

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 2013 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 1mg

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 製剤単位中グルカゴン 1mg 含有
一般名	和名：グルカゴン（遺伝子組換え） 洋名：Glucagon (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：1996年5月8日
開発・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 販売元：EAファーマ株式会社 溶解液 製造販売元：光製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談 TEL：0120-917-719 医療関係者向けホームページ http://www.eapharma.co.jp

本IFは2016年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IFの発行〕

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法…………… 3
4. 有効成分の定量法…………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 4
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 4
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 4
 - (2) 添加物…………… 4
 - (3) 電解質の濃度…………… 4
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 4
 - (5) その他…………… 4
3. 注射剤の調製法…………… 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 4

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
6. 溶解後の安定性…………… 5
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 5
8. 生物学的試験法…………… 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 5
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 5
11. 力価…………… 5
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 6
14. その他…………… 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 7
2. 用法及び用量…………… 7
3. 臨床成績…………… 7
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 7
 - (2) 臨床効果…………… 8
 - (3) 臨床薬理試験…………… 10
 - (4) 探索的試験…………… 10
 - (5) 検証的試験…………… 10
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 10
 - 2) 比較試験…………… 10
 - 3) 安全性試験…………… 10
 - 4) 患者・病態別試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 10
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 10
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 14
 - (4) 中毒域…………… 18
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 18

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
(1) 解析方法	18
(2) 吸収速度定数	18
(3) バイオアベイラビリティ	18
(4) 消失速度定数	18
(5) クリアランス	18
(6) 分布容積	19
(7) 血漿蛋白結合率	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
(1) 血液-脳関門通過性	19
(2) 血液-胎盤関門通過性	19
(3) 乳汁への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位及び経路	20
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	22
7. 相互作用	23
(1) 併用禁忌とその理由	23
(2) 併用注意とその理由	23
8. 副作用	23

(1) 副作用の概要	23
(2) 重大な副作用と初期症状	23
(3) その他の副作用	24
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	24
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	26
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	26
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	27
15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	28
(2) 副次的薬理試験	28
(3) 安全性薬理試験	28
(4) その他の薬理試験	28
2. 毒性試験	28
(1) 単回投与毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	29
(3) 生殖発生毒性試験	29
(4) その他の特殊毒性	29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	30
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	30
(3) 調剤時の留意点について	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31

11. 薬価基準収載年月日	31
12. 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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	34

XIII. 備考

その他の関連資料	35
----------	----

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。

グルカゴンGノボ注射用 1mgは、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。

なお、注射用グルカゴンG・ノボは医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、2009年6月にグルカゴンGノボ注射用 1mgの名称で製造販売承認され、現在に至っている。

2. 製品の治療学的・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る。
- 動物膵由来グルカゴン製剤と生物学的に同等である。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

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 1mg

(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：3482.82

5. 化学名 (命名法)

和名：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 (分子量：3482.82)

洋名：Polypeptide (molecular weight : 3482.82) consisting of 29 amino acid residues, produced in
Saccharomyces cerevisiae cells by expression of a synthetic structural gene.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：GL-G

7. CAS 登録番号

9007-92-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性粉末でにおいはない。

(2) 溶解性

水、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルにほとんど溶けないが、0.1mol/L塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液にやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

原薬の保存試験

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

ペプチドマッピング法

4. 有効成分の定量法

HPLC法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：凍結乾燥注射剤（用時溶解）

規格：1バイアル中にグルカゴン（遺伝子組換え）1mgを含有する。

性状：白色の粉末又は塊で、においはない。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：2.5～3.5（添付溶解液で溶解時）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.3（添付溶解液で溶解時）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

添付溶解液 1mLで溶解したときの 0.96mL中グルカゴン（遺伝子組換え）を 1mg^{注）}含有する。

注）1mgは1国際単位に相当する。

(2) 添加物

添加物	添付溶解液 1mLで溶解したときの 0.96mL中の分量
乳糖水和物	96.9mg
塩酸	適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

日局 注射用水 1mL

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

用時、添付の溶解液（1mL）を加えて溶解する。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 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

6. 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。

*添付溶解液 1mL で溶解

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

HPLC 法

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法

11. 力価

本剤 1mg は 1 国際単位を含有する。

IV. 製剤に関する項目

12. 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、デスアミドグルカゴン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 承認を受けた効能又は効果
 - 1) 消化管のX線及び内視鏡検査の前処置
 - 2) 低血糖時の救急処置
 - 3) 成長ホルモン分泌機能検査
 - 4) 肝型糖原病検査
 - 5) 胃の内視鏡的治療の前処置
- (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意
該当しない

2. 用法及び用量

- (1) 承認を受けた用法及び用量

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) 用法及び用量に関連する使用上の注意
該当しない
- (3) 希釈又は溶解方法
「V.-2.-(1) 承認を受けた用法及び用量」の項参照

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 消化管のX線及び内視鏡検査の前処置

各種臨床試験成績を集積した結果、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 325 例（比較試験 145 例、一般試験 180 例）において、本剤の有効性が認められた。

初期の臨床試験において、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、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。（①）

また、X線検査における二重盲検比較試験では 63/95 例（66.3%）が「有効」以上と判定され、内視鏡検査における単純盲検比較試験では 39/50 例（78.0%）が「有効」以上と判定された。（②③）

さらに、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、前処置剤としての効果を示す幽門部、胃角部および病変部についての観察の難易度及び蠕動運動についてはほぼ満足のできる消化管運動抑制を認めた。「有効」以上と判定された症例は 89/98 例（90.8%）であった（表 1）。（④）

表 1 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	

* NS : not significant

2) 低血糖時の救急処置

低血糖を生じた糖尿病患者に本剤 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、本剤の有効性が認められた。（⑤）

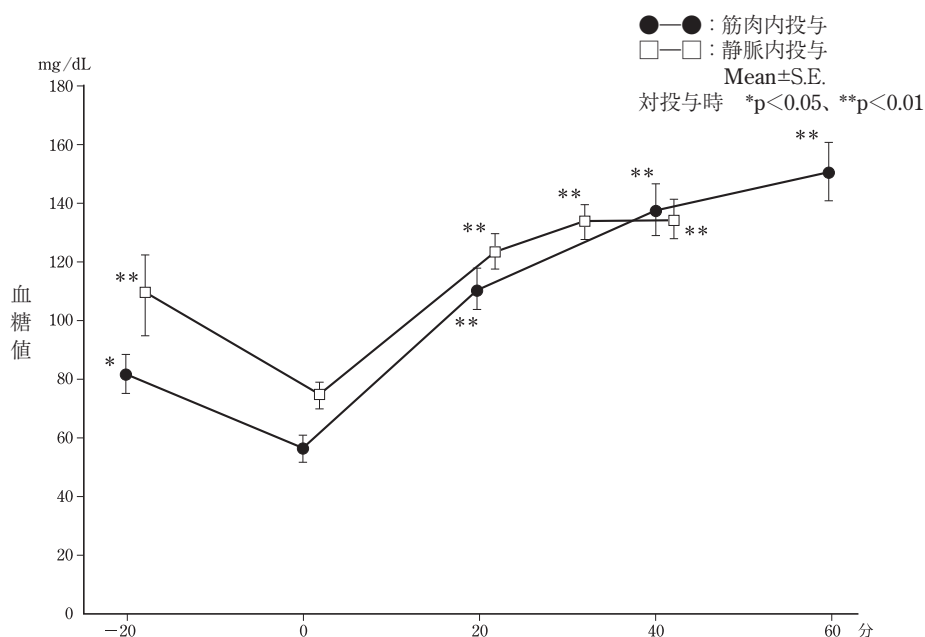


図 1 本剤 1mg 投与後の血糖値の推移

V. 治療に関する項目

表2 本剤1mg投与後の血糖値 (mg/dL) の推移

経路 \ 時間	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.)

3) 成長ホルモン分泌機能検査

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3)。(6)

表3 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

4) 肝型糖原病検査

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4)。(7)

表4 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

5) 胃の内視鏡的治療の前処置

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5)。(8)

表5 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)

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子 10 例に対して本剤 1.0mg を皮下投与あるいは健康成人男子 8 例に対して本剤 1.0mg を静脈内投与した結果、特に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。(9)

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

消化管の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、動物腭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

消化管X線検査前に本剤を 95 例に、動物腭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%)、動物腭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)

② 内視鏡検査における単純盲検比較試験

消化管内視鏡検査前に本剤を 50 例に、動物腭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。有効性は本剤は 39/50 例 (78.0%)、動物腭由来グルカゴン製剤は 45/49 例 (91.8%) で「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。(3)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

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。

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)。更に、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・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・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 6)。

V. 治療に関する項目

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る。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.-（4） 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。以上より、本剤は、その効能・効果に基づいて実施する検査および治療において、有用かつ安全な薬剤であると考えられる。 (10)

表6 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試験の概要

該当しない

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

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

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、その効果は動物豚由来グルカゴン製剤と同等であった。(11)

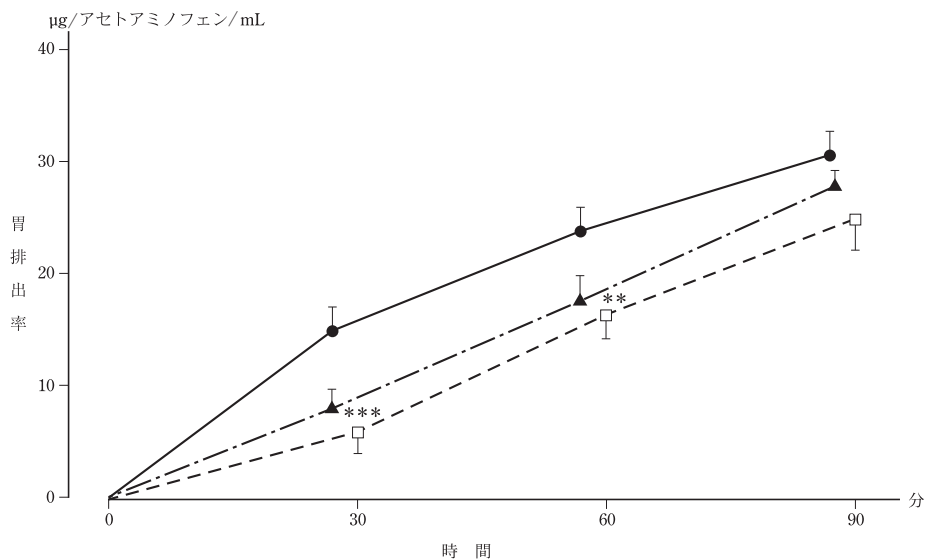


図1 イヌにおける胃排出に対する作用

●：対照、□：グルカゴンGノボ注射用 1mg 0.1mg/kg、
▲：動物豚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、その効果は動物豚由来グルカゴン製剤とほぼ同等であった。(11)

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 1µg/kg/分投与したところ、本剤、動物豚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。(11)

VI. 薬効薬理に関する項目

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、その効果は動物腭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。(11)

2) 血糖上昇作用

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、その効果は動物腭由来グルカゴン製剤と差がないことが認められた。(11)

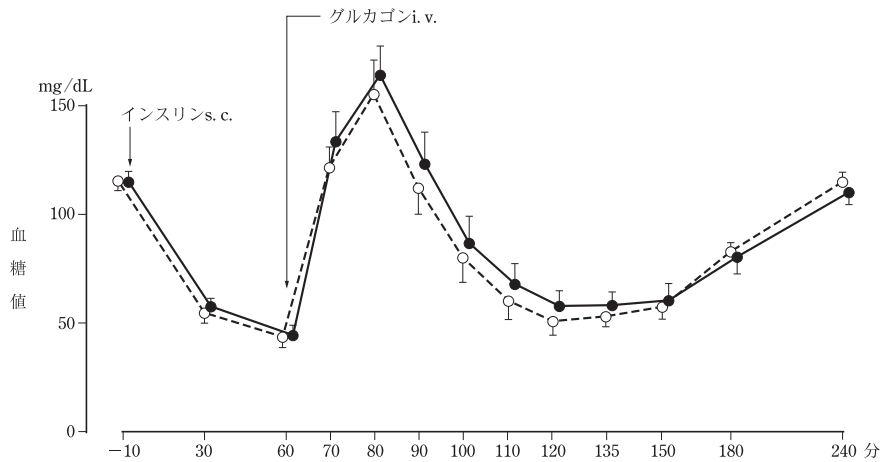


図2 速効型インスリン 0.45 単位/kg を皮下投与 60 分後、グルカゴン 0.02mg/kg 静脈内投与後のウサギにおける血糖値の推移

●—: グルカゴン G ノボ注射用 1mg、--○--: 動物腭由来グルカゴン製剤
Mean ± S.E., n = 7

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腭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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

筋肉内投与 9.2 ± 1.4 分 (Mean ± S.E., n = 12) (1mg 単回投与) (12)

皮下投与 8.0 ± 1.1 分 (Mean ± S.E., n = 10) (1mg 単回投与) (13)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回筋肉内投与

健康成人男子 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。 (12)

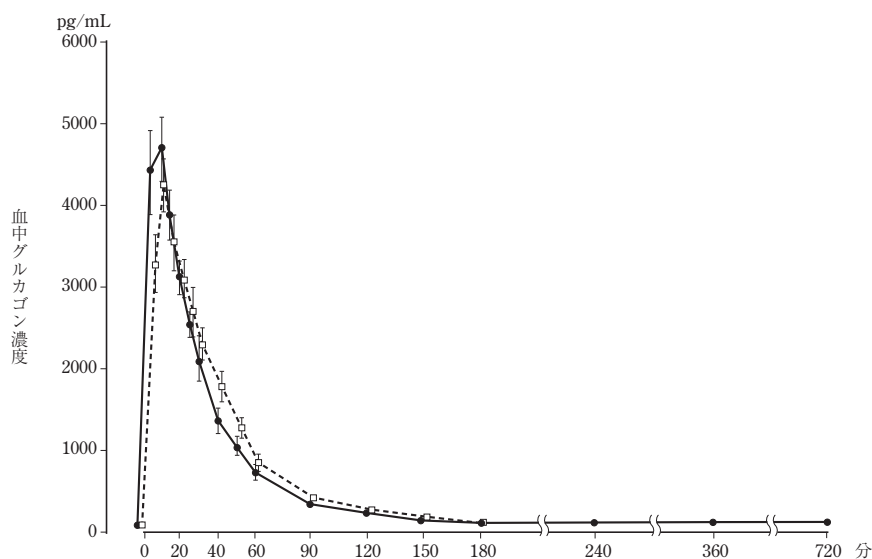


図1 血中グルカゴン濃度の平均値の推移

●—●: 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1)}	9.2 ± 1.4	5029 ± 410	16.3 ± 1.7	3524 ± 192	0.92 ± 0.05
GL-P ^{注2)}	9.6 ± 1.1	4411 ± 358	18.7 ± 1.9	3600 ± 186	1.00 ± 0.05

注1) GL-Gはグルカゴン G ノボ注射用 1mg

(Mean ± S.E., n = 12)

注2) GL-Pは動物臓由来グルカゴン製剤

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 $150 \pm 7 \text{mg/dL}$ 、動物臓由来グルカゴン製剤は投与後 40 分で $146 \pm 10 \text{mg/dL}$ であった。 (12)

VII. 薬物動態に関する項目

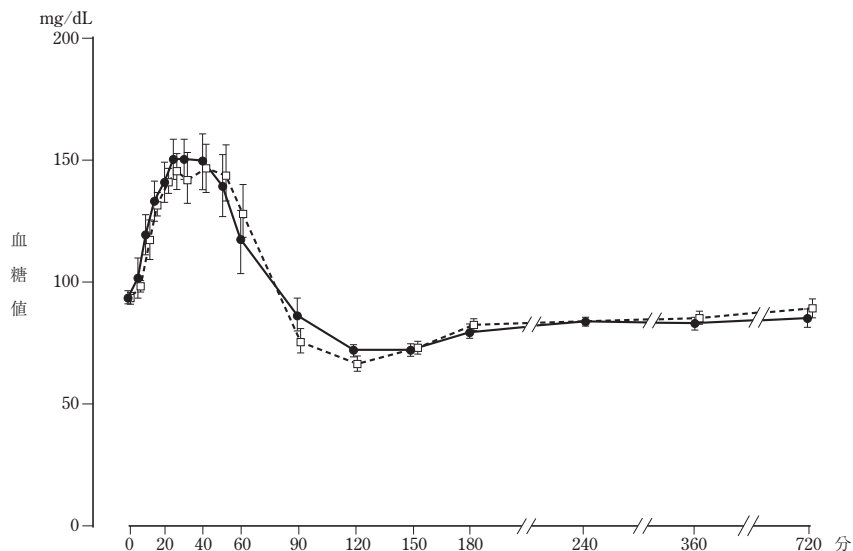


図2 血糖値の推移

●●：グルカゴン G ノボ注射用 1mg、□--□：動物豚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

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。(13)

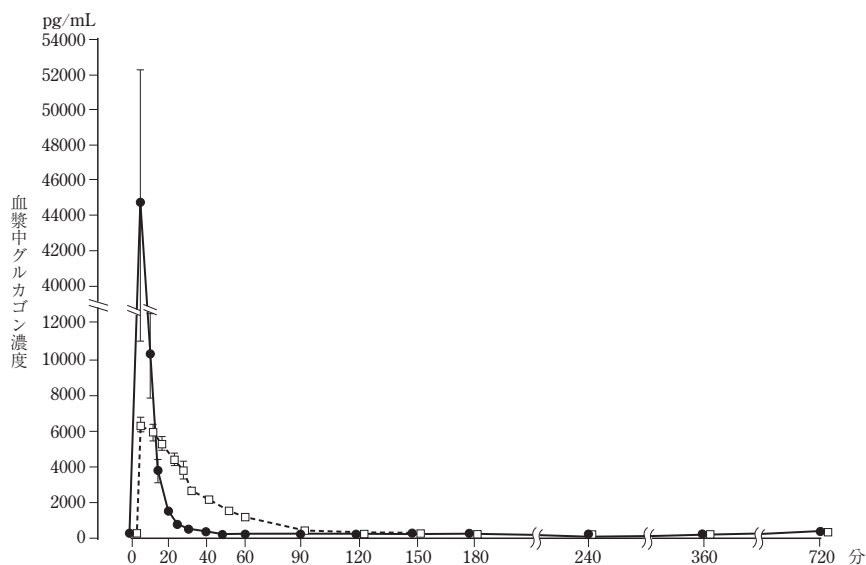


図3 血漿中グルカゴン濃度の推移

□--□：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.)

VII. 薬物動態に関する項目

また、投与後の血糖値の変動 (Mean ± S.E.) は、皮下投与では最高血中濃度到達時間が 33.0 ± 3.7 分、最高血中濃度が $160.4 \pm 8.4 \text{ mg/dL}$ 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 $123.4 \pm 2.7 \text{ mg/dL}$ であった。 (13)

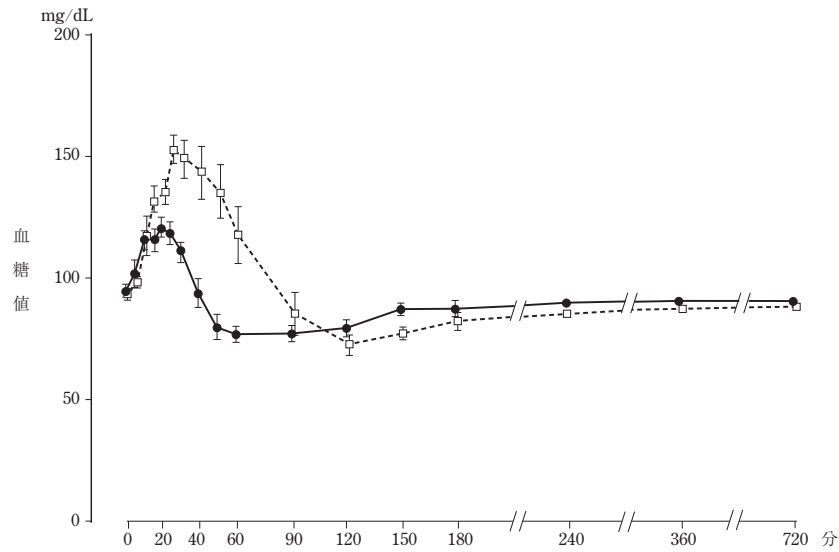


図4 血糖値の推移

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

(13)

3) 連続2回筋肉内投与

健康成人男子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。 (14)

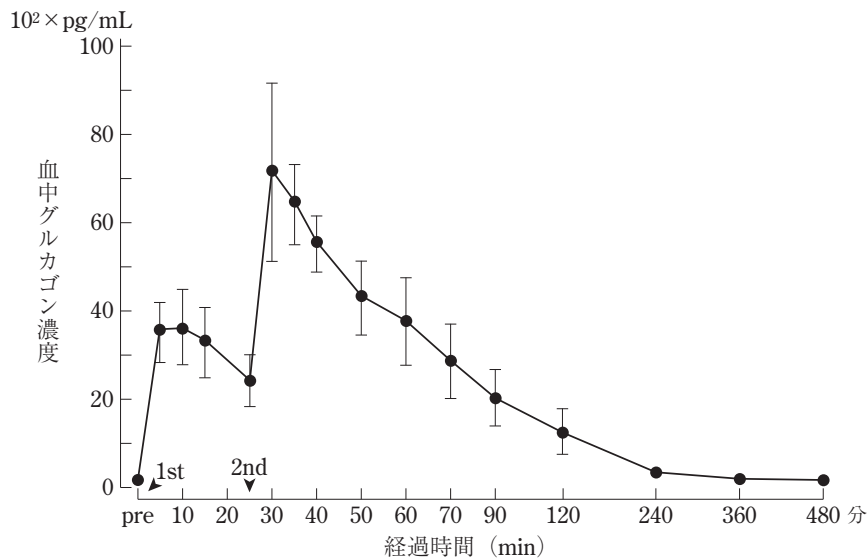


図5 筋肉内投与後の血中グルカゴン濃度の推移
(Mean ± S.D., n=6)

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)

VII. 薬物動態に関する項目

また、追加投与後の血糖値の変動 (Mean \pm S.D.) は、最高血中濃度到達時間が 39.2 ± 9.2 分、最高血中濃度が $189.7 \pm 13.2 \text{mg/dL}$ であった。 (14)

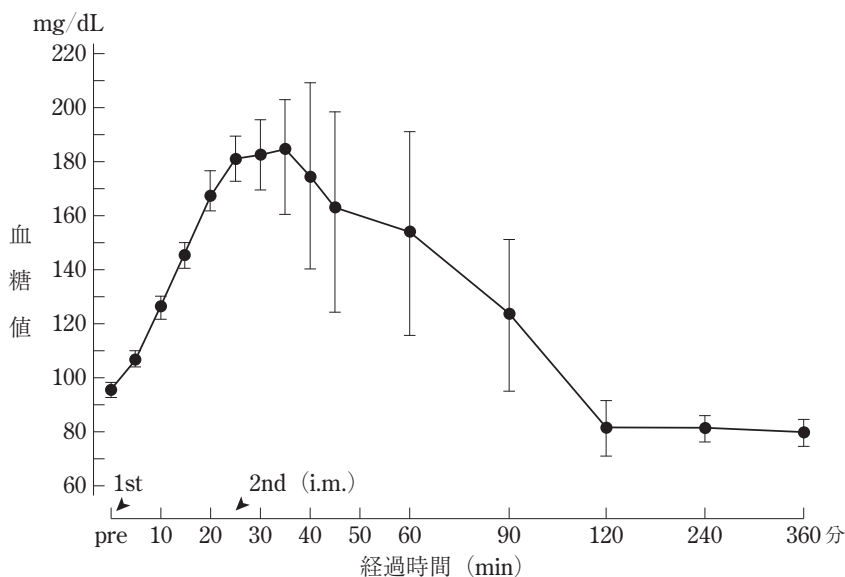


図6 筋肉内投与後の血糖値の推移
(Mean \pm S.D., n = 6)

4) 連続2回静脈内投与

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。 (14)

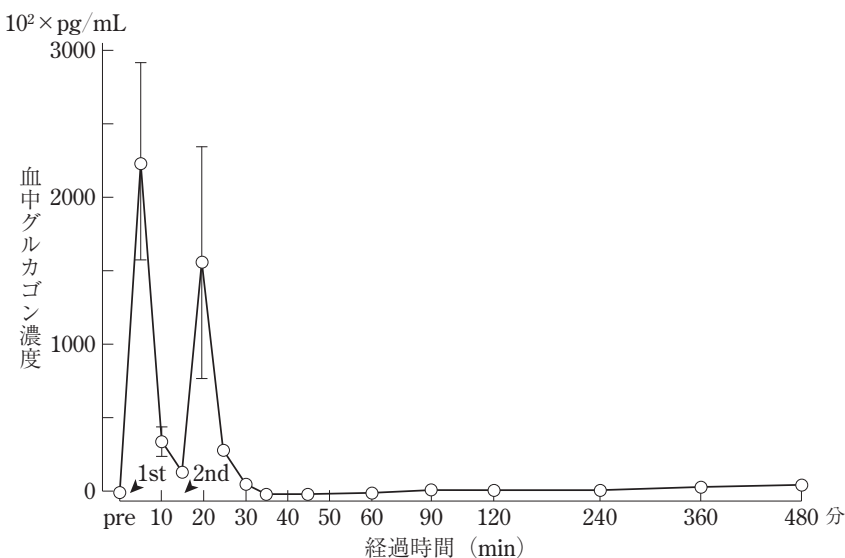


図7 静脈内投与後の血中グルカゴン濃度の推移

表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 \pm S.D., n = 6)

VII. 薬物動態に関する項目

また、追加投与後の血糖値の変動 (Mean \pm 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。 (14)

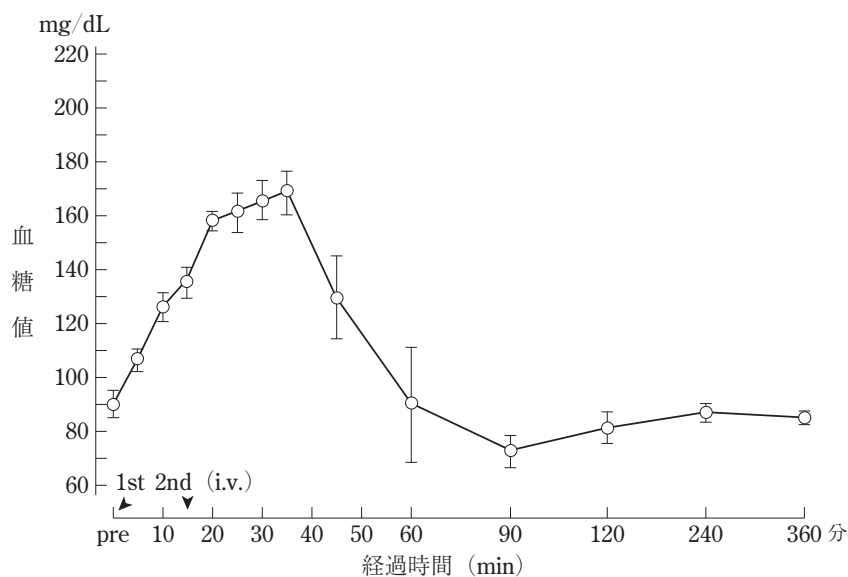


図8 静脈内投与後の血糖値の推移
(Mean \pm S.D., n = 6)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

〈参考〉

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を示した。 (15)

4. 分布

〈参考〉

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。 (15)

(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〉

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。 (15)

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

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。 (15)

(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

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

〈参考〉

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じ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。 (15)

(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（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈参考〉

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。 (15)

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 褐色細胞腫及びその疑いのある患者

（解説）

褐色細胞腫は、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してくるものである。

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。

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(1) インスリノーマのある患者

（解説）

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ので、血糖値の変動に注意すること。「VIII.-8. 副作用」の(1)参照

(2) 心疾患のある高齢者

（解説）

「VIII.-9. 高齢者への投与」の(1)参照

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。

(3) 糖尿病患者

（解説）

「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の(3)参照

(4) 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

（解説）

「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の(1)-3)参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 糖原病 I 型の患者〔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、乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕

(解説)

「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の(6)参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤投与後に二次的な低血糖が起こることがある（「VIII.-8. 副作用」の(1)参照）。
- 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 肝硬変等、肝の糖放出能が低下している肝疾患においては、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ため観察を十分に行うこと。
- (2) 低血糖時の救急処置時
- 1) 低血糖時の救急処置として患者に処方したときは、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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
- (3) 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。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。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。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。
- (4) 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、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（「VIII.-8. 副作用」の項参照）。
- (5) 成長ホルモン分泌機能検査時
成長ホルモン分泌機能検査では、最終的に下垂体性小人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、最終的に下垂体性小人症と診断された 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。
- (6) 糖原病 I 型の患者において、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これる緊急処置を要した例が報告されている。本剤を投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。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。
- (7) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

1) 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 ピンドロール	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（「VIII.-8. 副作用」の(1)参照）。	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。
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。
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

2) 食物、嗜好品等による影響

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査（再審査終了時点）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）30件（0.62%）、嘔気28件（0.58%）、白血球分画の変動20件（0.41%）、嘔吐12件（0.25%）、高血糖8件（0.16%）、尿糖7件（0.14%）、頭痛7件（0.14%）、倦怠感5件（0.10%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック、アナフィラキシーショック（頻度不明）（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ので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 低血糖症状（0.1%未満）（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。
なお、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症	蕁麻疹		
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	血圧低下 ^{注)} 、高血圧		心悸亢進
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	熱感、発赤	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

注) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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					使用成績 調査の 合計	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		
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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	
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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

重大な副作用

ショック、アナフィラキシーショック（頻度不明）（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ので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

副作用

その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	蕁麻疹		

9. 高齢者への投与

- (1) 心疾患のある高齢者では、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ので、慎重に投与すること。
- (2) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、検査中は観察を十分に行い、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 動物豚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。

11. 小児等への投与

低血糖症状があらわれやすいので、検査中は観察を十分に行い、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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 本剤を添付の溶解液全量で溶かすこと。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。
- 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。）

(2) 筋肉内注射時

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、下記の点に配慮すること。

- 1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
- 2) 繰り返し注射する場合には同一部位を避けること。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
- 3) 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。

(3) その他

完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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。

一般薬理試験結果

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)	ヘキソ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 μg/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。

(4) 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

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。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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

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みられたが、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) 生殖発生毒性試験

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。

(4) その他の特殊毒性

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、動物腭由来グルカゴンとほぼ同様であった。

2) 変異原性試験

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、その程度は動物腭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。

3) 局所刺激性試験

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腭由来グルカゴン製剤と同程度であった。

4) 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

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、冷所（15℃以下）に遮光して保存する。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

低血糖時の処置法、注射手技について指導すること。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

グルカゴンGノボ注射用1mg：1バイアル、5バイアル
（日局注射用水1mL添付）

7. 容器の材質

容器：ガラスバイアル

ゴム栓：臭化ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：グルカゴン注射用1単位「イトウ」 （ILS－カイゲンファーマ）

グルカゴン注射用1単位「F」 （富士製薬）

同効薬：ブスコパン注20mg （日本ベーリンガーインゲルハイム）

ミンクリア内用散布液0.8% （日本製薬＝あすか製薬＝武田）

9. 国際誕生年月日

1989年9月18日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月26日

承認番号：22100AMX01356000

(旧販売名) 注射用グルカゴンG・ノボ 製造販売承認年月日：1996年1月31日

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

(旧販売名) 注射用グルカゴンG・ノボ 薬価基準収載年月日：1996年4月24日

12. 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

成長ホルモン分泌機能検査：1997年10月14日

肝型糖原病検査：1997年10月14日

胃の内視鏡的治療の前処置：2000年3月31日

13. 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・効果、用法・用量変更なし

14. 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

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

包装	HOT(13桁)番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
1V	1119749 01 0103	7229 402D 1036	621197401
5V	1119749 01 0104		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

文献請求番号

- | | | |
|---|----------------|----------|
| ①ノボ ノルディスク ファーマ(株)：社内資料 | | |
| ②篠村恭久ほか：ホルモンと臨床， | 38：1165 (1990) | GLG-0003 |
| ③篠村恭久ほか：ホルモンと臨床， | 38：1273 (1990) | GLG-0004 |
| ④篠村恭久ほか：ホルモンと臨床， | 39：37 (1991) | GLG-0005 |
| ⑤Namba, M. et al.：Diabetes Res. Clin. Pract., | 19：133 (1993) | GLG-0006 |
| ⑥新美仁男ほか：小児科臨床， | 49：982 (1996) | GLG-0007 |
| ⑦垂井清一郎ほか：基礎と臨床， | 30：749 (1996) | GLG-0008 |
| ⑧千葉勉ほか：薬理と臨床， | 8：141 (1998) | GLG-0012 |
| ⑨ノボ ノルディスク ファーマ(株)：社内資料 | | |
| ⑩志村木綿子ほか：薬理と治療， | 37：763 (2009) | GLG-0090 |
| ⑪ノボ ノルディスク ファーマ(株)：社内資料 | | |
| ⑫浦江明憲ほか：基礎と臨床， | 24：6931 (1990) | GLG-0002 |
| ⑬浦江明憲ほか：臨床薬理， | 22：451 (1991) | GLG-0001 |
| ⑭浦江明憲ほか：臨床薬理， | 29：507 (1998) | GLG-0015 |
| ⑮ノボ ノルディスク ファーマ(株)：社内資料 | | |

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

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あり、外国での承認状況とは異なる。

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。
肝型糖尿病検査	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。

主要な国における発売状況は以下のとおりである。

国名	販売名	発売日	効能・効果			
			低血糖の処置	内視鏡検査等の前処置	インスリン昏睡からの覚醒 ^{注)}	β 遮断剤中毒の治療 ^{注)}
デンマーク	Glucagen	1992年3月	○	○		
スイス	Glucagen	1992年12月	○	○		
オランダ	Glucagen	1992年11月	○	○		
オーストラリア	Glucagen	1994年7月	○	○	○	
ドイツ	Glucagen	1995年1月	○	○		
ノルウェー	Glucagen	1995年3月	○	○		○
スウェーデン	Glucagen	1995年7月	○	○		
イギリス	Glucagen	1995年9月	○	○		
フィンランド	Glucagen	1996年1月	○	○		
ベルギー	Glucagen	1996年9月	○	○		
イタリア	Glucagen	1997年1月	○	○		
フランス	Glucagen	1997年5月	○	○		
アメリカ合衆国	Glucagen	1998年7月	○			

注) 日本では承認外

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州SPCの記載内容とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 動物豚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。

米国添付文書、欧州SPCにおける記載を下表に示した。なお、2010年10月現在、本剤はオーストラリアのカテゴリー分類からは除外されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2009年8月)	Pregnancy-Pregnancy Category B Reproduction studies were performed in rats and rabbits at GlucaGen [®] doses of 0.4, 2.0, and 10 mg/kg. These doses represent exposures of up to 100 and 200 times the human dose based on mg/m ² for rats and rabbits, respectively, and revealed no evidence of harm to the fetus. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed. Nursing Mothers It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when GlucaGen [®] is administered to a nursing woman. No clinical studies have been performed in nursing mothers, however, GlucaGen [®] is a peptide and intact glucagon is not absorbed from the GI tract. Therefore, even if the infant ingested glucagon it would be unlikely to have any effect on the infant. Additionally, GlucaGen [®] has a short plasma half-life thus limiting amounts available to the child.
欧州SPC (2008年2月)	Pregnancy and lactation 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. 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 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.

(2) 小児等に関する海外情報

国内における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低血糖症状があらわれやすいので、検査中は観察を十分に行い、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。

米国添付文書における記載を下表に示した。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2009年8月)	Pediatric use For the treatment of hypoglycemia: The use of glucagon in pediatric patients has been reported to be safe and effective. For use as a diagnostic aid: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

なお、欧州SPCには、小児等に投与する際の注意事項は記載されていない。

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

大切な注意です 必ずお読み下さい

- ◎意識を失うような強い低血糖症を起こしたとき、看護者(家族等)がグルカゴンを注射します。低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからずに意識不明になることもあるので注意して下さい。
- ◎低血糖症の処置法に十分注意して下さい。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいて下さい。
- ◎何か体の調子がいつもと違うことに気がついたら、すぐに主治医に相談して下さい。
- ◎あなたに処方された糖尿病の薬の注意文書(患者さん用)も併せてお読み下さい。

1. 低血糖症について

- (1)低血糖症とは血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると直ちに良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。
- (2)糖尿病の薬の量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかつたり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。
- (3)低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意して下さい。
- (4)十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示すカードを身につけておく必要があります。

2. 低血糖症が起こったら

- (1)軽い低血糖症が起こった場合(意識があるとき)
低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。食べられるときは20~30gの糖分をとって下さい。
- (2)意識を失うような強い低血糖症が起こった場合(口から糖分がとれないとき)
 - 1)まず、救急車をよびます。
 - 2)グルカゴンを注射します。
 - 3)通常、注射してから10分以内に症状が改善します。もし改善しない場合は、すぐに救急車で病院へ行して下さい。
 - 4)回復したら必ず20~30gの糖分をとって下さい。(あるいは食事をして下さい。)
 - 5)低血糖症を起こしたことを必ず主治医に報告して下さい。

(注意)アルコールを飲んでいて低血糖症を起こした場合、グルカゴンを注射しても効果がありませんので注意して下さい。

3. 正しい注射方法

- (1)注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射して下さい。
- (2)注射する前には手指を石けんでよく洗い、使用前にバイアルのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いて下さい。
- (3)注射するときは、薬を添付の溶解液で溶かして使います。必ず溶解液を全量加えた後、泡立たないように注意しながら静かに振って溶かして下さい。
- (4)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないで下さい。

XIII. 備考

4. グルカゴンの保存方法

- (1) 冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱に入れたまま、清潔にして保存して下さい。
しかし凍らせてはいけません(フリーザーの中には入れないで下さい)。凍らせた場合は使用しないで下さい。
- (2) 直射日光のあたるところ、自動車内など高温になるおそれのあるところには置かないようにして下さい。
- (3) グルカゴンは溶解後、すぐに使用して下さい。
- (4) 外箱及びバイアルに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないで下さい。

【製品情報お問い合わせ先】

EAファーマ株式会社

くすり相談

 0120-917-719

製造販売元

ノボ 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

販売元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号