

衛 研 発 第 3 2 2 2 号
平 成 1 5 年 7 月 2 4 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] エピペン注射液 0.3 mg
[一般名] エピネフリン
[申請者名] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 28 日
[剤型・含量] 1 回注射用量である 0.3mL 中にエピネフリンとして 0.3mg を含有する。
[申請区分] 医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 15 年 7 月 24 日

[販売名] エピペン注射液 0.3 mg
[一般名] エピネフリン
[申請者名] メルク株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 28 日
[審査結果]

提出された資料、公表文献等から蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療において、「エピペン注射液 0.3 mg」に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。本剤を適正かつ安全に使用するためには、医師、患者の全例を登録して使用時の安全性等について調査する必要があり、未使用製剤等の回収についても考慮する必要がある。

なお、蜂毒以外の抗原に起因するアナフィラキシー反応に対する適用あるいは小児への適用については、今後、適正使用のための対策等についてさらに慎重な検討が必要であると判断し、主に小児へ処方される「エピペン注射液 0.15 mg」については、継続審査とすることが適切と判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、「エピペン注射液 0.3 mg」については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会へ報告することが妥当と判断した。

[効能・効果] 蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る）
[用法・用量] エピネフリンとして、通常体重 30kg 以上の成人に 0.3mg を筋肉内注射する。
[承認条件] 1 . 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。
 2 . 市販後の一定期間については、本剤の使用実態を適切に把握できるよう、必要な措置を講じるとともに、本剤を使用した症例が認められた場合には、安全性等について詳細に調査すること。
 3 . 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成 15 年 6 月 10 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	エピペン注射液 0.3 mg、エピペン注射液 0.15 mg
[一般名]	エピネフリン
[申請者名]	メルク株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 11 月 28 日
[剤型・含量]	1 回注射用量である 0.3mL 中にエピネフリンとして 0.3mg 又は 0.15mg を含有する。
[申請時効能・効果]	蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人又は蜂毒に対するアレルギー反応を示す人）
[申請時用法・用量]	エピネフリンとして、通常体重 30kg 以上の成人には 0.3mg を、体重 15kg 以上 30kg 未満の小児には 0.15mg を筋肉内注射する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び審査センターからの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分は、エピネフリンであり、ショック時の補助治療等に既に広く利用されており、本邦ではエピネフリンの注射製剤（アンプル）が承認されている。

一方、蜂毒等に起因するアナフィラキシー発現時に自己投与できる製剤の開発が米国で進められ、本剤はその一つとして開発されたエピネフリン定量自動注射器であり、本剤の特徴は、アンプル等からエピネフリンをシリンジに充填することなく、自動的に一定用量を投与することができるというもので、アナフィラキシー発現時に患者自らがその場で本剤を投与する（自己注射）ことを目的として開発されている。一定量の薬剤を皮下に自己注射する製剤はこれまでインスリン製剤等で承認されているが、本剤のように自動的に針が射出し、一定量の薬液を筋肉内に注射するよう設計されたものは、これまで本邦で承認されていない。

日本アレルギー学会は、平成 12 年 5 月 26 日に本剤の蜂毒アナフィラキシーへの適応を早期に承認するよう厚生省（現・厚生労働省）に対して要望書を提出した。

このような状況を踏まえ、申請者は、文献調査等を行った結果、本剤の有効性及び安全性（臨床的有用性）は認められる（公知）と判断し、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号（厚生省、健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」）に基づき、臨床試験を実施することなく、今般、輸入承認申請を行った。

本剤は米国、英国、ドイツ、オーストラリア等 20 カ国以上の国で承認されており、虫、食物、薬剤等に起因するアナフィラキシーの緊急治療に対して使用されている（2003 年 4 月 30 日現在）。

本申請は、剤型追加に係るものであり、二項（毒性に関する資料）、ホ項（薬理に関する資料）及び

へ項（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）に関する資料については提出されていない。なお、審査の過程において、ホ項あるいはへ項に関する知見についても収集するよう求めたため、追加の資料が提出され、本報告書では、ホ項及びへ項についても記載している。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるエピネフリンについては第 14 改正日本薬局方（日局 14）に 0.1 % 製剤（「エピネフリン注射剤」）が記載されているため、本申請での 0.1 % 製剤（エピペン注射液 0.3 mg）については、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法についての資料は省略されている。一方「エピペン注射液 0.15 mg」については、含量濃度の違いから日局 14 には適合しないが、その他はほぼ同様であり、「エピネフリン注射剤」の規格を基に規格及び試験方法（性状、確認試験、pH、定量法）が設定されている。また、本申請製剤は定量自動注射器であるため、薬液の放出量、薬剤放出時における注射針の射出確認及び注射針射出時の長さについても規格として定められている。

審査センターは主に以下の点について検討した。

本製剤はエピネフリン 2 mL が予めカートリッジに充填されており、先端部分を押すことにより針が射出してエピネフリン 0.3 mL が自動的に投与される設計となっていることを踏まえ、2 度打ち等をしてエピネフリンを過量に投与する可能性はないか、及び投与量以上の用量を封入しなければいけない理由は何かについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本製剤は圧力がかかることで「ばね」が外れ、内部のプランジャーが押し上げられ、カートリッジが上昇することにより注射針が射出するよう設計されており、プランジャーの移動距離等から規格値（0.3 mL）以上の用量が流出することはないこと、仮に 2 度目の圧力をかけても既にばねは外れており、プランジャーが移動していることから、薬液が更に流出するということはなく、2 度目に針を刺してもエピネフリンは投与されないことを説明し、2 度投与しない旨を添付文書で明記すると回答した。また申請者は、2 mL の薬液を封入している理由は、投与量が少量であることから、投与用量の確実性を増すために必要な用量と考えられ、開発初期の段階から 2 mL 入りのカートリッジを用いて検討が進められていたことを説明した。

また、「エピネフリン注射剤」に規定のない無菌試験について規格及び試験方法に設定するよう求めたところ設定された。

審査センターは以上について了承した。

なお、審査センターは、規格で定められている「薬剤放出時の注射針の射出確認」についてその妥当性を検討するため、製造元での出荷規格等について申請者に照会したところ、申請者からロット（万本）中約 本について出荷元で検査を実施しているが、これまで異常は報告されていないこと、本邦では射出確認について適合したロットのみを受け入れることから、本邦に輸入された製剤について不具合が生じる可能性はほとんどないと考えられるが、念のため本邦においても規格として設定した旨が回答されており、当該規格の妥当性についてはさらに検討が必要と考える。

ハ．安定性に関する資料

安定性については、海外で実施された長期保存試験の成績が参考資料として提出されており、24 ヶ月以降では性状変化あるいは抗酸化剤であるピロ亜硫酸含量の減少等が認められたため、有効期間は

20 ヶ月に設定されている。

審査センターは主に以下の点について検討した。

本剤の有効期間は、25%、60% RH での試験結果を踏まえて 20 ヶ月としているが、本剤は野外で携帯され使用されること、本邦では海外に比べてより高温、高湿になると考えられることから、本邦で本剤を使用する場合の有効期間をどのように考えるのか申請者に見解を求めた。

申請者は、米国での承認時に提出された長期安定性試験の成績からは 2 年以上の安定性が担保されており、当初米国での有効期間は 2 年間と設定されたこと、しかしながら、データの欠落などもあり米国で承認後に実施した長期安定性試験の結果では、ピロ亜硫酸ナトリウムの減少などが認められ、有効期間は 20 ヶ月に再設定され、保存条件は 15~30℃ と設定されていることを説明した。その上で申請者は、本邦では 15~30℃ の温度管理が困難な場合も予想されるが、実際に本邦で一定期間野外で携帯され未使用であった製剤（製造から 1 年 1 ヶ月~2 年 3 ヶ月）を回収することができ、その製剤の品質について試験したところ、性状、含量等に変化はなく品質は安定していたと考えられることを説明し、現時点で本邦における本剤の有効期間を 20 ヶ月とすることについては問題ないと考え、今回の照会を踏まえて本邦で安定性試験を実施することとした旨を回答した。

審査センターは、本邦での安定性についても早急に確認する必要があると考え、現時点において有効期間を 20 ヶ月とすることについては問題ないものとする。

ホ．薬理に関する資料

本剤の有効成分であるエピネフリンの薬理作用とアナフィラキシーとの関連が、最近の知見も踏まえて整理された。

エピネフリンがアドレナリンあるいは受容体を介して、心拍出量の増加、血圧上昇等をもたらす、急性低血圧又はショック時の補助治療に有効性を示すことについては、薬理学的に公知である（*Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition*, McGraw-Hill, 2001）と考えられることから、審査センターは、本申請においては薬理学的な問題はないと判断した。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

申請時には本剤の薬物動態に関するデータは提出されていなかったが、本剤投与時の薬物動態について参考となる資料がないか、可能な限り調査するよう申請者に対応を求めたところ、以下の文献が提出された。

参考資料へ-1：Gu X et al, *Biopharm Drug Dispos*, 20: 401-405, 1999

参考資料へ-2：Simons FER et al, *J Allergy Clin Immunol*, 105(5): 1025-1030, 2000

参考資料へ-3：Simons FER et al, *J Allergy Clin Immunol*, 101(1), 33-37, 1998

参考資料へ-4：Simons FER et al, *J Allergy Clin Immunol*, 109(1): 171-175, 2002

（１）動物における成績

ウサギにエピネフリンを筋肉内（0.03 mg/動物）、皮下（0.03 mg/動物）又は吸入（2.5 mg/動物）投与したところ、血漿中エピネフリン濃度は以下のものであり、筋肉内投与時では約 32 分で C_{max}（7719

pg/mL)となり、皮下あるいは吸入投与した場合に比べて血中濃度の上昇は速やかで、かつ高値を示した。なお、生理食塩液を筋肉内投与した場合にも内因性のエピネフリンがCmaxで518 pg/mL認められた(参考資料へ-1)。

投与量 (mg/動物)	エピネフリン				生理食塩液
	0.03	0.03	2.5	0.05	-
投与経路	筋肉内	皮下	吸入	静脈内	筋肉内
C _{baseline} (pg/mL)	324 ± 145	530 ± 205	565 ± 154*	195 ± 89	460 ± 151
C _{max} (pg/mL)	7719 ± 3943	2692 ± 863	1196 ± 369	3544 ± 422 ^a	518 ± 142
t _{max} (min)	32.5 ± 6.6 [#]	111.7 ± 30.8	45.8 ± 19.2	-	-
AUC _{0-3h} (ng · min/mL)	497 ± 120	211 ± 32	67 ± 18	236 ± 37	45 ± 15

n=6、平均±SE、* : p 0.05 (対静脈内) # : p 0.05 (対皮下) a : 最初の採血時点、投与後5分

ウサギに有効期間を1~90ヶ月過ぎた本剤を投与した場合にも血漿中エピネフリン濃度は上昇したが、Cmaxは10.8 ng/mL、Tmaxは33.6分、AUCは0.87 μg · min/mLであり、有効期間内の本剤を投与した場合よりも、血中濃度の上昇は緩やかでありCmaxも低値を示した(有効期間内の本剤を投与した場合 : Cmax 26.2 ng/mL、Tmax 9.2分、AUC 1.42 μg · min/mL)(参考資料へ-2)。なお申請者は、この文献で著者は、有効期間内に本剤を使用することが好ましいが、期限切れの本剤しかない場合には、リスクよりもベネフィットが上回ると考えられ、期限切れ製剤の使用は許容できる旨を考察していると説明したが、審査センターは、有効期間を満了した製剤については、速やかに交換することが適切であり、そのために本剤の「交換プログラム」等を有効に活用することが重要であると考え(ト項参照)。

(2) ヒトにおける成績

食物(ナッツ、魚等)等に対してアナフィラキシーの既往のある小児17例(4~12歳)を対象に、9例にはエピネフリン溶液を皮下に投与し、8例には本剤を筋肉内に投与したところ、薬物動態パラメータは以下のようであり、筋肉内投与時では皮下投与時に比べて、血中濃度の上昇が速やかであり、かつCmaxは高値を示した。したがって、緊急時の臨床使用においては皮下投与よりも筋肉内投与が適していると考えられた(参考資料へ-3)。

	エピネフリン溶液 皮下投与	本剤 筋肉内投与
例数	9	8
エピネフリン投与量 (mg)	0.27 ± 0.04 [#]	0.3
C _{baseline} (pg/mL)	285 ± 32	339 ± 115
C _{max} (pg/mL)	1802 ± 214	2136 ± 351
t _{max} (min)	34 ± 14*	8 ± 2*
t _{1/2} (min)	-	43 ± 15
AUC _{0-3h} (ng · min/mL)	67 ± 13	108 ± 18
Cl (ml/min/kg)	-	147 ± 38
Vd _{ss} (L/kg)	-	2.0 ± 1.5

平均±SE、#: 0.3mg投与(6例)、0.20mg投与(1例)、0.23mg(1例)、0.24mg(1例) * : p < 0.05

食物(ナッツ、卵、魚)に対してアナフィラキシーの既往のある小児10例(5~8歳)を対象に、本剤の0.15 mg製剤又は0.3 mg製剤のいずれかを無作為に筋肉内投与したところ、Cmax及びTmaxは、0.15 mg製剤で2037 pg/mL及び16分、0.3 mg製剤で2289 pg/mL及び15分であり、各製剤間で大きな差異はなかった。Cmaxが同程度であった点について、著者らは被験者が少数であったこと等を考察している。0.3 mg製剤投与時には、0.15 mg製剤投与時よりも平均収縮期血圧が有意に高く、また振戦、不安感、頭痛や心血管系の副作用も多かったことから、適切に用量を選択することが必要と考え

られた（参考資料へ-4）。

審査センターは、本剤筋肉内投与時の薬物動態に関する情報も少なからず収集され、血中への速やかな移行等が確認されており、本剤の有効成分がエピネフリンであり、広く臨床使用されている実態を踏まえると、今回の申請効能に関連した本剤の薬物動態について特に大きな問題はないと考える。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

本申請では、新たな臨床試験は実施されておらず、以下のような公表文献、ガイドライン等が参考資料として提出された。なお、申請時には蜂毒に起因するアナフィラキシーのみを適応対象としていたことから、林野庁の監督下で本剤が営林署の職員に対して交付・使用された際の成績のみが提出されていたが、海外で既に承認されている食物に起因するアナフィラキシーへの本剤の使用等についても情報を収集するよう求めたところ、海外での公表文献等が新たに提出された（審査センターにおける審査の概略「(2) 効能・効果について」参照）。

< 提出された臨床試験成績の概略 >

(1) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国際的に標準的とされる教科書および学会による診療ガイドライン等

エピネフリンが重篤なアナフィラキシーに有用であることを示す資料として以下の5つの資料が提出された。これらの総説では、アナフィラキシー発現時に対する緊急的な措置としてエピネフリンの投与が有効であることが述べられており、本邦での報告では、食物アレルギー等に対して本剤を使用する必要性も述べられている（参考資料-5）

参考資料ト-1：米国内科学会・アレルギー診療ガイド、岡田正人訳、医学書院, pp115-137, 2000

参考資料ト-2：Position Statement; 26: The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis (1994), 34: Anaphylaxis in schools and other child-care settings (1998), *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* <WEB: http://aaaai.org/media/resources/position_statements/>

参考資料ト-3: *The Food Allergy & Anaphylaxis Network*, Emergency Medical Services Epinephrine Policies; A state-by-state review (2nd edition), 2001

参考資料ト-4：喘息予防管理ガイドライン、厚生省免疫・アレルギー研究班, 1998

参考資料ト-5：食物アレルギー頻度調査報告書（平成11年度）、厚生省食物アレルギー対策検討委員会, 2000

(2) 国内における臨床成績（参考資料ト-6～ト-9）

本邦での使用経験として、林野庁の監督下で、蜂毒によるアナフィラキシーに対応するため、本剤が交付・使用された成績が提出された。本剤（0.3 mg 製剤）は、IgE RAST法によるアレルギー検査の結果が陽性で、アナフィラキシー既往歴、問診結果等を参考に、医師により適正と判断された者に対して交付された。1995年～2001年までに、25,395本交付されたが、実際に本剤を使用した患者はこれ

までに 15 例であり、これらの症例の詳細は以下のものであった（参考資料イ-1、ト-6 及びト-8）。

No	性別・年齢	血液検査 ショックの 経験	刺傷部位 (蜂種類)	刺傷後の症状	刺傷後の処置
1	男、56歳	陽性 (+++) 有	右前腕1カ所 (キイロスズメバチ)	- 刺傷後約2分で軽いショック症状として、吐き気、発汗、めまいが発現 - 刺傷後約32分で強いショック症状として、呼吸困難、血圧の低下、意識が遠のく寸前、激しい動悸、手足のしびれ、脱力感、目が見えなくなるが発現 【本剤使用】	- 当日帰宅 - 本剤使用時間不明
2	男、38歳	陰性 (-) 有	左手甲1カ所 右手第4指1カ所 (ホソアシナガバチ)	- 刺傷後約3分で軽いショック症状として、発汗、気分不快(動悸)、手のしびれが発現 【本剤使用】 - 刺傷後約7分で強いショック症状として、呼吸困難、激しい動悸、息苦しい、手足のしびれ、唇の失血、吐き気、頭痛、全身のふるえが発現 - 腫れ：4日間続いた	- 刺傷後約3分に異常を感じて本剤を注射 - すぐにバスで病院に向かい、点滴により軽快(病院到着時間不明) - 医師の判断で病院に一泊し、翌日帰宅した - 手の腫れには湿布剤を用いた
3	男、23歳	陰性 (-) 無	右こめかみ6カ所 右手平4カ所 (スズメバチ類)	- 刺傷後約5分で軽いショック症状として、吐き気、舌のしびれ、座り込み、咳き込みが発現 - 刺傷後約6分で強いショック症状として、呼吸困難、意識が遠のく寸前、息苦しい、口からあわ、手足のしびれ、唇の失血、脱力感が発現 【本剤使用】 - 若干の症状回復があったように感じられた - 腫れ：あまり腫れなかった	- 刺傷後約3分でプレドニゾロンを服用したもよう - 刺傷後約6分に口内の痰などをとる - 刺傷後約6分に本剤注射 - 刺傷後約8分に心臓マッサージ及びマウス式人工呼吸を行った - 刺傷から約4時間50分後に死亡確認
4	男、42歳	陽性 (+) 無	左後上背部1カ所 (スズメバチ類)	- 刺傷後約3分で強いショック症状として、激しい動悸(15分後くらい)、息苦しい、脱力感が発現 - 刺傷後約5分で軽いショック症状として、吐き気が発現 【本剤使用】 - 腫れ：あまり腫れなかった	- 現場での処置 ・ 蜂毒吸引 ・ 患部冷却 ・ 本剤を右大腿部へ注射(刺傷後約10分) - 刺傷後約45分に病院へ到着直ちに点滴、刺傷後約6時間40分で退院 - 翌日自宅療養
5	男、59歳	陽性 (+++) 有	下唇1カ所 左手1カ所 (不明)	- 刺傷後約5分で軽いショック症状として、吐き気、発汗が発現 - 刺傷後約10分で強いショック症状として、意識が遠のく寸前、息苦しい、手足のしびれ、脱力感が発現 【本剤使用】 - 腫れ：腫れた	- 刺傷後自力で下山し、刺傷後約11分に本剤を注射 - 刺傷後40分で病院に到着直ちに応急処置(点滴及び酸素吸入) - 経過観察が必要として入院、翌日退院
6	男、41歳	陽性 (+) (不明)	右臉上1カ所 (スズメバチ類)	- 刺傷後約2分に軽いショック症状として、全身の蕁麻疹が発現 - 刺傷後約3分に強いショック症状として、激しい動悸が発現 【本剤使用】 - 腫れ：腫れた	- 刺傷後錠剤、塗薬、吸引器等の応急処置 - 刺傷後約3分に本剤を使用 - 自力歩行(約50m、3分)にてバスに乗車 - 刺傷後40分位で病院到着し点滴等の処置 - 容体が安定し、刺傷後2時間20分で帰宅
7	男、50歳	陰性(-) 有	左肩1カ所 (スズメバチ類)	- 刺傷後約8分に中程度ショック症状として、胸が苦しくなった - 刺傷後約9分に強いショック症状として、激しい動悸、息苦しい、脱力感が発現 【本剤使用】 - 腫れ：あまり腫れなかった	- 刺傷後直ちに塩酸ホモクロンシクリジンを服用、吸引等の応急処置を実施 - 刺傷後約10分に本剤を使用 - バスまで担架で搬送 - 刺傷後約55分で病院に到着し点滴等の処置 - 容体は安定したが、念のため一日入院
8	男、57歳	陽性 (++) 有	鼻1カ所 (クロスズメバチ)	- 刺傷後約3分に軽いショック症状として、腕に蕁麻疹、発汗が発現 - 刺傷後約7分に中程度のショック症状として、のどが詰まったような感じ、咳込むような息づかい、目のかすみ及び充血が発現 - 刺傷後約10分に強いショック症状として、意識が遠のく寸前、激しい動悸、息苦しい、口からあわ、全身のけいれんが発現 【本剤使用】 - 意識がはっきりしてきた - 腫れ：腫れなかった	- 刺傷後直ちに錠剤服用、軟膏塗布等の応急処置実施 - 搬送中に強いショック症状が現れ、刺傷後約13分に車外にて本剤を注射 - 刺傷後約50分、救急車で移送する間に酸素吸入 - 刺傷後約1時間20分に病院へ到着し、病院で酸素吸入、点滴等の処置を行う - 症状が安定し、血圧も正常になり当日帰宅
9	男、49歳	陽性 (+) (不明)	右拇指1カ所 (キイロスズメバチ)	- 刺傷後約15分、搬送中に軽いショック症状として、全身の蕁麻疹が発現 - 刺傷後約20分に中程度のショック症状として、のどが詰まったような感じ、胸が苦しいが発現 【本剤使用】	- 刺傷後錠剤、軟膏塗布等処置 - 刺傷後約30分に本剤を使用 - 刺傷後約45分で病院に到着し、注射等を受ける - 症状、血圧が安定し、刺傷後約6時間に帰宅

No	性別・年齢	血液検査 ショックの 経験	刺傷部位 (蜂種類)	刺傷後の症状	刺傷後の処置
10	男、43歳	陽性 (+++) 無	左腕1カ所 (スズメバチ類)	- 刺傷後直ちに錠剤服用、吸引及び冷やしながら病院へ移送開始 - 刺傷後約5分に軽いショック症状として、発熱、全身の蕁麻疹が発現 - 刺傷後約23分に中程度のショック症状として、頭痛、めまい、目のかすみが発現 - 刺傷後約24分に強いショック症状として、目が見えなくなる。 【本剤使用】 - 腫れ：あまり腫れなかった	- 刺傷後約24分に本剤を注射 - 刺傷後約30分に病院に到着し、注射と点滴を受ける - その後、念のため他の病院での診察を受けるよう病院から打診され、他の病院に移送 - 移送した病院で診察の結果、当日は大事をとって入院し、翌日帰宅
11	男、59歳	陽性 (+) 有	左足下腿1カ所 (キボシアシナガバチ)	- 刺傷後約2分に中程度のショック症状として、のどが渇き、のどがしびれる感じ、気分が悪くなった、目の充血が発現 【本剤使用】 - 病院到着時には意識ははっきりしていた。 - 腫れ：腫れた	- 刺傷後約2分、症状発現後直ちに本剤を注射 - 刺傷後約25分に病院に到着し、点滴処置を行う - 刺傷後約1時間55分に帰宅
12	男、41歳	陽性 (+) 無	背中1カ所 右手首1カ所 (ホソアシナガバチ)	- 刺傷後約3分で軽いショック症状として、全身の蕁麻疹、全身の震えが発現 - 刺傷後約5分で中程度のショック症状として、のどが詰まったような感じ、のどが渇き、のどがしびれる感じ、胸が苦しい、全身のむくみが発現 - 刺傷後約10分で強いショック症状として、呼吸困難、意識が遠のく寸前、激しい動悸、息苦しい、脱力感、目が見えなくなるが発現 【本剤使用】 - 腫れ：腫れた	- 刺傷後約12分に本剤を注射 - 最寄りの診療所で応急手当の後、他の病院へ転送 - 他の病院で手当ての後、諸症状は回復に向かったが、大事をとって入院し、翌日帰宅
13	男、51歳	陽性 (+) 無	右足下腿4カ所 左胸1カ所 右肩甲骨1カ所 (スズメバチ類)	- 刺傷後約5分で軽いショック症状として、全身の蕁麻疹が発現 - 刺傷後約23分で中程度のショック症状として、胸が苦しくなる - 刺傷後約24分で強いショック症状として、意識が遠のく寸前、目が見えなくなるが発現 【本剤使用】 - 刺傷後約65分で病院に到着 - 腫れ：あまり腫れなかった	- 刺傷後抗ヒスタミン剤を服用し、患部を冷やしながらバスで病院に向かう - 刺傷後約40分に本剤を注射 - 刺傷後約65分に病院に到着し、血管注射を受け、血圧が下がったので、他の病院に転送 - 他の病院で点滴を受け、刺傷後約2時間15分に血圧は安定したが、大事をとって当日は入院した
14	男、40歳	陰性 (-) 無	両耳後ろを約10カ所 (クロスズメバチ)	- 刺傷後約5分で軽いショック症状として、めまい、全身の蕁麻疹が発現 - 刺傷後約11分で中程度のショック症状として、胸が苦しい、のどが渇き、のどがしびれる感じが発現 - 刺傷後約16分で強いショック症状として、意識が遠のく寸前、耳が聞こえない、目が見えなくなるが発現 【本剤使用】 - 腫れ：あまり腫れなかった	- 刺傷後吸引、及びマレイン酸クロルフェニラミンを服用 - 刺傷後約17分に本剤を注射(病院へ移送中) - 刺傷後約31分に病院に到着し、点滴、酸素吸入等の治療後、目が見えるようになり症状が落ち着いた - 当日は様子を見るため入院した
15	男、54歳	陽性 (++) 有	右肘1カ所 (オナガスズメバチ)	- 刺傷後約1分で軽いショック症状として、めまいが出現 - 刺傷後約5分で中程度及び強いショック症状として、吐気・嘔吐、頭痛・めまい、意識が遠のく寸前の症状が発現 【本剤使用】 - 腫れ：あまり腫れなかった	- 刺傷後患部を冷却、抗ヒスタミン剤服用 - 刺傷後約5分に本剤を注射(最初は誤って同注射液を反対に持ち、右手親指に刺したが、その後別の本剤を再度右大腿部へ注射) - 刺傷後約20分で医療機関に到着し、点滴等の処置を行う - 刺傷後約2時間5分に点滴等の処置が終了し、容態も安定してきたので、休憩後帰宅

参考資料イ-1：蜂刺されの予防と治療，林業、木材製造業労働災害防止協会，監修：林野庁管理部厚生課，1996

参考資料ト-6：エピペン注射液の使用経験（林野庁における使用経験），メルク株式会社，2001

参考資料ト-7：佐々木真爾他，中毒研究，13: 303-304，2000

参考資料ト-8：エピペン注射液の使用経験（林野庁の追加症例報告），メルク株式会社，2002

参考資料ト-9：佐々木真爾他，日農医誌，49: 618-625，2000

（3）海外における臨床成績（参考資料ト-10～ト-20）

申請者は、本剤が欧米で承認された際にも臨床試験の成績は添付されず、公表文献等既知の資料から本剤の有効性及び安全性が説明されたことを述べ、英国 MCA (Medicine Control Agency) が発行し

た本剤の製品概要 (Summary of Product Characteristics) (参考資料イ-6) では、アナフィラキシー発現時の処置としてアドレナリンを使用することが適切であることは医学論文で広く実証されている旨が記載されていることを説明した。

その他本剤の有効性及び安全性を評価する上で参考となる海外文献が提出され、主な概略は以下のようであった。

自己注射の頻度を明らかにすること等を目的として、虫毒アレルギーの既往のある患者 (27 例) 及び食物アレルギーの既往のある患者 (6 例) を対象に調査したところ、エピネフリン (本剤又はアナキット) の使用頻度は 0.38 回/患者・年であった (参考資料ト-10)。

虫毒に対して免疫療法を受けている昆虫アレルギーを有する患者 96 例 (男性 74 例、女性 22 例、年齢 3 ~ 74 歳 < 平均 29.8 歳 >) を対象に、患者自身が適切に本剤の自己注射を行えるか否かを調査したところ、96 例中 76 例は本剤を常備していたが、そのうち常に携帯していた症例は 28.9 % (22/76 例) で、短時間の外出時以外は携帯していた症例が 39.5 % (30/76 例) であった。本調査の対象症例のうち 77 % は、Venom Immunotherapy (抗毒素療法) 等を受けており重篤なアナフィラキシー発現回数は少ないと考えられたが、52 % (50 例) の症例のみで刺傷後様子を観察すると回答され、それ以外の 22 % の症例が直ちに本剤を投与すると回答した。また、適切に本剤の使用を実演できたのは 44 % の患者においてであった。(参考資料ト-11)。

虫毒、食物、運動誘発性及び突発性アナフィラキシー等があり、専門施設に来院している患者 55 例 (男性 18 例、女性 37 例、年齢 4 ~ 67 歳 < 平均 34 歳 >) を対象に、患者 (小児の場合は親) がエピペンを適切に使用できるか否かを調査したところ、説明前にエピペンを正しく使用できたのは、13 % (7/55) であり、36 % (20/55) で技術的ミスが、他の 36 % (20/55) で注射部位の誤りが認められた (参考資料ト-12)。

アレルギー外来でエピペンを処方されている 98 例 (虫刺され 57.2 %、食物 21.4 %、ラテックス 12.2 % 等) の患者及びその親に対して、本剤の使用法を調査したところ、「本剤処方時に医師が使用法を実演してくれた」と答えたのは、専門医から処方された場合で 25 %、それ以外の医師から処方された場合で 7.7 % であった。患者の多く (80 % 以上) は、本剤使用の状況について正しく理解していたものの、カチッと音がするまで本剤を押して使用することを理解していたのは 36.7 %、投与時には 10 秒間押しつづけた状態を維持することを理解していたのは 40.8 %、脱衣する必要がないことを理解していたのは 53.1 % であった (参考資料ト-13)。

本剤が処方されたアナフィラキシーの既往のある小児 94 例を対象に調査したところ、86 例はアナフィラキシー、8 例は重積発作に対して本剤が処方されていた。アナフィラキシー既往のある 86 例のうち 68 例については親に対する調査が可能であったが、アナフィラキシーや本剤に対する認識は十分ではないと考えられた。これら 68 例で本剤処方後のアレルギー反応再発率は 0.98 回/患者・年であり、アナフィラキシーが発現した場合の 29 % (13/45 回) でのみ本剤が投与された (参考資料ト-14)。

食物アレルギーを有する小児患者 (平均 6.4 歳) の家族 101 世帯を対象に調査したところ、93 名に対して本剤が処方されており、86 % の世帯が常時自己注射用エピネフリン製剤を携帯していると回答し、10 % の世帯では有効期限切れの製剤を所持していた。製剤の使用法について正しく実演できた者は 32 % であった。また医師に対する調査で、投与方法に関する文書を患者に渡していた医師は、勤務医で 24 %、開業医で 65 %、使用方法を正しく実演できた医師は、勤務医で 18 %、開業医で 36 % で

あった（参考資料ト-15）。

カナダにおける4年2ヶ月間の薬剤処方データベースを用いて、279,638人の小児（17歳未満の乳幼児）について集計したところ、1.2%（3340人）の症例でエピネフリンが処方されており、処方されたエピネフリン製剤の内訳は、本剤の0.3mg製剤が57.4%、0.15mg製剤が38.6%であった。0.15mg製剤から0.3mg製剤へ処方が切り替えられた時期は、平均で6歳6ヶ月であった（参考資料ト-16）。

アナフィラキシーの既往歴のある小児の親で、本剤の使用について訓練されている18名を対象に、アンプル中のエピネフリンを採取しシリンジを用いて注射するまでの時間及びその用量の正確さを測定したところ、医師、看護婦等の医療関係者に比べ、調製するのに、より長時間を要し、また、その用量にも大きなばらつきが認められた（参考資料ト-17）。

カナダにおける5年間の薬剤処方データベースを用いて、1,144,488人（17歳以下：278,757人、17～64歳：710,192人、65歳以上：155,539人）について集計したところ、0.95%（10,949人）の症例で自己注射用のエピネフリンが処方されており、その内訳は68.5%が本剤0.3mg製剤、17.2%が本剤0.15mg製剤であった。年齢分布としては、5歳以下の患者で処方率が高かった（参考資料ト-18）。

その他食物アレルギーに対して本剤を使用した旨が記載されている公表文献等が提出された（参考資料ト-19及びト-20）

以上の文献の著者は、本剤の使用法については必ずしも十分に理解されているとは言えず、適正使用のためにはアレルギー専門医による指導が必要であること、本剤が常に重篤なアナフィラキシーを救うものではなく医学的注意を払うべきものであること、企業は適正使用のためのビデオやパンフレット等を作成する必要があること、自己注射のためには調製済み製剤が必要であること等を述べている。

参考資料ト-10: Grabenstein JD et al, *Ann Allergy*, 63: 184-188, 1989

参考資料ト-11: Goldberg A et al, *J Allergy Clin Immunol*, 106(6): 1184-1189, 2000

参考資料ト-12: Al-Matar H & Sussman GL, *Can J Allergy Clin Immunol*, 6(1): 8-9, 2001

参考資料ト-13: Huang S, *J Allergy Clin Immunol*, 102: 525-526, 1998

参考資料ト-14: Gold MS & Sainsbury R, *J Allergy Clin Immunol*, 106(1): 171-176, 2000

参考資料ト-15: Sicherer SH et al, *Pediatrics*, 105(2): 359-362, 2000

参考資料ト-16: Simons FER et al, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 86: 622-626, 2001

参考資料ト-17: Simons FER et al, *J Allergy Clin Immunol*, 108(6): 1040-1044, 2001

参考資料ト-18: Simons FER et al, *J Allergy Clin Immunol*, 110(4): 647-651, 2002

参考資料ト-19: Moneret-Vautrin DA et al, *Allergy*, 56: 1071-1076, 2001

参考資料ト-20: Zimmerman B et al, *Can J Allergy Clin Immunol*, 6(4): 159-161, 2001

（４）安全性（参考資料ト-21～ト-29）

本剤の安全性について、公表文献あるいはMedWatch（1997年12月1日～2001年11月30日）を調査し、本剤との因果関係が否定できない症例について整理された。それによると、振戦、潮紅、発汗といったこれまでエピネフリン注射時に認められていた事象のほか、以下のような本剤特有の有害事象が報告されている。

1) 薬効欠如

薬効欠如は53例報告され、そのうち重篤な症例は、死亡4例、死亡のおそれ2例、障害がのこった症例1例、入院/入院の延長3例であった。当該事象の内容は、「効果がない/感じられない」、「症状が軽減されない」、「薬液が流出しなかった」といった事象であった。申請者は、「薬液が流出しなかった」と報告された14例のうち6例については本剤が回収され、薬液の残存量から流出が確認されており、本剤は2 mLのエピネフリン溶液が充填されているが、実際に投与されるのは0.3 mLのみであることから、残った薬液量(1.7 mL)をみて流出しなかったと誤解している事例も存在すると考えられることを説明した。また申請者は、薬効欠如に関する訴えは、薬用量や投与時期とも関連するものであり、本剤がアナフィラキシーに必ず有効であるとの誤解から生じているものもあると推測していること等を併せて説明した。なお、米国アレルギー喘息免疫学会は、重症アナフィラキシーに対してエピネフリンが100%有効とは限らないことを警告している(参考資料ト-2)。

2) 投薬過誤

投薬過誤は10例報告され、そのうち重篤な症例は、入院/入院の延長2例であった。当該事象の内容は、本剤投与に際して、安全ピンが外れ、手の指(主に親指)に誤って注射するという事象であり、注射部位に虚血症状及び疼痛(指の痛み、指の蒼白化など)が発現すると報告されている。文献的にも投薬過誤の症例が認められ、対処方法として、フェントラミンを局所に注射することなどが有効であると報告されている(参考資料ト-21、ト-22、ト-23)。

本邦では、誤って右手親指に注射した症例が1例報告され、刺傷部位の痛み等を訴えたが、一般状態は安定しており、無処置にて回復した(参考資料ト-8)。なお、MedWatchでは、右人差し指に注射し、指切断に至った症例があり、十分な注意が必要であると報告されているが、詳細は不明である。

3) 循環器系(心臓障害)

心筋梗塞が1例(死亡のおそれ)報告されているが詳細は不明であり、また、動悸が1例(入院/入院の延長)で報告されているが、一過性の事象であった。なお、本剤による循環器系の障害としては、投薬過誤による局所の虚血性症状の発現に留意する必要がある。

4) 医療用具故障(自然作動を含む)

医療用具故障が8例報告され、そのうち重篤な症例は、死亡のおそれ1例、入院/入院の延長6例の計7例であり、これらは「作動せず」と報告されたが、うち3例については製品回収後に正常な作動が確認された。また、「自然作動」(意図しない時に作動)による親指への注射が2例報告されており、そのうち1例が重篤(入院/入院の延長)であった。申請者は「作動せず」については、使用時に十分な圧力が加えられなかった可能性もあり、「注射器をしっかりと握り、強く押し付ける」旨を添付文書に記載して注意喚起すること、「自然作動」については安全キャップが自然に外れたことによるものと考え、本邦の製剤では、自然作動を防止するため、新たに安全キャップと本体との間をシールで固定したことを説明した。

参考資料ト-21: McCauley WA et al, *Ann Emergency Med*, 20(6): 665-668, 1991

- 参考資料ト-22: Hardy SJ & Agostini DE, *JAOA*, 95(6): 377-378, 1995
- 参考資料ト-23: Kaspersen J & Vedsted P, *Ugeskr Laeger*, 160: 6531-6532, 1998
- 参考資料ト-24: *Med Watch 報告* (薬効欠如)(1997年12月1日～2001年11月30日)
- 参考資料ト-25: *Med Watch 報告* (その他の有害事象)(1997年12月1日～2001年11月30日)
- 参考資料ト-26: *Med Watch 報告* (医療用具故障)(1997年12月1日～2001年11月30日)
- 参考資料ト-27: Meridian Medical Technologies Inc, *Periodic Report for Postmarketing Reporting of Adverse Drug Experiences*, 1999
- 参考資料ト-28: 佐々木 真爾, エピペン誤使用事例およびその後の経過について, 2002
- 参考資料ト-29: 宮本 昭正 監修, 中川 武正, 池澤 善郎 他 編集, *コンパクト臨床アレルギー学*, 南江堂, p154-156, 2000

< 審査センターにおける審査の概要 >

(1) 国内での死亡例について

国内で蜂に刺された後に本剤を投与し、その後死亡した 1 症例について詳細を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本症例（本報告 6 ページ、症例番号 3）は 23 歳男性で、右こめかみに 6 ケ所、右手の平に 4 ケ所の計 10 ケ所を蜂に刺されたこと、刺傷約 3 分後にはプレドニゾロンを服用しているが、刺傷約 5 分後には吐き気、舌のしびれ感、座り込みといった軽いショック症状が、刺傷約 6 分後には呼吸困難、脱力感、手足のしびれ、唇の失血、意識が遠のくといった強いショック症状が認められたこと、この状態になったときに同僚が本剤を投与したが、投与 2 分後には呼吸停止が認められ、その場で心臓マッサージ及び人工呼吸が施行されたが回復せず、現地で救急隊員により死亡が確認されており、医師により最終的に死亡が確認されたのは、刺傷から約 4 時間 50 分後であったことを説明した。その上で申請者は、本症例について林野庁・蜂災害防止対策検討会では、本剤をもっと早い段階で使用したとしても救命は難しかったという認識を示しており、本剤による治療の限界を示しているものと考えられることを説明した。

審査センターは、本症例について、蜂による刺傷後、より早い時期に本剤を使用することで死亡を回避することができたか否かは明らかではないが、急激なショックの発現時等本剤のみでは十分に対応出来ない場合が存在すると考えられ、本剤は、あくまでもアナフィラキシー発現時の補助治療として位置付けられるものであり、救急医療そのものの代替ではないということを、処方する医師及び患者が共通して認識することが重要であり、本剤を処方する医師は予め本剤に関する十分なインフォームドコンセントを患者に対して行うべきであると考えられる。

(2) 効能・効果について

本剤の申請時における効能・効果は、「蜂毒に起因するアナフィラキシーに対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人又は蜂毒に対するアレルギー反応を示す人）」であったが、海外では食物等に起因するアナフィラキシーに対する緊急補助治療として本剤が承認されていること、本邦においても食物アレルギーが社会問題となっており、卵、牛乳、そば等の食物に起因するアナフィラキシー発現時に本剤を使用することで、致死的な状況を回避できる場合があるのではないかと考えることから、

申請者に対して、蜂毒以外のアレルゲンに起因するアナフィラキシー発現時に本剤を使用することについて、文献等から考察するとともに、関連学会へも調査し、その必要性を明確にするよう求めた。

申請者は、まず、欧米等では虫刺されだけでなく、食物、薬物等に対するアナフィラキシーに対しても本剤の使用が承認されているが、いずれの効能・効果に対しても臨床試験は実施されておらず、エピネフリンがアナフィラキシー治療における第一選択剤であると評価されたものと認識していることを説明した。

その上で申請者は、食物アレルギーによる死亡者数は明確ではないものの、本邦での調査結果（参考資料ト-5）によると、食物アレルギーで医療機関を受診した 1579 例のうち 78 %の症例が食物接種 30 分以内にアレルギー症状を呈しており、37.4 %でショック症状が認められ、7.1 %の症例でエピネフリン注射が施行されていること、ほとんどの症例は 10 歳以下であり、0 歳児の割合が約 30%程度であったことが報告されており、食物アレルギー患者に対しても本剤を携帯できる環境を作る必要があるとともに、患者に対して十分な教育を行う必要がある旨についても述べられていることを説明した。

また申請者は、本剤の使用について日本アレルギー学会が評議員 920 名を対象に本剤の効能・効果として好ましいものは、：「蜂毒によるアナフィラキシー反応の補助治療」、： + 「食物、薬物等種々の原因及びアレルゲンによる免疫療法等に起因するアナフィラキシー反応の補助治療（アナフィラキシーの既往のある人、またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人）」、： + 「気管支喘息」に基づく気管支痙攣の緩解」、：その他、のうちどれかについて調査した結果、有効回答数 491 名のうち、88 名(17.9%)が を、261 名(53.2%)が を、131 名(26.7%)が を、11 名(2.2%)が を選択したことを述べ、気管支喘息に対して本剤を使用することについては否定的な意見が多く、今後の課題と考えられること、本剤の薬理作用から考えてもアナフィラキシーに至るまでの原因を区別する必要はないと考えられることを説明し、投与患者を明確化し日本アレルギー学会の見解も踏まえると、現時点で本剤の効能・効果は下記のようにすることが適切であるとする旨を回答した。

[効能・効果]

蜂毒、食物、薬物等種々の原因に起因するアナフィラキシー反応の補助治療（アナフィラキシーの既往のある人、またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人）

審査センターは、本剤の使用にあたっては、アナフィラキシーを発現する危険性が高い人をいかに同定するかが問題であり、この解釈が異なると本剤の乱用につながるおそれがあると考え。従って、危険性を客観的に同定できる範囲を、より明確化することが必要であり、詳細は専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(3) 本剤の用法・用量について

本剤には、エピネフリンを 0.15 mg 含有している製剤(0.15 mg 製剤)と 0.3 mg 含有している製剤(0.3 mg 製剤)の 2 種類があり、用法・用量については、海外での報告（参考資料ト-16 及びト-18）等を踏まえると、小児に対して 0.15 mg 製剤が処方されている場合が多く、成人では一般的に 0.3 mg 製剤が処方されている場合が多いと考えられる。また、国内では成人での成績のみが提示されており、いずれの場合にも 0.3 mg 製剤が処方されていた。

審査センターは、本剤は緊急時のみに用いる製剤であり、臨床試験等を実施して用量を設定することは困難であると考え、本剤は既に海外で広く使用されており、海外での使用経験等を考慮して設定することが適切であると考え、今回設定されている用法・用量は、本邦で既に承認されているエピネフリン注射剤での用法・用量とかけ離れてはいないことなどから、現時点で本剤の用法・用量は、海外と同一に設定することが適切であると考え。なお、本剤の用量選択にあたっては、各患者の体重についても十分に考慮する必要があると考え。

(4) 本剤を投与する時期について

本剤は処方された患者が携帯し、アナフィラキシーの症状が認められた際に、患者自らが投与するというものであり、本剤をいつ投与すべきかということについては患者自らが判断する必要があることから、本剤の適切な投与時期について、これまでの使用経験、学会のガイドライン等を調査して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内のアレルギー関連のガイドライン（*小児気管支喘息ガイドライン*、日本小児アレルギー学会、2002、*喘息予防・管理ガイドライン*、厚生省免疫・アレルギー研究班、1998）では、アナフィラキシー発現時にエピネフリンの投与が有効である旨は記載されているが、医療現場での使用を対象としており、投与時期については言及されていないこと、投与時期についての基準を示しているものとしては林野庁の指導基準があり、現在の判定基準は4段階に分かれており、呼吸困難、激しい動悸、口からアワを吹く等の強いショック症状が認められたとき、嘔吐、のどが詰まったような感じがする、胸が苦しい等の中等度のショック症状が認められたとき、吐き気、発汗、ふるえ等の軽いショック症状が認められたとき、赤くなる程度で自覚症状がないときであり、本剤は及びの場合に即座に使用、の場合には様子を見てへ変化した時に使用、の場合には使用する必要がないと定められていることを説明した。

その上で申請者は、アナフィラキシーの症状及び進行の早さは、個々の症例により異なるため、本剤を投与する時期を明確に定めることは困難であると考え、米国アレルギー喘息学会の position statement（参考資料ト-2）ではアナフィラキシーによる死亡の多くはエピネフリンの使用の遅れあるいは失敗が原因の一つと考えられていることを説明し、本剤の投与時期については、本剤を処方する医師が、各症例ごとに、過去のアナフィラキシー発現状況、アレルギー反応検査の陽性度等を考慮して決定することが適切と考えることを説明した。

審査センターは、本剤に限らず、アナフィラキシー発現の要因が発生してからエピネフリンを投与するまでの時間と死亡率との関係について、参考となるデータがあれば提示して説明するよう求めた。

申請者は、蜂毒に起因するアナフィラキシーを発現した症例で、エピネフリン投与までの時間と死亡例との関係をみると、蜂による刺傷から30分以内にエピネフリンを投与した場合には、死亡例が認められなかったが、蜂による刺傷からの時間が長くなるにつれて死亡率が上昇したとの報告（Barnaard JH, *J Allergy*, 45: 92-96, 1970）があり、明確な時期の特定は困難であるが、本剤についても蜂による刺傷などアナフィラキシー発現の要因が生じた場合には、ある程度早い時期に使用することが望ましいと考えることを説明した。

審査センターは、アナフィラキシー発現の初期の臨床症状は各患者で異なる場合もあると考え、本剤の投与時期を明確に記載し限定することは困難であることについては理解するものの、本剤を処方

され所持している患者は、本剤の使用時期について不安をもつ可能性が高いことから、本剤を処方する医師は、個々の患者の過去に発現した症状、経過等を適切に把握した上で本剤を処方する必要があり、本剤を処方する際には、予め十分な時間を取ってインフォームドコンセントを実施し、万一アナフィラキシーが発現した場合には、その初期からどのような症状が生じるのかを時間経過とともに具体的に説明し、本剤の使用方法についても実演して示すべきであり、本剤を所持する患者も、本剤の使用について何らかの疑問を感じた際には、必ず担当医師に対して質問し、万一の場合に本剤を使用することについて日頃から意識をもって対応することが必要と考える（「(5)市販後の安全対策について」参照）。また今後、本剤を適正使用するために必要な対策が、関連学会等で検討され、臨床現場に定着することが必要であり、申請者はそのために必要な情報を可能な限り収集して提供していく必要があると考える。

(5) 市販後の安全対策について

本剤は患者自らが自己投与するという製剤であり、本剤の適正使用を徹底する必要があり、本剤の処方から患者が所持して使用するまでの過程を想定し、とりうる市販後の安全対策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、想定される各過程について以下のように説明した。

本剤を処方する医師の限定

医師が本剤の処方を希望する場合には予め申請者に連絡をする。その後、申請者側医療情報担当者（MR）が、処方を希望する医師を訪問し、本剤の使用法、使用後の措置、患者登録の方法等について説明した上で、医師が署名捺印した「処方医師登録受託書」を受領する（医師登録）。また、申請者側で登録を確認し予め指定した医療機関以外に本剤を納入することがないように販売会社と連携して取り組む。

本剤の処方、患者への指導、使用時の調査

本剤を処方する際には、医師から患者に対して本剤を使用する時期、使用方法、回収方法等について練習用製剤（エピペントレーナー）等を用いて具体的に説明するよう依頼する。また、万が一患者が本剤を使用した場合には処方された医療機関とは異なる医療機関へ搬送される可能性があるため、そのような場合にも処方医に連絡が来るように、医師から患者に対して、処方医の連絡先を記載した「連絡先シール」を携帯ケースに貼付けるよう指導することを依頼する。また、本剤を処方した際には必ず「処方記録」に患者の背景情報を記入し、その都度申請者の方へ送付するよう医師に依頼する（患者登録）。本剤が使用された場合には、MRが医療機関を訪問して、患者の状態、安全性、本剤使用状況等を調査し調査票に記入する。また、本剤の使用実態を適切に把握するため救急医学会へも協力を要請し、協力する旨の同意を得ている。

本剤の再処方・回収

本剤の有効期間は20ヶ月であり、長期間使用せず有効期限を迎えた場合には、本剤を交換する必要がある。患者が再処方を受ける場合には以前に処方された本剤を所持するよう医師から患者に対して指導する。回収した本剤は申請者宛てに送付するよう検討している。再処方時には初回の場合と同様に患者に対して説明するとともに「処方記録」に記入するよう医師に依頼する（「(6)有効期間切れへの対策について」参照）。

審査センターは、海外での報告等を踏まえると、患者のみならず医師自身も本剤の使用方法を適切に認識していない状況が本邦でも生じうると考えること、本剤を処方する医師は、必ず、本剤のリスクを十分に認識し、本剤を所持する患者に対して、使用時期、使用方法、回収方法等を十分かつ適切に説明できる能力を有する必要があると考えること、また、医師だけでなく患者自身も本剤についての知識を正しく習得する必要があると考えることから、本剤を処方する医師は必ず予め本剤についての講習を受けるべきであり、患者に対しても講習会等が開催されるべきであるとする。また、本剤使用時には申請者も説明しているように、処方された医療機関とは異なる医療機関へ患者が搬送される可能性があることから、本剤を処方する医師のみならず、救急医療に携わる医療関係者も、本剤について適切かつ十分な知識を習得すべきであり、本剤の情報が関連学会等を通じて幅広く伝達されるべきであるとする。さらに、本剤が処方された全投与患者の情報については可能な限り収集すべきであり、本剤の適正使用を推進するためにも、未使用製剤については可能な限り回収することが望ましいと考える。

したがって審査センターは、本剤の承認にあたっては下記のような承認条件を付すことが適切であるとする。

[承認条件]

1. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。
2. 市販後の一定期間については、本剤の使用実態を適切に把握できるよう、必要な措置を講じるとともに、本剤を使用した症例が認められた場合には、安全性等について詳細に調査すること。
3. 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。

(6) 有効期間切れへの対策について

本剤は処方された患者が携帯し、アナフィラキシー発現時に使用する薬剤であるが、本剤の有効期間は 20 ヶ月であり、本剤を使用することなく有効期限を迎える場合があると考えられること、米国では「Expiration Reminder Program」(交換プログラム) が実施されていることなどから、本邦でも有効期間を過ぎた製剤の回収について積極的に取り組む必要があると考え、この点について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、本邦においても有効期間を過ぎた製剤の回収を推進するため、米国での交換プログラムと同様に、登録した患者に対して、有効期間が切れる前に交換の案内を送付するシステム(「有効期限切れ等お知らせプログラム」)を構築すること、また、必要な情報をインターネットのホームページに掲載することを説明した。また申請者は、本剤の適正使用とも関連して、本剤が処方される場合には、エピペントレーナー、使用時の連絡先シール、使い方マニュアル、ホームページリーフレット、使用解説の CD-ROM、有効期限切れ等連絡用はがき等をセットにした資材を提供し、医師から本剤の処方を受けた後にも、患者自らが本剤の投与について知識を習得できるよう考慮すると回答した。

審査センターは、申請者が説明した資材等が、処方時に単に配布されるだけでは意味をなさず、その内容について患者に対して十分に説明されるべきであり、本剤を処方する医師は、これらの内容についても熟知し、患者からの質問に対して適切に対応すべきであると考え。また、申請者は本剤に関する正しい情報が適切かつ十分に患者に伝わるように、インターネット等を利用して、情報の提供に努める必要があり、交換プログラムの重要性についても十分に説明するよう取り組むことが必要であると考え。

(7) 本剤の誤注射について

本剤を投与する際には、ケースから取り出す、安全ピンをはずす、注射針側を強く大腿部に押し付けるといった操作が必要であり、これら一連の操作を誤ると、指等に誤って注射することになり、実際に指に誤注射して局所性貧血症状を呈している症例が認められている。

国内でも本剤の誤注射事例が報告（参考資料ト-8）されており、その症例の詳細は以下のようである。

54歳男性が、蜂に右上肢肘部を1ヶ所刺され、直ぐに抗ヒスタミン剤を服用したが、刺傷約5分後にめまい、吐き気、嘔吐、意識が遠のくといった症状が認められたため、本剤を注射しようとしたところ、本来の向きとは逆に、針が出る方向を手の方に向けて持ち投与したため、右手拇指に注射した。患者は失敗したことから同僚が持っていた本剤を再び正しい方法により右大腿部に投与した。刺傷から約20分後、近くの医療機関を訪れ点滴等の治療を受け、症状は安定したが、刺傷日の夜には右手拇指部に痛みを感じた。翌日再び医療機関を訪れた時には、右手拇指部に刺傷痕が認められたが、指の循環障害、運動、知覚障害等は認められず、一般状態は安定しており、無処置にて帰宅した。なお、RAST検査により蜂に対する抗体は陽性であった。その後右手親指部の痛みも消失し軽快した。

本症例について、林野庁は事務連絡を発出しており（各森林管理局（分局）安全衛生推進室長宛、平成14年7月5日付福利厚生室 安全衛生班担当課長補佐 事務連絡）、その中で専門医のコメントとして、理論的には本剤を身体のどこかに注入すれば効果は期待でき、2本注射した場合には過量投与になる可能性がある旨、緊急の場合には心配はないが、頭痛、動悸等の昇圧反応が認められる可能性がある旨、誤って指に注射した場合には、指尖の循環不全をもたらす可能性があり、医師の診察を受ける必要がある旨を記載している。

審査センターは、当該患者のように本剤を指に誤注射した事例は、海外でも報告されており、このような場合には、局所性貧血を発現し、循環障害が長期に渡った場合には指の知覚障害あるいは運動障害等が回復しなくなるおそれもあることから、誤注射した場合には直ちに医療機関を受診して適切な処置を受ける必要があると考え。また、誤注射を防止するためには、本剤の使用方法を患者が正しく理解することが重要であり、そのためには処方に際して医師が十分な時間をかけて患者に使用方法を実演して示す必要があり、本剤投与に起因する誤注射等のリスクについても十分なインフォームドコンセントが実施されるべきであると考え。さらに、本症例では誤注射後に再び本剤を投与しており、エピネフリンの投与量が過量になる可能性があったと考えられる。幸い本症例については特段の問題は認められなかったようであるが、誤注射等の場合に本剤を再度投与するかについては、症状の変化等を観察しながら慎重に対応すべき事項であり、緊急的な状況で冷静な判断を行うことは困難であると考えことから、日頃から本剤の使用方法について習熟し、誤注射した場合等への対応につ

いても考えておく必要があると考える。

なお本症例は、過去の血液検査においてはスコア + 1（疑陽性）と判定されており要注意とは考えられていないにもかかわらず、アナフィラキシー様症状を発現しており、その原因は、検診以降今回の蜂による刺傷以前に、一度蜂による刺傷を受けていることが考えられ、蜂による刺傷等があった場合には、RAST 検査等を実施して、抗体の形成状態を把握しておくことも、アナフィラキシー発現の危険性を予測する上では必要と考えられる。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤のアナフィラキシー発現時の補助治療としての有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

しかしながら、効能・効果、添付文書等についてはさらに検討・整備が必要であり、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

専門委員の意見を参考として特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 15 年 7 月 22 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

規格及び試験方法に設定された「薬剤放出時の注射針の射出確認」について、妥当性等について申請者に説明を求めた。

申請者は、元々本剤は軍用として開発されたものであり、頑丈さが必要な条件であること、構造上も射出しない可能性は非常に低いと考えられること、海外の出荷元でロット(約万本)当たり本の射出確認をし、現在まで異常がみられていないこと、製品は外筒に入れられた状態であり、本体だけに物理的な力が加わって故障することは考えられないこと等から、作動時に異常を起こすおそれは極めて低いと考える旨を回答した。また米国 MedWatch で「作動しなかった」と報告された 7 件(1997 年 12 月 1 日～2001 年 11 月 30 日)の内訳は、3 件が返品された製品を検査した結果適正に作動し、1 件は「薬液が流出せず」との報告があったが、返品された製品には注射針が出た状態で正常に動作した場合の薬液量が残存していたことを確認しており、異常は使用時に十分な圧力が加えられなかったことなどを原因とするもので、製造上の欠陥ではないと考えられたこと、他の 3 件については廃棄されており追跡できなかったことを回答した。

審査センターは、出荷元では射出確認は十分担保されているが、輸入移送時に衝撃等の原因で射出が不全になる可能性は否定できないと考え、製品の衝撃に対する耐久性の評価について試験成績があれば提出すること、また輸入移送時の梱包の状態等が衝撃に対して問題がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、現時点で明確なデータはないものの、振動及び落下試験により耐久性が確認された方法(ダンボール中に発泡スチロールをおき、本剤を動かないよう固定)で製品輸送が行われること、2001 年 6 月～2003 年 6 月までに約 72 万 5 千本が米国から海外に輸送されたが、トラブルは発生していないことを説明し、問題はないと考える旨を回答した。また、本邦では初期の輸入製品について耐久性試験を実施して確認するとともに、輸入製品の全数検査を実施することから、異常な製品は除去可能である旨を併せて回答した。

審査センターは以上について、射出に関する確実性は十分担保できており、また申請者の設定した本規格の妥当性には疑問があることから、本剤の品質、性能を担保する上で意味はないと判断し、当該規格を削除するよう指導した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 効能・効果について

専門協議を踏まえて、審査センターは、本剤は自己投与できることが特徴であるが、本剤を適正かつ安全に使用するためには、処方する医師のみならず本剤を所持する患者自身が、本剤のリスク、使用方法、本剤の限界(アナフィラキシーの発現状況によっては、本剤では、十分な効果を発揮できな

い場合もある)等について正確に理解する必要があると考える。

本邦での自己投与製剤としては、糖尿病患者を対象としたインスリン製剤の皮下投与があるが、本剤は、注射針が瞬時に射出することで、エピネフリンを筋肉内に投与するという特徴を有しており、同じ製品での打ち直しは不可能であり、冷静な判断が難しいショック時に緊急的に自己投与するという使用方法に鑑みると、本邦で既承認の自己投与製剤とは特徴を異にしていると考えられる。このような本剤特有の問題が想定されることから、適正使用、安全性確保等に関する対策について慎重な検討が必要であると考え。また、本剤を蜂毒以外の抗原(食物等)に起因するアナフィラキシー反応に対して適用すること及び小児へ適用することについては、患者教育のあり方、適正使用のための対策等についてさらに慎重な検討が必要と考える。特に、小児への適用にあたっては、小児自身が自己投与する以外に、保護者又はそれに代わり得る適切な者が小児に代わって注射するという状況も想定され、引き続き検討すべき課題が残されていると考える。

一方で、山林等の管理に携わっている職員が活発に活動する時期は夏であり、林野庁の職員だけでなく、民間の職員にも蜂に起因するアナフィラキシーに対して、有効な手段を提供することが急務であると考えられることから、本剤については今夏に使用できるようにすることが望ましいと考える。

従って審査センターは、現時点では、本剤の効能・効果を本邦での使用経験が確認されている範囲、すなわち、成人での蜂毒に起因したアナフィラキシーのみに対象を限定した上で、速やかに0.3 mg 製剤を承認することが適切と判断する。また審査センターは、食物アレルギー、小児といった他の対象に本剤を使用すべき状況があることについても認識しており、その承認の可否については、小児等が本剤を適正使用するための更なる対策、保護者等関係者の役割や普及啓発のあり方等についてさらに慎重に検討を重ね、また、0.3 mg 製剤についての市販後の状況も考慮して、判断したいと考える。従って、主に小児に処方される0.15 mg 製剤については、継続審査とすることが適切であると判断する。

以上を踏まえて、0.3 mg 製剤についての効能・効果、用法・用量等の記載を以下のように変更するよう申請者に求めた。

[効能・効果]

蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療(アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る。)

[用法・用量]

エピネフリンとして、通常体重 30kg 以上の成人に 0.3mg を筋肉内注射する。

申請者は了承した。

また審査センターは、0.3 mg 製剤については、適切な時期に食物アレルギー等への適用に関して、承認事項一部変更承認申請を行うことが必要であり、申請者に対応を求め、申請者は了承した。

(2) 市販後の適正使用、安全対策について

本剤の適正使用を推進するため、ビデオ等による処方時の患者指導の徹底について検討し、具体的な方法を示すよう申請者に求めた。

申請者は、処方医登録をした医師に対しては、インフォームドコンセントを実施してから処方するよう要請すること、患者に対しては、処方時に提供する使用方法等を解説したセット資材（審査報告（1）参照）で基礎知識の習得をはかるとともに、処方前に本剤の使用法、注意点を解説したビデオを視聴させ、本剤の必要性を正しく理解した上で、本剤が処方されるよう取り組む事を説明した。

審査センターは、本剤の必要性を慎重に判断することが重要であり、本剤の処方にあたっては、患者の既往歴、生活環境等について十分な問診を実施し、複数回にわたる診療を経てから、処方するかどうかを判断すべきであると考え、当該事項を添付文書、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載するよう求めた。

申請者は以下の事項を追記すると回答した。

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤を処方するにあたっては、アナフィラキシーの既往歴、対象者の生活環境等について十分な問診等を実施し、複数回の診療を経てから、本剤の必要性について慎重に判断すること。

審査センターは、以上について了承するが、本剤処方時には十分な時間をかけて問診及び文書によるインフォームドコンセントを実施する必要があると考える。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、現時点では「エピペン注射液 0.3 mg」についてのみ、下記の承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、「エピペン注射液 0.15 mg」については継続審査とする。本件は医薬品第一部会に報告する。

[効能・効果]

蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る。）

[用法・用量]

エピネフリンとして、通常体重 30kg 以上の成人に 0.3mg を筋肉内注射する。

[承認条件]

1. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。
2. 市販後の一定期間については、本剤の使用実態を適切に把握できるよう、必要な措置を講じるとともに、本剤を使用した症例が認められた場合には、安全性等について詳細に調査すること。
3. 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。