

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

グルカゴン(遺伝子組換え)製剤

グルカゴンGノボ 注射用1mg

Glucagon G Novo Injection

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	劇薬・処方箋医薬品 ^{注)} (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1製剤単位中 日局 グルカゴン 1mg含有
一般名	和名: グルカゴン (遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Glucagon (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日: 2009年6月26日
薬価基準収載	薬価基準収載年月日: 2025年12月5日(添付溶解液同梱廃止による)
販売開始年月日	販売開始年月日: 1996年5月8日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 カスタマーセンター Tel 0120-180-363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp/

本IFは2026年1月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補充してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補充する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補充し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	20
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	20
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	20
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	21
6. RMPの概要	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
1. 販売名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	21
2. 一般名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	23
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	24
5. 化学名(命名法)又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	10. 過量投与	27
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	27
1. 物理化学的性質	4	12. その他の注意	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	28
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性試験	28
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	30
2. 製剤の組成	5	1. 規制区分	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	2. 有効期間	30
4. 力価	5	3. 包装状態での貯法	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意点	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資材	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	6. 同一成分・同効薬	30
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	7. 国際誕生年月日	30
9. 溶出性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	30
10. 容器・包装	6	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
11. 別途提供される資材類	6	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
12. その他	6	11. 再審査期間	32
V. 治療に関する項目	7	12. 投薬期間制限に関する情報	32
1. 効能又は効果	7	13. 各種コード	32
2. 効能又は効果に関連する注意	7	14. 保険給付上の注意	32
3. 用法及び用量	7	XI. 文献	33
4. 用法及び用量に関連する注意	8	1. 引用文献一覧	33
5. 臨床成績	8	2. その他の参考文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	12	XII. 参考資料	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	1. 主な外国での発売状況	34
2. 薬理作用	12	2. 海外における臨床支援情報	36
VII. 薬物動態に関する項目	14	XIII. 備考	38
1. 血中濃度の推移	14	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の関連資料	38
3. 母集団(ポピュレーション)解析	19		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	19		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	20		

略語表

略語	略語内容
AUC	血中濃度時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
C_{max}	最高血中濃度
CT	Computed Tomography コンピュータ断層撮影
DNA	deoxyribonucleic acid デオキシリボ核酸
DSA	Digital Subtraction Angiography デジタル差分血管造影法
ERCP	Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography 内視鏡的逆行性胆道膵管造影
GL-G	グルカゴンGノボ注射用1mg(本剤)及びその治験番号
GL-P	動物腭由来グルカゴン製剤(注射用グルカゴン・ノボとして販売されていたが、1996年に発売中止)
hGH	ヒト成長ホルモン
MRI	Magnetic Resonance Imaging 核磁気共鳴画像診断
MRT	Mean Residence Time 平均滞留時間
N.S.	not significant 有意差なし
日局	日本薬局方
RMP	Risk Management Plan 医薬品リスク管理計画書
S.D.	Standard Deviation 標準偏差
S.E.	Standard Error 標準誤差
SPC	Summary of Product Characteristics 欧州製品概要
t_{max}	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

従来のグルカゴン製剤は、動物(ブタ又はウシ)の膵臓からの抽出物であり、動物インスリンの抽出過程で得られたものを分離・精製し製造されてきた。しかし、インスリン製剤は世界的に動物インスリン製剤から遺伝子組換え(生合成)ヒトインスリン製剤に切り替わってきており、これに伴いグルカゴン製剤も動物の膵臓を材料としない製法で製造する必要性が生じてきた。

デンマークのノボ ノルディスク社は、遺伝子組換えヒトインスリンの製造方法の開発経験を基に、酵母を宿主とした組換えDNA技術(遺伝子組換え技術)により遺伝子組換えグルカゴンを開発した。この組換え体は、遺伝子組換えグルカゴンを延長や欠損がない完全な状態で菌体外の培地中に放出し、その後、培地中の遺伝子組換えグルカゴンを分離・精製することにより、製剤化される。この遺伝子組換えグルカゴンは、動物膵由来グルカゴンと同一の化学構造を有し、物理化学的性質も同一であることが確認されている。なお、この遺伝子組換えグルカゴンは、2021年6月7日に告示・施行された第十八改正日本薬局方にグルカゴン(遺伝子組換え)として記載された。

国内では、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社(以下、当社)が1バイアル中にグルカゴン(遺伝子組換え)を1mg(1国際単位)含有する「注射用グルカゴンG・ノボ」を消化管X線及び内視鏡検査の前処置薬並びに低血糖時の救急処置薬として、1996年1月31日に輸入承認を取得し、同年5月18日に山之内製薬株式会社より販売を開始した。その後1997年10月14日に「成長ホルモン分泌機能検査」及び「肝型糖原病検査」、2000年3月31日に「胃の内視鏡治療の前処置」の効能又は効果の承認を追加取得した。さらに、本剤は医療事故防止対策の観点から、2009年6月に販売名を現在の「グルカゴンGノボ注射用1mg」に変更している。2002年4月に再審査申請を行い、2008年12月19日、「薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。これまで同製品では添付溶解液の同梱が行われてきたが、2025年7月の製造販売承認事項一部変更承認により、以降の添付溶解液の添付終了について了承が得られた。なお、本変更に伴い、本剤の溶解時には日局注射溶液を使用する旨の情報提供を行うことを開始した。

なお、本剤の販売は、1996年5月から1998年3月までは山之内製薬株式会社、1998年4月から1999年5月までは当社、1999年6月から2016年9月まではエーザイ株式会社、2016年10月から2022年11月まではEAファーマ株式会社で行われていたが、2022年12月より再び当社で行うことになった。

2. 製品の治療学的特性

- 動物膵由来グルカゴン製剤と生物学的に同等である。(「VII. 1. (2). 1)単回筋肉内投与」及び「V. 5. (4). 1)有効性検証試験」の項参照)
- 消化管のX線及び内視鏡検査の前処置において、抗コリン剤禁忌症例にも使用することができる。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「V. 5. (7). 6)抗コリン剤禁忌症例における安全性」の項参照)
- 低血糖時の救急処置において、速やかな血糖上昇と低血糖症状の改善が期待できる。(「V. 5. (7). 2)低血糖時の救急処置」の項参照)
- 成長ホルモン分泌機能検査において、グルカゴン負荷による血糖上昇に続いて起こる血糖低下や α -adrenergic stimulantとしての作用等が成長ホルモン分泌を刺激する。(「V. 5. (7). 3)成長ホルモン分泌機能検査」の項参照)
- 肝型糖原病検査において、グルカゴン負荷により起こる血糖上昇の程度により、肝グリコーゲン量や糖生成過程に異常があるか否かを検査できる。(「V. 5. (7) 4)肝型糖原病検査」の項参照)
- 消化管運動を抑制し、胃の内視鏡的治療の前処置薬として有用である。(V. 5. (7). 5)「胃の内視鏡的治療の前処置」の項参照)
- 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーショック、低血糖症状があらわれることがある。また、主な副作用として、嘔気、嘔吐、白血球数増加、白血球分画の変動、血糖値上昇、尿糖等がある。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 酵母を宿主とした組換えDNA技術(遺伝子組換え技術)を利用して製造された注射用グルカゴン製剤である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

グルカゴンGノボ注射用1mg

(2)洋名

Glucagon G Novo Injection

(3)名称の由来

インスリン製剤中の血糖上昇物質として発見され、「糖動員物質」を意味するglucagonという名称が付された。「G」は遺伝子組換えを意味するgenetical recombinationの頭文字である。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

グルカゴン(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Glucagon (Genetical Recombination) (JAN)

Glucagon (INN)

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-
Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$

分子量: 3482.75

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: 合成構造遺伝子を導入した*Saccharomyces cerevisiae*で製造される、アミノ酸29個からなる蛋白質

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: GL-G

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の凍結乾燥した粉末である。

(2) 溶解性

水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性がある。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点 約6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
-18℃ 遮光	36 カ月間	気密容器	変化なし
4℃ 遮光	6 カ月間	気密容器	変化なし ^{注)}
4℃ 遮光	24 カ月間	気密容器	高分子不純物及び乾燥減量がわずかに増加した以外に変化なし
25℃ 遮光	8 週間	気密容器	高分子不純物がわずかに増加した以外に変化なし

注) 製造方法を変更して製造を行った原薬について加速試験を行ったところ、同様の安定性を有することが確認できた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: ペプチドマップ法、液体クロマトグラフィー法

定量法: 液体クロマトグラフィー法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解(凍結乾燥)注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観:



性状: 白色の粉末又は塊で、においはない。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 2.5~3.5(日局注射用水で溶解時)

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.9~1.3(日局注射用水で溶解時)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分 ^{注1)}	日局 グルカゴン(遺伝子組換え)	1mg ^{注2)}
添加剤 ^{注1)}	乳糖水和物	96.9mg
	塩酸	適量

注1) 日局注射用水 1mL で溶解したときの 0.96mL 中。

注2) 1mg は 1 国際単位に相当する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤1mgは1国際単位を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

酸化グルカゴン、塩基性誘導体、デアミドグルカゴン

6. 製剤の各種条件下における安定性

グルカゴンGノボ注射用1mg

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存		15℃	ガラスバイアル＋紙箱	36カ月	性状 pH 水分 類縁物質 含量	いずれの試験項目においても変化なし
加速		30℃	ガラスバイアル＋紙箱	6カ月	性状 pH 水分 類縁物質 含量	類縁物質増加、その他の試験項目には変化なし
苛酷	光	1kW/m ²	ガラスバイアル	21日*	性状 pH 類縁物質	類縁物質増加、その他の試験項目には変化なし

*総照度120万lx・hr＋総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

グルカゴンGノボ注射用1mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
溶解後*	37℃	ガラスバイアル(遮光)	3日	性状 pH 類縁物質	3日後の結果で類縁物質規格外、性状、pH変化なし

*日局注射用水1mLで溶解

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

2バイアル

「低血糖処置にグルカゴンGノボ注射用1mgを注射される方へ」を同梱(「XIII. 2. その他の関連資料」の項を参照)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

容器:ガラスバイアル

ゴム栓:臭化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 消化管のX線及び内視鏡検査の前処置
- 低血糖時の救急処置
- 成長ホルモン分泌機能検査
- 肝型糖原病検査
- 胃の内視鏡的治療の前処置

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<低血糖時の救急処置>

5.1 血糖上昇作用は、主として肝グリコーゲンの分解によるので、飢餓状態、副腎機能低下症、一部糖原病等の場合は血糖上昇効果がほとんど期待できない。また、アルコール性低血糖の場合には、血糖上昇効果はみられない。[18.1.2参照]

<胃の内視鏡的治療の前処置>

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

(解説)

5.1 動物由来グルカゴン製剤に準じて設定した。

5.2 本剤の消化管の内視鏡的治療の前処置に関する臨床試験は、胃を対象に実施した(「V. 5. (7). 5)胃の内視鏡的治療の前処置」の項参照)。胃以外の消化管における内視鏡的治療への本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていないため、設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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

効能・効果	用法・用量
胃の内視鏡的治療の前処置	通常、グルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの日局注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。また、内視鏡的治療中に消化管運動が再開し、治療に困難を来した場合又はその可能性がある場合には、1mgを追加投与する。 なお、本剤の作用発現時間は、筋肉内注射の場合約5分、静脈内注射の場合1分以内であり、作用持続時間については、筋肉内注射の場合約25分間、静脈内注射の場合15～20分間である。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

- 消化管のX線及び内視鏡検査の前処置、低血糖時の救急処置並びに肝型糖原病検査:本剤の用法及び用量は、当時発売されていた動物臓由来グルカゴン製剤と同一とした。
- 成長ホルモン分泌機能検査:動物臓由来グルカゴン製剤の用法及び用量に準じて臨床試験を実施した。ただし、安全性を考慮し、用法は皮下投与のみで実施した。用量はすでに承認されている動物臓由来グルカゴン製剤と同一とした。さらに食事の摂取により血糖値が上昇し、成長ホルモンの分泌が抑制されるので、成長ホルモン分泌機能を正確に判定するためには、空腹時に本剤を投与することとした。また、臨床試験での実績を踏まえ、最大投与量は1mgとした。
- 胃の内視鏡的治療の前処置:「消化管のX線及び内視鏡検査の前処置」の用法及び用量に準じて設定したが、内視鏡的治療においては、検査に比して時間が延長する場合が考えられたため、治療中の安全性を考慮して本剤の初回投与量は有効性及び安全性が確認されている最大投与量である1mgとし、筋肉内又は静脈内に投与することとした。また、治療時間が延長し、本剤の追加投与を必要とする場合には、更に1mgを同一経路により投与することとした。
- いずれの効能又は効果においても、臨床試験で用いられた用法及び用量で有効性及び安全性が確認されている。「V.5.(4)検証的試験及び(7)その他」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

本剤1mgを、健康成人男子10例に皮下投与、8例に静脈内単回投与した。皮下投与では10例中1例に軽度の腹痛、嘔吐、1例に一過性の起立性めまいが、静脈内投与では8例中1例に一過性の胃部不快感が見られたが、いずれも経過観察にて症状が消失した。臨床的に問題となる一般臨床検査、生理学的検査の異常は認められなかった¹⁾。

本剤1mgを、健康成人男子12例に筋肉内単回投与した。1例に嘔気、1例に頭重感が認められた。一般的臨床検査及び、生理学的検査の異常は認められなかった²⁾。

本剤1mgを、健康成人男子各6例に静脈内与又は筋肉内へ連続2回投与した。筋肉内投与では、1例に腹部膨満感、1例に空腹感、気分不良及び顔面蒼白、1例に一過性の尿糖が見られたが、その他の一般的臨床検査、生理学的検査の異常は認められなかった³⁾。

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

消化管X線検査及び内視鏡検査の前処置を必要とする患者を対象に、動物臓由来グルカゴン製剤との比較試験を行った。

① X線検査における二重盲検比較試験⁴⁾

消化管X線検査前に本剤を95例に、動物臓由来グルカゴン製剤を97例に1mg筋肉内投与する二重盲検比較試験を行い、有効性を検討した。バリウムの腸管への排泄状況、胃の蠕動運動、十二指腸の緊張度、胃粘膜の微細変化の描出状況についての評価では、いずれの項目においても、薬剤間に有意差はなく、消化管運動の抑制効果を認めた。本剤は63/95例(66.3%)、動物臓由来グルカゴン製剤は64/97例(66.0%)が「有効」以上と判定され、薬剤間に有意差はなかった。また、酵母蛋白抗体産生は投与前後で有意な変動はなく、薬剤間での有意差はなかった。

② 内視鏡検査における単純盲検比較試験⁵⁾

消化管内視鏡検査前に本剤を50例に、動物臓由来グルカゴン製剤を49例に1mg筋肉内投与し、単純盲検比較試験を行い、有効性を検討した。胃内観察の難易度、蠕動運動について薬剤間に有意差はなく、消化管運動の抑制を認めた。有効性は本剤では39/50例(78.0%)、動物臓由来グルカゴン製剤では45/49例(91.8%)が「有効」以上と判定され、薬剤間に有意差はなかった。また酵母蛋白抗体産生は投与前後で有意な変動はなく、薬剤間での有意差はなかった。

2)安全性試験
該当資料なし

(5)患者・病態別試験
該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

グルカゴンGノボ注射用1mg(調査時名称:注射用グルカゴンG・ノボ)の有効性、安全性について使用成績調査を行った⁶⁾。全国医療機関381施設において本剤が使用された4411例を登録し、4286例を安全性解析対象症例とした(うち4例は複数の効能・効果に対して本剤を用いていたため、実数としては4282例となる)。さらに、安全性解析対象症例のうち、4196例を有効性解析対象症例とした。本剤の投与量は、承認された用法及び用量に従った。

消化管のX線及び内視鏡検査の前処置、胃の内視鏡的治療の前処置、低血糖時の救急処置、成長ホルモン分泌機能検査、肝型糖原病検査のそれぞれの用途に本剤を用いた際の有効率は93.8%~100%であり、いずれの効能又は効果においても承認時までの臨床試験とほぼ同等の成績を示した(表V-1)。

安全性解析対象症例における副作用発現率は0.91%であり、これは臨床試験時の副作用発現率の10.26%に比べて低い値であった。本使用成績調査で報告された主な副作用は、嘔気、嘔吐、頭痛、白血球増多、傾眠、低血糖、倦怠感であった。また、重篤な副作用としては、低血糖、呼吸抑制の2件が報告された(「Ⅷ. 8. 副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)。

表V-1 各適応症/検査部位における本剤の有効率(使用成績調査に基づく)

適応症/検査部位	有効(%)
消化管のX線検査の前処置	
上部	97.4
下部	91.6
計	94.5
消化管の内視鏡検査の前処置	
上部	98.2
下部	91.2
ERCP	100.0
その他	100.0
不明・未記載	96.9
計	97.3
胃の内視鏡的治療の前処置	97.8
低血糖時の救急処置	100.0
成長ホルモン分泌機能検査	93.8
肝型糖原病検査	100.0

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7)その他

1)消化管のX線及び内視鏡検査の前処置^{7,8)}(国内第II及びIII相一般臨床試験)

消化管のX線及び内視鏡検査の前処置を必要とする患者82例を対象に本剤0.5mg又は1mgを筋肉内投与又は静脈内投与し、前処置剤としての有効性を検討した結果は、X線検査では32/40例(80%)が「有効」以上と判定され、内視鏡検査では40/42例(95.2%)が「有効」以上と判定された⁷⁾。

上部消化管内視鏡検査の前処置を必要とする患者98例に本剤0.5~1.0mgを筋肉内投与(65例)又は静脈内投与(33例)し、内視鏡検査の前処置剤としての有効性を検討した結果、内視鏡検査終了時に観察の難易度及び蠕動運動の評価を総合的に考慮した判定において、「有効」以上と判定された症例数は89/98例(90.8%)であった(表V-2)⁸⁾。

表V-2 上部消化管内視鏡検査における本剤の有効性

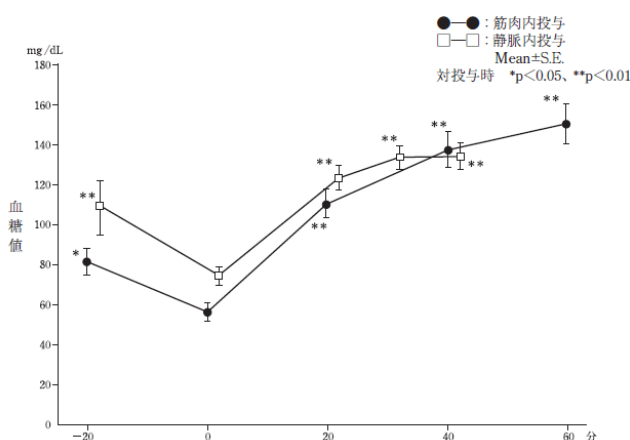
用法・用量		判定 例数(%)				拡張 Mantel-Haenszel 法による検定
		極めて有効	有効	やや有効	無効	
筋注	1.0mg	27 (58.7)	18 (39.1)	1 (2.2)	0	筋注 vs .静注:N.S.*
	0.5mg	10 (52.6)	5 (26.3)	1 (5.3)	3 (15.8)	
静注	1.0mg	21 (72.4)	6 (20.7)	2 (6.9)	0	
	0.5mg	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	

*N.S.:not significant

いずれの試験においても、酵母蛋白抗体産生に投与前後で有意な変動は認められなかった^{6,7)}。

2)低血糖時の救急処置^{7,9)}(国内第III相試験)

低血糖を生じた糖尿病患者38例に本剤1mgを筋肉内投与又は静脈内投与し、低血糖の救急処置剤としての有効性を検討したところ、筋肉内投与では21例中21例(100%)が、静脈内投与では17例中16例(94.1%)が「改善」以上と判定された⁷⁾。



図V-1 本剤1mg投与後の血糖値の推移

表V-3 本剤1mg投与後の血糖値(mg/dL)の推移

時間経路	20 分前	投与時	20 分後	(30 分後)	40 分後	60 分後
筋肉内投与	82.9 ± 7.0 n=9	58.1 ± 4.4 n=18	113.2 ± 6.9 n=18	—	140.7 ± 8.6 n=18	155.1 ± 10.0 n=18
静脈内投与	109.6 ± 13.2 n=14	76.4 ± 4.4 n=17	125.7 ± 5.9 n=17	136.0 ± 5.8 n=8	137.7 ± 6.5 n=17	—

(Mean ± S.E.)

42例中3例に副作用が3件(不整脈1件と嘔気2件)認められた。酵母蛋白抗体産生に投与前後で有意な変動は認められなかった。

3)成長ホルモン分泌機能検査^{10,11)}(国内第III相試験)

成長ホルモン分泌不全の疑いのある患者45例に本剤1mg又は体重1kg当り0.03mg(ただし、最大投与量1mg)を皮下投与し、本剤の有効性を検討した。その結果、血中hGH濃度の推移については、本剤を単独投与した41例中20例(48.8%)が負荷後120分に血中の成長ホルモンの反応頂値を示した。また他のhGH分泌機能検査を比較した場合の診断的一致率は、本剤負荷とインスリン負荷とでは70.6%(24/34例)、アルギニン負荷とでは75.8%(25/33例)であった。成長ホルモン分泌機能検査薬として「有効」以上と判定された症例は42/45例(93.3%)であった(表V-4)。

表 V-4 成長ホルモン分泌機能検査における本剤の有効性(総合評価)

用法・用量	判定			
	極めて有効	有効	やや有効	無効
1mg 又は体重 1kg 当り 0.03mg 皮下投与	25 例	17 例	3 例	0 例

本剤を単独投与した41例中9例(2.4%)に、本剤とプロプラノロールを併用した5例中4例(2.4%)に副作用症状が認められた。主な症状は嘔気6件、嘔吐4件、発汗3件であった。年齢別では6歳以下では19例中7例にみられた。

4)肝型糖原病検査^{11, 12)}(国内第Ⅲ相試験)

肝型糖原病検査及びその疑いのある患者21例に、成人には1mgを静脈内投与し、また、小児には体重1kg当り0.03mg(ただし、最大投与量1mg)を筋肉内投与し、本剤の有効性を検討した。その結果、試験前に病型が確定されたⅠ型糖原病(17例)、Ⅲ型糖原病(1例)及び病型未確定(3例)について、絶食時における本剤負荷後の血糖値及び乳酸値が病型特有の推移を示した。肝型糖原病鑑別診断薬として「満足」以上と判定された症例は18/21例(85.7%)であった(表V-5)。

表V-5 肝型糖原病検査における本剤の有効性(総合評価)

用法・用量	判定			
	極めて満足	満足	やや満足	不満足
成人:1mgを静脈内投与 ^{注)}	13 例	5 例	3 例	0 例

注)小児:体重1kg当り0.03mg(ただし、最大投与量1mg)を筋肉内投与

21例中1例に副作用が1件(軽度の嘔気)認められた。

5)胃の内視鏡的治療の前処置¹³⁾(国内第Ⅲ相試験)

内視鏡的治療において前処置を必要とする患者97例に、本剤1mg又は2mg(追加投与時)を筋肉内投与又は静脈内投与し、本剤の有効性を検討した。その結果、内視鏡挿入10分後及び内視鏡的治療終了時の消化管蠕動運動について筋肉内投与群と静脈内投与群のいずれにおいても抑制効果が認められた。内視鏡的治療において前処置剤として「有効」以上と判定された症例は、筋肉内投与では45/53例(84.9%)、静脈内投与では43/44例(97.7%)(追加投与を行った症例では6/7例)であった(表V-6)。

表V-6 胃の内視鏡的治療の前処置における本剤の有効性

投与群	判定例数(%)			
	極めて有効	有効	やや有効	無効
筋肉内投与群	38(71.7)	7(13.2)	7(13.2)	1(1.9)
静脈内投与群	36(81.8)	7(15.9)	1(2.3)	0
全体	74(76.3)	14(14.4)	8(8.2)	1(1.0)

98例中1例1件に自覚症状の、16例19件に臨床検査値異常変動の副作用が認められた。主な副作用は、血糖値上昇7件及び尿糖7件であった。

6)抗コリン剤禁忌症例における安全性⁷⁾

消化管のX線及び内視鏡検査の前処置又は低血糖時の救急処置の試験^{2,3,6,7)}において、本剤を投与された371例中、抗コリン剤禁忌症例が23例(6.2%)あった。内訳は、狭心症、心筋梗塞等の心疾患を有する患者が18例、前立腺肥大の患者が4例、緑内障の患者が1例であった。抗コリン剤禁忌疾患をもつ23例に本剤を使用したところ、前例に副作用はみられなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

消化管運動抑制作用: 副交感神経遮断剤

血糖上昇作用: アドレナリン等

成長ホルモン分泌促進作用: インスリン、アルギニン、レボドパ

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 消化管運動抑制作用

消化管の平滑筋に対する直接作用と考えられている。

2) 血糖上昇作用

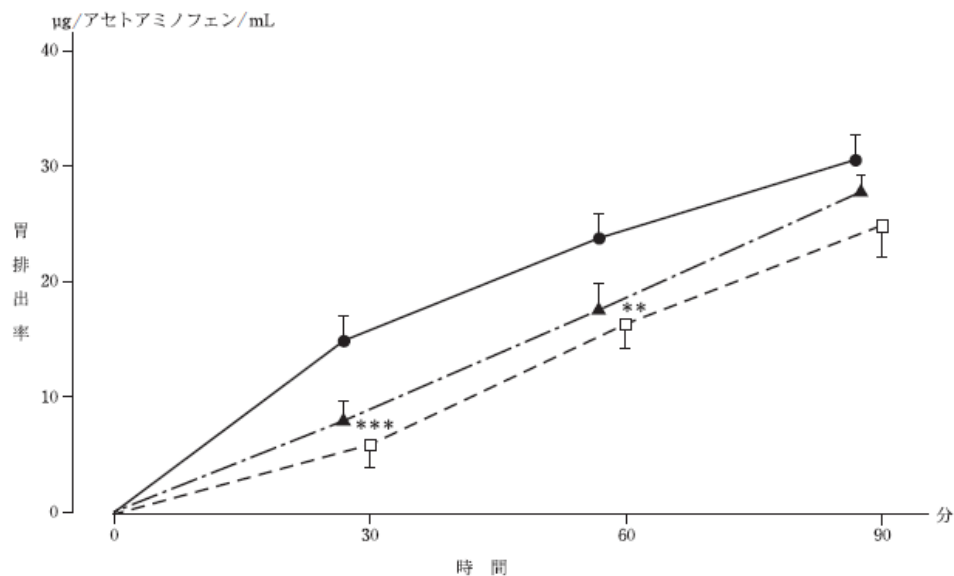
主として肝臓のグリコーゲン分解促進によって起こる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 消化管運動抑制作用¹⁴⁾

① 胃排出試験

イヌに本剤0.01、0.1mg/kg静脈内投与したところ、胃排出能を抑制し、その効果は動物膵由来グルカゴン製剤と同等であった。



図VI-1 イヌにおける胃排出に対する作用

●: 対照、□: グルカゴン G ノボ注射用 1mg 0.1mg/kg、
▲: 動物膵由来グルカゴン製剤 0.1mg/kg

(Mean ± S.E., n=6)

** : p < 0.01、*** : p < 0.001 (対照に対して)

② 胃運動能試験

ラットに本剤0.01、0.1、1mg/kg静脈内投与したところ、胃運動を用量依存的に抑制し、その効果は動物膵由来グルカゴン製剤とはほぼ同等であった。

③ 胃液分泌試験

ラットに胃幽門結紮法を用いて1mg/kg投与及び還流法を用いて1 μg/kg/分投与したところ、本剤、動物膵由来グルカゴン製剤ともに、胃液分泌抑制効果はみられなかった。

④ Oddi括約筋運動及び十二指腸蠕動運動に対する作用

イヌに本剤0.01、0.05、0.1、0.2mg/kg静脈内投与したところ、Oddi括約筋運動を抑制し、その効果は動物膵由来グルカゴン製剤と同等であった。また、0.05～0.2mg/kg投与により一過性の十二指腸蠕動運動の亢進を認める例が多かった。

2) 血糖上昇作用¹⁴⁾

インスリンを前投与し、低血糖をきたしたウサギにおいて、本剤は血糖上昇作用を示すが、その効果は動物膵由来グルカゴン製剤と差がないことが認められた。

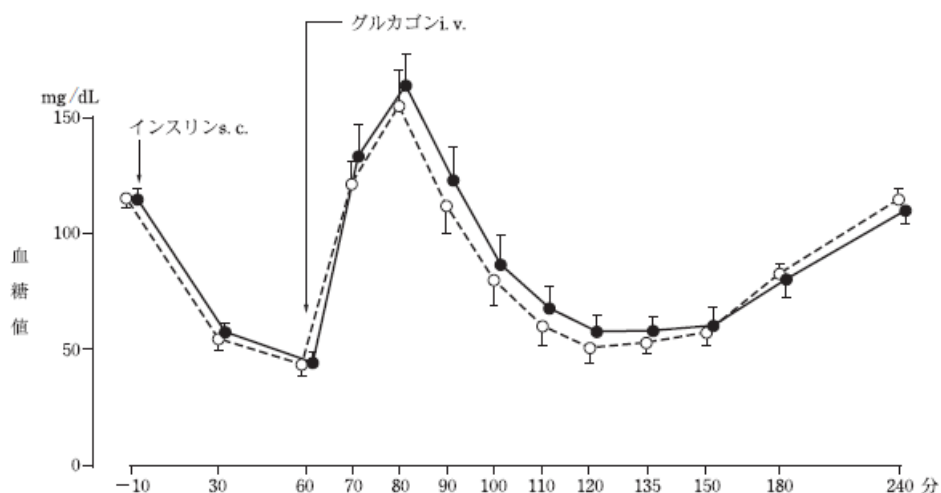


図 VI-2 速効型インスリン 0.45 単位/kg を皮下投与 60 分後、グルカゴン 0.02mg/kg 静脈内投与後のウサギにおける血糖値の推移 (Mean ± S.E., n=7)

●: グルカゴン G ノボ注射用 1mg, --○--: 動物胄由来グルカゴン製剤

3) その他

「肝型糖原病検査」、「成長ホルモン分泌機能検査」の検査はグルカゴンの血糖上昇作用に基づいた検査法である。グルカゴン G ノボ注射用 1mg は、構造決定及び物理化学的性質の検討、さらに薬理試験及び生物学的同等性試験において胄由来グルカゴン製剤と同等であることが確認されていることから、効力を裏付ける試験は特に実施しなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間・作用持続時間のおよその目安

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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回筋肉内投与²⁾

健常成人男子12例を対象に、本剤1mgを筋肉内投与した際の血中グルカゴン濃度の推移及び血糖値の推移を以下に示した。最高血中濃度到達時間(t_{max})、最高血中濃度(C_{max})、血中濃度時間曲線下面積(AUC)、及び平均滞留時間(MRT)を用いて本剤と動物臓由来グルカゴン製剤の生物学的同等性についても検討した結果、両剤は生物学的に同等であることが認められた。

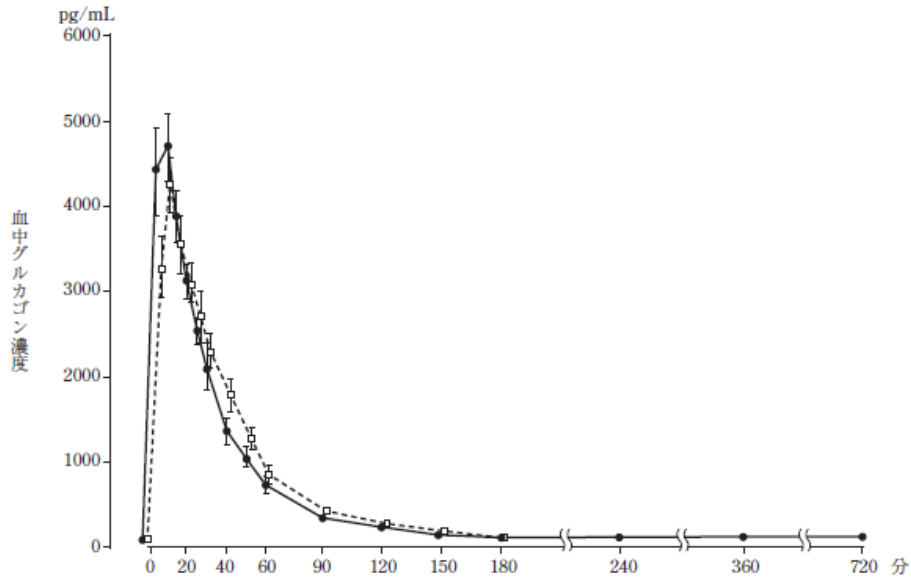


図 VII-1 血中グルカゴン濃度の平均値の推移

●●: グルカゴンGノボ注射用1mg、□□: 動物臓由来グルカゴン製剤

(Mean ± S.E., n = 12)

表 VII-1 単回筋肉内投与(1mg)の血中グルカゴン濃度の薬物動態パラメータ

	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC (pg·hr/mL)	MRT (hr)
GL-G ^{注)}	9.2 ± 1.4	5029 ± 410	16.3 ± 1.7	3524 ± 192	0.92 ± 0.05
GL-P ^{注)}	9.6 ± 1.1	4411 ± 358	18.7 ± 1.9	3600 ± 186	1.00 ± 0.05

注) GL-G: グルカゴンGノボ注射用1mg, GL-P: 動物臓由来グルカゴン製剤

(Mean ± S.E., n = 12)

また、血糖値の最高血中濃度(Mean ± S.E.)については、本剤は投与25分後で150 ± 7mg/dL、動物臓由来グルカゴン製剤は投与後40分で146 ± 10mg/dLであった。

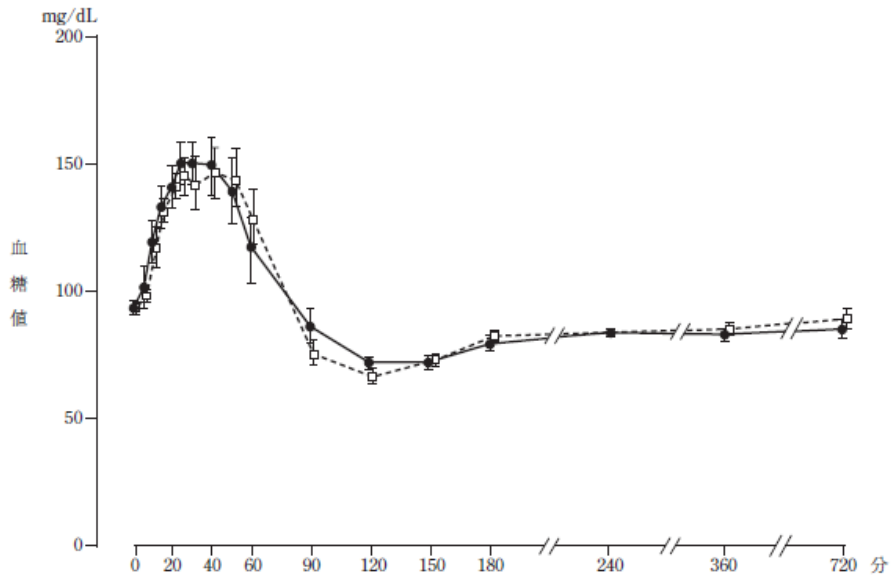


図 VII-2 血糖値の推移

●—●：グルカゴンGノボ注射用1mg、□--□：動物胄由来グルカゴン製剤
(Mean ± S.E., n = 12)

2) 単回静脈内投与及び単回皮下投与¹⁾

健康成人男子10例を対象に、本剤1mgを皮下投与し、1週間の休薬期間をはさんで同量を静脈内投与した。それぞれの投与経路における血漿中グルカゴン濃度の推移及び血糖値の推移を以下に示した。ただし、皮下投与試験後2例が脱落となったため、静脈内投与は8例が対象となった。

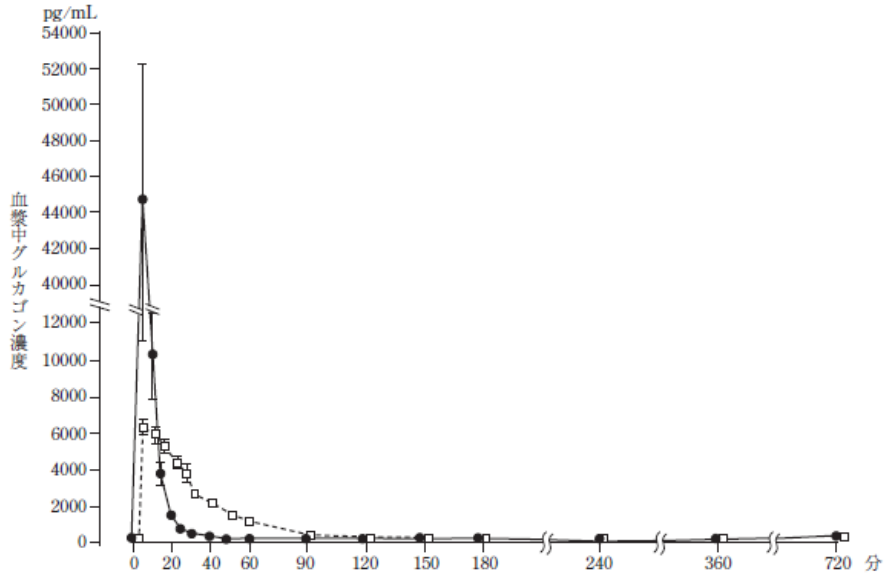


図 VIII-3 血漿中グルカゴン濃度の推移

□--□：皮下投与 (n = 10)、●—●：静脈内投与 (n = 8)
(Mean ± S.E.)

表 VII-2 単回静脈内投与及び単回皮下投与(1mg)の血漿中グルカゴン濃度の薬物動態パラメータ

	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC (pg·hr/mL)
静脈内投与(n=8)	—	44555±7760 注)	3.1±0.2	6394±937
皮下投与(n=10)	8.0±1.1	6629±476	19.9±1.5	4710±301

注)投与5分後の数値

(Mean±S.E.)

また、投与後の血糖値については、皮下投与では最高血中濃度到達時間が 33.0 ± 3.7 分(Mean±S.E.)、最高血中濃度が 160.4 ± 8.4 mg/dLであり、静脈内投与では最高血中濃度到達時間が 20.6 ± 1.8 分、最高血中濃度が 123.4 ± 2.7 mg/dLであった。

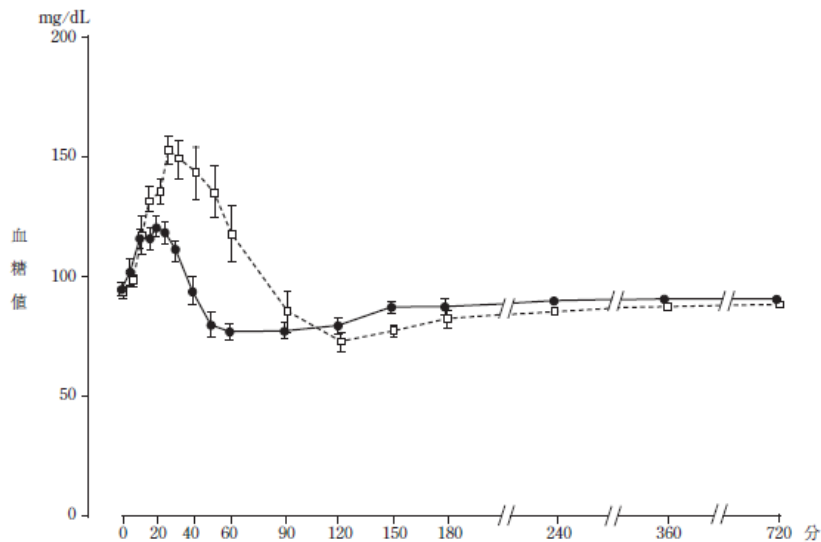


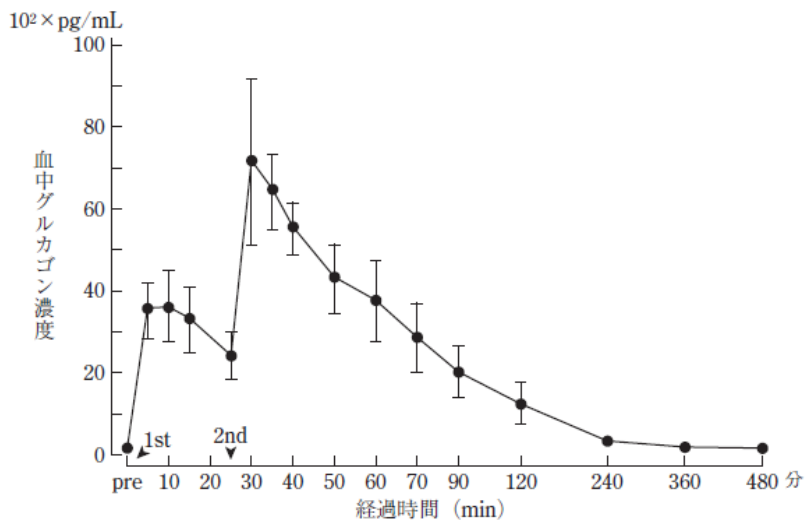
図 VII-4 血糖値の推移

□-□: 皮下投与 (n=10)、●-●: 静脈内投与 (n=8)

(Mean±S.E.)

3)連続2回筋肉内投与³⁾

健常成人男子6名に本剤を1mg筋肉内に単回投与し、25分後本剤1mgを追加投与した時の血中グルカゴン濃度及び血糖値の推移を以下に示した。



図VII-5 筋肉内投与後の血中グルカゴン濃度の推移

(Mean±S.D., n=6)

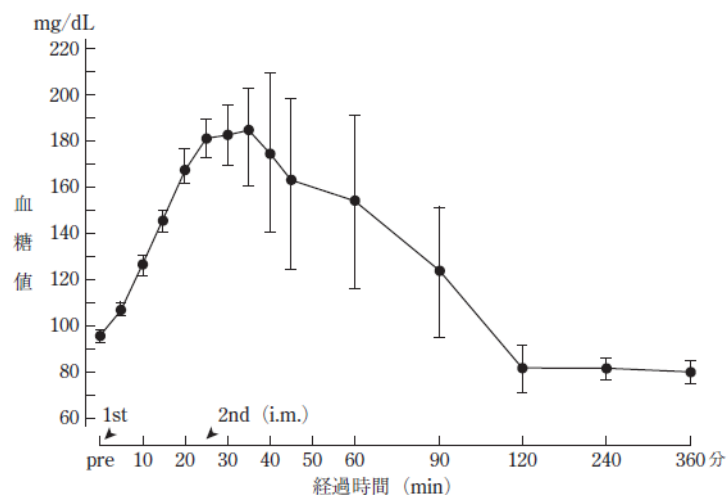
表 VII-3 頻回筋肉内投与の血中グルカゴン濃度の薬物動態パラメータ

	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ ^{注)} (min)	AUC (pg·hr/mL)
初回投与	9.2±3.8	3645±743	21.80±4.25	1171±248
追加投与	7.5±4.2	7402±1770	20.83±5.70	2228±316

注) 投与後 25 分までで算出 (n=5、計算不能例 1 例除外)

(Mean±S.D., n=6)

また、追加投与後の血糖値については、最高血中濃度到達時間が 39.2 ± 9.2 分 (Mean±S.D.)、最高血中濃度が 189.7 ± 13.2 mg/dLであった。

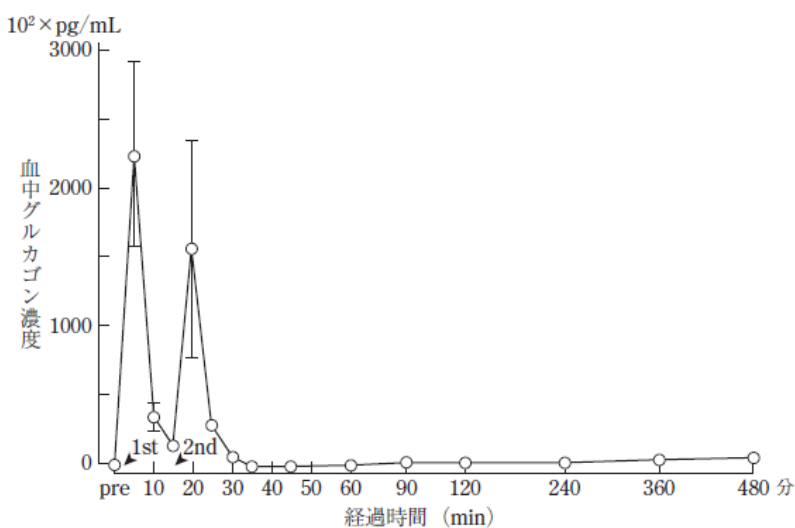


図VII-6 筋肉内投与後の血糖値の推移

(Mean±S.D., n=6)

4)連続2回静脈内投与³⁾

健康成人男子6名に本剤を静脈内に投与し、15分後本剤1mgを追加投与した時の血中グルカゴン濃度及び血糖値の推移を以下に示した。



図VII-7 静脈内投与後の血中グルカゴン濃度の推移

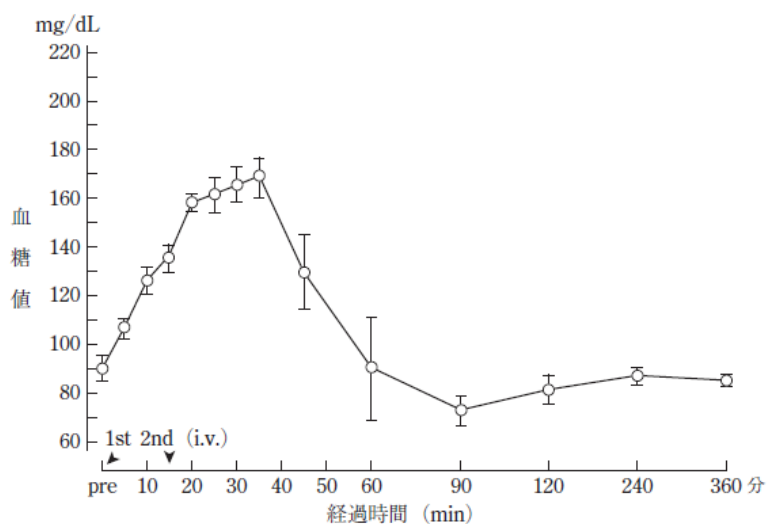
表 VII-4 頻回静脈内投与の血中グルカゴン濃度の薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ ^{注)} (min)	AUC (pg·hr/mL)
初回投与	2.52 ± 0.35	22177 ± 5824
追加投与	2.16 ± 0.28	16155 ± 6827

注) 投与後 15 分値までで算出

(Mean ± S.D., n=6)

また、追加投与後の血糖値の変動 (Mean ± S.D.) は、最高血中濃度到達時間が 31.7 ± 4.1 分、最高血中濃度が 168.3 ± 7.7 mg/dL であった。



図VII-8 静脈内投与後の血糖値の推移
(Mean ± S.D., n=6)

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考〉¹⁵⁾

¹²⁵Iで標識したグルカゴン(遺伝子組換え)をラットに投与後、静脈内、筋肉内及び皮下の各投与経路につき、血液中の放射能濃度を測定した。静脈内投与における血中放射能濃度は投与後初期の段階で極めて速やかに減少した。筋肉内及び皮下投与では、筋肉内投与が皮下投与より幾分早く吸収される以外は極めて類似した挙動を示し、どちらの投与経路においても投与部位から血中へ速やかに移行することが示された。

5. 分布

〈参考〉¹⁵⁾

¹²⁵Iで標識したグルカゴン(遺伝子組換え)をラットに投与後、オートラジオグラフィ及び目的器官、組織の放射能濃度計測により、本標識化合物の体内放射能分布を調べた。どちらの方法においても同様の傾向を示し、投与後早期の段階では多くの組織で高濃度を示したが、その後、次第に高濃度を示す組織は少なくなった。この中で甲状腺への放射能分布は極めて高く、またその濃度は他の目的器官、組織と反対に経時的に上昇した。

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

〈参考〉¹⁵⁾

ラットでの胎盤通過及び胎仔移行性試験では、胎盤、胎仔とも、投与後早期を除き低濃度を示した。

(3)乳汁への移行性

〈参考〉¹⁵⁾

ラット静脈内投与による乳汁中の放射能濃度(¹²⁵I)を測定したところ、血漿中放射能濃度の推移から、放射能が血管系から乳汁中へ移行するのが見られた。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

〈参考〉¹⁵⁾

¹²⁵Iで標識したグルカゴン(遺伝子組換え)をラットに投与後、TLC法及びSDS電気泳動法により、血漿、胆汁及び尿について、全放射能成分中のグルカゴン未変化体の割合を調べた。いずれにおいても全放射能成分中のグルカゴン未変化体の割合は低く、特に血漿では48時間後、さらに尿では全時点を通して検出限界以下であり、未変化体のまま排泄されることは少ないことが示された。

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

- (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

〈参考〉¹⁵⁾

¹²⁵Iで標識したグルカゴン(遺伝子組換え)をラットに静脈内、筋肉内及び皮下投与後、尿、糞及び胆汁中の放射能濃度を測定した。どの投与経路においても尿中排泄が大部分を占め、糞、胆汁中への排泄はごくわずかであった。

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

(2)肝機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

(3)高齢者における薬物動態

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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及びその疑いのある患者[急激な昇圧発作を起こすことがある。]

(解説)

褐色細胞腫又はパラガングリオーマは、副腎髄質あるいは大動脈周辺に存在する傍神経節などの、いわゆるクローム親和性組織から生ずる腫瘍で、アドレナリン及びノルアドレナリンなどのカテコールアミンを産生放出し、高血圧をはじめとする種々の症状を呈する。グルカゴンの薬理作用のひとつとしてカテコールアミンの分泌を刺激・促進する作用があるため、グルカゴン投与により高血圧症を悪化させる危険性があることから設定した。

なお、電子添文の使用上の注意に使用していた用語「褐色細胞腫」は、「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン2018」(日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会編集)において、副腎原発例は「褐色細胞腫(pheochromocytoma:PCC)」、副腎外の傍神経節由来では「パラガングリオーマ(paranglioma:PGL)」とし、両者を包括する場合は「褐色細胞腫・パラガングリオーマ(pheochromocytoma・paranglioma:PPGL)」と定義され、令和5年3月14日付けの事務連絡に伴い、用語の変更を行った。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

ノボ ノルディスク社(デンマーク)のCCDSの禁忌の項に記載されており、また、国内でも副作用報告でアナフィラキシーショックを起こした症例が報告されている。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症状の発現につながるおそれがあることから設定した。

なお、本剤の成分は、「Ⅳ. 2. (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与後に二次的な低血糖が起こることがある。[9.3.1、11.1.2参照]

<効能共通>

8.1.1 低血糖に基づくめまい、ふらつき、意識障害を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

<消化管のX線及び内視鏡検査の前処置、成長ホルモン分泌機能検査、肝型糖原病検査、胃の内視鏡的治療の前処置>

8.1.2 二次的な低血糖を予防するため、検査終了後、糖分を経口摂取させることが望ましい。

(解説)

8.1.1 検査終了60~90分後での低血糖症状の発現は、患者が医療機関から帰宅中である可能性が多く、自動車の運転等の危険な事態が起こる可能性があることから設定した。

8.1.2 グルカゴンの薬理作用として、血糖上昇後、リバウンドによる低血糖症状が起こることがある。重篤な低血糖症状は、検査終了後に飴やジュース等から糖分を摂取することにより防ぐことができることから設定した。

<低血糖時の救急処置>

8.2 患者及びその看護者(家族等)が対処できるように、注射法について十分指導すること。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させること。[8.3、14.1.1、14.1.2、14.2.1、14.2.2参照]

(解説)

動物由来グルカゴン製剤に準拠し、患者及びその看護者(家族等)が低血糖に対し、適切に対処できるよう十分指導することが重要であることから設定した。

<低血糖時の救急処置>

8.3 低血糖を生じた患者にグルカゴンを投与すると通常10分以内に症状が改善するが、症状が改善しない場合は、直ちに、ブドウ糖等の静脈内投与等適切な処置を行うこと。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい。[8.2参照]

(解説)

低血糖時の対応について、動物由来グルカゴン製剤の使用上の注意及び糖尿病治療ガイドを参考に設定した。また、本剤の投与で意識レベルの低下等の低血糖症状が改善しない場合、本剤を追加投与しても更なる有効性は期待できず、ブドウ糖の静脈内注射等の処置が必要であることから注意喚起を設定した。

<消化管の X 線及び内視鏡検査の前処置>

8.4 投与直後だけでなく、検査終了後にも血圧低下があらわれることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[11.2参照]

(解説)

本剤投与後に起こる血圧低下は、低血糖使用時に限らず、消化管の X 線及び内視鏡検査の前処置に本剤を使用した場合にも起こり、投与直後だけでなく、検査終了後にも起こる可能性のあることがあるため、設定した。

<成長ホルモン分泌機能検査>

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

(解説)

成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された症例においても、一部に成長ホルモンが本剤に反応することがあり、各種負荷試験との診断的不一致があった⁹⁾ことから設定した。

「V. 5. (7). 3)成長ホルモン分泌機能検査」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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 インスリノーマのある患者

血糖値の変動に注意すること。インスリン分泌が促進され、低血糖を起こすおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 糖尿病患者及び糖代謝異常が認められる患者

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

9.1.3 糖原病 I 型の患者

肝型糖原病検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意すること。糖原病I型ではグルコース-6-リン酸からグルコースへの変換が障害されているため、本剤の投与により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスが起り緊急処置を要した例が報告されている。

(解説)

9.1.1 インスリノーマはインスリンの異常な分泌とそれに伴う低血糖を呈する。そのような患者にグルカゴンを投与すると、グルカゴンのインスリン分泌刺激作用によりインスリンの放出を促進し、低血糖を増悪させるおそれがあるため、血糖値の変動に注意することとした。

9.1.2 本剤には血糖上昇作用があることから、糖尿病患者では、血糖コントロールに影響を及ぼす可能性がある。本剤の胃の内視鏡的治療の前処置における臨床試験において、血糖上昇及び尿糖が各7件にみられた¹³⁾。また、本剤の I 相試験¹⁴⁾に参加した健常成人においても連続 2 回投与後の血糖値が 200mg/dL を超えた被験者が報告された。「胃の内視鏡的治療の前処置」については、連続 2 回投与(計 2mg)される可能性があり、糖尿病患者においては、本剤の血糖上昇作用により血糖コントロールに影響を及ぼすおそれがあると考えられる。以上を勘案し、糖尿病患者及び糖代謝異常が認められる患者に対して本剤を使用する場合は注意を喚起することとした。

9.1.3 肝型糖原病診断のためグルカゴンによる負荷試験実施中に乳酸アシドーシスを起こした糖原病 1 型の症例が報告¹⁶⁾されたため設定した。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患のある患者

本剤のインスリン分泌促進作用により低血糖を起こすおそれがある。[8.1参照]

(解説)

肝硬変患者においては、高頻度で糖代謝異常(肝の糖放出能の低下等)がみられることが報告されており、グルカゴン投与時の血糖上昇に関しても正常人に比して軽度であることが一般に知られている。そのため、インスリン分泌機能が正常であるならば、本剤のインスリン分泌促進作用により、理論上は低血糖を発現するおそれがある。「胃の内視鏡的治療の前処置」においては、追加投与(計2mg)を認めていることから、血糖値異常変動(主として低血糖)が高頻度に認められる可能性も否定できないため設定した。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物由来グルカゴンにおけるマウス、ラットを用いた生殖・発生毒性試験において、胎児の眼球異常が報告されている。

(解説)

動物由来グルカゴン製剤の使用上の注意に準拠して設定した。本剤のラット、ウサギを用いた生殖・発生毒性試験では、動物由来グルカゴンのマウス、ラットの試験で報告された胎児の眼球異常は認められなかったが、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に関する安全性は確立していないので、設定した。

(6)授乳婦

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。

(7)小児等

9.7 小児等

低血糖症状があらわれやすい。主に小児を対象とした成長ホルモン分泌機能検査においては、嘔気(6/46例、13.0%)、嘔吐(4/46例、8.7%)、発汗(3/46例、6.5%)等の低血糖によると思われる症状が多く認められている。特に、プロプラノロール併用による検査では、2/5例(40.0%)に低血糖によると思われる症状が認められている。[10.2、11.1.2参照]

(解説)

小児では肝臓のグリコーゲン蓄積量が成人に比べ少ないことが想定されるため、低血糖があらわれやすい。成長ホルモン分泌機能検査薬としての有用性を検討した試験¹⁰⁾において、嘔気等の副作用の発現頻度が比較的高かったため、その発現率を記載することにした。プロプラノロール併用で本剤の負荷試験を実施した5例中4例及び本剤単独負荷試験を実施した41例中9例で嘔気、嘔吐等の症状が認められ、これらの症状は主に本剤負荷後90分以降に観察されており、血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖に伴うものと考えられている。
「V. 5. (7). 3成長ホルモン分泌機能検査」の項参照。

(8)高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 高齢者

一般に生理機能が低下している。

9.8.2 心疾患のある高齢者

心筋の酸素消費量の増加に伴い虚血症状の悪化が起こるおそれがある。

(解説)

9.8.1 動物由来グルカゴン製剤の使用上の注意に準拠して設定した。

9.8.2 グルカゴンの陽性変力作用、陽性変時作用による心筋の酸素消費量の増加に伴い虚血症状の悪化が起こるおそれがある。また、心疾患を有する患者に対してグルカゴンを投与し、狭心症発作を認めたとの文献報告もある^{17, 18)}。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

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 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール [9.7、11.1.2 参照]	血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖症状があらわれやすくなる。特に、成長ホルモン分泌機能検査におけるプロプラノロール併用時に低血糖によると思われる症状が高頻度に認められているので、観察を十分に行うこと。	通常、低血糖になるとアドレナリンが遊離され血糖を上昇させるが、β-遮断剤の併用により低血糖からの回復反応が抑制される。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

(解説)

動物群由来グルカゴン製剤の使用上の注意に準拠して設定した。成長ホルモン分泌機能検査薬としての臨床試験⁹⁾においては、プロプラノロール併用時に低血糖症状と考えられる嘔気、嘔吐等が高頻度に認められた。成長ホルモン分泌機能検査においてβ-遮断剤を併用する場合、特に注意を促すために設定した。

低血糖では頻脈、動悸、発汗、不安、低体温、飢餓感、振戦、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下等の症状が出現するが、β-遮断剤はこれらの随伴症状を隠蔽することがある。β-遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告がみられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	本剤は糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進等による血糖上昇作用を有する。

(解説)

グルカゴンは血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの抗凝血作用が増強することがある。 併用時は凝固能の変動に注意し、必要であればワルファリンカリウムを減量するなど適切な措置を行うこと。	機序不明

8. 副作用

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシーショック(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシーショック(初期症状:不快感、顔面蒼白、血圧低下等)があらわれることがある。

11.1.2 低血糖症状(0.1%未満)

低血糖症状(初期症状:嘔吐、嘔気、全身倦怠、傾眠、顔面蒼白、発汗、冷汗、冷感、意識障害等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちにブドウ糖、糖質の補給が望ましい。[8.1、9.1.1、9.7、10.2参照]

(解説)

11.1.1 ショックについては、動物群由来グルカゴン製剤の使用上の注意に準拠して設定した。アナフィラキシーショックについては、本剤投与によりアナフィラキシーショックを起こした症例が報告されたことから設定した。

11.1.2 発現頻度は再審査申請に提出した承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査データに基づき設定した(「副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照)。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			じん麻疹
消化器	嘔気、嘔吐	腹痛、腹鳴、下痢	
血液	白血球数増加、白血球分画の変動		
心血管系		心悸亢進	血圧低下 ^{注2)} 、高血圧
肝臓		血清ビリルビン上昇	
糖代謝	血糖値上昇、尿糖		
脂質代謝		トリグリセライド上昇	
その他	頭痛、倦怠感	眠気、顔色不良、発汗、めまい、ほてり、冷感、LDH 上昇、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清無機リン上昇、尿潜血	熱感、発赤、注射部位反応

注 1) 発現頻度は、使用成績調査及び未承認効能を対象とした第 III 相臨床試験の結果を含む¹⁸⁾。

注 2) 低血糖時に本剤投与後、12/35 例(34.3%)で 40 分から 60 分に血圧、特に収縮期血圧が 20～30mmHg 程度低下した。また、収縮期血圧の低下は、静脈内投与より筋肉内投与(静脈内投与 2 例、筋肉内投与 10 例)に多く認められた。[8.4 参照]

(解説)

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査における総症例 4,868 例において、106 例(2.18%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が報告された。その主なものは、白血球増多(症) 0.62%(30 件/4,868 例)、嘔気 0.58%(28 件/4,868 例)、白血球分画の変動 0.41%(20 件/4,868 例)、嘔吐 0.25%(12 件/4,868 例)、高血糖 0.16%(8 件/4,868 例)、尿糖 0.14%(7 件/4,868 例)、頭痛 0.14%(7 件/4,868 例)、倦怠感 0.10%(5 件/4,868 例)であった(再審査終了時、「副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照)。この情報及び集積された副作用症例報告データに基づき設定、更新している。

血圧低下に関する注意は、糖尿病患者を対象とした本剤の低血糖時の救急措置に関する臨床試験において、筋肉内投与時に血圧下降症例が散見され、低血圧に伴う不整脈が 1 例に認められたことより記載している。

◆副作用頻度一覧表等

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時まで	使用成績調査						合 計
		消化管検査 の前処置	低血糖時 の救急処置	成長ホルモン分 泌機能検査	肝型糖 原病検査	胃の内視鏡的 治療の前処置	使用成績 調査の合計	
調査症例数	586	3,829	24	273	9	147	4,282	4,868
副作用等の発現症例数	67	22	3	14	0	0	39	106
副作用等の発現件数	111	34	3	14	0	0	51	162
副作用等の発現症例率 (%)	11.43%	0.57%	12.50%	5.13%	0.00%	0.00%	0.91%	2.18%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
中枢・末梢神経系障害								
昏睡(状態)		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
めまい	1(0.17)							1(0.02)
知覚減退		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
冷感	1(0.17)							1(0.02)
聴覚・前庭障害								
耳鳴		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
精神障害								
あくび	1(0.17)							1(0.02)
傾眠	1(0.17)	1(0.03)		2(0.73)			3(0.07)	4(0.08)
不機嫌	1(0.17)							1(0.02)
消化管障害								
嘔気	18(3.07)	5(0.13)	2(8.33)	3(1.10)			10(0.23)	28(0.58)
嘔吐	4(0.68)	4(0.10)		4(1.47)			8(0.19)	12(0.25)
腹痛	2(0.34)	1(0.03)					1(0.02)	3(0.06)
下痢	1(0.17)							1(0.02)
腹鳴	1(0.17)							1(0.02)
代謝・栄養障害								
口渇		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
高カリウム血症		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
LDH上昇	2(0.34)							2(0.04)
LDH異常		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
高血糖	7(1.19)	1(0.03)					1(0.02)	8(0.16)
低血糖				2(0.73)			2(0.05)	2(0.04)
血清カリウム低下	1(0.17)							1(0.02)
血清カリウム上昇	1(0.17)							1(0.02)
尿糖	7(1.19)							7(0.14)
トリグリセライド上昇	1(0.17)							1(0.02)
血清無機リン上昇	2(0.34)							2(0.04)
心拍数・心リズム障害								
不整脈	1(0.17)							1(0.02)
心悸亢進	1(0.17)							1(0.02)
呼吸器系障害								
呼吸抑制		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
赤血球障害								
貧血		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
白血球・網内系障害								
白血球増多(症)	26(4.44)	4(0.10)					4(0.09)	30(0.62)
白血球減少(症)		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
白血球分画の変動 (好中球数の増加)	20(3.41)							20(0.41)
血小板・出血凝血障害								
血小板減少(症)		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
泌尿器系障害								
顕微鏡的血尿	1(0.17)							1(0.02)

一般的全身障害								
倦怠(感)	3(0.51)	1(0.03)		1(0.37)			2(0.05)	5(0.10)
悪寒		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
頭痛	1(0.17)	3(0.08)	1(4.17)	2(0.73)			6(0.14)	7(0.14)
ほてり	1(0.17)	1(0.03)					1(0.02)	2(0.04)
適用部位障害								
注射部疼痛		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
注射部反応		1(0.03)					1(0.02)	1(0.02)
皮膚・皮膚付属器障害								
発汗(冷汗)	3(0.51)							3(0.06)
心・血管障害(一般)								
顔色不良	1(0.17)							1(0.02)
肝臓・胆管系障害								
血清ビリルビン上昇	1(0.17)							1(0.02)

再審査終了時集計 日本医薬品副作用用語集(J-ART)を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

高用量のグルカゴンは嘔吐、嘔気、血清カリウム低下を引き起こすことがある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を日局注射用水1mLで溶かすこと。このとき、1mL中にグルカゴン(遺伝子組換え)1mgを含む注射用液が調製できる。ただし、成人における肝型糖原病検査の場合は、生理食塩液20mLに溶かすこと。[8.2参照]

(解説)

注射液の調整方法について、調整手法を具体的に記載した。1mg/mL濃度のグルカゴン(遺伝子組換え)溶液を調製する場合は、必ず1mLの日局注射用水にて溶解すること。「肝型糖原病検査」に本剤を投与する場合は生理食塩液20mLに溶解した後、「用法・用量」に従って投与を行うこと。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)[8.2参照]

(解説)

日局注射用水で溶解後のバイアルは、凍結させると破損の恐れがある。

14.2 薬剤投与時の注意

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

[8.2参照]

- ・神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
- ・繰り返し注射する場合には同一部位を避けること。特に小児等には注意すること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。

(解説)

動物験由来グルカゴン製剤の適用上の注意に準拠して設定した。

14.2.2 完全に溶けなかった場合、又は浮遊物がみられた場合は使用しないこと。[8.2参照]

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁰⁾

睡眠、心臓血管系、呼吸器系、平滑筋、利尿及び電解質排泄に及ぼす影響を検討した。心臓の収縮力の増大、血圧の低下、これに伴う脈圧、心拍数の増加がみられたが、いずれも動物群由来グルカゴンと同様であった。

安全性薬理試験結果

項目	試験方法	動物	投与経路・用量	結果
中枢神経系 (麻酔作用)	ヘキシバルビタール誘発睡眠	マウス	静脈内、 0.03、0.3mg/kg	影響なし
	エタノール誘発睡眠	マウス	静脈内、 0.03、0.3mg/kg	影響なし
呼吸・循環器系	血圧、心拍数	ラット	静脈内、 0.03、0.3mg/kg	心臓の収縮力の増大に伴って有意な心拍数の上昇及び血圧の低下。用量による影響なし
	心拍数、心電図、呼吸数	ネコ	静脈内、 0.03、0.3mg/kg	血圧、心電図、呼吸数に影響なし。陽性変力作用と陽性変時作用による脈圧及び心拍数の用量依存的上昇。外因性ノルアドレナリンによる血圧の上昇に影響なし。頸動脈閉塞による血圧上昇抑制
	心拍出量、血圧、肺動脈圧、中心静脈圧、心拍数	ブタ	静脈内、 0.03、0.3mg/kg	陽性変力作用、陽性変時作用と血管平滑筋に対する弛緩作用による血圧の低下。血圧の低下に伴う心拍出量、心拍数の増加。肺動脈圧、中心静脈圧及びヘマトクリットに影響なし
平滑筋	平滑筋に対する作用	モルモット	0.1、1.0、10.0 μ g/mL	摘出モルモット回腸の平滑筋の緊張を抑制しない。
水・電解質代謝	利尿及び電解質排泄に対する作用	ラット	静脈内、 0.03、0.3mg/kg	水負荷(10mL経口投与)非麻酔ラットに対してNa ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ の尿中排泄、尿排泄能に影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁰⁾

1) マウス、ラット

LD₅₀ (mg/kg)

	NMRI 系雄雌マウス	Wistar 系雄雌ラット
静脈内	≥ 200	約 100
皮下	—	≥ 200

マウスへの静脈内投与では、LD₅₀値は200mg/kg以上であった。ラットへの静脈内投与では、LD₅₀値は約100mg/kg、無影響量は11mg/kgであった。ラットへの皮下投与では、LD₅₀値は200mg/kg以上、無影響量は50～200mg/kgであった。また、いずれにおいても毒性学的に重大な変化はなかった。

2) イヌ

イヌに15日間1日1回静脈内投与した最大耐量試験では、最大10mg/kg/日の投与でも、重大な異常はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験²⁰⁾

1) ラット

ラットに0.2、1、5mg/kg/日を4週間静脈内投与したところ、5mg/kg/日群にアラニン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、総蛋白質、カリウム、リンの上昇及び血糖の著明な上昇がみられた。また、全群で投与直後不規則な呼吸、抑制状態、腹臥位がみられたが、5分以内に完全に回復した。本剤の無毒性量は、1mg/kg/日と考えられる。

2) イヌ

イヌに1、5mg/kg/日を4週間静脈内投与したところ、全群に軟便と下痢便が高頻度に見られたが、用量相関はみられなかった。また、薬理作用によるものと思われる血糖値及び心拍数の上昇が認められた。無毒性量は5mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験²⁰⁾

サルモネラ菌及び大腸菌による復帰突然変異試験で代謝活性化した場合及びマウス小核試験は、高用量で弱い変異原性がみられ、その程度は動物臓由来グルカゴンと同様であった。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で代謝活性化しない場合も高用量で弱い変異原性がみられた。

(4) がん原性試験²⁰⁾

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²⁰⁾

ラット、ウサギの胎仔器官形成期に0.4、2、10mg/kgを静脈内投与した。10mg/kg投与において、ラットでは母動物の妊娠期間における体重増加抑制、ウサギでは母動物の自発運動量減少及び呼吸促進さらに死亡を誘発したが、胎児及び出生児への影響はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験²⁰⁾

ウサギの仙棘筋に本剤1mg/mLを筋肉内投与したところ、2日後の注射部位に出血、壊死、変性、浮腫及び炎症がみられたが、8日後には異常は認められなかった。本剤の局所刺激作用は動物臓由来グルカゴン製剤と同程度であった。

(7) その他の特殊毒性²⁰⁾

1) 抗原性試験

モルモットにおける能動的及び受身皮膚アナフィラキシー試験、ウサギにおける間接赤血球凝集試験及び酵母蛋白質に対する抗体産生試験では、抗原性反応を示したが、動物臓由来グルカゴンとはほぼ同様であった。

2) 発熱性物質試験

ウサギを用いて試験したところ、発熱性物質を含有していないことが示された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- 製剤 : グルカゴンGノボ注射用1mg:劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分 : 日局 グルカゴン(遺伝子組換え):劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、冷所(15℃以下)に保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は、凍結を避け、冷所(15℃以下)に遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:

「胃内視鏡検査を受けられる方へ」、「胃内視鏡検査前に注射をされた方へ」、「大腸内視鏡検査前に注射をされた方へ」、「グルカゴンGノボ注射用1mgの注射のしかた(冊子版)」(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

- グルカゴン注射用1単位「ILS」(製造販売元:ILS、発売元:カイゲンファーマ)
ただし、「胃の内視鏡的治療の前処置」に関する効能又は効果は有していない。一方、「インスリーノーマの診断」の効能又は効果は有している。
- バクスマー一点鼻粉末剤3mg(グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社)
ただし、効能又は効果は「低血糖時の救急処置」のみである。

7. 国際誕生年月日

1989年9月18日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 注射用グルカゴン G・ノボ	1996年1月31日	20800AMY00005000	1996年4月24日	1996年5月8日
販売名変更 グルカゴンGノボ注射用1mg	2009年6月26日	22100AMX01356000	2009年9月25日	—

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一変承認年月日	一変承認時の効能又は効果*	一変承認時の用法及び用量*
1997年10月14日	成長ホルモン分泌機能検査 血中hGH値は、測定方法、患者の状態等の関連で異なるため、明確に規定しえないが、通常、正常人では、本剤投与後60～180分でピークに達し、10ng/mL以上を示す。血中hGH値が5ng/mL以下の場合hGH分泌不全とする。 なお、本剤投与後60分以降は30分毎に180分まで測定し、判定することが望ましい。	本品1mgを1mLの注射用水に溶解し、通常1mg又は体重1kg当たり0.03mgを空腹時に皮下に注射する。

1997年10月14日	肝型糖原病検査 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常小児では、本剤筋注後30～60分で血糖はピークに達し、前値より25mg/dL以上上昇する。正常成人では、本剤の静注後15～30分でピークに達し、前値より30～60mg/dL上昇する。 しかし、投与後の血糖のピーク値だけではじゅうぶんな判定ができないと考えられる場合は、投与後15～30毎に測定し、判定することが望ましい。	通常、成人には1mg(1バイアル)を生理食塩液20mLに溶かし、3分かけて静脈内に注射する。なお、小児においては通常体重1mg当り0.03mgを筋肉内に注射する。
2000年3月31日	胃の内視鏡的治療の前処置	通常、グルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。また、内視鏡的治療中に消化管運動が再開し、治療に困難を来した場合又はその可能性がある場合には、1mgを追加投与する。
2025年7月2日 (製造販売承認事項一部変更承認により添付溶解液の同梱が廃止となるため、注射用水から日局注射用水への変更となった。)	消化管のX線及び内視鏡検査の前処置	通常、グルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの日局注射用水に溶解し、0.5～1mgを筋肉内又は静脈内に注射する。(略)
	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の日局注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。
	成長ホルモン分泌機能検査	グルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの日局注射用水に溶解し、体重1kg当たり0.03mgを空腹時に皮下に注射する。 ただし、最大投与量は1mgとする。(略)
	肝型糖原病検査	通常、成人にはグルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを生理食塩液20mLに溶かし、3分かけて静脈内に注射する。 なお、小児においてはグルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの日局注射用水に溶解し、通常体重1kg当たり0.03mgを筋肉内に注射する。ただし、最大投与量は1mgとする。(略)
	胃の内視鏡的治療の前処置	通常、グルカゴン(遺伝子組換え)として1mgを1mLの日局注射用水に溶解し、筋肉内又は静脈内に注射する。また、内視鏡的治療中に消化管運動が再開し、治療に困難を来した場合又はその可能性がある場合には、1mgを追加投与する。(略)

*:現在の効能又は効果、用法及び用法は、効能又は効能の追加時、添付文書の記載様式の変更等により、改訂・整備されており、ここに記載されているものと同一ではない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

消化管のX線及び内視鏡検査の前処置、低血糖時の救急処置、成長ホルモン分泌機能検査、肝型糖原病検査、胃の内視鏡的治療の前処置

再審査結果通知年月日:2008年12月19日

再審査結果の内容:薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

効能又は効果並びに用法及び用量の変更なし

11. 再審査期間

消化管のX線及び内視鏡検査の前処置	6年	1996年1月31日～2002年1月30日	終了
低血糖時の救急処置	6年	1996年1月31日～2002年1月30日	終了
成長ホルモン分泌機能検査	残余期間	1997年10月14日～2002年1月30日	終了
肝型糖原病検査	残余期間	1997年10月14日～2002年1月30日	終了
胃の内視鏡的治療の前処置	残余期間	2000年3月31日～2002年1月30日	終了

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
従来品	7229402D1036	7229402D1036	1992052010101	621197401
変更品	7229402D2024	7229402D2024	1993875010101	629938701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献一覧

- 1 浦江明憲ほか:臨床薬理, 1991;22:451-8
- 2 浦江明憲ほか:基礎と臨床, 1990;24:6931-42
- 3 社内資料(2000年1月31日承認 資料概要へ)
- 4 篠村恭久ほか:ホルモンと臨床, 1990;38:1165-74
- 5 篠村恭久ほか:ホルモンと臨床, 1990;38:1273-81
- 6 志村木綿子ほか:薬理と治療, 2009;37: 763-71
- 7 社内資料(1996年1月31日承認 資料概要ト)
- 8 篠村恭久ほか:ホルモンと臨床, 1991 ;39:37-46
- 9 Namba M, et al.:Diabetes Res Clin Pract., 1993;19:133-8 (PMID 8472628)
- 10 新美仁男ほか:小児科臨床, 1996;49:982-93
- 11 社内資料(1997年10月14日承認 資料概要ト)
- 12 垂井清一郎ほか:基礎と臨床, 1996;30:749-62
- 13 千葉勉ほか:薬理と臨床, 1998;8:141-52
- 14 社内資料(1996年1月31日承認 資料概要ホ)
- 15 社内資料(1996年1月31日承認 資料概要へ)
- 16 黒沢 大樹ほか:小児科臨床, 2010;63:2363-6
- 17 鈴木 伸ほか:最新医学, 1990;45:2240-4
- 18 Chin, DT:Annals Pharmacother., 1996;30:84-5 (PMID 8773173)
- 19 南條輝志男ほか:Practice, 1998;15:321-30
- 20 社内資料(1996年1月31日承認 資料概要ニ)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年12月時点において、世界80カ国以上で販売されている。

国名	販売名(剤形)	発売年月	効能又は効果		
			低血糖の処置	X線検査・内視鏡の前処置	その他
デンマーク	GlucaGen HypoKit GlucaGen(バイアル)	1992年4月 1992年4月	○	○	
スイス	GlucaGen HypoKit GlucaGen(バイアル)	1992年4月 1993年10月	○	○	
オランダ	GlucaGen HypoKit GlucaGen(バイアル)	1992年3月	○	○	
オーストラリア	GlucaGen HypoKit	1994年7月	○	○	
ドイツ	GlucaGen HypoKit GlucaGen(バイアル)	1995年1月	○	○	
スウェーデン	Glucagon NovoNordisk (HypoKit) Glucagon Novo Nordisk	1995年8月 1996年1月	○	○	
イギリス	GlucaGen HypoKit	1995年9月	○	○	
イタリア	GlucaGen HypoKit GlucaGen(バイアル)	1996年1月	○	○	
フィンランド	GlucaGen HypoKit GlucaGen(バイアル)	1996年3月	○	○	
ベルギー	GlucaGen Hypokit GlucaGen(バイアル)	1996年9月 1996年9月	○	○	
ロシア	GlucaGen HypoKit	1999年11月	○		
中国	GlucaGen(バイアル)	2000年1月	○	○	グルカゴン負荷試験並びにCT・MRI・DSA検査の前処置
フランス	GlucaGen Kit GlucaGen(バイアル)	2003年10月 1997年5月	○	○	
ノルウェー	Glucagon NovoNordisk(HypoKit) Glucagon Novo Nordisk(バイアル)	2005年11月 2005年11月	○	○	
カナダ	GlucaGen HypoKit GlucaGen(バイアル)	2009年12月 2010年1月	○		

欧州連合の添付文書(SPC)(2023年1月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	1992年(デンマーク)
販売名	GlucaGen 1mg; GlucaGen HypoKit 1 mg	剤形規格	Powder and solvent for solution for injection
効能又は効果	<p><u>Therapeutic indication</u> GlucaGen is indicated for treatment of severe hypoglycaemic reactions, which may occur in the management of insulin treated children and adults with diabetes mellitus.</p> <p><u>Diagnostic indication</u> GlucaGen is indicated for motility inhibition in examinations of the gastrointestinal tract in adults.</p>		
用法及び用量	<p>Posology</p> <p>・ <i>Therapeutic indication (Severe hypoglycaemia)</i> Dosage for adult patients: Administer 1 mg by subcutaneous or intramuscular injection.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population (<18 years old):</i> GlucaGen can be used for the treatment of severe hypoglycaemia in children and adolescents. Dosage for paediatric patients: Administer 0.5 mg (children below 25 kg or younger than 6-8 years) or 1 mg (children above 25 kg or older than 6-8 years).</p> <p><i>Elderly (≥ 65 years old):</i> GlucaGen can be used in elderly patients.</p> <p><i>Renal and hepatic impairment:</i> GlucaGen can be used in patients with renal and hepatic impairment.</p> <p>・ <i>Diagnostic indication (Inhibition of gastrointestinal motility)</i></p>		

	<p>Dosage for adult patients: The diagnostic dose for relaxation of the stomach, duodenal bulb, duodenum and small bowel is 0.2-0.5 mg given as intravenous injection or 1 mg given intramuscularly; the dose to relax the colon is 0.5-0.75 mg intravenously or 1-2 mg intramuscularly.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population (<18 years old):</i> The safety and efficacy of GlucaGen for inhibition of gastrointestinal motility in children and adolescents have not been established. No data are available.</p> <p><i>Elderly (≥ 65 years old):</i> GlucaGen can be used in elderly patients.</p> <p><i>Renal and hepatic impairment:</i> GlucaGen can be used in patients with renal and hepatic impairment.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Dissolve the compacted powder in the accompanying solvent, as described in section 6.6.</p> <p><i>Therapeutic indication (Severe hypoglycaemia):</i></p> <p>Administer by subcutaneous or intramuscular injection. The patient will normally respond within 10 minutes. When the patient has responded to the treatment, give oral carbohydrate to restore the liver glycogen and prevent relapse of hypoglycaemia. If the patient does not respond within 10 minutes, intravenous glucose should be given.</p> <p><i>Diagnostic indication (Inhibition of gastrointestinal motility):</i></p> <p>GlucaGen must be administered by medical personnel. Onset of action after an intravenous injection of 0.2-0.5 mg occurs within one minute and the duration of effect is between 5 and 20 minutes. The onset of action after an intramuscular injection of 1-2 mg occurs after 5-15 minutes and lasts approximately 10-40 minutes.</p> <p>After end of the diagnostic procedure oral carbohydrate should be given, if this is compatible with the diagnostic procedure applied.</p>
--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりで、米国の添付文書や欧州連合のSPCとは異なっている。

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

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等への投与に関する情報

<p>欧州連合の 添付文書 (SPC) (2023年1月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> Glucagon does not cross the human placenta barrier. The use of glucagon has been reported in pregnant women with diabetes and no harmful effects are known with respect to the course of pregnancy and the health of the unborn and the neonate. GlucaGen can be used during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> Glucagon is cleared from the bloodstream very fast (mainly by the liver) ($t_{1/2}$ = 3-6 min.); thus the amount excreted in the milk of nursing mothers following treatment of severe hypoglycaemic reactions is expected to be extremely small. As glucagon is degraded in the digestive tract and cannot be absorbed in its intact form, it will not exert any metabolic effect in the child. GlucaGen can be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> Animal reproduction studies have not been conducted with GlucaGen. Studies in rats have shown that glucagon does not cause impaired fertility.</p>
<p>オーストラリアの 添付文書 (2021年09月)</p>	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p><u>Effects on fertility</u> No data available.</p> <p><u>Use in pregnancy</u> Reproduction studies have not been performed in animals. Glucagon does not cross the human placental barrier. The use of glucagon has been reported in pregnant women with diabetes and no harmful effects are known with respect to the course of pregnancy and the health of the unborn and the neonate.</p> <p><u>Use in lactation</u> Glucagon is cleared from the bloodstream very quickly (mainly by the liver; $t_{1/2}$ = 3-6 min); therefore, the amount excreted within the milk of nursing mothers after conventional treatment (1 mg on rare occasions) will be extremely small. As glucagon is degraded in the digestive tract and cannot be absorbed in its intact form, it will not exert any metabolic effect in the child.</p>

本邦における妊婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりであり、米国、欧州連合及びオーストラリアの添付文書とは異なっている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物群由来グルカゴンにおけるマウス、ラットを用いた生殖・発生毒性試験において、胎児の眼球異常が報告されている。

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。

(2)小児等への投与に関する情報

<p>欧州連合の 添付文書 (SPC) (2023年1月)</p>	<p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Therapeutic indication</u> <i>Paediatric population</i> Based on data from clinical trials and post-marketing experience, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in children are expected to be the same as in adults.</p> <p><u>Diagnostic indication</u> <i>Paediatric population</i> There are no data available on the diagnostic use of GlucaGen in children.</p>
---	--

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書や欧州連合のSPCとは異なっている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低血糖症状があらわれやすい。主に小児を対象とした成長ホルモン分泌機能検査においては、嘔気(6/46例、13.0%)、嘔吐(4/46例、8.7%)、発汗(3/46例、6.5%)等の低血糖によると思われる症状が多く認められている。特に、プロプラノロール併用による検査では、2/5例(40.0%)に低血糖によると思われる症状が認められている。[10.2、11.1.2参照]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト(<https://pro.novonordisk.co.jp/>)
→ 製品情報・グルカゴンGノボ

VV-REG-520791_2601_11

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

