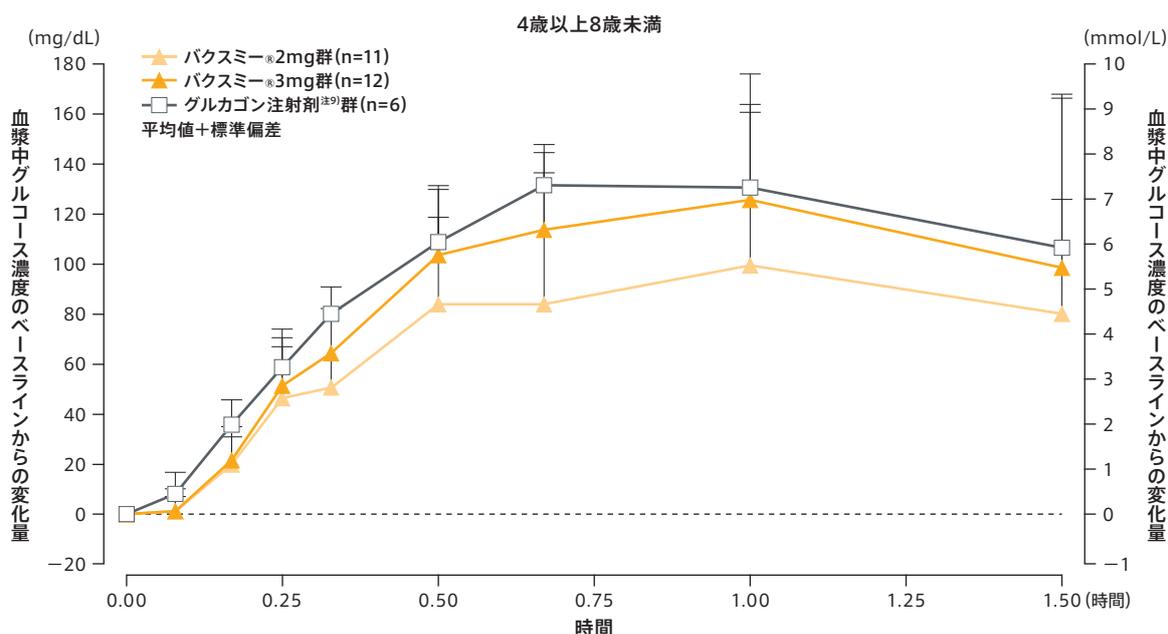
注8) 体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mgを単回筋肉内投与

副次評価項目：薬力学 (血漿中グルコース濃度の推移)

各年齢層コホートにおけるバクスマー®2mg群^{*}、バクスマー®3mg群、及びグルカゴン注射剤群の血漿中グルコース濃度の推移は以下のとおりであった。

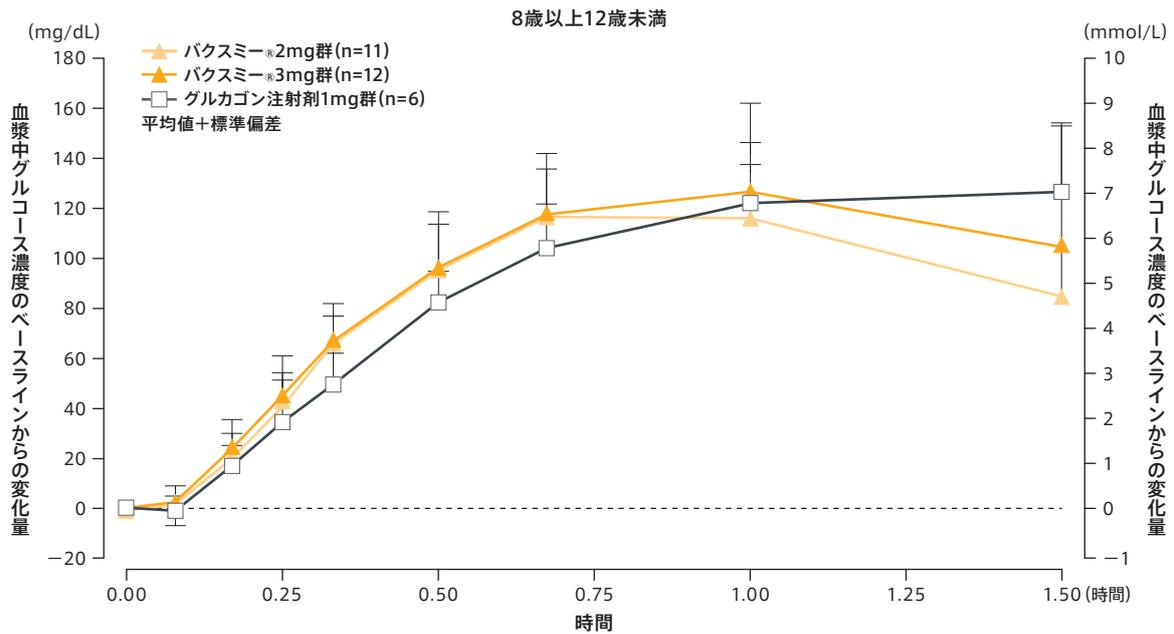
^{*}12歳以上17歳未満にはバクスマー®2mg群が投与されていない

◆ ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルコース濃度の推移 (有効性解析対象集団) (海外データ)

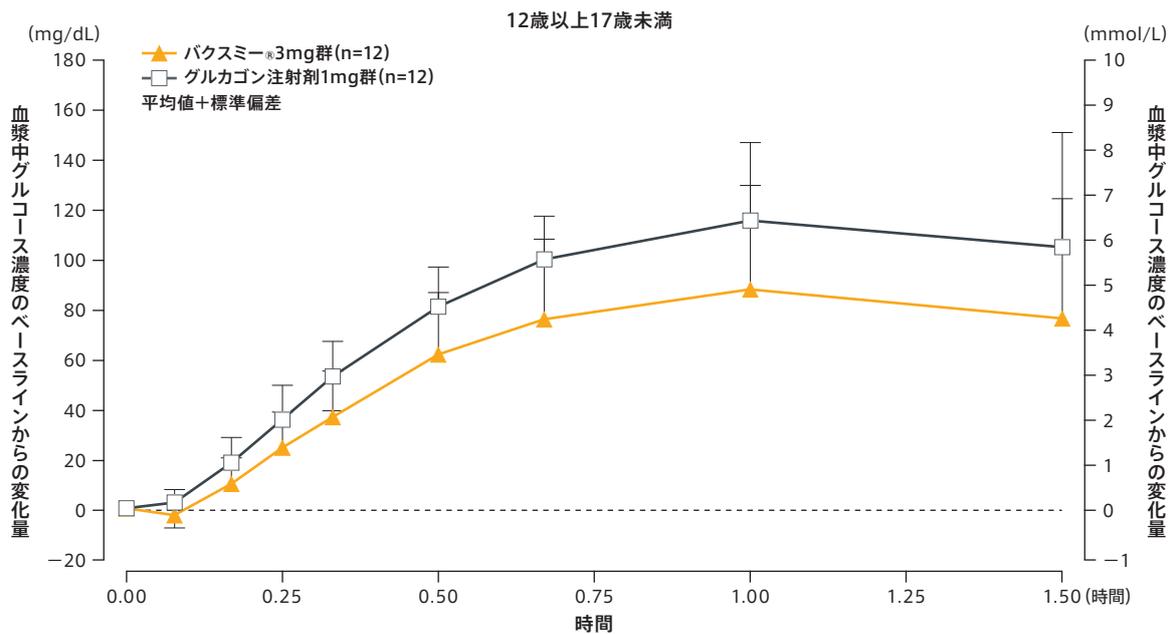


注9) 体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mgを単回筋肉内投与

◆ ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルコース濃度の推移 (有効性解析対象集団) (海外データ)



◆ ベースラインからの変化量に基づく血漿中グルコース濃度の推移 (有効性解析対象集団) (海外データ)



バクスミー点鼻粉末剤3mgの承認された用法及び用量
 通常、グルカゴンとして1回3mgを鼻腔内に投与する。

グルカゴン注射剤の承認された用法及び用量 (低血糖時の救急処置)
 通常、グルカゴン (遺伝子組換え) として1mgを1mLの注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。

◆ 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/グルコースの薬力学的パラメータ

	治験薬 (解析対象例数)	グルカゴンの薬物動態パラメータ			グルコースの薬力学的パラメータ		
		C _{max} ^a (pg/mL)	AUC(0-t _{last}) ^a (pg·hr/mL)	T _{max} ^b (hr)	BG _{max} ^a (mg/dL)	ΔBG _{max} ^a (mg/dL)	TBG _{max} ^b (hr)
4歳以上 8歳未満	バクスマー® 2mg群 (11)	3460 [51]	1740 [56]	0.25 (0.17, 0.33)	188 [27]	118 [39]	0.67 (0.33, 1.00)
	バクスマー® 3mg群 (12)	3960 [62]	2470 [58]	0.29 (0.17, 1.00)	207 [21]	138 [31]	1.00 (0.50, 1.50)
	グルカゴン 注射剤群 (6) ^c	6290 [33]	4080 [51]	0.29 (0.08, 0.50)	210 [13]	138 [19]	1.00 (0.67, 1.50)
8歳以上 12歳未満	バクスマー® 2mg群 (11)	2780 [35]	1510 [36]	0.25 (0.17, 0.33)	201 [14]	125 [19]	1.00 (0.67, 1.50)
	バクスマー® 3mg群 (12)	5660 [37]	2940 [35]	0.25 (0.17, 0.50)	206 [16]	133 [23]	1.00 (0.50, 1.50)
	グルカゴン 注射剤1mg群 (6)	4740 [65]	3640 [57]	0.29 (0.08, 0.50)	205 [12]	131 [17]	1.50 (1.00, 1.50)
12歳以上 17歳未満	バクスマー® 3mg群 (12)	3100 [74]	2000 [66]	0.33 (0.25, 0.50)	178 [15]	102 [25]	1.00 (0.50, 1.50)
	グルカゴン 注射剤1mg群 (12)	4280 [88]	3110 [92]	0.29 (0.08, 0.50)	194 [17]	123 [24]	1.00 (0.67, 1.50)

a 平均値 [変動係数%]

b 中央値 (範囲)

c 4歳以上8歳未満のコホートでは、グルカゴン注射剤投与の用量を体重に応じて調整した。体重25kg未満であった2例が0.5mg、体重25kg以上であった4例が1mgの投与を受けた

副次評価項目: 安全性

副作用はバクスマー®2mg群では47.8% (11/23例)、バクスマー®3mg群では50.0% (18/36例)、グルカゴン注射剤0.5mg群では2例中1例、グルカゴン注射剤1mg群では72.7% (16/22例) に発現した。バクスマー®3mg群で5%以上発現した主な副作用を下記の表に示す。

◆ バクスマー®3mg群で発現した主な副作用 (発現率: 5%以上)

	バクスマー®2mg群 (n=23)	バクスマー®3mg ^{注10)} 群 (n=36)	グルカゴン注射剤 0.5mg群(n=2)	グルカゴン注射剤 1mg群(n=22)
嘔吐	4(17.4)	11(30.6)	0(0.0)	9(40.9)
頭痛	4(17.4)	8(22.2)	0(0.0)	2(9.1)
悪心	5(21.7)	6(16.7)	1(50.0)	7(31.8)
鼻部不快感	0(0.0)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)

例数 (%)

注10) 12歳以上17歳未満の1例は、デバイスの故障が原因で3mgを2回投与した

重篤な有害事象として、グルカゴン注射剤1mg群の1例 (4歳以上8歳未満) に低血糖を認めたが、治験薬との因果関係はないと判断された。試験中止に至った副作用として、バクスマー®3mg群の1例 (8歳以上12歳未満) に頭痛及び悪心を認めた。

本試験において死亡例は報告されなかった。

▶ その他の試験

国内単一施設非盲検部分的クロスオーバー模擬投与試験:IGBK試験⁶⁾

6) Aranishi T, et al.: Diabetes Ther., 11 (1), 197-211 (2020) [利益相反:本試験はイーライリリー社の支援により行われた。本論文の著者のうち4名はイーライリリー社の社員である。著者にはイーライリリー社より講演料を受領している者が含まれる。]

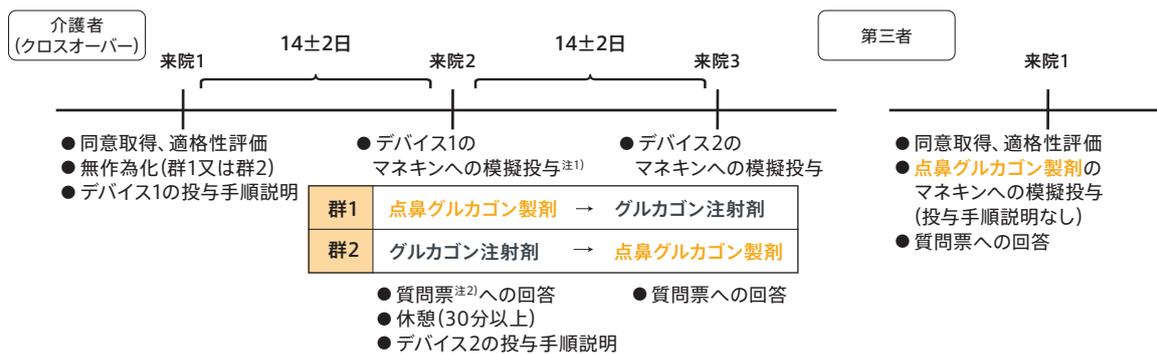
試験概要

目的:点鼻グルカゴン製剤及びグルカゴン注射剤をマネキンに模擬投与し、迅速性、正確性及び使用者の使用満足度を比較する。

対象:介護者20例(1型糖尿病患者の介護者10例及び2型糖尿病患者の介護者10例)、糖尿病患者を介護する立場にない第三者20例

主な組入れ基準:[介護者]1型又は2型糖尿病と診断された患者の2親等以内の同居家族
[第三者]同居家族が1型又は2型糖尿病と診断されていない者
[共通]20歳以上の男女で糖尿病の診断を受けていない者、グルカゴンの投与経験がない者、かつ模擬投与を容易にする専門的な投与手順説明や教育を受けていない者

試験デザイン:単一施設、非盲検、部分的クロスオーバー、模擬投与試験



注1) 模擬投与は成人看護実習用マネキン(重症低血糖を発症し、意識のない糖尿病患者を模したもの)に対し行われた。

注2) マネキンへの模擬投与を行った介護者及び第三者のデバイスに対する使用満足度及び使用感(使用感の調査は介護者のみ)。

試験手順:[介護者]初回来院時に同意取得及び適格性評価を実施し、適格とみなされた者を2回来院時に点鼻グルカゴン製剤、3回来院時にグルカゴン注射剤を模擬投与する群(群1)又は2回来院時にグルカゴン注射剤、3回来院時に点鼻グルカゴン製剤を模擬投与する群(群2)に1:1の比で無作為に割付けた。

初回来院時に、2回来院時に行うデバイス(デバイス1:点鼻グルカゴン製剤又はグルカゴン注射剤)を用いたグルカゴンの投与方法や投与の必須手順について医療従事者から実演を交えた説明を受けた(ただし、被験者自身は実演を行わなかった)。投与手順説明では時間制限を設けず、投与手順を完全に理解するまで質問することを認められたが、投与開始前及び投与中に投与方法やデバイスの使い方に関して質問などをすることは認められなかった。

約2週間(14±2日)後の2回来院時にデバイス1のマネキンへの模擬投与を行い、3回来院時に投与するデバイス(デバイス2:グルカゴン注射剤又は点鼻グルカゴン製剤)について投与手順説明を受けた。

約2週間(14±2日)後の3回来院時にデバイス2のマネキンへの模擬投与を行った。

[第三者]初回来院時に同意取得及び適格性評価を実施し、適格とみなされた者は点鼻グルカゴン製剤の使い方について事前の投与手順説明なしに模擬投与を行った。模擬投与前に低血糖患者に対するグルカゴンの治療効果及び試験の設定状況についてのみ説明を受けた。

[共通] マネキンへの模擬投与において、被験者(介護者及び第三者)が投与の必須手順を正確に行えたかどうか、並びに被験者が行った各投与の投与量、投与完遂に要した時間を評価した。被験者は模擬投与を行った後、使用したデバイスの使用満足度及び使用感(介護者のみ)についてアンケートに回答した。

主要評価項目: マネキンへの模擬投与が「成功」した介護者の割合(検証的な解析項目)

副次評価項目: 介護者によるマネキンへの模擬投与の完遂(「成功」又は「部分的成功」)に要した時間(実測値)^{注3)}

注3) 投与開始の合図から点鼻デバイス又は注射針をマネキンから抜くまでの時間とし、投与開始の合図から15分以上経過した場合や介護者が投与を中止した場合は投与未完遂とした。

その他の副次評価項目: マネキンへの模擬投与が「成功」した第三者の割合、第三者によるマネキンへの模擬投与の「成功」に要した時間

探索的評価項目: マネキンへの模擬投与を行った介護者及び第三者のデバイスに対する使用満足度及び使用感 等

解析計画: 主要評価項目において点鼻グルカゴン製剤の優越性が検証された場合のみ副次評価項目の解析を行い、Gatekeeper strategyを用いて多重性を調整した。

マネキンへの模擬投与が「成功」した介護者の割合はMcNemar検定(正確法)、マネキンへの模擬投与の完遂(「成功」又は「部分的成功」)に要した時間はWilcoxon符号付順位検定を用いて、点鼻グルカゴン製剤とグルカゴン注射剤の比較を行った。

マネキンへの模擬投与が「成功」又は「部分的成功」した介護者の割合の欠測値は「判定不能」として補完した。

判定基準: [マネキンへの模擬投与の完遂度]は「必須手順^{注4)}の完了状況^{注5)}」と「グルカゴン投与量^{注6)}」の2軸評価で判定した。

- ・成功: 「すべての必須手順を正確に完了」かつ「十分量のグルカゴン(点鼻グルカゴン製剤は100%、グルカゴン注射剤は90%以上)を投与」
- ・部分的成功: 「すべての必須手順を正確に完了」かつ「グルカゴン注射剤を0~90%投与」
- ・失敗: 「すべての必須手順の正確な完了が未達」、かつ/又は「グルカゴンの投与が未達(点鼻グルカゴン製剤、又はグルカゴン注射剤: 0%)」

◆ 模擬投与の完遂度(「成功」又は「部分的成功」)の判定

		グルカゴン投与量				
		点鼻(%)		筋注(%)		
		0	100	0	0~90	≥90
必須手順の完了状況	完了	失敗	成功	失敗	部分的成功	成功
	未完了	失敗	失敗	失敗	失敗	失敗

注4) 点鼻グルカゴン製剤とグルカゴン注射剤の必須手順は下記の通りである。

点鼻グルカゴン製剤	グルカゴン注射剤
① マネキンの鼻孔にデバイスの先端を正しく挿入する ② 鼻孔に挿入した状態でプランジャーを押す	① バイアルから溶解液を注射器に吸入する ② 薬剤入りのバイアルに溶解液を注入する ③ 溶解するためバイアルを振る ④ 溶解した薬剤を注射器に吸入する ⑤ マネキンにグルカゴンを注射する

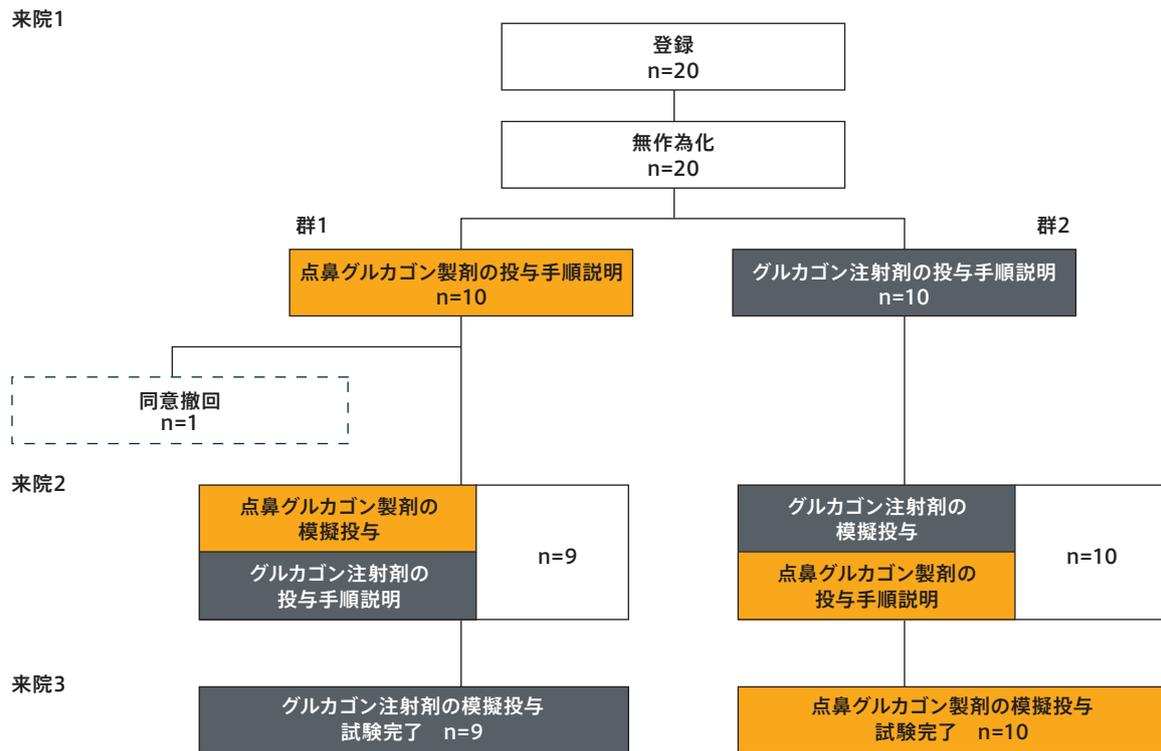
注5) 3名の評価者が各必須手順を3方向(介護者の前、右、左側)から観察し、各々「完了」「未完了」「判定不能」で評価した。「完了」の評価者数が「未完了」の評価者数を上回った場合は「完了」、「未完了」の評価者数が「完了」の評価者数を上回った場合は「未完了」、いずれにも該当しない場合は「判定不能」とした。すべての必須手順が「完了」であった場合は「すべての必須手順を正確に完了」、1つでも「未完了」があった場合は「すべての必須手順の正確な完了が未達」とした。

注6) 点鼻グルカゴン製剤はプランジャーの緑線が見えなくなるまで押し切られている場合に十分量(投与量100%)とした。グルカゴン注射剤はマネキンへの模擬投与前後のバイアル及び注射器の総重量の差から算出した。

第三者の試験成績は現状医師法で第三者による投与が認められていないため、試験結果からは削除した。
本試験でグルカゴン注射剤に関する情報は試験結果から削除した。

その他の試験

被験者(介護者)の内訳



被験者背景

	群1 ^a (n=10)	群2 ^b (n=10)	全体 (n=20)
性別、例数(%)			
女性	8(80.0)	8(80.0)	16(80.0)
男性	2(20.0)	2(20.0)	4(20.0)
年齢(歳)			
平均値(標準偏差)	49.5(9.91)	47.3(14.94)	48.4(12.39)
中央値(最小値, 最大値)	50.0(34, 66)	52.0(23, 64)	50.0(23, 66)
患者との関係、例数(%)			
配偶者	6(60.0)	6(60.0)	12(60.0)
子供	4(40.0)	3(30.0)	7(35.0)
母親	0(0.0)	1(10.0)	1(5.0)
患者の糖尿病の病型、例数(%)			
1型	5(50.0)	5(50.0)	10(50.0)
2型	5(50.0)	5(50.0)	10(50.0)
患者の糖尿病罹病期間(年)			
平均値(標準偏差)	15.5(14.39)	12.2(7.86)	13.9(11.41)
中央値(最小値, 最大値)	14.0(1, 50)	11.5(1, 22)	13.0(1, 50)
患者の重症低血糖症の発症経験、例数(%)			
なし	8(80.0)	9(90.0)	17(85.0)
あり	2(20.0)	1(10.0)	3(15.0)

a 群1: 点鼻グルカゴン製剤→グルカゴン注射剤

b 群2: グルカゴン注射剤→点鼻グルカゴン製剤

主要評価項目：マネキンへの模擬投与が「成功」した介護者の割合（検証的解析結果）

マネキンへの模擬投与が「成功」した介護者の割合は89.5%（17/19例）で、「失敗」した介護者の割合は10.5%（2/19例）であった。

マネキンへの模擬投与が「失敗」した理由は、2例ともに注入ボタンを最後まで押し切らなかったことによる「グルカゴンの投与が未達」であった。

◆ マネキンへの模擬投与が「成功」した介護者の割合

	点鼻グルカゴン製剤 (n=19)
成功	17(89.5)
失敗	2(10.5)

例数 (%)

副次評価項目：介護者によるマネキンへの模擬投与の完遂（「成功」又は「部分的成功」）に要した時間（実測値）

介護者によるマネキンへの模擬投与の「成功」に要した時間は、平均23.9秒であった。

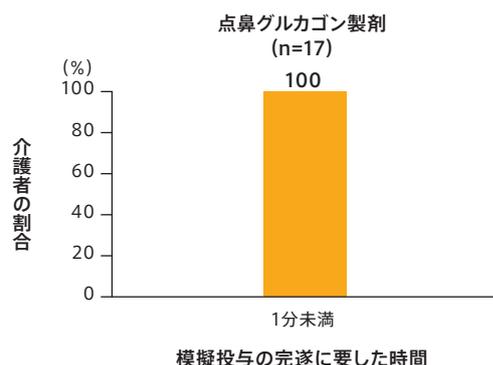
◆ マネキンへの模擬投与の完遂（「成功」又は「部分的成功」）に要した時間（実測値）

	点鼻グルカゴン製剤 (n=19)
単位：分	
n	17
平均値(標準偏差)	0.399(0.1015)
中央値(最小値, 最大値)	0.383(0.23, 0.62)
単位：秒	
n	17
平均値(標準偏差)	23.9(6.09)
中央値(最小値, 最大値)	23.0(14, 37)

n マネキンへの模擬投与が「成功」又は「部分的成功」した介護者数

介護者による点鼻グルカゴン製剤のマネキンへの模擬投与の完遂に要した時間は、17例中17例（100%）が1分未満であった。

◆ マネキンへの模擬投与の完遂（「成功」又は「部分的成功」）に要した時間



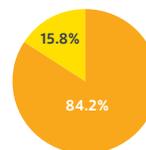
探索的評価項目：マネキンへの模擬投与を行った介護者のデバイスに対する使用満足度

点鼻グルカゴン製剤をマネキンへ模擬投与した介護者19例全例が、「私にとって点鼻グルカゴン製剤を使うのは簡単だった。」という設問に対して「とてもそう思う」(84.2%)又は「そう思う」(15.8%)と回答した。

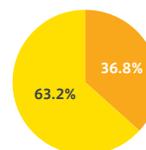
◆ デバイスの使用満足度

Q1) 私にとって点鼻グルカゴン製剤を使うのは簡単だった。

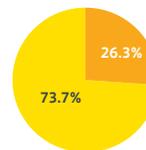
点鼻グルカゴン製剤
(n=19)



Q2) 私は点鼻グルカゴン製剤を正しく使えたと自信を持っている。

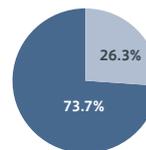


Q3) もし点鼻グルカゴン製剤を投与したのがマネキンではなく、重症低血糖で痙攣していたり、意識を失っていたりした人であったとしても、私は投与できたらと自信を持っている。

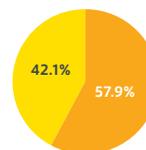


Q4)* 重症低血糖に急いで対応しないといけない私にとって、点鼻グルカゴン製剤を投与する方法は怖くて難しい。

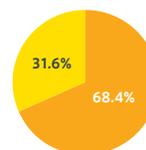
*: Q4のみ「全くそう思わない」がデバイス使用満足度の高さを示す。



Q5) 私は重症低血糖で意識がなくなった患者さんを処置するため、点鼻グルカゴン製剤を使いたいと思う。



Q6) 私は糖尿病患者である家族や友人に、重症低血糖になったときに私が処置できるよう点鼻グルカゴン製剤を所持することをすすめると思う。



■ とてもそう思う
 ■ そう思う
■ そう思わない
 ■ 全くそう思わない

安全性

本試験はマネキンへのグルカゴンの模擬投与による使用経験を評価する試験であり、薬剤は投与されないため安全性の解析は計画されなかった。

薬物動態

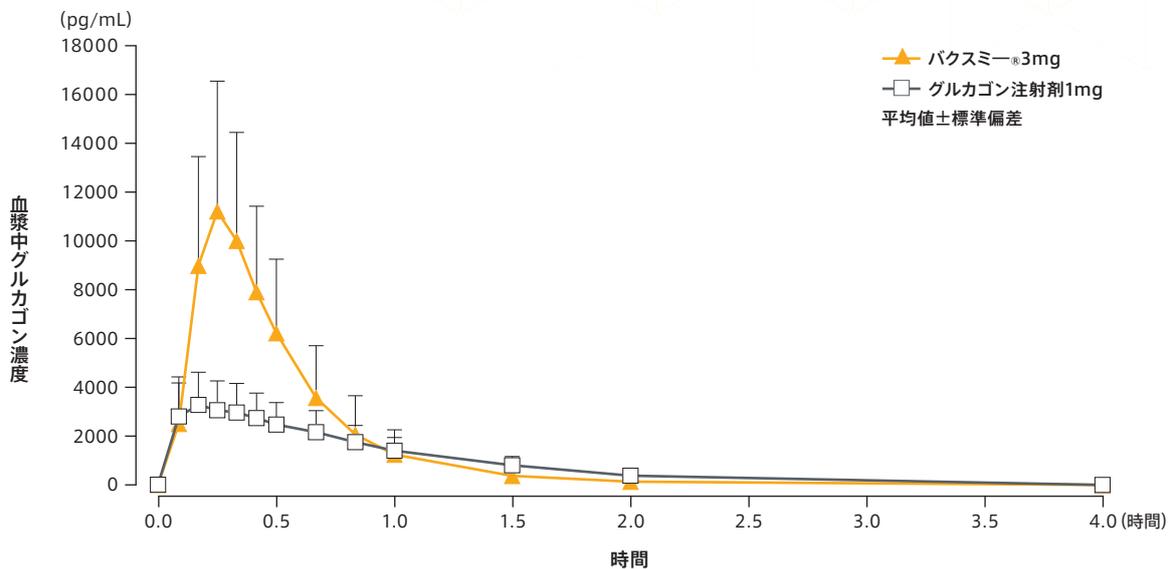
1. 血中濃度

(1)成人1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者³⁾

成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者にクロスオーバー法によりバクスマー[®]3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与で単回投与したときのグルカゴン(ベースラインからの変化量)の薬物動態は以下のとおりであった。

血漿中グルカゴン濃度のベースラインからの変化量は、投与後15分でC_{max}に達した。C_{max}は9520pg/mL(幾何平均値)であり、AUC(0-t_{last})は4830pg・hr/mL(幾何平均値)であった。消失半減期(t_{1/2})は27(8, 85)分[幾何平均値(範囲)]であった。

◆バクスマー[®]3mg又はグルカゴン注射剤1mg投与後のグルカゴンの血漿中濃度推移



◆バクスマー[®]3mg又はグルカゴン注射剤1mg投与後の薬物動態パラメータ

	C _{max} (pg/mL)	AUC(0-t _{last}) (pg・hr/mL)	T _{max} ^a (min)	CL/F (L/hr)	V/F (L)	t _{1/2} ^b (min)
バクスマー [®] 3mg (n=71)	9520 (103)	4830 (89)	30 (10, 40)	563 (46)	371 ^c (92)	27 ^c (8, 85)
グルカゴン注射剤1mg (n=68)	3290 (37)	3240 (32)	10 (5, 40)	303 (31)	235 (43)	32 (14, 54)

幾何平均値(変動係数%)

a 中央値(範囲)

b 幾何平均値(範囲)

c 61例

対 象 : 成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者72例(1型33例、2型39例)

投 与 方 法 : 国内第Ⅲ相2剤2期クロスオーバー試験。被験者を異なる2つの投与群のいずれかに無作為に割付け、グルカゴン製剤の投与(バクスマー[®]3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与)を空腹時にインスリン誘導低血糖の状態(インスリンを投与し、血漿中グルコース濃度が60mg/dL未満に低下した5分後)で行った。

(2)小児1型糖尿病患者(外国人データ)^{4, 5)}

4歳以上17歳未満の小児1型糖尿病患者にバクスマー®3mgを経鼻投与又はグルカゴン注射剤を筋肉内投与したときのグルカゴン(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)薬物動態は以下のとおりであった。

◆小児患者における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(外国人データ)

治験薬(解析対象例数)		C _{max} (pg/mL)	AUC(0-t _{last}) (pg·hr/mL)	T _{max} ^a (min)	t _{1/2} ^{a,b} (min)
4歳以上 8歳未満	バクスマー®3mg(n=12)	3960(62)	2470(58)	17(10, 60)	31(15, 79)
	グルカゴン注射剤 ^c (n=6)	6290(33)	4080(51)	17(5, 30)	20(14, 23)
8歳以上 12歳未満	バクスマー®3mg(n=12)	5660(37)	2940(35)	15(10, 30)	21(13, 35)
	グルカゴン注射剤1mg(n=6)	4740(65)	3640(57)	17(5, 30)	33(20, 57)
12歳以上 17歳未満	バクスマー®3mg(n=12)	3100(74)	2000(66)	20(15, 30)	24(13, 42)
	グルカゴン注射剤1mg(n=12)	4280(88)	3110(92)	17(5, 30)	38(14, 58)

平均値(変動係数%)

a 中央値(範囲)

b グルカゴン濃度の実測値で算出した

c 体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mg

対 象 : 小児1型糖尿病患者(4歳以上17歳未満)48例

投 与 方 法 : 外国第Ⅲ相部分的クロスオーバー試験。グルカゴン製剤(バクスマー®2mgもしくは3mg経鼻投与、又はグルカゴン注射剤^{注)}筋肉内投与)を空腹時にインスリン誘導低血糖の状態(インスリンを投与し、血漿中グルコース濃度が80mg/dL未満に低下した5分後)で単回投与した。

注) 体重25kg以上の場合1mg、体重25kg未満の場合は0.5mg

バクスマー®2mgは承認された用法及び用量の範囲外のため、バクスマー®2mg群の試験成績は削除した。

グルカゴン注射剤の承認された用法及び用量(低血糖時の救急処置)

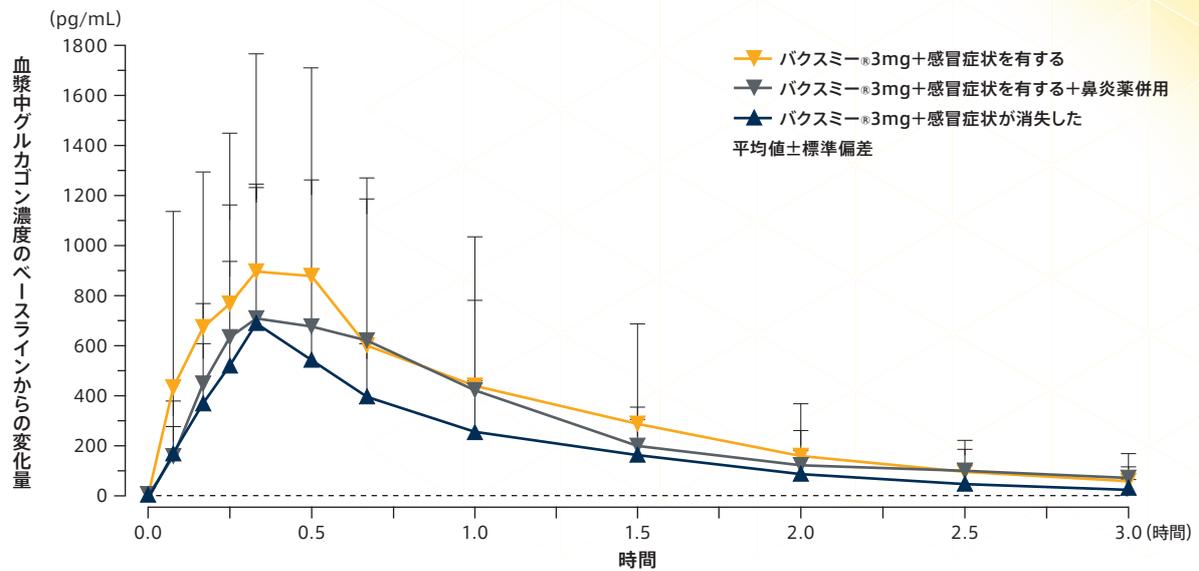
通常、グルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。

(3)薬物相互作用(感冒に伴う症状を有する健康成人)(外国人データ)⁷⁾

感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有し、他に少なくとも1つの感冒症状を有する、感冒に伴う症状以外は健康な成人36例を対象に、バクスマー®(治験用製剤)3mgを経鼻投与したときの薬物動態及び薬力学に対する感冒及び鼻炎薬併用の影響を検討した。

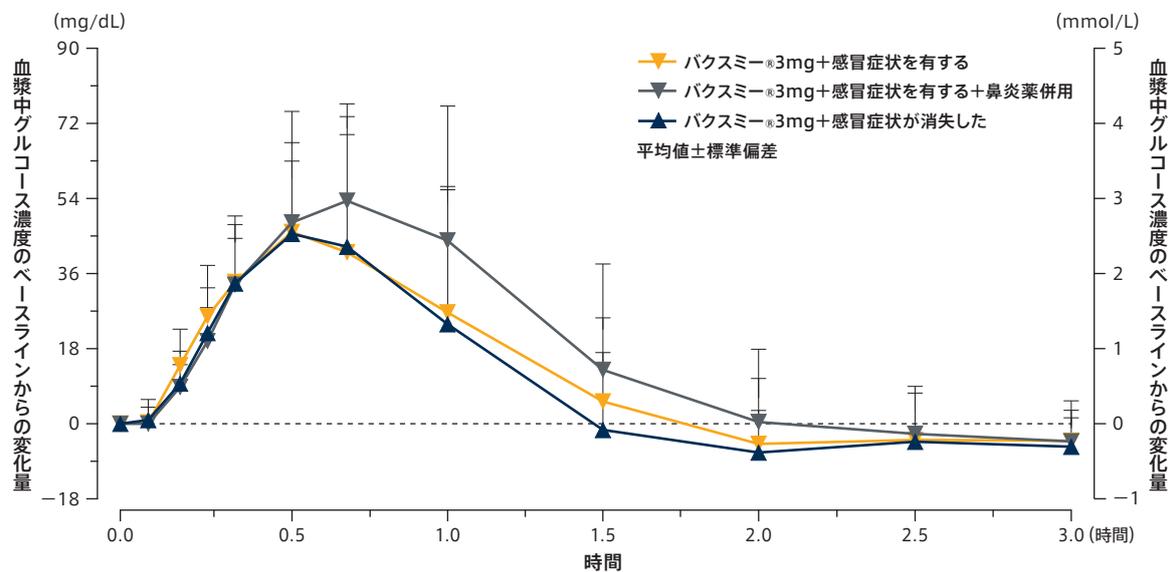
バクスマー®3mg投与時から投与後3時間までのグルカゴンの曝露量[C_{max}及びAUC(0-t_{last})]を感冒に関する各種条件で比較したところ、C_{max}は感冒症状を有する状態では1150pg/mL、感冒症状を有し鼻炎薬を併用した状態では812pg/mL、感冒症状が消失した状態では746pg/mLであった。またAUC(0-t_{last})は、それぞれ1040pg·hr/mL、868pg·hr/mL、632pg·hr/mLであった。しかし、これらの投与条件で比較した投与3時間までの各ポイントにおける3群間のグルカゴン曝露量には統計学的な有意差はなかった(分散分析の混合モデル)。各投与条件でバクスマー®3mg投与のT_{max}はすべて18分であった。

◆感冒に関する各種条件(感冒症状の有無、鼻炎薬併用)下におけるバクスマー®3mg投与後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(外国人データ)



バクスマー®3mg投与時から投与後3時間までのグルコース濃度の変化量を感冒に関する各種条件で比較したところ、△BG_{max}(算術平均値)は、感冒症状を有する状態では52.2mg/dL、感冒症状を有し鼻炎薬を併用した状態では61.2mg/dL、感冒症状が消失した状態では48.6mg/dLであった。しかし、これらの投与条件で比較した投与3時間までの各ポイントにおける3群間のグルコースのAUCには統計学的な有意差はなかった(分散分析の混合モデル)。

◆感冒に関する各種条件(感冒症状の有無、鼻炎薬併用)下におけるバクスマー®3mg投与後の血漿中グルコース濃度のベースラインからの変化量の推移(外国人データ)



◆感冒に関する各種条件（感冒症状の有無、鼻炎薬併用）下におけるバクスミー®3mg投与時から投与後180分までの薬物動態及び薬力学（外国人データ）

試験薬(N _{PK} /N _{PD})	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			グルコースの薬力学パラメータ		
	C _{max} ^a (pg/mL)	AUC(0-t _{last}) ^a (pg·hr/mL)	T _{max} ^b (min)	BG _{max} ^a (mg/dL)	△BG _{max} ^a (mg/dL)	TBG _{max} ^b (hr)
バクスミー®3mg +感冒症状を有する (18/18)	1150 [87]	1040 [98]	18 (5, 90)	144 [23]	52.2 [54]	0.5 (0.25, 1.00)
バクスミー®3mg +感冒症状を有する +鼻炎薬併用 (18/18)	812 [74]	868 [72]	18 (10, 60)	158 [18]	61.2 [41]	0.7 (0.33, 1.00)
バクスミー®3mg +感冒症状が消失した (17/17)	746 [74]	632 [63]	18 (15, 40)	139 [19]	48.6 [50]	0.6 (0.33, 1.00)

N_{PK}: 薬物動態の解析対象例数、N_{PD}: 薬力学の解析対象例数

a 算術平均値[変動係数%]

b 中央値(範囲)

対 象: 感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有し、他に少なくとも1つの感冒症状を有する、感冒に伴う症状以外は健康な成人36例

投 与 方 法: コホート1: 感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有する患者18例にバクスミー®3mgを経鼻投与した。7~28日間の休薬期間を設け、感冒症状が消失して2日以上経過した後、2回目のバクスミー®3mgの経鼻投与を行った。

コホート2: 感冒症状を有する患者18例に鼻炎薬(オキシメタゾリン)を両鼻腔に経鼻投与し、その2時間後にバクスミー®3mgを経鼻投与した。コホート2の患者には2回目の投与は行わなかった。

2. 代謝

グルカゴンは肝臓、腎臓及び血漿で分解されることが知られている。

薬効薬理

1. 作用機序

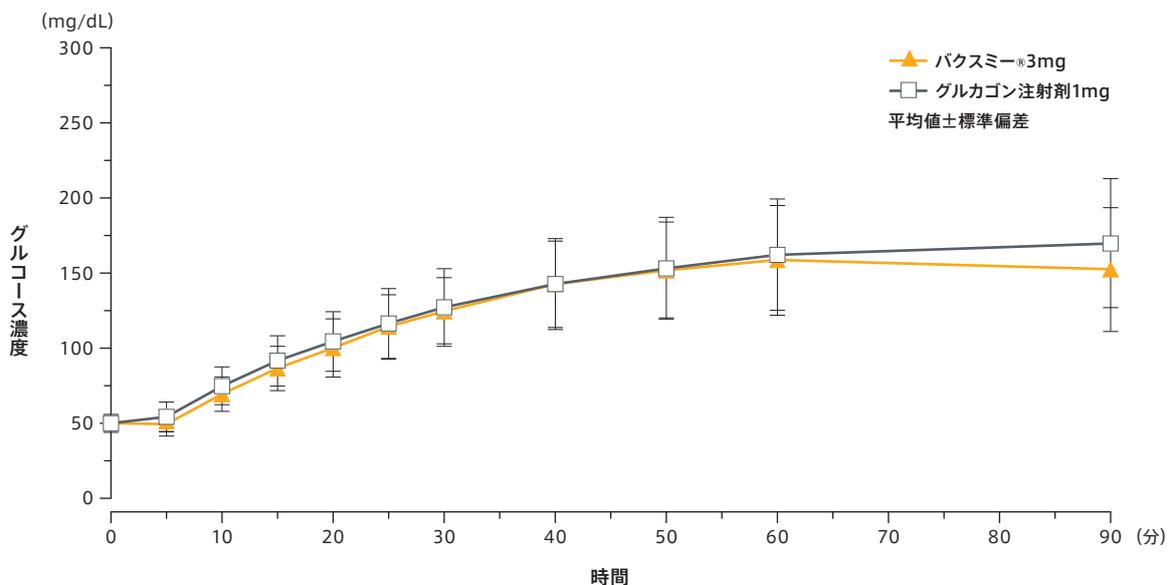
グルカゴンは肝臓のグルカゴン受容体に結合して活性化し、肝臓に蓄積されたグリコーゲンをグルコースに分解して血液中に放出させることにより血糖値を上昇させる。

2. 臨床薬理試験

血糖上昇作用³⁾

成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者72例にクロスオーバー法によりバクスマー[®]3mgを経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mgを筋肉内投与した。バクスマー[®]3mg投与後10分までに血糖値(中央値)は約70mg/dLに達し、最大血糖値(平均値)は140mg/dLを超える値まで上昇した。

◆バクスマー[®]3mg又はグルカゴン注射剤1mg投与後の血糖値の推移



対 象 : 成人1型糖尿病及び2型糖尿病患者72例 (1型33例、2型39例)

投 与 方 法 : 国内第Ⅲ相2期クロスオーバー試験。被験者を異なる2つの投与群のいずれかに無作為に割付け、グルカゴン製剤の投与 (バクスマー[®]3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋肉内投与) を空腹時にインスリン誘導低血糖の状態 (インスリンを投与し、血漿中グルコース濃度が60mg/dL未満に低下した5分後)で行った。

安 全 性 : 副作用はバクスマー[®]3mg群では12例 (16.9%、26件)、グルカゴン注射剤1mg群では9例 (12.9%、13件)に発現した。重篤な有害事象として1例に入院を要する頭位回転性めまいが認められた。本試験において死亡例は報告されなかった。

³⁾ Matsuhisa M, et al.: Diabetes Obes Metab., 22, 1167-1175 (2020) (承認時評価資料)
[利益相反: 本研究はイーライリリー社の支援により行われた。本論文の著者のうち4名はイーライリリー社の社員である。著者にはイーライリリー社より講演料を受領している者が含まれる。]

3. 非臨床薬理試験

(1) グルカゴンの血糖上昇作用 (イヌ)

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

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

(2) 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を評価した反復経鼻投与毒性試験 (イヌ)

「1. 安全性薬理試験」(2) 参照

▶ 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

(1) *in vitro* hERG試験

バクスミー[®]は、有効成分であるグルカゴンがペプチドでありhERG試験は推奨されていないため、実施しなかった。

(2) 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を評価した反復経鼻投与毒性試験(イヌ)⁸⁾

イヌの心血管系(心拍数及び心電図)に対するバクスミー[®]の影響の有無を、28日間反復経鼻投与毒性試験で検討した。また、一般状態観察において呼吸系又は中枢神経系の変化の有無について確認した。

イヌにプラセボ対照、生理食塩液又はバクスミー[®](グルカゴン2又は4mg/匹/日及び添加剤を含む)を28日間連日経鼻投与した。プラセボ対照及びバクスミー[®]の投与には、点鼻容器を用いた。投与前及び投与4週目に、覚醒拘束イヌの心電図を測定し、心臓の電氣的機能不全を示唆する波形変化の有無を肉眼的に評価した。

また、心拍数、PR間隔、QRS持続時間、QT及びQTc間隔を定量した。

一般状態において添加剤又はバクスミー[®]に関連した一般状態の毒性変化(呼吸系又は中枢神経系機能の変化を含む)はなかった。プラセボ対照及びバクスミー[®]の投与直後に、多くのイヌで流涎及びくしゃみがみられたが、一過性の変化であり毒性ではないと考えられた。この他の一般状態所見は、散発的で発現頻度が低く、生理食塩液対照群の動物と同程度の発現頻度であったことから、バクスミー[®]又は添加剤の投与と関連しない偶発的な変化であると判断した。

いずれの動物においても、心電図波形並びに定量的測定値であるPR、QT及びQTc間隔並びにQRS複合の持続時間に、投与前値と比較して変化はみられなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

バクスマー®を用いた単回投与毒性試験は実施していない。

ラット及びイヌを用いた28日間反復経鼻投与毒性試験の初回投与時の成績に基づくと、バクスマー®を経鼻投与時のグルカゴンとしての概略の致死量は、ラットで>0.2mg/匹、イヌで>4mg/匹であった。

(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)⁹⁾

動物種/系統 性別及び動物数	投与経路	投与期間	グルカゴン投与量 (mg/匹/日)	特記すべき所見
ラット/Sprague Dawley (雌雄各10/群)	経鼻	1日1回、28日間	0 ^a 0 ^b 0.1 ^c 0.2 ^d	・全身性の標的器官毒性に関する NOAEL: 0.2mgグルカゴン/匹/日 ・高用量(0.2mgグルカゴン/匹/日) で鼻腔局所における組織変化
ビーグル犬 (雌雄各3/群)	経鼻	1日1回、28日間	0 ^e 0 ^f 2 ^g 4 ^h	・全身性の標的器官毒性に関する NOAEL: 4mgグルカゴン/匹/日 ・経鼻投与直後に多くのイヌで一過性 の流涎及びくしゃみが発現 ・グルカゴンの投与及び用量増加に伴 い鼻腔に軽微から中等度の嗅上皮萎 縮/変性

NOAEL: 無毒性量

a プラセボ対照粉末を100mM酢酸に溶解し、16µL/鼻腔/日(32µL/匹/日)の液量で両鼻腔に投与した

b リン酸緩衝生理食塩液を16µL/鼻腔/日(32µL/匹/日)の液量で両鼻腔に投与した

c グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして0.1mg/匹/日)を100mM酢酸に溶解し、8µL/鼻腔/日(16µL/匹/日)の液量で両鼻腔に投与した

d グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして0.2mg/匹/日)を100mM酢酸に溶解し、16µL/鼻腔/日(32µL/匹/日)の液量で両鼻腔に投与した

e プラセボ対照(粉末)

f 生理食塩液

g グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして2mg/匹/日)

h グルカゴン粉末製剤(グルカゴンとして4mg/匹/日)

(3) 遺伝毒性試験

グルカゴンはペプチドであるため、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

バクスマー®は低血糖時の救急処置を目的として単回使用される製剤であるため、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

バクスマー®の生殖発生毒性試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験(ラット、イヌ、ウサギ)

バクスマー®の鼻腔における局所刺激性について、ラット及びイヌを用いたバクスマー®の28日間反復経鼻投与毒性試験で評価した。

また、ウサギにバクスマー®を単回点眼投与したときの局所刺激性を評価した。

(7) その他の特殊毒性

1) 不純物安全性確認試験 (ラット)¹⁰⁾

Sprague Dawleyラットにバクスマー® (不純物を高濃度で含む強制劣化品、グルカゴンとして0.1mg/日) の用量で1日1回、14日間経鼻投与し、不純物の安全性を評価した結果、投与に関連する所見はみられなかった。

2) 変異原性不純物

グルカゴンはペプチドであることから不純物の変異原性評価は実施しなかった。

3) 眼刺激性試験 (ウサギ)¹¹⁾

バクスマー®は、ヒトに点鼻容器を用いて投与する際に、眼に対する予想外の曝露が生じる可能性があることから、雄ニュージージーランドホワイトウサギを用いてバクスマー®の眼刺激性を評価した。バクスマー®は、点鼻容器を用いて単回点眼投与した。

一般状態所見として、バクスマー®投与眼 (左眼) 又はその周囲に、透明分泌物、結膜の赤色化、部分閉眼あるいは眼窩周囲の硬化性腫脹が発現した。

投与後の眼の観察時点 (1、24、48及び72時間後) すべてにおいて、全例でバクスマー®投与眼にごく軽度な所見 (結膜及び瞬膜の赤色化及び浮腫) が発現した。上記の病変は、眼に固形粉末が存在する状態で眼瞼が動くことによる物理的な刺激性に起因すると考えられた。

剖検では、眼及び眼瞼においてバクスマー®に関連する肉眼変化はなかった。

4) 単回気管内噴霧投与試験 (ラット)¹²⁾

バクスマー®の予定臨床投与経路は経鼻であるが、経鼻投与後に製剤中に含まれる少量の小粒子が肺に送達される可能性がある。したがって、本試験では気管内噴霧投与により製剤が肺に送達されたときの毒性を評価した。

麻酔したSprague Dawleyラットに気管内粉末噴霧器 (Penn-Century®社製) を用いて、空気 (プラセボ) 又はバクスマー® (グルカゴンとして0.05mg) を単回気管内噴霧投与した。

生死、一般状態、体重及び摂餌量を評価した。主試験群は投与翌日に、回復群は投与14日後に安楽死させ、器官重量測定及び全例の呼吸器組織について病理組織学的検査を実施した。

麻酔から回復後の一般状態並びに体重、摂餌量及び器官重量に、投与に関連する影響はなかった。

剖検及び病理組織学的検査において、バクスマー®投与に関連する所見はなかった。手技に関連する所見又は背景所見として、剖検及び病理組織学的において、対照群及びバクスマー®投与群のいずれにも肺に暗色領域並びに軽微な組織球症及び肺胞出血がみられた。

5) 光毒性試験

バクスマー®の有効成分であるグルカゴンはペプチドであるため、光毒性試験は実施しなかった。

▶ 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称 : グルカゴン (Glucagon) (JAN)

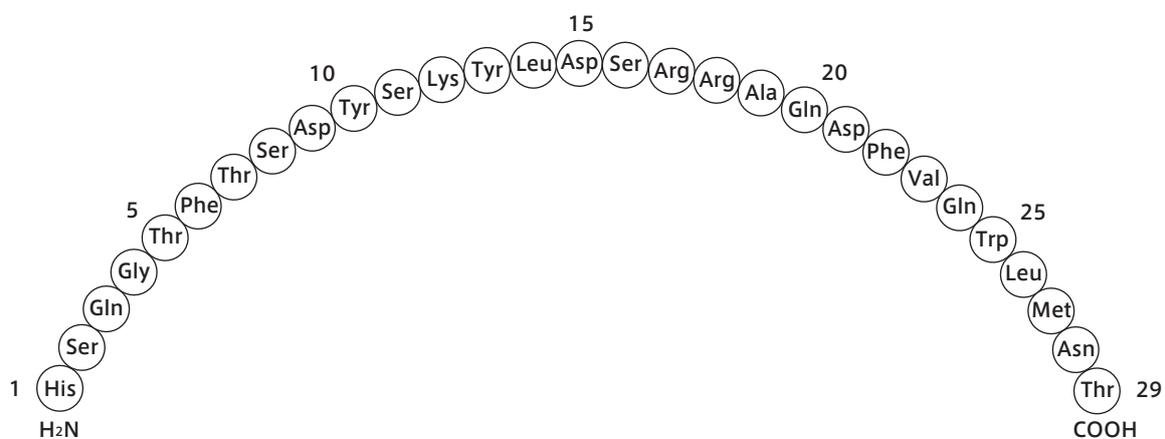
分子式 : $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$

分子量 : 平均分子量 3482.80g/mol

性状 : 白色の粉末である。

0.1mol/L 塩酸にやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール及び水に極めて溶けにくい。

化学構造式 : グルカゴンはアミノ酸29個からなる一本鎖のポリペプチドで、ヒトグルカゴンと同一の構造である。
His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr



▶ 製剤学的事項

試験		保存条件	保存形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH、24ヵ月	点鼻容器/黄色のプラスチック製容器 (乾燥剤入り)	規格内
		30°C/65%RH、24ヵ月	点鼻容器/黄色のプラスチック製容器 (乾燥剤入り)	規格内
		30°C/75%RH、24ヵ月	点鼻容器/黄色のプラスチック製容器 (乾燥剤入り)	規格内
加速試験		40°C/75%RH、6ヵ月	点鼻容器/黄色のプラスチック製容器 (乾燥剤入り)	規格内
苛酷試験	温度	60°C、3日間	シャーレ(内容物)	規格内
	温度及び湿度	60°C/75%RH、2日間	シャーレ(内容物)	含量の低下、 類縁物質の増加
	光	総照度：120万lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 289W・h/m ²	シャーレ(内容物)	含量の低下、 類縁物質の増加
			点鼻容器	規格内
		点鼻容器/黄色のプラスチック製容器 (乾燥剤入り)	規格内	

測定項目：性状、純度試験、含量等

▶ 取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存

有効期間：24ヵ月

▶ 包装

1点鼻容器 (乾燥剤入り)



黄色の容器の長さ：約79mm、横(直径)：約31mm
本剤を使用する直前まで包装用フィルムをはがさないこと

▶ 関連情報

承認番号：30200AMX00440

製造販売承認年月日：2020年3月25日

国際誕生年月日：2019年7月24日

薬価基準収載年月日：2020年8月26日

販売開始年月日：2020年10月2日

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

保険給付上の注意：本製剤を1回2瓶以上処方する場合は、複数必要と判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。(令和2年8月25日付け保医発0825第1号 厚生労働省保険局医療課長通知)

再審査期間：6年(2020年3月25日～2026年3月24日)

▶ 主要文献

- 1) International Hypoglycaemia Study Group.: Diabetes Care., 38 (8), 1583-1591 (2015)
- 2) 日本糖尿病学会「糖尿病診療ガイドライン2024」, 南江堂 (2024)
- 3) Matsuhisa M, et al.: Diabetes Obes Metab., 22, 1167-1175 (2020) (承認時評価資料)
- 4) 社内資料: 小児1型糖尿病患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 (IGBB試験) (承認時評価資料)
- 5) Sherr JL, et al.: Diabetes Care., 39 (4), 555-562 (2016)
- 6) Aranishi T, et al.: Diabetes Ther., 11 (1), 197-211 (2020)
- 7) Guzman CB, et al.: Diabetes Obes Metab., 20 (3), 646-653 (2018)
- 8) 社内資料: イヌを用いた反復経鼻投与毒性試験
- 9) 社内資料: ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験
- 10) 社内資料: ラットを用いた不純物投与に関する試験
- 11) 社内資料: ウサギを用いた眼刺激性に関する試験
- 12) 社内資料: ラットを用いた気管内噴霧に関する試験

▶ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-13-1 虎ノ門40MTビル7F

文献請求先及び問い合わせ先: グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社

医薬情報問合せ窓口

0120-126-003^{*1}

03-4530-9843^{*2}

受付時間(どちらの電話番号ともに)
月曜日～金曜日 9:00～18:00^{*3}

*1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。

*2 IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。
その際にはこちらの電話番号にお掛けください。

尚、通話料はお客様負担となります。

*3 祝祭日および当社休日を除きます。



グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社
医薬情報問合せ窓口

0120-126-003^{*1}
03-4530-9843^{*2}

受付時間(どちらの電話番号ともに)
月曜日～金曜日 9:00～18:00^{*3}

*1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。
*2 IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。
その際にはこちらの電話番号にお掛けください。
尚、通話料はお客様負担となります。
*3 祝祭日および当社休日を除きます。

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-13-1 虎ノ門40MTビル7F