

## 審議結果報告書

令和 7 年 8 月 29 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ネフイー点鼻液 1 mg、同点鼻液 2 mg  
[一 般 名]      アドレナリン  
[申 請 者 名]    アルフレッサ ファーマ株式会社  
[申請年月日]    令和 6 年 11 月 29 日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

## 審査報告書

令和7年8月15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] ネフィー点鼻液 1 mg、同点鼻液 2 mg  
[一般名] アドレナリン  
[申請者] アルフレッサ ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和6年11月29日  
[剤形・含量] 1容器 (0.1 mL) 中にアドレナリン 1 mg 又は 2 mg を含有する点鼻液剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の蜂毒、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有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

なお、使用実態下における本品目の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

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）

### [用法及び用量]

通常、体重 30 kg 未満の患者には、アドレナリンとして 1 回 1 mg を、体重 30 kg 以上の患者には、アドレナリンとして 1 回 2 mg を鼻腔内に投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

## 審査報告(1)

令和7年7月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] ネフィー点鼻液 1 mg、同点鼻液 2 mg

[一般名] アドレナリン

[申請者] アルフレッサ ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和6年11月29日

[剤形・含量] 1容器(0.1 mL)中にアドレナリン 1 mg 又は 2 mg を含有する点鼻液剤

[申請時の効能・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）

[申請時の用法・用量]

通常、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には、アドレナリンとして 1 mg を、体重 30 kg 以上の患者には、アドレナリンとして 2 mg を鼻腔内投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	41
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	41
10. その他 .....	41

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アナフィラキシーは重篤な全身性の過敏反応であり、通常は急速に発現し、死に至ることもある。重度のアナフィラキシーは、致死的になり得る気道症状、呼吸症状及び循環器症状により特徴付けられる（アナフィラキシーガイドライン 2022 一般社団法人日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策委員会編（アナフィラキシーガイドライン））。アナフィラキシーに対する第一選択薬はアドレナリンであり、アナフィラキシーと診断又は強く疑われる場合は、直ちにアドレナリンを筋肉内注射することとされている。本邦においては、エピペン注射液 0.15 mg 及び同注射液 0.3 mg（エピペン）が、自己投与可能な筋肉内注射剤として蜂毒、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係る効能・効果で承認されており、また、その他複数のアドレナリン注射剤が、各種疾患若しくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療等に係る効能・効果で承認されている。

ネフィー点鼻液 1 mg 及び同点鼻液 2 mg（本剤）はアドレナリンを有効成分とする点鼻液剤であり、より簡便な方法で投与可能なアナフィラキシー反応に対する補助治療剤とすることを目的に開発が進められた。

本邦において、本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内及び海外臨床試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、2025 年 5 月現在、米国において本剤 1 mg 及び 2 mg 製剤が、欧州において本剤 2 mg 製剤がそれぞれ承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬のアドレナリンは日局収載品である。MF に登録されている原薬（MF 登録番号 ）であり、既承認製剤の製造にも使用されている。なお、審査の過程において、原薬の規格及び試験方法に微生物限度が設定された（2.R.1 項参照）。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 容器（0.1 mL）中に原薬 1.0 mg 又は 2.0 mg を含有する点鼻液剤である。製剤には、ドデシルマルトシド（DDM）、エデト酸ナトリウム水和物、濃ベンザルコニウム塩化物液 50、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は、受入れ試験、溶解、混合・pH 調整・定容・ろ過、充填・施栓、組立て・包装・表示・保管及び試験・保管からなる工程により製造される。及び が重要工程とされ、及び に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
確認試験（同一性）	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法
類縁物質及び不純物	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧	製造方法
製剤均一性（噴霧量均一性）	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（██████████）、確認試験（HPLC、紫外可視吸収スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質（HPLC、UHPLC）、██████████（HPLC））、製剤均一性（噴霧量均一性）、██████████、██████████、微生物限度、██████████（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、██████████、██████████及び██████████は審査の過程において設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。  
 長期保存試験において、██████████mg 製剤は、██████████カ月時点で複数の██████████が規格を逸脱した。██████████mg 製剤は、██████████の増加傾向が認められ、██████████カ月時点で██████████は逸脱しなかったものの、██████████を考慮すると、今後製造されるロットで██████████が規格を逸脱する可能性が示唆された。  
 いずれの製剤も加速試験の結果は安定であった。  
 また、光安定性試験の結果、鼻腔内投与用スプレーポンプを装着した製剤は光に安定であった。

表2 主な安定性試験（製剤）

製剤規格	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間	
1 mg	長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	ガラスバイアル+ ██████████ゴム栓	36 カ月	
	加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月	
2 mg	長期保存試験	実生産	25℃	60%RH		██████████	36 カ月
	加速試験	3 ロット	40℃	75%RH			6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び██████████ゴム栓を用い、鼻腔内投与用スプレーポンプを装着して室温保存するとき、いずれも24カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 保存剤の添加について

本剤は、単回使用の点鼻液剤である。単回使用製剤である本剤に保存剤として濃ベンザルコニウム塩化物液 50 を添加する必要性について、申請者は以下のように説明している。

本剤には、本薬の吸収促進を目的に DDM を添加している。製剤処方の検討に当たり保存効力試験を実施したところ、濃ベンザルコニウム塩化物液 50 を添加しない薬液では、                    又は                    を接種した検体で    カ月時点で DDM の含量低下が認められた。製造中の微生物による汚染を低減するため、原薬の規格及び試験方法に微生物限度を設定し管理を行うとともに、  及び                    を行うが、これらの方策では微生物による DDM の分解は十分に抑制できない。そのため、DDM の安定化を目的に、濃ベンザルコニウム塩化物液 50 を添加する必要がある。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2.R.2 新添加剤について

製剤にはエドト酸ナトリウム水和物が含まれており、鼻腔内投与における使用前例量を超える量が含まれていることから新添加剤に該当する。また、製剤に含まれている DDM は、いずれの投与経路においても使用前例のない添加剤であることから新添加剤に該当する。

#### 2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

エドト酸ナトリウム水和物は日局適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。また、DDM については、別紙規格品として管理されており、提出された資料から当該新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

#### 2.R.2.2 安全性について

申請者は、エドト酸ナトリウム水和物の安全性について、以下のように説明している。

ラットの経口 LD<sub>50</sub> 値が 2,000~2,800 mg/kg であること（CERI 有害性報告書 エチレンジアミン四酢酸、財団法人化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所、2006 年、p.13）から、全身曝露を考慮した場合の毒性は懸念されないと考えられる。また、本剤を用いたラットの単回鼻腔内投与毒性試験（5.1 項参照）において、エドト酸ナトリウム水和物を含有する溶媒が投与された対照群<sup>1)</sup>に認められた所見は鼻腔出血のみであり、投与局所に顕著な変化は認められなかった。以上を踏まえ、エドト酸ナトリウム水和物について、本剤の申請用法・用量において安全性上の懸念は低いと考える。

<sup>1)</sup> 溶媒（    %エドト酸ナトリウム水和物、    %ベンザルコニウム塩化物及び    % DDM 含有生理食塩液（pH    ））が投与された。

また、申請者は、DDMの安全性について、以下のように説明している。

ラット2週間反復鼻腔内投与毒性試験において、 $\blacksquare$ % (200  $\mu\text{g}/\blacksquare\mu\text{L}$ ) 及び  $\blacksquare$ % (400  $\mu\text{g}/\blacksquare\mu\text{L}$ ) DDMの2日に1回鼻腔内投与(計7回投与)により、DDM投与に関連した鼻腔の炎症が認められたが、回復性が示唆された。無影響量は  $\blacksquare$ % (80  $\mu\text{g}/\blacksquare\mu\text{L}$ ) と判断された。また、ウサギ皮膚局所刺激性試験において、 $\blacksquare$ % (15 mg/ $\blacksquare\text{mL}$ ) DDMの週1回皮下投与(計2回投与)により、投与部位に軽微から重度の亜急性炎症が観察され、刺激性が示唆された。ラット鼻腔内投与がん原性試験において、最低用量である  $\blacksquare$ % (0.1 mg/ $\blacksquare\mu\text{L}$ ) DDMの1日1回投与により、投与局所に炎症、扁平上皮過形成及び扁平上皮化生が認められたものの、最高用量である  $\blacksquare$ % (3.0 mg/ $\blacksquare\mu\text{L}$ ) DDMの1日1回投与においても、がん原性は認められなかった。その他の試験<sup>2)</sup>では、特段の変化は認められなかった。なお、DDMは本邦の既承認医薬品での使用前例はないが、海外既承認の鼻腔内投与製剤の添加剤として使用されている。以上の知見は、 $\blacksquare$ % DDMを含む本剤の申請用法・用量における安全性を裏付けるものとする。

機構は、以下のように考える。

エドト酸ナトリウム水和物について、申請者の説明に加え、既承認医薬品における使用経験から、安全性上の懸念は低いと判断した。

DDMについて、申請者の説明に加え、本剤はアナフィラキシー反応に対する補助治療剤として間歇的に用いられること及び本剤のヒトでの安全性情報(7.R.3項参照)を踏まえると、本剤のDDMの濃度( $\blacksquare$ %)及び本剤の用法・用量(7.R.5項参照)で想定される最大投与量(1日2回投与したとき $\blacksquare\text{mg}$ )での鼻腔内投与による安全性上の懸念は低いと考える。しかしながら、ラット鼻腔内投与がん原性試験において、本剤中のDDM濃度( $\blacksquare$ %)を下回る濃度( $\blacksquare$ %)より、慢性的な傷害に引き続き生じたと考えられる扁平上皮過形成及び扁平上皮化生が鼻腔内で認められており、ヒトに繰り返す鼻腔内投与した際の安全性は明確ではない。そのため、本剤の用法のように、限られた使用条件下での局所傷害性が累積しない使用方法に限って使用を認めることが適切であり、一般的な使用前例としては取り扱わないことが妥当であると判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

アドレナリンは、アナフィラキシー症状に対して、 $\alpha_1$ 受容体を介した血管収縮作用及び粘膜浮腫抑制作用、 $\beta_1$ 受容体を介した心室収縮の増強及び心拍数の増加、 $\beta_2$ 受容体を介したマスト細胞からのメディエーターの放出低減、気管支拡張作用等により効果を示すとされ、アナフィラキシー治療において広く使用されている(World Allergy Organ J 2008; 1: S18-26、World Allergy Organ J 2011; 4: 13-37)。

なお、新投与経路医薬品に係る本申請に際し、本薬鼻腔内投与時の薬物動態評価を主目的としたイヌを用いた試験(4.1.2項参照)が実施され、当該試験において心血管系に対する作用も検討されたが、本薬鼻腔内投与によるアナフィラキシー反応に対する薬効を評価可能な試験系ではなかった。

<sup>2)</sup> その他に、以下の試験成績が提出された。

イヌ13週間反復鼻腔内投与毒性試験(最大 $\blacksquare$ % (330  $\mu\text{g}/\blacksquare\mu\text{L}$ ) DDMを1日1回鼻腔内投与)、ラット8日間静脈内投与試験(最大10 mg/kg/回 DDMを週1回24時間持続静脈内投与(計2回投与))、イヌ用量漸増静脈内投与毒性試験(1~10 mg/kg/回又は10~400 mg/kg/回 DDMを漸増しながら週1回24時間持続静脈内投与(計4又は7回投与))、復帰突然変異試験、*in vitro*染色体異常試験、ラット静脈内投与胚・胎児発生毒性試験(30 mg/kg/日 DDMを妊娠6日から17日まで24時間持続静脈内投与)及びモルモット Maximization法による皮膚感作性試験( $\blacksquare$ % DDM皮内投与)

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、本申請に際し、本薬鼻腔内投与による薬理作用の評価を主目的とした試験は実施されていないものの、本薬鼻腔内投与時の吸収は評価されていること（4.1 項参照）、血中アドレナリンの薬理作用は既知であることを踏まえ、本薬鼻腔内投与の非臨床薬理試験による追加の検討は不要と判断した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、吸収及び代謝に関する資料として、ラット及びイヌを用いた本薬の単回投与試験成績等が提出された。以下では主な試験成績を記載する<sup>3)</sup>。

血漿中アドレナリン濃度は LC-MS/MS 法（定量下限：0.1 ng/mL）により測定された。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.3.1-1）

ラットに本薬 0、0.2、0.4 又は 0.8 mg を単回鼻腔内投与したときの血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。検討された用量範囲で、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-240min}$  は用量依存的に増加した。アドレナリンの曝露量について、性差に関し一貫した傾向は認められなかった。

表 3 単回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ

投与量(mg)	性別	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-240min}$ (ng·min/mL)	$t_{max}$ (min)
0 <sup>a)</sup>	雄	各 3 <sup>b)</sup>	1.25	223	30
	雌		1.84	277	15
0.2	雄		161	3,440	15
	雌		47.3	2,230	15
0.4	雄		162	5,980	15
	雌		165	6,870	15
0.8	雄		656	26,500	30
	雌		326	17,600	15

平均値、 $t_{max}$ ：中央値

a) 溶媒（ $\blacksquare$ %エデト酸ナトリウム水和物、 $\blacksquare$ %ベンザルコニウム塩化物及び $\blacksquare$ % DDM 含有生理食塩液（pH $\blacksquare$ ））

b) 測定時点当たりの例数、各パラメータは各時点の平均アドレナリン濃度より算出された値

##### 4.1.2 単回投与試験（CTD 4.2.1.1-2（参考））

麻酔下非覚醒状態<sup>4)</sup>のイヌにアナフィラキシー未誘発（生理食塩液 1.2 mL/kg を事前投与）又は誘発（0.25% Tween 80 1.2 mL/kg を事前投与）下で本薬 1.0 mg を単回鼻腔内投与したとき、内因性アドレナリンを考慮し本薬投与前値で補正した血漿中アドレナリン濃度に基づく薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

なお、本試験では、アナフィラキシー誘発下かつ本薬未投与の対照群は設定されておらず、アナフィラキシー誘発時の内因性アドレナリン濃度の推移は評価されていない。申請者は、本試験の予備試験において、麻酔下非覚醒状態のイヌにアナフィラキシー誘発下で溶媒対照を投与したときの血漿中アドレ

<sup>3)</sup> 吸収に関する資料として提出された本薬鼻腔内投与による一部の試験は、投与間隔が少なくとも 2 日間と設定され、2 回目の本薬鼻腔内投与時に吸収が増加（6.R.3 項参照）した可能性があり、結果の解釈が困難であることから、本報告書に記載していない。また、代謝に関する資料として提出された、鼻粘膜に存在するとされる CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 による代謝を検討した *in vitro* 試験では、アドレナリンの分解が認められたが、CYP 代謝によるものではなく実験系での分解による可能性が高いと推察されたことから、本報告書に記載していない。

<sup>4)</sup> 本試験の予備試験において、覚醒又は麻酔下非覚醒状態のイヌに本薬を単回鼻腔内又は単回筋肉内投与したときのアドレナリンの薬物動態が検討され、覚醒状態では血中アドレナリン濃度の変動が大きいことが確認されたことから、本試験は麻酔下非覚醒状態で実施することとされた。

ナリンの  $C_{max}$  は 473 pg/mL<sup>5)</sup>であり、本試験のアナフィラキシー誘発下の血漿中アドレナリン濃度はこれを大きく上回っていることから、鼻腔内投与された本薬の吸収を示す結果であると説明している。

表4 本薬 1.0 mg<sup>a)</sup>単回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ<sup>b)</sup>

アナフィラキシー <sup>c)</sup>	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	AUC <sub>0-45min</sub> (pg·min/mL)	$t_{max}$ (min)
未誘発	各 14 <sup>d)</sup>	998 (126)	24,300 (144)	7.50 [2.50, 45.0]
誘発		2,420 (169)	28,900 (267)	5.00 [2.50, 45.0]

幾何平均値 (%幾何 CV)、 $t_{max}$  : 中央値 [範囲]

- エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、ピロ亜硫酸ナトリウム及び DDM を含有する製剤
- 生理食塩液又は 0.25% Tween 80 投与 4 分後（本薬投与 3 分前）の血漿中アドレナリン濃度（アナフィラキシー未誘発 : 50.0 pg/mL、誘発 : 274 pg/mL）をベースライン値として補正し、薬物動態パラメータを算出した
- アナフィラキシー未誘発期と誘発期は、同一の個体を用いて 7 日間以上の間隔をあけて実施され、各投与期で本薬は異なる鼻孔に投与された
- 雄 10 例、雌 4 例

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬を鼻腔内投与したときの生体内挙動について一定程度把握することは可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験に関する資料として、ラットを用いた単回鼻腔内投与毒性試験及びウサギを用いた眼刺激性試験の成績が提出された。アドレナリンは内因性物質であり、また既承認のアドレナリン注射剤の長年の臨床使用実績から、ヒトにおける全身毒性は明らかであることから、本申請において前述以外の試験成績は提出されていない。

##### 5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回鼻腔内投与毒性試験が実施された（表 5）。本薬 0.2 mg 以上の投与群で、投与局所である鼻及び鼻腔で壊死、潰瘍、炎症又は出血が認められた。これらの変化は、溶媒対照群では認められず、本薬に起因する変化と判断されたが、重症度が低く、分布が限定的かつ可逆的であることから、毒性とは判断されず、無毒性量は 0.8 mg と判断された。

本薬 0.8 mg 投与時の血中曝露量（雌雄平均）は、 $C_{max}$  が 433 ng/mL、AUC<sub>0-240min</sub> が 21,900 ng·min/mL であった。また、本薬 0.8 mg 投与時の鼻腔内表面積当たりの投与量は、ヒトに本剤の用法・用量で想定される最大投与量（1 日 2 回投与したとき）である本薬 4 mg を鼻腔内投与したときの鼻腔内表面積当たりの投与量の 3.2 倍であった<sup>6)</sup>。

<sup>5)</sup> 予備試験ではアナフィラキシー誘発は溶媒対照投与の 5 分前に行い、 $t_{max}$  は溶媒対照投与の 15 分後に認められた。ベースライン値での補正は行っていない。

<sup>6)</sup> 本薬の鼻腔内表面積当たりの投与量について、ラットは鼻腔内表面積を 10 cm<sup>2</sup> (J Anat 1982; 135: 83-8) として 0.08 mg/cm<sup>2</sup>、ヒトは鼻腔内表面積を 160 cm<sup>2</sup> (Curr Drug Deliv 2012; 9: 566-82) として 0.025 mg/cm<sup>2</sup> と算出された。

表5 ラット単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 <sup>a)</sup> (mg)	主な所見 <sup>b)</sup>	無毒性量 (mg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	鼻腔内	本薬 0 <sup>c)</sup> 、0 <sup>d)</sup> 、0.2、 0.4、0.8	≥0 <sup>d)</sup> ：鼻腔出血 ≥0.2：鼻腔急性炎症、鼻腔壊死 ≥0.4：鼻潰瘍、鼻炎症（好中球性） 0.8：血中フィブリノゲンの軽微な高値 回復性：いずれもあり	0.8	4.2.3.1-1

- a) 生理食塩液 80 μL、溶媒 80 μL 又は本薬 (10 mg/mL) 20、40 若しくは 80 μL を、左右の鼻腔に半量ずつ投与することとされた。なお、各鼻腔に対する1回当たりの投与容量は 10 μL とされ、所定の容量まで投与を繰り返すこととされた
- b) 単回投与後、2 又は 15 日飼育された後に剖検された
- c) 生理食塩液
- d) 溶媒 (■%エドト酸ナトリウム水和物、■%ベンザルコニウム塩化物及び ■% DDM 含有生理食塩液 (pH■) )

## 5.2 局所刺激性試験

本剤が眼に入った際の影響を評価するため、ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された (表 6)。本薬の薬理学的作用に起因する一過性の散瞳が認められたものの、他に有害な作用は認められず、忍容性は良好であった。

表6 眼刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ウサギ (NZW)	本薬 0 <sup>a)</sup> 又は 1 mg <sup>b)</sup> をそれぞれ右眼又は左眼に単回点眼し、眼刺激性を評価	投与後 30 分及び 1 時間に散瞳が認められたが、投与後 6 時間には消失した。 眼刺激性は認められなかった。	4.2.3.6-1 参考

- a) 溶媒 (■%エドト酸ナトリウム水和物、■%ベンザルコニウム塩化物及び ■% DDM 含有生理食塩液 (pH■) ) を 100 μL 投与することとされた
- b) 本薬 10 mg/mL を 100 μL 投与することとされた

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験成績から、本薬の鼻腔内投与時の局所毒性は適切に評価されていると判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する資料として、相対的バイオアベイラビリティ試験成績等が提出された。以下では主な試験成績を記載する<sup>7)</sup>。なお、市販用製剤である 1 mg 製剤及び 2 mg 製剤間の生物学的同源性評価は実施されていない。

血漿中アドレナリン濃度は LC-MS/MS 法 (定量下限：11.0<sup>8)</sup>又は 20.0 pg/mL) により測定された。なお、特に記載のない限り、投与量はアドレナリンとしての用量を記載する。

#### 6.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-5 : EPI 11B 試験<2021 年 3 月~2021 年 4 月>)

外国人健康成人 (26 例) を対象に、2 つのコホート (各 13 例) を設定し、それぞれのコホートで無作為化非盲検 5 処置 5 期クロスオーバーデザインによる相対的バイオアベイラビリティの評価が行われ

<sup>7)</sup> 生物薬剤学試験に関する資料として、EPI 11B 試験のほか、健康成人に本薬鼻腔内投与及びアドレナリン筋肉内投与を行った 4 つの臨床試験 (EPI 01、EPI 02、EPI 06 及び EPI 11 試験) の成績が提出されたが、EPI 01 試験で用いられた製剤はその後の臨床試験で使用された製剤と大きく異なること、並びに EPI 02、EPI 06 及び EPI 11 試験では投与間隔が 24 時間と設定され、2 回目の本薬鼻腔内投与では鼻腔内吸収が増加 (6.R.3 項参照) した可能性があり、結果の解釈が困難であることから、本報告書に記載していない。また、EPI 12 試験は本申請において臨床薬理試験に関する資料として提出されたが、試験内容に鑑み、本項に記載する。

<sup>8)</sup> EPI JP02、EPI 18 試験及び EPI 10 試験パート 2

た。本薬濃度及び DDM 濃度の異なる製剤を単回鼻腔内投与又は Symjepi<sup>9)</sup> (コホート 1) 若しくはエピペン (コホート 2) 0.3 mg を単回筋肉内投与したとき、Symjepi 又はエピペンに対する本薬の相対的バイオアベイラビリティの結果は、表 7 及び図 1 のとおりであった<sup>10)</sup>。

本薬鼻腔内投与時の曝露量について、コホート 1 では本薬の用量と曝露量に一貫した傾向は認められなかったものの、コホート 2 では本薬の用量とともに曝露量が増加する傾向がみられ、本薬 2.0 mg (0.30% DDM) 製剤で C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> が最も高かった。また、本薬製剤間で t<sub>max</sub> に大きな違いは認められなかった。本薬 2.0 mg を投与することで、有効性の観点からは Symjepi と同程度以上の血漿中アドレナリン濃度が得られ、かつ安全性の観点からはエピペンの C<sub>max</sub> を超えないと推察されたことから、本剤の成人用量として 2.0 mg を選択することとしたと申請者は説明している。

表 7 単回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ<sup>a)</sup>

コホート	投与経路	製剤 <sup>b)</sup>	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg·min/mL)	t <sub>max</sub> (min)	筋肉内投与 <sup>c)</sup> に対する 幾何平均値の比 [90%CI]	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>
1	筋肉内	Symjepi 0.3 mg	12	318 (61.4)	17,100 (60.0)	30.0 [6.00, 45.0]		
	鼻腔内 <sup>d)</sup>	本薬 1.3 mg (0.25% DDM)	13	202 (153)	12,600 (112)	30.0 [15.0, 120]	0.5902 [0.4146, 0.8401]	0.6883 [0.4972, 0.9530]
		本薬 1.5 mg (0.25% DDM)	13	171 (73.9)	11,100 (61.9)	20.0 [2.00, 90.0]	0.5019 [0.3526, 0.7146]	0.6042 [0.4364, 0.8366]
		本薬 1.5 mg (0.30% DDM)	13	366 (115)	19,200 (119)	20.0 [13.0, 60.0]	1.0723 [0.7533, 1.5265]	1.0454 [0.7551, 1.4474]
		本薬 1.8 mg (0.30% DDM)	12	221 (84.4)	14,100 (71.9)	25.0 [6.00, 60.0]	0.6955 [0.4861, 0.9952]	0.8223 [0.5911, 1.1439]
2	筋肉内	エピペン 0.3 mg	9	537 (43.3)	14,200 (40.1)	6.00 [2.00, 6.00]		
	鼻腔内 <sup>d)</sup>	本薬 1.0 mg (0.25% DDM) (ロット①) <sup>e)</sup>	12	142 (85.6)	9,830 (67.9)	25.0 [2.00, 120]	0.2625 [0.1651, 0.4175]	0.6688 [0.4226, 1.0586]
		本薬 1.0 mg (0.25% DDM) (ロット②) <sup>e)</sup>	11	183 (90.5)	8,970 (110)	12.0 [2.00, 45.0]	0.3473 [0.2161, 0.5581]	0.6367 [0.3979, 1.0188]
		本薬 1.5 mg (0.30% DDM)	12	267 (69.4)	13,900 (90.0)	15.0 [2.00, 60.0]	0.4938 [0.3105, 0.7854]	0.9473 [0.5985, 1.4993]
		本薬 2.0 mg (0.30% DDM)	12	391 (63.3)	21,800 (73.0)	20.0 [4.00, 60.0]	0.7272 [0.4576, 1.1555]	1.5017 [0.9495, 2.3752]

幾何平均値 (%幾何 CV)、t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]

a) 薬物動態パラメータは投与後 120 分までの血漿中濃度に基づき評価された

b) EPI 11B 試験で使用された本薬鼻腔内製剤は市販用製剤とは異なる

c) Symjepi 0.3 mg (コホート 1) 又はエピペン 0.3 mg (コホート 2) に対する比

d) 鼻腔内投与の各処置では、左右の鼻孔に交互に本薬が投与され、同一鼻孔への本薬鼻腔内投与は 12 日間以上の間隔が設定された

e) ①と②は異なる製造ロットの製剤である

<sup>9)</sup> 本邦未承認のアドレナリンプレフィルドシリンジ製剤。米国においてアナフィラキシーを含むアレルギー反応 (I 型) に対して自己投与可能な製剤として承認されている。

<sup>10)</sup> 筋肉内投与時に偶発的に静脈内投与された可能性がある症例 (C<sub>max</sub> 1,000 pg/mL 超かつ t<sub>max</sub> 4 分以下であったエピペン 0.3 mg 投与例 4 例) 及び C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-t</sub> が異常値と判断された症例 (Grubb's 検定において両側有意水準 5% で統計学的に有意となる値が認められた Symjepi 0.3 mg、本薬 1.8 mg (0.30% DDM)、本薬 1.0 mg (0.25% DDM) (ロット①)、本薬 1.0 mg (0.25% DDM) (ロット②)、本薬 1.5 mg (0.30% DDM) 及び本薬 2.0 mg (0.30% DDM) 投与例各 1 例) は、薬物動態解析対象集団から除外された。なお、当該除外症例を含めた副次的解析が実施され、薬物動態の結果は主要解析と同様の傾向であった。



## 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、健康成人、全身性アレルギーを有する患者等を対象とした臨床試験成績等が提出された。市販用製剤を用い実施された主な臨床薬理試験の概要は表9のとおりであり、以下では当該成績を記載する<sup>12)</sup>。なお、特に記載のない限り、投与量はアドレナリンとしての用量を記載する。

表9 主な臨床薬理試験の概要

試験名	対象	主な目的	用法・用量
EPI 15	外国人健康成人	本剤 2.0 mg、エピペン 0.3 mg 等を単回投与（パート1）及び2回投与（パート2）したときのアドレナリンの薬物動態及び薬力学の比較	<単回投与> ・本剤 2.0 mg ・エピペン 0.3 mg ・Adrenalin <sup>a)</sup> 0.3 mg
			<2回投与> ・本剤 2.0 mg（異なる鼻孔） ・本剤 2.0 mg（同一鼻孔） ・エピペン 0.3 mg
EPI JP02	日本人健康成人	本剤 2.0 mg と Adrenalin <sup>a)</sup> 0.3 mg を投与したときのアドレナリンの薬物動態及び薬力学の比較	<単回投与> ・本剤 2.0 mg ・Adrenalin <sup>a)</sup> 0.3 mg
EPI 14	上気道感染症に伴う鼻炎を有する外国人成人患者	正常な鼻腔と鼻炎状態の鼻腔における本剤 2.0 mg を投与したときのアドレナリンの薬物動態及び薬力学の比較	<単回投与> 正常状態 ・本剤 2.0 mg 鼻炎状態 ・本剤 2.0 mg
EPI 16	季節性アレルギー性鼻炎を有する外国人成人患者		<単回投与> 正常状態 ・本剤 2.0 mg ・Adrenalin <sup>a)</sup> 0.3 mg ・Adrenalin <sup>a)</sup> 0.5 mg 鼻炎状態 ・本剤 2.0 mg
EPI 18			<2回投与> 正常状態 ・本剤 2.0 mg（異なる鼻孔） ・Adrenalin <sup>a)</sup> 0.3 mg 鼻炎状態 ・本剤 2.0 mg（異なる鼻孔） ・本剤 2.0 mg（同一鼻孔） ・Adrenalin <sup>a)</sup> 0.3 mg
EPI 10	全身性アレルギーを有する外国人小児患者	小児における体重区分別の至適用量の探索	<単回投与> 体重 15 kg 以上 30 kg 未満 ・本剤 0.65 mg ・本剤 1.0 mg 体重 30 kg 以上 ・本剤 1.0 mg ・本剤 2.0 mg

a) 本邦未承認のアドレナリン 1 mg/mL バイアル製剤。米国においてアナフィラキシー反応を含むアレルギー反応（I型）に対する適応で承認されている

### 6.2.1 海外第I相試験（CTD 5.3.4.1-2：EPI 15試験<2021年7月～2021年9月>）

外国人健康成人（目標症例数42例）を対象に、本剤の薬物動態及び薬力学を検討するため、2つのパート<sup>13)</sup>を設定し、それぞれのパートを無作為化<sup>14)</sup>非盲検3処置3期クロスオーバーデザインとした試験が実施された。

<sup>12)</sup> その他に臨床薬理試験として、健康成人又は季節性アレルギー性鼻炎を有する成人患者に本薬鼻腔内投与及びアドレナリン筋肉内投与を行った際の薬物動態及び薬力学を検討した試験成績が提出された。

<sup>13)</sup> 参加者は、パート1及びパート2を通し、6処置6期の治験薬投与を受けた。

<sup>14)</sup> パート2では以下の2種類の順序に無作為化され、第5期はエピペン 0.3 mg 筋肉内投与(左/右大腿前外側)とされた。

用法・用量は、パート1（第1期～第3期）では、本剤2.0 mgを単回鼻腔内投与又はエピペン若しくはAdrenalin<sup>15)</sup> 0.3 mgを単回筋肉内投与することとされた。パート2（第4期～第6期）では、本剤2.0 mgを同一鼻孔若しくは異なる鼻孔から鼻腔内に、又はエピペン0.3 mgを筋肉内に10分間隔で2回投与することとされた<sup>16)</sup>。

治験薬が投与された59例全例<sup>17)</sup>が安全性解析対象集団とされた。また、58例が薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた<sup>18)</sup>。

パート1及びパート2における血漿中アドレナリンの薬物動態及び薬力学の結果は、表10及び図2～図4のとおりであった。

薬物動態について、単回投与においては、エピペン0.3 mg投与時と比較し、本剤2.0 mg投与時のC<sub>max</sub>は低く、t<sub>max</sub>は遅延した一方、AUC<sub>0-t</sub>は高かった。2回投与においては、エピペン0.3 mg投与時と比較し、本剤2.0 mg投与時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>は高く、t<sub>max</sub>は遅延した（表10）。

薬力学について、単回及び2回投与ともに、エピペン0.3 mg投与時と比較し、本剤2.0 mg投与時のSBP及びPRのベースラインからの変化量であるΔSBP E<sub>max</sub>及びΔPR E<sub>max</sub>は大きく、t<sub>E<sub>max</sub></sub>は遅延した（表10）。SBP及びPRのベースラインからの変化量推移では、本剤2.0 mgを投与したとき、投与初期からエピペン0.3 mg投与時と同程度又は上回る増加が認められた（図3及び図4）。

また、パート2において、本剤2.0 mg 2回投与を同一鼻孔に行ったときと異なる鼻孔に行ったときで、薬物動態及び薬力学の明らかな差異は認められなかった。

以上から、本剤2.0 mgの単回又は2回投与時に、エピペン投与時と同様の薬学的作用が期待できると申請者は説明している。

表10 単回及び2回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ<sup>a)</sup>

パート	製剤	投与部位	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg・min/mL)	t <sub>max</sub> (min)	ΔSBP E <sub>max</sub> (mmHg) t <sub>E<sub>max</sub></sub> (min)	ΔPR E <sub>max</sub> (bpm) t <sub>E<sub>max</sub></sub> (min)
パート1 (単回 投与)	本剤 2.0 mg	鼻腔内投与 (左鼻孔)	42	481 (76.0)	43,500 (69.4)	30.0 [6.00, 150]	23.6 (64.8) 25.0 [1.00, 116]	17.3 (62.7) 19 [1.00, 116]
	エピペン 0.3 mg	筋肉内投与 (左大腿前外側)	35	612 (58.4)	30,900 (37.1)	8.00 [2.00, 45.0]	15.6 (59.4) 10.0 [1.00, 116]	11.7 (64.9) 11.0 [2.00, 115]
	Adrenalin 0.3 mg	筋肉内投与 (右大腿前外側)	41	309 (53.2)	29,000 (42.1)	45.0 [4.00, 90.0]	12.0 (81.5) 20.0 [1.00, 116]	9.73 (88.0) 29.0 [1.00, 117]
パート2 (2回 投与)	本剤 2.0 mg	鼻腔内投与 (右/左鼻孔)	36	805 (69.2)	72,500 (61.4)	30.0 [6.00, 150]	28.5 (48) 29.0 [2.00, 116]	21.0 (57.1) 34.5 [1.00, 116]
	本剤 2.0 mg	鼻腔内投与 (右/右鼻孔)	39	992 (75.3)	86,000 (60.5)	30.0 [4.00, 150]	29.1 (46.0) 28.0 [6.00, 85.0]	22.9 (44.3) 40.0 [1.00, 116]
	エピペン 0.3 mg	筋肉内投与 (左/右大腿前外側)	37	719 (43.3)	49,900 (38.7)	15.0 [0.00, 360]	19.2 (44.9) 14.0 [1.00, 85.0]	17.3 (52.4) 26.0 [1.00, 116]

算術平均値 (%CV)、t<sub>max</sub>及びt<sub>E<sub>max</sub></sub>：中央値 [範囲]

a) 薬物動態パラメータは投与後360分まで、薬力学パラメータは投与後120分までの測定データに基づき評価された

- ・本剤2.0 mg 鼻腔内投与(右/左鼻孔)→エピペン0.3 mg 筋肉内投与(左/右大腿前外側)→本剤2.0 mg 鼻腔内投与(右/右鼻孔)
- ・本剤2.0 mg 鼻腔内投与(右/右鼻孔)→エピペン0.3 mg 筋肉内投与(左/右大腿前外側)→本剤2.0 mg 鼻腔内投与(右/左鼻孔)

<sup>15)</sup> 本邦未承認のアドレナリン1 mg/mLバイアル製剤。米国においてアナフィラキシー反応を含むI型アレルギー反応に対する緊急治療に係る適応で承認されている。

<sup>16)</sup> 投与間隔は、パート1では24時間、パート2では6日間以上と設定され、パート間の間隔は12日間以上と設定された。パート2では、第4期と第6期を鼻腔内投与、第5期を筋肉内投与とすることで、鼻腔内への本剤投与は12日間以上の投与間隔が設定された。

<sup>17)</sup> 再登録された5例を含む。

<sup>18)</sup> サンプル調製ミスが生じた13例は治験薬が投与され薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされたが、解析には含まれなかった。また、筋肉内投与時に血管内投与の可能性(C<sub>max</sub>1,000 pg/mL超かつt<sub>max</sub>4分以下)がある症例(パート1：エピペン0.3 mg投与例7例、Adrenalin 0.3 mg投与例1例、パート2：エピペン0.3 mg投与例2例)及びC<sub>max</sub>又はAUC<sub>0-t</sub>が異常値と判断された症例(Grubb's検定において両側有意水準5%で統計学的に有意となる値が認められた症例(パート2：本剤2.0 mg(右/左鼻孔)投与例3例、エピペン0.3 mg投与例3例))は、薬物動態及び薬力学解析から除外された。これらの除外症例を含めた副次的解析が実施され、本解析と同様の傾向が認められている。

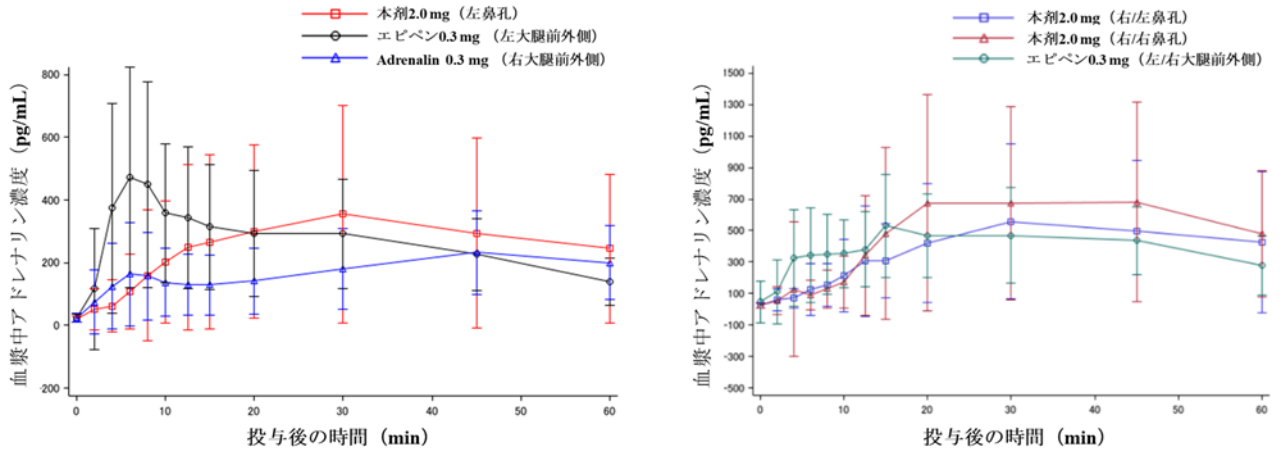


図2 単回投与（左図）及び2回投与（右図）60分後までの血漿中アドレナリン濃度推移（算術平均値±標準偏差）

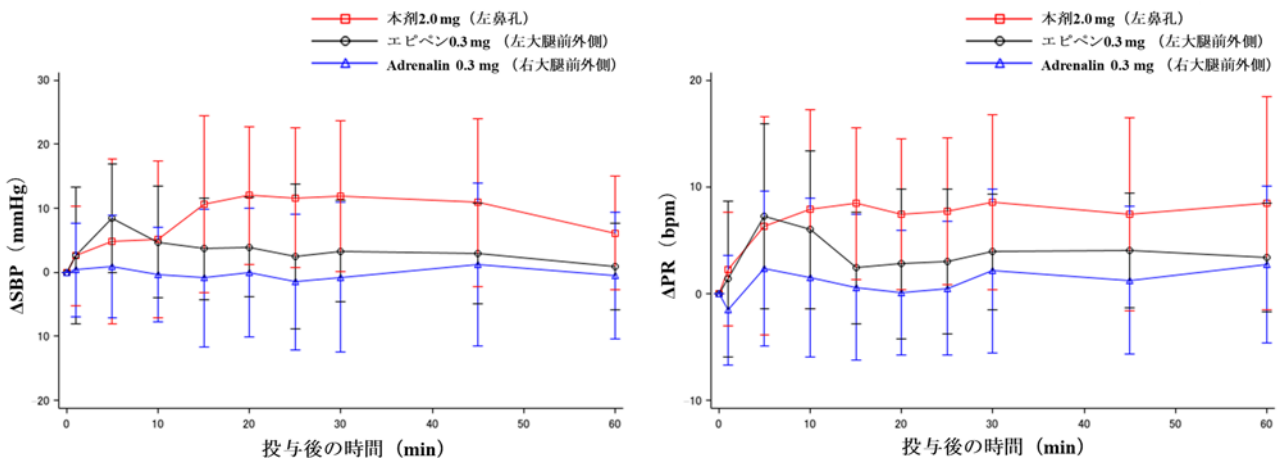


図3 単回投与60分後までのSBP（左図）及びPR（右図）のベースラインからの変化量推移（算術平均値±標準偏差）

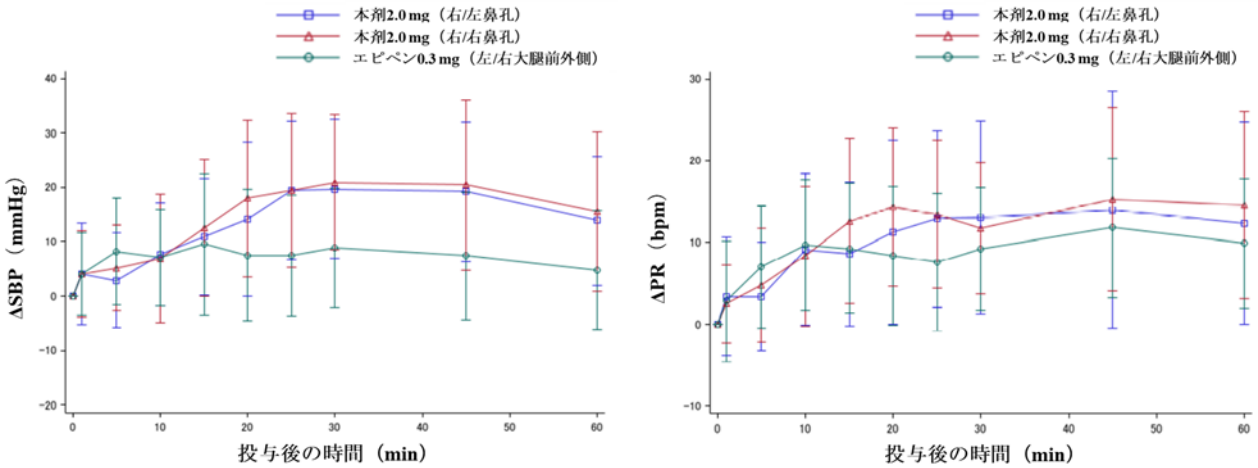


図4 2回投与60分後までのSBP（左図）及びPR（右図）のベースラインからの変化量推移（算術平均値±標準偏差）

安全性について、全有害事象、副作用及び主な有害事象の発現状況は表11のとおりであった。死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 11 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

パート	パート1 (単回投与)			パート2 (2回投与)		
	本剤 2.0 mg	エピペン 0.3 mg	Adrenalin 0.3 mg	本剤 2.0 mg (右/左鼻孔)	本剤 2.0 mg (右/右鼻孔)	エピペン 0.3 mg
例数	56 例	55 例	55 例	39 例	39 例	42 例
全有害事象	3 (5.4)	2 (3.6)	0	6 (15.4)	4 (10.3)	1 (2.4)
副作用	2 (3.6)	2 (3.6)	0	4 (10.3)	3 (7.7)	1 (2.4)
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象						
嘔吐	2 (3.6)	0	0	1 (2.6)	0	0
頭痛	0	0	1 (1.8)	1 (2.6)	3 (7.7)	0

例数 (%)

MedDRA ver.22.0

## 6.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-1 : EPI JP02 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤の薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化非盲検 2 処置 2 期クロスオーバー試験が海外で実施された。

用法・用量は、本剤 2.0 mg を単回鼻腔内投与又は Adrenalin 0.3 mg を単回筋肉内投与することとされた<sup>19)</sup>。

治験薬が投与された 13 例全例が安全性解析対象集団、並びに薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた<sup>20)</sup>。

血漿中アドレナリンの薬物動態及び薬力学の結果は、表 12、図 5 及び図 6 のとおりであった。

薬物動態について、本剤投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、Adrenalin 0.3 mg 投与時と比較して高く、 $t_{max}$  は早期に認められた (表 12)。

薬力学について、本剤 2.0 mg を投与したとき、 $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は Adrenalin 0.3 mg 投与時と比較して大きく、 $t_{Emax}$  は同程度又は早期に認められた (表 12)。SBP 及び PR のベースラインからの変化量推移では、本剤 2.0 mg を投与したとき、投与初期から Adrenalin 0.3 mg 投与時を上回る増加が認められた (図 6)。

表 12 単回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ<sup>a)</sup>

製剤	投与部位	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg·min/mL)	$t_{max}$ (min)	$\Delta SBP E_{max}$ (mmHg) $t_{Emax}$ (min)	$\Delta PR E_{max}$ (bpm) $t_{Emax}$ (min)
本剤 2.0 mg	鼻腔内投与 (左鼻孔)	12	814 (105.67)	56,782 (79.6)	20.0 [15.0, 120.0]	27 (42.1) 25 [1, 55]	20 (44.4) 16 [1, 55]
Adrenalin 0.3 mg	筋肉内投与 (右大腿前外側)	12	268 (31.5)	30,644 (36.4)	45.0 [15.0, 360.0]	7 (89.3) 25 [1, 40]	12 (64.8) 25 [5, 55]

算術平均値 (%CV)、 $t_{max}$  及び  $t_{Emax}$  : 中央値 [範囲]

a) 薬物動態パラメータは投与後 360 分まで、薬力学パラメータは投与後 120 分までの測定データに基づき評価された

<sup>19)</sup> 各投与には 24 時間の投与間隔が設定された。

<sup>20)</sup> 第 1 期において治験薬投与後に中止し血漿中アドレナリン濃度測定が実施されなかった 1 例は、薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされたが、解析には含まれなかった。

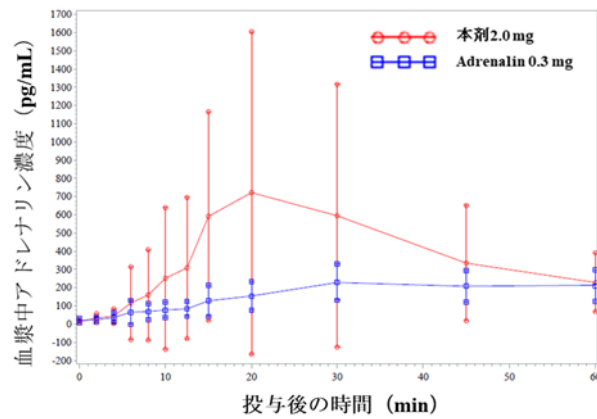


図5 単回投与 60 分後までの血漿中アドレナリン濃度推移 (算術平均値±標準偏差)

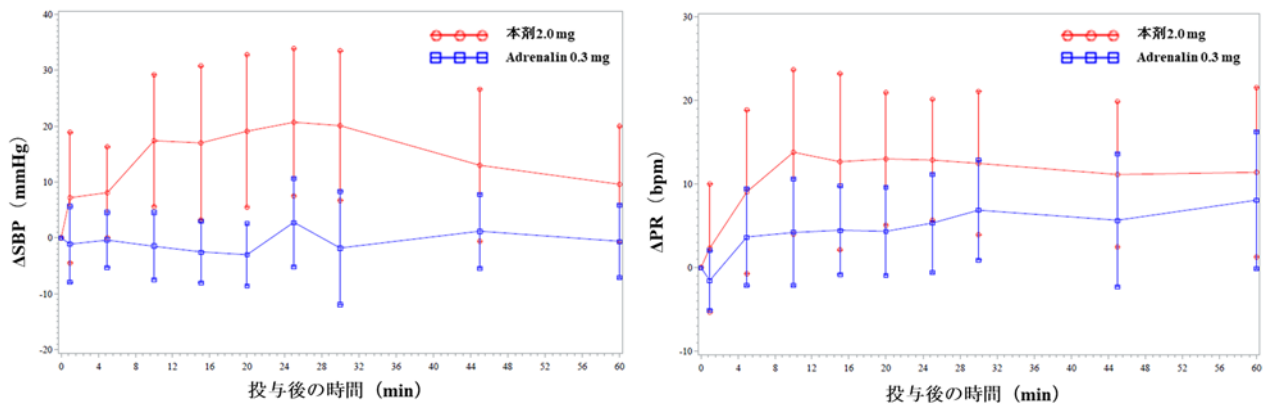


図6 単回投与 60 分後までの SBP (左図) 及び PR (右図) のベースラインからの変化量推移 (算術平均値±標準偏差)

安全性について、全有害事象、副作用及び主な有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 13 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

製剤	本剤 2.0 mg	Adrenalin 0.3 mg
例数	13 例	12 例
全有害事象	6 (46.2)	0
副作用	6 (46.2)	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象		
鼻部不快感	3 (23.1)	0
頭痛	2 (15.4)	0

例数 (%)

MedDRA ver.22.0

### 6.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-7 : EPI 14 試験<2021 年 8 月~2022 年 3 月>)

上気道感染症に伴う鼻炎を有する外国人成人患者 (目標症例数 20 例) を対象に、本剤の薬物動態及び薬力学を検討するため、2 期からなる非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期では、上気道感染症に罹患し、鼻粘膜の浮腫及び鼻閉症状の発現した鼻炎状態<sup>21)</sup>で本剤 2.0 mg を左鼻孔から単回鼻腔内投与することとされた。第 2 期<sup>22)</sup>では、上気道感染症から回復した鼻腔が正常な状態で本剤 2.0 mg を右鼻孔から単回鼻腔内投与することとされた。

<sup>21)</sup> 上気道感染が確認され、かつ本剤投与前の TNSS 5 以上かつ鼻閉スコア 2 以上

<sup>22)</sup> 第 1 期と第 2 期は、患者が上気道感染から回復してから第 2 期が実施されるよう、1 週間以上の間隔をあけて実施された。

治験薬が投与された 21 例全例が安全性解析対象集団、並びに薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた<sup>23)</sup>。

各投与条件における血漿中アドレナリンの薬物動態及び薬力学の結果は、表 14、図 7 及び図 8 のとおりであった。

薬物動態について、鼻腔が正常な状態と比較し、上気道感染症に伴う鼻炎状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はわずかに低かったものの、薬物動態パラメータに明らかな差異は認められなかった (表 14)。

薬力学について、鼻腔が正常な状態及び上気道感染症に伴う鼻炎状態における  $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  及び  $t_{Emax}$ 、並びに  $SBP$  及び  $PR$  のベースラインからの変化量推移に明らかな差異は認められなかった (表 14 及び図 8)。

表 14 鼻腔の状態が正常又は上気道感染症に伴う鼻炎状態での  
本剤単回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ<sup>a)</sup>

鼻腔の状態 (投与部位)	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg·min/mL)	$t_{max}$ (min)	$\Delta SBP E_{max}$ (mmHg) $t_{Emax}$ (min)	$\Delta PR E_{max}$ (bpm) $t_{Emax}$ (min)
上気道感染症に伴う 鼻炎(左鼻孔)	21	490 (67.2)	58,700 (60.9)	45.0 [1.60, 150]	20.9 (64.1) 45.1 [10.2, 90.6]	17.2 (55.5) 25.4 [5.10, 88.1]
正常 (右鼻孔)	16	570 (56.1)	64,400 (53.4)	45.7 [9.90, 150]	19.9 (61.8) 45.2 [0.00, 106]	16.4 (50.2) 30.4 [5.00, 106]

算術平均値 (%CV)、 $t_{max}$  及び  $t_{Emax}$  : 中央値 [範囲]

a) 薬物動態パラメータは投与後 240 分まで、薬力学パラメータは投与後 120 分までの測定データに基づき評価された

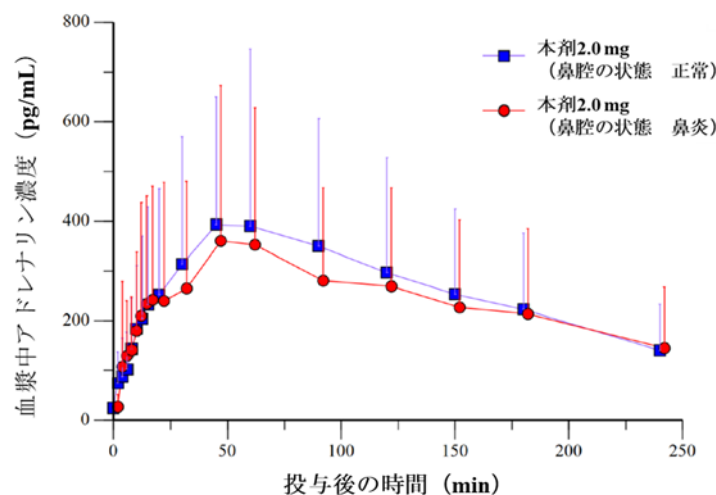


図 7 単回投与 240 分後までの鼻腔の状態が正常又は上気道感染症に伴う鼻炎状態での  
本剤投与時の血漿中アドレナリン濃度推移 (算術平均値+標準偏差)

<sup>23)</sup> 第 2 期において、本剤投与後 15 分より後のデータが欠測した本剤 2.0 mg (鼻腔が正常な状態) 投与例 1 例は、薬物動態及び薬力学解析から除外された。

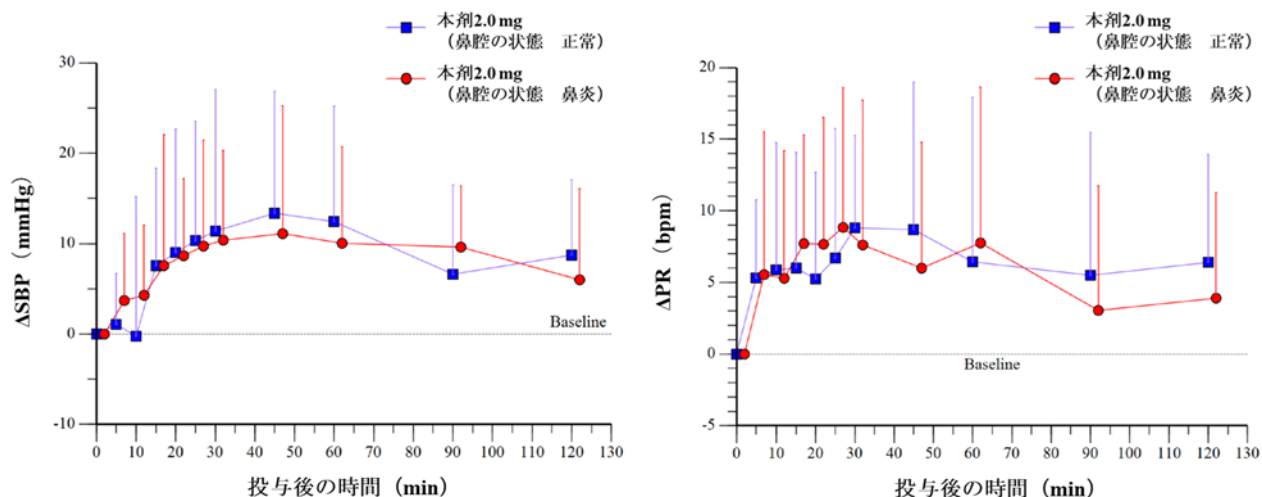


図8 単回投与120分後までの鼻腔の状態が正常又は上気道感染症に伴う鼻炎状態での本剤投与時のSBP(左図)及びPR(右図)のベースラインからの変化量推移(算術平均値+標準偏差)

安全性について、全有害事象、副作用及び主な有害事象の発現状況は表15のとおりであった。死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表15 有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

製剤	本剤 2.0 mg	
	鼻炎	正常
例数	21 例	17 例
全有害事象	11 (52.4)	11 (64.7)
副作用	11 (52.4)	11 (64.7)
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象		
頭痛	7 (33.3)	2 (11.8)
鼻部不快感	4 (19.0)	10 (58.8)
悪心	4 (19.0)	1 (5.9)
びくびく感	2 (9.5)	3 (17.6)
浮動性めまい	2 (9.5)	1 (5.9)
流涙増加	2 (9.5)	0
鼻漏	0	2 (11.8)
咽頭刺激感	0	2 (11.8)
例数 (%)		MedDRA ver.22.0

#### 6.2.4 海外第I相試験(CTD 5.3.4.2-8: EPI 16 試験<2021年12月~2022年2月>)

季節性アレルギー性鼻炎を有する外国人成人患者(目標症例数36例)を対象<sup>24)</sup>に、本剤の薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化<sup>25)</sup>非盲検4処置4期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第1期では、鼻腔が正常な状態<sup>26)</sup>で本剤2.0mgを左鼻孔から鼻腔内に単回投与することとされ、第2期及び第3期ではAdrenalin 0.3mg又は0.5mgを筋肉内に単回投与することとされた。

<sup>24)</sup> 次の①~③を満たす者が対象とされた。

①季節性アレルギーの既往を有する、②登録前12カ月以内に皮膚プリックテスト又はアレルギーに対する皮内テスト陽性、③スクリーニング時の鼻粘膜アレルギー誘発によりTNSS5以上かつ鼻閉スコア2以上

<sup>25)</sup> 以下の2種類の順序のいずれかに無作為化された。

- ・本剤2.0mg(鼻腔が正常な状態)→Adrenalin 0.3mg→Adrenalin 0.5mg→本剤2.0mg(鼻粘膜アレルギー誘発後)
- ・本剤2.0mg(鼻腔が正常な状態)→Adrenalin 0.5mg→Adrenalin 0.3mg→本剤2.0mg(鼻粘膜アレルギー誘発後)

<sup>26)</sup> 治験薬投与前に明らかな鼻浮腫及び鼻閉がないこと(TNSS2以下かつ鼻閉スコア1以下)を確認することとされた。

また、第4期では、鼻粘膜へのアレルゲンのチャレンジによるアレルギー反応の誘発により鼻炎状態<sup>27)</sup>とし、本剤 2.0 mg を右鼻孔から鼻腔内に単回投与することとされた<sup>28)</sup>。

治験薬が投与された 36 例全例が安全性解析対象集団、並びに薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた<sup>29)</sup>。

各投与条件における血漿中アドレナリンの薬物動態及び薬力学の結果は、表 16、図 9 及び図 10 のとおりであった。

薬物動態について、鼻腔が正常な状態と比較し、鼻炎状態における本剤投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は低く、 $t_{max}$  は早期に認められた (表 16)。

薬力学について、鼻腔が正常な状態と比較し、鼻炎状態における本剤投与時の  $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は小さく、 $t_{Emax}$  は早期に認められた (表 16)。 $SBP$  及び  $PR$  のベースラインからの変化量推移において、鼻腔が正常な状態と比較し、鼻炎状態における本剤投与時で、投与直後を除き増加の程度が小さかった (図 10)。

表 16 鼻腔の状態が正常又は鼻粘膜アレルゲン誘発による鼻炎状態での単回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ<sup>a)</sup>

製剤	鼻腔の状態	投与部位	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg·min/mL)	$t_{max}$ (min)	$\Delta SBP E_{max}$ (mmHg) $t_{Emax}$ (min)	$\Delta PR E_{max}$ (bpm) $t_{Emax}$ (min)
本剤 2.0 mg	鼻炎	鼻腔内投与 (右鼻孔)	33	309 (66.2)	23,500 (69.1)	6.00 [2.00, 90.0]	15.0 (84.5) 19.0 [1.00, 120]	10.8 (114) 4.00 [1.00, 119]
		鼻腔内投与 (左鼻孔)	36	491 (65.2)	37,100 (66.1)	20.0 [2.00, 120]	20.8 (80.6) 26.0 [1.00, 120]	18.5 (75.9) 25.0 [1.00, 178]
Adrenalin 0.3 mg	正常	筋肉内投与 (左大腿前外側)	31	283 (54.9)	27,700 (37.5)	45.0 [4.00, 60.0]	13.4 (70.9) 19.0 [1.00, 123]	11.1 (73.3) 44.0 [2.00, 120]
Adrenalin 0.5 mg		筋肉内投与 (右大腿前外側)	31 <sup>b)</sup>	452 (81.1)	42,400 (40.2)	45.0 [4.00, 360]	15.2 (62.3) 30.0 [1.00, 120]	13.6 (54.0) 19.5 [1.00, 122]

算術平均値 (%CV)、 $t_{max}$  及び  $t_{Emax}$  : 中央値 [範囲]

a) 薬物動態パラメータは投与後 360 分まで、薬力学パラメータは投与後 120 分までの測定データに基づき評価された

b) 薬力学解析は 32 例について要約された

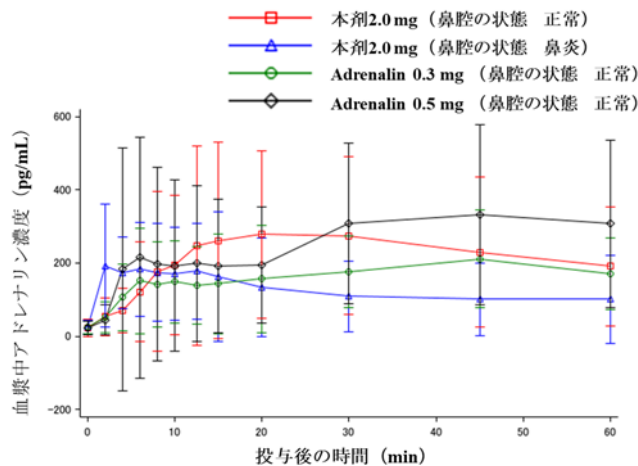


図 9 単回投与 60 分後までの鼻腔の状態が正常又は鼻粘膜アレルゲン誘発による鼻炎状態での血漿中アドレナリン濃度推移 (算術平均値±標準偏差)

<sup>27)</sup> 治験薬投与前に鼻炎状態であること (TNSS 5 以上かつ鼻閉スコア 2 以上) を確認することとされた。

<sup>28)</sup> 各投与には 24 時間の投与間隔が設定された。

<sup>29)</sup> 薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $t_{max}$ ) 算出に必要なデータの欠測がある症例 (本剤 2.0 mg (鼻炎状態) 投与群 1 例、Adrenalin 0.3 mg 投与群 4 例、Adrenalin 0.5 mg 投与群 4 例) は、薬物動態解析から除外された。また、これらの症例は、Adrenalin 0.5 mg 投与群 1 例を除き、薬力学解析からも除外された。

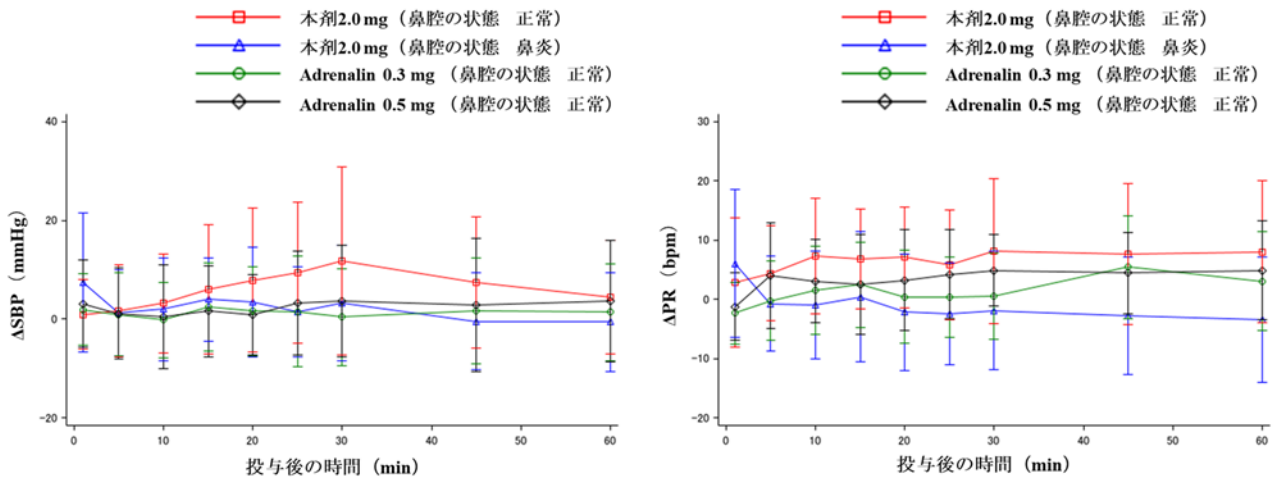


図 10 単回投与 60 分後までの鼻腔の状態が正常又は鼻粘膜アレルギー誘発による鼻炎状態での SBP (左図) 及び PR (右図) のベースラインからの変化量推移 (算術平均値±標準偏差)

安全性について、全有害事象、副作用及び主な有害事象の発現状況は表 17 のとおりであった。死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 17 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

製剤	本剤 2.0 mg		Adrenalin 0.3 mg	Adrenalin 0.5 mg
	鼻炎	正常	正常	正常
例数	34 例	36 例	35 例	35 例
全有害事象	1 (2.9)	9 (25.0)	0	1 (2.9)
副作用	0	8 (22.0)	0	0
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象				
頭痛	0	5 (13.9)	0	0
めまい	0	2 (5.6)	0	0
例数 (%)	MedDRA ver.22.0			

### 6.2.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-10 : EPI 18 試験<2023 年 10 月~2023 年 12 月>)

季節性アレルギー性鼻炎を有する外国人成人患者 (目標症例数 46 例) を対象<sup>24)</sup>に、本剤の薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化非盲検 2 処置 2 期クロスオーバー試験とそれに続く第 3 期~第 5 期からなる非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期~第 2 期では、鼻腔が正常な状態<sup>30)</sup>で本剤 2.0 mg を異なる鼻孔から鼻腔内に 10 分間隔で 2 回投与、又は Adrenalin 0.3 mg を筋肉内に 10 分間隔で 2 回投与することとされた。第 3 期~第 5 期では、鼻粘膜へのアレルギーのチャレンジによるアレルギー反応の誘発により鼻炎状態<sup>31)</sup>とし、第 3 期では Adrenalin 0.3 mg を筋肉内に 10 分間隔で 2 回投与、第 4 期では本剤 2.0 mg を異なる鼻孔から鼻腔内に 10 分間隔で 2 回投与、第 5 期では本剤 2.0 mg を同一鼻孔から鼻腔内に 10 分間隔で 2 回投与することとされた<sup>32)</sup>。

治験薬が投与された 43 例全例が安全性解析対象集団、並びに薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた。

<sup>30)</sup> 鼻腔が正常な状態であることを確認するための TNSS に係る基準は設定されなかったが、治験薬投与前の TNSS 評価により、全例が鼻炎状態 (TNSS 5 以上かつ鼻閉スコア 2 以上) ではなかった。

<sup>31)</sup> 鼻腔が鼻炎状態であることを確認するための TNSS に係る基準は設定されなかったが、治験薬投与前の TNSS 評価により、鼻炎状態 (TNSS 5 以上かつ鼻閉スコア 2 以上) であったのは、Adrenalin 0.3 mg 筋肉内投与 (左/右大腿前外側) : 24 例 (57.1%)、本剤 2.0 mg 鼻腔内投与 (左/右鼻孔) : 24 例 (60.0%)、本剤 2.0 mg 鼻腔内投与 (右/右鼻孔) : 28 例 (68.3%) であった。

<sup>32)</sup> 各投与には、第 1 期~第 3 期では 24 時間、第 3 期~第 5 期では 3 週間の投与間隔が設定された。

各投与条件における血漿中アドレナリンの薬物動態及び薬力学の結果は、表 18、図 11 及び図 12 のとおりであった。

薬物動態について、本剤 2 回投与（左/右鼻孔及び右/右鼻孔）時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は鼻腔の状態によらず Adrenalin 0.3 mg と比較し高い又は同程度であり、 $t_{max}$  は早期に認められた（表 18）。

薬力学について、本剤 2 回投与（左/右鼻孔及び右/右鼻孔）時の  $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は、鼻腔の状態によらず Adrenalin 0.3 mg よりも大きかった（表 18）。SBP 及び PR のベースラインからの変化量推移において、本剤 2 回投与（左/右鼻孔及び右/右鼻孔）時に Adrenalin 0.3 mg を上回る増加が認められた（図 12）。

表 18 鼻腔の状態が正常又は鼻粘膜アレルギー誘発による鼻炎状態での 2 回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ<sup>a)</sup>

製剤	鼻腔の状態	投与部位	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg·min/mL)	$t_{max}$ (min)	$\Delta SBP E_{max}$ (mmHg) $t_{Emax}$ (min)	$\Delta PR E_{max}$ (bpm) $t_{Emax}$ (min)
本剤 2.0 mg	鼻炎	鼻腔内投与 (左/右鼻孔)	40	581 (68.8)	35,723 (102.8)	15.0 [2, 152]	18 (68.2) 16 [1, 120]	22 (45.1) 11 [1, 121]
本剤 2.0 mg		鼻腔内投与 (右/右鼻孔)	41	852 (73.7)	66,424 (80.6)	20.0 [2, 150]	21 (48.1) 26 [1, 120]	22 (46.2) 16 [1, 121]
Adrenalin 0.3 mg		筋肉内投与 (左/右大腿 前外側)	42	495 (47.0)	42,821 (31.4)	45.0 [6, 150]	13 (65.1) 30 [1, 121]	14 (47.5) 28 [1, 120]
本剤 2.0 mg	正常	鼻腔内投与 (左/右鼻孔)	43	1,064 (89.5)	68,230 (98.5)	20.0 [4, 180]	29 (53.5) 19 [1, 120]	24 (49.2) 16 [1, 120]
Adrenalin 0.3 mg		筋肉内投与 (左/右大腿 前外側)	42	420 (66.5)	37,311 (42.5)	55.0 [8, 122]	14 (65.5) 38 [1, 120]	14 (63.9) 45 [1, 121]

算術平均値 (%CV)、 $t_{max}$  及び  $t_{Emax}$  : 中央値 [範囲]

a) 薬物動態パラメータは投与後 240 分まで、薬力学パラメータは投与後 120 分までの測定データに基づき評価された

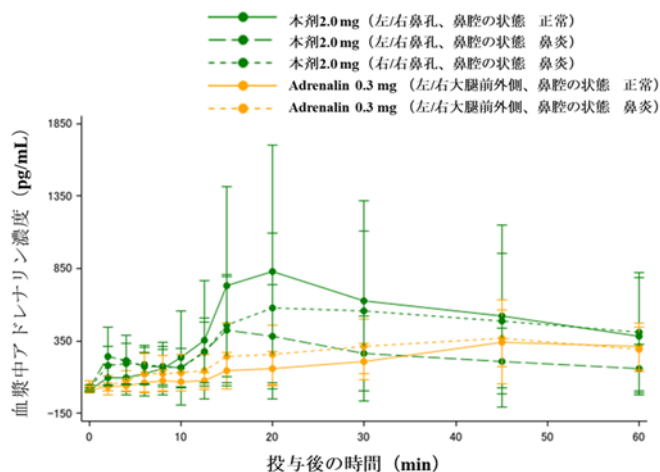


図 11 2 回投与 60 分後までの鼻腔の状態が正常又は鼻粘膜アレルギー誘発による鼻炎状態での血漿中アドレナリン濃度推移（算術平均値±標準偏差）

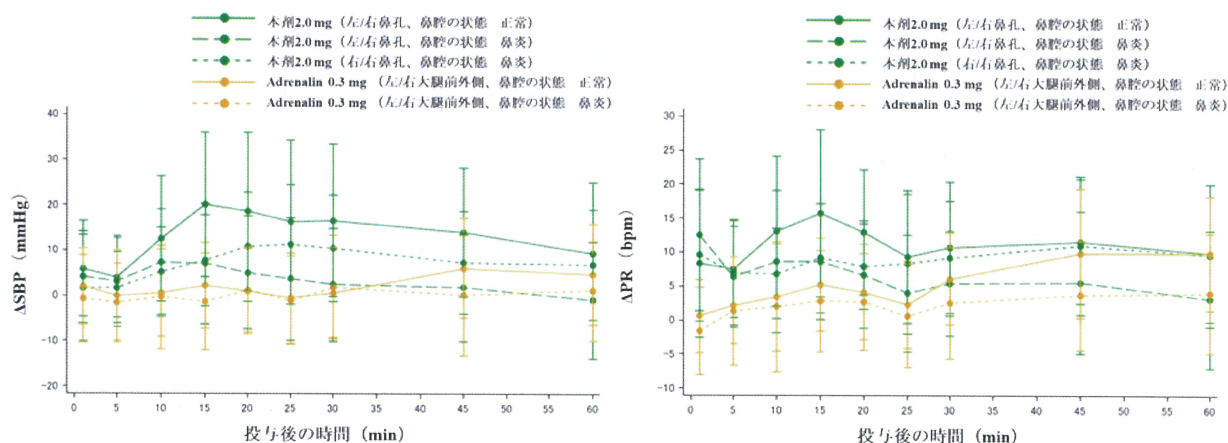


図 12 2回投与 60 分後までの鼻腔の状態が正常又は鼻粘膜アレルギー誘発による鼻炎状態での SBP (左図) 及び PR (右図) のベースラインからの変化量推移 (算術平均値±標準偏差)

安全性について、全有害事象、副作用及び主な有害事象の発現状況は表 19 のとおりであった。死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 19 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

製剤	本剤 2.0 mg (左/右鼻孔)	本剤 2.0 mg (右/右鼻孔)	Adrenalin 0.3 mg	本剤 2.0 mg (左/右鼻孔)	Adrenalin 0.3 mg
鼻腔の状態	鼻炎			正常	
例数	40 例	41 例	42 例	43 例	40 例
全有害事象	16 (40.0)	15 (36.6)	9 (21.4)	31 (72.1)	19 (45.2)
副作用	15 (37.5)	14 (34.1)	8 (19.0)	30 (69.8)	17 (40.5)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象					
咽頭刺激感	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (4.8)	14 (32.6)	3 (7.1)
鼻部不快感	5 (12.5)	4 (9.8)	0	9 (20.9)	4 (9.5)
頭痛	6 (15.0)	6 (14.6)	1 (2.4)	7 (16.3)	3 (7.1)
振戦	4 (10.0)	0	0	4 (9.3)	1 (2.4)
鼻漏	0	0	0	4 (9.3)	0
びくびく感	3 (7.5)	5 (12.2)	3 (7.1)	3 (7.0)	3 (7.1)
鼻そう痒症	0	0	0	3 (7.0)	1 (2.4)
くしゃみ	0	0	0	2 (4.7)	1 (2.4)
鼻閉	0	0	0	2 (4.7)	0
歯肉痛	1 (2.5)	2 (4.9)	0	1 (2.3)	0
注射部位疼痛	0	0	1 (2.4)	0	2 (4.8)
例数 (%)	MedDRA ver.22.0				

## 6.2.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-1 : EPI 10 試験<2020 年 7 月~2021 年 12 月>)

全身性アレルギー<sup>33)</sup>を有する 4 歳以上の外国人小児患者を対象に、本剤の薬物動態及び薬力学を検討するため、2つのコホートを設定した非盲検試験が実施された。

用法・用量は、コホート 1 では、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には本薬 0.65 mg を、体重 30 kg 以上の小児には本薬 1.0 mg を単回鼻腔内投与することとされた。また、コホート 2 では、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には本薬 1.0 mg を、体重 30 kg 以上の小児には本薬 2.0 mg を単回鼻腔内投与することとされた。

<sup>33)</sup> 抗原 (食物、昆虫、毒又は薬物) の曝露による、アドレナリン製剤の処方をする重大な全身性の I 型アレルギーの既往を有する患者

治験薬が投与された 80 例全例<sup>34)</sup>が安全性解析対象集団、並びに薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた<sup>35)</sup>。

各投与条件における血漿中アドレナリンの薬物動態及び薬力学の結果は、表 20、図 13 及び図 14 のとおりであった。

薬物動態について、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に本薬 1.0 mg、体重 30 kg 以上の小児に本薬 2.0 mg を投与したときの血漿中アドレナリン濃度推移は異なり、 $t_{max}$  は体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児で早期に認められ、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は同様であった（表 20 及び図 13）。

薬力学について、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に本薬 1.0 mg、体重 30 kg 以上の小児に本薬 2.0 mg を投与したときの  $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は同程度であり、 $SBP$  及び  $PR$  のベースラインからの変化量推移は概ね同様であった（表 20 及び図 14）。

表 20 単回投与時の血漿中アドレナリンの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ<sup>a), b)</sup>

体重区分	投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg·min/mL)	$t_{max}$ (min)	$\Delta SBP E_{max}$ (mmHg) $t_{E_{max}}$ (min)	$\Delta PR E_{max}$ (bpm) $t_{E_{max}}$ (min)
15 kg 以上 30 kg 未満	0.65	11 <sup>c)</sup>	534 (58.7)	21,800 (49.8)	12.5 [2.50, 30.3]	12.3 (43.5) 30.5 [10.0, 120]	15.7 (118) 15.0 [5.00, 91.0]
	1.0	21	651 (64.2)	35,100 (57.3)	20.0 [2.50, 61.5]	13.4 (44.6) 20.0 [11.0, 122]	18.5 (63.5) 25.0 [4.00, 120]
30 kg 以上	1.0	25 <sup>d)</sup>	253 (66.2)	14,000 (52.9)	20.1 [7.50, 122]	7.81 (97.7) 30.0 [5.00, 124]	13.8 (73.0) 20.0 [5.00, 124]
	2.0	21	690 (100)	40,200 (92.8)	29.5 [2.90, 120]	12.2 (67.4) 25.0 [14.0, 90.0]	16.9 (64.1) 44.0 [5.00, 120]

算術平均値 (%CV)、 $t_{max}$  及び  $t_{E_{max}}$  : 中央値 [範囲]

- 用量間、同一用量内で DDM 濃度の異なる製剤 (0.25~0.35%) が用いられたが、この DDM 濃度範囲では薬物動態に大きな影響はないとして、異なる製剤を投与した結果も併せて解析が実施された
- 薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータは投与後 120 分までの測定データに基づき評価された
- 薬物動態解析の例数。薬力学解析は 12 例について要約された
- 薬物動態解析の例数。薬力学解析は 26 例について要約された

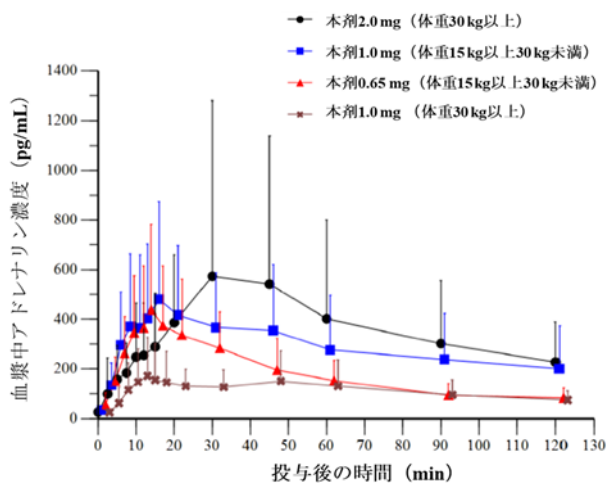


図 13 単回投与 120 分後までの血漿中アドレナリン濃度推移 (算術平均値+標準偏差)

<sup>34)</sup> コホート 1 (体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に本薬 0.65 mg、体重 30 kg 以上の患者に本薬 1.0 mg 単回鼻腔内投与) に参加し、コホート 2 (体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に本薬 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者に本薬 2.0 mg 単回鼻腔内投与) に再登録した 18 例を含む。

<sup>35)</sup> 測定結果がすべて検出下限未満であった本薬 1.0 mg (体重 30 kg 以上) 投与群 1 例及び薬物動態サンプル測定が大部分で欠測した本薬 0.65 mg (体重 15 kg 以上 30 kg 未満) 投与群 1 例は、薬物動態解析において除外された。

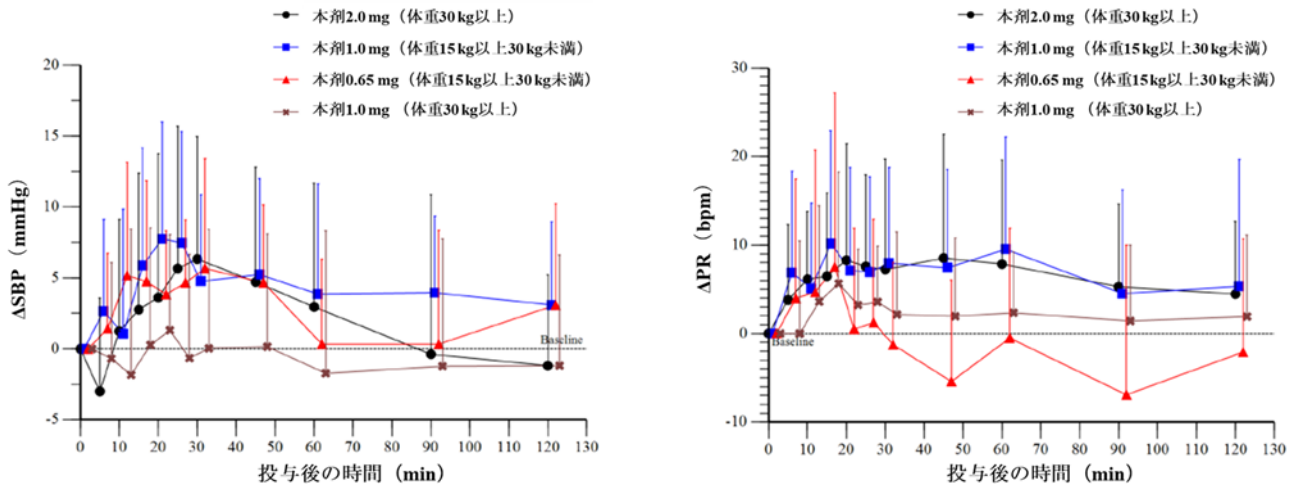


図 14 単回投与 120 分後までの SBP (左図) 及び PR (右図) のベースラインからの変化量推移 (算術平均値+標準偏差)

安全性について、全有害事象、副作用及び主な有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 21 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

体重区分	15 kg 以上 30 kg 未満		30 kg 以上	
投与量	0.65 mg	1.0 mg	1.0 mg	2.0 mg
例数	12 例	21 例	26 例	21 例
全有害事象	6 (50.0)	11 (52.4)	12 (46.2)	14 (66.7)
副作用	2 (16.7)	10 (47.6)	9 (34.6)	12 (57.1)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象				
鼻部不快感	1 (8.3)	1 (4.8)	5 (19.2)	4 (19.0)
鼻漏	1 (8.3)	1 (4.8)	3 (11.5)	4 (19.0)
鼻腔内異常感覚	0	0	0	4 (19.0)
くしゃみ	0	0	2 (7.7)	3 (14.3)
錯感覚	0	2 (9.5)	1 (3.8)	2 (9.5)
鼻痛	0	1 (4.8)	2 (7.7)	2 (9.5)
鼻出血	1 (8.3)	0	0	2 (9.5)
疲労	0	0	0	2 (9.5)
びくびく感	0	0	0	2 (9.5)
鼻閉	0	4 (19.0)	0	1 (4.8)
口腔咽頭痛	0	1 (4.8)	2 (7.7)	1 (4.8)
咽頭刺激感	2 (16.7)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
流涙増加	0	0	2 (7.7)	1 (4.8)
上気道うっ血	0	3 (14.3)	0	0
咽喉乾燥	0	2 (9.5)	0	0
鼻乾燥	0	2 (9.5)	0	0
鼻粘膜障害	0	0	5 (19.2)	0
味覚障害	0	0	2 (7.7)	0
眼充血	0	0	2 (7.7)	0

例数 (%)

MedDRA ver.22.0

### 6.2.7 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : EPI JP03 試験<2023 年 7 月~2023 年 8 月>)

食物経口負荷試験 (OFC) によって誘発された症状 (アナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上) を有する日本人患者を対象に、単施設非盲検非対照試験が国内で実施され (7.1 項参照)、15 例全例が薬力学解析対象集団とされた。体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に本剤 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者に本剤 2.0 mg を単回鼻腔内投与したときの SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量 (ΔSBP、ΔDBP 及び ΔPR) の推移は、図 15 のとおりであった。両群において認められた投与初期の DBP

及び SBP の低下は、 $\beta_2$  受容体を介した作用、その後の SBP の上昇は、 $\alpha_1$  受容体を介したアドレナリンの薬理作用を示すと考えられた。

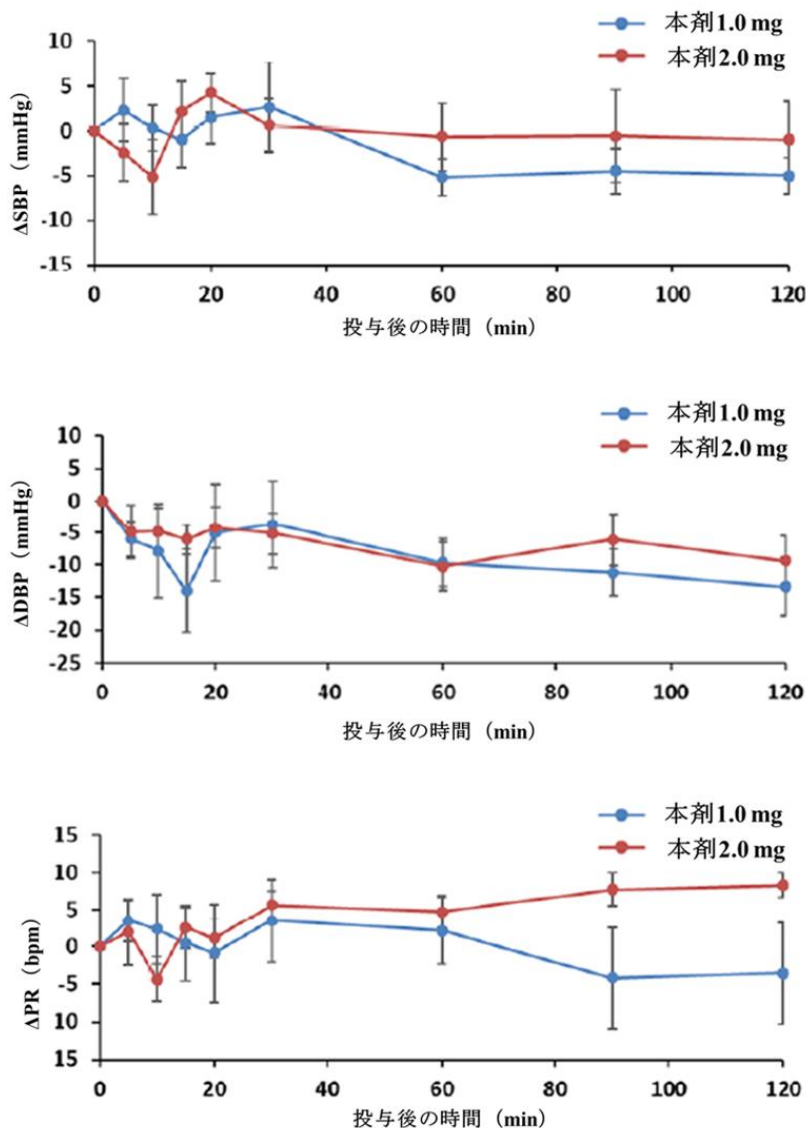


図 15 本剤単回投与 120 分後までの SBP (上図)、DBP (中央図) 及び PR (下図) のベースラインからの変化量 (算術平均値±標準誤差)

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本剤の薬物動態及び薬力学について

申請者は、本邦においてアナフィラキシーの補助治療剤として使用されているエピペンとの比較を含めた本剤の薬物動態及び薬力学について、以下のように説明している。

本剤の開発開始時点で得られていた情報より、エピペンを含むアドレナリン筋肉内投与製剤の薬物動態のばらつきから、本剤とエピペンの薬物動態の同等性を示すことは困難であり、また、アナフィラキシー治療においてアドレナリンの有効性及び安全性の指標となる薬物動態パラメータは特定されていないと考えられたことから、本剤とエピペンの薬物動態の比較においては、薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $t_{max}$ ) 及び血漿中アドレナリン濃度推移を総合的に比較することとした。また、両者の薬力

学の比較に当たっては、 $\alpha_1$  及び  $\beta_1$  アドレナリン受容体刺激作用を評価できる SBP 及び PR を有効性の薬力学マーカーとして用いることとした (7.R.1 項参照)。

成人において、本剤とエピペンの薬物動態 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $t_{max}$  及び血漿中アドレナリン濃度推移) は、単回及び2回投与いずれの場合も異なったものの、薬力学的指標である  $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は、本剤 2.0 mg 単回及び2回投与時において、エピペン 0.3 mg 投与時と同程度又は上回る増加が認められた (6.2.1 項参照)。また、2回投与時における本剤 2.0 mg の曝露量はエピペン 0.3 mg よりも高かったものの、2回投与時に発生した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

日本人において本剤とエピペンの薬物動態及び薬力学を直接比較した臨床試験は実施しておらず、試験間での比較にはなるが、日本人成人に対し、EPI JP01 試験<sup>36)</sup>においてエピペン 0.3 mg を単回筋肉内投与したとき及び EPI JP02 試験において本剤 2.0 mg を単回鼻腔内投与したときの血漿中アドレナリンの薬物動態及び薬力学の結果は表 22 のとおりであった。本剤とエピペンの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $t_{max}$  は異なるものの、薬力学的指標である  $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は本剤投与時にエピペン投与時と同程度又は上回る増加を示した。

表 22 単回投与時のアドレナリンの薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータ<sup>a)</sup>

試験	製剤	投与部位	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-t}$ (pg·min/mL)	$t_{max}$ (min)	$\Delta SBP E_{max}$ (mmHg) $t_{Emax}$ (min)	$\Delta PR E_{max}$ (bpm) $t_{Emax}$ (min)
EPI JP02	本剤 2.0 mg	鼻腔内投与 (左鼻孔)	12	814 (105.7)	56,782 (79.6)	20.0 [15.0, 120.0]	27 (42.1) 25 [1, 55]	20 (44.4) 16 [1, 55]
	Adrenalin 0.3 mg	筋肉内投与 (右大腿前外側)	12	268 (31.5)	30,644 (36.4)	45.0 [15.0, 360.0]	7 (89.3) 25 [1, 40]	12 (64.8) 25 [5, 55]
EPI JP01	エピペン 0.3 mg	筋肉内投与 (左大腿前外側)	30	676 (46.4)	49,400 (23.4)	10.0 [2.00, 45.0]	11.9 (50.1) 22.5 [5, 360]	16.2 (45.4) 30.0 [5, 360]
	Adrenalin 0.3 mg	筋肉内投与 (左大腿前外側)	35	549 (33.1)	56,500 (19.7)	45.0 [4.00, 60.0]	7.57 (58.7) 25.0 [0, 240]	16.7 (31.8) 60.0 [5, 360]

算術平均値 (%CV)、 $t_{max}$  及び  $t_{Emax}$ ：中央値 [範囲]

a) 薬物動態パラメータは、EPI JP02 試験では投与後 360 分、EPI JP01 試験では投与後 480 分までの測定データに基づき評価された。  
薬力学パラメータは、EPI JP02 試験及び EPI JP01 試験ともに投与後 120 分までの測定データに基づき評価された

なお、Adrenalin 0.3 mg 投与時と比較した本剤 2.0 mg 鼻腔内投与の薬物動態パラメータは、単回 (日本人及び外国人成人) 及び2回投与 (外国人成人) いずれの場合も  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は高く、 $t_{max}$  は早期に認められ、また、薬力学的指標である  $\Delta SBP E_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は、本剤 2.0 mg 単回及び2回投与時において、Adrenalin 0.3 mg を上回る増加が認められた (単回投与：6.2.1 項、6.2.2 項及び6.2.4 項、2回投与：6.2.5 項参照)。

また、小児への投与について、全身性アレルギーを有する外国人小児患者を対象に体重別の本剤の用法・用量を検討した EPI 10 試験 (6.2.6 項参照) において、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に本薬 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者に本薬 2.0 mg を鼻腔内投与したとき、成人に本剤 2.0 mg を鼻腔内投与した場合と比較し本薬曝露量の増加傾向が示されたものの、安全性の懸念は認められなかった。また、成人と比較し  $\Delta SBP E_{max}$  が小さい傾向は認められたが、一定の薬力学作用が認められた (6.2.1 項及び6.2.2 項参照)。

以上の薬物動態及び薬力学等の結果から、アナフィラキシー反応に対する使用において、本剤はエピペンと同様の有効性及び安全性が期待できると考える。

<sup>36)</sup> 季節性アレルギー性鼻炎を有する日本人成人を対象に、アドレナリンを鼻腔内又は筋肉内に単回投与したときの薬物動態等を検討するクロスオーバー試験

機構は、成人において本剤の薬物動態はエピペンと同様とは言えないものの、薬力学評価において、本剤投与によりエピペンと比較し概ね同程度以上のアドレナリンの生理作用が認められたと考える。また、小児への投与に関する申請者の説明は理解可能である。

アナフィラキシー反応に対する本剤の有効性及び安全性については、EPI JP03 試験成績、臨床薬理試験で得られた安全性成績等を踏まえて判断したい（7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）。

## 6.R.2 鼻炎状態における本剤投与について

申請者は、鼻炎状態における本剤投与について、以下のように説明している。

上気道感染症患者を対象とした EPI 14 試験では、鼻腔が正常状態と鼻炎状態における本剤の薬物動態及び薬力学は同程度であったが（6.2.3 項参照）、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした EPI 16 試験及び EPI 18 試験では、鼻腔が正常な状態と比較し鼻炎状態で、本剤単回及び 2 回投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の低下、並びに  $\Delta SBPE_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  の低下が認められた（6.2.4 項及び 6.2.5 項参照）。EPI 16 試験及び EPI 18 試験における鼻炎状態では、正常状態と比較し鼻浮腫により鼻粘膜の透過性が高くなり吸収が早くなった可能性が考えられる一方、鼻漏により本剤の吸収量が低くなったことで薬力学作用も低下したと考えられる。しかしながら、海外においてアナフィラキシー反応に対して使用されている Adrenalin 0.3 mg 投与と比較し、本剤鼻腔内投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  並びに  $\Delta SBPE_{max}$  及び  $\Delta PR E_{max}$  は、鼻炎状態においても概ね同程度又はそれ以上であった。なお、EPI 16 試験において、季節性アレルギーによる鼻炎状態において本剤を単回投与した際の  $\Delta PR E_{max}$  は、Adrenalin 投与と比較し、投与直後を除き増加の程度が小さかったものの、ばらつきが大きく、全体的な薬力学作用は Adrenalin 0.3 mg 及び成人における 1 回最大投与量であるアドレナリン 0.5 mg を含有する Adrenalin 0.5 mg 投与時と同程度と考える。

以上から、鼻炎状態の患者に対する本剤投与において有効性上の懸念は示されておらず、鼻炎状態の患者に対する特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

上気道感染症患者を対象とした EPI 14 試験と季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした EPI 16 試験及び EPI 18 試験では鼻炎状態における本剤投与時の薬物動態について一貫した結果が得られておらず、鼻炎状態が本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を明確に判断することは困難である。しかしながら、鼻炎状態での本剤投与時の曝露量が低下した場合であっても、海外においてアナフィラキシー反応に係る適応で承認されているアドレナリン製剤（本邦未承認）を筋肉内投与したときと同程度の薬力学的作用が得られていることを踏まえると、鼻炎状態の患者に対して本剤の投与を制限する必要はないと判断した。

## 6.R.3 本剤投与による鼻腔内吸収の増加について

申請者は、本剤投与による鼻粘膜の変化について、以下のように説明している。

本開発における初期のクロスオーバー試験（EPI 03 試験等）において、本剤の投与間隔が短かった場合、同一鼻孔内に本剤を繰り返し投与したときの本剤の吸収量が増大する傾向が認められた（表 23）。当該事象が判明した後の試験においては、同一鼻孔に本剤を投与する間隔を 12 日以上と設定した。投与間隔を 12 日以上と設定した EPI 15 試験において、投与時期が血漿中アドレナリン濃度に及ぼす影響を

評価した結果は表 24 のとおりであり、12 日間以上の投与間隔<sup>37)</sup>では、本剤投与により次の投与での吸収増加は認められなかった。当該事象の原因は明らかではないが、DDM は粘膜の粘性及び膜流動性を変化させ細胞間結合を緩めることで薬剤の吸収を促進させると考えられており (Headache 2018; 58: 676-87)、DDM により生じた鼻粘膜の変化が短期間では完全には消失せず、次の投与以降、鼻腔内吸収が増加した可能性があると考ええる。

以上の検討を踏まえ、本剤投与後 2 週間は本剤を含む鼻腔内投与製剤の全身吸収を増加させる可能性があることから、添付文書の相互作用の項において注意喚起を行う。なお、本剤はアナフィラキシー発現時の緊急治療薬であり、その使用頻度は低く、患者において短期間に本剤の再投与が行われる可能性は低いと考える。

表 23 本剤を 2 日間及び 4 日間の投与間隔で鼻腔内投与したときの薬物動態パラメータ (EPI 03 試験) <sup>a), b)</sup>

投与回数	投与時期 <sup>a)</sup>	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg·min/mL)	t <sub>max</sub> (min)
単回投与 <sup>b)</sup>	1 回目	42	284 (79.1)	25,700 (59.6)	30.0 [2.0, 150]
	2 回目 (2 日後)	13	572 (59.7)	41,300 (58.6)	20.0 [10.0, 30.0]
	2 回目 (4 日後)	13	356 (54.5)	33,600 (41.2)	20.0 [8.0, 45.0]

算術平均値 (%CV)、t<sub>max</sub>: 中央値 [範囲]

a) EPI 03 試験は 5 期からなるクロスオーバー試験であり、本剤 1.0 mg 単回鼻腔内投与 (左鼻孔)、本剤 1.0 mg 鼻腔内 2 回投与 (左/右鼻孔)、Adrenalin 0.3 mg 単回筋肉内投与、Adrenalin 0.5 mg 単回筋肉内投与及び Adrenalin 0.3 mg 筋肉内 2 回投与から構成され、各期の投与間隔は 24 時間以上とされた

b) 薬物動態パラメータは投与後 480 分までの測定データに基づき評価された

c) EPI 03 試験において初回の鼻腔内投与が本剤 1.0 mg 単回鼻腔内投与 (左鼻孔) であった投与期のデータを 1 回目、本剤 1.0 mg 鼻腔内 2 回投与 (左/右鼻孔) から 2 日後又は 4 日後に本剤 1.0 mg 単回鼻腔内投与を行った投与期のデータを 2 回目として要約された

d) EPI 03 試験では ■■■■ % DDM を含有する 1.0 mg 製剤が用いられた

表 24 本剤を 12 日間の投与間隔で鼻腔内投与したときの薬物動態パラメータ (EPI 15 試験パート 2) <sup>a), b)</sup>

投与回数	投与部位	投与時期	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (pg·min/mL)	t <sub>max</sub> (min)
2 回投与	右/左鼻孔	1 回目	21	931.05 (108.2)	70,569.63 (61.8)	30.0 [11.0, 150.0]
		2 回目	18	1,086.94 (79.2)	104,039.39 (80.0)	30.0 [6.0, 60.0]
	右/右鼻孔	1 回目	18	1,044.06 (70.2)	96,446.74 (52.1)	30.0 [12.0, 150.0]
		2 回目	21	946.67 (81.7)	76,999.53 (69.0)	20.0 [4.0, 120.0]

算術平均値 (%CV)、t<sub>max</sub>: 中央値 [範囲]

a) EPI 15 試験のパート 2 の第 4 期～第 6 期では、以下のいずれかの投与順で治験薬が投与され、第 4 期と第 6 期は 12 日間以上の投与間隔が設定された。なお、本解析は主要解析から除外された症例を含む副次的解析対象集団 (脚注 18 参照) に対し実施された。第 4 期の投与を 1 回目、第 6 期の投与を 2 回目として要約した

- 本剤 2.0 mg 鼻腔内投与 (右/左鼻孔) → エピペン 0.3 mg 筋肉内投与 (左/右大腿前外側) → 本剤 2.0 mg 鼻腔内投与 (右/右鼻孔)
- 本剤 2.0 mg 鼻腔内投与 (右/右鼻孔) → エピペン 0.3 mg 筋肉内投与 (左/右大腿前外側) → 本剤 2.0 mg 鼻腔内投与 (右/左鼻孔)

b) 薬物動態パラメータは投与後 360 分までの測定データに基づき評価された

機構は、本剤投与による鼻腔内吸収の増加に関する注意喚起について、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 25 に示す試験成績が提出された。

<sup>37)</sup> いずれの治験参加者も実際の投与間隔は 12 日であった。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験成績

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	EPI JP03	III	食物経口負荷試験により誘発された症状（アナフィラキシーガイドラインに基づくグレード2以上）を有する患者	①6 ②9	①体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者 本剤 1.0 mg を単回鼻腔内投与 ②体重 30 kg 以上の患者 本剤 2.0 mg を単回鼻腔内投与	有効性・安全性・薬力学 【投与 15 分後、又は投与 15 分後までに代替治療が行われる場合は代替治療前の最終評価時点における、主症状が改善した患者の割合】

## 7.1 国内第III相試験（CTD 5.3.5.2-1：EPI JP03 試験＜2023年7月～2023年8月＞）

食物経口負荷試験（OFC）によって誘発された症状（アナフィラキシーガイドラインに基づくグレード2（中等症）以上）を有する日本人患者（表 26）（目標症例数約 15 例<sup>38)</sup>）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬力学を検討するため、単施設非盲検非対照試験が国内で実施された。

表 26 主な選択・除外基準

<p>&lt;選択基準&gt;</p> <p><b>OFC 適格基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4 歳以上 55 歳以下</li> <li>治験薬投与日の OFC 事前検査時点で体重が 15 kg 以上</li> <li>入院による OFC が予定されている</li> </ol> <p><b>治験薬投与基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>OFC によりアナフィラキシーガイドラインに定めるグレード2以上の消化器、呼吸器又は循環器症状を発現した</li> </ol> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>過去の鼻骨骨折、重度の鼻損傷、鼻疾患の既往歴、点鼻スプレーの投与を妨げる可能性のある鼻の状態、鼻粘膜充血除去薬の乱用又は睡眠時無呼吸がある</li> <li>治験薬投与前 14 日以内に経鼻投与による薬剤を使用した</li> <li>心筋梗塞の既往歴や臨床的に重要な心電図異常を含む心血管系の異常所見がある</li> <li>粘膜の炎症性疾患（例：天疱瘡、シェーグレン症候群、真菌性副鼻腔炎）がある</li> <li>コントロール不良の喘息又は血管浮腫を有する</li> <li>治験薬投与前 7 日以内に全身性の作用を目的としたアドレナリン若しくはノルアドレナリン含有製剤、エフェドリン含有製剤又は麦門冬湯、小青竜湯等の気管支拡張作用、抗アレルギー作用若しくは抗炎症作用を有する漢方薬を使用した</li> <li>治験薬投与前 3 日以内にヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、吸入 β<sub>2</sub> 刺激薬又は全身性のコルチコステロイドによる治療を受けた</li> </ol>
--

本試験は、スクリーニング期（最大 120 日間）及び非盲検投与期（1 日、治験薬投与日）で構成された。OFC に適格の患者は、非盲検投与期に入院下で、「食物経口負荷試験の手引き 2020」（厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 免疫・アレルギー疾患政策研究事業 食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立）に従い OFC 試験を実施し、このうち OFC によりアナフィラキシーガイドラインに定めるグレード2以上の消化器、呼吸器又は循環器症状が誘発された患者を対象に、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者は本剤 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者は本剤 2.0 mg を単回鼻腔内投与することとされた。なお、治験薬を投与しても症状が改善しない又は悪化し、治験責任（分担）医師が代替治療が必要と判断した場合は、患者は標準治療を受けることとされた。

本試験に組み入れられた 6 歳から 17 歳のアレルギー患者 15 例全例が治験薬を投与され試験を完了し、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。なお、OFC により誘発された主症状は、すべてグレード2であり、グレード3（重症）の患者はなかった。

<sup>38)</sup> 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者及び体重 30 kg 以上の患者をそれぞれ 5 例以上組み合わせることとされた。

有効性の主要評価項目である、投与 15 分後、又は投与 15 分後までに代替治療が行われる場合は代替治療前の最終評価時点における、主症状が改善した患者の割合（定義は 10 項参照）は表 27 のとおりであった。

表 27 投与 15 分後、又は投与 15 分後までに代替治療が行われる場合は代替治療前の最終評価時点における、主症状が改善した患者の割合（有効性解析対象集団）

	本剤 1.0 mg 投与例 (6 例)	本剤 2.0 mg 投与例 (9 例)	合計 (15 例)
主症状が改善した患者の割合 % (例数)	83.3 (5/6)	66.7 (6/9)	73.3 (11/15)

有害事象は、本剤 1.0 mg 投与例 66.7% (4/6 例)、本剤 2.0 mg 投与例 66.7% (6/9 例)、合計 66.7% (10/15 例) に認められ、認められた有害事象は表 28 のとおりであった。このうち、OFC により発現したと判断された有害事象<sup>39)</sup>以外の有害事象は、本剤 1.0 mg 投与例 33.3% (2/6 例)、本剤 2.0 mg 投与例 55.6% (5/9 例)、合計 46.7% (7/15 例) に認められた。

副作用は、本剤 1.0 mg 投与例 16.7% (1/6 例)、本剤 2.0 mg 投与例 55.6% (5/9 例)、合計 40.0% (6/15 例) に認められ、いずれも OFC により発現したものではない副作用と判断された。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 28 発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 1.0 mg 投与例 (6 例)	本剤 2.0 mg 投与例 (9 例)	合計 (15 例)
全有害事象	4 (66.7)	6 (66.7)	10 (66.7)
振戦	0	3 (33.3)	3 (20.0)
咳嗽	0	2 (22.2)	2 (13.3)
鼻粘膜障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
紅斑	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
発疹	2 (33.3)	0	2 (13.3)
呼吸困難	0	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻腔内感覚鈍麻	0	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痂皮	0	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻部不快感	0	1 (11.1)	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0	1 (11.1)	1 (6.7)
咽頭感覚鈍麻	0	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痛	0	1 (11.1)	1 (6.7)
頭痛	0	1 (11.1)	1 (6.7)
感覚鈍麻	0	1 (11.1)	1 (6.7)
蕁麻疹	0	1 (11.1)	1 (6.7)
口の感覚鈍麻	0	1 (11.1)	1 (6.7)
悪寒	0	1 (11.1)	1 (6.7)
疼痛	0	1 (11.1)	1 (6.7)
頻脈	0	1 (11.1)	1 (6.7)
腹痛	1 (16.7)	0	1 (6.7)
眼瞼浮腫	1 (16.7)	0	1 (6.7)
眼充血	1 (16.7)	0	1 (6.7)

例数 (%)

MedDRA version 22.0

<sup>39)</sup> 全有害事象のうち本剤 1.0 mg 投与例における発疹 2 例、紅斑、眼瞼浮腫及び眼充血各 1 例、本剤 2.0 mg 投与例における咳嗽、紅斑、呼吸困難、感覚鈍麻及び蕁麻疹各 1 例は、OFC による有害事象と判断された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

アドレナリンは、アナフィラキシーを含む I 型過敏症反応の治療に長年使用されてきた薬剤であり、米国では 1987 年に、欧州では 1994 年に、アドレナリンのオートインジェクター製剤が承認されて以降、複数の製剤が承認され、本邦においてもエピペンが 2003 年にアナフィラキシー反応に対する補助治療剤として承認されている。しかしながら、アナフィラキシーのリスクがある患者における全身性アレルギー反応に対する治療薬の評価を目的とした無作為化プラセボ対照比較試験は非倫理的かつ現実的ではないこと等から、国内外で承認されているアナフィラキシーの補助治療剤では患者を対象とした有効性を検討する試験は実施されておらず、また、多くの製剤でその他の臨床試験も実施されていない (Cochrane Database Syst Rev 2008; CD006312、BMC Pediatr 2014; 14: 158)。

医療機関外で使用されるアドレナリン筋肉内投与のオートインジェクター製剤又はプレフィルドシリンジ製剤は、各国又は地域において、概ね同一の用法・用量、すなわち、通常、体重 30 kg 以上の患者に対してはアドレナリンとして 1 回 0.3 mg を、体重 15 kg 以上の患者に対してはアドレナリンとして 1 回 0.15 mg を筋肉内注射するとの用法・用量で使用されている。本剤の臨床試験成績及び公表情報に基づき、エピペン及び医療機関で使用されるバイアル製剤を含む欧米で既承認のアドレナリン筋肉内投与製剤<sup>40)</sup>の薬物動態を検討したところ、アドレナリン 0.3 mg 投与時の  $t_{max}$  の中央値 (範囲: 5~45 分) 及び  $C_{max}$  の平均値 (範囲: 244~753 pg/mL) は、製剤間でばらつきが大きかった。しかしながら、このような薬物動態の相違が示唆される中で、いずれの製剤もアナフィラキシー反応に対して有効な薬剤として承認されている。

以上の状況を踏まえ、本剤の臨床試験では、体重 15 kg 以上の患者を対象とすることとした。欧米での本剤の開発に当たっては、本剤の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $t_{max}$ ) 及び血漿中アドレナリン濃度推移が、欧米で既承認のアドレナリン筋肉内投与製剤の範囲内に含まれることを以て、本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

一方、本邦での開発に当たっては、本邦では自己投与可能なアナフィラキシーの補助治療剤として使用されている薬剤はエピペンのみであることから、本剤とエピペンの薬物動態及び薬力学の類似性を説明することが重要であるものの、本邦での開発時点で得られていた本剤の薬物動態に係る情報から、本剤とエピペンとの薬物動態の同等性を示すことは困難と考えられたため、アドレナリンに関する既知の情報に加え、以下の観点も踏まえ、アナフィラキシーに対する本剤の有効性を評価することとした。また、実施した本剤の臨床試験成績から安全性を評価することとした。

#### 1) 本剤の臨床試験における薬力学データ

アドレナリンによる薬理作用のうち、アナフィラキシー治療で重要な生理学的反応は、血管収縮の亢進、血圧の上昇、気道粘膜の浮腫低減、心筋収縮力の増強、心拍数の増加、気管支平滑筋の弛緩、気管支拡張の亢進、血漿滲出の抑制及びマスト細胞からのメディエーターの放出低減であり、これらは  $\alpha_1$  並びに  $\beta_1$  及び  $\beta_2$  アドレナリン受容体を介した作用により得られる (3 項参照)。本剤の開発では、本剤の  $\alpha_1$  及び  $\beta_1$  アドレナリン受容体刺激作用を評価できる指標として、SBP 及び PR を有効性の薬力学マーカー

<sup>40)</sup> 本剤の臨床試験におけるエピペン、Symjepi 及び Adrenalin の投与成績、並びにエピペン及び Auvi-Q (本邦未承認のアドレナリン筋肉内又は皮下投与オートインジェクター製剤。米国においてアナフィラキシー反応を含むアレルギー反応 (I 型) に対する適応で承認されている) に係る文献情報に基づく。

ーとして用いることとした。なお、アドレナリンは $\beta_2$ アドレナリン受容体を介した血管拡張作用によりDBPに対しても影響を与えるため、臨床試験ではDBPも薬力学評価項目に含めたが、DBPは投与経路（筋肉内投与又は鼻腔内投与）の違いによる影響を受けると考えられたため<sup>41)</sup>、SBP及びPRを中心に評価することとした。また、上記指標では確認できない気管支平滑筋の弛緩及び気管支拡張の亢進、冠血管の拡張、血漿滲出の抑制、マスト細胞からのメディエーターの放出低減等の作用は、 $\alpha_1$ 及び $\beta_1$ アドレナリン受容体よりもアドレナリンに対する親和性が高い $\beta_2$ アドレナリン受容体を介して発現することから、 $\alpha_1$ 及び $\beta_1$ アドレナリン受容体を介した作用が認められる場合は、 $\beta_2$ アドレナリン受容体を介した作用も生じていると推測可能と考える。

## 2) 日本人患者を対象としたOFC成績

前述のとおり、アナフィラキシーを発現した患者対象の無作為化プラセボ対照比較試験の実施は困難であることから、本剤の治療効果を検討するため、OFCにおいてグレード2（中等症）以上のアナフィラキシー症状が誘発された患者を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を確認するEPI JP03試験を実施することとした。EPI JP03試験は、実臨床における本剤の投与対象として想定される成人及び体重15 kg以上の小児患者を対象とし、実施可能性の観点も考慮し、目標症例数を約15例とする非盲検非対照試験として計画した。また、EPI JP03試験の有効性の主要評価項目及び用法・用量はそれぞれ以下のとおり設定した。

### ● 有効性の主要評価項目について

EPI JP03試験における有効性の主要評価項目は、以下の点等を踏まえ、投与15分後、又は投与15分後までに代替治療が行われる場合は代替治療前の最終評価時点における、主症状が改善した患者の割合（定義は10項参照）と設定した。

- 本剤は、アナフィラキシーを発現した患者が医療機関を受診するまでの補助治療剤として開発している。本剤投与から救急自動車到着するまでにかかる時間を約15分と想定し<sup>42)</sup>、評価時点を本剤投与15分後又は投与15分後までに代替治療が行われる場合は代替治療前の最終評価時点と設定した。
- 本剤の治療効果を検討するための主要評価項目の評価指標は、OFCにより発現したグレード2以上のアナフィラキシーの主症状が本剤投与前と比較し1段階以上低下した患者の割合と設定した。本剤はアナフィラキシー反応が発現した際の補助治療剤であり、医療機関到着後の適切な治療へつなげることが重要であることから、アナフィラキシー症状を緩和させること、すなわちグレードを1段階以上低下させることには意義があると考えられる。また、アナフィラキシーは全身性の反応であり、その症状は複数の器官に発現し得るが、各器官症状の発現時期、消失時期等は患者によりそれぞれ異なる。そのため、本剤の有効性評価に当たっては、主要評価項目では主症状について評価することとした。主症状はアナフィラキシー反応の初期症状として取り扱うことの適切

<sup>41)</sup> 本剤の臨床薬理試験では、アドレナリン筋肉内投与時にDBPの低下傾向、本剤鼻腔内投与時に投与初期のDBPの上昇傾向が認められた。この差異は、アドレナリンの骨格筋における血管拡張作用が、骨格筋局所に投与する筋肉内投与時と全身循環に移行したアドレナリンの一部が骨格筋に作用する鼻腔内投与時で異なることによると推察されたと申請者は説明している。

<sup>42)</sup> 救急自動車による現場到着所要時間（119番通報を受けてから現場に到着するまでに要した時間）の平均は約10.0分とされている（総務省消防庁 令和6年 救急救助の現況 I 救急編、[https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/items/kkkg\\_r06\\_01\\_kyukyu.pdf](https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/items/kkkg_r06_01_kyukyu.pdf)（最終確認日：2025年7月4日））。

性、重篤性等を考慮し、グレード 2 以上の循環器症状、呼吸器症状、消化器症状のうち、最もグレードが高い症状とした（定義は 10 項参照）。

#### ● 用法・用量について

EPI JP03 試験の用法・用量は、以下の点等を踏まえ、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者は本剤 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者は本剤 2.0 mg を単回鼻腔内投与と設定した。

- 外国人及び日本人健康成人に対して本剤 2.0 mg を鼻腔内投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中アドレナリン濃度推移は、エピペン及び欧米で既承認のアドレナリン筋肉内投与製剤 0.3 mg を筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中アドレナリン濃度推移の範囲内であったこと（6.1.1 項、6.2.1 項及び 6.2.2 項参照）
- アナフィラキシー反応に対するアドレナリン筋肉内投与時の推奨用量は国内外で同じであること（アナフィラキシーガイドライン、World Allergy Organ J 2020; 13: 100472）
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満及び体重 30 kg 以上の小児アレルギー患者に対して本剤 1.0 mg 又は 2.0 mg を鼻腔内投与したときの曝露量は、成人に本剤 2.0 mg を投与した場合と比較し増加傾向が示されたものの、安全性の懸念は認められなかったこと（6.2.6 項参照）

機構は、以下のように考える。

アドレナリンは、国内外においてこれまで長期にわたりアナフィラキシー反応に対する救急治療薬として使用されている薬剤であり、その有効性は公知であるといえる。

本剤は、より簡便な方法で投与可能なアナフィラキシーに対する補助治療剤として、既承認のエピペンと同様の位置付けで開発されていることから、薬物動態及び薬力学の結果に基づき本剤の有効性及び安全性を評価するのであれば、本剤とエピペンの薬物動態及び薬力学の類似性を示すことが重要となる。しかしながら、投与経路の違い等により本剤とエピペンの薬物動態プロファイルは一致しておらず、また、薬力学の類似性の判定基準を事前に定めることも困難である。

一方で、エピペンを含むアドレナリン製剤と同様に、倫理的な問題等から、本剤の無作為化プラセボ対照比較試験の実施は困難であるとの申請者の説明は理解可能である。また、本邦での開発に当たり実施された EPI JP03 試験について、実施可能性の観点も考慮すると、対象患者、有効性の主要評価項目及び用法・用量の設定は理解可能である。

以上を踏まえ、本審査では、本剤のアナフィラキシーに対する補助治療剤としての有効性及び安全性について、アドレナリンに係る既知の情報を前提に、臨床薬理試験成績における本剤の薬物動態及び薬力学の結果、EPI JP03 試験における本剤のアナフィラキシー症状の軽減作用に係る成績等を総合的に評価することとした。

#### 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

EPI JP03 試験において、有効性の主要評価項目である、投与 15 分後、又は投与 15 分後までに代替治療が行われる場合は代替治療前の最終評価時点における、主症状が改善した患者の割合は表 27 のとおりであり、15 例中 11 例（73.3%）の患者で 1 グレード以上の症状の改善が認められた。主症状以外を含むすべてのグレード 2 の症状について、本剤投与後の推移は図 16 のとおりであり、1 例で認められた循

循環器症状<sup>43)</sup>を除き、最初の評価時点である投与 5 分後にはグレードの低下傾向が認められた。また、投与 15 分後までに代替治療が実施されたのは、呼吸器症状に対し  $\beta_2$  刺激薬が投与された 1 例であった。なお、当該患者においても、代替治療である  $\beta_2$  刺激薬投与前に呼吸器症状の改善傾向は認められていた<sup>44)</sup>。

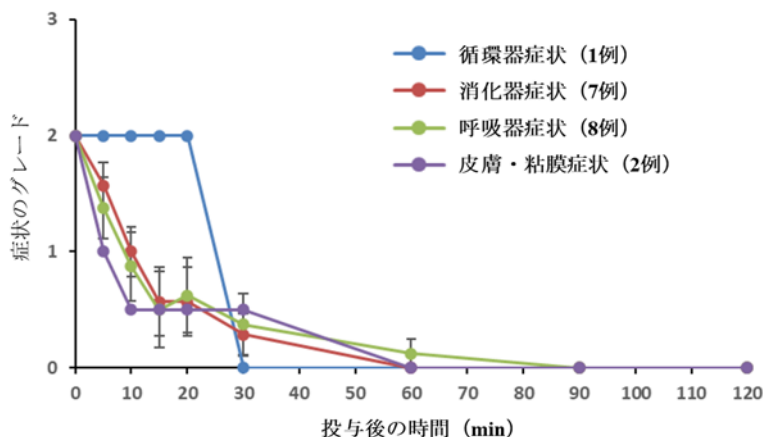


図 16 本剤投与後のグレード 2 の症状の推移 (算術平均値 ± 標準誤差)

また、本剤投与後 2 時間 45 分後に二相性の反応が認められた 1 例を除き、アドレナリンの追加投与を必要とした患者はいなかった。なお、食物誘発性アナフィラキシーでは、一定数の患者が二相性の反応を示すことが報告されている (J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 3717-27)。

EPI JP03 試験において、本剤の鼻腔内投与により、OFC によって誘発されたアナフィラキシー症状の改善が確認されていること、本剤とエピペンの薬物動態は異なるものの、臨床薬理試験である EPI 15 試験において、本剤 2.0 mg 鼻腔内投与時にエピペン 0.3 mg 筋肉内投与時と同程度又は上回る SBP 及び PR 増加が認められていること等を踏まえると、本剤はエピペンと同様の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

EPI JP03 試験は非盲検非対照試験であり評価に限界はある。しかしながら、以下の点を踏まえると、当該試験成績より、本剤のアナフィラキシー症状に対する一定の有効性が示唆されていると考える。

- EPI JP03 試験は、食物経口負荷試験の手引き 2020 及びアナフィラキシーガイドラインに従い、標準的な手法でアナフィラキシー反応を惹起し、実施された試験であったこと等から、有効性及び安全性を一定程度評価可能な試験計画であったと考えられること
- EPI JP03 試験において、主要評価項目とされた投与 15 分、又は投与 15 分後までに代替治療が行われる場合は代替治療前の最終評価時点における、主症状が改善した患者の割合は 73.3% (11/15 例) であり、一定割合の患者で 1 グレード以上の症状の改善が認められたこと。また、ほとんどの患者で本剤投与後 15 分までの代替治療を必要とせず、当該代替治療が実施されたのは 1 例と少数であったこと

<sup>43)</sup> アナフィラキシーガイドラインにおいて、循環器症状の重症度分類にグレード 1 (軽症) は定義されていないことから、症状が消失した場合にグレード 2 の循環器症状のグレードが低下したと評価される。

<sup>44)</sup> OFC により、グレード 2 の循環器症状及び呼吸器症状が認められ、循環器症状が主症状とされた。本剤投与 30 分後の評価時点で主症状の改善が認められた。また、呼吸器症状について、本剤投与 5 分後の評価時点で 1 段階の改善が認められていたものの、本剤投与 8 分後に  $\beta_2$  刺激薬が投与され、本剤投与 15 分後の評価時点で症状が消失した。

以上に加え、本剤とエピペンの薬物動態は異なるものの、本剤はエピペンと同様の薬力学を示すこと（6.R.1 項参照）、アナフィラキシーに対するアドレナリンの有効性は公知であること等を総合的に評価すると、本剤のアナフィラキシーの補助治療剤としての有効性は期待できると判断した。

ただし、本剤を医療機関外でアナフィラキシー反応に対する補助治療として使用した際の成績は得られていないことから、製造販売後調査等において使用実態下での本剤の有効性について確認し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験である EPI JP03 試験（7.1 項参照）及び臨床薬理試験（6.2.1～6.2.6 項参照）において認められた主な有害事象は表 11、表 13、表 15、表 17、表 19、表 21 及び表 28 のとおりであり、いずれの試験においても、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、①本剤鼻腔内投与時の安全性、②体重 15 kg 以上の小児及び高齢者における本剤の安全性について、それぞれ以下のように考える。

#### ①本剤鼻腔内投与時の安全性について

本剤鼻腔内投与例における投与部位に関連した有害事象として、鼻部不快感、咽頭刺激感、鼻漏等の事象が発現したが（表 29）、いずれも非重篤な有害事象で多くの事象が軽度であり（軽度：172 件、中等度：10 件）、転帰不明の軽度の有害事象 6 件を除き回復した。鼻部不快感は、点鼻薬で一般的に認められる有害事象と考える。なお、いずれの試験でも嗅覚に対する影響は認められなかった。

以上より、本剤鼻腔内投与時の投与部位の安全性に大きな問題は認められていないと考える。

表 29 投与部位に関連した有害事象<sup>a)</sup>（安全性解析対象集団）

試験名	例数	投与部位に関連した有害事象 <sup>a)</sup>
臨床薬理試験 8 試験 <sup>b)</sup>	541 <sup>c)</sup>	鼻部不快感（59 件）、咽頭刺激感（27 件）、鼻漏（21 件）、鼻痛、くしゃみ（各 8 件）、鼻閉、鼻出血（各 7 件）、口腔咽頭痛（6 件）、鼻粘膜障害（5 件）、鼻腔内異常感覚、鼻そう痒症（各 4 件）、咽頭異常感覚、咽喉乾燥、上気道うっ血（各 3 件）、上気道咳症候群、鼻乾燥（各 2 件）、咽頭感覚鈍麻、上気道分泌増加（各 1 件）
EPI JP03	15	咳嗽 <sup>d)</sup> 、鼻粘膜障害（2 件）、咽頭感覚鈍麻、呼吸困難 <sup>d)</sup> 、口腔咽頭痛、鼻腔内感覚鈍麻、鼻痛、鼻部不快感、鼻痂皮（各 1 件）

a) MedDRA 器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」

MedDRA ver.22.0

b) 市販用製剤を使用した臨床薬理試験成績（EPI 10、EPI 13、EPI 14、EPI 15、EPI 16、EPI 17、EPI 18 及び EPI JP02 試験）について集計された

c) 各試験において、参加者は、投与期ごとにそれぞれ 1 例として集計された

d) 咳嗽及び呼吸困難（各 1 例）は、OFC による有害事象と判断された

また、その他の有害事象に関して、既承認のアドレナリン筋肉内投与製剤と比較して、臨床上問題となるような有害事象の発現は認められなかった。なお、既承認のアドレナリン筋肉内投与製剤で既知の有害事象については、本剤の添付文書の副作用の項において注意喚起を行う予定である。

#### ②体重 15 kg 以上の小児及び高齢者における本剤の安全性について

体重 15 kg 以上の小児に対する本剤の安全性について、アレルギーを有する小児患者に対して本剤が投与された EPI JP03 試験及び EPI 10 試験において認められた主な有害事象（表 21 及び表 28）は、成人

を対象とした臨床試験でも認められた事象であった。EPI JP03 試験において振戦が 20.0% (3/15 例) と他の臨床試験と比較し多く発現しているものの、アドレナリンの薬理作用により想定される有害事象であり、小児特有の有害事象ではないと考える。

小児に対しアドレナリンを筋肉内投与した際の有害事象 (J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 33-7、J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 171-5) は成人と同様であり、小児と成人でアドレナリンの安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられること、エピペンの使用成績調査 (アレルギー 2013; 62: 144-54) における幅広い年齢層の患者<sup>45)</sup>に対するエピペンの使用において重大な副作用は認められなかったことも踏まえると、小児に対する本剤の安全性に特段の懸念はないと考える。

また、高齢者に対する本剤の安全性について、65 歳以上の患者を対象とした臨床試験成績は得られていないが、上述のエピペンの使用成績調査において重大な副作用は認められていないことから、高齢患者に対する本剤鼻腔内投与においても大きな問題は生じないと考えられる。ただし、高齢患者はアドレナリンに対して感受性が高いことがあることから、既承認のアドレナリン筋肉内投与製剤と同様に、添付文書の特定の背景を有する患者において、高齢者については、患者の状態に応じて慎重に投与するよう注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における本剤投与の成績は限られていることに注意が必要であるが、提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤鼻腔内投与による投与部位に関連した有害事象の発現はみられているものの、本剤の臨床使用に当たり問題となるような安全性の懸念は認められていない。本剤は、既存のアナフィラキシー補助治療剤であるエピペンと同様に、心血管系、精神神経系の有害事象について注意を要するものの、本剤投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた適切な処置がなされることを前提とすれば、体重 15 kg 以上の小児及び高齢者に対する投与を含め、本剤の安全性は許容可能と判断する。

ただし、臨床試験における本剤の投与経験は限られており、また、現時点までに得られているアナフィラキシー症状を呈する患者を対象とした臨床試験成績は、入院下での OFC 時の投与成績のみであることから、製造販売後調査等において使用実態下での本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討、並びにアナフィラキシーに対する治療体系を踏まえると、本剤を、既承認の自己投与可能なアドレナリン筋肉内投与製剤であるエピペンと同様に、アナフィラキシー反応に対する補助治療剤の一つとして位置付けることは可能である。また、本剤の効能・効果は、申請のとおり「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)」と設定することが適切である。

<sup>45)</sup> 449 例が安全性解析対象集団とされた。最も低年齢の年齢区分の患者は 0~3 歳、最も高年齢の年齢区分の患者は 80 歳以上の患者であった。

本剤はアナフィラキシー発現時に緊急補助的治療として使用されるものであり、医療機関での治療に代わり得るものではない。アナフィラキシーに対するアドレナリンによる治療でこれまで知られているように、症状がアドレナリンに対して治療抵抗性を示すことや、適切に使用されず薬効欠如となることも想定される。そのため、本剤交付前に自らが適切に自己投与できるよう、本剤の使用方法等について患者に対して指導し、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者が理解したことを確認した上で交付すること、また、本剤使用後には必ず医療機関を受診し、適切な治療を受けるよう指導することが重要であり、添付文書の警告において、注意喚起を行う必要がある。

また、エピペンと同様に、添付文書の効能・効果に関連する注意において、以下の注意喚起を行う必要がある。

- 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、蕁麻疹、咳込み等）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、本剤の使用時期について患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に適切に指導すること
- 本剤の使用時期については、次のような目安も参考とし、使用時期を遺失しないよう注意すること
  - 初期症状が発現し、ショック症状が発現する前の時点
  - 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
- 本剤は心筋酸素需要を増加させるため、心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避けること

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、提出された資料、並びに 6.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、アナフィラキシー反応に対する補助治療剤として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に対してアドレナリンとして 1 回 1 mg を、体重 30 kg 以上の患者に対してアドレナリンとして 1 回 2 mg を鼻腔内投与したときの有効性は一定程度期待でき、安全性は許容可能と判断した。

その上で、機構は、体重 15 kg 未満の患者への本剤投与及び本剤の 2 回投与について、以下のとおり検討した。

##### ①体重 15 kg 未満の患者への本剤投与について

エピペンでは、筋肉内投与時の推奨用量である 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得ることを踏まえ、0.01 mg/kg を越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よう、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起されている（平成 17 年 2 月 4 日付け審査報告書「エピペン注射液 0.15 mg 他」参照）。

機構は、体重 15 kg 未満の患者に対する本剤の投与について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の開発に当たっては、エピペンの用法・用量を参考に、本剤の対象患者を体重 15 kg 以上の患者とした（7.R.1 項参照）。本剤の臨床試験で本剤 1.0 mg が投与された患者の体重の下限値は 16 kg（EPI JP03 試験）であり、体重 15 kg 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。また、全身性アレルギーを有する外国人小児患者を対象とした EPI 10 試験において、体重区分がより低い患者集団に同一用量を投与したときに曝露が増加したこと（表 20）等から、体重 15 kg 未満の患者に対する本剤 1 mg 投与は過量投与となる可能性がある。しかしながら、本剤が緊急時に使用される薬剤であること、エピペンの使用成績調査等<sup>46)</sup>において、体重 15 kg 未満の患者や 3 歳以下の患者に対して使用されたケースも報告されているが、それらの患者で重篤な副作用は報告されていないことを踏まえると、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、患者ごとの症状を観察した上で慎重に判断する必要はあるものの、体重 15 kg 未満の患者に対する本剤の投与を可能とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

体重 15 kg 未満の患者について、本剤の有効性及び安全性は検討されておらず、本剤 1.0 mg 投与によりアドレナリンが過量投与となるおそれがある。しかしながら、本剤は医療機関へ救急搬送されるまでの救命を目的として投与する補助治療剤であり、エピペンの投与経験も踏まえると、本剤使用後には必ず医療機関を受診し適切な治療を受けることを前提に、ショック等生命の危機に直面している緊急時には、体重 15 kg 未満の患者への本剤の投与を可能とし救命することの臨床的ベネフィットがリスクを上回ると判断した。ただし、体重 15 kg 未満の患者に対する本剤の使用に関しては、エピペンと同様に、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、通常のアドレナリン注射液の使用についても考慮する必要がある旨、及び本剤投与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旨を、添付文書の用法・用量に関連する注意において注意喚起する必要がある。

## ②本剤の 2 回投与について

アナフィラキシーガイドラインにおいて、アドレナリンの効果は短時間で消失するため、アナフィラキシー症状が治療抵抗性を示す場合は 5～15 分ごとに繰り返し投与するとされている。

機構は、実臨床において、1 回のアナフィラキシー反応に対して、本剤の 1 回目の投与で効果不十分の場合や症状が悪化した場合に、本剤の 2 回目の投与が必要となる可能性及び 2 回投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は、アナフィラキシー発症時に、医療機関を受診するまでの間に補助的に使用される治療薬であり、本剤の 2 回目投与が必要となる症例は限られると考えるが、医療機関へのアクセスが悪い等、2 回目投与が必要となる場合も想定され得る。

本剤 2 回投与時の安全性は、外国人の健康成人及び季節性アレルギー性鼻炎を有する成人患者をそれぞれ対象とした EPI 15 試験及び EPI 18 試験において検討された（6.2.1 項及び 6.2.5 項参照）。10 分間隔で本剤を 2 回投与することとされたこれらの試験において、本剤 2 回投与時の曝露量はエピペン 2 回投与時と比較して高かったものの（表 10 及び表 18 参照）、両試験で発現した有害事象はいずれも軽度で

<sup>46)</sup> エピペンの使用成績調査では、0～3 歳（10 例、体重は不明）のアナフィラキシー反応が認められた患者に対しエピペン 0.15 mg 製剤が投与されたが、当該患者において重篤な副作用は認められなかった（アレルギー 2013; 62: 144-54）。また、2 歳 7 カ月、体重 12 kg のアナフィラキシー反応が認められた患者において、エピペン 0.15 mg 製剤の投与によりアナフィラキシー反応の軽快が認められ、有害事象は認められなかった（日農医誌 2016; 65: 862-86）。

あり、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかったことから、本剤の2回投与時の安全性に大きな懸念はなく、必要と判断される場合には、本剤の2回目投与は可能と考える。

なお、EPI 15 試験では、同一鼻孔及び異なる鼻孔から本剤を2回投与した際の薬物動態及び薬力学は同様であった一方、EPI 18 試験においては、鼻炎状態において、同一鼻孔から本剤を2回投与した際の曝露量は異なる鼻孔から本剤を2回投与した際の曝露量と比較して高く、同一鼻孔からの投与時により高い薬力学反応が得られた（表 18、図 11 及び図 12）。そのため、本剤2回投与時には、同一鼻孔への投与の方がより高い曝露量及び薬力学反応が得られる可能性があると考えられるが、異なる鼻孔から投与した場合でも Adrenalin 0.3 mg と同程度又はそれ以上の曝露量及び薬力学反応が得られるため、本剤2回目投与を行う鼻孔について特段の推奨を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の2回投与について、これまでに実施された臨床試験においては、1回のアナフィラキシー反応に対して本剤を2回投与した成績は得られていない。しかしながら、外国人の健康成人及び季節性アレルギー性鼻炎を有する成人患者を対象に、10分間隔で本剤が2回鼻腔内投与された EPI 15 試験及び EPI 18 試験等において、特段の安全性上の懸念が認められていないことを踏まえると、本剤2回投与時の安全性は許容可能と考える。その上で、本剤は緊急時に使用される薬剤であり、アナフィラキシーに対する初期治療の重要性を考慮すると、必要時に本剤の2回目の投与を行うことは可能と判断した。ただし、本剤の追加投与が必要となると想定される患者に対しては、医師が本剤処方時に、追加投与を行うべき状況、症状等について指導することが重要であり、その旨を添付文書の用法・用量に関連する注意において注意喚起する必要がある。

体重 15 kg 未満の患者に対する本剤投与及び本剤の2回投与を含む用法・用量及び用法・用量に関連する注意の設定に関する以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 自己投与について

申請者は、本剤自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

日本人患者を対象とした EPI JP03 試験では、治験薬の投与は医師により行われたため、日本人の患者又は保護者等が本剤を投与した成績はこれまでに得られていない。しかしながら、以下の点を踏まえると、本邦において患者又は保護者等が本剤を適切に投与することは可能と考える。

- 本剤は投与が容易になるようデザインされた点鼻製剤であること
- 本剤で使用している噴霧器は米国において承認されている他の薬剤において既に使用されていること
- 本剤では練習用見本を用意しており、本剤使用に先立ち、医師から十分な説明を行った上で、患者及び保護者等がトレーニングを行うことで、医療機関外であっても本剤を適切に投与可能と考えること

なお、I型アレルギーを有する外国人成人患者を対象とした第I相試験であるEPI 17試験<sup>47)</sup>では、練習用見本を用いたトレーニング実施後に自己投与による本剤投与が行われたが、重大な投与過誤は認められなかった<sup>48)</sup>。

機構は、以下のように考える。

本剤の開発に当たり、臨床使用で想定される状況において、日本人の患者又は保護者等がアナフィラキシー反応発現時に本剤を投与した成績は得られていない。しかしながら、本剤は投与が比較的容易な点鼻製剤であることを踏まえると、本剤の交付に当たり患者及び保護者等に対して適切なトレーニングを実施し、医師により本剤を適切に投与することが可能と判断された患者が本剤を使用すること、及び患者向け資材等による情報提供を含めた安全対策が適切に実施されることを前提に、本剤の自己投与は可能と判断した。ただし、製造販売後調査等において、日本人患者又は保護者等による本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.7 適正使用体制について

申請者は、本剤の適正使用体制について、以下のように説明している。

本剤が適切に投与されなかった場合に、有効性の欠如、過量投与等が生じる可能性があることから、適正使用推進のための社内体制を適切に構築し、関連学会（一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会及び一般社団法人日本救急医学会）とも協議した上で、以下のとおり、エピペンと同等の安全対策を実施することを計画している。

#### ①医師、医療機関等に対して講じる方策

医療従事者に対しては、添付文書に加えて、申請者が実施する本剤の適正使用推進策の全体像、本剤の適切な使用方法、患者及び保護者等に指導すべき内容等を記載した医療従事者向け資材（適正使用ガイド）等も用いて、本剤の適正使用に係る注意喚起及び情報提供を適切に行う。

本剤の処方希望する医師に対しては、本剤の適正使用に係る処方医師登録用の動画視聴を必須とし、確認試験に合格した場合にのみ、医師登録を行うこととする。

また、流通管理として、申請者との連携の下、医薬品卸売販売業者は、医療機関及び薬局からの発注に対し、処方医師が登録医師であることを確認できた場合にのみ、本剤を納入することとする。

#### ②患者に対して講じる方策

登録医師は、本剤の処方に当たり、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、インフォームドコンセントを実施し、以下の説明及び指導を行う。

<sup>47)</sup> I型アレルギーを有する外国人成人患者を対象とした無作為化非盲検2処置2期クロスオーバー試験であり、自己投与に係るトレーニングを実施した患者自身が本剤2.0 mgを単回鼻腔内投与、又は医療従事者がAdrenalin 0.3 mgを単回筋肉内投与することとされた。その結果、患者自身による本剤2.0 mg投与により、医療従事者によるAdrenalin 0.3 mg投与時と同程度以上の薬力学作用（ $\Delta$ SBP E<sub>max</sub>及び $\Delta$ PR E<sub>max</sub>）が認められた。

<sup>48)</sup> 自己投与の映像記録から、本剤を自己投与した患者42例のうち一部の患者において、噴霧器のノズルの挿入量（先端のみ：1例、約半分：8例、判定不能：2例）及びノズルの角度（まっすぐでない：8例、判定不能：2例）が適切ではない事例が確認された。また、10例において、本剤投与後に鼻汁が確認された。

- 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者が疾患を適切に理解し、本剤を正しく使用できるよう、患者向け資材及び練習用見本を用いて、本剤の使用方法や使用タイミング、本剤使用時に発現する可能性のある副作用等について説明する。また、本剤を適切に使用できるよう、練習用見本を用いて日頃からトレーニングを行うよう指導する。
- 緊急時に速やかに対応可能となるよう、本剤に同梱された連絡先カードに処方医及び緊急連絡先を記載し、本剤とともに携帯するよう指導する。
- 本剤はアナフィラキシー反応に対する補助治療剤であることから、本剤使用后、患者は必ず医療機関を受診するよう指導する。また、本剤使用後の投与状況を医療従事者が確認できるよう、使用済みの製剤を医療従事者に提示するよう指導する。
- 患者及び保護者等に対し、製剤の使用期限前の通知を行うサービスに登録を行うよう指導する。また、使用期限切れの製剤は処方医療機関に持参し、使用期限前に新たな製剤の処方を受けるよう指導する。

なお、②で言及したインフォームドコンセントの実施及び練習用見本を用いたトレーニングに係る指導については添付文書の警告において、本剤使用後の使用済み製剤の医療従事者への提示に係る指導については添付文書の重要な基本的注意の項において、それぞれ注意喚起を行う。

また、医療従事者向け資材、患者向け資材等は、Web サイトにも掲載し情報提供を行う予定である。

機構は、本剤は医療機関外で患者又は保護者等が投与する薬剤であり、本剤の適正使用の徹底は極めて重要と考える。申請者が提案する本剤の適正使用に係る方策は、既承認のエピペンで実施されている方策と概ね同様であり大きな問題はないと考えるが、適正使用推進策の適切性に関しては、更なる安全対策の必要性を含め、専門協議で議論したい。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、アナフィラキシー反応を有する患者における医療機関外での本剤使用時の使用実態、安全性及び有効性に関する情報を収集するための一般使用成績調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、提出された臨床試験成績からは本剤が適切に投与された場合の安全性は許容可能と考えるが、アナフィラキシー反応を起こした患者に対して本剤を医療機関外で使用した成績は得られていないこと等から、製造販売後調査等において使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について引き続き検討し、得られた情報を速やかに医療現場に提供することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、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としての本品目の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は、アナフィラキシー反応に対する補助治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量、適正使用体制、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 10. その他

臨床試験における有効性評価項目等の定義は以下のとおりである。

項目	定義
TNSS	患者が4症状（鼻閉、鼻汁、鼻のそう痒及びくしゃみの4症状）をそれぞれ0（なし）から3（重度）の尺度で評価したスコアの合計値
鼻閉スコア	患者が鼻閉症状を0（なし）から3（重症）の尺度で評価したスコア
主症状	アナフィラキシーガイドラインに基づくグレード2以上の消化器症状、呼吸器症状又は循環器症状のうち、最もグレードが高い症状。なお、複数の器官に同じグレードの症状が認められた場合は、循環器症状、呼吸器症状、消化器症状の優先順で主症状として選択することとされた。
改善	アナフィラキシーガイドラインに基づく各器官の症状のグレードが投与前と比較して1段階以上低下
主症状が改善した患者の割合	アナフィラキシーガイドラインに基づく主症状のグレードが投与前と比較して1段階以上低下した患者の割合

以上

## 審査報告 (2)

令和7年8月8日

### 申請品目

[販売名]                   ネフイー点鼻液 1 mg、同点鼻液 2 mg  
[一般名]                   アドレナリン  
[申請者]                   アルフレッサ ファーマ株式会社  
[申請年月日]               令和6年11月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び自己投与について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び自己投与に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見等が出された。

- 体重 15 kg 未満の患者に対して、救命を最優先とし、本剤投与の必要性を患者ごとの症状を観察した上で慎重に判断するとの注意喚起は適切と考えるが、低年齢、低体重の患者に対する本剤の使用はより慎重に判断すべきである。
- 医療機関へのアクセスが悪い患者等では本剤 2 回投与が必要となる場合があり得るが、2 回投与が必要な患者においてより高い曝露が得られるよう、2 回投与時には同一の鼻孔から本剤を鼻腔内に投与することが適切と考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤の用法・用量は、「通常、体重 30 kg 未満の患者には、アドレナリンとして 1 回 1 mg を、体重 30 kg 以上の患者には、アドレナリンとして 1 回 2 mg を鼻腔内に投与する。」と設定し、添付文書の用法・用量に関連する注意として、体重 15 kg 未満の患者に対する本剤投与及び本剤の 2 回投与について注意喚起を行うことが適切と判断した。

また、本剤の 2 回目投与を行う鼻孔について、申請者は特段の推奨を行う必要はないと考える旨を説明しているものの(審査報告(1) 7.R.5 項参照)、以下の点を踏まえ、機構は、本剤の 2 回目投与時には同一鼻孔から本剤を投与することが望ましく、添付文書の用法・用量に関連する注意においてその旨を注意喚起することが適切と判断した。

- これまでの臨床試験成績から、同一鼻孔に繰り返し投与したときにより高い本薬の曝露量が期待できると考えられること。

- 本剤は DDM による鼻粘膜の変化により本剤投与後数日間は鼻腔内投与製剤の全身吸収が増加する可能性がある。同時期に他の鼻腔内投与製剤を使用する場合はその薬物動態に影響を及ぼす可能性があることから、本剤の投与は片側の鼻孔にとどめておくことが望ましいと考えられること。

以上の議論、検討等を踏まえ、本剤の添付文書の用法・用量に関連する注意において以下の旨等注意喚起することが適切と判断した。

- 原則として 1 mg 製剤は体重 15 kg 以上の患者に対して使用すること。体重 15 kg 未満の患者への本剤 1 mg 製剤の投与に際しては、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、通常のアドレナリン注射液の使用についても考慮する必要があること。体重 15 kg 未満の患者に本剤 1 mg 製剤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。
- 2 回目投与時は 1 回目と同一鼻孔に投与することが望ましいこと。また、本剤の追加投与が想定される患者に対しては、本剤を交付する際に、追加投与を行うべき状況、症状等について指導すること。

機構は、上述のとおり用法・用量及び添付文書の用法・用量に関連する注意を設定するとともに、低年齢、低体重の患者への本剤投与を含め、体重 15 kg 未満の患者への本剤投与及び本剤の 2 回投与に当たり注意すべき事項について、医療従事者向け及び患者向け資材において適切に情報提供するよう申請者に指示した。

申請者は、これらの指示に適切に対応する旨を回答した。

## 1.2 適正使用体制、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の適正使用体制及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見等が出された。

- 本剤の使用に当たっては、適正使用体制を適切に構築し、適正使用の推進を行うことが非常に重要である。
- 実施予定の一般使用成績調査に関して、適切な情報提供体制を構築した上で、得られた調査結果を速やかに医療現場に提供することが重要である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 31 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後調査等の実施を申請者に指示した。

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>肺水腫</li> <li>呼吸困難</li> <li>心停止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤使用時における誤使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関外投与での安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での有効性</li> </ul>		

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・使用者向け資材（ネフィーガイドブック）の作成、配布</li> <li>・医療従事者向け資材（ネフィー点鼻液適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>・適正使用管理体制の構築</li> </ul>

申請者は、表 32 のとおり、一般使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 32 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	連続調査方式
対象患者	アナフィラキシーを発現し、本剤を使用した患者
観察期間	本剤使用日の翌日まで
予定症例数	100 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性検討事項：肺水腫、呼吸困難、心停止、薬剤使用時における誤使用、医療機関外投与での安全性</li> <li>・有効性検討事項：使用実態下での有効性</li> <li>・患者背景（年齢、体重、アドレナリン製剤の使用歴等）</li> <li>・本剤の投与状況（アナフィラキシーの原因となったアレルゲン、アナフィラキシーの重症度、投与時の鼻閉・鼻汁の有無、本剤使用後のその他の処置の有無等）</li> <li>・誤使用、不具合情報</li> <li>・有害事象</li> <li>・有効性</li> </ul>

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに提供する必要があると考える。

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は 6 年と判断する。

[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）

（申請時から変更なし）

[用法・用量]

通常、体重 ~~15 kg~~ 以上 30 kg 未満の患者には、アドレナリンとして 1回 1 mg を、体重 30 kg 以上の患者には、アドレナリンとして 1回 2 mg を鼻腔内に投与する。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
Adrenalin	Adrenalin®	—
AUC <sub>0-x min</sub>	Area under the concentration-time curve from time zero to x minutes	投与後ゼロ時間から x 分後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	投与後ゼロ時間から最終観測時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Auvi-Q	AUVI-Q®	—
bpm	Beats per minute	1 分間の拍数
CERI	Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan	化学物質評価研究機構
CI	Confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
ΔDBP	Change from baseline DBP	DBP のベースラインからの変化量
DDM	Dodecyl maltoside	ドデシルマルトシド
E <sub>max</sub>	Maximum observed effect	観察された最大効果
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD <sub>50</sub>	Lethal dose 50	50% 致死量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
NZW	New Zealand White	—
OFC	Oral food challenge	食物経口負荷試験
PR	Pulse rate	脈拍数
ΔPR	Change from baseline PR	PR のベースラインからの変化量
RH	Relative humidity	相対湿度
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
ΔSBP	Change from baseline SBP	SBP のベースラインからの変化量
SD	Sprague Dawley	—
Symjepi	SYMJEPI™	—
t <sub>E<sub>max</sub></sub>	Time of maximum observed effect	最大効果到達時間
t <sub>max</sub>	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNSS	Total nasal symptom score	総合鼻症状スコア
Tween 80	—	ポリソルベート 80
UHPLC	Ultra high performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
アナフィラキシーガイドライン	—	アナフィラキシーガイドライン 2022 一般社団法人日本アレルギー学会 Anaphylaxis 対策委員会 編

エピペン	—	エピペン注射液0.15 mg、同注射液0.3 mg
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
食物経口負荷試験の手引き 2020	—	食物経口負荷試験の手引き 2020 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 免疫・アレルギー疾患政策研究事業 食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立
日局	—	日本薬局方
本剤	—	ネフイー点鼻液 1 mg、同点鼻液 2 mg
本薬	—	アドレナリン