

審査報告書

平成 17 年 2 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	①エピペン注射液 0.15 mg、②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]	①平成 13 年 11 月 28 日、②平成 15 年 12 月 22 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。
[申請区分]	①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品 ②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(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局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 2 月 4 日

[販売名] ①エピペン注射液 0.15 mg、②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] ①平成 13 年 11 月 28 日、②平成 15 年 12 月 22 日
[審査結果]

提出された資料、公表文献等から本剤の蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療に対する本剤の有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は以下の承認条件を付し、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 蜂毒、食物及び薬物等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）

（下線部今回追加）

[用法・用量] 通常、エピネフリンとして 0.01 mg/kg が推奨用量であり、患者の体重を考慮して、エピネフリン 0.15 mg 又は 0.3 mg 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・使用されるよう、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。

（下線部今回変更箇所）

審査報告 (1)

平成 17 年 1 月 19 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	①エピペン注射液 0.15 mg、②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]	①平成 13 年 11 月 28 日、②平成 15 年 12 月 22 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、 <u>食物及び薬物等種々の原因</u> 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） (下線部今回追加)
[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、 <u>体重 15kg 以上 30kg 未満の小児には 0.15mg</u> を筋肉内注射する。 (下線部今回追加)

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国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）（平成 16 年 3 月末日まで）、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）（平成 16 年 4 月 1 日以降）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

本剤の有効成分であるエピネフリンは、ショック時の補助治療等で既に国内外で広く利用されている。本邦において本剤は、「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）」を効能・効果として平成 15 年 8 月に承認されている。この審査の過程で、本剤の食物等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も検討したが、適正使用のための対策等に関してさらに慎重な検討が必要と考え、審査センターは、当該事項については継続審査とすることが適切と判断した

今般、本剤の本邦における市販後での使用経験、適正使用に関する情報等が得られたとして、食物等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を追加する承認申請が 0.3 mg 製剤について行われ、継続審査としていた 0.15 mg 製剤とあわせて検討することとなった。

なお、本申請に関連して、日本アレルギー学会は平成 15 年 6 月 12 日付で厚生労働省宛要望書を提出している。

本申請は、効能・効果及び剤型追加に係るものであり、二項（毒性に関する資料）に関する資料については提出されていない。また、0.15mg 製剤のロ項（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) 及びハ項 (安定性に関する資料) に関する審査は、前回申請時の審査において終了しており、ホ項 (薬理に関する資料) 及びヘ項 (吸収、分布、代謝、排泄に関する資料) については、前回申請時の審査以降新たな資料は提出されていない。なお、前回申請時における審査についても、本申請に関連が深く重要と考えられることから、前回申請時の審査報告書 (平成 15 年 7 月 24 日付衛研発第 3222 号「エピペン注射液 0.3mg に係る審査報告書」) を本報告の別添として添付する。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

前回申請時の審査以降に提出された資料として、蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する本剤の使用状況に関する資料、最近の公表文献等が提出された。

(1) 市販後における本剤の使用状況

1) 本剤の処方、医師及び患者の登録状況等について

本薬 0.3 mg 製剤は、平成 15 年 8 月 1 日付けで承認、同月 22 日から発売されているが、これ以降、平成 16 年 11 月 30 日までに 8722 本が 3110 の医療機関 (林野庁を含む) に納入され、処方記録について 6767 枚 (林野庁分 4080 枚を含む) が回収されている。また、3110 の医療機関で 4982 名の医師が本剤処方医として登録されている。

また、平成 16 年 11 月 30 日までにエピペンプログラム (本剤期限切れの時期が近づいたら所持者に通知) に 1558 件が登録されており、同時期の処方件数 (林野庁を除いた場合) は、2687 件であったことから、登録率は 58% と算定されている。

2) 本剤を使用した症例の詳細について

本邦で本剤 0.3 mg 製剤市販後に、本剤を使用した症例は平成 16 年 11 月 30 日までに 23 例報告されており、その詳細は以下のようであった (5.5.9)。

本剤 0.3mg 承認取得後の国内臨床使用経験

No	性別・年齢 体重 保持期間	使用理由 処方理由 血液検査 ショックの経験	刺傷部位 蜂の種類	発現症状	処 置
1	女・13 歳 40 kg 0 日 (医師 が使用)	神経原性ショック	該当せず	一午後 7 時 20 分頃 インフルエンザ迅速検査後、 医院の廊下で失神転倒。唇の失 血、四肢のしびれ、脱力感、意識低 下、失神、脈拍減少、血圧低下 【本剤使用】	一午後 7 時 20 分頃本剤使用。同時にリン デロン筋注等の処置 一 本剤注射後数分で意識回復、脈拍触知、血 圧回復 一 市立病院救急へ。1 日入院 一 翌日退院 (回復)
2	女・72 歳 49 kg 165 日	蜂刺され 蜂アナフィラキシー 不明 不明	右頭部 1 ヲ所 ミツバチ	一午後 6 時 10 分頃 一刺傷後約 5 分で頭部ふらふら感 発現 【本剤使用】 一搔痒発現	一刺傷後約 5 分に本剤を使用。 一注射後車で来院 一ミツバチの針を取り、点滴、吸入等の処 置で落ち着き、2 時間後帰宅
3	男・57 歳 体重不明 254 日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 不明	部位不明 アシナガバチ類(?)	一蜂に刺され、蕁麻疹、潮紅、動悸 発現 【本剤使用】	一動悸を覚え、本剤使用により消失 一抗アレルギー療法実施 一当日軽快 一 本剤の効果：判定不能
4	男・76 歳 62 kg 120 日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 不明	不明	救急治療を担当した医師が詳細調 査拒否	朝本剤を使用、更に病院での治療を行い経 過は良好。(詳細不明)

5	男・60歳 66kg 258日	蜂刺され 蜂アレルギー 有(++) 不明	1カ所(部位不明) 蜂の種類不明	－午前9時頃刺傷 －直ぐ(0分)に潮紅、咽頭浮腫、呼吸困難が発現。 【本剤使用】	－刺傷後1～3分に本剤を使用。 －来院時血圧・脈拍正常
6	男・62歳 50kg 290日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有(数回)	部位、数共に不明 蜂の種類(過去はシマバチ、アカバチ)	－刺傷後呼吸困難発現(時間不明) 【本剤使用】	－症状発現後、直ちに本剤を使用。 －来院時：症状なし (－昨年2回、昨年1回、蜂刺されで記憶消失していた)
7	男・57歳 70kg 112日	蜂刺され 蜂アレルギー 有(++) 有	部位、数共に不明 アシナガバチ	－午前11時30分頃刺傷 【本剤使用】	－刺傷後1分以内に本剤を使用(症状発現前)。 －来院し処置を受けた。軽快
8	男・43歳 65kg 不明	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有	胸部1カ所 芝バチ	－午前11時45分頃刺傷 －5分後蕁麻疹、頭部ふらふら感発現 【本剤使用】	－刺傷後5分に本剤を使用。 －当日外来にて処置 －翌日軽快
9	男・35歳 77kg 不明	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有	部位、数共に不明 スズメバチ類	－午後12時頃刺傷 －5分後めまい、吐気、気分不快が発現 【本剤使用】	－刺傷後30分に本剤を使用。 －刺傷後2時間42分救急車に収容 －刺傷後3時間44分病院に到着 －処置を行い当日回復
10	男・79歳 60kg 7日	誤注射 蜂アレルギー 不明 有	該当せず	－とげを刺したのを蜂によるものと誤解して 本剤を使用 した。	－急にドキドキしたが2時間で回復した。 因果関係：関連あり 重篤度：軽微
11	男・63歳 52kg 69日	蜂刺され 蜂アレルギー 無 有	部位、数共に不明 アシナガバチ類	－午後2時頃刺傷 【本剤使用】	－刺傷後2分に本剤を使用(症状発現前)。 －病院にてステロイドを投与し、当日回復
12	男・54歳 63kg 不明	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有	左上腕1カ所 スズメバチ類	－午後2時30分頃刺傷 －刺傷後20分で呼吸困難、息切れが発現 【本剤使用】	－刺傷後20分に本剤を使用。 －刺傷後38分に来院、処置を受ける。 －当日回復
13	男・54歳 63kg 93日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有	部位、数共に不明 カメバチ	－刺傷後蕁麻疹、潮紅、咽頭浮腫、呼吸困難、血圧低下が発現(時間不明) 【本剤使用】	－患者の家族が本剤を使用。 －入院して処置を行う。 －5日後回復
14	男・48歳 71kg 31日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有	部位不明 1カ所 蜂の種類不明	－午後1時30分頃刺傷 【本剤使用】	－刺傷後10分以内に本剤を使用(症状発現前)。 －病院を受診(特に症状はなかった)。 －当日回復
15	男・42歳 体重不明 21日	蜂刺され 蜂アナフィラキシー 有(陽性) 有	背部2カ所 スズメバチ類	－午前10時15分～30分に刺傷。 －病院を受診、蕁麻疹、口唇のしびれ、四肢のしびれ、脱力感、頭部ふらふら感、血圧低下、意識低下が発現。 【本剤使用】	－刺傷後30分に医師が本剤を使用。 －意識が回復し、救急病院へ転移、午後回復。 －再度当院を受診し確認。
16	男・52歳 60kg 26日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 不明	部位、数共に不明 スズメバチ類	－刺傷後四肢のしびれが発現。 【本剤使用】	－症状発現後直ちに本剤を使用。症状消失。 －9月9日入院した時は症状、異常所見なし。
17	男・71歳 69kg 不明	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 不明	部位、数共に不明 スズメバチ類	－刺傷後四肢のしびれ、めまいが発現。 【本剤使用】	－症状発現後直ちに本剤を使用。症状消失。 －9月15日入院した時は、異常所見なし。
18	男・52歳 60kg 8日	蜂刺され 蜂アレルギー 無 不明	部位、数共に不明 スズメバチ類	－午前8時30分頃刺傷 －頭部ふらふら感発現。 【本剤使用】	－刺傷後すぐに症状発現し、直ちに本剤を使用。症状消失。 －来院し、更に処置を受ける。 －当日回復。
19	女・77歳 38kg 0日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有	左後部、左下肢各1カ所 スズメバチ類	－午前6時頃刺傷 －刺傷後四肢のしびれ、じんましん、動悸発現。	－刺傷後本剤使用を試みたが、針が出ない(不具合) －刺傷1時間後来院、処置を受ける。 －当日回復。
20	男・62歳 体重不明 218日	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 不明	左第5指1カ所 スズメバチ類	－午後4時頃刺傷 【本剤使用】	－刺傷後すぐに本剤を使用(症状発現前)。 －刺傷後20分で病院を受診。処置により当日回復
21	男・49歳 70kg 不明	蜂刺され 蜂アレルギー 不明 有	下顎1カ所 キイロスズメバチ	－午後3時20分頃刺傷 －刺傷後1分で動悸発現 －車で病院に向かう途中意識が遠のく 【本剤使用】	－刺傷後5分に本剤を使用。 －刺傷後10分に病院に着き、処置を受けた。到着時意識は回復していた。

22	男・64歳 70kg 73日	蜂刺され 蜂アレルギー 無 有	左手甲1カ所 スズメバチ類	－午前10時頃刺傷 －刺傷後口唇のしびれ、呼吸困難 発現。 【本剤使用】	－刺傷後10分に本剤を使用。 －刺傷後43分に病院に着き処置を受ける。 －症状改善し、同日帰宅
23	男・68歳 66kg 55日	蜂刺され アナフィラキシー 有(陽性) 有	部位、数共に不明 蜂の種類不明	－午後3時ごろ刺傷 －頭部ふらふら感発現 【本剤使用】	－症状発現後本剤を使用。 －その後来院したが処置の必要はなかつた。

注)No12と13は同一症例

本剤を使用した23例のうち、神経原性ショックの1例(症例番号1)と誤注射1例(症例番号10)を除き、21例は蜂刺されに起因するものであった。21例のうち1例で、注射針が射出しない不具合が報告された。

申請者は、今後とも患者の全例を登録し、その使用実態を調査することで、適正使用に役立てたいと考えていること、収集した症例を適正に評価するため独立した社外評価委員会を設置すること、処方医への再認識、病院の薬局、卸の担当者等との協力も得て、一層の連絡網を築くこと、小児への適用にあたっては保護者に対しても十分な情報を提供することなどを説明した。

なお、機構は、1例(p2 症例番号4)において救急治療にあたった医師が調査を拒否した事例が認められることについて、本剤の承認条件として、使用した症例についての詳細を調査するよう求めており、市販後の適正使用情報を収集するという観点から、極めて遺憾な事例であり、本剤の処方医のみならず、本剤を使用した患者が搬送されることが想定される救急治療に携わる医師においても、本剤の使用について十分に理解し、調査に対して積極的に協力すべきであるとする。

(2) 最近の公表文献等における記載

アナフィラキシーショック時における症状は下表のようなものであり、初期症状は自覚症状で、他覚症状としては、くしゃみ、反射性咳発作、約50%に皮膚紅潮、蕁麻疹、血管運動性浮腫が認められると報告されており(5.5.1 富岡玖夫, アナフィラキシー, 宮本昭正 監修, 臨床アレルギー学, 南江堂, pp272-276, 2001)、アナフィラキシーに至る原因物質は異なっても発現する症状に差異はないと考えられている。

症状区分	自覚症状	他覚症状
全身症状	熱感、不安感、無力感	冷汗
循環器症状	心悸亢進、胸内苦悶	血圧低下、脈拍微弱、脈拍頻数、チアノーゼ
呼吸器症状	鼻閉、喉頭狭窄感、胸部絞扼感	くしゃみ、咳発作、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ
消化器・泌尿器症状	悪心、腹痛、腹鳴、便意、尿意、口内異物感、異味感	嘔吐、下痢、糞便、尿失禁
粘膜・皮膚症状	皮膚瘙癢感	皮膚蒼白、皮膚の一過性紅潮、蕁麻疹、眼瞼浮腫、口腔粘膜浮腫
神経症状	口唇部しびれ感、四肢末端のしびれ感、耳鳴、めまい、目の前が暗くなる	痙攣、意識喪失

食物アレルギー発症リスク軽減のためのリスクコミュニケーション調査研究の報告書(5.5.2 今村知明他, 食物アレルギー発症回避のためのアンケート調査結果－平成15年度文部科学省科学研究費補助金, 2004)では、アナフィラキシー経験者は34.5%(477/1383名)、アナフィラキシーの症状としては、蕁麻疹(66%)、発赤(53%)、せき(34%)等が、原因物質は卵(76%)、乳(60%)等が多く、アナフィラキシーの発症場所は66%(262/397例)が自宅であり、学校での発症は3.5%(14/397例)と少なかったこと、対処のために73%(279/380例)の症例が病院を受診していること、教職員のアレルギーに対する理解度は低く、食物アレルギー患者の実態や対処法について情報提供を望んでいるこ

となどが述べられている。

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防・予知法の確立に関する研究」（5.5.3 海老澤元宏他，食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質（アレルゲン）の確定、予防、予知法の確立に関する研究—平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業，2004）では、モニタリング調査において、即時型食物アレルギー患者のうち、アナフィラキシー症状を呈した症例は 10.9 %（423/3882 例）で、その年齢（平均値±標準偏差）は 9.5±15.3 才であったこと、過去 5 年間に 4 例のアナフィラキシーによる死亡があり、発症からエピネフリン投与まで 30 分以上経過していたことなどが述べられている。

食物に起因するアナフィラキシー症状を経験した患児を持つ保護者を対象とした最近のアンケート調査結果（5.5.4 向山徳子他，食物アレルギーの解決されるべき課題-アナフィラキシーへの患者及び保護者による対応（日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会調査），日本小児アレルギー学会誌，19(1)掲載予定）では、117 例中食物アレルゲンとしては卵（78.6 %）、牛乳・乳製品等（69.2 %）が、アナフィラキシーショックの原因としては牛乳・乳製品（35.9 %）、卵（23.9 %）、小麦（21.4 %）が多いこと、食物アレルギーの症状として、皮膚症状が 96.6 %、呼吸器症状 94.8 %、消化器症状 69.8 %、循環器症状 29.3 %、神経症状 39.7 %が認められたこと、食物を摂取してからアナフィラキシー症状を発現するまでの時間は平均 18.6 分で、10 分未満の発症も 41 %認められたこと、アナフィラキシー症状発現から治療を受けるまでにかかった時間は、平均 29.7 分であったこと、患児の保護者の 80 %以上が本剤の必要性について、「大変必要」又は「必要だと思う」と回答していることなどが述べられている。

また、最近（平成 15 年 9 月 28 日）、アナフィラキシーの知識の普及を目的とした市民講座が日本アレルギー学会主催により開催され、ここで実施されたアンケート調査においても、アレルギーの原因物質として、食物、薬物等が多く、アレルギー症状としては皮膚症状や呼吸器症状が多く認められたとの結果が得られている（5.5.5）。

以上から申請者は、蜂毒に起因するものだけでなく、食物、薬物等種々の原因に起因するアナフィラキシーショックについても、早急な対応が必要であり、このような場合に本剤を使用することが可能であると考えることを説明した。

（3）安全性に関する情報

1）国内市販後での状況

79 歳の男性（p3 表中 症例番号 10）がとげを刺したのを蜂に刺されたと誤解し、本剤を自己注射したところ、動悸が 2 時間持続して回復したとの報告があり、担当医師は軽微と判定している（5.5.9）。また、77 歳の女性（p3 表中 症例番号 19）が蜂に刺され、指導どおり本剤を作動させようとしたが、注射針が出なかったと報告しており、患者は安全ピンのシールをはがし、安全ピンを外して押し付けた旨を述べている（5.5.9）。申請者は、当該製品を回収し検討したところ、シールははがれていたものの、外観から使用した形跡はなく適正に作動したことを確認できたと説明している（5.5.10）。したがって申請者は、安全キャップの外し忘れ又は起動させるための押し付ける力の不足が不具合の原因と推察している。なお、当該患者のアナフィラキシー症状は、医療機関における処置により回復している。なお、申請者は、本剤の携帯用容器の変更を行う予定であり、キャップをねじ式に変更することで、携行中に安全ピンが外れる可能性はなくなるため、

現行製剤で安全ピンに貼付しているシールは外し、エピペントレーナー（本剤の練習用製剤）と同じ扱いが出来るように対応する旨を説明した。

2) 海外市販後での状況

米国Med Watch（1997.12.1～2004.11.30: 5.3.5.4.24-5.3.5.4.27）に報告された因果関係が否定できない有害事象は下表のとおりである。なお、本剤製造元であるMMT社における有害事象の取扱いなどが近年変更されている（例：医療用具故障として扱ってきた自然作動は、誤作動として加算）。

米国における本剤にかかる有害事象の報告件数

器官別分類	有害事象名	報告件数	重篤症例					
			死亡	死亡のおそれ	障害	障害のおそれ	入院/入院の延長	医学的判断により重篤
全身障害および 投与局所様態	薬効欠如	48	1	3			4	1
	注射部位疼痛	16						
	注射部位腫脹	3						
	腫脹	1						
	挫傷(注射部位)	1						
	注射部位変色	6				2		1
	末梢性浮腫	2				1		
	投与部位蒼白	12				1		
	注射部位反応	2				1		
	注射部位出血	5						
	疼痛	2						
	注射部位小水泡	1						
	注射部位皮膚炎	1						
	注射部位冷感	4						
疲労	1							
冷感	1							
障害、中毒および 処置合併症	医療用具故障(自然作動含む)	15		1		1	10	
	誤注射(投薬過誤/偶発的曝露)	67		1		3	1	3
	針穿刺	3				2		
	皮膚損傷	1						
	皮膚裂傷	1						
神経系障害	痙攣	2		1			1	
	振戦	3					1	
	感覚減退	9				1		1
	錯感覚	1						1
	意識消失	1					1	
	異常感覚	1						
	灼熱感	1						
	頭痛	2						
	不全麻痺	1						
	激越	1						
神経過敏	1							
血管障害	末梢性虚血	1					1	
	潮紅	2					1	
	末梢循環不良	2						1
	末梢冷感	4						
	血管収縮	2						
心臓障害	動悸	3					1	
	心筋梗塞	1					1	
	冠動脈痙攣	1					1	
	頻脈	2						
筋骨格系および 結合組織障害	手指硬直	1						
	筋骨格硬直	3				1		
	四肢痛	2						
	筋痙攣	1						
臨床検査	心拍数減少	1						
	心拍数増加	3						
	血圧上昇	1						
	呼吸数増加	1						
代謝および栄養障害	脱水	1						
胃腸障害	嘔吐	1						
	総計	249	1	6	0	13	23	8

2002年1月1日から2004年11月30日までの薬効欠如として報告された94例のうち、投与量が明らかな症例では、下表のように、患者の体重から考えて明らかに投与量不足と考えられる症例が多く認められた。

薬効欠如例における体重対投与量比較

体重 \ 投与量	0.15mg	0.3mg	0.6mg	0.9mg	不明	合計
30kg未満	1					1
30-60kg	1	4	2		1	7
60-80kg	1	18	1			21
80-100kg		18	2			20
100kg以上		4		1		5
不明	1	31	1		7	40
合計	4	75	6	1	8	94

また、2001年1月1日から2004年11月30日までに本剤の不具合として報告された事象は合計で370件あり、内訳は注射針が射出しない203件、自然射出139件等であったが、有効期限切れ、人為的な操作の間違い等が多いと考えられている。

< 審査の概略 >

(1) 用法・用量について

本剤の用法・用量設定について、申請者は当初、用法・用量での記載を「成人」と「小児」に分け、「体重」で製剤の選択を行うこととしていたが、その後の検討で、本剤については、体重に対する投与量が重要であり、混乱をさけるために、「用法・用量」及び「小児等への投与」の項を以下のように変更すると説明した。

[用法・用量]

(申請時)

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。

(改定案: 下線部変更)

エピネフリンとして、通常体重30kg以上の患者には0.3mgを、体重15kg以上30kg未満の患者には0.15mgを筋肉内注射する。

[小児等への投与]

(現行)

小児等への投与については安全性が確立していない（使用経験がない）[本剤を小児に投与すると過量になるおそれがある]

(改定案)

アナフィラキシー反応に対する患者の用量は、エピネフリンとして、体重30kg以上の患者には0.3mg、体重15kg以上30kg未満の患者には0.15mgとすること。また体重15kg未満の患者は、エピネフリンとして0.01mg/kg量が望ましいので、本剤を投与すると過量投与になるので注意す

ること。

また申請者は、体重 15 kg 未満の患者への本剤の投与は過量となるため、本剤を安易に使用しないことが原則であるが、医師が必要と判断した場合、特に重症患者への投与については可能とするため、体重 15 kg 未満の患者への本剤の投与は「原則禁忌」として設定することが適切であると説明した。機構は、以上について、了承した。

(2) 本剤を投与する時期について

本剤を投与する時期について、最近の情報を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、食物摂取によりアナフィラキシーにおいて、本剤を使用する時期の目安としては、①全身性の蕁麻疹に喘鳴などの呼吸困難を伴う場合、②過去にアナフィラキシーを起こしたアレルゲンを誤って摂取した場合に、明らかな前駆症状などの異常を感じた場合、③過去にアナフィラキシーを起こし循環不全に至ったケースでは、誤ってその食物を摂取した場合などであるとの報告 (5.5.15 海老沢基弘他, アレルギー・免疫, 10(9): 1148-1153, 2003)、蜂毒によるアナフィラキシーにおいて、初発症状は個々様ではないが、次々に発生する中程度のショック症状(痰がからみ呼吸がぜいぜいする、全身のむくみ、吐き気・嘔吐、のどが渇き、のどがしびれる感じ、頭痛・めまい、のどが詰まったような感じ、胸が苦しい)のレベルで本剤を注射するのが好ましいとの報告 (5.5.16 佐々木真爾他, アレルギー・免疫 10(9): 1154-1168, 2003)があることを説明した。また申請者は、現在、小児アレルギー学会で、「食物アレルギー・アナフィラキシー学校対応マニュアル」(5.5.20)が作成中であるが、その原案でエピネフリンの投与時期については、①初期症状のうちに、ショック症状が進行する前の時点、②過去にアナフィラキシーを起こしたアレルゲンを誤って摂取した場合で、明らかな異常症状を感じた時点などが記載されていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、添付文書「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のように変更することが適切と考える旨を説明した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

(現行)

患者によりアナフィラキシーの前駆症状は異なることがあるので、本剤を患者に交付する際には、必ず過去のアナフィラキシー発現の有無、アナフィラキシー発現時の症状等を聴取し、本剤の注射時期に関して患者に適切な指導を行うこと

(改定案)

1. アナフィラキシー反応は、病状が進行性であり、初期症状(しびれ感、違和感、口唇の浮腫、気分不快、吐き気、嘔吐、腹痛、じん麻疹、咳込みなど)が患者により異なることがあるので、本剤を患者に交付する際には、過去のアナフィラキシー発現の有無、初期症状等を必ず聴取し、本剤の注射時期について患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に適切に指導すること。
2. また、本剤の注射時期については、次のような目安も参考とし、注射時期を遺失しないよう注意すること。
 - 1) 初期症状が発現し、ショック症状が進行する前の時点

2) 過去にアナフィラキシーを起こしたアレルゲンを誤って摂取し、明らかな異常症状を感じた時点

機構は、以上について了承するが、本剤を投与する時期については、個々の患者ごとに設定することが適切であり、本剤を処方する医師が患者についての可能な限りの情報を入手して、適切な投与時期について患者に対してアドバイスすることが必要であるとする。

(3) 小児への適用に関する適正使用推進のための取り組み

本剤の小児等への適用の追加にあたり、適正使用を推進するための対策について申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤の小児への適用、特に食物アレルギーへの適用を追加するにあたって、小児を対象とした食物アレルギー及び本剤の使用法に関する漫画及び絵本の作成を予定している他、主として日本小児アレルギー学会の協力を得て、①対応マニュアルの作成（5.5.20 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会編，食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル（小・中学校編），日本学校保健会）、②一般の人を対象とした教育資料の作成（5.5.21 海老澤元宏監修，食物アレルギーを知っておいしく食べよう，日本アレルギー協会，2004）等を行っており、また、日本小児アレルギー学会でも、小児食物アレルギーに関する報告書（5.5.22 向山徳子編，小児の食物アレルギー，日本小児アレルギー学会・食物アレルギー委員会，2004）を会員に配布し情報提供を行っていることを説明した。

また申請者は、本剤を小児が携帯することについて、保護者同伴の場合には保護者が携帯する方が安全と考えること、しかしながら、就学児童で学校等に持参しなければならなくなった場合には、学会や食物アレルギーを持つ親の会の意見も踏まえ、「学校生活における救急治療プラン(仮称)」の作成を検討しており、本剤の管理方法、緊急時の対応等について、予め保護者と学校等との間で合意しておくことなどの対応を計画している旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、緊急時の対応等について、関係者が十分に日頃から検討しておくことが重要であり、本剤の適切な使用方法等についても十分な情報が提供されるべきであるとする。また小児等への投与については、市販後調査の中でさらに検討する必要があるとする。

(4) 医師等による本剤の使用

本剤の蜂毒以外の抗原に起因するアナフィラキシー反応あるいは小児への適用を追加するにあたり、申請者は、医師自らが本剤を使用する場合も想定される（歯科医師が局所麻酔薬によるアナフィラキシーに備えて本剤を備蓄する場合等も含む）が、本邦の多くの医師は、本剤の使用経験がなく、適正使用を推進し使用時の情報を詳細に調査する必要があるため、本剤使用前に本剤の有効性及び安全性、使用方法等について医師を教育し熟知させること、調査票を医師自らが使用した場合の情報についても記載可能となるよう変更することを計画していると説明した。

機構は、医師自らが本剤を使用する場合にも、本剤に関して十分な知識を得た上で実施すべきであり、予め医師に対する教育が必要であるとの申請者の主張を理解し、本申請の承認にあたっては、既承認での承認条件を以下のように変更することが適切

と考える。

[承認条件]

(現行)

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。

(改定案：下線部変更)

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・使用されるよう、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。

(5) 適正使用に関する対策

1) 本薬 0.3 mg 製剤と 0.15 mg 製剤の識別性

審査センターは、医療過誤防止の観点から本薬 0.3 mg 製剤と 0.15 mg 製剤の識別性を高め、注射針をより安全に収納するための対策について検討を求めていたが、申請者は、各製剤の色を異なったもの(0.3 mg 製剤は黄色、0.15 mg 製剤は緑色を基調とする)とし、携帯用容器も同様の基調に変更すること、携帯用容器は従来品より硬くし、且つキャップがねじ式に変更され外れにくくなる他、注射針を曲げることなく本容器に入れ、ねじを締めると針先が曲がるよう設計されたものに変更すること、本邦において 0.15 mg 製剤を販売する際に既承認の 0.3mg 製剤についても合わせて変更し周知徹底を行うことなどを説明した。

機構は、以上について了承した。

2) 落下による本剤の破損の可能性

前回申請時に、審査センターは、初回輸入品について耐久試験(振動及び落下試験)を実施するよう求めていたところ、下記のような結果が報告された(5.5.11)。

振動試験として JIS の包装貨物振動試験法に則り、且つ振動時間を JIS 規格の 3 倍に当たる 1 時間として実施したが、振動による注射針の自然射出や損傷は発生しなかった。また落下試験として、先端部の垂直落下、安全ピン部の垂直落下及び水平落下試験を実施し、高さは JIS 規格における最高高度の 2 倍近い 1.5 メートルとし、コンクリート面に自然落下させたところ、何れの場合にも注射針の自然射出は発生しなかったが、注射針側から落下させ、5 回、10 回と回数を重ねた場合には、注射針が曲がること判明した。また安全ピン側から落下させた場合には、短外筒部にクラッキングの生じている製品が認められ、特に 10 回落下させた 1 本の製品は、安全ピンが遊離して射出不能となっていた。

上記は注射筒そのものを用いて実施されたが、改良された携帯用容器(上記 1)参照)に注射筒を入れた状態で落下試験を実施した場合(5.5.12)には、注射針側からの落下で影響は認められなかったものの、安全ピン側からの落下で短外筒部でのクラッキングが認められた。

以上を踏まえ申請者は、添付文書「適用上の注意」の項へ以下を記載すると説明した。

「適用上の注意」

本剤は高所（1.5m）からコンクリート面への垂直落下試験において、注射器の破損の発生が報告されているので、落さないように注意すること。

なお、圧縮試験や曲げ試験では、薬液の入っているガラス製カートリッジが破壊されたが、自然射出は発生しておらず、通常の使用時よりも過大な条件での事象であり、通常の使用状況において問題はないと考える旨を申請者は説明した。

機構は、以上について通常の使用において特に問題はないと考えるが、山岳部等へ本剤を携帯する際には、本剤の携帯場所に注意するなどの対応が必要であると考えられ、これらの事項についても、十分な情報が提供され、本剤処方時に患者に対して十分な説明が行われるべきであるとする。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

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. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤を蜂毒以外の抗原に起因するアナフィラキシー反応に対しても使用すること及び小児へもその使用を拡大することについては、本薬 0.3mg 製剤の本邦における市販後での使用経験が得られ、現時点で特に問題はないと考えられること、及び小児等への投与について関連学会も含めた検討がなされ、本剤の適正使用、安全性確保に対する対策が整備されつつあると考えられることから、これらの適用に対する本剤の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断して差し支えないと考える。しかしながら、引き続き本剤を処方する医師及び患者の全例を登録して、本剤の処方、使用状況、安全性等について市販後に慎重に検討していく必要があると考える。

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、本剤の追加適応を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 17 年 2 月 1 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。

ハ．安定性に関する資料

安定性に関して、現在進行中の試験状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、前回申請時の審査で検討を求められていた本邦における安定性試験は 27 ヶ月まで実施する予定であるが、現在 20 ヶ月まで終了しており、0.3 mg 製剤の 1 本でカートリッジのゴム製封が破れ、液の色が褐色に変色している製剤が認められたが、同一ロットの他の製剤（1080 本）及びその他のロットでは変化は認められなかったこと、その他については規格の範囲内であったことが説明された。

機構は、安定性に関しては現時点で特に問題はないと判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（1）用法・用量の記載について

エピネフリンの投与量としては、0.01 mg/kg が一般的な推奨用量と考えられるが、本剤は、0.15mg 製剤又は 0.3mg 製剤の二製剤のみであり、投与にあたっては、患者の体重を考慮してどちらかの製剤を慎重に選択する必要がある。したがって機構は、添付文書「用法・用量」の項、及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項については、下記のように整備することが適切と考え、申請者に対応を求めた。

[用法・用量]

通常、エピネフリンとして 0.01 mg/kg が推奨用量であり、患者の体重を考慮して、エピネフリン 0.15 mg 又は 0.3 mg を筋肉内注射する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 通常、成人には 0.3mg 製剤を使用し、小児には体重に応じて 0.15mg 製剤又は 0.3mg 製剤を使用すること。

また機構は、投与量が 0.01 mg/kg を超える患者については、過量となるおそれがあり、原則禁忌と設定することが適切であると考えているが、本剤は緊急的に使用されることを目的としていること、専門委員より 0.01 mg/kg を多少上回る場合であっても救命を優先して使用される場合がありうるとの意見があったことを踏まえ、0.01mg/kg を超える用量を投与することの必要性については、救命を最優先し、患者ごとの症状を観察した上で慎重に判断することが必要であると考えており、その旨を「用法・用量に関連する使用上の注意」の項へ記載するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了承した。

(2) 小児への使用に関する最近の報告について

機構は、最近本剤の小児への使用について検討された報告 (Velissariou I et al, *Emerg Med J*, 21(3): 387-388, 2004、Kemp AS, *J Paediatr Child Health*, 39(5): 372-375, 2003、Hughes JL et al, *Ulster Med J*, 72: 80-85, 2003 など) があることから、これらの文献についても十分考慮して、本剤の適正使用に必要な情報を提供するよう申請者に求めた。

申請者は、これらの文献では、英国で誤注射が増大しており、本剤の小児への誤注射への対応として、フェントラミンの局所浸潤が有用と考えること (Velissariou I et al, *Emerg Med J*, 21(3): 387-388, 2004)、近年オーストラリアで本剤の小児への処方が増加しているが、その処方の必要性について慎重に検討する必要がある、アナフィラキシーへの対応、本剤の投与法等について十分な教育が必要であること (Kemp AS, *J Paediatr Child Health*, 39(5): 372-375, 2003)、小児食物アレルギーの管理方法について、医師の間でコンセンサスは得られておらず、情報の共有が重要であること (Hughes JL et al, *Ulster Med J*, 72: 80-85, 2003) などが述べられており、適正使用の重要性を示唆するもので、本邦においても、医師や患者に対する教育を十分に行い、本剤の適正使用の推進に努めたいと考えていることを説明した。

機構は、これまでの海外報告で、小児で誤注射をはじめとする有害事象が多いといった傾向は認められているか、データを整理して説明するよう求めた。

申請者は、米国での市販後報告 (米国 Med Watch: 1997.12.1~2004.11.30、5.3.5.4.24-5.3.5.4.27) では、小児での誤注射も 8 歳以下で 5 件報告されているものの、処方数等から推定すると特に小児で多いといった傾向は認められていないと考える旨を説明した上で、本剤の投与方法について十分な説明を行うことが重要と考えていることを述べた。

機構は、以上について、本剤を処方・使用する医師、及びその他医療関係者は、本剤のリスクについて正しく理解した上で、本剤の投与方法、リスク、誤注射時の対応等について患者や保護者などに十分な説明を行うことが、適正使用の観点から不可欠であると考えます。また機構は、本邦において本剤の適正使用を徹底するためには、医師及び患者の登録を引き続き継続し、誤注射等を含む本剤の副作用の発現を市販後に慎重に観察していくことが重要であると考えます。

その他、平成 17 年 1 月 20 日付けで日本小児アレルギー学会から厚生労働省宛に、本剤の小児適用等に関し、早期に承認を希望する旨の要望書が提出された。

以上の審査を踏まえ、機構は、承認条件を以下のように一部変更し、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備した上で、食物等蜂毒以外に起因するアナフィラキシー反応に対する適用及び本剤 0.15mg 製剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] 蜂毒、食物及び薬物等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)
(下線部今回追加)
- [用法・用量] 通常、エピネフリンとして 0.01 mg/kg が推奨用量であり、患者の体重を考慮して、エピネフリン 0.15 mg 又は 0.3 mg 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・使用されるよう、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。

(下線部今回変更箇所)