

glucagon (JAN)

グルカゴン

膵臓ホルモン

249,722

基本添付文書 合成製剤はILS 2023年5月改訂, 遺伝子組換え製剤はグルカゴンG 2022年12月改訂, 点鼻粉末はバクスマー点鼻粉末2020年10月改訂

【製品】規制等: 製(処方), (保険通知) 《注射用グルカゴン・ノボ1996.01.31承認》

グルカゴン 注射用1 U.S.P.単位 (ILS—カイゲンファーマ)

グルカゴンG ノボ注射用1mg (ノボノディスク)

バクスマー Baqsimi 点鼻粉末3mg (日本イーライリリー)

【組成】〔注射用(合成)〕(グルカゴン): 1バイアル中1 U.S.P.単位。添付溶解液溶解後(1バイアル/1mL注射用水) pH: 2.5~3.0 浸透圧比: 約0.9

〔注射用(遺伝子組換え)〕(グルカゴンG): 1バイアル中1mg^{*}。添付溶解液溶解後(1バイアル/1mL注射用水) pH: 2.5~3.5 浸透圧比: 0.9~1.3

本剤は出芽酵母を用いて製造される。^{*}: 1mgは1 I.U.に相当

〔点鼻粉末〕: 1点鼻容器中3mg

【効能・効果】〔注射用(合成)〕: ①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、明確に規定しないが、通常、正常人では本剤投与後60~180分でピーク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。本剤投与後60分以降は30分ごとに180分まで測定し、判定することが望ましい

②インスリノーマの診断: 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常、正常人では投与後5分以内に血中IRI値がピーク100μU/mL以下を示し、血糖/IRI比は1以上。インスリノーマの患者では投与後6分以降に血中IRI値がピーク100μU/mL以上を示し、血糖/IRI比は1以下

③肝糖原検査: 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。正常成人では静注後15~30分でピークに達し、前値より30~60mg/dL上昇。投与後の血糖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分ごとに測定し判定することが望ましい

④低血糖時の救急処置 ⑤消化管のX線及び内視鏡検査の前処置。効能関連注意 低血糖時の救急処置: 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、一部糖尿病等の場合は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(薬効薬理^①参照)

〔注射用(遺伝子組換え)〕: 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肝糖原病検査 ⑤胃の内視鏡的治療の前処置。効能関連注意 ①低血糖時の救急処置: 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、一部糖尿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(薬効薬理^②参照)

②胃の内視鏡的治療の前処置: 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

〔点鼻粉末〕: 低血糖時の救急処置。効能関連注意: 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、一部糖尿病、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(薬効薬理^③参照)

【用法・用量】〔注射用(合成)〕: 1 U.S.P.単位を1mLの注射用水に溶解。肝糖原検査には1 U.S.P.単位を生理食塩液20mLに溶解 ①成長ホルモン分泌機能検査: 1 U.S.P.単位又は0.03 U.S.P.単位/kg皮下注又は筋注 ②インスリノーマの診断: 1 U.S.P.単位静注 ③肝糖原検査: 1 U.S.P.単位3分かけて静注、小児0.03 U.S.P.単位/kg筋注 ④低血糖時の救急処置: 1 U.S.P.単位筋注又は静注 ⑤消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 0.5~1 U.S.P.単位筋注又は静注(増減)。作用持続時間は、筋注で約25分間、静注で15~20分間

〔注射用(遺伝子組換え)〕: 1mgを1mLの注射用水に溶解。肝糖原病検査には1mgを生理食塩液20mLに溶解 ①消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 0.5~1mg筋注又は静注(増減)。ただし、作用持続時間は、筋注の場合約25分間、静注の場合15~20分間 ②低血糖時の救

急処置: 1mg筋注又は静注 ③成長ホルモン分泌機能検査: 0.03mg/kgを空腹時に皮下注。ただし、最大投与量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、明確に規定し得ないが、通常、正常人では、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、投与後60分以降は30分ごとに180分まで測定し、判定することが望ましい ④肝糖原病検査: 1mgを3分かけて

静注。小児には1mgを1mLの注射用水に溶解し、0.03mg/kgを筋注。ただし、最大投与量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、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、静注後15~30分でピークに達し、前値より30~60mg/dL以上上昇する。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分ごとに測定し、判定することが望ましい

⑤胃の内視鏡的治療の前処置: 1mg筋注又は静注。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追加投与。作用発現時間は、筋注の場合約5分、静注の場合1分以内であり、作用持続時間については、筋注の場合約25分間、静注の場合15~20分間

〔点鼻粉末〕: 1回3mgを鼻腔内に投与

【禁忌】〔注射用(合成)・点鼻粉末〕: ①〔注射用(合成)〕褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者、〔点鼻粉末〕褐色細胞腫の患者〔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本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔注射用(遺伝子組換え)〕: ①褐色細胞腫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〕 ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【注射用(合成)】: 【重要な基本的注意】①投与後に二次的な低血糖が起こることがある(特定背景関連注意^②、重大な副作用^③参照) ②効能共通: 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 ③成長ホルモン分泌機能検査、インスリノーマの診断、肝糖原検査、消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 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

④低血糖時の救急処置 ⑤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。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(重要な基本的注意^{④⑤}、適用上の注意^{⑥⑦}参照) ⑥低血糖を生じた患者にグルカゴンを投与すると通常20分以内に症状が回復するが、症状が改善しない場合でも、グルカゴンの反復投与は避け、直ちに、ブドウ糖等の投与など適切な処置を行う。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(重要な基本的注意^{⑧⑨}参照) ⑩消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 投与直後だけでなく、検査終了後も血圧低下が現れることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状が現れた場合には適切な処置を行う(その他の副作用参照) ④成長ホルモン分泌機能検査: 他のグルカゴン製剤による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。同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%)に同剤投与後、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の一致率は、それぞれ70.6%(24/34例)、75.8%(25/33例)であった 【特定背景関連注意】

①合併症・既往歴等のある患者 ④インスリノーマ又はその疑いのある患者: 投与後の低血糖症状の発現に注意する。インスリンが過度に分泌され低血糖を起こすおそれがある(重大な副作用^③参照) ⑤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。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 ⑥糖尿病I型の患者: 肝糖原検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意する。糖尿病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

⑦低血糖時の救急処置: 投与後の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

⑧低血糖時の救急処置: 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。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(重要な基本的注意^{④⑤}、適用上の注意^{⑥⑦}参照)

⑨低血糖を生じた患者にグルカゴンを投与すると通常20分以内に症状が回復するが、症状が改善しない場合でも、グルカゴンの反復投与は避け、直ちに、ブドウ糖等の投与など適切な処置を行う。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(重要な基本的注意^{⑧⑨}参照)

⑩消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 投与直後だけでなく、検査終了後も血圧低下が現れることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状が現れた場合には適切な処置を行う(その他の副作用参照)

④成長ホルモン分泌機能検査: 他のグルカゴン製剤による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。同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%)に同剤投与後、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の一致率は、それぞれ70.6%(24/34例)、75.8%(25/33例)であった

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ④インスリノーマ又はその疑いのある患者: 投与後の低血糖症状の発現に注意する。インスリンが過度に分泌され低血糖を起こすおそれがある(重大な副作用^③参照) ⑤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。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 ⑥糖尿病I型の患者: 肝糖原検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意する。糖尿病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

⑦低血糖時の救急処置: 投与後の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

⑧低血糖時の救急処置: 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。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(重要な基本的注意^{④⑤}、適用上の注意^{⑥⑦}参照)

⑨低血糖を生じた患者にグルカゴンを投与すると通常20分以内に症状が回復するが、症状が改善しない場合でも、グルカゴンの反復投与は避け、直ちに、ブドウ糖等の投与など適切な処置を行う。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(重要な基本的注意^{⑧⑨}参照)

⑩消化管のX線及び内視鏡検査の前処置: 投与直後だけでなく、検査終了後も血圧低下が現れることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状が現れた場合には適切な処置を行う(その他の副作用参照)

④成長ホルモン分泌機能検査: 他のグルカゴン製剤による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。同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%)に同剤投与後、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の一致率は、それぞれ70.6%(24/34例)、75.8%(25/33例)であった

【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ④インスリノーマ又はその疑いのある患者: 投与後の低血糖症状の発現に注意する。インスリンが過度に分泌され低血糖を起こすおそれがある(重大な副作用^③参照) ⑤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。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 ⑥糖尿病I型の患者: 肝糖原検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意する。糖尿病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

2 クルカ

されている ②肝機能障害患者 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(重要な基本的注意^①参照) ③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。動物実験で胎仔の眼球異常が報告されている ④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 ⑤小児等：低血糖が起こりやすい。他のグルカゴン製剤で、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%)、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例に低血糖によると思われる症状が認められている(相互作用、重大な副作用^⑨参照) ⑥高齢者 ⑦高齢者：一般に生理機能が低下している ⑧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

【相互作用】併用注意

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等 (特定背景関連注意 ^⑨ 、重大な副作用 ^⑨ 参照)	血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖症状が現れやすくなる。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	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
膵臓ホルモン ・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	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
抗凝固剤 ・ワルファリンカルウム	ワルファリンカルウムの抗凝固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ルウムを減量するなど適切な措置を行う	機序不明

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②ショック、アナフィラキシーショック(いずれも頻度不明)：不快感、顔面蒼白、血圧低下等の異常が認められた場合には、中止し、適切な処置を行う ③低血糖(頻度不明)：検査中(通常投与後90分以降)、低血糖が現れることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐、嘔気、全身倦怠、傾眠、顔面蒼白、発汗、冷汗、冷感、意識障害等の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(重要な基本的注意^⑨、特定背景関連注意^{⑨⑩⑪}、相互作用参照)

②その他の副作用

	頻度不明
過敏症	蕁麻疹
消化器	嘔吐、下痢、嘔気、腹痛、腹鳴
循環器	心悸亢進、血圧低下 [*] 、高血圧
肝臓	LDH上昇、血清ビリルビン上昇
血液	白血球数増加、白血球分画の変動
糖代謝	血糖値上昇、尿糖
脂質代謝	トリグリセリド上昇
その他	頭痛、顔色不良、発汗、熱感、発赤、めまい、血清カリウム低下、倦怠感、ほてり、冷感、血清カリウム上昇、眠気、血清無機リン上昇、尿潜血

*：他のグルカゴン製剤で、低血糖時に投与後40分から60分に血圧、特に収縮期血圧が20～30mmHg程度低下(12/35例)することがあった。また、収縮期血圧の低下は、静注より筋注(静注2例、筋注10例)に多くみられている(重要な基本的注意^⑨参照)

【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 【適用上の注意】①薬剤調製時の注意：溶解後なるべく速やかに使用する(溶解後凍結した場合は使用しない)(重要な基本的注意^{⑨⑩}参照) ②薬剤投与時の注意：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(重要な基本的注意^{⑨⑩}参照) 【取扱上の注意】個装箱開封後は遮光して冷所(15℃以下)に保存する 【保存等】冷所(15℃以下)に保存。有効期間：

2年

〔注射用(遺伝子組換え)〕：【重要な基本的注意】①投与後に二次的な低血糖が起こることがある(特定背景関連注意^⑨、重大な副作用^⑨参照) ②効能共通：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 ③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、肝型糖尿病検査、胃の内視鏡的治療の前処置：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 ④低血糖時の救急処置 ⑤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。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(重要な基本的注意^{⑨⑩}、適用上の注意^{⑨⑩⑪⑫}参照) ⑥低血糖を生じた患者にグルカゴン投与すると通常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、ブドウ糖等の静注等適切な処置を行う。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(重要な基本的注意^{⑨⑩}参照) ⑦消化管のX線及び内視鏡検査の前処置：投与直後だけでなく、検査終了後も血圧低下が現れることがある。このため、検査終了後も観察を十分に行い、症状が現れた場合には適切な処置を行う(その他の副作用参照) ⑧成長ホルモン分泌機能検査：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。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 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②インスリンノーマのある患者：血糖値の変動に注意する。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(重大な副作用^⑨参照) ③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)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。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。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 ④糖尿病I型の患者：肝型糖尿病検査に際しては、特に乳酸アシドーシスの発現に注意する。糖尿病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 ⑤肝機能障害患者 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(重要な基本的注意^①参照) ⑥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。動物実験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、胎仔の眼球異常が報告されている ⑦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 ⑧小児等：低血糖症状が現れやすい。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(相互作用、重大な副作用^⑨参照) ⑨高齢者 ⑩高齢者：一般に生理機能が低下している ⑪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

【相互作用】併用注意

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 (特定背景関連注意 ^⑨ 、重大な副作用 ^⑨ 参照)	血糖上昇後のリバウンド現象である低血糖症状が現れやすくなる。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	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	本剤は糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進等による

	糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する	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固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	機序不明

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ③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)が現れることがある ①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)が現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(重要な基本的注意①、特定背景関連注意①②③、相互作用参照)

②その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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		心悸亢進	血圧低下*、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		トリグリセリド上昇	
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

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。*：低血糖時に投与後、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、静注より筋注(静注2例、筋注10例)に多く認められた(重要な基本的注意③参照)

【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 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②本剤を添付の溶解液全量で溶かす。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(重要な基本的注意③参照) ③溶解後は速やかに使用する(溶解後凍結した場合は使用しない)(重要な基本的注意③参照) ④薬剤投与時の注意：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(重要な基本的注意③参照) 【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 【保存等】 凍結を避け、冷所(15℃以下)に保存。有効期間：3年

【点鼻粉末】：【重要な基本的注意】 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。また、低血糖に関する注意についても十分徹底させる(適用上の注意①②参照) ②低血糖を生じた患者に投与しても、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、ブドウ糖等を静注するなど適切な処置を行う。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。なお、回復した場合でも糖質投与を行うことが望ましい(薬物動態③、臨床成績③参照) ③本剤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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 インスリンノーマの患者：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注を行う。本剤により、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 ②妊婦：妊婦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のみ投与する。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 ③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。グルカゴンは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 ④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(臨床成績③参照)

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 ・ビソプロロール ・カルベジロール ・アテノロール等 (過量投与③参照)	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固作用が増強することがある	機序は不明である

【副作用】 次の副作用が現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

①重大な副作用：ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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、眼痒痒症	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			痒痒症	
その他				味覚異常

【過量投与】 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 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。ただし、β-遮断剤の投与は避ける(相互作用参照)

【適用上の注意】 ①薬剤交付時の注意 ③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(重要な基本的注意①参照) ④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(重要な基本的注意①参照) ⑤薬剤投与時の注意 ⑥鼻腔粘膜への噴霧のみに使用する ⑦1回使用の製剤であり、使用後は容器と噴霧器を廃棄する 【その他の注意】(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。(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) 【保存等】 室温保存。有効期間：24ヵ月 【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

【注射用(合成)】：【薬物動態】 血中濃度：健康成人男子に1 U.S.P.単位を筋注時の血中グルカゴン濃度推移は添付文書参照、C_{max}は3,958pg/mL、AUCは3,592pg・hr/mL、T_{max}は15min 【薬効薬理】 作用機序 ①血糖上昇作用：肝グリコーゲンの分解及び糖新生により、血糖値を上昇させる(効能関連注意参照) ②消化管蠕動運動抑制作用：消化管の平滑筋に直接作用し、蠕動運動及び消化液分泌を抑制すると考えられている ③インスリン分泌促進作用：健康人及びインスリン非依存型糖尿病患者でインスリン分泌を促進 ④成長ホルモン分泌促進作用：皮下注又は筋注で成長ホルモンの分泌を促進

【注射用(遺伝子組換え)】：【薬物動態】 ①血中濃度：1mgを健康成人に筋注(12例)、皮下注(10例)、静注(8例)時の体内薬物動態パラメータ(Mean±S.E.)は次のとおり

投与経路	AUC (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (min)	t _{1/2} (min)
------	----------------	--------------------------	------------------------	------------------------

4 クルカ

筋注	3,524±192	5,029±410	9.2±1.4	16.3±1.7
皮下注	4,710±301	6,629±476	8.0±1.1	19.9±1.5
静注	6,394±937	-	-	3.1±0.2

②その他：作用発現時間〔()内は作用持続時間〕のおよその目安(静注,筋注の順)は消化管運動抑制作用では1分以内(15~20分),約5分(約25分),血糖上昇作用では1分以内,通常10分以内 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①消化管のX線及び内視鏡検査の前処置 国内第Ⅱ及び第Ⅲ相試験：325例(比較試験145例,一般試験180例)に0.5mg又は1mgを筋注又は静注。X線検査における二重盲検比較試験では63/95例(66.3%),内視鏡検査における単盲検比較試験では39/50例(78.0%),一般試験では161/180例(89.4%)が「有効」以上と判定。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 ②低血糖時の救急処置：国内第Ⅲ相試験 ③38例に1mgを筋注又は静脈注射時,筋注では21/21例(100.0%)が,静注では16/17例(94.1%)が「改善」以上 ④42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 ⑤成長ホルモン分泌機能検査：国内第Ⅲ相試験 ④5例に1mg又は0.03mg/kg(ただし,最大投与量1mg)を皮下注射時,42/45例(93.3%)が「有効」以上と判定 ⑤46例中13例20件に副作用が認められた。主な症状は嘔気6件,嘔吐4件 ④肝型糖原病検査：国内第Ⅲ相試験 ②21例に,成人には1mgを静注,小児には0.03mg/kg(ただし,最大投与量1mg)を筋注時,18/21例(85.7%)が「満足」以上と判定 ⑤21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：国内第Ⅲ相試験 ⑨97例に,1mg又は2mg(追加投与時)を筋注又は静注時,筋注では45/53例(84.9%),静注では43/44例(97.7%)(追加投与を行った症例では6/7例)が「有効」以上と判定 ⑤98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 【薬効薬理】作用機序 ①消化管に対する作用：消化管の運動を抑制し,胃酸,胆汁の分泌を抑制。これは平滑筋への直接作用による弛緩作用と考えられる ②血糖値に対する作用：肝臓のアデニル酸シクラーゼを活性化させ,細胞内cAMP濃度を上昇。これにより,グリコーゲンの分解及び糖新生を促進させ,血糖値が上昇(効能関連注意③参照) ③下垂体に対する作用：投与により一時的に血糖値が上昇するが,60~90分後にリバウンド作用により血糖値が低下。その時,下垂体からの成長ホルモン分泌を刺激すると考えられる

〔点鼻粉末〕：【薬物動態】①血中濃度：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本剤3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋注で単回投与時のグルカゴン(ベースライン値で補正した値)の薬物動態〔幾何平均値(変動係数%)〕は次表のとおり(臨床成績③参照)

	本剤3mg(71例)	グルカゴン注射剤1mg(68例)
C _{max} (pg/mL)	9,520(103)	3,290(37)
AUC(0-t _{last})(pg·hr/mL)	4,830(89)	3,240(32)
T _{max} ^{※1} (min)	30(10, 40)	10(5, 40)
CL/F(L/hr)	563(46)	303(31)
V/F(L)	371 ^{※2} (92)	235(43)
t _{1/2} ^{※2,※3} (min)	27 ^{※3} (8, 85)	32(14, 54)

※1：中央値(範囲)。※2：幾何平均値(範囲)。※3：61例

②代謝：肝臓,腎臓及び血漿で分解されることが知られている ③特定の背景を有する患者(外国人データ) ④小児：4歳以上17歳未満の小児1型糖尿病患者に本剤を経鼻投与又はグルカゴン注射剤を筋注時のグルカゴン(ベースライン値で補正した値)の薬物動態は次表のとおり(臨床成績③参照)

《4歳以上8歳未満》

	本剤3mg(12例)	グルカゴン注射剤1mg ^{※4} (6例)
C _{max} ^{※1} (pg/mL)	3,960(62)	6,290(33)
AUC(0-t _{last})(pg·hr/mL)	2,470(58)	4,080(51)
T _{max} ^{※2} (min)	17(10, 60)	17(5, 30)
t _{1/2} ^{※2,※3} (min)	31(15, 79)	20(14, 23)

《8歳以上12歳未満》

	本剤3mg(12例)	グルカゴン注射剤1mg(6例)
C _{max} ^{※1} (pg/mL)	5,660(37)	4,740(65)
AUC(0-t _{last})(pg·hr/mL)	2,940(35)	3,640(57)
T _{max} ^{※2} (min)	15(10, 30)	17(5, 30)
t _{1/2} ^{※2,※3} (min)	21(13, 35)	33(20, 57)

《12歳以上17歳未満》

	本剤3mg(12例)	グルカゴン注射剤1mg(12例)
C _{max} ^{※1} (pg/mL)	3,100(74)	4,280(88)
AUC(0-t _{last})(pg·hr/mL)	2,000(66)	3,110(92)
T _{max} ^{※2} (min)	20(15, 30)	17(5, 30)
t _{1/2} ^{※2,※3} (min)	24(13, 42)	38(14, 58)

※1：平均値(変動係数%)。※2：中央値(範囲)。※3：グルカゴン濃度の実測値で算出。※4：体重25kg以上の場合1mg,体重25kg未満の場合は0.5mg

⑤感冒に伴う鼻閉又は鼻汁を有する患者：感冒に伴う鼻閉及び/又は鼻汁を有する被験者を対象にオキシメタゾリン点鼻液併用,非併用時又は感冒から回復後に本剤3mgを経鼻投与時のグルカゴン(ベースライン値で補正した値)の薬物動態〔平均値(変動係数%)〕は次表のとおり。また,血漿中グルコース濃度上昇に影響を及ぼさなかった

	C _{max} (pg/mL)	AUC(0-t _{last})(pg·hr/mL)	T _{max} [※] (min)
感冒症状(18例)	1,150(87)	1,040(98)	18(5, 90)
感冒症状+点鼻液併用(18例)	812(74)	868(72)	18(10, 60)
感冒症状から回復後(17例)	746(74)	632(63)	18(15, 40)

※：中央値(範囲)

④その他 血糖上昇作用：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本剤3mgを経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mgを筋注した。本剤投与後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(重要な基本的注意②,臨床成績③参照) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相2期クロスオーバー試験 ②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)を対象として,インスリン誘導低血糖からの治療成功割合に関して,本剤3mg経鼻投与とグルカゴン注射剤1mg筋注を比較。治験薬の投与は,空腹時にインスリン誘導低血糖の状態で行った。インスリンを投与し,血漿中グルコース濃度が60mg/dL未満に低下した後,本剤3mg経鼻投与又はグルカゴン注射剤1mg筋注を受けた。治療成功は,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,グルカゴン投与後30分以内に血漿中グルコース濃度が70mg/dL(3.9mmol/L)以上に上昇した場合,又は最低値から20mg/dL以上上昇した場合と定義した。有効性解析対象(68例)における本剤3mg経鼻投与及びグルカゴン注射剤1mg筋注での治療成功割合はいずれも100%。投与群間の差は0%(95%信頼区間:-1.5%,1.5%)であり,本剤3mg経鼻投与のグルカゴン注射剤1mg筋注に対する非劣性が検証された。なお,本剤3mg経鼻投与及びグルカゴン注射剤1mg筋注の治療成功を達成するまでの時間の平均値は,それぞれ12.0分及び11.0分 ③副作用発現頻度は,本剤3mg経鼻投与(71例)で16.9%(12例)。主な副作用は鼻痛8.5%(6例),悪心5.6%(4例),血圧上昇5.6%(4例),嘔吐2.8%(2例)及び耳痛2.8%(2例)(重要な基本的注意②,薬物動態④参照) ④外国第Ⅲ相部分的クロスオーバー試験 ⑤小児1型糖尿病患者(4歳以上17歳未満)48例を対象として,本剤2用量(2mg^{※4}又は3mg)経鼻投与時とグルカゴン注射剤1mg^{※2}筋注時の薬物動態,薬理学特性及びグルコース濃度上昇作用を評価した結果は次表のとおり。治験薬は,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。*1：承認用法・用量は,1回3mgを鼻腔内投与。*2：体重25kg以上の場合1mg,体重25kg未満の場合は0.5mg

《グルカゴン投与から治療反応を達成するまでの時間(平均値：分)》

		20mg/dL以上* 上昇	25mg/dL以上* 上昇
4歳以上	本剤(12例)	10.8	11.7
8歳未満	グルカゴン注射剤(6例)	10.0	10.0
8歳以上	本剤(12例)	11.3	12.9
12歳未満	グルカゴン注射剤(6例)	12.5	15.0
12歳以上	本剤(12例)	14.2	15.8
17歳未満	グルカゴン注射剤(12例)	12.5	14.2

*：血漿中グルコース濃度の最低値からの上昇

⑤副作用発現頻度は,本剤3mg経鼻投与(36例)で50.0%(18例)。主な副作用は嘔吐30.6%(11例),頭痛22.2%(8例),悪心16.7%(6例)及び鼻部不快感8.3%(3例)(特定背景関連注意④,薬物動態④参照) 【薬効薬理】作用機序：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(効能関連注意参照)

性状 グルカゴン(遺伝子組換え)glucagon(genetical recombination)(JP)は白色の凍結乾燥した粉末である。水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性がある

グルカゴン(JAN)は白色の粉末である。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

備考 再審査期間中(バクスマー点鼻粉末については2020年3月25日から6年)

〈保険通知〉 令和2年8月25日保医発0825第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について バクスマー点鼻粉末剤3mg ①本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「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、一部糖尿病、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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること ②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