ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg
（アドレナリン）
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアルフレッサファーマ株式会社にあります. また本資料を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

アルフレッサ ファーマ株式会社

ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg

（アドレナリン）

第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アルフレッサ ファーマ株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.3　申請効能又は効果、用法及び用量 9

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ARS-1（以下、本剤）は、アドレナリンを有効成分とする鼻腔内投与液剤である。鼻腔内投与された薬剤のバイオアベイラビリティを向上させる吸収促進剤であるドデシルマルトシド（DDM）を含有する新規のアドレナリン製剤であり、アドレナリンとして 1 mg 又は 2 mg を投与可能な容量でユニットドーズ噴霧器（UDS）に充填した製剤である。

アドレナリンは、交感神経刺激性カテコールアミン（図 1.5-1）であり、α 及び β アドレナリン受容体刺激性を有する。生体内では副腎髄質より分泌されるホルモンであり、医薬品としては、本邦ではアドレナリン注射液自己注射キット製剤が「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）」、またアドレナリン注射液が「気管支喘息及び百日咳に基づく気管支痙攣の緩解、各種疾患も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、局所麻酔薬の作用延長、手術時の局所出血の予防と治療、心停止の補助治療、虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止」の効能又は効果で販売されている。他方、海外において、現時点までにフランス、カナダ、英国、ドイツ、米国、オーストラリアなど 30 か国以上で、同様の効能又は効果で承認されている。

アナフィラキシーは、生命を脅かす全身性アレルギー反応の最も重症な状態のひとつであり、多くの場合予想外に発生する。また、臨床診断及び治療の遅れによって、気道閉塞又は循環虚脱が発現し死亡する場合もある。その対応のため、世界アレルギー機構（WAO）や日本におけるアナフィラキシーガイドラインでは、入院及び死亡を減少させる唯一の医薬品として、アドレナリンの筋肉内投与をアナフィラキシーにおける第 1 選択としている。

アナフィラキシーに至る前又は病院到着前の重度のアレルギー反応が起こった際にアドレナリンを筋肉内投与することにより、病院到着後にアドレナリン投与が開始された症例より入院の可能性が著しく低下する。アドレナリンをより早く投与することで、全身性アレルギー反応がアナフィラキシーに発展する可能性が低くなる、あるいは少なくとも重症度が低くなることが実証されている。

本邦においてはアドレナリン注射液自己注射キット製剤（オートインジェクター）として、2003 年 8 月にエピペン®注射液 0.3 mg が、2005 年 3 月にエピペン®注射液 0.15 mg が、アナフィラキシーに対する補助治療を目的に承認されている。

現在までに重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に使用されたアドレナリンの投与経路には、点滴静脈内投与、急速静脈内投与、筋肉内投与及び皮下投与などが報告されている。これらの投与経路に関して公表されている PK データは承認申請時のデータも含めて限られているが、広範な臨床経験から重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療を適応として承認されている全ての投与経路が安全かつ有効に使用できることが裏付けられている。

エピペン®注射液は承認後の安全性プロファイルが許容可能であり、アナフィラキシーの管理に有効であるが、オートインジェクターは利便性に乏しく、煩雑であり、重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。患者がオートインジェクターを持ち運びしにくいことは、必要時に必ずしもオートインジェクターを使用することができないとして、医療従事者から懸念が報告されている。さらに、痛み、針への恐怖、費用、公共の場でデバイスを使用することへの躊躇によるオー

トインジェクター使用への不安は、時として重大な治療開始の遅れにつながる。治療の遅れは、重症化や死亡率上昇をもたらすことが知られており、アドレナリンオートインジェクターを使用することへの躊躇は、転帰不良につながる。小児患者における注射コンプライアンスの欠如は、治療失敗の潜在的に重要な原因であり、代替の投与方法の必要性を示している。

一方、本剤は鼻腔内投与液剤であり、患者及びその介護者にとって利便性が高く、容認されやすい投与経路であると予測される。

そこで、申請者は、米国 ARS Pharmaceuticals, Inc.（ARS 社）が開発した本剤 1 mg 及び 2 mg について、「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（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）」を目的とした本邦における開発を行うこととした。

本剤を開発した根拠の詳細は、2.5.4 に示す。

なお、本剤 2 mg は、2024 年 8 月に米国及び欧州連合（EU）において、本剤 1 mg は、2025 年 3 月に米国においてアナフィラキシーを含む I 型アレルギーの緊急治療薬として承認されている。

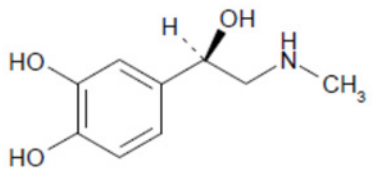
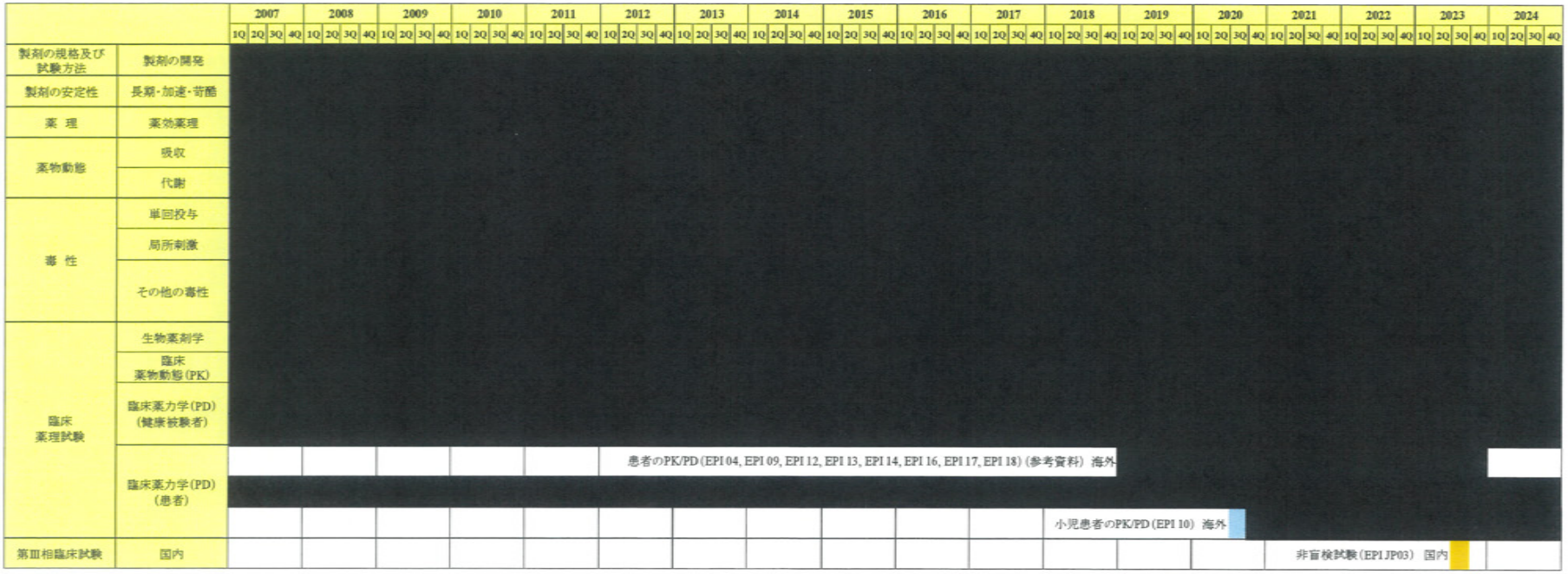


図 1.5-1　アドレナリンの構造式

1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。



横線の意味

各種試験については，原則，開始日から報告日までの期間で示す．また，公表論文については，最も早い公表日から最新の公表日までの期間で示す．

：海外で実施された試験

：国内で実施された試験

図 1.5-2　開発の経緯図

1.5.2.1　品質に関する試験

本剤の規格及び試験方法は、ARS 社が実施した実測値、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーション結果から、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認し、国内試験実施前に技術移転試験を計画している。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は ICH Q1A（R2）「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）及び ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光ガイドラインの改定について」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に従って実施した。

試験結果の概略は 2.3.P に示す。

本剤は 0.1 mL あたりアドレナリンを 1 mg 又は 2 mg 含有する無色澄明な液であり、経鼻投与用スプレーポンプを装着した UDS として提供される。

1.5.2.2　非臨床試験

本剤を用いた薬理試験として、アナフィラキシー反応に対する効力を裏付ける試験を行った。副次的薬理試験及び安全性薬理試験については、アドレナリンの使用経験や文献により既に確立された情報が得られていることから実施しなかった。本剤を用いた薬物動態試験として、バイオアベイラビリティ試験、^{14}C 製剤を用いた薬物動態試験、シトクロム P450 代謝試験及びアナフィラキシー症状の有無による薬物動態への影響を評価する試験を実施した。分布試験及び排泄試験については、アドレナリンの使用経験や文献により既に確立された情報が得られていることから実施しなかった。本剤を用いた毒性試験として、単回投与毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性については、アドレナリンで既に確立された情報が得られていることから試験は実施せず、文献により評価した。

なお、DDM の薬物動態及び毒性についても評価した。

1.5.2.2.1　薬理試験

1) 薬効を裏付ける試験

心血管への影響を評価するため、覚醒下及び麻酔下のビーグル犬を用いて無作為化された投与デザインの非 GLP 下の試験を 20■年■月～20■年■月に実施した（試験番号 2021-4052）。

心血管への影響を評価するため、麻酔下のビーグル犬を用いて無作為化された投与デザインの GLP 下の試験を 20■年■月～20■年■月に実施した（試験番号 1021-4072）。

試験結果の概略を 2.6.2 に示す。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

1) 吸収

雄性 Sprague Dawley ラットを使用して、DDM 含有又は非含有の 3 種類の ARS-1（鼻腔内アドレナリン投与）製剤を鼻腔内投与したときの薬物動態プロファイルを比較する GLP 非適用薬物動態試験を 20■年■月～20■年■月に実施した（試験番号 WIL-285501）。

雄性 Sprague Dawley ラットを使用して、DDM 含有又は非含有の 3 種類の ARS-1（鼻腔内アド

レナリン投与）製剤（水性製剤 2 種、非水性製剤 1 種）を鼻腔内投与したときの薬物動態プロファイルを比較する GLP 非適用薬物動態試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した（試験番号 WIL-285503）。

Sprague Dawley ラットに 11 種類の異なる ^{14}C-アドレナリン製剤を単回鼻腔内投与したときの血漿中放射能標識アドレナリン濃度推移を検討する GLP 非適用薬物動態試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した（試験番号 2555-003）。

雄性ビーグル犬に DDM 含有又は非含有の 3 種類の異なる ARS-1（鼻腔内アドレナリン投与）製剤を鼻腔内投与したときの薬物動態プロファイルを比較する GLP 非適用薬物動態試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した（試験番号 WIL-285502）。

上記試験結果の概略を 2.6.4 に示す。

2) 代謝

鼻粘膜に豊富に存在することが知られている 3 種類のシトクロム P450 アイソフォーム（CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4）を使用する GLP 非適用試験を実施した（20[redacted]年[redacted]月報告）（試験番号 CYP0986-R23）。

試験結果の概略を 2.6.4 に示す。

1.5.2.2.3　毒性試験

1) 単回投与毒性試験

ラットに ARS-1 を鼻腔内投与したときの毒性及びトキシコキネティクス（TK）を評価する目的で単回投与毒性試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した（試験番号 2555-002）。

試験結果の概略を 2.6.6 に示す。

2) 局所刺激性試験

ラットに ARS-1 を鼻腔内投与したときの刺激性を評価する単回投与局所刺激性試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した（試験番号 2555-002）。

ウサギに ARS-1 を点眼投与したときの刺激性を評価する試験を実施した（試験番号 2555-004）。

上記試験結果の概略を 2.6.6 に示す。

3) その他の試験

(1) 添加物

DDM の毒性プロファイルを明らかにするための非臨床試験として以下を実施した。

- 12 週間までの反復投与毒性試験（ラット、イヌ）
- 遺伝毒性試験（*in vitro* 及び *in vivo*）
- がん原性試験（ラット）
- 胚・胎児発生毒性試験（ラット）
- 局所刺激性試験（モルモット、ウサギ、イヌ）

上記試験結果の概略を 2.6.6 に示す。

1.5.2.3　臨床試験

アナフィラキシー反応に対する補助療法での本剤の国内開発に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談を行い、臨床開発計画について見解が示された。治験相談の詳細及びその後の試験計画の変更について2.5項に示す。

これを踏まえ、日本人を対象とした2つの臨床試験を評価資料として実施し、海外で実施された臨床試験のうち2試験を評価資料とした。

海外で実施されたその他の臨床試験は参考資料とした。

1.5.2.3.1　日本人健康成人を対象とした第I相臨床試験

日本人健康成人を対象に第I相臨床試験（EPI JP02試験）を20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した。

試験結果の概略を2.7.6に示す。

1.5.2.3.2　日本人患者を対象とした第III相臨床試験

食物アレルギーを有する患者を対象に第III相臨床試験（非盲検、EPI JP03試験）を2023年7月～2023年8月に実施した。

試験結果の概略を2.7.6に示す。

1.5.2.3.3　外国人健康成人を対象とした第I相臨床試験

外国人健康成人を対象に第I相臨床試験（EPI 15試験）を2021年7月～2021年9月に実施した。

試験結果の概略を2.7.6に示す。

1.5.2.3.4　外国人小児患者を対象とした第I相臨床試験

I型アレルギーを有する小児患者を対象に第I相臨床試験（EPI 10試験）を2020年7月～202[redacted]年[redacted]月に実施した。

試験結果の概略を2.7.6に示す。

1.5.3　申請効能又は効果、用法及び用量

評価資料とした 4 つの臨床試験（EPI JP02 試験、EPI JP03 試験、EPI 15 試験、EPI 10 試験）の結果を踏まえ、以下の内容でネフィー点鼻液 1 mg、同点鼻液 2 mg の製造販売承認申請を行うこととした。

効能又は効果（案）

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又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（案）

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。

ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg

（アドレナリン）

第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

アドレナリン点鼻液は、米国及び欧州連合（EU）で、アナフィラキシーに関連する効能・効果で承認されている（2025 年 5 月現在）。

米国及び EU におけるアドレナリン点鼻液の承認状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国及び EU の添付文書の翻訳と原文を添付する。

表 1.6-1　米国及び EU における承認状況

<table>
<tr><th>国名</th><th>米国</th><th>EU</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>NEFFY® (epinephrine nasal spray)</td><td>EURneffy 2 mg nasal spray,
solution in single-dose container</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2 mg：2024 年 8 月 9 日
1 mg：2025 年 3 月 5 日</td><td>2024 年 8 月 22 日</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>点鼻スプレー</td><td>点鼻スプレー、溶液</td></tr>
<tr><td>含量</td><td>1 mg、2 mg</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>NEFFY は、成人及び 4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者におけるアナフィラキシーを含む I 型アレルギー反応の緊急治療に適応される。</td><td>EURneffy は、昆虫の刺傷又は咬傷、食品、医薬品、並びにその他のアレルゲンによるアレルギー反応（アナフィラキシー）のほか、特発性又は運動誘発性のアナフィラキシーの緊急治療に適応される。治療は体重 30 kg 以上の成人及び小児に適応される。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>推奨用量
4 歳以上で体重 15 kg 以上の患者に対する推奨用量は、体重に基づいて判断するものとし、用量を表 1 に示す。鼻腔内に投与する。

表 1　患者の体重に基づく NEFFY の推奨用量
<table><tr><th>患者の体重</th><th>用量</th></tr><tr><td>30 kg 以上</td><td>NEFFY 2 mg を 1 回噴霧</td></tr><tr><td>15 kg 以上 30 kg 未満</td><td>NEFFY 1 mg を 1 回噴霧</td></tr></table>
初回治療後に臨床的改善が見られない場合、又は症状が悪化した場合は、初回投与から 5 分後以降に、2 つめの点鼻スプレーを用いて同じ鼻孔に NEFFY の 2 回目の投与を行うことができる。
● アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合など、どのような時に緊急医療支援を求めるべきかを患者に助言すること。
● 患者には NEFFY 点鼻スプレーを 2 つ処方し、常時すぐに使用できるようにしておくよう推奨する。</td><td><u>用量</u>
本剤は、重度の I 型アレルギー反応の最初の徴候が現われたときに投与すること。
推奨される初回用量はアドレナリン 2 mg の単回鼻腔内投与である。
アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合には、直ちに緊急医療支援を求めるよう患者に助言する必要がある。
約 10 分経過しても臨床的改善が見られない場合、もしくは初回治療後に症状が悪化又は再発した場合は、緊急医療援助とともに同じ鼻孔に 2 回目の投与を行うこと。医療従事者から追加投与の指示がない限り、最大 4 mg（2 回）まで投与することができる。アレルギーの緊急事態に対処するため、患者は常に点鼻スプレーを 2 つ携行するよう推奨する。

<u>用法</u>
鼻腔内投与専用。
本剤は、すぐに使用できる単回投与容器入りの点鼻スプレー溶液である。作動させると全用量が噴霧される。点鼻スプレーをプライミングせず、眼又は口内に噴霧しないこと。
本剤は単回使用専用であり、1 回分の用量しか噴霧できないため、使用後は直ちに廃棄し、交換しなければならない。</td></tr>
</table>

重要な処方情報
この重要な処方情報には、NEFFY®を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではありません。NEFFY®に関する完全な処方情報を参照のこと。

NEFFY®（エピネフリン点鼻スプレー）
米国における初回承認年：1939

---------- 最新の主な変更----------

効能・効果（1 項）	2025 年 3 月
用法・用量（2.1 項）	2025 年 3 月

---------- 効能・効果 ----------

NEFFY は、成人及び 4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者におけるアナフィラキシーを含むⅠ型アレルギー反応の緊急治療に適応される α 及び β アドレナリン受容体作動薬である。（1 項）

----------用法・用量 ----------

4 歳以上で体重 15 kg 以上の患者に対する推奨用量は体重に基づいて判断する。NEFFY は鼻腔内に投与する。（2.1 項）

推奨用量

患者の体重	用量
30 kg 以上	NEFFY 2 mg を 1 回噴霧
15 kg 以上 30 kg 未満	NEFFY 1 mg を 1 回噴霧

初回治療後に臨床的改善が見られない場合、又は症状が悪化した場合は、初回投与から 5 分後以降に、新しい点鼻スプレーを用いて同じ鼻孔に NEFFY の 2 回目の投与を行う。（2.1 項）

- アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合など、どのような時に緊急医療支援を求めるべきかを患者に助言すること。（2.1 項）
- 患者には NEFFY 点鼻スプレーを 2 つ処方し、常時すぐに使用できるようにしておくよう推奨する。
- 投与に関する指示事項は完全な処方情報を参照のこと。（2.2 項）

----------剤形・含量 ----------

点鼻スプレー：

- 1 回の噴霧あたり 1 mg/0.1 mL のエピネフリンを含有（3 項）
- 1 回の噴霧あたり 2 mg/0.1 mL のエピネフリンを含有（3 項）

----------禁忌 ----------

なし（ 4 項）

---------- 警告及び使用上の注意 ----------

- NEFFY の吸収は、鼻の構造的及び解剖学的基礎疾患によって影響を受ける場合がある。（5.1 項）
- 心臓疾患のある患者には慎重に投与すること。狭心症を悪化させたり、心室性不整脈を引き起こす可能性がある。（5.2 項）
- 特定の併存疾患を悪化させる可能性がある。（5.2 項）
- 本製品中に含まれる亜硫酸塩は使用を妨げるものではない。（5.3 項）

---------- 副作用 ----------

- 成人（発現率≧2%）：鼻部不快感、頭痛、鼻漏、浮動性めまい、悪心、嘔吐、咽頭刺激感。（6 項）
- 4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者（発現率≧10%）：鼻部不快感、鼻閉、錯感覚、鼻漏、くしゃみ、上気道うっ血、鼻出血、鼻痛、鼻乾燥、咽頭乾燥、疲労、びくびく感。（6 項）

副作用の疑いのある事象を報告する場合、ARS Pharmaceuticals Operations Inc.（1-877-MY-NEFFY（877-696-3339））もしくは FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡のこと。

---------- 薬物相互作用 ----------

- NEFFY は投与後最大で 2 週間鼻粘膜を変容させ、NEFFY を含む鼻腔用製品の全身吸収を増加させる可能性がある。（7.1 項）
- 強心配糖体や利尿剤、抗不整脈剤：不整脈の発現に注意すること。（7.2 項）
- 三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、レボチロキシンナトリウム、特定の抗ヒスタミン薬、及びカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬は、エピネフリンの作用を増強させる可能性がある。（7.3 項）
- β アドレナリン遮断薬はエピネフリンの心臓刺激作用及び気管支拡張作用に拮抗する。（7.4 項）
- α アドレナリン遮断薬はエピネフリンの血管収縮作用及び昇圧作用に拮抗する。（7.4 項）
- 麦角アルカロイド類はエピネフリンの昇圧作用を逆転させる可能性がある。（7.4 項）

---------- 特別な患者集団での使用 ----------

高齢の患者は副作用を発現するリスクが高い可能性がある。（8.5 項）

患者相談情報及び FDA 承認済みの患者向け添付文書は 17 項を参照のこと。

改訂：2025 年 3 月

完全な処方情報目次*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Potential Altered Absorption of Neffy in Patients with Underlying Structural or Anatomical Nasal Conditions
5.2 Risks Associated with Use of Epinephrine in Certain Coexisting Conditions
5.3 Allergic Reactions Associated with Sulfite
6 ADVERSE REACTIONS
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Potential Increased Exposure of Nasal Spray Drugs
7.2 Drugs Increasing Risk of Cardiac Arrhythmias
7.3 Drugs Potentiating Effects of Epinephrine
7.4 Drugs Antagonizing Effects of Epinephrine
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* 完全な処方情報から削除した項目及び小項目は示していない。

完全な処方情報

1　効能・効果

NEFFY は、成人及び 4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者におけるアナフィラキシーを含む I 型アレルギー反応の緊急治療に適応される。

2　用法・用量

2.1 推奨用量

4 歳以上で体重 15 kg 以上の患者 NEFFY の推奨用量は体重に基づいて判断するものとし、用量を表 1 に示す。鼻腔内に投与する*[用法・用量（2.2 項）を参照のこと]*。

表 1：患者の体重に基づく NEFFY の推奨用量

患者の体重	用量
30 kg 以上	NEFFY 2 mg を 1 回噴霧
15 kg 以上 30 kg 未満	NEFFY 1 mg を 1 回噴霧

初回治療後に臨床的改善が見られない場合、又は症状が悪化した場合は、初回投与から 5 分後以降に、2 つめの点鼻スプレーを用いて同じ鼻孔に NEFFY の 2 回目の投与を行うことができる。

- アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合など、どのような時に緊急医療支援を求めるべきかを患者に助言すること。
- 患者には NEFFY 点鼻スプレーを 2 つ処方し、常時すぐに使用できるようにしておくよう推奨する。

2.2 投与に関する指示事項

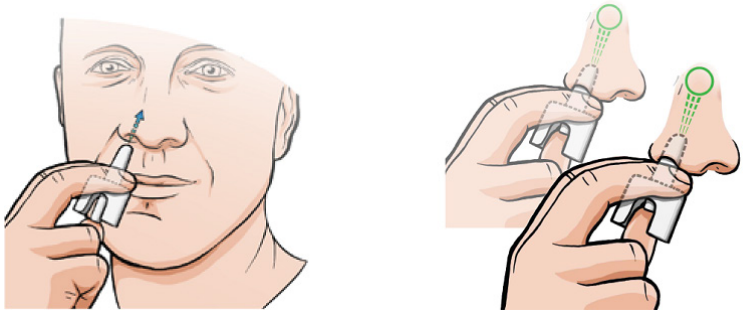
- NEFFY は鼻専用である。
- 個々の NEFFY 点鼻スプレーは単回用であり、作動時に全用量が送達される。
- NEFFY を空噴霧したり、複数回の使用を目的に再使用してはならない。
- NEFFY を投与する際は、指が鼻に触れるまで、点鼻スプレーのノズルを片方の鼻孔に完全に挿入する（図 1 を参照）。
- 点鼻スプレーは鼻の中にまっすぐに保持する。薬液が失われる場合があるため、内側の鼻中隔や鼻腔の外側壁の方に向けないこと。
- プランジャーをしっかり押して作動させる。
- 投与中や投与後は鼻をすすらないこと。
- NEFFY の 2 回目の投与が必要な場合には、最初の投与から 5 分後以降に、同じ鼻孔に新しい点鼻スプレーを投与する（図 1 を参照）。
- エピネフリンを 3 回以上連続して投与する場合は、医師の直接の監督下で行わな

ければならない。

- 詳細な投与方法については、患者及び介護者に*使用説明書*を参照させること。

図 1：NEFFY の投与

初回投与　　**同じ鼻孔への 2 回目の投与**



NEFFY が凍結した状態の時に緊急に必要になった場合は、解凍を待たず、直ちに救急医療措置を求めること*[包装／貯法及び取扱い上の注意（16 項）を参照]*。

3　剤形・含量

点鼻スプレー：

- 単回用量の点鼻スプレーにおける 1 回の噴霧中に 1 mg/0.1 mL のエピネフリンを含有
- 単回用量の点鼻スプレーにおける 1 回の噴霧中に 2 mg/0.1 mL のエピネフリンを含有

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1 鼻の構造的又は解剖学的基礎疾患によって患者における NEFFY の吸収が変化する潜在的可能性

NEFFY の臨床薬理試験にはアレルギー性鼻炎の既往のある被験者は組み入れられたが、鼻の構造的及び解剖学的基礎疾患（例えば鼻茸や鼻骨折又は鼻損傷の既往、鼻の手術歴など）を有する被験者は含まれなかった。NEFFY の吸収は、鼻の構造的及び解剖学的基礎疾患によって影響を受ける場合がある。鼻の構造的又は解剖学的基礎疾患を有する患者には、他の投与経路から投与されるその他のエピネフリン製剤の使用を検討すること。

5.2 特定の併存疾患におけるエピネフリンの使用に伴うリスク

一部の患者はエピネフリン投与後に副作用を発現するリスクが高い場合がある。こういった懸念はあるものの、急性で生命を脅かす状況では、これらの病態があってもエピネフリン投与の禁忌にはならないことを認識しておかなければならない。従って、これらの病状を有する患者や、アナフィラキシーを発現している患者に NEFFY を投与する立場になる可能性のあるその他の人々には、エピネフリンを使用すべき状況に関して慎重に指導を行

う必要がある。

不整脈や冠動脈疾患、高血圧など、心臓疾患を有する患者には、エピネフリンは慎重に投与する必要がある。これらの患者、又は心臓を不整脈に対して過敏にする可能性のある薬剤を使用している患者の場合、エピネフリンは狭心症を促進又は悪化させたり、心室性不整脈を引き起こす場合がある*[薬物相互作用（7 項）及び副作用（6 項）を参照]*。

エピネフリンは、甲状腺機能亢進症、パーキンソン病、糖尿病、腎機能障害を有する患者において、基礎疾患を一時的に悪化させたり、症状を増大させる可能性がある。高齢者や妊婦を含め、これらの症状を有する患者にはエピネフリンを慎重に投与しなければならない。

5.3 亜硫酸塩に伴うアレルギー反応

NEFFY には、他の製品では特定の感受性の高い人々にアナフィラキシー症状や生命を脅かす喘息発作、あるいはそれほど重篤ではない喘息発作などのアレルギー反応を引き起こす可能性のある亜硫酸塩の一種であるピロ亜硫酸ナトリウムが含有されてはいるが、エピネフリンは重篤なアレルギーやその他の緊急事態に推奨される治療法である。生命を脅かす状況の場合、エピネフリンの使用に代わる選択肢では、満足のいく結果が得られない可能性がある。NEFFY における亜硫酸塩の含有は、重篤なアレルギーやその他の緊急事態の治療への同薬剤の投与を妨げるものではない。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用についてはその他の項に詳しく記載する。

- 特定の併存疾患におけるエピネフリンの使用に伴うリスク*[警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照]*
- 亜硫酸塩に関連するアレルギー反応*[警告及び使用上の注意（5.3 項）を参照]*

臨床試験は多様に異なる状況下で実施されるため、臨床試験において認められた薬物の副作用発現率を他の薬物の臨床試験における発現率と直接比較することは不可能であり、また、実際の臨床場面における発現率を反映していない可能性がある。

成人被験者における NEFFY の副作用

NEFFY 2 mg の安全性は、健康な成人、並びにアナフィラキシーがなく、構造的又は解剖学的鼻疾患を持たない I 型アレルギー成人患者 175 例を対象とした 4 つの臨床薬理学試験に基づくものである*[臨床薬理（12.2 項、 12.3 項）を参照]*。4 つの臨床薬理試験は、NEFFY 2 mg の 1 回の用量を片方の鼻孔に噴霧するか、NEFFY 2 mg の 2 回の用量を 10 分の間隔をおいて同じ鼻孔もしくは反対側の鼻孔に噴霧したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイルを、1 回又は 2 回の用量のエピネフリンを筋肉内注射によって投与したときの PK 及び PD プロファイルと比較するよう設計した。NEFFY 2 mg を 1 回及び 2 回投与した後に最も多く見られた副作用を表 2 にリストする。

表 2：成人を対象とした 1 回又は 2 回の NEFFY の投与により、2%以上の発現率で認められた副作用[試験 1、2、3、4]

副作用**	NEFFY 2 mg 1 回 N = 134***		NEFFY 2 mg 2 回* N = 85***	
鼻部不快感	13	(10%)	11	(13%)
頭痛	8	(6%)	15	(18%)
鼻漏	4	(3%)	6	(7%)
浮動性めまい	4	(3%)	2	(2%)
悪心	4	(3%)	2	(2%)
嘔吐	3	(2%)	2	(2%)
咽頭刺激感	2	(2%)	16	(19%)
びくびく感	1	(1%)	9	(11%)
腹痛	1	(1%)	3	(4%)
振戦	0	(0%)	7	(8%)
鼻そう痒症	0	(0%)	3	(4%)
くしゃみ	0	(0%)	3	(4%)
歯肉痛	0	(0%)	3	(4%)
口の異常感覚	0	(0%)	3	(4%)
鼻閉	0	(0%)	2	(2%)

* NEFFY 2 mg を 2 回、10 分間隔で鼻腔内に投与した。
** データには鼻アレルゲン負荷によって誘発した鼻炎を有する被験者が含まれている。
*** 治験ではクロスオーバーデザインを採用したため、被験者の総数は固有の被験者数（n = 175）と一致していない。

4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児被験者における NEFFY の副作用

NEFFY 1 mg 及び 2 mg の薬物動態／薬力学（PK/PD）を評価するため、体重が 15 kg 以上でアナフィラキシーのない I 型アレルギーを有する 4 歳から 17 歳の小児被験者を対象に、単群による臨床薬理試験（試験 5）を実施した*[薬効薬理（12.2 項、12.3 項）]*。体重 30 kg 以上の小児被験者（n=21）に対して NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内に投与したところ、これらの被験者において最も多く報告された副作用は、鼻部不快感（19%）、鼻腔内異常感覚（19%）、鼻漏（19%）、くしゃみ（14%）、鼻出血（10%）、鼻痛（10%）、錯感覚（10%）、疲労（10%）、びくびく感（10%）であった。体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児被験者（n=21）に対して NEFFY 1 mg を 1 回鼻腔内に投与したところ、これらの被験者において最も多く報告された副作用は、鼻閉（19%）、上気道うっ血（14%）、咽頭乾燥（10%）、鼻乾燥（10%）、錯感覚（10%）であった。

エピネフリン製剤の承認後使用による副作用

承認後のエピネフリンの使用時に、以下の副作用が認められた。これらの副作用はサイズ不明の母集団から自発的に報告されたものであり、信頼性のある発現頻度の推定や薬物曝露との因果関係の確立が必ずしも可能であるとは限らない。

心血管系：狭心症、不整脈（致死性心室細動を含む）、脳出血、高血圧、蒼白、動悸、頻脈性不整脈、頻脈、血管収縮、異所性心室興奮、ストレス心筋症

代謝及び栄養障害：一過性高血糖、発汗

神経系：失見当識、記憶障害、パニック、精神運動性激越、眠気、ピリピリ感、脱力

精神系：不安、心配、落ち着きのなさ

呼吸器系：呼吸困難

7　薬物相互作用

7.1 点鼻薬剤への曝露増加の可能性

NEFFY は投与後最長で 2 週間鼻粘膜を変容させるため、NEFFY を含む鼻腔内製品の全身吸収を増加させ、これらの製剤に関連する副作用のリスクを高める潜在的可能性がある。

7.2 不整脈のリスクを増大させる薬剤

強心配糖体や利尿薬、抗不整脈剤を併用しながらエピネフリンの投与を受ける患者は、不整脈の発現を慎重に観察する必要がある*[警告及び使用上の注意（5.2 項）及び副作用（6 項）を参照]*。

7.3 エピネフリンの効果を増強する薬剤

三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、レボチロキシンナトリウム、特にクロルフェニラミン、トリペレナミン、ジフェンヒドラミンをはじめとする特定の抗ヒスタミン薬、及びエンタカポンなどのカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬は、エピネフリンの効果を増強させる可能性がある。

7.4 エピネフリンの作用に拮抗する薬剤

プロプラノロールなどの β アドレナリン遮断薬は、エピネフリンの心臓刺激作用及び気管支拡張作用に拮抗する。

フェントラミンなどの α アドレナリン遮断薬は、エピネフリンの血管収縮作用及び昇圧作用に拮抗する。

麦角アルカロイド類もエピネフリンの昇圧作用を逆転させる可能性がある。

8　特別な患者集団での使用

8.1 妊娠

リスク概要

発表されている文献によると、数十年に及ぶ妊婦へのエピネフリン使用の長期的経験では、薬剤に関連する重大な先天異常、流産、又は母体もしくは胎児への有害な転帰のリスクは特定されていない。アナフィラキシーに関連して母体及び胎児にはリスクがあるため、エピネフリンによる治療を遅延すべきではない *(臨床上の検討事項を参照)*。動物による生殖試験において、器官形成期に妊娠ウサギ、マウス、ハムスターに皮下経路からエピネフリンを投与したところ、筋肉内、皮下又は静脈内投与の最高推奨一日用量の約 2 倍の用量において、発生への有害作用（腹壁破裂、胚致死、骨格の骨化遅延など）が発生した *(データを参照)*。

適応集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。あらゆる妊娠には、先天異常や妊娠の喪失、あるいはその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般人口の場合、臨床的に認識された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%と 15～20%である。

臨床上の検討事項

疾患に関連する母体及び胚／胎児のリスク

妊娠中のアナフィラキシーは破局的な結果を招き、母体、並びにさらに一般的には胎児や新生児における低酸素性虚血性脳症や恒久的な中枢神経系の損傷、死亡につながる可能性がある。妊娠中のアナフィラキシーの治療を遅延させるべきではない。

データ

動物データ

器官形成期（妊娠の 3 日目～5 日目、6 日目～7 日目、又は 7～9 日目）に妊娠ウサギに投与した胚・胎児発生試験において、エピネフリンは、筋肉内、皮下又は静脈内投与の最高推奨用量の約 15 倍の用量（2～3 日間における母体への 1.2 mg/kg/day の皮下投与では mg/m^2 ベース）において、催奇性の作用（腹壁破裂など）を引き起こした。6 日目から 7 日目に投与した動物では着床数が減少した。

ある胚・胎児発生試験では、妊娠マウスに対し、妊娠 6 日目から 15 日目までエピネフリン（0.1～10 mg/kg/day）を投与した。筋肉内、皮下又は静脈内投与の最高推奨用量の約 3 倍の用量（10 日間における母体への 1 mg/kg/day の皮下投与では mg/m^2 ベース）において、催奇性作用、胚致死、骨格の骨化遅延が観察された。筋肉内又は皮下投与の最高推奨一日用量の約 2 倍の用量（10 日間における母体への 0.5 mg/kg/day の皮下投与では mg/m^2 ベース）では、マウスにおいてこれらの影響は認められなかった。

妊娠の 7 日目から 10 日目の器官形成期に妊娠ハムスターに投与した胚・胎児発生試験では、エピネフリンは、筋肉内、皮下又は静脈内投与の最高推奨用量の約 2 倍の用量（母体への 0.5 mg/kg/day の皮下投与では mg/m^2 ベース）において、産仔数の減少と骨格の骨化遅延を引き起こした。

8.2 授乳

リスク概要

ヒト乳汁中におけるエピネフリン又はその代謝物の存在や母乳で育てられた乳児への影響、ヒトの母乳産生への影響に関するデータは得られていない。しかしながら、経口での生物学的利用能が低く、半減期が短いため、エピネフリンが乳汁に移行する可能性は低いと予想されている。授乳中の患者のアナフィラキシー治療を遅延させるべきではない。

8.4 小児への使用

4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者では、アナフィラキシーを含め、I 型アレルギー反応の緊急治療における NEFFY の安全性と有効性はすでに立証されている。この適応症への NEFFY の使用は、NEFFY の PK/PD プロファイルをこの適応に対する安全性と有効性が立証されているエピネフリン注射剤と比較した成人での臨床薬理試験と、4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者における臨床薬理データ（試験 5）からの外挿によって裏付けられている *[副作用（6 項）及び臨床薬理（12.2 項、12.3 項を参照）*。

4 歳未満で体重が 15 kg 未満の小児患者における NEFFY の安全性と有効性は立証されていない。

8.5 高齢者における使用

アナフィラキシーを含む I 型アレルギー反応の緊急治療に関する NEFFY の臨床薬理試験には、十分な数の 65 歳以上の被験者が含まれていなかったため、若年成人被験者と異なる応答を示すかどうかを判断することはできなかった。しかしながら、アナフィラキシー治療へのエピネフリンの使用に関して報告されている他の臨床経験において、高齢患者はエピネフリンの作用に特に感受性が高い可能性があることが特定されている。エピネフリン投与後に副作用を発現するリスクが高い高齢患者には、NEFFY を慎重に投与する必要がある。

10 過量投与

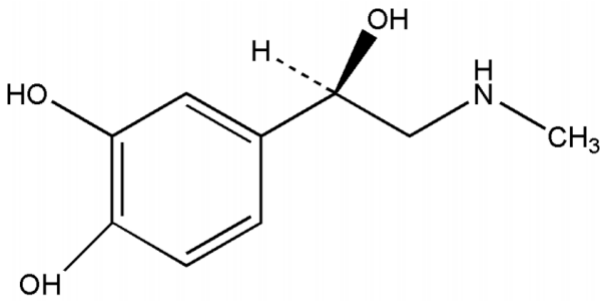
エピネフリンの過量投与は動脈圧の極端な上昇を生じさせ、特に高齢患者をはじめ、脳血管出血を引き起こす場合があることが報告されている。過量投与は、末梢血管の収縮が心臓の刺激とともに起こることにより、肺水腫を引き起こす場合もある。また、エピネフリンの過量投与は、一過性の徐脈後に致命的な不整脈を伴う可能性のある頻脈、心室性期外収縮に続く多巣性心室性頻脈、心房性頻脈と場合によっては房室ブロック、皮膚の極度の蒼白と冷感、代謝性アシドーシス、腎不全を引き起こす可能性もある。

エピネフリンは体内で急速に不活化されるため、エピネフリンの過量投与後における治療は主に支持療法になる。エピネフリンに関連する肺水腫の治療は、超即効型 α アドレナリン遮断薬（フェントラミンメシル酸塩など）と呼吸補助で構成される。エピネフリン関連不整脈の治療では、β アドレナリン遮断薬（プロプラノロールなど）の投与が行われる。必要に応じ、超即効型の血管拡張薬又は α アドレナリン遮断薬により、昇圧効果を打ち消すことができる。このような措置を行った後に低血圧が持続する場合は、別の昇圧剤の投与が必要になる場合がある。

過量投与の管理に関するその他の推奨事項については、Poison Help の相談ライン（1-800-222-1222）又は医療毒物学の専門家への相談を検討すること。

11 組成・性状

NEFFY は交感神経伝達物質のカテコールアミンの一種であるエピネフリンを含有する。化学的には、エピネフリンは(-)- 3,4-ジヒドロキシ-α-[(メチルアミノ)メチル]ベンジルアルコールである。分子量は 183.21 g/mol であり、以下の構造を有する。



NEFFY（エピネフリン点鼻スプレー）は、鼻腔内投与を目的として、0.1 mL 溶液中に 1 mg 又は 2 mg のエピネフリンを含有する単回用量の点鼻スプレーとして供給される。

不活性成分として、塩化ベンザルコニウム、エデト酸ナトリウム、n-ドデシル-β-D-マルトシド、塩化ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、並びに注射用水中で pH を調整するための塩酸又は水酸化ナトリウムを含有する。pH の範囲は約 3～5.5 である。

12　臨床薬理

12.1作用機序

エピネフリンは α 及び β の両方のアドレナリン受容体に作用する。

エピネフリンは、その α アドレナリン受容体への作用を通じて、アナフィラキシーの際に起こり、血管内体液容量の喪失及び低血圧につながる可能性のある血管拡張と血管透過性の増大を軽減する。

エピネフリンは、その β アドレナリン受容体への作用を通じ、気管支平滑筋を弛緩させ、アナフィラキシーの際に起こる場合のある気管支痙攣、呼気性喘鳴及び呼吸困難の緩和を助ける。

エピネフリンは、そう痒、蕁麻疹、血管性浮腫を緩和する。また、胃、腸、子宮、膀胱の平滑筋を弛緩させる作用があるため、アナフィラキシーに伴う胃腸や泌尿生殖器の症状を軽減する場合もある。

12.2薬力学

成人を対象とした NEFFY の臨床薬理試験 4 件及び 30 kg 以上の小児被験者を対象とした臨床薬理試験 1 件について以下に詳述する。別途記載がない限り、投与はすべて試験スタッフによって行われた。

健康な成人被験者における収縮期血圧と脈拍数（試験 1）

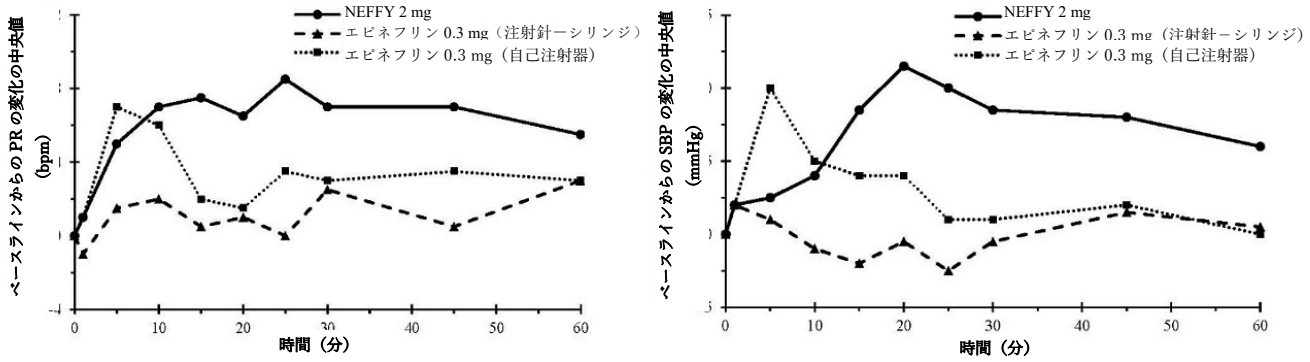
試験 1 は健康な成人被験者（N=42）を対象に実施され、以下のエピネフリンの薬物動態（PK） *[臨床薬理（ 12.3 項 ）を参照]*と薬力学（PD）（すなわち、脈拍数[PR]及び収縮期血圧[SBP]）を比較した。

- NEFFY 2 mg の 1 回の鼻腔内投与と、エピネフリン注射剤 0.3 mg の 1 回の筋肉内投与（注射針－シリンジ製品及び自己注射器を使用）
- 同じ鼻孔もしくは反対側の鼻孔に 10 分の間隔をおいて実施した NEFFY 2 mg の 2 回の鼻腔内投与と、10 分の間隔をおいて実施したエピネフリン注射剤 0.3 mg の 2 回の筋肉内投与（自己注射器を使用）

試験 1 では、SBP と PR の応答を 60 分間におけるベースラインからの変化として評価した。

すべてのエピネフリン製剤の 1 回の投与後の結果は、図 2 に示すように、ベースラインの SBP 及び PR からの上昇を示すものであった。 NEFFY における SBP 及び PR 上昇の中央値／平均値は、投与後の最初の 10 分間は、2 回のエピネフリン注射剤投与の範囲内であった。その後、投与から 60 分後までは、NEFFY における SBP 及び PR 上昇の中央値／平均値は 2 回のエピネフリン注射剤投与よりも高かった。

図 2：健康な被験者での 1 回のエピネフリン投与後における脈拍数（PR）及び収縮期血圧（SBP）のベースラインからの変化の中央値[試験 1]



NEFFY の（同じ鼻孔又は反対側の鼻孔への）2 回の鼻腔内投与後における結果を（自己注射器を用いた）エピネフリン注射剤の 2 回の筋肉内投与と比較したところ、SBP 及び PR の応答における中央値／平均値は同様の傾向を示した。

健康な被験者において観察された SBP 及び PR の応答の臨床的意味は、アナフィラキシーの治療という観点からは不明である。

アナフィラキシーを伴わない I 型アレルギー成人患者における収縮期血圧及び脈拍数（試験 2）

試験 2 はアナフィラキシーを伴わない I 型アレルギー成人患者（N=42）を対象に実施され、自己投与による NEFFY 2 mg の 1 回の鼻腔内投与後におけるエピネフリンの PK 及び PD を、スタッフが（注射針－シリンジ製品を用いて）投与したエピネフリン注射剤 0.3 mg の 1 回の筋肉内投与と比較した。

試験 2 では、SBP と PR の応答を 60 分間におけるベースラインからの変化として評価した。試験 2 における SBP 及び PR の応答の結果は、試験 1 とほぼ同様であった。

鼻アレルゲン負荷誘発性鼻炎を有する成人患者の収縮期血圧及び脈拍数（試験 3 及び 4）

試験 3 及び試験 4 は、アレルギーの季節外に季節性アレルギー性鼻炎を有する成人患者を対象として実施された（NEFFY はアレルギー性鼻炎の治療には承認されていない）。被験者はスクリーニング時の鼻アレルゲン負荷（NAC）によって季節性アレルギー性鼻炎が確認され、投与前にアレルギー症状がないことを条件とした。アレルギー性鼻炎の症状は既知のアレルゲンを被験者の鼻孔に噴霧することによって誘発し、その際に総合鼻症状スコア（TNSS）が最低でも 12 点中 5 点以上、鼻閉要素が 3 点中 2 点以上に到達していることとした。

試験 3 では 36 例の被験者を登録した。このクロスオーバー試験では、被験者に対し、以下のそれぞれの方法でエピネフリンを投与した。

- 鼻アレルゲン負荷（NAC）なしで NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内投与

- NAC によって鼻炎／鼻閉を誘発した後、NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内投与
- NAC なしでエピネフリン注射剤 0.3 mg（注射針－シリンジを用いて）を 1 回筋肉内投与
- NAC なしでエピネフリン注射剤 0.5 mg（注射針－シリンジを用いて）を 1 回筋肉内投与

試験 3 では、SBP と PR の応答を 60 分間におけるベースラインからの変化として評価した。結果は以下のとおりであった。

- NAC を伴う NEFFY における SBP 及び PR の中央値は最初はベースラインから上昇したが、応答の中央値は、NAC なしで NEFFY を使用した場合における投与の 5 分から 15 分後よりも低かった。
- NAC を伴う NEFFY における SBP 応答の中央値は、最初は NAC なしのエピネフリン筋肉内注射における投与後 20 分間の SBP 応答の中央値よりも高かった。その後、NAC を伴う NEFFY における SBP 応答の中央値は、投与の 60 分後まで、NAC なしのエピネフリン注射剤とほぼ同等になった。
- NAC を伴う NEFFY における PR 応答の中央値は、最初は NAC なしのエピネフリン注射剤における投与後の最初の 5 分間よりも高かったが、その後は、投与の 60 分後まで、NAC なしのエピネフリン注射剤における PR 応答の中央値よりも数値的に低かった。

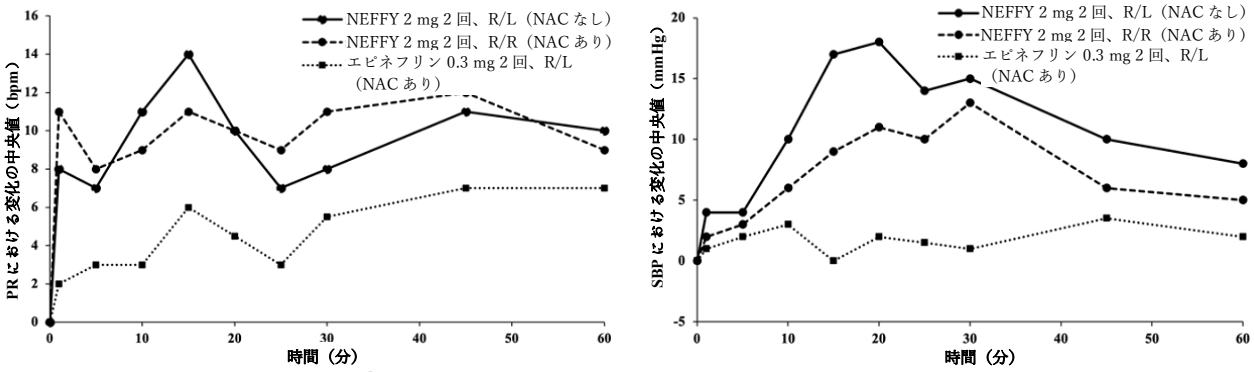
試験 4 では 43 例の被験者を登録した。このクロスオーバー試験では、被験者に対し、以下の投与を行った。

- 10 分間の間隔をおき、NAC なしで NEFFY 2 mg を（反対側の鼻孔に）2 回鼻腔内投与
- NAC なしでエピネフリン注射剤 0.3 mg（注射針－シリンジを用いて）を 10 分間隔で 2 回筋肉内投与
- NAC によってアレルギー性鼻炎／鼻閉を誘発した後、10 分の間隔をおいて NEFFY 2 mg を（同じ鼻孔又は反対側の鼻孔に）2 回鼻腔内投与
- NAC によってアレルギー性鼻炎／鼻閉を誘発した後、10 分の間隔をおいてエピネフリン注射剤 0.3 mg（注射針－シリンジを用いて）を 2 回筋肉内投与

試験 4 では、SBP と PR の応答を 60 分間におけるベースラインからの変化として評価した。結果は以下のとおりであった。

- NAC 後の NEFFY の（同じ鼻孔への）2 回の鼻腔内投与における SBP 及び PR 応答の中央値はベースラインから上昇し、NAC 後のエピネフリン注射剤の 2 回の筋肉内投与における 1 回目の投与から 60 分後までの SBP 及び PR 応答の中央値よりも高いままであった（図 3）。
- NAC 後の NEFFY の（反対側の鼻孔への）2 回の鼻腔内投与における SBP 応答の中央値は、NAC 後のエピネフリン注射剤の 2 回の筋肉内投与における 1 回目の投与後 30 分までの値よりも高かったが、その後は低下し、それ以降は数値が低くなった。NAC 後の NEFFY の（反対側の鼻孔への）2 回の鼻腔内投与における PR 応答の中央値は、NAC 後のエピネフリン注射剤の 2 回の筋肉内投与の値よりも高かったが、最初の投与から 40 分後には低下した。

図 3：鼻アレルゲン負荷（NAC）によって鼻炎を誘発した被験者と誘発を行わない被験者において、10 分の間隔で実施した 2 回のエピネフリン投与後の脈拍数（PR）及び収縮期血圧（SBP）におけるベースラインからの変化の中央値[試験 4]



R/L:初回は右の鼻孔に投与した後、10 分の間隔をおいて左の鼻孔に 2 回目の用量を投与
R/R:初回は右の鼻孔に投与した後、10 分の間隔をおいて右の鼻孔に 2 回目の用量を投与
エピネフリン 0.3 mg を注射針－シリンジ製品を使用して投与した。

アナフィラキシーを伴わない I 型アレルギーを有する 4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者における収縮期血圧及び脈拍数（試験 5）

試験 5 は、アナフィラキシーのない I 型アレルギーを有する体重 15 kg 以上の小児患者（年齢範囲：4 歳～17 歳）（N=42）において実施した単群試験であり、NEFFY 1 mg（体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）及び 2 mg（体重 30 kg 以上の被験者）を 1 回鼻腔内投与した後のエピネフリンの PK 及び PD を評価した。投与後 60 分間におけるベースラインからの SBP の変化の中央値は、試験 1 及び 2 で NEFFY 2 mg を投与した成人よりも数値的に低かったのに対し、投与後 60 分間におけるベースラインからの PR の変化の中央値は、試験 1 及び 2 で NEFFY 2 mg を投与した成人の範囲内であった。

12.3薬物動態

薬物動態評価は、*薬力学*のサブセクションに詳述した臨床薬理試験において実施した*[臨床薬理（12.2 項）を参照]*。

健康な成人被験者における薬物動態（試験 1）
試験 1 の詳細は*薬力学（12.2 項）*を参照のこと。

試験 1 で NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内投与した後、血漿エピネフリン濃度の幾何平均－時間プロファイルは、投与後 60 分におけるエピネフリン注射剤 0.3 mg（注射針－シリンジ製品及び自己注射器製品を使用）の 1 回の筋肉内投与後の範囲内であった。エピネフリン血漿濃度と時間のプロファイルを図 4 に提示する。エピネフリンの薬物動態パラメータを表 3 に要約する。

図 4：健康な被験者への 1 回のエピネフリン投与後におけるエピネフリン血漿濃度の幾何平均（90%信頼区間）－時間プロファイル[試験 1]

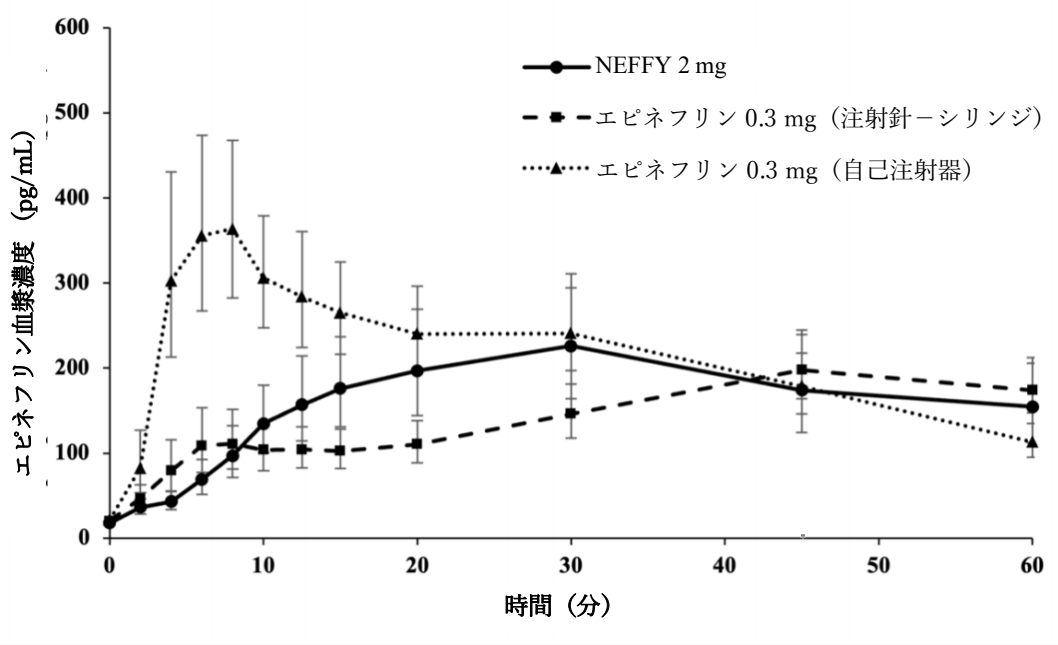


表 3：健康な被験者への 1 回のエピネフリン投与後における血漿 PK パラメータの幾何平均（CV%）[試験 1]

製剤	薬物動態パラメータ[%CV]					
	Cmax 幾何平均 (pg/mL)	Tmax 中央値 (最小値)	$AUC_{0\text{-}10min}$ 幾何平均 (min*pg/mL)*	$AUC_{0\text{-}20min}$ 幾何平均 (min*pg/mL)	$AUC_{0\text{-}45min}$ 幾何平均 (min*pg/mL)	$AUC_{0\text{-}60min}$ 幾何平均 (min*pg/mL)
エピネフリン 0.3 mg（注射針－シリンジ）(N=42)	283 [62]	45	879 [120]	2032 [89]	6172 [67]	9217 [59]
NEFFY 2 mg (N=42)	341 [114]	30	704 [92]	2548 [102]	8156 [115]	10916 [116]
エピネフリン 0.3 mg（自己注射器）(N=42)	604 [79]	8	2771 [115]	5818 [83]	12227 [60]	14762 [57]

*注：試験 1、2 及び 3 から得られた試験内比較結果から考えて、NEFFY 投与後の最初の 10 分間におけるエピネフリン曝露量は、おおむねエピネフリン 0.3 mg の注射後（注射針－シリンジ）に観察された範囲内であった。

正常な鼻条件下で、10 分の間隔をおいて同じ鼻孔もしくは反対側の鼻孔のいずれかに NEFFY 2 mg を 2 回鼻腔内投与した後、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}60\ min}$ は、健康な成人に NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内投与した場合と比較して、ほぼ用量比例的に上昇した。正常な鼻条件下で同じ鼻孔もしくは反対側の鼻孔のいずれかに NEFFY 2 mg を 2 回投与した場合の全身曝露量は、エピネフリン 0.3 mg を（自己注射器製品を用いて）10 分間隔で 2 回筋肉内注射した場合の投与の 20～30 分後と類似しており、ほぼ同等であった。

アナフィラキシーを伴わないⅠ型アレルギー成人患者における薬物動態（試験 2）
試験 2 の詳細は*薬力学（12.2 項）*を参照のこと。

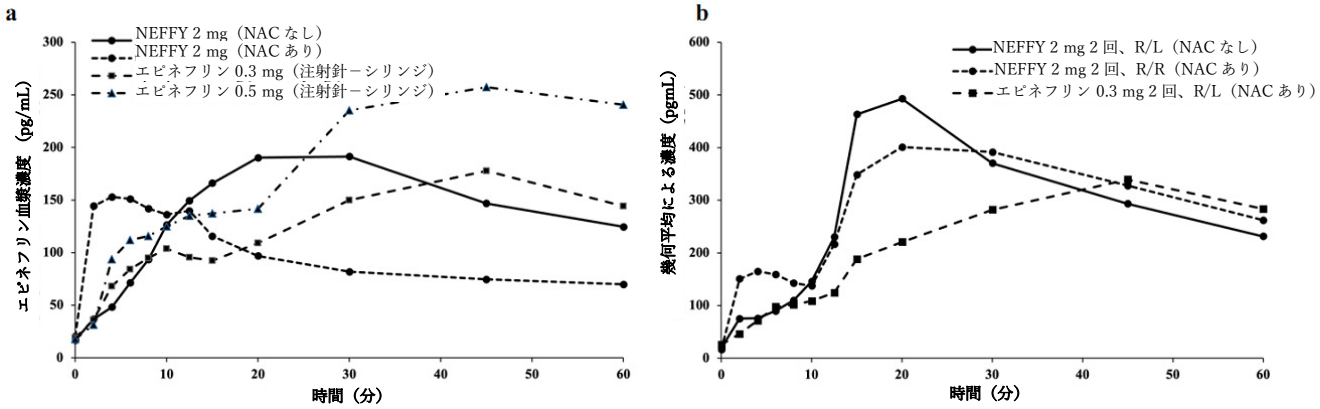
NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内に自己投与した後の血漿エピネフリン濃度の幾何平均－時間プロファイルは、スタッフが投与したエピネフリン注射剤 0.3 mg（注射針－シリンジ製品を使用）の 1 回の筋肉内投与後における最初の 60 分間よりも高かった（試験 2）。アナフィラキシーを伴わないⅠ型アレルギーの成人患者に NEFFY 2 mg を 1 回自己投与した後のエピネフリンの全身曝露量は、試験 1 の健康な成人被験者にスタッフが投与した NEFFY 2 mg の 1 回の投与とほぼ同様であった。

鼻アレルゲン負荷によって鼻炎を誘発した成人患者における薬物動態（試験 3 及び 4）
試験 3 及び 4 の詳細は*薬力学（12.2 項）*を参照のこと。

- 試験 3 において、NAC 後に NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内投与した患者の血漿エピネフリン濃度の幾何平均は、NAC なしで NEFFY 2 mg を 1 回鼻腔内投与した患者及び NAC なしでエピネフリン注射剤（0.3 mg 又は 0.5 mg）を 1 回筋肉内投与した患者に比べ、最初の 5 分間の上昇速度が大きかった。NAC 後に NEFFY 2 mg の投与を受けた患者の血漿エピネフリン濃度の幾何平均は投与の約 10 分後に低下し、投与の 20 分後以降は、NAC なしの NEFFY 2 mg とエピネフリン注射剤（0.3 mg 又は 0.5 mg）のどちらよりも数値的に低くなった（図 5a）。

- 試験 4 において、NAC 後に 10 分の間隔をおいて NEFFY 2 mg を 2 回（同じ鼻孔に）鼻腔内投与した患者では、NAC の有無にかかわらず、10 分の間隔でエピネフリン注射剤 0.3 mg の筋肉内投与を 2 回受けた患者よりも、最初の投与から 40 分後までの血漿エピネフリン濃度の幾何平均が高く、それ以降はほぼ同様になった（図 5b）。NAC 後に 10 分の間隔をおいて NEFFY 2 mg を 2 回（反対側の鼻孔に）鼻腔内投与した患者では、NAC の有無にかかわらず、10 分の間隔でエピネフリン注射剤 0.3 mg の筋肉内投与を 2 回受けた患者よりも、最初の投与から約 25～30 分後までの血漿エピネフリン濃度の幾何平均が高かったが、それ以降は低くなった。

図 5：鼻アレルゲンの負荷によって鼻炎を誘発した成人患者と誘発のない成人患者への 1 回又は 2 回のエピネフリン投与後における血漿中エピネフリン濃度の幾何平均－時間プロファイル[試験 3 及び試験 4]



a:試験 3 における 1 回のエピネフリン投与後におけるエピネフリン血漿濃度の幾何平均－時間プロファイル
b:試験 4 における 2 回のエピネフリン投与後におけるエピネフリン血漿濃度の幾何平均－時間プロファイル
R/L:初回は右の鼻孔に投与した後、10 分の間隔をおいて左の鼻孔に 2 回目の用量を投与
R/R:初回は右の鼻孔に投与した後、10 分の間隔をおいて右の鼻孔に 2 回目の用量を投与
エピネフリン 0.3 mg を注射針－シリンジ製品を使用して投与した。

アナフィラキシーを伴わない I 型アレルギーの既往を有する 4 歳以上で体重 15 kg 以上の小児患者における薬物動態（試験 5）
試験 5 の詳細は*薬力学（12.2 項）*を参照のこと。

アナフィラキシーを伴わない I 型アレルギーの体重 15 kg 以上の小児患者（年齢範囲：4～17 歳）では、NEFFY 1 mg（体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者）又は 2 mg（体重が 30 kg 以上の被験者）の 1 回の鼻腔内投与後（試験 5）、両方の体重群における血漿エピネフリン濃度の幾何平均－時間プロファイルが NEFFY 2 mg を投与された成人（試験 1 及び 2）の場合よりも数値的に高かった。

消失：

*代謝：*エピネフリンは広範囲にわたって代謝され、未変化のまま排泄されるのはごく少量である。

エピネフリンは、肝臓、腎臓及びその他の神経外組織に豊富に発現するモノアミン酸化酵素とカテコール-O-メチルトランスフェラーゼにより、不活性の代謝物であるバニリルマンデル酸に速やかに分解される。循環中の外因性エピネフリンの除去に最も寄与する組織は、肝臓（32%）、腎臓（25%）、骨格筋（20%）、腸間膜器官（12%）である。

特殊集団：

*年齢：*20～25 歳の健康な男性被験者と 60～65 歳の健康な男性被験者に 45 分間にわたってエピネフリン静脈内注入を行った PK 試験において、定常状態でのエピネフリンの平均血漿代謝クリアランス率は、若い男性被験者よりも高齢男性被験者の方が高かった（0.0143 mcg/kg/分の注入でそれぞれ 144.8 mL/kg/分と 78 mL/kg/分）。

*体重：*体重はエピネフリンの PK に影響を及ぼすことが明らかになっている。体重の増加と、血漿エピネフリンのクリアランス上昇及び濃度プラトーの低下には関連性が認められた。

13　非臨床毒性

13.1がん原性、変異原性、受胎能障害

エピネフリンの発がん性を評価する長期的な研究は実施されていない。エピネフリン及びその他のカテコールアミン類は *in vitro* において変異原性を示すことが明らかになっている。エピネフリンは*サルモネラ菌*による細菌復帰突然変異試験で陽性、マウスリンフォーマ試験で陽性、*in vivo* 小核試験で陰性であった。エピネフリンは、*E. coli* WP2 Mutoxitest 細菌復帰突然変異試験の結果から、酸化性の変異原である。これは、適応がある場合にエピネフリンの使用を妨げるものではない*[効能・効果（1 項）を参照]*。エピネフリンが生殖機能を損なう可能性については評価が実施されていないが、エピネフリンは、妊娠 3 日目から 9 日目に 1.2 mg/kg/day（ヒトの筋肉内又は皮下による最高一日用量の 15 倍）を皮下投与した雌のウサギにおいて着床を減少させたことが明らかになっている。

13.2 動物毒性、薬理又はその両方

単回投与による鼻毒性試験において、ラットに NEFFY を投与したところ、投与の 2 日目に、鼻では露出粘膜の軽微な潰瘍形成（局所の表面積にもとづく NEFFY 2 mg の推奨臨床用量の 2.3 倍以上）など、鼻腔では鼻甲介及び吻側端の高さの鼻腔壁における軽微から軽度の壊死（局所の表面積にもとづく NEFFY 2 mg の推奨臨床用量の 1.2 倍以上）などのエピネフリン関連による組織病理学的変化が誘発された。これらの所見に伴って、多くの例では軽微から軽度の好中球性炎症が認められたが、投与の 14 日後には回復した。

16　包装／貯法及び取扱い上の注意

包装

NEFFY（エピネフリン点鼻スプレー）は、表 4 に記述する構成のとおり、1 mg 及び 2 mg の含量で供給される。

表 4：NEFFY 含量および包装構成

含量	包装構成	NDC
1 mg/0.1 mL	それぞれ 1 回で使用する単回用量の点鼻スプレーの入った 2 つのブリスターパッケージをカートンに収容する。	NDC 82580-010-02
2 mg/0.1 mL	それぞれ 1 回で使用する単回用量の点鼻スプレーの入った 2 つのブリスターパッケージをカートンに収容する。	NDC 82580-020-02

貯法及び取扱い上の注意

20°C～25°C（68°F～77°F）で保存する。許容される逸脱は 50°C（122°F）までである。
凍結させないこと。NEFFY は-15°C（5°F）未満になると凍結する。NEFFY が凍結するとエピネフリンが送達されない。

17 患者相談情報

患者に対し、FDA 承認済の患者向け添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう助言すること。

投与

- NEFFY 点鼻スプレーは単回用であり、作動時に全量が送達される。
- アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合など、どのような時に緊急医療支援を求めるべきかを患者に助言すること。
- 患者／介護者に NEFFY の適切な使用方法を指導すること。NEFFY は鼻孔内にまっすぐに向けて片方の鼻の穴にあて、プランジャーをしっかり押して作動させる*[用法・用量（2.2 項）及び使用説明書を参照]*。NEFFY の 2 回目の投与が必要な場合には、最初の投与から 5 分後以降に、同じ鼻孔（同側）に新しい点鼻スプレーを投与する。
- 不適切な形で鼻腔への投与を行うと薬液の一部が鼻から漏れ、吸収されなくなる可能性があることを患者に助言すること。症状が改善しない場合や悪化した場合、患者／介護者は、最初の投与から 5 分後以降に、同じ鼻孔に NEFFY の 2 回目の投与を行う必要がある。

特定の併存疾患に伴うリスク

併存疾患（不整脈、冠動脈疾患、高血圧、肺水腫、甲状腺機能亢進症、腎機能障害、パーキンソン病、糖尿病）のある患者には、エピネフリンの使用に伴ってリスクが上昇する可能性があることを助言すること*[警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照]*。

製造委託元：ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.（11682 El Camino Real, San Diego, CA 92130）
NEFFY は ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.の登録商標である。
Copyright © 2025 ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.無断転載を禁じる。
本製品の添付文書は更新されている可能性がある。最新の処方情報は **www.neffy.com** を照会のこと。

患者向け情報
NEFFY®（ne'fee）
（エピネフリン点鼻スプレー）
アレルギー救急措置（アナフィラキシー）用

NEFFY の使用前及び毎回処方されるたびに、この患者さん向け情報をよくお読みください。新たな情報が記載されている可能性があります。患者さん、その介護者、又は NEFFY を投与する立場になる可能性のあるその他の人は、アレルギーの緊急症状が発現する前に使用方法を把握しておかなければなりません。本書の情報は、症状や治療について医療提供者と話す必要性に代わるものではありません。

1. **NEFFY について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？**
NEFFY には、アレルギー緊急症状（アナフィラキシー）の治療に用いられる薬剤であるエピネフリンが含まれています。アナフィラキシーは生命を脅かすおそれがあり、数分のうちに起こることがあります。また、虫に刺されたり、咬まれたりした場合のほか、アレルギー注射、食物、薬物、運動、あるいはその他の不明の原因によって引き起こされる可能性があります。
アナフィラキシーの症状には次のようなものがあります。
   - 呼吸困難
   - 喘鳴
   - 声のかすれ（声の聞こえの変化）
   - じんましん（かゆみを伴う場合のある、隆起して赤くなった発疹）
   - ひどいかゆみ
   - 顔、唇、口、舌の腫れ
   - 皮膚の発疹、赤み、腫れ
   - 心拍数の上昇
   - 弱脈
   - 強い不安感
   - 錯乱
   - 胃痛
   - 排尿や排便の制御喪失（失禁）
   - 下痢又は胃けいれん
   - 浮動性めまい、失神又は「気絶」（意識喪失）
2. **アナフィラキシーはいつ起こるかわからないため、常に NEFFY を携帯すること。**
症状が続いたり、再発した場合、2 回目の投与が必要になる可能性があるため、NEFFY デバイスを 2 つ持ち歩くよう推奨しています。職場や学校、あるいはその他の場所に追加のデバイスを置いておく必要がある場合は、かかりつけの医療提供者に相談してください。実際に必要になる前に、家族や介護者などの人々に NEFFY デバイスのある場所と使い方を伝えておきましょう。アレルギーの緊急症状に陥った場合、話すことができなくなる可能性があります。
3. **アレルギーの緊急症状（アナフィラキシー）が発現したら**
   - **すぐに NEFFY を使用してください。**
   - **NEFFY の使用後、必要に応じて救急医療による支援を要請し、アレルギー緊急症状（アナフィラキシー）の追加治療を受けてください。**NEFFY を投与する前に、どのような場合に救急医療を要請すべきかについて医療提供者と話をしておく必要があります。

NEFFY とは何ですか？
- NEFFY は、重篤な緊急のアレルギー症状のリスクがあるか、これらの既往歴がある成人及び体重が 15 kg（33 ポンド）以上ある 4 歳以上の小児において、アナフィラキシーを含め、生命を脅かす緊急のアレルギー症状を治療するのに用いられる点鼻スプレーです。個々の NEFFY には 1 回分のエピネフリン用量が入っています。
- NEFFY は、アレルギーの緊急症状が発現した場合に、直ちに自己（もしくは介護者が）投与するものです。
- NEFFY は、医療提供者によって本剤を処方された人が使用できます。
- NEFFY が体重 15 kg（33 ポンド）未満の小児において安全かつ有効であるかどうかはわかっていません。

特に以下に当てはまる場合をはじめ、NEFFY を使用する前に、自分のすべての病状を医療提供者に伝えてください。
- 鼻茸などの鼻の問題や、鼻骨骨折などの外傷履歴がある、あるいは過去に鼻の手術を受けたことがある。
- 心臓に問題がある。
- 腎臓に問題がある。
- 血中のカリウム濃度が低い。
- パーキンソン病を患っている。
- 甲状腺に問題がある。
- 血圧が高い。
- 糖尿病がある。
- 妊娠中、又は妊娠を計画している。エピネフリンが胎児に害を及ぼすかどうかはわかっていません。
- 授乳中、又は授乳を予定している。エピネフリンが母乳に移行するかどうかはわかっていません。

処方薬や一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブ系のサプリメントなど、**服用しているすべての薬について医療提供者に伝えてください。**すでにわかっているすべてのアレルギーを医療提供者に伝えてください。
特に、以下の薬を服用もしくは使用している場合は、医療提供者に伝える必要があります。
- その他の点鼻スプレー
- ウォーターピル（利尿剤）
- 三環系抗うつ薬やモノアミン酸化酵素阻害薬（MAO 阻害薬）などのうつ病治療薬
- 強心配糖体などの異常な心拍（不整脈）を治療する薬

- カテコール-O-メチル-トランスフェラーゼ阻害剤（COMT 阻害剤）や麦角アルカロイドなどのパーキンソン病治療薬剤

- α 遮断薬（フェントラミンなど）や β 遮断薬（プロプラノロールなど）を含む心臓疾患の治療薬
- レボチロキシンナトリウムなどの甲状腺疾患の治療薬
- 出産時に使用される薬剤
- ジフェンヒドラミンやトリペレナミン、クロルフェニラミン（抗ヒスタミン薬）などのアレルギー治療薬

NEFFY と他の薬剤が相互に影響し合い、副作用を引き起こす場合があります。NEFFY が他の薬の作用に影響を及ぼしたり、他の薬が NEFFY の作用に影響を及ぼす可能性があります。
服用している薬を把握しておきましょう。新しい薬剤を処方された時に医療提供者や薬剤師に見せられるよう、これらのリストを保管しておいてください。
病状や服用している薬に関係なく、医療提供者の指示に従ってアナフィラキシーの治療に NEFFY を使用してください。

NEFFY はどのように使用すればよいですか？

- デバイスの正しい使用方法に関する詳細は、NEFFY に付属の使用説明書をお読みください。
- NEFFY は医療提供者の指示に厳密に従って使用してください。使用に関して質問がある場合は、医療提供者又は薬剤師にご相談ください。
- **NEFFY は鼻専用です。**目や口にスプレーしないでください。
- 1 つの NEFFY には 1 回分の薬剤が入っており、再使用はできません。テストのための噴霧や空噴霧（使用前の噴霧）はしないでください。
- NEFFY は 2 つのデバイスが入ったカートンで提供されます。症状が持続したり、悪化する場合には、NEFFY の 2 回目の噴霧を行わなければならないことがあります。
- NEFFY デバイスは常に 2 つ携行してください。
- NEFFY はどちらかの鼻孔に単回投与します。NEFFY の 2 回目の投与が必要な場合には、最初の投与から 5 分後以降に、**同じ鼻孔**に投与してください。
- NEFFY の投与中または投与後には、鼻を**すすらないでください。**
- 液体が鼻から漏れるときは、薬液の全量が投与されていない可能性があります。症状が持続したり、悪化する場合には、最初の投与から 5 分後以降に、同じ鼻孔に NEFFY の 2 回目の投与を行ってください。
- 重要：NEFFY の初回投与後に症状が持続したり、悪化する場合には、**鼻から液体が漏れているのを確認できなくても**、2 回目の投与が必要です。初回の投与から 5 分後以降に、同じ鼻孔に 2 回目の用量を投与してください。
- NEFFY の使用後、必要に応じて救急医療による支援を要請し、アレルギー発作の追加治療を受けてください。NEFFY を投与する前に、どのような場合に救急医療を要請すべきかについて医療提供者と話をしておく必要があります。
- NEFFY を過剰に使用した場合は、かかりつけの医療従事者又は Poison Help line（1-800-222-1222）に電話で問い合わせるか、直ちに最寄りの医療機関の救急外来を受診してください。
- NEFFY の使用に関する詳しい情報や動画による説明は、www.neffy.com にアクセスするか、1-877-MY-NEFFY (1- 877-696-3339)まで電話でお尋ねください。

考えられる NEFFY の副作用にはどのようなものがありますか？
NEFFY は重篤な副作用を引き起こすことがあります。
特定の病状がある場合、あるいは特定の薬を服用している場合は、NEFFY を使用すると、病状が悪化したり、多くの副作用や長く持続する副作用が発現する可能性があります。すべての病状について医療提供者に相談してください。
NEFFY の一般的な副作用には次のようなものがあります。

- 鼻の不快感
- 喉の刺激
- 頭痛
- 胸や鼻の詰まり
- 過度の興奮、緊張、不安
- 鼻血
- 鼻の痛み
- くしゃみ
- 鼻水
- 鼻や喉の乾燥
- 鼻内を含むちくちくした感じ
- 倦怠感
- めまい
- 吐き気
- 嘔吐

気になる副作用がある場合や、副作用が治まらない場合は、医療提供者に伝えてください。
NEFFY の考えられる副作用はこれらがすべてではありません。詳細は医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。
副作用に関する医学的助言については医師にご相談ください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

NEFFY の保存方法は？

- NEFFY は室温 20°C～25°C（68°F～77°F）で保存してください。
- **凍結させないこと。NEFFY が凍結してしまうと、デバイスを使用しても噴霧できません。**
- **NEFFY は 50°C（122°F）までの高温で数日間保存できます。**
- NEFFY には有効期限があります。有効期限の前に NEFFY を交換してください。

NEFFY に限らず、すべての医薬品は子供の手の届かない場所に保管してください

NEFFY の安全かつ有効な使用に関する一般情報
薬剤は、患者向け情報に記載されている以外の目的で処方されることがあります。NEFFY は処方されていない症状には使用できません。たとえ同じ症状がある場合でも、NEFFY を他者に提供しないでください。相手に害を及ぼす可能性があります。NEFFY に関する医療専門家向けの情報については、薬剤師又は医療提供者にお問い合わせください。

NEFFY の成分は何ですか？
活性成分：エピネフリン
不活性成分：塩化ベンザルコニウム、エデト酸ナトリウム、n-ドデシル-β-D-マルトシド、塩化ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、並びに注射用水中で pH を調整するための塩酸又は水酸化ナトリウム

この患者さん向け情報は米国医薬品局によって承認されています。 改訂日：2025 年 3 月

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use NEFFY® safely and effectively. See full prescribing information for NEFFY®.

NEFFY® (epinephrine nasal spray)
Initial U.S. Approval: 1939

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications (1)	3/2025
Dosage and Administration (2.1)	3/2025

---------- INDICATIONS AND USAGE----------

Neffy is an alpha and beta-adrenergic receptor agonist indicated for emergency treatment of type I allergic reactions, including anaphylaxis, in adult and pediatric patients 4 years of age and older who weigh 15 kg or greater. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

The recommended dosage for patients 4 years of age and older who weigh 15 kg or greater is based on weight. Neffy is for nasal administration. (2.1)

Recommended Dosage

Patient's Weight	Dosage
30 kg or Greater	One spray of neffy 2 mg
15 kg to less than 30 kg	One spray of neffy 1 mg

In absence of clinical improvement or if symptoms worsen after initial treatment, administer a second dose of neffy in the same nostril with a new nasal spray starting 5 minutes after the first dose. (2.1)

- Advise patients when to seek emergency medical assistance for close monitoring of the anaphylactic episode and in the event further treatment is required. (2.1)
- It is recommended that patients are prescribed and have immediate access to two neffy nasal sprays at all times.
- See full prescribing information for administration instructions. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Nasal spray:

- 1 mg/0.1 mL of epinephrine per spray (3)
- 2 mg/0.1 mL of epinephrine per spray (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

None (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Absorption of neffy may be affected by underlying structural and anatomical nasal conditions. (5.1)
- Administer with caution in patients with heart disease; may aggravate angina pectoris or produce ventricular arrhythmias. (5.2)
- May aggravate certain coexisting conditions. (5.2)
- The presence of a sulfite in this product should not deter use. (5.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse reactions are:

- Adults (incidence ≥ 2%): nasal discomfort, headache, rhinorrhea, dizziness, nausea, vomiting, and throat irritation. (6)
- Pediatric patients 4 years of age and older who weigh 15 kg or greater (incidence ≥10%): nasal discomfort, nasal congestion, paresthesia, rhinorrhea, sneezing, upper respiratory tract congestion, epistaxis, rhinalgia, nasal dryness, dry throat, fatigue, and feeling jittery. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact ARS Pharmaceuticals Operations Inc. at 1-877-MY-NEFFY (877-696-3339) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS----------

- Neffy may alter nasal mucosa for up to 2 weeks after administration and increase systemic absorption of nasal products, including neffy. (7.1)
- Cardiac glycosides, diuretics or anti-arrhythmics: observe for development of cardiac arrhythmias. (7.2)
- Tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, levothyroxine sodium, certain antihistamines, and catechol-O-methyl transferase inhibitors may potentiate effects of epinephrine. (7.3)
- Beta-adrenergic blocking drugs antagonize cardiostimulating and bronchodilating effects of epinephrine. (7.4)
- Alpha-adrenergic blocking drugs antagonize vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine. (7.4)
- Ergot alkaloids may reverse the pressor effects of epinephrine. (7.4)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Elderly patients may be at greater risk of developing adverse reactions. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 3/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Potential Altered Absorption of Neffy in Patients with Underlying Structural or Anatomical Nasal Conditions
5.2 Risks Associated with Use of Epinephrine in Certain Coexisting Conditions
5.3 Allergic Reactions Associated with Sulfite
6 ADVERSE REACTIONS
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Potential Increased Exposure of Nasal Spray Drugs
7.2 Drugs Increasing Risk of Cardiac Arrhythmias
7.3 Drugs Potentiating Effects of Epinephrine
7.4 Drugs Antagonizing Effects of Epinephrine
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Neffy is indicated for emergency treatment of type I allergic reactions, including anaphylaxis, in adult and pediatric patients aged 4 years and older who weigh 15 kg or greater.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage for patients aged 4 years and older who weigh 15 kg or greater is based on weight and the dosage is provided in Table 1. For nasal administration *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Table 1: Recommended Dosage of Neffy Based on Patient's Weight

Patients Weight	Dosage
30 kg or Greater	One spray of neffy 2 mg
15 kg to less than 30 kg	One spray of neffy 1 mg

In the absence of clinical improvement or if symptoms worsen after the initial treatment, a second dose of neffy may be administered in the same nostril with a second nasal spray starting 5 minutes after the first dose.

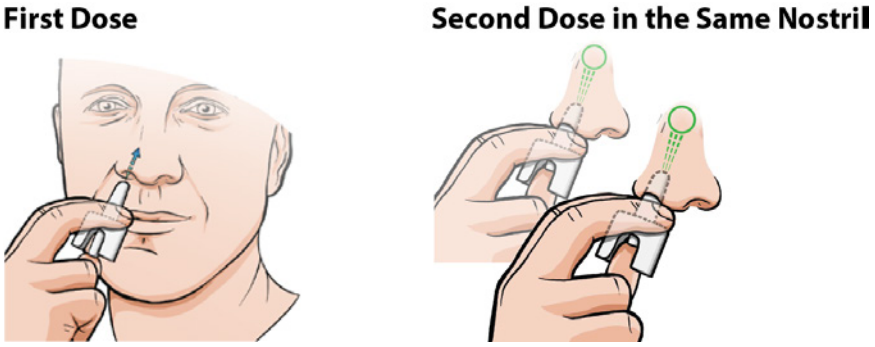
- Advise patients when to seek emergency medical assistance for close monitoring of the anaphylactic episode and in the event further treatment is required.
- It is recommended that patients are prescribed and have immediate access to two neffy nasal sprays at all times.

2.2 Administration Instructions

- Neffy is for nasal use only.
- Each neffy nasal spray is for single use and delivers the entire dose upon activation.
- Do not prime or attempt to reuse neffy for more than one administration.
- Administer neffy by inserting the nozzle of the nasal spray fully into one nostril until fingers touch the nose (see Figure 1).
- Hold the nasal spray straight into the nose - do not angle the nasal spray to the inside septum or outer wall of the nose as some medication may be lost.
- Press the plunger firmly to activate.
- Avoid sniffing during and after administration.
- If a second dose of neffy is needed, administer a new nasal spray into the same nostril starting 5 minutes after the first dose (see Figure 1).
- More than two sequential doses of epinephrine should be administered under direct medical supervision.

- Refer patients and caregivers to the *Instructions for Use* for detailed administration instructions.

Figure 1: Administration of Neffy



If neffy is frozen and is needed in an emergency, do not wait to thaw, seek emergency medical care immediately *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Nasal spray:
- 1 mg/0.1 mL of epinephrine per spray in a single-dose nasal spray
- 2 mg/0.1 mL of epinephrine per spray in a single-dose nasal spray

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Potential Altered Absorption of Neffy in Patients with Underlying Structural or Anatomical Nasal Conditions

Clinical pharmacology studies with neffy included subjects with history of allergic rhinitis, but did not include subjects with underlying structural and anatomical nasal conditions (e.g., polyps, history of nasal fractures or injuries, or history of nasal surgery). Absorption of neffy may be affected by underlying structural and anatomical nasal conditions. Consider use of other epinephrine products given by other routes of administration for patients with underlying structural or anatomical nasal conditions.

5.2 Risks Associated with Use of Epinephrine in Certain Coexisting Conditions

Some patients may be at greater risk for developing adverse reactions after epinephrine administration. Despite these concerns, it should be recognized that the presence of these conditions is not a contraindication to epinephrine administration in an acute, life-threatening situation. Therefore, patients with these conditions, and/or any other person who might be in a

position to administer neffy to a patient experiencing anaphylaxis should be carefully instructed in regard to the circumstances under which epinephrine should be used.

Epinephrine should be administered with caution to patients who have heart disease, including patients with cardiac arrhythmias, coronary artery disease, or hypertension. In such patients, or in patients who are on drugs that may sensitize the heart to arrhythmias, epinephrine may precipitate or aggravate angina pectoris, as well as produce ventricular arrhythmias *[see Drug Interactions (7) and Adverse Reactions (6)]*.

Epinephrine can temporarily exacerbate the underlying condition or increase symptoms in patients with the following: hyperthyroidism, Parkinson's disease, diabetes, renal impairment. Epinephrine should be administered with caution in patients with these conditions, including elderly patients and pregnant women.

5.3 Allergic Reactions Associated with Sulfite

Epinephrine is the preferred treatment for serious allergic or other emergency situations even though neffy contains sodium metabisulfite, a sulfite that may in other products cause allergic-type reactions including anaphylactic symptoms or life-threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible persons. The alternatives to using epinephrine in a life-threatening situation may not be satisfactory. The presence of a sulfite(s) in neffy should not deter administration of the drug for treatment of serious allergic or other emergency situations.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Risks Associated with Use of Epinephrine in Certain Coexisting Conditions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Allergic Reactions Associated with Sulfite *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions with Neffy in Adult Subjects

The safety of neffy 2 mg is based on four clinical pharmacology studies in 175 healthy adults and adults with type I allergy without anaphylaxis, who did not have structural or anatomical nasal conditions *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*. The four clinical pharmacology studies were designed to compare the pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profiles of one dose of neffy 2 mg sprayed into one nostril or two doses of neffy 2 mg sprayed into either the same or opposite nostril, administered 10 minutes apart, with PK and PD profiles of one or two dose(s) of epinephrine injection administered intramuscularly. The common adverse reactions that occurred with neffy 2 mg after one and two dose(s) are listed in Table 2.

Table 2: Adverse Reactions with One or Two Dose(s) of Neffy with Incidence Greater than or Equal to 2% in Adults [Studies 1, 2, 3, and 4]

Adverse Reaction**	Neffy 2 mg One Dose N = 134***		Neffy 2 mg Two Doses* N = 85***	
Nasal discomfort	13	(10%)	11	(13%)
Headache	8	(6%)	15	(18%)
Rhinorrhea	4	(3%)	6	(7%)
Dizziness	4	(3%)	2	(2%)
Nausea	4	(3%)	2	(2%)
Vomiting	3	(2%)	2	(2%)
Throat irritation	2	(2%)	16	(19%)
Feeling jittery	1	(1%)	9	(11%)
Abdominal pain	1	(1%)	3	(4%)
Tremor	0	(0%)	7	(8%)
Nasal pruritus	0	(0%)	3	(4%)
Sneezing	0	(0%)	3	(4%)
Gingival pain	0	(0%)	3	(4%)
Hypoesthesia oral	0	(0%)	3	(4%)
Nasal Congestion	0	(0%)	2	(2%)

* Two nasal doses of neffy 2 mg were administered 10 minutes apart
** Data include subjects with nasal allergen challenge induced rhinitis
*** The trials used a crossover design and therefore the total number of subjects do not match the number of unique subjects (n = 175)

Adverse Reactions with Neffy in Pediatric Subjects 4 Years of Age and Older Weighing 15 kg or Greater

A single-arm clinical pharmacology study (Study 5) in pediatric subjects 4 to 17 years of age who weigh 15 kg or greater with type I allergy without anaphylaxis was conducted to assess the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) of neffy 1 mg and 2 mg *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*. Pediatric subjects (n=21) who weigh 30 kg or greater received one nasal dose of neffy 2 mg and common adverse reactions reported in these subjects include nasal discomfort (19%), intranasal paresthesia (19%), rhinorrhea (19%), sneezing (14%), epistaxis (10%), rhinalgia (10%), paresthesia (10%), fatigue (10%), and feeling jittery (10%). Pediatric subjects (n=21) who weigh 15 to less than 30 kg received one nasal dose of neffy 1 mg and common adverse reactions reported in these subjects include nasal congestion (19%), upper respiratory tract congestion (14%), dry throat (10%), nasal dryness (10%), and paresthesia (10%).

Adverse Reactions from Postapproval Use of Epinephrine Products

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of epinephrine. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not

always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiovascular: angina, arrhythmias (including fatal ventricular fibrillation), cerebral hemorrhage, hypertension, pallor, palpitations, tachyarrhythmia, tachycardia, vasoconstriction, ventricular ectopy, and stress cardiomyopathy

Metabolism and Nutrition Disorders: transient hyperglycemia, sweating

Neurological: disorientation, impaired memory, panic, psychomotor agitation, sleepiness, tingling, weakness

Psychiatric: anxiety, apprehensiveness, restlessness

Respiratory: respiratory difficulties

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential Increased Exposure of Nasal Spray Drugs

Neffy may alter nasal mucosa for up to 2 weeks after administration, and thus may increase systemic absorption of nasal products, including neffy, potentially increasing the risk of adverse reactions associated with these products.

7.2 Drugs Increasing Risk of Cardiac Arrhythmias

Patients who receive epinephrine while concomitantly taking cardiac glycosides, diuretics, or anti-arrhythmics should be observed carefully for the development of cardiac arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6)]*.

7.3 Drugs Potentiating Effects of Epinephrine

The effects of epinephrine may be potentiated by tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, levothyroxine sodium, certain antihistamines, notably chlorpheniramine, tripelennamine, and diphenhydramine, and catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors such as entacapone.

7.4 Drugs Antagonizing Effects of Epinephrine

The cardiostimulating and bronchodilating effects of epinephrine are antagonized by beta-adrenergic blocking drugs, such as propranolol.

The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are antagonized by alpha-adrenergic blocking drugs, such as phentolamine.

Ergot alkaloids may also reverse the pressor effects of epinephrine.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Prolonged experience with epinephrine use in pregnant women over several decades, based on published literature, have not identified a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with anaphylaxis, and treatment with epinephrine should not be delayed *(see Clinical Considerations).* In animal reproduction studies, epinephrine administered by the subcutaneous route to pregnant rabbits, mice, and hamsters, during the period of organogenesis, resulted in adverse developmental effects (including gastroschisis, and embryonic lethality, and delayed skeletal ossification) at doses approximately 2 times the maximum recommended daily intramuscular, subcutaneous, or intravenous dose *(see Data).*

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the United States general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo/Fetal Risk

During pregnancy, anaphylaxis can be catastrophic and can lead to hypoxic-ischemic encephalopathy and permanent central nervous system damage or death in the mother and, more commonly, in the fetus or neonate. Treatment of anaphylaxis during pregnancy should not be delayed.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study with pregnant rabbits dosed during the period of organogenesis (on days 3 to 5, 6 to 7 or 7 to 9 of gestation), epinephrine caused teratogenic effects (including gastroschisis) at doses approximately 15 times the maximum recommended intramuscular, subcutaneous, or intravenous dose (on a mg/m^2 basis at a maternal subcutaneous dose of 1.2 mg/kg/day for two to three days). Animals treated on days 6 to 7 had decreased number of implantations.

In an embryofetal development study, pregnant mice were administered epinephrine (0.1 to 10 mg/kg/day) on Gestation Days 6 to 15. Teratogenic effects, embryonic lethality, and delays in skeletal ossification were observed at approximately 3 times the maximum recommended intramuscular, subcutaneous, or intravenous dose (on a mg/m^2 basis at maternal subcutaneous dose of 1 mg/kg/day for 10 days). These effects were not seen in mice at approximately 2 times

the maximum recommended daily intramuscular or subcutaneous dose (on a mg/m^2 basis at a subcutaneous maternal dose of 0.5 mg/kg/day for 10 days).

In an embryofetal development study with pregnant hamsters dosed during the period of organogenesis from gestation days 7 to 10, epinephrine produced reductions in litter size and delayed skeletal ossification at doses approximately 2 times the maximum recommended intramuscular, subcutaneous, or intravenous dose (on a mg/m^2 basis at a maternal subcutaneous dose of 0.5 mg/kg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of epinephrine or its metabolite in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on human milk production. However, due to its poor oral bioavailability and short half-life, transfer of epinephrine into breastmilk is expected to be low. Treatment for anaphylaxis in breastfeeding patients should not be delayed.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of neffy for emergency treatment of type I allergic reactions, including anaphylaxis, have been established in pediatric patients aged 4 years and older who weigh 15 kg or greater. Use of neffy for this indication is supported by extrapolation from the clinical pharmacology studies in adults that compared the PK/PD profile of neffy to epinephrine injection products with established safety and effectiveness for this indication and clinical pharmacology data (Study 5) in pediatric patients aged 4 years and older who weigh 15 kg or greater *[see Adverse Reactions (6) and Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*.

The safety and effectiveness of neffy have not been established in pediatric patients less than 4 years of age and who weigh less than 15 kg.

8.5 Geriatric Use

Clinical pharmacology studies of neffy for the emergency treatment of type I allergic reactions, including anaphylaxis, did not include a sufficient number of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger adult subjects. However, other reported clinical experience with use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis has identified that geriatric patients may be particularly sensitive to the effects of epinephrine. Neffy should be administered with caution in elderly patients who are at greater risk for developing adverse reactions after epinephrine administration.

10 OVERDOSAGE

Overdosage of epinephrine has been reported to produce extremely elevated arterial pressure, which may result in cerebrovascular hemorrhage, particularly in elderly patients. Overdosage

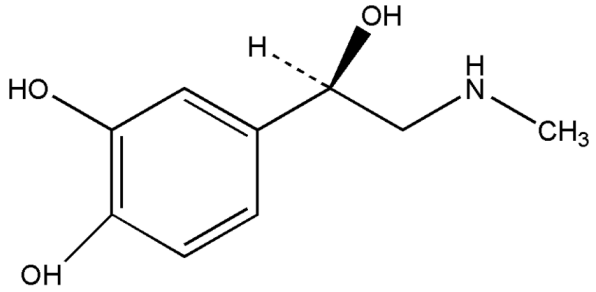
may also result in pulmonary edema because of peripheral vascular constriction together with cardiac stimulation. Epinephrine overdosage can also cause transient bradycardia followed by tachycardia which may be accompanied by fatal cardiac arrhythmias; premature ventricular contractions followed by multifocal ventricular tachycardia; atrial tachycardia and occasionally by atrioventricular block; extreme pallor and coldness of the skin; metabolic acidosis; kidney failure.

Epinephrine is rapidly inactivated in the body and treatment following overdosage with epinephrine is primarily supportive. Treatment of epinephrine associated pulmonary edema consists of a rapidly acting alpha-adrenergic blocking drug (such as phentolamine mesylate) and respiratory support. Treatment of epinephrine associated arrhythmias consists of administration of a beta-adrenergic blocking drug (such as propranolol). If necessary, pressor effects may be counteracted by rapidly acting vasodilators or α-adrenergic blocking drugs. If prolonged hypotension follows such measures, it may be necessary to administer another pressor drug.

Consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations.

11 DESCRIPTION

Neffy contains epinephrine, a sympathomimetic catecholamine. Chemically, epinephrine is (-)-3,4-dihydroxy-α-[(methylamino)methyl] benzyl alcohol with molecular weight of 183.21 g/mol and the following structure:



Neffy (epinephrine nasal spray) is supplied as single-dose nasal sprays containing 1 mg or 2 mg of epinephrine in 0.1 mL solution for nasal administration.

Inactive ingredients include benzalkonium chloride, disodium edetate, n-dodecyl beta-D-maltoside, sodium chloride, sodium metabisulfite, and hydrochloric acid or sodium hydroxide to adjust pH, in water for injection. The pH range is approximately 3 to 5.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Epinephrine acts on both alpha and beta-adrenergic receptors.

Through its action on alpha-adrenergic receptors, epinephrine lessens the vasodilation and increased vascular permeability that occurs during anaphylaxis, which can lead to loss of intravascular fluid volume and hypotension.

Through its action on beta-adrenergic receptors, epinephrine causes bronchial smooth muscle relaxation and helps alleviate bronchospasm, wheezing and dyspnea that may occur during anaphylaxis.

Epinephrine alleviates pruritus, urticaria, and angioedema. It may also relieve gastrointestinal and genitourinary symptoms associated with anaphylaxis because of its relaxer effects on the smooth muscle of the stomach, intestine, uterus, and urinary bladder.

12.2 Pharmacodynamics

Four clinical pharmacology studies of neffy in adults and one clinical pharmacology study in pediatric subjects who weigh 30 kg or greater are described below. All doses were administered by study staff unless otherwise stated.

Systolic Blood Pressure and Pulse Rate in Healthy Adult Subjects (Study 1)

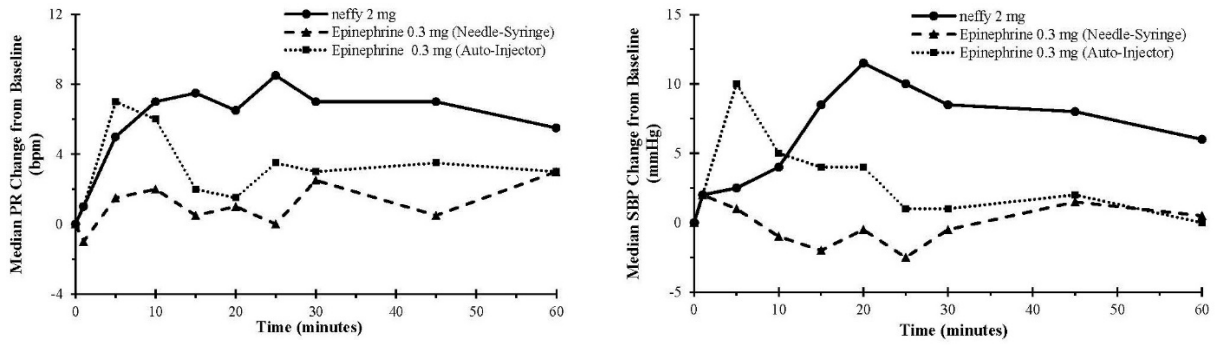
Study 1 was conducted in healthy adult subjects (N=42) that compared the pharmacokinetics (PK) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* and pharmacodynamics (PD) (i.e., pulse rate (PR) and systolic blood pressure (SBP)) of epinephrine following:

- One nasal dose of neffy 2 mg to one intramuscular dose of epinephrine injection 0.3 mg (using a needle-syringe product and an auto-injector product).
- Two nasal doses of neffy 2 mg, administered 10 minutes apart, into either same naris or opposite nares to two intramuscular doses of epinephrine injection 0.3 mg (using an auto-injector) administered 10 minutes apart.

In Study 1, SBP and PR responses were assessed as change from baseline over 60 minutes.

Results following one dose of all epinephrine products demonstrated an increase from baseline SBP and PR as shown in Figure 2. The median/mean increase in SBP and PR for neffy were within the range of both epinephrine injection treatments during the first 10 minutes post-dose. Thereafter, the median/mean SBP and PR responses for neffy were higher than both epinephrine injection treatments through 60 minutes post-dose.

Figure 2: Median Pulse Rate (PR) and Systolic Blood Pressure (SBP) Change from Baseline Following One Dose of Epinephrine in Healthy Subjects [Study 1]



Results following two nasal doses of neffy (in the same naris or opposite nares) in comparison to two intramuscular doses of epinephrine injection (using an auto-injector) showed a similar trend in median/mean SBP and PR responses.

The clinical meaning of SBP and PR responses observed in healthy subjects is unclear in the context of treating anaphylaxis.

Systolic Blood Pressure and Pulse Rate in Adult Patients with Type I Allergy without Anaphylaxis (Study 2)

Study 2 was conducted in adult patients with type I allergy without anaphylaxis (N=42) that compared the PK and PD of epinephrine following self-administered one nasal dose of neffy 2 mg to staff-administered one intramuscular dose of epinephrine injection 0.3 mg (using a needle-syringe product).

In Study 2, SBP and PR responses were assessed as a change from baseline over 60 minutes. The SBP and PR responses results in Study 2 were similar to Study 1.

Systolic Blood Pressure and Pulse Rate in Adult Patients with Nasal Allergen Challenge Induced Rhinitis (Study 3 and 4)

Study 3 and Study 4 were conducted in adult subjects with seasonal allergic rhinitis outside of allergy season (neffy is not approved for the treatment of allergic rhinitis). Subjects were required to have seasonal allergic rhinitis which was confirmed with a nasal allergen challenge (NAC) during screening and did not have any allergy symptoms prior to treatment. Allergic rhinitis symptoms were induced by spraying the known allergen into the subject's nostrils in which a minimum Total Nasal Symptom Score (TNSS) of ≥ 5 out of 12, with a congestion component of ≥ 2 out of 3 had to be reached.

Study 3 enrolled 36 subjects. In this cross-over study, subjects received epinephrine as each of the following:

- One nasal dose of neffy 2 mg without nasal allergen challenge (NAC).

- One nasal dose of neffy 2 mg after undergoing NAC to induce rhinitis/nasal congestion.
- One intramuscular dose of epinephrine injection 0.3 mg (using a needle syringe) without NAC.
- One intramuscular dose of epinephrine injection 0.5 mg (using a needle syringe) without NAC.

In Study 3, SBP and PR responses were assessed as a change from baseline over 60 minutes. Results showed the following:

- Median SBP and PR for neffy with NAC initially increased from baseline, but the median responses were lower than the use of neffy without NAC after 5 to 15 minutes post-dose.
- Median SBP response for neffy with NAC was initially higher than the median SBP response for the intramuscular epinephrine injection without NAC through 20 minutes, after which the median SBP response for neffy with NAC became comparable to the epinephrine injection without NAC through 60 minutes post-dose.
- Median PR response for neffy with NAC was initially higher than epinephrine injection without NAC during the first 5 minutes post-dose, but then was numerically lower than the median PR response for epinephrine injection without NAC through 60 minutes post-dose.

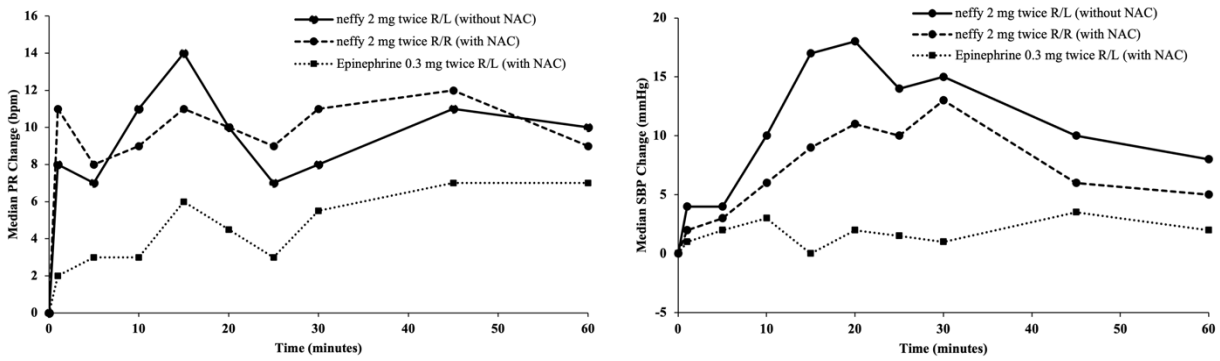
Study 4 enrolled 43 subjects. In this cross-over study, subjects received the following:

- Two nasal doses of neffy 2 mg (in the opposite nares) without NAC administered 10 minutes apart.
- Two intramuscular doses of epinephrine injections 0.3 mg (using a needle-syringe) without NAC administered 10 minutes apart.
- Two nasal doses of neffy 2 mg (either in the same naris or opposite nares) after NAC to induce allergic rhinitis/nasal congestion administered 10 minutes apart.
- Two intramuscular doses of epinephrine injections 0.3 mg (using a needle-syringe) after NAC to induce allergic rhinitis/nasal congestion administered 10 minutes apart.

In Study 4, SBP and PR responses were assessed as a change from baseline over 60 minutes. Results showed the following:

- Median SBP and PR responses for two nasal doses of neffy (in the same naris) after NAC increased from baseline and remained higher than median SBP and PR response for two intramuscular doses of epinephrine injections after NAC through 60 minutes post-first dose (Figure 3).
- Median SBP response for two nasal doses of neffy (in the opposite nares) after NAC was higher than for two intramuscular doses of epinephrine injections after NAC within 30 minutes post-first dose, but then decreased and became numerically lower afterwards. Median PR response for two nasal doses of neffy (in the opposite nares) after NAC was also initially higher than two intramuscular doses of epinephrine injection after NAC and became lower after 40 minutes post-first dose.

Figure 3: Median Change from Baseline for Pulse Rate (PR) and Systolic Blood Pressure (SBP) Following Two Doses of Epinephrine Administered 10 Minutes Apart in Subjects with and without Nasal Allergen Challenge (NAC) Induced Rhinitis [Study 4]



R/L: First dose administered in right naris followed by second dose administered in left naris 10 minutes apart.
R/R: First dose administered in right naris followed by second dose administered in right naris 10 minutes apart.
Epinephrine 0.3 mg was administered using needle-syringe product

Systolic Blood Pressure and Pulse Rate in Pediatric Patients Aged 4 Years and Older Weighing 15 kg or Greater with Type I Allergy without Anaphylaxis (Study 5)

Study 5 was a single-arm study conducted in pediatric patients who weighed 15 kg or greater (age range: 4 to 17 years) with type I allergy without anaphylaxis (N=42) that assessed the PK and PD of epinephrine following one nasal dose of neffy 1 mg (for subjects who weigh 15 kg to < 30 kg) and 2 mg (for subjects who weigh 30 kg or greater). The median change in SBP from baseline over the 60 minutes post-dose were numerically lower than in adults who received neffy 2 mg in Study 1 and 2, while the median change in PR from baseline over 60 minutes post-dose was within the range of adults who received neffy 2 mg in Study 1 and 2.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics assessments were performed in the clinical pharmacology studies described in the *Pharmacodynamics* subsection *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (Study 1)
See *Pharmacodynamics (12.2)* for a description for Study 1.

Following one nasal dose of neffy 2 mg in Study 1, the geometric mean plasma epinephrine concentration-time profile was overall within the range of that following one intramuscular dose of epinephrine injection 0.3 mg (using a needle-syringe product and an auto-injector product) 60 minutes post-dose. The epinephrine plasma concentration versus time profiles are shown in Figure 4. The pharmacokinetic parameters of epinephrine are summarized in Table 3.

Figure 4: Epinephrine Geometric Mean (90% Confidence Interval) Plasma Concentration-Time Profiles Following One Dose of Epinephrine in Healthy Subjects [Study 1]

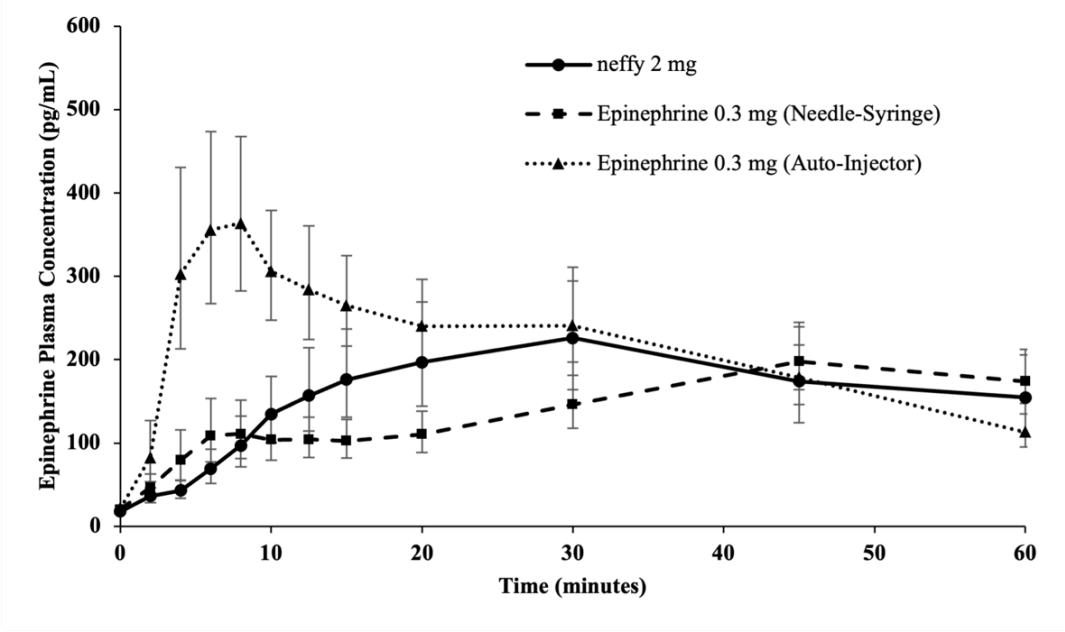


Table 3: Geometric Mean (CV%) Plasma PK Parameters Following One Dose of Epinephrine in Healthy Subjects [Study 1]

Product	Pharmacokinetic Parameters [%CV]					
	GeoMean Cmax (pg/mL)	**Median Tmax (min)**	**GeoMean $AUC_{0\text{-}10min}$ (min*pg/mL)***	**GeoMean $AUC_{0\text{-}20min}$ (min*pg/mL)**	**GeoMean $AUC_{0\text{-}45min}$ (min*pg/mL)**	**GeoMean $AUC_{0\text{-}60min}$ (min*pg/mL)**
Epinephrine 0.3 mg (Needle-Syringe) (N=42)	283 [62]	45	879 [120]	2032 [89]	6172 [67]	9217 [59]
Neffy 2 mg (N=42)	341 [114]	30	704 [92]	2548 [102]	8156 [115]	10916 [116]
Epinephrine 0.3 mg (Auto-Injector) (N=42)	604 [79]	8	2771 [115]	5818 [83]	12227 [60]	14762 [57]

*****Note: Based on within-study comparison results from Studies 1, 2, and 3, the epinephrine exposures in the first 10 minutes following neffy administration were generally within the range observed following epinephrine injection 0.3 mg (needle-syringe)

Following two nasal doses of neffy 2 mg, administered 10 minutes apart, either into the same naris or opposite nares under normal nasal conditions, the C_{max} and $AUC_{0\text{-}60\ min}$ increased approximately dose proportionally compared to one nasal dose of neffy 2 mg in healthy adults. The systemic exposures of two doses of neffy 2 mg administered into the same naris or the opposite nares under normal nasal conditions were generally similar and comparable to that of two intramuscular injections of epinephrine 0.3 mg (using an auto-injector product), administered 10 minutes apart, after 20 to 30 minutes post-dose.

Pharmacokinetics in Adult Patients with Type I Allergy without Anaphylaxis (Study 2)
See the *Pharmacodynamics (12.2)* for a description for Study 2.

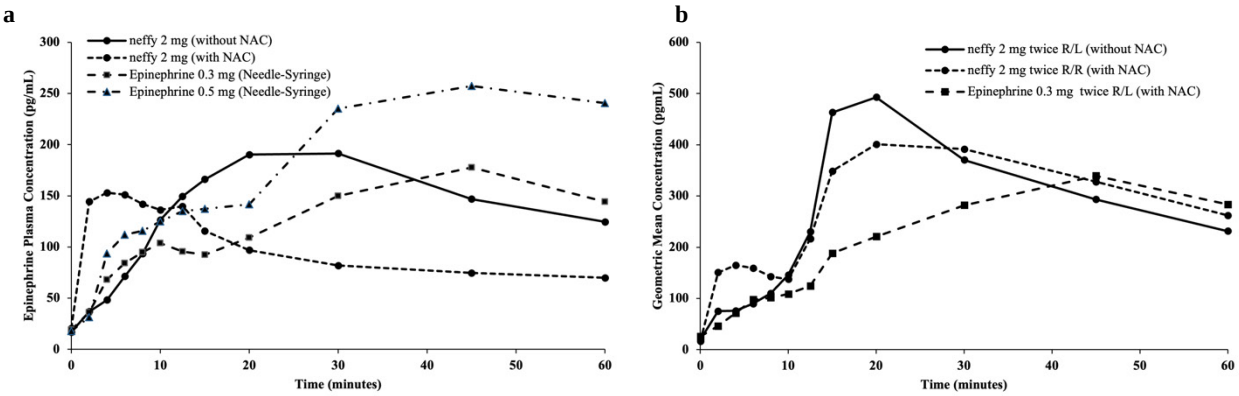
The geometric mean plasma epinephrine concentration time profile following one self-administered nasal dose of neffy 2 mg was numerically higher than that of one staff-administered intramuscular dose of epinephrine injection 0.3 mg (using a needle-syringe product) during the first 60 minutes post-dose (Study 2). The systemic exposure of epinephrine following one self-administered dose of neffy 2 mg in adult patients with type I allergy without anaphylaxis was similar to that following one staff-administered dose of neffy 2 mg in healthy adult subjects from Study 1.

Pharmacokinetics in Adult Patients with Nasal Allergen Challenge Induced Rhinitis (Studies 3 and 4)
See the *Pharmacodynamics (12.2)* for a description of Studies 3 and 4.

- In Study 3, the geometric mean plasma epinephrine concentrations in patients who received one nasal dose of neffy 2 mg after NAC initially increased more rapidly during the first 5 minutes compared to those that received one nasal dose of neffy 2 mg without NAC and one intramuscular dose of epinephrine injection (0.3 mg or 0.5 mg) without NAC. The geometric mean plasma epinephrine concentrations of patients who received neffy 2 mg with NAC declined after approximately 10 minutes post-dose and became numerically lower than both the neffy 2 mg without NAC and epinephrine injection (0.3 mg or 0.5 mg) after 20 minutes post-dose (Figure 5a).

- In Study 4, the geometric mean of plasma epinephrine concentrations in patients who received two nasal doses of neffy 2 mg, administered 10 minutes apart, (in the same naris) after NAC were higher than those who received two intramuscular doses of epinephrine injection 0.3 mg, administered 10 minutes apart, with or without NAC up to 40 minutes post-first dose and then became similar afterwards (Figure 5b). The geometric mean plasma epinephrine concentrations of patients who received two doses of neffy 2 mg, administered 10 minutes apart, (in the opposite nares) after NAC, were initially higher than those who received two intramuscular doses of epinephrine injection 0.3 mg, administered 10 minutes apart, with or without NAC for around 25 to 30 minutes post-first dose, but became lower afterwards.

Figure 5: Epinephrine Geometric Mean Plasma Concentration-Time Profiles Following One or Two Dose(s) of Epinephrine in Adult Subjects with and without Nasal Allergen Challenge Induced Rhinitis [Study 3 and Study 4]



a: Epinephrine geometric mean plasma concentration-time profiles following one dose of epinephrine in Study 3
b: Epinephrine geometric mean plasma concentration-time profiles following two doses of epinephrine in Study 4
R/L: First dose administered in right naris followed by second dose administered in left naris 10 minutes apart.
R/R: First dose administered in right naris followed by second dose administered in right naris 10 minutes apart.
Epinephrine 0.3 mg was administered using needle-syringe product

Pharmacokinetics in Pediatric Patients Aged 4 Years and Older Weighing 15 kg or Greater with Type I Allergy without Anaphylaxis (Study 5)
See the *Pharmacodynamics (12.2)* for a description for Study 5.

In pediatric patients with type I allergy without anaphylaxis who weigh 15 kg or greater (age range: 4 to 17 years), following one nasal dose of neffy 1 mg (for subjects who weigh 15 kg to < 30 kg) or 2 mg (for subjects who weigh 30 kg or greater) (Study 5), the geometric mean plasma epinephrine concentration time profiles for both weight groups were numerically higher than that of adults who received neffy 2 mg (Study 1 and 2).

Elimination:

Metabolism: Epinephrine is extensively metabolized with only a small amount excreted unchanged.

Epinephrine is rapidly degraded to vanillylmandelic acid, an inactive metabolite, by monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase that are abundantly expressed in the liver, kidneys and other extraneuronal tissues. The tissues with the highest contribution to removal of circulating exogenous epinephrine are the liver (32%), kidneys (25%), skeletal muscle (20%), and mesenteric organs (12%).

Specific Populations:

Age: In a PK study of 45-minute epinephrine intravenous infusions given to healthy male subjects aged 20 to 25 years and healthy male subjects aged 60 to 65 years, the mean plasma metabolic clearance rate of epinephrine at steady state was greater among the older male subjects compared to younger male subjects (144.8 versus 78 mL/kg/minute, respectively, for a

0.0143 mcg/kg/minute infusion).

Body Weight: Body weight has been found to influence epinephrine PK. Higher body weight was associated with a higher plasma epinephrine clearance and a lower concentration plateau.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies to evaluate the carcinogenic potential of epinephrine have not been conducted. Epinephrine and other catecholamines have been shown to have mutagenic potential *in vitro*. Epinephrine was positive in the *Salmonella* bacterial reverse mutation assay, positive in the mouse lymphoma assay, and negative in the *in vivo* micronucleus assay. Epinephrine is an oxidative mutagen based on the *E. coli* WP2 Mutoxitest bacterial reverse mutation assay. This should not prevent the use of epinephrine where indicated *[see Indications and Usage (1)]*. The potential for epinephrine to impair reproductive performance has not been evaluated, but epinephrine has been shown to decrease implantation in female rabbits dosed subcutaneously with 1.2 mg/kg/day (15-fold the highest human intramuscular or subcutaneous daily dose) during gestation days 3 to 9.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In a single-dose nasal toxicity study, treatment of neffy in rats induced epinephrine-related histopathology changes in the nose, such as minimal ulceration of the exposed mucosa (at ≥2.3-fold the recommended clinical dose of neffy 2 mg based on local surface area), and nasal passages, such as minimal to mild necrosis in the nasal turbinate and parietal wall in the rostral-most level (at ≥1.2-fold the recommended clinical dose of neffy 2 mg based on local surface area) on day 2. These findings were often associated with minimal to mild neutrophilic inflammation and were reversible after 14 days post-dose.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Neffy (epinephrine nasal spray) is available in 1 mg and 2 mg strengths as described in Table 4.

Table 4: Neffy Strengths and Package Configurations

Strength	Package Configuration	NDC
1 mg/0.1 mL	Carton containing two (2) blister packages each with a single-dose nasal spray for 1 time use	NDC 82580-010-02
2 mg/0.1 mL	Carton containing two (2) blister packages each with a single-dose nasal spray for 1 time use	NDC 82580-020-02

Storage and Handling

Store at 68°F to 77°F (20°C to 25°C). Excursions permitted up to 122°F (50°C).
Do not freeze. Neffy freezes below 5°F (-15°C). If neffy freezes, it will not deliver epinephrine.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Administration

- Neffy nasal spray is for single use and delivers the entire dose upon activation.
- Advise patients when to seek emergency medical assistance for close monitoring of the anaphylactic episode and in the event further treatment is required.
- Instruct patients and/or caregivers in the appropriate use of neffy. Administer neffy into one nostril pointing straight into the naris, press the plunger firmly to activate *[see Dosage and Administration (2.2) and Instructions for Use]*. If a second dose of neffy is needed, administer a new neffy nasal spray into the same nostril (ipsilateral side) starting 5 minutes after the first dose.
- Advise patients that improper dosing in the nose may result in some drug dripping out of the nose and not being available for absorption. If symptoms do not improve or worsen, patients and/or caregivers should administer a second dose of neffy in the same nostril starting 5 minutes after the first dose.

Risks Associated with Certain Coexisting Conditions

Advise patients with coexisting conditions (cardiac arrhythmia, coronary artery disease, hypertension, pulmonary edema, hyperthyroidism, renal impairment, Parkinson's disease, diabetes), for increased risks that may be associated with use of epinephrine *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Manufactured for ARS Pharmaceuticals Operations, Inc., 11682 El Camino Real, San Diego, CA 92130.
Neffy is a registered trademark of ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.
Copyright © 2025 ARS Pharmaceuticals Operations, Inc. All rights reserved.
This product's labeling may have been updated. For the most recent Prescribing Information, please visit **www.neffy.com.**

PATIENT INFORMATION
NEFFY® (ne'fee)
(epinephrine nasal spray)
For allergic emergencies (anaphylaxis)

Read this Patient Information leaflet carefully before you start using neffy and each time you get a refill. There may be new information. You, your caregiver, or others who may be in a position to administer neffy should know how to use it before you have an allergic emergency. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

1. **What is the most important information I should know about neffy?**
   Neffy contains epinephrine, a medicine used to treat allergic emergencies (anaphylaxis). Anaphylaxis can be life-threatening, can happen in minutes, and can be caused by stinging and biting insects, allergy injections, foods, medicines, exercise, or other unknown causes.
   Symptoms of anaphylaxis may include:
   - trouble breathing
   - wheezing
   - hoarseness (changes in the way your voice sounds)
   - hives (raised reddened rash that may itch)
   - severe itching
   - swelling of your face, lips, mouth, or tongue
   - skin rash, redness, or swelling
   - fast heartbeat
   - weak pulse
   - feeling very anxious
   - confusion
   - stomach pain
   - losing control of urine or bowel movements (incontinence)
   - diarrhea or stomach cramps
   - dizziness, fainting, or "passing out" (unconsciousness)
2. **Always carry neffy with you because you may not know when anaphylaxis may happen**. It is recommended that you carry 2 neffy devices because you may need a second dose of neffy if symptoms continue or come back. Talk to your healthcare provider if you need additional devices to keep at work, school, or other locations. Tell your family members, caregivers, and others where you keep your neffy device and how to use it before you need it. You may be unable to speak in an allergic emergency.
3. **When you have an allergic emergency (anaphylaxis)**
   - **Use neffy right away**.
   - **Get emergency medical help for further treatment of the allergic emergency (anaphylaxis), if needed after using neffy**. Before you receive neffy, your healthcare provider should talk to you about when to get emergency help.

What is neffy?

- Neffy is a nasal spray used to treat life-threatening, allergic emergencies including anaphylaxis in adults and children aged 4 years and older who weigh 33 pounds or more (15 kilograms or more), who are at risk for or have a history of serious allergic emergencies. Each neffy contains a single dose of epinephrine.
- Neffy is for immediate self (or caregiver) administration in an allergic emergency.
- Neffy is for people who have been prescribed this medicine by their healthcare provider.
- It is not known if neffy is safe and effective in children who weigh less than 33 pounds (15 kilograms).

Before using neffy, tell your healthcare provider about all your medical conditions, especially if you:

- have nasal problems including nasal polyps, history of injury such as a broken nose, or any past nasal surgery.
- have heart problems.
- have kidney problems.
- have low potassium levels in your blood.
- have Parkinson's disease.
- have thyroid problems.
- have high blood pressure.
- have diabetes.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if epinephrine will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if epinephrine passes into your breastmilk.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. Tell your healthcare provider of all known allergies.

Especially tell your healthcare provider if you take or use:

- other nasal sprays
- water pills (diuretics)
- medicines to treat depression such as tricyclic antidepressants or monoamine oxidase inhibitors (MAO inhibitors)
- medicines to treat abnormal heart beats (arrhythmias) such as cardiac glycosides
- medicines to treat Parkinson's disease such as catechol-O-methyl-transferase inhibitors (COMT inhibitors) and ergot alkaloids

- medicines for heart disease including alpha blockers (such as phentolamine) and beta blockers (such as propranolol)
- medicines for thyroid disease such as levothyroxine sodium
- medicines used in labor
- medicines to treat allergies such as diphenhydramine, tripelennamine or chlorpheniramine (antihistamines)

Neffy and other medicines may affect each other, causing side effects. Neffy may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how neffy works.
Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.
Use neffy for the treatment of anaphylaxis as prescribed by your healthcare provider, regardless of your medical conditions or medicine you take.

How should I use neffy?

- Read the Instructions for Use that come with neffy for detailed information about the right way to use the device.
- Use neffy exactly as your healthcare provider tells you to use it. Talk to your healthcare provider or pharmacist if you have questions about the use of neffy.
- **Neffy is for use in the nose only**. Do not spray in the eyes or mouth.
- Each neffy has 1 dose of medicine and cannot be reused. Do not test or prime (pre-spray) the device.
- Your neffy comes in a carton with 2 devices. You may need to use a second neffy if symptoms continue or get worse.
- You should always carry 2 neffy devices with you.
- Neffy is given as a single dose in either nostril. If a second dose of neffy is needed, it should be given in the **same nostril**, starting 5 minutes after the first dose.
- **Do not** sniff during or after receiving a dose of neffy.
- If any liquid drips out of the nose, you may not receive the full dose of medicine. If your symptoms continue or get worse, give a second dose of neffy in the same nostril, starting 5 minutes after the first dose.
- Important: If symptoms continue or get worse after the first dose of neffy, a second dose is needed, **even if you did not see liquid drip out of the nose**. Give the second dose in the same nostril, starting 5 minutes after the first dose.
- Get emergency help for further treatment of the anaphylactic episode, if needed, after using neffy. Before you receive neffy, your healthcare provider should talk to you about when to get emergency help.
- If you use too much neffy, call your healthcare provider or Poison Help line at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.
- For more information and video instructions on the use of neffy, go to www.neffy.com or call 1-877-MY-NEFFY (1-877-696-3339).

What are the possible side effects of neffy?
Neffy may cause serious side effects.
If you have certain medical conditions, or take certain medicines, your condition may get worse or you may have more or longer lasting side effects when you use neffy. Talk to your healthcare provider about all your medical conditions.
Common side effects of neffy include:

- nasal discomfort
- throat irritation
- headache
- chest and nasal congestion
- feeling overly excited, nervous, or anxious
- nose bleed
- nose pain
- sneezing
- runny nose
- dry nose or throat
- tingling sensation, including in the nose
- feeling tired
- dizziness
- nausea
- vomiting

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.
These are not all the possible side effects of neffy**.** For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.
Call your doctor for medical advice about side effects. **You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088**.

How should I store neffy?

- Store neffy at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Do not freeze. If neffy freezes, the device will not spray**.
- **Storage of neffy at high temperatures up to 122°F (50°C) is allowed for a few days.**
- Your neffy has an expiration date. Replace neffy before the expiration date.

Keep neffy and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of neffy.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use neffy for a condition for which it was not prescribed. Do not give neffy to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about neffy that is written for health professionals.

What are the ingredients in neffy?
Active Ingredient: epinephrine
Inactive Ingredients: benzalkonium chloride, disodium edetate, n-dodecyl beta-D-maltoside, sodium chloride, sodium metabisulfite, and hydrochloric acid or sodium hydroxide to adjust pH, in water for injection.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: March 2025

添付文書 I

製品概要

▼　本剤はモニタリング強化の対象である。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することが可能になる。医療関係者は副作用の疑いをすべて報告すること。副作用の報告方法については、第 4.8 節を参照のこと。

1.　医薬品名

EURneffy 2 mg 点鼻スプレー、単回投与容器入り溶液

2.　組成・性状

各単回投与容器により、100 µL 中 2 mg のアドレナリン（エピネフリン）を噴霧する。

既知の作用を有する添加物

単回投与容器あたり 40 µg の塩化ベンザルコニウム。

単回投与容器あたり 5 µg のピロ亜硫酸ナトリウム。

すべての添加物の一覧は第 6.1 節を参照。

3.　剤型

点鼻スプレー、溶液

溶液は単回用量の点鼻スプレーに構成される。

pH 3.0～5.5、浸透圧 325～560 mOsm/kg の溶液

4.　臨床事項

4.1　効能・効果

EURneffy は、昆虫の刺傷又は咬傷、食品、医薬品、並びにその他のアレルゲンによるアレルギー反応（アナフィラキシー）のほか、特発性又は運動誘発性のアナフィラキシーの緊急治療に適応される。治療は体重 30 kg 以上の成人及び小児に適応される。

4.2　用法・用量

用量

本剤は、重度の I 型アレルギー反応の最初の徴候が現われたときに投与すること。

推奨される初回用量はアドレナリン 2 mg の単回鼻腔内投与である。

アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合には、直ちに緊急医療支援を求めるよう患者に助言する必要がある。

約 10 分経過しても臨床的改善が見られない場合、もしくは初回治療後に症状が悪化又は再発した場合は、緊急医療援助とともに同じ鼻孔に 2 回目の投与を行うこと。医療従事者から追加投与の指示がない限り、最大 4 mg（2 回）まで投与することができる。アレルギーの緊急事態に対処するため、患者は常に点鼻スプレーを 2 つ携行するよう推奨する。

高齢者
65 歳以上の患者にアドレナリンを鼻腔内投与した後の薬物動態データは得られていない。投与量の調整は不要である。

小児集団
体重 30 kg 以上の小児に対する推奨用量は成人と同じである。
体重 30 kg 未満の小児における EURneffy の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータは得られていない。

投与方法

鼻腔内投与専用。

本剤は、すぐに使用できる単回投与容器入りの点鼻スプレー溶液である。作動させると全用量が噴霧される。点鼻スプレーをプライミングせず、眼又は口内に噴霧しないこと。

本剤は単回使用専用であり、1 回分の用量しか噴霧できないため、使用後は直ちに廃棄し、交換しなければならない。

投与に関する指示事項
患者及び介護者に対し、本剤の適切な投与方法に関する完全な指示事項について、添付文書の使用説明書を注意して読むよう助言する必要がある（第 4.4 節を参照）。

患者／介護者に対し、アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合には、直ちに緊急医療支援を求めるよう伝えること。

- 約 10 分が経過しても症状が悪化したり、再発した場合、又は投与の誤りが疑われる場合は、新しい点鼻スプレーを使用して同じ鼻孔に 2 回目の投与を行う必要がある。
- 2 回目の投与が必要であるにもかかわらず、入手できない場合には、直ちに緊急医療支援を求めること。
- 患者はできれば足を高くして横にするのが望ましいが、呼吸困難が認められる場合は上体を起こしておく必要がある。意識のない患者は、回復体位で横向きに寝かせること。

医薬品の使用に関する詳しい指示事項は、第 6.6 節を参照のこと。

4.3 禁忌

なし

4.4 警告及び使用上の注意

処方時における患者への指示

本剤を処方する医師は、患者が点鼻スプレーの適応及び使用を十分に理解できるよう、適切な手段を講じる必要がある。医師は点鼻スプレーの患者向け添付文書と取扱説明書を患者とともに確認すること。本剤を処方するすべての患者に対し、製品をいつ、どのような方法で使用すべきかを明確に指導する必要がある（第 4.2 節を参照）。緊急時にサポートが必要になった場合に備え、患者の身近な関係者（例えば両親や介護者、教師など）にも本剤の正しい使用について指導しておくよう強く推奨する。

12 歳未満の小児では、介護者が EURneffy を投与するか、もしくは小児が EURneffy の使用について適切に指導を受け、自分で完全に投与できることを確認する必要がある。

風邪や鼻閉のある患者は、これらの症状がある時でも本剤を使用することができるが、薬物動態プロファイルは異なる可能性がある（第 5.2 節を参照）。

アナフィラキシーに関する患者への警告

患者に対し、曝露から数分以内に起こる可能性のある全身性アレルギー反応およびアナフィラキシーの症状を認識するよう指導する必要がある。これらには、顔面紅潮、不安、失神、頻脈、血圧降下に伴う糸様脈又は触知しがたい脈拍、けいれん、嘔吐、下痢及びけいれん性腹痛、不随意排尿 、喘鳴、咽頭けいれんによる呼吸困難、掻痒、発疹、蕁麻疹又は血管性浮腫が含まれる可能性がある。喘息を併発している患者では、重度のアナフィラキシー反応のリスクが高まる可能性がある。

アドレナリンは、アナフィラキシーにつながる重度のアレルギーイベントの最初の徴候又は症状の発現時に使用するよう推奨される。患者に対し、潜在的なリスクのある状況に備えて常にアドレナリンを携行するよう指導する必要がある。

患者／介護者には、最初の消失から数時間後の症状再発を特徴とする二相性アナフィラキシーの可能性について伝えておく必要がある。患者に対し、重度のアレルギー反応が起こった場合には必ず、直ちに医師の支援を要請するよう助言すること。

アドレナリンの使用によりリスクが増大する集団

心臓疾患のある患者にアドレナリンを投与する際には、細心の注意を払う必要がある。

例えばジゴキシンや水銀利尿剤、キニジンなど、心臓を不整脈に対して過敏にするおそれのある医薬品とアドレナリンの併用は、通常は推奨されない（第 4.5 節）。冠動脈不全の患者では、アドレナリンによって狭心痛が誘発されるおそれがある。

眼圧上昇、重度の腎機能障害、残尿につながる前立腺腫、高カルシウム血症、低カリウム血症の患者では、アドレナリン投与後に副作用が起こるリスクがある。パーキンソン病患者の場合、アドレナリンは、固縮や振戦などのパーキンソン病の症状の一時的な悪化と関連する可能性がある。

甲状腺機能亢進症、心血管疾患、高血圧又は糖尿病のある人、高齢者、妊婦では、アドレナリン投与後に副作用を発現するリスクが高くなるおそれがある（第 4.6 節及び第 4.8 節を参照）。

これらの病状を有する患者や、重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーを発現している患者に本剤を投与する立場になる可能性のあるその他の人々には、この救命医薬品を使用すべき状況に関して慎重に指導を行う必要がある。

既知の作用を有する添加物

塩化ベンザルコニウム
本剤は、特に長期間にわたって使用した場合をはじめ、鼻内に刺激や腫脹を引き起こすおそれのある塩化ベンザルコニウムを含有する。

ピロ亜硫酸ナトリウム
本剤は、まれに重度の過敏症反応や気管支けいれんを引き起こすおそれのあるピロ亜硫酸を含有する。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

アドレナリン及びその他の医薬品

ジゴキシン、水銀利尿剤（例えばクロルメロドリン、メルバフェン、メルサリル酸、メラルリド、メルカプトメリン、メルクロフィリン、メレトキシリンプロカインなど)、キニジンなど、心臓を不整脈に対して過敏にするおそれのある医薬品を服用している患者には注意が必要である。

アドレナリンの作用は、三環系抗うつ薬（イミプラミンなど）及びモノアミン酸化酵素阻害薬（MAO 阻害薬）（イソカルボキサジド、フェネルジン、セレギリン、トラニルシプロミンなど）及びカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬（COMT 阻害薬）（エンタカポン、トルカポン、カルビドパ-レボドパ-エンタカポン、オピカポンなど)、甲状腺ホルモン、テオフィリン、オキシトシン、副交感神経遮断薬（アトロピン、シクロペントラート、ホマトロピン、ヒヨスチン、トロピカミドなど)、特定の抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン)、レボドパ、アルコールによって増強されるおそれがある。

アドレナリンの昇圧効果

アドレナリンの昇圧効果は、速効性血管拡張薬やフェントラミンなどのαアドレナリン遮断薬によって打ち消される可能性がある。

アドレナリンとインスリン

アドレナリンはインスリンの分泌を抑制し、血糖値を上昇させる。急性の緊急事態でアドレナリンを投与した場合、血糖値に持続的な影響を及ぼす可能性は低いが、糖尿病患者にアドレナリンを投与する場合は、インスリン又は経口血糖降下薬の投与量を増量しなければならない可能性がある。

アドレナリンとβ遮断薬

アドレナリンのベータ受容体刺激効果は、プロパノロールなどのベータ遮断薬との同時治療によって阻害される可能性がある。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦における EURneffy の影響に関するデータは得られていない。

妊娠中の女性に関する中等度の量のデータ（300～1000 の妊娠転帰）は、アドレナリンによる奇形又は胎児／新生児毒性がないことを示している。EURneffy 投与後の内因性物質及び血中濃度は正常な生理学的範囲内であるが、アドレナリンは血圧と心拍数を上昇させるため、これが胎児に影響を及ぼす可能性がある。

動物実験では生殖毒性は示されていない（第 5.3 節を参照)。

必要に応じて、妊娠中に本剤の使用を検討することができる。

授乳

授乳中の母親におけるアドレナリンの影響についてのデータは得られていない。ただし、EURneffy は授乳中の母親にも使用することができる。

アドレナリン／代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。しかしながら、経口での生物学的利用能が低く、半減期が短いため、哺乳中の乳児における曝露量は非常に低いと予想される。

受胎能

EURneffy がヒトの受胎能に及ぼす影響についてのデータは得られていない。

アドレナリンは内因性物質であり、EURneffy 投与後の血中濃度は正常な生理学的範囲内であることから、受胎能に何らかの悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

EURneffy は自動車の運転及び機械の操作能力に影響を及ぼさないか、もしくはその影響は無視できるレベルである。アナフィラキシー反応を起こしている患者は、アナフィラキシー反応があることにより、自動車の運転又は機械の操作は推奨されない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

EURneffy の臨床試験において最も高い（10%以上の非常によく見られる）頻度で発生が観察された副作用は 2 回目の 2 mg の投与（合計 4 mg）後にのみ報告されたもので、咽頭刺激感（18.8%）、頭痛（17.6%）、鼻部不快感（12.9%）、びくびく感（10.6%）などである。臨床試験で観察された薬物有害反応は、いずれも重篤なものではなかった。

副作用一覧表

健康な成人ボランティア、1 型アレルギー患者及びアレルギー鼻炎を有する患者を対象に、EURneffy 2 mg を用いて実施した主要 PK/PD 試験による併合安全性データの解析結果に基づき、副作用を要約する。副作用は、以下の取り決めに従い、器官別大分類と頻度によって等級付けした。

- 非常によく見られる（1/10 以上）
- よく見られる（1/100 以上 1/10 未満）
- 時に見られる（1/1,000 以上 1/100 未満）
- 稀に見られる（1/10,000 以上 1/1,000 未満）
- 非常に稀に見られる（1/10,000 未満）
- 頻度不明（入手したデータからの頻度の推定は不能）

表 1：EURneffy によって特定された薬物有害反応

器官別大分類	頻度	副作用
精神障害	よく見られる	不安
	時に見られる	多幸気分 神経過敏
	頻度不明	失見当識 [1] 記憶障害 [1] パニック反応 [1]
神経系障害	非常によく見られる	頭痛
	よく見られる	振戦
	時に見られる	浮動性めまい 錯感覚 頭部不快感 失神寸前の状態
	頻度不明	精神運動亢進 [1] 傾眠 [1]
眼障害	時に見られる	流涙増加

器官別大分類	頻度	副作用
心臓障害	よく見られる	動悸
	頻度不明	狭心症[1] 不整脈[1,2] ストレス心筋症[1] 頻脈性不整脈[1] 頻脈[1] 心室期外収縮[1]
血管障害	頻度不明	高血圧[1] 血管収縮[1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	非常によく見られる	鼻部不快感 咽頭刺激感
	よく見られる	鼻漏 鼻浮腫 鼻痛 鼻閉
	時に見られる	口腔咽頭痛 鼻そう痒症 くしゃみ 鼻腔内異常感覚 副鼻腔不快感 鼻出血 鼻乾燥 鼻粘膜障害
胃腸障害	時に見られる	悪心 口腔内異常感覚 流涎過多 歯痛 歯肉不快感
皮膚および皮下組織障害	時に見られる	そう痒症
	頻度不明	錯感覚[1]
一般・全身障害および投与部位の状態	非常によく見られる	びくびく感
	時に見られる	胸部不快感 活力増進 疲労 熱感
臨床検査	よく見られる	血圧上昇 心拍数増加
	時に見られる	体温上昇

[1] EURneffyの臨床試験では観察されていないが、静脈内、筋肉内、皮下投与を含む他のアドレナリン製剤では発生することが知られている副作用。

[2] アドレナリン投与後に不整脈が起こる可能性がある（第4.4節を参照）。

小児集団

小児被験者の臨床試験では、体重が 30 kg を超える 8 歳から 17 歳までの被験者 16 例に対し、EURneffy 2 mg を投与した。最もよく見られた副作用は、鼻部不快感及び鼻腔内異常感覚（25.0%）、くしゃみ（18.8%）、疲労、びくびく感、錯感覚、鼻痛及び鼻漏（12.5%）、鼻出血、流涙増加、口腔咽頭痛及び咽頭知覚異常（6.3%）であった。

EURneffy 2 mg を投与された小児集団と成人集団の安全性には、臨床的に関連する差異は認められなかった。

副作用の疑いの報告

本剤承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。医療関係者は副作用の疑いのすべてを別紙Ⅴに記載する国の報告システムを通じて報告すること。

4.9 過量投与

症状

アドレナリンの過量投与は、重度の頭痛、胸痛、浮動性めまい、悪心、霧視を引き起こすおそれがある。著しい過量投与又は血管内への注入は、血圧の急激な上昇による脳出血を引き起こす可能性もある。末梢血管の収縮が心刺激とともに起こることで肺水腫を生じ、死に至るおそれもある。

処置

アドレナリンの昇圧効果は、即効性血管拡張薬やαアドレナリン遮断薬によって打ち消すことができる。

アドレナリンの過量投与により、呼吸を妨げる肺水腫が誘発された場合、フェントラミンなどの即効性αアドレナリン遮断薬や間欠的陽圧呼吸による治療が行われる。

アドレナリンの過量投与は一過性の徐脈に続いて頻脈を引き起こす可能性があり、致命的となる可能性のある不整脈を伴う場合がある。不整脈の治療には、ベータアドレナリン遮断薬の投与が行われる場合がある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：心臓療法、アドレナリン及びドーパミン作動薬、ATC コード：C01CA24

作用機序

アドレナリンは、α及びβアドレナリン受容体を含む全てのアドレナリン受容体の非選択的作動薬である。これらの受容体に結合し、交感神経系の多様な作用を誘発する。

薬力学的効果

αアドレナリン受容体への作用を通じ、アドレナリンはヒスタミン誘発性の血管拡張を軽減する。アドレナリンはまた、アナフィラキシーの際に起こるヒスタミン誘発性の血管透過も抑制する。

アドレナリンは気管支平滑筋の β アドレナリン受容体に作用し、気管支平滑筋の弛緩を生じさせる。

アドレナリンはまた、掻痒、蕁麻疹、血管性浮腫も緩和し、アナフィラキシーに伴う胃腸や泌尿生殖器の症状緩和にも効果があると考えられる。

臨床的有効性

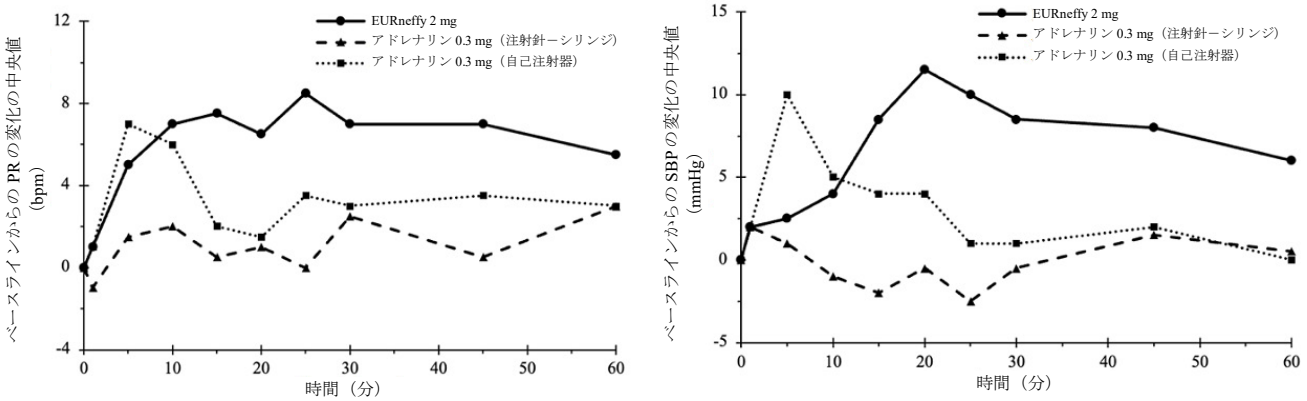
成人を対象とした EURneffy の臨床薬理試験 4 件及び体重 30 kg 以上の小児被験者を対象とした臨床薬理試験 1 件について以下に詳述する。

健康な成人被験者における収縮期血圧と脈拍数（試験 EPI 15）
試験 EPI 15 は健康な成人被験者（N=42）を対象に実施され、以下の投与後におけるアドレナリンの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）（すなわち、脈拍数[PR]及び収縮期血圧[SBP]）を比較した。

- EURneffy 2 mg の 1 回の鼻腔内投与と、アドレナリン注射剤 0.3 mg の 1 回の筋肉内投与（注射針ーシリンジ製品及び自己注射器を使用）
- 同じ鼻孔もしくは反対側の鼻孔に 10 分の間隔をおいて実施した EURneffy 2 mg の 2 回の鼻腔内投与と、10 分の間隔をおいて実施したアドレナリン注射剤 0.3 mg の 2 回の筋肉内投与（自己注射器を使用）

すべてのアドレナリン製剤の 1 回の投与後の結果は、図 1 に示すように、ベースラインの SBP 及び PR からの上昇を示すものであった。

図 1：健康な被験者を対象とした 1 回のアドレナリン投与後における脈拍数（PR）及び収縮期血圧（SBP）のベースラインからの変化の中央値［試験 EPI 15］



EURneffyの（同じ鼻孔又は反対側の鼻孔への）2回の鼻腔内投与後における結果を（自己注射器を用いた）アドレナリン注射剤の 2 回の筋肉内投与と比較したところ、SBP 及び PR の応答における中央値／平均値は同様の傾向を示した。

アナフィラキシーを伴わない I 型アレルギー成人患者における収縮期血圧及び脈拍数（試験 EPI 17）
試験 EPI 17 はアナフィラキシーを伴わない I 型アレルギー成人患者（N=42）を対象に実施され、自己投与による EURneffy 2 mg の 1 回の鼻腔内投与後におけるアドレナリンの PK 及び PD を、スタッフが（注射針ーシリンジ製品を用いて）投与したアドレナリン注射剤 0.3 mg の 1 回の筋肉内投与と比較した。試験 EPI 17 では、SBP 及び PR の応答をベースラインから 60 分間の変化として評価した。試験 EPI 17 における SBP 及び PR の応答の結果は、試験 EPI 15 とほぼ同様であった。

アレルギー性鼻炎を有する成人患者における収縮期血圧及び脈拍数（試験 EPI 16 及び EPI 18）
試験 EPI 16 及び試験 EPI 18 は、アレルギーシーズン外における季節性アレルギー性鼻炎の成人被験者を対象に実施した。被験者はスクリーニング時の鼻アレルゲン負荷（NAC）によって季節性アレルギー性鼻炎が確認され、投与前にアレルギー症状がないことを条件とした。アレルギー性鼻炎の症状は既知のアレルゲンを被験者の鼻孔に噴霧することによって誘発し、その際に総合鼻症状スコア（TNSS）が最低でも 12 点中 5 点以上、鼻閉要素が 3 点中 2 点以上に到達していることとした。

試験 EPI 16 では 36 例の被験者を登録した。このクロスオーバー試験では、被験者に対し、以下のそれぞれの方法でアドレナリンを投与した。

- 鼻アレルゲン負荷（NAC）なしで EURneffy 2 mg を 1 回鼻腔内投与
- NAC によって鼻炎／鼻閉を誘発した後、EURneffy 2 mg を 1 回鼻腔内投与
- NAC なしでアドレナリン注射剤 0.3 mg（注射針－シリンジを使用）を 1 回筋肉内投与
- NAC なしでアドレナリン注射剤 0.5 mg（注射針－シリンジを使用）を 1 回筋肉内投与

試験 EPI 16 では、SBP 及び PR の応答をベースラインから 60 分間の変化として評価した。結果は以下のとおりであった。

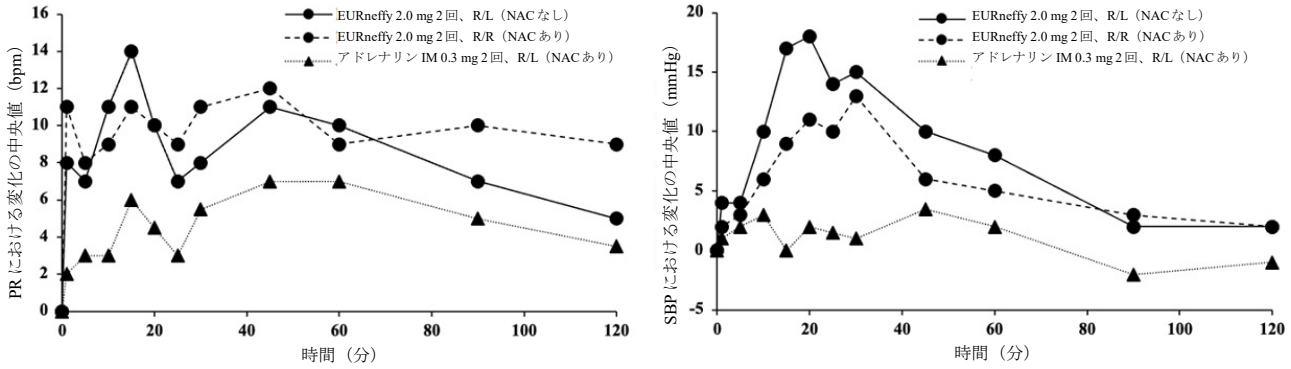
- NAC を伴う EURneffy における SBP 及び PR の中央値は最初はベースラインから上昇したが、応答の中央値は、NAC なしで EURneffy を使用した場合における投与の 5 分から 15 分後よりも低かった。
- NAC を伴う EURneffy における SBP 応答の中央値は、最初は NAC なしのアドレナリン筋肉内注射における投与後 20 分間の SBP 応答の中央値よりも高かった。その後、NAC を伴う EURneffy における SBP の中央値は、投与の 60 分後まで、NAC なしのアドレナリン注射剤とほぼ同等になった。
- NAC を伴う EURneffy における PR 応答の中央値は、最初は NAC なしのアドレナリン筋肉内注射における投与後の最初の 5 分間よりも高かったが、その後は、投与の 60 分後まで、NAC なしのアドレナリン注射剤における PR 応答の中央値よりも数値的に低かった。

試験 EPI 18 では 43 例の被験者を登録した。このクロスオーバー試験では、被験者に対し、10 分の間隔をあけて、以下のそれぞれの方法でアドレナリンを 2 回投与した。

- NAC なしで EURneffy 2 mg を（反対側の鼻孔[右(R)/左(L)]に）2 回鼻腔内投与
- NAC なしでアドレナリン注射剤 0.3 mg を（注射針－シリンジを使用、反対側の大腿部[R/L]に）2 回筋肉内（IM）投与
- NAC によってアレルギー性鼻炎／鼻閉を誘発した後、EURneffy 2 mg を（同じ鼻孔[R/R]又は反対側の鼻孔[R/L]に）2 回鼻腔内投与
- NAC によってアレルギー性鼻炎／鼻閉を誘発した後、アドレナリン注射剤 0.3 mg を（注射針－シリンジを使用、反対側の大腿部[R/L]に）2 回筋肉内投与

試験 EPI 18 では、SBP 及び PR の応答をベースラインから 60 分間の変化として評価した。結果は以下のとおりであった。

図 2：鼻アレルゲン負荷（NAC）によってアレルギー性鼻炎を誘発した被験者と誘発を行わない被験者において、右及び左の鼻孔（R/L）又は右及び右の鼻孔（R/R）に 10 分の間隔で 2 回のアドレナリンを投与した後の収縮期血圧（SBP）及び脈拍数（PR）におけるベースラインからの変化の中央値［試験 EPI 18］



<u>小児集団</u>

アナフィラキシーを伴わない I 型アレルギー小児患者における収縮期血圧及び脈拍数（試験 EPI 10）

試験 EPI 10 は、アナフィラキシーのない I 型アレルギーの体重 30 kg 以上の小児患者（年齢範囲：8 歳～17 歳）（N=21）において実施した単群試験であり、EURneffy 2 mg を 1 回鼻腔内投与した後のアドレナリンの PK 及び PD を評価した。投与後 60 分間におけるベースラインからの SBP 及び PR の変化の中央値は、試験 EPI 15 で同じ用量の EURneffy を投与した健康な成人の場合よりも数値的に低かった。

欧州医薬品庁は、アレルギー反応の治療における小児集団の 1 つ以上の部分集団を対象とした EURneffy の試験結果の提出義務を延期した（小児への使用に関する情報は第 4.2 節を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

EURneffy 2 mg を 1 回鼻腔内投与した後、血漿アドレナリン濃度の幾何平均－時間プロファイルは、全体として、投与後 60 分におけるアドレナリン注射剤 0.3 mg（注射針－シリンジ製品及び自己注射器製品を使用）の 1 回の筋肉内投与後の範囲内であった。アドレナリンの統合的薬物動態パラメータを表 2 に要約する。

表 2：アドレナリンの 1 回又は 2 回投与後における血漿 PK パラメータの平均値（CV%）及び幾何平均（統合解析）

投与法	N	t_{max}（分）中央値（範囲）	C_{max}（pg/mL）		AUC_{last}（min*pg/mL）	
			平均値（%CV）	幾何平均	平均値（%CV）	幾何平均
EURneffy 2 mg IN（HCP による投与）	78	20.5 (2～150)	485 (70.6)	361	40900 (67.5)	32600
EURneffy 2 mg IN（自己投与）	42	30 (6～240)	421 (66.4)	332	2964 (71.2)	2314
EURneffy 2 mg IN（小児）	16	25.0 (2.5～120)	540 (70.7)	433	4140 (78.3)	3150
EURneffy 2 mg 2 回（L/R）	39	30 (6～150)	1000 (93.1)	706	86000 (77)	66700
EURneffy 2 mg 2 回（R/R）	39	30 (4～150)	992 (75.3)	729	86500 (60.5)	69900
アドレナリン 0.3mg IM	178	45 (4～360)	277 (65.4)	234	27900 (38.7)	26100
アドレナリン 0.3mg IM 2 回	70	45 (6～180)	436 (48.8)	386	47500 (32.6)	45300
EpiPen 0.3 mg	77	10 (2～45)	581 (75.6)	447	31600 (39.3)	29200
EpiPen 0.3 mg 2 回	78	20 (4～360)	754 (64.7)	630	55000 (47.9)	29200

IN－鼻腔内、IM－筋肉内

アドレナリンは投与後すぐに作用が発現する。健康なボランティアに鼻腔内投与した後、アドレナリンは単回投与と反復投与の両方において速やかに吸収され、最高血漿中濃度に達するまでの時間は 20～30 分であった。鼻炎（鼻閉及び鼻浮腫）のある被験者ではアドレナリンはさらに急速に吸収され、約 10 分で最高濃度が観察された。

代謝

アドレナリンは体内で急速に不活性化され、その大部分はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）及びモノアミンオキシダーゼ（MAO）によって肝臓内で行われる。

排泄

投与されたアドレナリンの多くが代謝物として尿中に排泄される。排泄は主に肝臓と交感神経終末の代謝によって行われ、少量が未変化体で排泄される。鼻腔内投与後の血漿半減期は約 2〜3 分である。

小児集団

アナフィラキシーを伴わないI型アレルギー小児患者（試験EPI 10）
体重 30 kg 以上の I 型アレルギー小児患者（年齢範囲：8〜17 歳）において、EURneffy を 2 mg 鼻腔内に単回投与したところ、投与から約 15 分間における血漿アドレナリン濃度の幾何平均ー時間プロファイルは（別の試験において）同じ用量を投与した健康な成人と類似しており、その後は健康な成人よりもわずかに高くなった（表 2 を参照）。

5.3 前臨床安全性データ

EURneffy 製剤及びアドレナリンに対して実施した科学文献に基づく非臨床データでは、安全性薬理学、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖及び発生毒性の従来の試験に基づくヒトへの特殊な危険有害性は見られなかった。

6. 製剤学的事項

6.1 添加物一覧

塩化ナトリウム
ドデシルマルトシド
エデト酸ナトリウム
塩化ベンザルコニウム
ピロ亜硫酸ナトリウム（E 223）
濃塩酸（pH 調整用）
水酸化ナトリウム（pH 調整用）
注射用水

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

2 年

6.4 保存上の特別な注意

本剤には特別な保存条件は不要である。

誤って凍結させてしまうと、点鼻スプレーは機能しない。点鼻スプレーを少なくとも 1 時間以上解凍すること。内容物がまだ凍結している場合や、完全に解凍されていない場合は使用してはならない。凍結は製品の使用期限には影響しない。

6.5 容器の性質及び内容

単回使用点鼻スプレー内の単位用量容器に収容した点鼻溶液。

パックサイズ：点鼻スプレー2 個パック

点鼻スプレー1 個パック

すべてのパックサイズが市販されるわけではない。

6.6　廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意

使用方法

A：　投与の際は、パッケージを引っ張って開け、点鼻スプレーを取り出す（図 1A を参照）。



（図 1A）

B：　親指でプランジャーの底を押さえ、指をノズルの両側にあてて点鼻スプレーを保持する（図 1B を参照）。

- プランジャーを引っ張ったり、押したりしないこと。
- テストや試し打ちはしないこと。個々の点鼻スプレーには 1 回分の用量しか入っていない。



（図 1B）

C：　指が鼻に触れるまで、点鼻スプレーを鼻孔内に挿入する（図 1C を参照）。

- ノズルを真っすぐにしたまま、額の方に向けて鼻の中に入れる。
- 点鼻スプレーが鼻の内側や外側に向かないようにすること。



（図 1C）

D：　カチッと音がして鼻腔内に薬液が噴霧されるまで、プランジャーをしっかりと押し上げていく（図 1D を参照）。



（図 1D）

注意すべきこと：

点鼻スプレーが鼻の内側や外側に向かないようにすること。



アナフィラキシーエピソードの精密な監視や、追加治療が必要な場合は、緊急医療支援を求めること。

約 10 分経過しても症状が悪化し続けたり、再発する場合、あるいは投与に何らかの誤りが起こった場合には、新しい EURneffy 点鼻スプレーを用いて最初の投与と同じ鼻孔に 2 回目の投与を行い、緊急の救急医療支援を求めること。



誤って凍結させてしまうと、点鼻スプレーは機能しない。点鼻スプレーを少なくとも 1 時間以上解凍すること。内容物がまだ凍結している場合や、完全に解凍されていない場合は使用してはならない。凍結は製品の使用期限には影響しない。

未使用の本品や本品の廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

ARS Pharmaceuticals IRL, Limited
The Black Church
Saint Mary’s Place North
Dublin 7
Co. Dublin
D07 P4AX
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/24/1846/001
EU/1/24/1846/002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10. 改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（https://www.ema.europa.eu）で確認することができる。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

EURneffy 2 mg nasal spray, solution in single-dose container

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single-dose container delivers adrenaline (epinephrine) 2 mg in 100 microlitres

Excipients with known effect

Benzalkonium chloride 40 micrograms per single-dose container.
Sodium metabisulfite 5 micrograms per single-dose container.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nasal spray, solution

The solution is assembled into a single-dose nasal spray.

A solution with a pH of 3.0-5.5 and an osmolality of 325–560 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

EURneffy is indicated in the emergency treatment of allergic reactions (anaphylaxis) due to insect stings or bites, foods, medicinal products and other allergens as well as idiopathic or exercise induced anaphylaxis. Treatment is indicated for adults and children with a body weight ≥ 30 kg.

4.2 Posology and method of administration

Posology

This medicinal product should be administered at the first sign of a severe Type I allergic reaction.

The recommended initial dose is a single nasal administration of 2 mg adrenaline.

The patient should be advised to immediately seek emergency medical assistance for close monitoring of the anaphylactic episode and in the event further treatment is required.

In the absence of clinical improvement after approximately 10 minutes, or if deterioration occurs or symptoms reappear after the initial treatment, a second dose should be administered in the same nostril together with emergency medical help. A maximum of 4 mg (two doses) may be given unless instructed by a medical professional to give additional doses. It is recommended that patients should always carry two nasal sprays to treat an allergy emergency.

Elderly
No pharmacokinetic data are available after nasal administration of adrenaline in patients aged 65 years or older. No dose adjustment is required.

Paediatric population
The recommended posology in children with a body weight ≥ 30 kg is the same as adults.
The safety and efficacy of EURneffy in children below 30 kg body weight has not been established. No data are available.

Method of administration

For nasal use only.

This medicinal product is a ready-to-use, nasal spray, solution in single-dose container. It delivers its entire dose upon activation. The nasal spray should not be primed and should not be sprayed in the eyes or mouth.

This medicinal product is for single use only and must be discarded and replaced immediately after use as it delivers only one dose.

Instructions for administration
Patients and caregivers should be counselled to carefully read the instructions for use in the package leaflet for complete directions on how to properly administer this medicinal product (see section 4.4).

The patient/caregiver should be informed to seek emergency medical assistance immediately to have close monitoring of the anaphylactic episode and in the event further treatment is required.

- If symptoms get worse or reoccur after approximately 10 minutes, or if any error in dosing is suspected, a new nasal spray should be used to give a second dose in the same nostril.
- If a second dose is needed but not available, seek emergency medical assistance immediately.
- Patients should preferably lie flat with feet elevated but sit up if they have breathing difficulties. Unconscious patients should be placed on their side in a recovery position.

For full instructions on the use of the medicinal product, see section 6.6.

4.3 Contraindications

None.

4.4 Special warnings and precautions for use

Instructions for patients at the time of prescribing

A physician who prescribes this medicinal product should take appropriate steps to ensure that the patient understands the indication and use of the nasal spray thoroughly. The physician should review the patient information leaflet and operating instructions of the nasal spray with the patient. All patients who are prescribed this medicinal product should be clearly instructed on how and when to use the product (see section 4.2). It is strongly advised to also educate the patient's immediate associates (e.g., parents, caregivers, teachers) on the correct use of this medicinal product in case support is needed in an emergency.

For children under 12 years of age, the caregiver should administer EURneffy or determine that the child is properly instructed in the use of EURneffy and is fully capable of administration themselves.

Patients with a cold or a congested nose can use this medicinal product, even in these conditions, however the pharmacokinetic profile may be different (see section 5.2).

Warnings for patients about anaphylaxis

Patients should be instructed to recognise symptoms of systemic allergic reactions and anaphylaxis that may occur within minutes after exposure and which may consist of flushing, apprehension, syncope, tachycardia, thready or unobtainable pulse associated with a fall in blood pressure, convulsions, vomiting, diarrhoea and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnoea due to laryngeal spasm, pruritus, rashes, urticaria, or angioedema. Patients with concomitant asthma may be at increased risk of severe anaphylactic reaction.

Adrenaline is recommended for use at first signs or symptoms of severe allergy events leading to anaphylaxis. Patients should be instructed to always carry adrenaline in situations of potential risks.

The patient/caregiver should be informed about the possibility of biphasic anaphylaxis which is characterised by initial resolution followed by recurrence of symptoms some hours later. The patient should be advised to always seek medical assistance immediately after any severe allergic reaction.

Populations at increased risks with the use of adrenaline

Extreme caution should be taken when administering adrenaline to patients who have a heart disease.

Use of adrenaline with medicinal products that may sensitise the heart to arrhythmias, e.g., digoxin, mercurial diuretics, or quinidine, ordinarily is not recommended (see section 4.5). Anginal pain may be induced by adrenaline in patients with coronary insufficiency.

There is a risk of adverse reactions following adrenaline administration in patients with high intraocular pressure, severe renal impairment, prostatic adenoma leading to residual urine, hypercalcaemia, and hypokalaemia. In patients with Parkinson’s disease, adrenaline may be associated with a transient worsening of Parkinson’s symptoms such as rigidity and tremor.

Individuals with hyperthyroidism, cardiovascular disease, hypertension, or diabetes, elderly individuals, and pregnant women may be at greater risk of developing adverse reactions after adrenaline administration (see sections 4.6 and 4.8).

Patients with these conditions, and/or any other persons who might be in a position to administer this medicinal product to a patient experiencing a severe allergic reaction or anaphylaxis should be carefully instructed in regard to the circumstances under which this life-saving medicinal product should be used.

Excipients with known effect

Benzalkonium chloride
This medicinal product contains benzalkonium chloride that may cause irritation or swelling inside the nose, especially if used for a long time.

Sodium metabisulphite
This medicinal product contains metabisulphite that may rarely cause severe hypersensitivity reactions and bronchospasm.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Adrenaline and other medicinal products

Caution is indicated in patients receiving medicinal products that may sensitise the heart to arrhythmias, including digoxin, mercurial diuretics (e.g. chlormerodrin, merbaphen, mersalyl acid, meralluride, mercaptomerin, mercurophylline, merethoxylline procaine) or quinidine.

The effects of adrenaline may be potentiated by tricyclic antidepressants (e.g. imipramine) and mono amine oxidase inhibitors (MAO-inhibitors) (e.g. isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine) and catechol-O-methyl transferase inhibitors (COMT-inhibitors) (e.g. entacapone, tolcapone, carbidopa-levodopa-entacapone, opicapone), thyroid hormones, theophylline, oxytocin, parasympatholytics (e.g. atropine, cyclopentolate, homatropine, hyoscine, tropicaminde), certain antihistamines (diphenhydramine, chlorpheniramine), levodopa, and alcohol.

Pressor effects of adrenaline

Pressor effects of adrenaline may be counteracted by rapidly acting vasodilators or alpha-adrenergic-blocking medicinal products such as phentolamine.

Adrenaline and insulin

Adrenaline inhibits the secretion of insulin, thus increasing the blood glucose level. It is unlikely if given in an acute emergency situation that adrenaline would have any persistent effect on blood glucose levels, but for diabetic patients receiving adrenaline it may be necessary to increase their dose of insulin or oral hypoglycaemic medicinal products.

Adrenaline and beta-blocking medicinal products

The beta-stimulating effect of adrenaline may be inhibited by simultaneous treatment with beta-blocking medicinal products, e.g. propanolol.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the effect of EURneffy in pregnant women.

A moderate amount of data on pregnant women (between 300-1000 pregnancy outcomes) indicates no malformation or feto/ neonatal toxicity of adrenaline. While an endogenous substance and blood levels after administration of EURneffy are within normal physiologic ranges, adrenaline increases blood pressure and heart rate which can impact the foetus.

Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3).

The use of this medicinal product may be considered during pregnancy, if necessary.

Breast-feeding

There are no data on the effect of adrenaline in breast-feeding mothers. However, EURneffy can be used in breast-feeding mothers.

It is unknown whether adrenaline/ metabolites are excreted in human milk.

A risk to the newborns/ infants cannot be excluded. However, due to its poor oral bioavailability and short half-life, exposure is expected to be very low in the breastfed infants.

Fertility

There are no data on the effect of EURneffy on human fertility.

Adrenaline is an endogenous substance and blood levels after administration of EURneffy are within normal physiological ranges and as such it is unlikely that there would be any detrimental effects on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

EURneffy has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. It is not recommended that patients who are suffering an anaphylactic reaction drive or use machines because of the anaphylactic reaction.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most frequently occurring adverse reactions (very common events ⩾ 10%) observed in clinical studies of EURneffy were reported only after second 2 mg dose (4 mg total) and include throat irritation (18.8%), headache (17.6%), nasal discomfort (12.9%) and feeling jittery (10.6%). None of the adverse drug reactions observed in the clinical studies were serious.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are summarized based on analysis of pooled safety data from primary PK/PD studies using EURneffy 2 mg in adult healthy volunteers, in patients with Type 1 allergies and in patients with allergic rhinitis. The adverse reactions are ranked according to system organ class and frequency according to the following convention:

- Very common (≥ 1/10)
- Common (≥ 1/100 to < 1/10)
- Uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)
- Very rare (< 1/10 000)
- Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

Table 1: Adverse drug reactions identified with EURneffy

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Psychiatric disorders	Common	Anxiety
	Uncommon	Euphoric mood Nervousness
	Not known	Disorientation[1] Memory impairment[1] Panic reaction[1]
Nervous system disorders	Very Common	Headache
	Common	Tremor
	Uncommon	Dizziness Paraesthesia Head discomfort Presyncope
	Not known	Psychomotor hyperactivity[1] Somnolence[1]
Eye disorders	Uncommon	Lacrimation increased

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Not known	Angina[1] Cardiac arrhythmias[1,2] Stress cardiomyopathy[1] Tachyarrhythmia[1] Tachycardia[1] Ventricular ectopy[1]
Vascular disorders	Not known	Hypertension[1] Vasoconstriction[1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very Common	Nasal discomfort Throat irritation
	Common	Rhinorrhoea Nasal oedema Rhinalgia Nasal congestion
	Uncommon	Oropharyngeal pain Nasal pruritus Sneezing Intranasal paraesthesia Paranasal sinus discomfort Epistaxis Nasal dryness Nasal mucosal disorder
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea Paresthesia oral Salivary hypersecretion Toothache Gingival discomfort
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Pruritus
	Not known	Paraesthesia[1]
General disorders and administration site conditions	Very Common	Feeling jittery
	Uncommon	Chest discomfort Energy increased Fatigue Feeling hot
Investigations	Common	Blood pressure increased Heart rate increased
	Uncommon	Body temperature increased

[1] Adverse reactions that have not been observed in clinical studies with EURneffy, but are known to occur with other adrenaline formulations including intravenous, intramuscular, and subcutaneous administrations.
[2] Cardiac arrhythmias may follow administration of adrenaline (see section 4.4).

Paediatric population

In a clinical trial of paediatric subjects, 16 subjects between 8 and 17 years of age weighing more than 30 kg were treated with EURneffy 2 mg. The most common adverse reactions included: nasal discomfort and intranasal paraesthesia (25.0%); sneezing (18.8%); fatigue, feeling jittery, paraesthesia, rhinalgia, and rhinorrhoea (12.5%); and epistaxis, lacrimation increased, oropharyngeal pain, and pharyngeal paraesthesia (6.3%).

There were no clinically relevant differences in the safety between the paediatric and adult populations treated with EURneffy 2 mg.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Overdose of adrenaline may cause severe headaches, chest pain, dizziness, nausea, and blurred vision. Significant overdoses or injection into a blood vessel can also cause cerebral haemorrhage resulting from a sharp rise in blood pressure. Fatalities may also result from pulmonary oedema because of peripheral vascular constriction together with cardiac stimulation.

Management

Pressor effects of adrenaline may be counteracted by rapidly acting vasodilators or alpha-adrenergic blocking medicinal products.

If an adrenaline overdose induces pulmonary oedema that interferes with respiration, treatment consists of a rapidly acting alpha-adrenergic blocking medicinal product such as phentolamine and/or intermittent positive-pressure respiration.

Adrenaline overdose can cause transient bradycardia followed by tachycardia, and these may be accompanied by potentially fatal cardiac arrhythmias. Treatment of arrhythmias may consist of administration of beta-adrenergic blocking medicinal products.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Cardiac therapy, adrenergic and dopaminergic agents
ATC code: C01CA24

Mechanism of action

Adrenaline is a nonselective agonist of all adrenergic receptors, including alpha- and beta-adrenergic receptors. Binding to these receptors triggers a number of actions of sympathetic nerve system.

Pharmacodynamic effects

Through its action on alpha-adrenergic receptors, adrenaline lessens histamine induced vasodilation. Adrenaline also reduces the vascular permeability induced by histamine that occurs during anaphylaxis.

Adrenaline, through its action on beta-adrenergic receptors in bronchial smooth muscle, causes bronchial smooth muscle relaxation.

Adrenaline also alleviates pruritus, urticaria, and angioedema and may be effective in relieving gastrointestinal and genitourinary symptoms associated with anaphylaxis.

Clinical efficacy

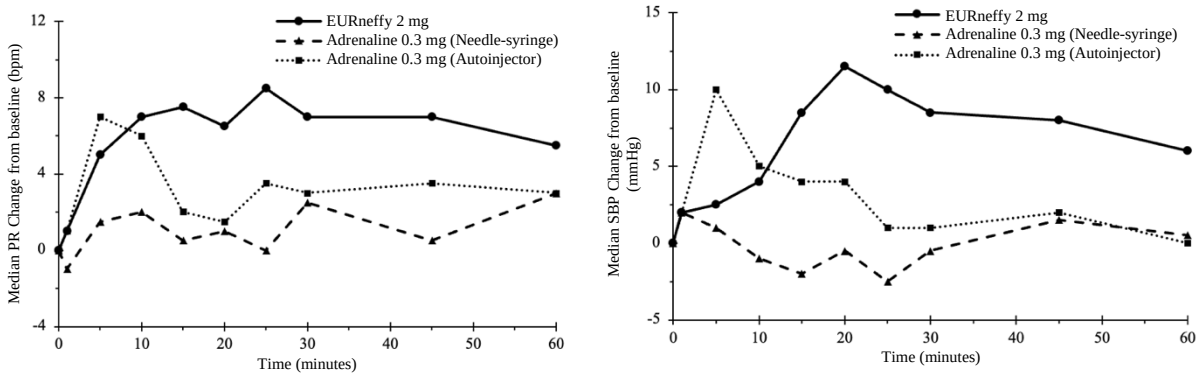
Four clinical pharmacology studies of EURneffy in adults and one clinical pharmacology study in pediatric subjects who weigh 30 kg or greater are described below.

Systolic blood pressure and pulse rate in healthy adult subjects (Study EPI 15)
Study EPI 15 was conducted in healthy adult subjects (N=42) that compared the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) (i.e., pulse rate (PR) and systolic blood pressure (SBP)) of adrenaline following:

- One nasal dose of EURneffy 2 mg to one intramuscular dose of adrenaline injection 0.3 mg (using a needle-syringe product and an auto-injector product).
- Two nasal doses of EURneffy 2 mg, administered 10 minutes apart, into either same naris or opposite nares to two intramuscular doses of adrenaline injection 0.3 mg (using an auto-injector) administered 10 minutes apart.

Results following one dose of all adrenaline products demonstrated an increase from baseline SBP and PR as shown in Figure 1.

Figure 1: Median pulse rate (PR) and systolic blood pressure (SBP) change from baseline following one dose of adrenaline in healthy subjects [Study EPI 15]



Results following two nasal doses of EURneffy (in the same naris or opposite nares) in comparison to two intramuscular doses of adrenaline injection (using an autoinjector) showed a similar trend in median/mean SBP and PR responses.

Systolic blood pressure and pulse rate in adult patients with Type I allergy without anaphylaxis (Study EPI 17)
Study EPI 17 was conducted in adult patients with type I allergy without anaphylaxis (N=42) that compared the PK and PD of adrenaline following self-administered one nasal dose of EURneffy 2 mg to staff-administered one intramuscular dose of adrenaline injection 0.3 mg (using a needle-syringe product). In Study EPI 17, SBP and PR responses were assessed as a change from baseline over 60 minutes. The SBP and PR responses results in Study EPI 17 were similar to Study EPI 15.

Systolic blood pressure and pulse rate in adult patients with allergic rhinitis (Study EPI 16 and EPI 18)
Study EPI 16 and Study EPI 18 were conducted in adult subjects with seasonal allergic rhinitis outside of allergy season. Subjects were required to have seasonal allergic rhinitis which was confirmed with a nasal allergen challenge (NAC) during screening and did not have any allergy symptoms prior to treatment. Allergic rhinitis symptoms were induced by spraying the known allergen into the subject's nostrils in which a minimum Total Nasal Symptom Score (TNSS) of ≥ 5 out of 12, with a congestion component of ≥ 2 out of 3 had to be reached.

Study EPI 16 enrolled 36 subjects. In this cross-over study, subjects received adrenaline as each of the following:

- One nasal dose of EURneffy 2 mg without nasal allergen challenge (NAC).
- One nasal dose of EURneffy 2 mg after undergoing NAC to induce rhinitis/nasal congestion.
- One intramuscular dose of adrenaline injection 0.3 mg (using a needle syringe) without NAC.
- One intramuscular dose of adrenaline injection 0.5 mg (using a needle syringe) without NAC.

In Study EPI 16, SBP and PR responses were assessed as a change from baseline over 60 minutes. Results showed the following:

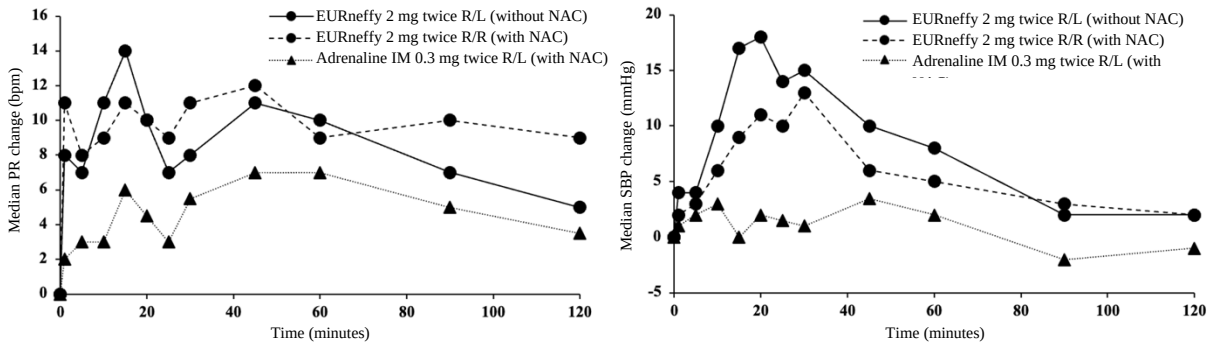
- Median SBP and PR for EURneffy with NAC initially increased from baseline, but the median responses were lower than the use of EURneffy without NAC after 5 to 15 minutes post-dose.
- Median SBP response for EURneffy with NAC was initially higher than the median SBP response for the intramuscular adrenaline injection without NAC through 20 minutes, after which the median SBP response for EURneffy with NAC became comparable to the adrenaline injection without NAC through 60 minutes post-dose.
- Median PR response for EURneffy with NAC was initially higher than adrenaline injection without NAC during the first 5 minutes post-dose, but then was numerically lower than the median PR response for adrenaline injection without NAC through 60 minutes post-dose.

Study EPI 18 enrolled 43 subjects. In this cross-over study, subjects received two doses of adrenaline administered 10 minutes apart as each of the following:

- Two nasal doses of EURneffy 2 mg (in the opposite nares (right(R)/left (L)) without NAC.
- Two intramuscular (IM) doses of adrenaline injections 0.3 mg (using a needle-syringe; in the opposite thigh (R/L)) without NAC.
- Two nasal doses of EURneffy 2 mg (either in the same naris (R/R) or opposite nares (R/L)) after NAC to induce allergic rhinitis/nasal congestion.
- Two intramuscular doses of adrenaline injections 0.3 mg (using a needle-syringe; in the opposite thigh (R/L)) after NAC to induce allergic rhinitis/nasal congestion.

In Study EPI 18, SBP and PR responses were assessed as a change from baseline over 60 minutes. Results showed the following:

Figure 2: Median change from baseline for systolic blood pressure (SBP) and pulse rate (PR) following two doses of adrenaline administered 10 minutes apart in right and left nares (R/L) or right and right nares (R/R) in subjects with allergic rhinitis with and without nasal allergen challenge (NAC) [Study EPI 18]



Paediatric population

Systolic blood pressure and pulse rate in pediatric patients with type I allergy without anaphylaxis (Study EPI 10)

Study EPI 10 was a single-arm study conducted in pediatric patients who weighed 30 kg or greater (age range: 8 to 17 years) with type I allergy without anaphylaxis (N=21) that assessed the PK and PD of adrenaline following one nasal dose of EURneffy 2 mg. The median change in SBP and PR from baseline over the 60 minutes post-dose were numerically lower than in healthy adults who received the same dose of EURneffy in Study EPI 15.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with EURneffy in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of allergic reactions (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following one nasal dose of EURneffy 2 mg, the geometric mean plasma adrenaline concentration-time profile was overall within the range of that following one intramuscular dose of adrenaline injection 0.3 mg (using a needle-syringe product and an auto-injector product) 60 minutes post-dose. The integrated pharmacokinetic parameters of adrenaline are summarized in Table 2.

Table 2: Mean (CV%) and geometric mean plasma PK parameters following one or two doses of adrenaline (integrated analysis)

Treatment	N	t_{max} (min) median (range)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			Mean(%CV)	Geo.mean	Mean(%CV)	Geo.mean
EURneffy 2 mg IN (HCP administration)	78	20.5 (2 - 150)	485 (70.6)	361	40900 (67.5)	32600
EURneffy 2 mg IN (self-administration)	42	30 (6 - 240)	421 (66.4)	332	2964 (71.2)	2314
EURneffy 2 mg IN (pediatrics)	16	25.0 (2.5 - 120)	540 (70.7)	433	4140 (78.3)	3150
EURneffy 2 mg twice (L/R)	39	30 (6 - 150)	1000 (93.1)	706	86000 (77)	66700
EURneffy 2 mg twice (R/R)	39	30 (4 - 150)	992 (75.3)	729	86500 (60.5)	69900
Adrenaline 0.3 mg IM	178	45 (4 -360)	277 (65.4)	234	27900 (38.7)	26100
Adrenaline 0.3 mg IM twice	70	45 (6 - 180)	436 (48.8)	386	47500 (32.6)	45300
EpiPen 0.3 mg	77	10 (2 - 45)	581 (75.6)	447	31600 (39.3)	29200
EpiPen 0.3 mg twice	78	20 (4 - 360)	754 (64.7)	630	55000 (47.9)	29200

IN: intranasal; IM: intramuscular

Adrenaline has a rapid onset of action after administration. Following nasal administration to healthy volunteers, adrenaline was rapidly absorbed after both single and repeat dosing, with a time to maximum plasma concentration in 20 to 30 minutes. In subjects with rhinitis (congestion and nasal oedema), adrenaline is absorbed more rapidly with the maximum concentration observed in about 10 minutes.

Biotransformation

Adrenaline is rapidly inactivated in the body, mostly in the liver by the enzymes catechol-O-methyltransferase (COMT) and monoamine oxidase (MAO).

Elimination

Much of a dose of adrenaline is excreted as metabolites in urine. Elimination is mainly via metabolism of the liver and sympathetic nerve endings, with a small amount excreted unchanged in the urine. The plasma half-life following nasal administration is about 2 to 3 minutes.

Paediatric population

Pediatric patients with type I allergies without anaphylaxis (Study EPI 10)
In pediatric patients with Type I allergies weighing 30 kg or greater (age range: 8 to 17 years), following a single 2 mg nasal dose of EURneffy, the geometric mean plasma adrenaline concentration time profile was similar to that of healthy adults receiving the same dose within about 15 minutes post-dose (in a different study) and then became slightly higher than that of healthy adults (see Table 2).

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data carried out on EURneffy formulation and on adrenaline based on scientific literature, reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Dodecylmaltoside
Disodium edetate
Benzalkonium chloride
Sodium metabisulphite (E 223)
Hydrochloric acid, concentrated (for pH-adjustment)
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

If accidentally frozen, the nasal spray will not function. Allow the nasal spray to thaw at least one hour; do not use if the contents are still frozen or not completely thawed. Freezing does not affect the shelf life of the product.

6.5 Nature and contents of container

Nasal solution in a unit dose container contained within a single use nasal spray.

Pack size: Pack of 2 nasal sprays

Pack of 1 nasal spray

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use

A: To administer, the nasal spray should be removed from the packaging, by pulling open the packaging (see figure 1A).



(Figure 1A)

B: Hold the nasal spray with your thumb on the bottom of the plunger and a finger on either side of the nozzle (see figure 1B).

- Do not pull or push on the plunger.
- Do not test or pre-spray; each nasal spray has only one dose.



(Figure 1B)

C: Insert tip of nasal spray into a nostril until your fingers touch your nose (see figure 1C).

- Keep the nozzle straight into the nose pointed toward your forehead.
- Do not angle the nasal spray to the inner or outer walls of the nose



(Figure 1C)

D: Press plunger up firmly until it snaps up and sprays into the nostril (see figure 1D).



(Figure 1D)

Do Not:

Do not angle the nasal spray to the inner or outer walls of the nose.



Seek emergency medical assistance immediately to have close monitoring of the anaphylactic episode and in the event further treatment is required.

If symptoms continue to worsen or reoccur after approximately 10 minutes, or of any error in administration, use a new EURneffy nasal spray to give a second dose in the same nostril as the first dose and seek urgent emergency medical assistance.



If accidentally frozen, the nasal spray will not function. Allow the nasal spray to thaw at least one hour; do not use if the contents are still frozen or not completely thawed. Freezing does not affect the shelf life of the product.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ARS Pharmaceuticals IRL, Limited
The Black Church
Saint Mary’s Place North
Dublin 7
Co. Dublin
D07 P4AX
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1846/001
EU/1/24/1846/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu

ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg

（アドレナリン）

第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

注意：最新の添付文書を参照すること。

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品一覧を表 1.7-1 に示す.

現在，本邦において「アナフィラキシー反応に対する補助治療」あるいは「ショック時の補助治療」に適応を有する医薬品であり，かつアナフィラキシーガイドライン 2022 において「アナフィラキシーの治療」の第一選択薬であるアドレナリン注射剤を同種同効品として選択した.

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ネフィー点鼻液 1 mg ネフィー点鼻液 2 mg	エピペン®注射液 0.15 mg エピペン®注射液 0.3 mg	アドレナリン注 0.1%シリンジ「テルモ」	ボスミン®注 1 mg
一般名	アドレナリン （Adrenaline）	アドレナリン （Adrenaline）	アドレナリン （Adrenaline）	アドレナリン （Adrenaline）
会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社	ヴィアトリス製薬合同会社	テルモ株式会社	第一三共株式会社
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）	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）	○下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解 気管支喘息、百日咳 ○各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 ○心停止の補助治療	○下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解 気管支喘息、百日咳 ○各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 ○局所麻酔薬の作用延長 ○手術時の局所出血の予防と治療 ○心停止の補助治療 ○虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止
添付文書改訂日	―	2024 年 7 月改訂（第 4 版）	2023 年 5 月改訂（第 1 版）	2023 年 5 月改訂（第 2 版）

VIATRIS

＊＊2024年7月改訂（第4版）
＊2023年9月改訂（第3版）

貯　　法：室温保存
＊有効期間：0.15mg：20ヵ月
0.3mg：24ヵ月

アナフィラキシー補助治療剤
アドレナリン注射液

劇薬、処方箋医薬品注）

エピペン® 注射液 0.15mg
日本薬局方　アドレナリン注射液

劇薬、処方箋医薬品注）

エピペン® 注射液 0.3mg

EPIPEN® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
872451

	0.15mg	0.3mg
承認番号	21700AMY00081	21500AMY00115
販売開始	2005年4月	2003年8月

1. 警告

1.1 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤交付前に自らが適切に自己注射できるよう、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を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。本剤を誤った方法で使用すると手指等への誤注射等の重大な事故につながるおそれがある。[8.5、14.参照]

1.2 本剤を患者に交付する際には、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用エピペントレーナーを用い、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導すること。[14.参照]

1.3 本剤は、アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるので、本剤を患者に交付する際には、医療機関での治療に代わり得るものではなく、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。[14.参照]

1.4 本剤が大量投与又は不慮に静脈内に投与された場合には、急激な血圧上昇により、脳出血を起こす場合があるので、静脈内に投与しないこと。また、患者に対しても投与部位についての適切な指導を行うこと。[14.3.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

イソプレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者（ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない）[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

エピペン注射液0.15mg及びエピペン注射液0.3mgは、1管2mL入り製剤であるが、0.3mL注射される。[14.4.1参照]

販売名	エピペン注射液0.15mg	エピペン注射液0.3mg
容量	2mL	2mL
有効成分	1管中　日局　アドレナリン　1mg	1管中　日局　アドレナリン　2mg
添加剤	ピロ亜硫酸ナトリウム　3.34mg 等張化剤　12mg pH調節剤　適量	

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の液
pH	2.3～5.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に適切に指導すること。

5.2 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。

・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。

5.3 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。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 0.01mg/kgを超える用量、すなわち、体重15kg未満の患者に本剤0.15mg製剤、体重30kg未満の患者に本剤0.3mg製剤を投与すると、過量となるおそれがあるので、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮する必要があるが、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。[9.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、α受容体、β受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。

8.2 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因及び病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。

8.3 本剤には昇圧作用のほか血管収縮､気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。

8.4 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。[11.1.1、11.1.3、13.1参照]

8.5 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用及び手指等への誤注射等のリスクについても、十分に説明し指導すること。[1.1、14.参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 以下の患者には、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合を除き、投与しないこと。

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者

アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。

(3) 動脈硬化症の患者

本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞があらわれるおそれがある。

(4) 甲状腺機能亢進症の患者

頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。

(5) 糖尿病の患者

肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。

(6) 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者

本剤のβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。

(7) 精神神経症の患者

一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。

(8) コカイン中毒の患者

コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。

(9) 投与量が0.01mg/kgを超える患者（0.15mg製剤については15kg未満、0.3mg製剤については30kg未満の患者）

過量投与になるので、通常のアドレナリン注射液を用いて治療すること。[7.2参照]

9.1.2 高血圧の患者

本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 肺気腫のある患者

肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。

9.1.4 心疾患のある患者

本剤のβ刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の作用に対する感受性が高いことがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソプレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 プロタノール等 [2.参照]	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しない。	これらの薬剤のβ刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン注1) イソフルラン注2) セボフルラン注3) デスフルラン注4)	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
三環系抗うつ薬 イミプラミン アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等		アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
メチルフェニデート		
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 フェノチアジン系薬剤 イミノジベンジル系薬剤 ゾテピン リスペリドン α遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤のα遮断作用により、本剤のβ刺激作用が優位になると考えられている。
分娩促進薬 オキシトシン等 バッカクアルカロイド類 エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
甲状腺製剤 チロキシン等	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋のβ受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
非選択性β遮断薬 プロプラノロール カルベジロール等	(1) 相互の薬剤の効果が減弱する。 (2) 血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	(1) これらの薬剤のβ遮断作用により本剤の作用が抑制される。また、本剤のβ刺激作用により、これらの薬剤の作用が抑制される。 (2) これらの薬剤のβ遮断作用により、本剤のα刺激作用が優位になると考えられている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
プロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。
利尿剤 チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等 チアジド系類似剤 インダパミド等 ループ利尿剤 フロセミド等 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン	本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休薬等を行うこと。	本剤の血管反応性を低下させることがある。

注1）ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は2.1μg/kgと報告されている[1)]。

注2）イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は6.7μg/kgと報告されている[1)]。

注3）セボフルラン麻酔中、5μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg～14.9μg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[2)]。

注4）デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg～13.0μg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%（6/12例）の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[3)]。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺水腫（頻度不明）

初期症状として、血圧の異常上昇があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.2 呼吸困難（頻度不明）

11.1.3 心停止（頻度不明）

初期症状として、頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶があらわれることがある。[8.4参照]

11.2 その他の副作用

	頻度不明
循環器	心悸亢進、胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、不安、振戦
過敏症	過敏症状等
消化器	悪心・嘔吐
その他	熱感、発汗

13. 過量投与

13.1 ときに心室細動、脳出血等があらわれることがある。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では特に注意すること。[8.4参照]

13.2 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。

13.3 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

14. 適用上の注意

本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解するとともに、患者に交付する際には、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に以下の内容を必ず交付前に説明すること。[1.1-1.3、8.5参照]

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤には有効期限が記載されている。有効期間に注意して、有効期限が来る前に新しい製品の処方を受けること。

14.1.2 本剤が変色していたり、沈殿物が認められたりしないか定期的に確認すること。認められた場合、本剤を使用せず新しい製品の処方を受けること。

14.1.3 本剤を使用した場合あるいは使用する必要がなくなった場合には、医療機関等へ本剤を提出すること。

14.1.4 本剤は光で分解しやすいため、携帯用ケースに収められた状態で保存し、携帯用ケース及び本剤を落とさないように注意すること。落としてしまった場合、破損や漏れがないか確認すること。[20.参照]

14.1.5 本剤は15℃～30℃で保存することが望ましいので、冷所又は日光のあたる高温下等に放置しないこと。[20.参照]

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 本剤は、使用前に携帯用ケースから取り出すこと。なお、本剤には安全キャップが装着されており、安全キャップを外すと、予期せぬときに作動するおそれがあるので、本剤の注射を必要とする時まで、絶対に安全キャップを外さないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤を適切に注射するためには、携帯用ケースのふたを開けて注射器を取り出し、青色の安全キャップを外し、投与部位が動かないようにしっかり押さえ、大腿部の前外側にオレンジ色のニードルカバー先端を数秒間強く押し付けて注射する。適正に本剤が作動した場合には、オレンジ色のニードルカバーが伸びる。

14.3.2 本剤は、大腿部の前外側から注射すること。尻や身体の他の部分に注射しないこと。また、緊急時には衣服の上からでも注射可能である。[1.4参照]

14.3.3 注射時に投与部位が動くと注射部位を損傷したり、針が曲がって抜けなくなったりするおそれがあるので[4]、投与部位をしっかり押さえるなど注意すること。

14.3.4 本剤の誤注射を防止するため、指又は手等をオレンジ色のニードルカバー先端にあてないよう注意すること。なお、もし指又は手等に誤って本剤を注射した場合には、直ちに医療機関を受診して、適切な処置を受けるよう指導すること。

14.4 薬剤投与後の注意

14.4.1 本剤は投与量を安定化するため、1管中2mLの薬液が封入されているが、投与されるのは約0.3mLであり、注射後にも約1.7mLの薬液が注射器内に残るように設計されていることから、残液の量をみて投与しなかったと誤解するおそれがあるので注意すること。[3.1参照]

14.4.2 本剤は一度注射すると、再度注射しても薬液が放出しない仕組みとなっているので、同一の製剤を用いて二度注射しないこと。

16. 薬物動態

16.4 代謝

アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼによって速やかにメタネフリン、そのグルクロン酸及び硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等に代謝され、不活化される。

16.5 排泄

アドレナリンは組織に取り込まれ代謝されたのち、大部分が代謝物として尿中に排泄される。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、化学的に合成した副腎髄質ホルモン（アドレナリン）を含有しており、交感神経のα、β受容体に作用する。

18.2 循環器系に対する作用

心臓においては、洞房結節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ、心筋の収縮力を強め、心拍出量を増大するので強心作用をあらわす。血管に対しては、収縮作用と拡張作用の両方をあらわし、心臓の冠動脈を拡張し、皮膚毛細血管を収縮させ末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させる[5,6]。

18.3 血管以外の平滑筋に対する作用

気管支筋に対して弛緩作用をあらわし、気管支を拡張させて呼吸量を増加させる[5,6]。

18.4 その他の作用

喘息において、肥満細胞から抗原誘発性の炎症性物質を遊離することを抑制し、気管支分泌物を減少させ、粘膜の充血を減らす効果もある[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アドレナリン（Adrenaline）

化学名：4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

分子式：$C_9H_{13}NO_3$

分子量：183.20

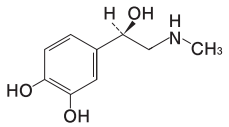
性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。

ギ酸又は酢酸（100）に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

希塩酸に溶ける。

空気又は光によって徐々に褐色となる。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.4、14.1.5参照]

21. 承認条件

21.1 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。

21.2 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。

22. 包装

〈エピペン注射液0.15mg〉

1本

〈エピペン注射液0.3mg〉

1本

23. 主要文献

1) Johnston RR,et al.：Anesth Analg. 1976；55（5）：709-712
2) Navarro R,et al.：Anesthesiology. 1994；80（3）：545-549
3) Mark A,et al.：Anesthesiology. 1993；79（5）：943-947
4) Brown JC,et al.：Ann Emerg Med. 2016；67（3）：307-315
5) 島本暉朗ほか：薬理学. 医学書院. 1964：340-347
6) 高木敬次郎ほか：薬物学. 南山堂. 1987：84-85
7) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）. 廣川書店. 1999；第9版：268-275

****24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル　0120-419-043

26. 製造販売業者等

****26.1 製造販売元**

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

Ⓡ登録商標

*2023年5月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872451

承認番号	22100AMX00614
販売開始	2000年12月

貯　　法：遮光・室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注)

アドレナリン注射液

アドレナリン注0.1%シリンジ「テルモ」

Adrenaline Injection 0.1% Syringe

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬を投与中の患者（ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない。）［10.1参照］

2.2 イソプレナリン塩酸塩、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者（ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。）［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

		1シリンジ1mL中
有効成分	アドレナリン	1mg
添加剤	希塩酸（溶解剤） 塩化ナトリウム（等張化剤） 亜硫酸水素ナトリウム（安定剤） クロロブタノール（保存剤） 水酸化ナトリウム（pH調節剤）	3.9μL 8.5mg 0.5mg 3mg 適量

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の液。 空気又は光によって徐々に微赤色となり、次に褐色となる。
pH	2.3～5.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解
気管支喘息、百日咳
○各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療
○心停止の補助治療

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤はアドレナリン注射液をあらかじめシリンジに充填した製剤であるため、上記以外の効能又は効果を目的として使用しないこと。

〈各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療に対する使用時〉

5.2 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。

6. 用法及び用量

〈気管支喘息および百日咳に基づく気管支痙攣の緩解、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療、心停止の補助治療〉

アドレナリンとして、通常成人1回0.2～1mg（0.2～1mL）を皮下注射または筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

蘇生などの緊急時には、アドレナリンとして、通常成人1回0.25mg（0.25mL）を超えない量を生理食塩液などで希釈し、できるだけゆっくりと静注する。なお、必要があれば、5～15分ごとにくりかえす。

8. 重要な基本的注意

〈用法共通〉

8.1 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、α受容体、β受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。

8.2 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。［11.1.1、11.1.3参照］

〈各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療に対する使用時〉

8.3 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因及び病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。

8.4 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者
アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。

(3) 動脈硬化症の患者
本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞があらわれるおそれがある。

(4) 甲状腺機能亢進症の患者
頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。

(5) 糖尿病の患者
肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。

(6) 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者
本剤のβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。

(7) 精神神経症の患者
一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。

(8) コカイン中毒の患者
コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。

9.1.2 高血圧の患者
本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 肺気腫のある患者
肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。

9.1.4 心疾患のある患者
本剤のβ刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の作用に対する感受性が高いことがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤（セレネース、トロペロン等） フェノチアジン系薬剤（ウインタミン等） イミノジベンジル系薬剤（クレミン等） ゾテピン（ロドピン） セロトニン・ドパミン拮抗薬（リスパダール等） 多元受容体標的化抗精神病薬（セロクエル等） ドパミン受容体部分作動薬（エビリファイ） α遮断薬 ［2.1参照］	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。アナフィラキシーショックの救急治療時以外には併用しないこと。	これらの薬剤のα遮断作用により、本剤のβ刺激作用が優位になると考えられている。
カテコールアミン製剤 イソプレナリン塩酸塩（プロタノール等） ノルアドレナリン（ノルアドリナリン）等 アドレナリン作動薬 β刺激薬（ベネトリン等） エフェドリン（エフェドリン） メチルエフェドリン（メチエフ等）　等 ［2.2参照］	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しないこと。	これらの薬剤のβ刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン[注1)] イソフルラン[注2)] セボフルラン[注3)] デスフルラン[注4)]	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
三環系抗うつ薬 イミプラミン アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等 メチルフェニデート	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
分娩促進薬 オキシトシン等 バッカクアルカロイド類 エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
甲状腺製剤 チロキシン等	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋のβ受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
* 非選択性β遮断薬 プロプラノロール カルベジロール等	（1）相互の薬剤の効果が減弱する。 （2）血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	（1）これらの薬剤のβ遮断作用により本剤の作用が抑制される。また、本剤のβ刺激作用により、これらの薬剤の作用が抑制される。 （2）これらの薬剤のβ遮断作用により、本剤のα刺激作用が優位になると考えられている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
ブロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。
利尿剤 チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等 チアジド系類似剤 インダパミド等 ループ利尿剤 フロセミド等 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン	本剤の作用が減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休薬等を行うこと。	本剤の血管反応性を低下させることがある。

注1）ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は2.1μg/kgと報告されている[1)]。
この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。

注2）イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は6.7μg/kgと報告されている[1)]。
この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。

注3）セボフルラン麻酔中、5μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg～14.9μg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[2)]。
アドレナリン5μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。

注4）デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg～13.0μg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%（6/12例）の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[3)]。
アドレナリン7.0μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84mLに相当する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺水腫（頻度不明）

初期症状として、血圧の異常上昇があらわれることがある。［8.2参照］

11.1.2 呼吸困難（頻度不明）

11.1.3 心停止（頻度不明）

初期症状として、頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶があらわれることがある。［8.2参照］

11.2 その他の副作用

	頻度不明
循環器	心悸亢進、胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、不安、振戦
過敏症	過敏症状等
消化器	悪心・嘔吐
その他	熱感、発汗

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 ときに心室細動、脳出血等があらわれることがある。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では、特に注意すること。

13.1.2 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。

13.1.3 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- 感染に対する配慮をすること。
- シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。
- 押子（プランジャー）が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

〈用法共通〉

14.2.1 シリンジポンプでは使用しないこと。

14.2.2 使用に際しては、ブリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。

14.2.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注射針等に確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

〈静脈内注射時〉

14.2.4 本剤にて心肺蘇生時、炭酸水素ナトリウムとの混注は避けること。

14.2.5 血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。

〈点滴静注時〉

14.2.6 大量の注射液が血管外に漏出した場合、局所の虚血性壊死があらわれることがある。

〈筋肉内注射時〉

14.2.7 組織・神経等への影響を避けるため次の点に注意すること。

- 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。
- 繰り返し注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。なお、小児等には特に注意すること。
- 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3 薬剤投与後の注意

開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

16. 薬物動態

16.4 代謝

アドレナリンは血中では安定だが、速やかに交感神経細胞内に取り込まれるか、あるいは組織内で主にモノアミンオキシダーゼ（ＭＡＯ）、カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）により代謝、不活性化される。静注した場合の代謝物は、投与量の50%が*O*-メチル化物であるメタネフリンとその硫酸抱合体であり、残りの大部分は脱アミノ化物である3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸である[4)]。

16.5 排泄

代謝物は主にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として尿中に排泄されるが、このなかには未変化体も含まれる[4)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アドレナリンはノルアドレナリンの*N*-メチル化体であり、生体内では副腎髄質ホルモンとして働いている。アドレナリン受容体に結合して薬理作用を現し、全ての受容体（α_1、α_2、β_1、β_2）に対して刺激作用を示す[4)]。

18.2 循環器系に対する作用

心臓に対しては、洞房結節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ、心筋の収縮力を強め、心拍出量を増大するので強心作用（β_1作用）を現す。血管に対しては、収縮作用と拡張作用の両方を現し、心臓の冠動脈を拡張し（β_2作用）、皮膚毛細血管を収縮させ（α_1作用）末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させる[5)、6)]。

18.3 血管以外の平滑筋に対する作用

気管支筋に対して弛緩作用（β_2作用）を現し、気管支を拡張させて呼吸量を増加させる[5)、6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

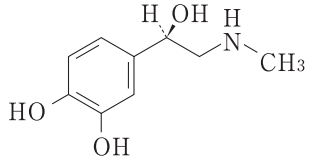
一般名：アドレナリン（Adrenaline）

化学名：4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

分子式：$C_9H_{13}NO_3$

分子量：183.20

構造式：



性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。ギ酸又は酢酸（100）に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気又は光によって徐々に褐色となる。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 ブリスター包装内は滅菌している。また、脱酸素剤を入れて安定性を保持しているので、使用時まで開封しないこと。

20.3 以下の場合には使用しないこと。

- 包装フィルム表面に減圧によるへこみがない場合
- シリンジから薬液が漏れている場合
- 性状その他薬液に異状が認められる場合
- シリンジに破損等の異状が認められる場合
- キャップが外れている場合
- シリンジ先端部のシールがはがれている場合

22. 包装

1mLシリンジ×10本［脱酸素剤入り］

23. 主要文献

1）Johnston RR, et al.：Anesth Analg. 1976；55（5）：709-712
2）Navarro R, et al.：Anesthesiology 1994；80（3）：545-549
3）Moore MA, et al.：Anesthesiology 1993；79（5）：943-947
4）第十八改正日本薬局方解説書：廣川書店. 2021：C204-C214
5）島本暉朗ほか：薬理学. 医学書院. 1964：340-347
6）高木敬次郎ほか：薬物学. 南山堂. 1987：84-85

24. 文献請求先及び問い合わせ先

テルモ・コールセンター
〒259-0151　神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500
TEL　0120-12-8195

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

TERUMO テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷２丁目44番１号

＊2023年 5 月改訂(第 2 版)
2021年 8 月改訂(第 1 版)

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872451

承認番号	販売開始
22100AMX01195	1921年10月

アドレナリン製剤

劇薬、処方箋医薬品注)

日本薬局方　アドレナリン注射液

ボスミン®注1mg

BOSMIN® INJECTION

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈用法共通〉

2.1 ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬を投与中の患者(ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない。)[10.1 参照]

2.2 イソプレナリン塩酸塩、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者(ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。)[10.1 参照]

〈点眼・結膜下注射(眼領域)使用時〉

2.3 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者[閉塞隅角緑内障患者の発作を誘発することがある。][8.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1アンプル中	
ボスミン注1mg	アドレナリン(日局) 1mg/1mL	クロロブタノール　3mg、亜硫酸水素ナトリウム　0.5mg、等張化剤、塩酸

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)
ボスミン注1mg	無色澄明の液。空気又は光によって徐々に微赤色となり、次に褐色となる。	2.3～5.0	約1

4. 効能又は効果

○ 下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解
気管支喘息、百日咳
○ 各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療
○ 局所麻酔薬の作用延長
○ 手術時の局所出血の予防と治療
○ 心停止の補助治療
○ 虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止

5. 効能又は効果に関連する注意

〈各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療に対する使用時〉

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。

6. 用法及び用量

〈気管支喘息および百日咳に基づく気管支痙攣の緩解、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療、心停止の補助治療〉

アドレナリンとして、通常成人1回0.2～1mg(0.2～1mL)を皮下注射または筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

蘇生などの緊急時には、アドレナリンとして、通常成人1回0.25mg(0.25mL)を超えない量を生理食塩液などで希釈し、できるだけゆっくりと静注する。なお、必要があれば、5～15分ごとにくりかえす。

〈局所麻酔薬の作用延長〉

アドレナリンの0.1%溶液として、血管収縮薬未添加の局所麻酔薬10mLに1～2滴(アドレナリン濃度1：10～20万)の割合に添加して用いる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈手術時の局所出血の予防と治療〉

アドレナリンの0.1%溶液として、単独に、または局所麻酔薬に添加し、局所注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止〉

アドレナリンの0.1%溶液として、点眼するかまたは結膜下に0.1mg(0.1mL)以下を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

〈用法共通〉

8.1 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、α受容体、β受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。

8.2 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。[11.1.1、11.1.3 参照]

〈各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療に対する使用時〉

8.3 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因及び病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。

8.4 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。

〈点眼・結膜下注射(眼領域)使用時〉

8.5 隅角の所見が未確定のまま投与しないこと。また、全身症状があらわれた場合には、投与を中止すること。[2.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

®登録商標

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者
アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。
(3) 動脈硬化症の患者
本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞があらわれるおそれがある。
(4) 甲状腺機能亢進症の患者
頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。
(5) 糖尿病の患者
肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。
(6) 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者
本剤のβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。
(7) 精神神経症の患者
一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。
(8) コカイン中毒の患者
コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。

9.1.2 高血圧の患者
本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 肺気腫のある患者
肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。

9.1.4 心疾患のある患者
本剤のβ刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。

9.1.5 脊椎麻酔を行う患者
局所麻酔薬に添加して用いる場合、脊髄への血液供給を妨げるおそれがある。

9.1.6 全身性又は末梢性の血行障害のある患者、複数の指趾への同時投与を予定している患者
リドカイン注射液に添加して耳又は指趾へ投与する場合には、投与の可否を慎重に検討すること。投与する場合は、必要に応じて減量等を行うこと。壊死状態になるおそれがある。[14.1.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦、妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 リドカイン注射液に添加して耳又は指趾へ投与する場合には、投与の可否を慎重に検討すること。投与する場合は、必要に応じて減量等を行うこと。壊死状態になるおそれがある。[14.1.5 参照]

9.8 高齢者
少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の作用に対する感受性が高いことがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 (セレネース、トロペロン等) フェノチアジン系薬剤 (ウインタミン等) イミノジベンジル系薬剤 (クレミン等) ゾテピン (ロドピン) セロトニン・ドパミン拮抗薬 (リスパダール等) 多元受容体標的化抗精神病薬 (セロクエル等) ドパミン受容体部分作動薬 (エビリファイ) α遮断薬 [2.1 参照]	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。アナフィラキシーショックの救急治療時以外には併用しないこと。	これらの薬剤のα遮断作用により、本剤のβ刺激作用が優位になると考えられている。
カテコールアミン製剤 イソプレナリン塩酸塩 (プロタノール等) ノルアドレナリン (ノルアドリナリン) 等 アドレナリン作動薬 β刺激薬 (ベネトリン等) エフェドリン (エフェドリン) メチルエフェドリン (メチエフ等) 等 [2.2 参照]	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しないこと。	これらの薬剤のβ刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン注1) イソフルラン注2) セボフルラン注3) デスフルラン注4)	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
三環系抗うつ薬 イミプラミン アミトリプチリン 等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等 メチルフェニデート	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
分娩促進薬 オキシトシン等 バッカクアルカロイド類 エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
甲状腺製剤 チロキシン等	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋のβ受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
＊非選択性β遮断薬 プロプラノロール カルベジロール 等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する。 (2)血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	(1)これらの薬剤のβ遮断作用により本剤の作用が抑制される。また、本剤のβ刺激作用により、これらの薬剤の作用が抑制される。 (2)これらの薬剤のβ遮断作用により、本剤のα刺激作用が優位になると考えられている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
ブロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。
利尿剤 チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等 チアジド系類似剤 インダパミド等 ループ利尿剤 フロセミド等 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン	本剤の作用が減弱することがある。 手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休薬等を行うこと。	本剤の血管反応性を低下させることがある。

注1)ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1μg/kgと報告されている[1)]。
この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。

注2)イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7μg/kgと報告されている[1)]。
この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。

注3)セボフルラン麻酔中、5μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg~14.9μg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[2)]。
アドレナリン5μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。

注4)デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg~13.0μg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%(6/12例)の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[3)]。
アドレナリン7.0μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84mLに相当する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺水腫(頻度不明)
初期症状として、血圧の異常上昇があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 呼吸困難(頻度不明)

11.1.3 心停止(頻度不明)
初期症状として、頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶があらわれることがある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

〈用法共通〉

	頻度不明
循環器	心悸亢進、胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、不安、振戦
過敏症	過敏症状等
消化器	悪心・嘔吐
その他	熱感、発汗

〈点眼・結膜下注射(眼領域)使用時〉

	頻度不明
その他	全身症状、結膜・眼瞼・目のまわり等の過敏症状、結膜充血、眼痛、眼瞼・結膜の色素沈着[注1)]、鼻涙管の色素沈着による閉鎖[注1)、注2)]、角膜の色素沈着[注1)]、黄斑部の浮腫[注3)]、微少出血[注3)]、血管痙攣[注3)]

注1)長期連用時
注2)涙道洗浄により取り除くことができる。
注3)無水晶体眼患者への連用時

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 ときに心室細動、脳出血等があらわれることがある。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では、特に注意すること。

13.1.2 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。

13.1.3 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈静脈内注射時〉

14.1.1 本剤にて心肺蘇生時、炭酸水素ナトリウムとの混注は避けること。

14.1.2 血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。

〈点滴静注時〉

14.1.3 大量の注射液が血管外に漏出した場合、局所の虚血性壊死があらわれることがある。

〈局所麻酔薬添加時〉

14.1.4 リドカイン注射液以外の局所麻酔薬に添加して用いる場合には、耳、指趾又は陰茎に投与しないこと。

14.1.5 リドカイン注射液に添加して用いる場合には、次の点に注意すること。
- 陰茎には投与しないこと。
- 全身性又は末梢性の血行障害のある患者、複数の指趾への同時投与を予定している患者、及び小児において、耳又は指趾へ投与する場合は壊死状態になるおそれがあるため、投与の可否を慎重に検討すること。[9.1.6、9.7.2 参照]

〈筋肉内注射時〉

14.1.6 組織・神経等への影響を避けるため次の点に注意すること。
- 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。
- 繰り返し注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。なお、小児等には特に注意すること。
- 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

〈点眼時〉

14.1.7 原則として横臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。

16. 薬物動態

16.4 代謝

アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼによって速やかにメタネフリン、そのグルクロン酸及び硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等に代謝され、不活化される。

16.5 排泄

アドレナリンは組織に取り込まれ代謝されたのち、大部分は代謝物として尿中に排泄される。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、化学的に合成した副腎髄質ホルモン(アドレナリン)の1,000倍液であり、交感神経のα、β受容体に作用する。

18.2 循環器系に対する作用

心臓に対しては、洞房結節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ、心筋の収縮力を強めて心拍出量を増大し、強心作用をあらわす。血管に対しては、α受容体刺激による収縮作用とβ受容体刺激による拡張作用を示す。心臓の冠動脈を拡張し、皮膚毛細血管を収縮させ末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させる。皮膚血管では収縮作用が優先するため、局所に適用すると末梢血管を収縮し止血作用をあらわす[4)、5)]。

18.3 血管以外の平滑筋に対する作用

気管支筋に対しては、弛緩作用をあらわし、気管支を拡張させて呼吸量を増加させる。また、虹彩筋に対しては、収縮作用をあらわし、散瞳がみられる[4)、5)]。

18.4 その他の作用

局所麻酔薬の作用を増強させて効力を持続させる[5)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アドレナリン(Adrenaline)

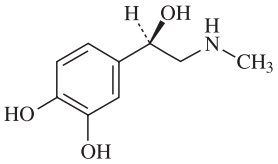
化学名：4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

分子式：$C_9H_{13}NO_3$

分子量：183.20

性　状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。ギ酸又は酢酸(100)に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気又は光によって徐々に褐色となる。

構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1mL　10アンプル　20アンプル

23. 主要文献

1) Johnston RR, et al.：Anesth Analg. 1976；55(5)：709-712
2) Navarro R, et al.：Anesthesiology 1994；80(3)：545-549
3) Moore MA, et al.：Anesthesiology 1993；79(5)：943-947
4) 島本暉朗ほか：薬理学(医学書院)1964：340-347
5) 高木敬次郎ほか：薬物学(南山堂)1967：118-121

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo　東京都中央区日本橋本町3-5-1

ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg

（アドレナリン）

第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照すること。

アルフレッサ ファーマ株式会社

略語･略号一覧表

略語･略号	英名	和名
$AUC_{0\text{-}t}$ AUC_{last}	Area under the plasma 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
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COMT	catechol-*O*-methyltransferase	カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
E_{max}	maximum observed effect	観察された最大効果
IM	intramuscular	筋肉内
IN	intranasal	鼻腔内
MAO	monoamine oxidaze	モノアミン酸化酵素
OFC	oral food challenge	食物経口負荷試験
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	pulse rate	脈拍数
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	subcutaneous	皮下
SNRI	serotonin noradrenaline reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
t_{Emax}	time of maximum observed effect	最大効果到達時間
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
WAO	World Allergy Organization	世界アレルギー機構

日本標準商品分類番号
8 7 2 4 5 1

アナフィラキシー補助治療剤
アドレナリン点鼻液

2025 年 8 月 13 日版

劇薬、処方箋医薬品[注)]

ネフィー®点鼻液 1mg
ネフィー®点鼻液 2mg

neffy® nasal spray 1mg・2mg

貯　　法：室温保存
有効期間：24 ヵ月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	点鼻液 1mg	点鼻液 2mg
承認番号		
販売開始		

1. 警告

1.1 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤交付前に自らが適切に自己投与できるよう、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を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。［8.5、14.1 参照］

1.2 本剤を患者に交付する際には、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用見本を用い、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導すること。［8.5.1、14.1 参照］

1.3 本剤は、アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるので、本剤を患者に交付する際には、医療機関での治療に代わり得るものではなく、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。［8.5.3 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

イソプレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者（ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない）［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ネフィー点鼻液 1mg	1 容器（0.1mL）中 アドレナリン（日局）1mg	ドデシルマルトシド、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム
ネフィー点鼻液 2mg	1 容器（0.1mL）中 アドレナリン（日局）2mg	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	性状	pH
ネフィー点鼻液 1mg	噴霧用スプレー（点鼻液）	無色～僅かに赤色を帯びた澄明の液である。空気又は光によって徐々に微赤色となり、次に褐色となる。	2.2～5.5
ネフィー点鼻液 2mg			

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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、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。［8.5.2 参照］

5.2 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。［8.5.2 参照］

・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。

5.3 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。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 原則として 1mg 製剤は体重 15kg 以上の患者に対して使用すること。これまでに本剤を 15kg 未満の患者に投与した成績は得られていない。体重 15kg 未満の患者に本剤 1mg 製剤を投与すると、過量となるおそれがあるので、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。体重 15kg 未満の患者に本剤 1mg 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。［9.1.1 参照］

7.2 効果不十分な場合には、1 回目の投与から 10 分以降を目安に、2 回目の投与ができる。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。追加投与を行うべき状況、症状等については、本剤を患者に交付する際に患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。［8.2、8.5.2 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、α受容体、β受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。

8.2 アドレナリンはアナフィラキシーショックの救急治療の第一選択薬であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因及び病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。［7.2 参照］

8.3 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。

8.4 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。［11.1.1、11.1.3、13.1 参照］

8.5 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、医師は患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対して、次の点及び本剤の投与により発現する可能性のある副作用等について指導すること。［1.1、14.1 参照］

8.5.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用見本を用いた訓練を行い、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。［1.2 参照］

8.5.2 本剤の投与が必要となるアナフィラキシーの症状について医師と認識を共有すること。［5.1、5.2、7.2 参照］

8.5.3 原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、必ず医療機関を受診し適切な治療を受けること。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みの製剤を医療従事者に提示すること。［1.3 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者には、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合を除き、投与しないこと。

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者

アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。

(3) 動脈硬化症の患者

本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞があらわれるおそれがある。

(4) 甲状腺機能亢進症の患者

頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。

(5) 糖尿病の患者

肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。

(6) 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者

本剤のβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。

(7) 精神神経症の患者

一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。

(8) コカイン中毒の患者

コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。

(9) 体重 15kg 未満の患者

体重 15kg 未満の患者に対する本剤 1mg 製剤投与は過量投与になるおそれがあるので、通常のアドレナリン注射液を用いて治療することを考慮すること。[7.1 参照]

(10) 鼻の解剖学的異常のある患者

鼻茸、鼻骨折又は鼻損傷の既往歴、鼻の手術歴等を有する患者では、本剤の吸収が十分でない可能性があることから、他の投与経路のアドレナリン製剤による治療を考慮すること。

9.1.2 高血圧の患者

本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 肺気腫のある患者

肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。

9.1.4 心疾患のある患者

本剤のβ刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦、妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらす、あるいは分娩第二期を遅延するおそれがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

4 歳未満（体重 15kg 未満）の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態に応じ慎重に投与すること。高齢者はアドレナリンの作用に対する感受性が高いことがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソプレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 プロタノール等 [2. 参照]	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しない。	これらの薬剤のβ刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロゲン含有吸入麻酔薬 イソフルラン[注1)] セボフルラン[注2)] デスフルラン[注3)]	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬 セレギリン ラサギリン サフィナミド	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤 エンタカポン オピカポン		
三環系抗うつ薬 イミプラミン アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等		アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
メチルフェニデート		
抗ヒスタミン薬 クロルフェニラミン ジフェンヒドラミン 等		これらの薬剤の副交感神経の抑制により、本剤の交感神経刺激作用が相対的に優位になると考えられている。
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 フェノチアジン系薬剤 イミノジベンジル系薬剤 ゾテピン リスペリドン α遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤のα遮断作用により、本剤のβ刺激作用が優位になると考えられている。
分娩促進薬 オキシトシン等 バッカクアルカロイド類 エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
甲状腺製剤 チロキシン等	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋のβ受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
非選択性β遮断薬 プロプラノロール カルベジロール等	(1)相互の薬剤の効果が減弱する。 (2)血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	(1)これらの薬剤のβ遮断作用により本剤の作用が抑制される。また、本剤のβ刺激作用により、これらの薬剤の作用が抑制される。 (2)これらの薬剤のβ遮断作用により、本剤のα刺激作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		が優位になると考えられている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
ブロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。
利尿剤 チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等 チアジド系類似剤 インダパミド等 ループ利尿剤 フロセミド等 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン	本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休薬等を行うこと。	本剤の血管反応性を低下させることがある。
鼻腔内投与製剤	これらの薬剤の作用が増強する可能性がある。	本剤投与後 2 週間程度は、鼻粘膜が変化し鼻腔内投与製剤の全身吸収を増加させる可能性がある。

注 1）イソフルラン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は 6.7μg/kg と報告されている[1)]。

注 2）セボフルラン麻酔中、5μg/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても 3 回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg～14.9μg/kg のアドレナリンを投与した場合、1/3 の症例に 3 回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[2)]。

注 3）デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても 3 回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg～13.0μg/kg のアドレナリンを投与した場合、50%（6/12 例）の症例に 3 回以上持続する心室性期外収縮が誘発された[3)]。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺水腫（頻度不明）

初期症状として、血圧の異常上昇があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.2 呼吸困難（頻度不明）

11.1.3 心停止（頻度不明）

初期症状として、頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶があらわれることがある。［8.4 参照］

11.2 その他の副作用

	頻度不明
鼻腔	鼻部不快感、鼻粘膜障害、鼻腔内感覚鈍麻、鼻痂皮、鼻痛、鼻漏、鼻閉
呼吸器	咽喉刺激感、咳嗽、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭感覚鈍麻
循環器	動悸、頻脈、血圧上昇、心拍数増加、胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白
精神神経系	頭痛、振戦、浮動性めまい、不安
消化器	口の感覚鈍麻、悪心、嘔吐
皮膚	そう痒症
過敏症	過敏症状等
その他	悪寒、熱感、発汗、疼痛、びくびく感

13. 過量投与

13.1 ときに心室細動、脳出血等があらわれることがある。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では特に注意すること。［8.4 参照］

13.2 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。

13.3 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤を患者に交付する際には、使用説明書を渡し、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に次の内容を説明し指導すること。［1.1、1.2、8.5 参照］

14.1.1 本剤には有効期限が記載されている。有効期間に注意して、有効期限が来る前に新しい製品の処方を受けること。

14.1.2 本剤を使用した場合あるいは使用する必要がなくなった場合には、医療機関等へ本剤を提出すること。

14.1.3 次の使用方法について説明し指導すること。

・本剤は 1 回投与分の規定量を充填したスプレーであるため、試しでの噴霧や再使用はしないこと。

・本剤は鼻腔内投与製剤であるため、その他の投与経路には用いないこと。

・鼻孔内にまっすぐに向けてスプレーを挿入し、プランジャーをしっかり押して作動させること。この際スプレーが鼻孔の内側や外側に向かないようにすること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤 2mg を鼻腔内に単回投与したときの薬物動態（投与後 360 分まで）が検討され、血漿中アドレナリン濃度推移（投与後 60 分まで）及び薬物動態パラメータは図 1 及び表 1 のとおりであった[4)]。

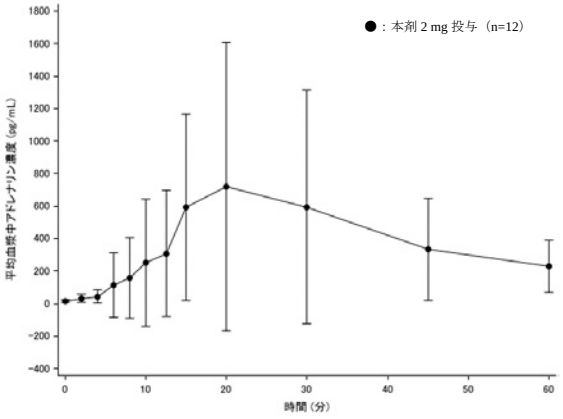


図 1　本剤投与後 60 分までの血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差）

表 1　本剤投与時の薬物動態パラメータ

	例数	t_{max}[注 1)] (min)	C_{max}[注 2)] (pg/mL)	AUC_{last}[注 2)] (min・pg/mL)
本剤2mg	12	20.0 (15.0 – 120.0)	814 (105.7)	56782 (79.6)

注1）中央値（最小値–最大値）　注2）平均値（変動係数 %）

16.1.2 単回及び 2 回投与

健康成人に本剤 2mg を鼻腔内、又はエピペン注射液 0.3mg を筋肉内に、単回又は 2 回投与したときの薬物動態（投与後 240 分まで）が検討され、血漿中アドレナリン濃度推移（投与後 60 分まで）及び薬物動態パラメータは図 2、図 3 及び表 2、表 3 のとおりであった。また、本剤 2mg 又はエピペン注射液 0.3mg を単回投与したときの投与後 60 分までの収縮期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量の推移は図 4 及び図 5 のとおりであった（外国人データ）[5)]。

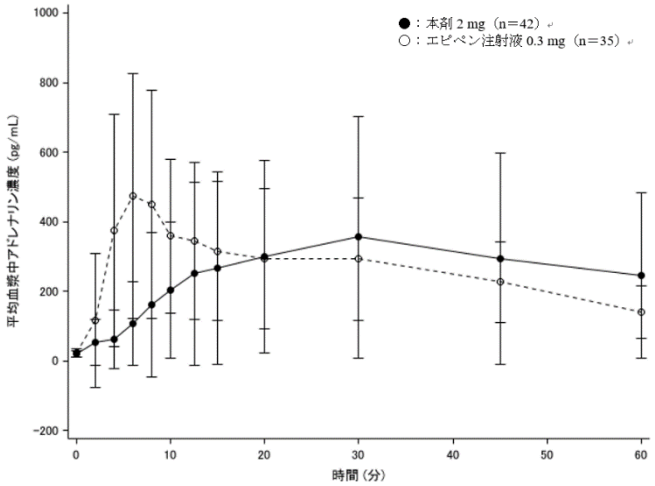


図 2　本剤又はエピペン注射液投与後 60 分までの
血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表 2　本剤又はエピペン注射液投与時の薬物動態パラメータ

	例数	t_{max} 注 1) (min)	C_{max} 注 2) (pg/mL)	AUC_{last} 注 2) (min・pg/mL)
本剤2mg	42	30.0 (6.00 – 150)	481 (76.0)	43500 (69.4)
エピペン注射液 0.3mg	35	8.00 (2.00 – 45.0)	612 (58.4)	30900 (37.1)

注1）中央値（最小値–最大値）　注2）平均値（変動係数 %）

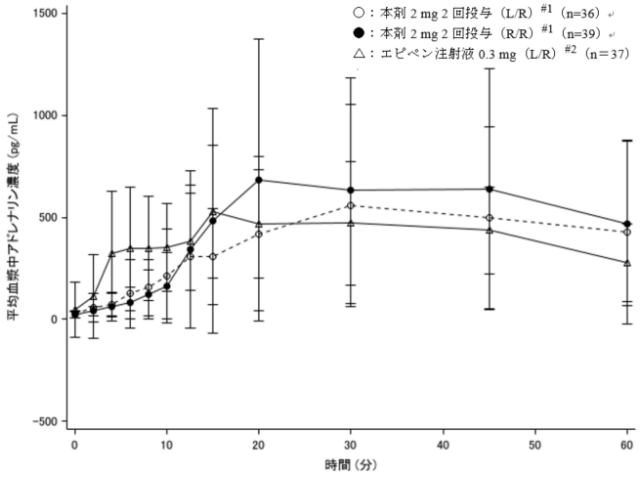


図 3　本剤又はエピペン注射液 2 回投与後 60 分までの
血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表 3　本剤又はエピペン注射液 2 回投与時の薬物動態パラメータ

	例数	t_{max} 注 1) (min)	C_{max} 注 2) (pg/mL)	AUC_{last} 注 2) (min・pg/mL)
本剤 2mg (L/R) #1	36	30.0 (6.00 - 150)	805 (69.2)	72500 (61.4)
本剤 2mg (R/R)#1	39	30.0 (4.00 - 150)	992 (75.3)	86000 (60.5)
エピペン注射液 0.3mg (L/R) #2	37	15.0 (0.00 - 360)	719 (43.3)	49900 (38.7)

注 1) 中央値（最小値–最大値）　注 2) 平均値（変動係数 %）

#1：10 分間隔にて左鼻孔（L）及び右鼻孔（R）に各 1 回投与、又は右鼻孔に 2 回投与

#2：10 分間隔にて左大腿前外側（L）及び右大腿前外側（R）に各 1 回投与

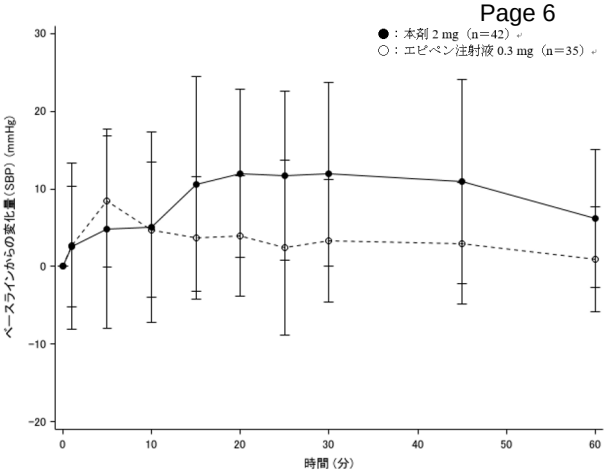


図 4 本剤又はエピペン注射液投与後 60 分までの収縮期血圧（SBP）
のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）

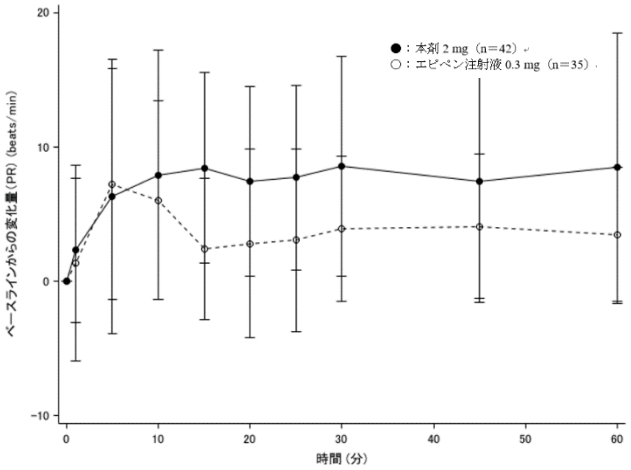


図 5　本剤又はエピペン注射液投与後 60 分までの脈拍数（PR）
のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）

16.4 代謝

アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるか、あるいは組織内で主にモノアミンオキシダーゼ（MAO）、カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）によって代謝され、不活化される。アドレナリンの主要な代謝物はメタネフリン、そのグルクロン酸及び硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸である[6]。

16.5 排泄

代謝物は、主にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として尿中に排泄されるが、この中には未変化体も含まれる[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

全身性アレルギーを有する 4 歳以上の小児患者を対象に、体重 15kg 以上 30kg 未満の患者に対し本剤 1mg、体重 30kg 以上の患者に対し本剤 2mg を鼻腔内に単回投与したときの薬物動態（投与後 120 分まで）が検討され、血漿中アドレナリン濃度推移（投与後 60 分まで）及び薬物動態パラメータは図 6 及び表 4 のとおりであった（外国人データ）[7]。

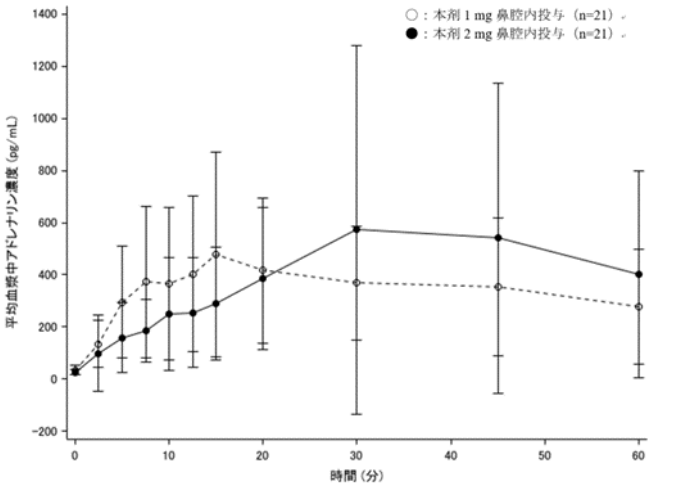


図 6 本剤 1mg 又は本剤 2mg 投与後 60 分までの血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差）

表 4　本剤 1mg 又は本剤 2mg 投与時の薬物動態パラメータ

	例数	t_{max} 注 1) (min)	C_{max} 注 2) (pg/mL)	AUC_{last} 注 2) (min・pg/mL)
本剤 1mg	21	20.0 (2.50 – 61.5)	651 (64.2)	35100 (57.3)
本剤 2 mg	21	29.5 (2.90 – 120)	690 (100)	40200 (92.8)

注 1) 中央値（最小値–最大値）　注 2) 平均値（変動係数 %）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

食物経口負荷試験によりアナフィラキシーガイドライン 2022 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が誘発された患者を対象とした臨床試験[8]を実施し、体重 15kg 以上 30kg 未満の患者には本剤 1mg を、体重 30kg 以上の患者には本剤 2mg を鼻腔内に単回投与した。その結果、主要評価項目とされた、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、主症状注 1)が改善した患者の割合注 2)は、有効性の解析対象集団 15 例（6～17 歳）のうち、本剤 1mg 投与例で 83.3%（5/6 例）、本剤 2mg 投与例で 66.7%（6/9 例）、本剤 1mg 投与例と本剤 2mg 投与例合わせて 73.3%（11/15 例）であった。
また、副作用の発現頻度は、本剤 1mg 投与例と本剤 2mg 投与例合わせて 40%（6/15 例）であり、主な副作用は振戦 3 例（20.0%）及び鼻粘膜障害 2 例（13.3%）であった。

注 1）アナフィラキシーガイドライン 2022 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した。
注 2) アナフィラキシーガイドライン 2022 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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は、化学的に合成した副腎髄質ホルモン（アドレナリン）であり、交感神経α及びβ受容体刺激作用を有する。α受容体を介して末梢血管収縮作用、β_1受容体を介して心筋収縮力増強作用と心拍数上昇作用を、またβ_2受容体を介して骨格筋の血管床弛緩作用を惹起する[9]。

18.2 アナフィラキシー反応に対する作用

18.2.1 血圧に対する作用

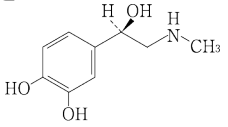
アドレナリンはα受容体を刺激し末梢血管抵抗を高め、血圧を上昇させ正常化する作用を有する。また、β_1受容体を刺激することで陽性の変力及び変時作用を持ち合わせる[9]。

18.2.2 毛細血管透過性亢進、気道平滑筋収縮に対する作用

β_2受容体を刺激することで、気管支拡張効果とともにマスト細胞及び好塩基球中のサイクリック AMP の産生を増加させ、炎症性メディエーターの遊離を減少させる[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アドレナリン（Adrenaline）
化学名：4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol
分子式：$C_9H_{13}NO_3$
分子量：183.20
化学構造式：



性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。
ギ酸又は酢酸（100）に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。
希塩酸に溶ける。
空気又は光によって徐々に褐色となる。

22. 包装

〈点鼻液 1mg〉
0.1mL×［1 容器］：1 個
〈点鼻液 2mg〉
0.1mL×［1 容器］：1 個

23. 主要文献

1）Johnston, R. R, et al.：Anesth Analg. 1976；55（5）：709-712
2）Navarro, R. et al.：Anesthesiology. 1994；80（3）：545-549
3）Moore, M. A. et al.：Anesthesiology. 1993；79（5）：943-947
4）社内資料：健康成人（日本人）を対象とした筋肉内投与との比較による PK/PD 試験（2024 年 11 月 29 日申請、CTD2.7.6.6）
5）社内資料：健康成人（外国人）を対象とした単回及び反復投与時の PK/PD 試験（2024 年 11 月 29 日申請、CTD2.7.6.7）
6）第十八改正日本薬局方解説書：廣川書店. 2021：C177-C182
7）社内資料：小児アレルギー患者（外国人）を対象とした単回投与時の PK/PD 試験（2024 年 11 月 29 日申請、CTD2.7.6.10）
8）社内資料：食物アレルギー患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（2024 年 11 月 29 日申請、CTD2.7.6.20）
9）今井孝成　他：アレルギー．2013；62（11）：1515-1521

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社
〒540-8575　大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号
電話：0120-728-781（ネフィー®サポートセンター）
受付時間：9:00～18:00（日・祝日・弊社休業日を除く）
（https://www.neffy.net/）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号

Ⓡ登録商標

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

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）

1.8.1.2　設定根拠

ARS-1 はアドレナリンを有効成分とする鼻腔内（IN）投与液剤である。アドレナリンは生体内では副腎髄質より分泌されるホルモンであり、医薬品としては、本邦ではアドレナリン注射液自己注射キット製剤が「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)」、またアドレナリン注射液が「気管支喘息及び百日咳に基づく気管支痙攣の緩解、各種疾患も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、局所麻酔薬の作用延長、手術時の局所出血の予防と治療、心停止の補助治療、虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止」の効能又は効果で販売されている。他方、海外においても、現時点までにフランス、カナダ、英国、ドイツ、米国、オーストラリアなど 30 か国以上で、同様の効能又は効果で承認されている。

アナフィラキシーは、生命を脅かす全身性アレルギー反応の最も重症な状態のひとつであり、多くの場合予想外に発生する。また、臨床診断及び治療の遅れによって、気道閉塞又は循環虚脱が発現し死亡する場合もある。その対応のため、世界アレルギー機構（WAO）や日本におけるアナフィラキシーガイドラインでは、入院及び死亡を減少させる唯一の医薬品として、アドレナリンの筋肉内（IM）投与をアナフィラキシーにおける第一選択としている。

アナフィラキシーに至る前又は病院到着前の重度のアレルギー反応が起こった際にアドレナリンを IM 投与することにより、病院到着後にアドレナリン投与が開始された症例より入院の可能性が著しく低下する。アドレナリンをより早く投与することで、全身性アレルギー反応がアナフィラキシーに発展する可能性が低くなる、あるいは少なくとも重症度が低くなることが実証されている。

本邦においてはアドレナリン注射液自己注射キット製剤として、2003 年 8 月にエピペン®注射液 0.3 mg が、2005 年 3 月にエピペン®注射液 0.15 mg が、アナフィラキシーに対する補助治療を目的に承認されている。

現在までに重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に使用されたアドレナリンの投与経路には、点滴静脈内投与、急速静脈内投与、IM 投与及び皮下（SC）投与などが報告されている。これらの投与経路に関して公表されている薬物動態（PK）データは承認申請時のデータも含めて限られているが、広範な臨床経験から重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療を適応として承認されている全ての投与経路が安全かつ有効に使用できることが裏付けられている。

アドレナリンのオートインジェクターであるエピペン®注射液は承認後の安全性プロファイルが許容可能であり、アナフィラキシーの管理に有効であるが、オートインジェクターは利便性に乏しく、煩雑であり、重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。患者がオートインジェクターを持ち運びしにくいことは、必要時に必ずしもオートインジェクターを使用することができない

として、医療従事者から懸念が報告されている。さらに、痛み、針への恐怖、費用、公共の場でデバイスを使用することへの躊躇によるオートインジェクター使用への不安は、時として重大な治療開始の遅れにつながる。治療の遅れは、重症化や死亡率上昇をもたらすことが知られており、アドレナリンオートインジェクターを使用することへの躊躇は、転帰不良につながる。小児患者における注射コンプライアンスの欠如は、治療失敗の潜在的に重要な原因であり、代替の投与方法の必要性を示している。

一方、ARS-1 は IN 投与液剤であり、患者及びその介護者にとって利便性が高く、容認されやすい投与経路であると予測される。

そこで、申請者は、ARS 社が開発した ARS-1（アドレナリン点鼻液 1 mg 及びアドレナリン点鼻液 2 mg）について、「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（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）」を目的とした本邦における開発を行うこととした。なお、ARS-1（アドレナリン点鼻液 2 mg）は、2024 年 8 月に米国及び EU においてアナフィラキシーを含む I 型アレルギーの緊急治療薬として承認されている。

1) 有効性

国内第 III 相臨床試験として実施した EPI JP03 試験（食物アレルギーを有する患者を対象に ARS-1 のアドレナリンの有効性及び安全性を評価する第 III 相試験）の結果を示す。

EPI JP03 試験の主要目的は、食物経口負荷試験（OFC）によってアナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上の症状が誘発された患者に ARS-1（体重 15 kg 以上 30 kg 未満には ARS-1 1.0 mg、体重 30 kg 以上には ARS-1 2.0 mg）を投与したときの有効性を評価することであり、6 例に ARS-1 1.0 mg、9 例に ARS-1 2.0 mg が投与された。15 例全例（100%）が ARS-1 の投与に反応し、臨床的に意味のある症状の軽減が認められた。さらに、ARS-1 投与から 15 分以内に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。ARS-1 投与後の速やかな症状改善は、現在承認されているアドレナリン注射療法で観察及び期待されている臨床反応と一致しており、大部分の患者は投与から 5 分以内に顕著な症状緩和を示した。

EPI JP03 試験は食物アレルギーを有する患者を対象としており、蜂毒や薬物等に起因するアナフィラキシー反応への有効性は評価していない。しかしながら、”食物アレルギー”と”蜂毒や薬物等”でアナフィラキシーを誘発させる原因は異なるものの、アドレナリンのアナフィラキシー反応に対する作用は同じであることから、蜂毒や薬物等によって誘発されたアナフィラキシー反応にも有効であると推察する。

2) 有効性の代理指標としての薬力学（PD）評価

α_1 及び β_2 アドレナリン受容体刺激作用を容易に測定できる指標として脈拍数（PR）、拡張期血圧（DBP）及び収縮期血圧（SBP）を使用した。

(1) EPI JP03 試験における PD の結果

PD の平均値の推移の推移を図 1.8.1-1（SBP）、図 1.8.1-2（DBP）及び図 1.8.1-3（PR）に示す。

ARS-1 1.0 mg、ARS-1 2.0 mg の両用量群で β_2 アドレナリン受容体を介した血管拡張による初

期の DBP 低下が認められた。DBP の初期低下は SBP の初期上昇を抑制したが、DBP の上昇に伴い SBP も上昇した。この所見は、アドレナリン濃度の上昇によって心臓がさらに刺激されると共に、α_1 アドレナリン受容体を介した血管平滑筋の活性化によって血管収縮が生じ、β_2 アドレナリン受容体を介した血管拡張を相殺するというアドレナリンの生理機能によるものと考えられた。

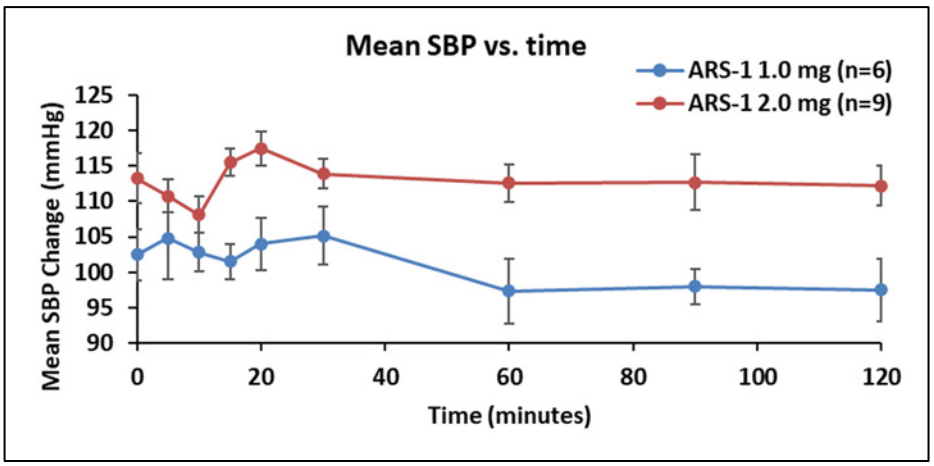


図 1.8.1-1　用量別の SBP の平均値

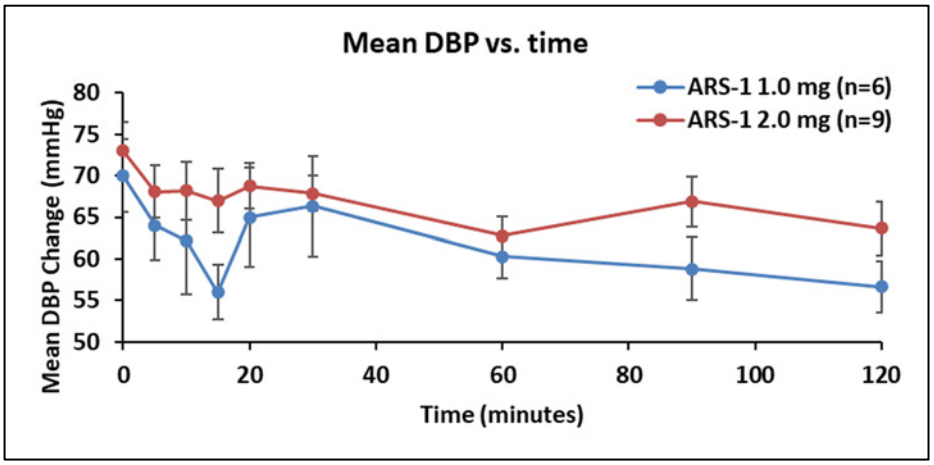


図 1.8.1-2　用量別の DBP の平均値

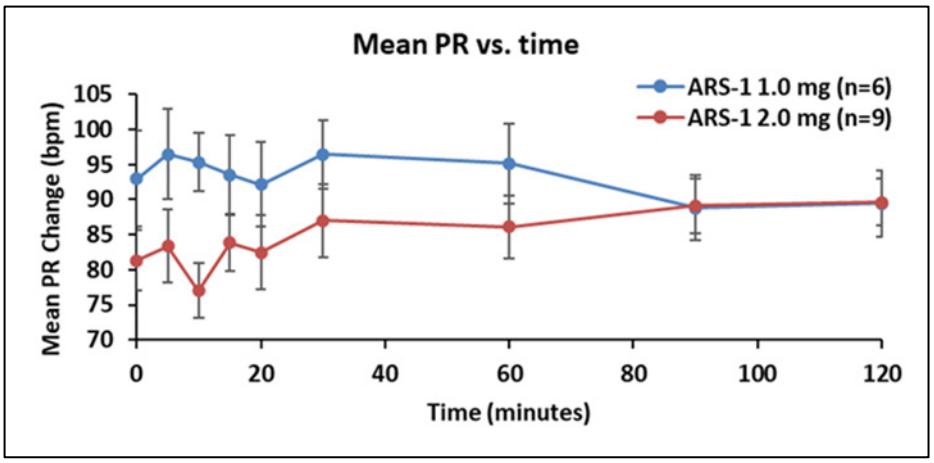


図 1.8.1-3　用量別の PR の平均値

(2) EPI JP02 試験、EPI 15 試験、EPI 10 試験における PD の結果

評価資料 4 試験のうち、EPI JP03 試験を除く 3 試験における PD パラメータを表 1.8.1-1 に示す。

表 1.8.1-1　EPI JP02 試験、EPI 15 試験、EPI 10 試験における PD パラメータ

試験	投与群	n	SBP		DBP		PR	
			E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)
EPI JP02	ARS-1 2.0 mg	12	27 (42.1)	25 (1-55)	8 (59.4)	22 (1-85)	20 (40.7)	16 (1-85)
	アドレナリン筋注 0.3 mg	12	8 (79.1)	25 (1-85)	5 (87.6)	15 (1-115)	13 (61.3)	27 (5-115)
EPI 15（パート 1）	ARS-1 2.0 mg	42	23.6 (64.8)	25.0 (1.00-116)	8.10 (64.3)	13.0 (1.00-117)	17.3 (62.7)	19 (1.00-116)
	エピペン 0.3 mg	35	15.6 (59.4)	10.0 (1.00-116)	5.83 (107)	14.0 (1.00-115)	11.7 (64.9)	11.0 (2.00-115)
	アドレナリン筋注 0.3 mg	41	12.0 (81.5)	20.0 (1.00-116)	5.63 (141)	9.00 (1.00-115)	9.73 (88.0)	29.0 (1.00-117)
EPI 15（パート 2）	ARS-1 2.0 mg (L/R)	36	28.5 (48.0)	29.0 (2.00-116)	9.92 (67.8)	19.0 (1.00-115)	21.0 (57.1)	34.5 (1.00-116)
	ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	29.1 (46.0)	28.0 (6.00-85.0)	9.62 (83.5)	13.0 (1.00-118)	22.9 (44.3)	40.0 (1.00-116)
	エピペン 0.3 mg(L/R)	37	19.2 (44.9)	14.0 (1.00-85.0)	6.43 (92.7)	5.00 (1.00-115)	17.3 (52.4)	26.0 (1.00-116)
EPI 10（パート 1）	ARS-1 0.65 mg（15 kg 以上 30 kg 未満）	12	12.3 (43.5)	30.5 (10.0-120)	9.50 (111)	28.0 (5.00-120)	15.7 (118)	15.0 (5.00-91.0)
	ARS-1 1.0 mg（30 kg 以上）	26	7.81 (97.7)	30.0 (5.00-124)	4.54 (110)	17.5 (4.00-121)	13.8 (73.0)	20.0 (5.00-124)
EPI 10（パート 2）	ARS-1 1.0 mg（15 kg 以上 30 kg 未満）	21	13.4 (44.6)	20.0 (11.0-122)	7.00 (97.9)	15.0 (4.00-117)	18.5 (63.5)	25.0 (4.00-120)
	ARS-1 2.0 mg（30 kg 以上）	21	12.2 (67.4)	25.0 (14.0-90.0)	8.67 (108)	25.0 (9.00-120)	16.9 (64.1)	44.0 (5.00-120)

E_{max}：観察された最大効果、t_{Emax}：最大効果到達時間

EPI JP02 試験において、ARS-1 2.0 mg ではアドレナリン IM 投与と比較して、SBP、DBP 及び PR に顕著で持続的な上昇が認められた。

EPI 15 試験において、ARS-1 2.0 mg では、1 回投与及び 2 回投与のいずれでも、エピペン又はアドレナリン IM 投与に比べ、SBP、DBP 及び PR の上昇が顕著であった。

EPI 10 試験において、体重 30 kg 以上群での ARS-1 1.0 mg を除き、ARS-1 の投与は SBP の顕著な上昇を引き起こし、DBP には影響を及ぼさないものと考えられた。両体重群とも、ARS-1 の両用量で PR が増加した。

これらより、ARS-1 はアドレナリン IM 投与やエピペンと同程度の血行動態反応を示すことが示唆された。

3) 安全性

(1) 有害事象の解析

EPI JP03 試験で認められた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度を表 1.8.1-2 に示す．安全性解析対象集団 15 例において、有害事象の発現頻度は 66.7%（10/15）であり、重篤な有害事象はなく、中止又は死亡に至った TEAE も認められなかった。

2 例以上に認められた TEAE は振戦 3 例（20.0%）、咳嗽、鼻粘膜障害、紅斑及び発疹が各 2 例（13.3%）であった。

表 1.8.1-2　有害事象の発現頻度

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg (N = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 9) n(%)	Total (N = 15) n(%)
Subjects with at least one TEAE	4 (66.7)	6 (66.7)	10 (66.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (33.3)
咳嗽	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
鼻粘膜障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻腔内感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
神経系障害	0 (0.0)	4 (44.4)	4 (26.7)
振戦	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (20.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	1 (11.1)	3 (20.0)
紅斑	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
発疹	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
腹痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
悪寒	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
疼痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
頻脈	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
眼障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼瞼浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼充血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

(2) 死亡

EPI JP03 試験では、死亡例の報告はなかった。また、ARS-1 の海外で行われた臨床試験及び他の日本人を対象とした臨床試験（以下 EPI JP01 試験及び EPI JP02 試験）においても死亡例の報告はなかった。

(3) その他の重篤な有害事象

EPI JP03 試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。また、ARS-1 の海外で行われた臨床試験及び他の日本人を対象とした臨床試験においても重篤な有害事象の報告はなかった。

(4) 重要な有害事象

EPI JP03 試験では、重要な有害事象の報告はなかった。また、ARS-1 の海外で行われた臨床試験及び他の日本人を対象とした臨床試験においても重要な有害事象の報告はなかった。

(5) 鼻症状及び疼痛

EPI JP03 試験では鼻症状（炎症/びらん、粘膜紅斑、粘膜浮腫、粘膜痂皮形成及び鼻出血）を評価し、鼻出血及び炎症/びらんは認められなかった。粘膜紅斑はベースライン時及び投与後 15 分、20 分、30 分、60 分、120 分及び Day 2 において、粘膜痂皮形成は投与後 120 分において認められた。ARS-1 の臨床試験の多くでは、アドレナリン IN 投与に関連した鼻刺激感（0～5 のスケール）及び疼痛（視覚的アナログスケール［VAS］: 0 = 疼痛なし、100 = 極度の疼痛）などの鼻症状を評価した。認められた鼻刺激感及び疼痛は概して軽度であった。

(6) 臨床検査値

EPI JP03 試験ではスクリーニング時/ベースライン時のみに臨床検査を実施し、ARS-1 投与後の臨床検査は実施していない。ARS-1 の海外における臨床試験及び他の日本人を対象とした臨床試験、及びアドレナリン注射剤に関する臨床試験では、被験物質の安全性に関連する重大な臨床検査評価所見は認められていない。

(7) バイタルサイン

EPI JP03 試験では、頻脈が 1 例（6.7%）にみられた。また、ARS-1 の海外における臨床試験（EPI 03、EPI 04、EPI 07、EPI 15 及び EPI 16 試験）の統合解析の結果より、アドレナリン 0.6 mg IM 投与（0.3 mg 反復投与）と比べ、ARS-1 4.0 mg（2.0 mg 反復投与）では、SBP 及び PR の変化が大きく、正常な鼻腔状態及び鼻粘膜アレルゲン誘発鼻炎のいずれにも差が認められた。

(8) 心電図

EPI JP03 試験では、ARS-1 投与後の測定時点での心電図においても異常変動はみられなかった。ARS-1 の海外における臨床試験及び他の日本人を対象とした臨床試験においては、大多数の被験者で ARS-1 投与後の心電図に異常所見が認められたが、使用した心電図異常の定義が非制限的なものであったためであり、臨床的に重要と判断された異常はなかった。

1.8.1.3　結論

本剤は、OFC によってアナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上の症状が誘発された患者に有効であり、アドレナリン IM 投与やエピペンと同程度の血行動態反応を示し、安全性も忍容可能であると考えられる。また、食物以外にも蜂毒や薬物等に起因するアナフィラキシー反応にも有効であることが推察されるため、本剤の効能又は効果は「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）」と設定した。

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

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。

1.8.2.2　設定根拠

アドレナリンは、アナフィラキシー治療の第一選択薬である。現在は、アナフィラキシーの標準治療として、病院外ではアドレナリン自己注射液（日本ではエピペン®注射液）、病院内では針及び注射器を用いたアドレナリン IM 投与（日本ではボスミン®注）が使用されている。申請者は、現行のアナフィラキシーの標準治療（アドレナリン自己注射液）よりも使用しやすい代替治療薬として、アドレナリン点鼻液である ARS-1 の本邦における開発を行うこととした。日本におけるエピペン®注射液及びボスミン®注の用法及び用量は以下のとおりである（表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-1　エピペン®注射液及びボスミン®注の用法及び用量

薬剤	エピペン®注射液	ボスミン®注
用法及び用量	通常、アドレナリンとして 0.01 mg/kg が推奨用量であり、患者の体重を考慮して、アドレナリン 0.15 mg 又は 0.3 mg を筋肉内注射する。	〈気管支喘息および百日咳に基づく気管支痙攣の緩解、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療、心停止の補助治療〉 アドレナリンとして、通常成人 1 回 0.2～1 mg（0.2～1 mL）を皮下注射または筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。蘇生などの緊急時には、アドレナリンとして、通常成人 1 回 0.25 mg（0.25 mL）を超えない量を生理食塩液などで希釈し、できるだけゆっくりと静注する。なお、必要があれば、5～15 分ごとにくりかえす。
用法及び用量に関連する注意	通常、成人には 0.3 mg 製剤を使用し、小児には体重に応じて 0.15 mg 製剤又は 0.3 mg 製剤を使用すること。 0.01 mg/kg を超える用量、すなわち、体重 15 kg 未満の患者に本剤 0.15 mg 製剤、体重 30 kg 未満の患者に本剤 0.3 mg 製剤を投与すると、過量となるおそれがあるので、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮する必要があるが、0.01 mg/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。	－

申請者は、本剤の PK プロファイルと現行のアナフィラキシーの標準治療（アドレナリン IM 投与及びアドレナリン自己注射液）の PK プロファイルを比較した結果から、また、エピペン®注射液の用法及び用量を参考に体重 30 kg を目安に用量を使い分けることとした。さらに国内で実施した、OFC によってアナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上の症状が誘発

された患者に ARS-1 を投与したときの有効性を評価した EPI JP03 試験及び EPI 10 試験等の結果に基づき、本剤の用法及び用量を設定した。

1) EPI JP03 試験の用法及び用量（2.0 mg）の根拠

EPI JP03 試験以前に実施された全ての臨床試験より、総曝露量最大 4.0 mg の ARS-1 の IN 投与が安全であることが確認されている。

EPI 11b 試験の結果から、ARS-1 2.0 mg によって、アドレナリン IM 投与（Symjepi®）とアドレナリン自己注射液（エピペン®注射液）の範囲内の最適な曝露量が得られることが示唆され、EPI 11b 試験及び再解析した EPI 03 試験及び EPI 07 試験の結果より、成人及び体重 30 kg 以上の小児を対象としたその後の ARS-1 の試験では、2.0 mg を用量として選択した。

また、EPI 15 試験及び日本人健康被験者を対象とした EPI JP02 試験の結果からも、ARS-1 2.0 mg の単回投与はアドレナリン IM 単回投与と比較してアドレナリンの曝露量（最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］、最高血漿中濃度［C_{max}］、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［AUC_{0-t}］）が上回ることが示唆された（表 1.8.2-2）。

表 1.8.2-2　PK パラメータの要約統計量（EPI 11b, EPI 03, EPI 07, EPI 15, EPI JP02 試験）

Study Ref. No.	Treatment	n	Median t_{max} (min)	Mean C_{max} (pg/mL)	Mean AUC_{0-t} (min*pg/mL)
EPI 11b	*Group1 (Primary population)*				
	Symjepi 0.3 mg	12	30.0	365	19500
	ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM	13	30.0	320	17800
	ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM	13	20.0	208	13000
	ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM	13	20.0	507	27500
	ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM	12	25.0	273	16500
	Group 1 (Secondary population)				
	Symjepi 0.3 mg	13	30.0	479	21100
	ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM	13	30.0	320	17800
	ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM	13	20.0	208	13000
	ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM	13	20.0	507	27500
	ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM	13	30.0	309	19700
	Group2 (Primary population)				
	EpiPen 0.3 mg	9	6.00	574	15200
	ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 190932	12	25.0	180	11700
	ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 202130	11	12.0	235	12100
	ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM [redacted]	12	15.0	319	18100
	ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	12	20.0	464	26700
	Group 2 (Secondary population)				
	EpiPen 0.3 mg	13	4.00	820	17700
	ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 190932	13	20.0	240	12800
	ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 202130	12	16.0	287	14900
	ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM [redacted]	13	15.0	381	19500
	ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	13	20.0	611	33900

表 1.8.1-1 EPI JP02 試験、EPI 15 試験、EPI 10 試験における PD パラメータ（続き）

Study Ref. No.	Treatment	n	Median t_{max} (min)	Mean C_{max} (pg/mL)	Mean AUC_{0-t} (min*pg/mL)
EPI 03	ARS-1 1.0 mg, single dose (first dose only)	42	30.0	284	25700
	ARS-1 1.0 mg, two doses (first dose only)	28	30.0	504	44900
	Adrenaline 0.3 mg IM, single dose	68	45.0	244	27300
	Adrenaline 0.3 mg IM, two doses	70	45.0	436	47500
	Adrenaline 0.5 mg IM, single dose	69	45.0	378	43800
EPI 07	ARS-1 1.0 mg, once, first dose only	22	25.0	247	22700
	ARS-1 1.0 mg, twice (L/R), first dose only	7	20.0	357	34600
	ARS-1 1.0 mg, twice (L/L), first dose only	7	21.0	544	34400
	EpiPen 0.3 mg, single dose	35	24.0	375	30200
	EpiPen 0.3 mg, two doses	36	25.5	654	52400
EPI 15	*Part 1*				
	ARS-1 2.0 mg, single dose	42	30.0	481	43500
	EpiPen 0.3 mg. single dose	35	8.00	612	30900
	Adrenaline 0.3 mg IM, single dose	41	45.0	309	29000
	Part 2				
	ARS-1 2.0 mg, twice (L/R)	36	30.0	805	72500
	ARS-1 2.0 mg, twice (R/R)	39	30.0	992	86000
	EpiPen 0.3 mg, twice (L/R)	37	15.0	719	49900
EPI JP02	ARS-1 2.0 mg	12	20.0	814	56782
	Adrenaline 0.3 mg IM	12	45.0	268	30644
	ARS-1 2.0 mg without outlier (Subject [redacted])	11	20.0	583	45573

2) EPI JP03 試験の用法及び用量（1.0 mg）の根拠

アレルギーを有する小児患者を対象とした EPI 10 試験では、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に ARS-1 0.65 mg 又は ARS-1 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者に ARS-1 1.0 mg 又は ARS-1 2.0 mg を投与した。その結果、体重 30 kg 以上の患者の PK が成人と同じであったこと、及び体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者における ARS-1 1.0 mg 単回投与時の PK は、体重 30 kg 以上の患者における ARS-1 2.0 mg の PK と同じであることが示唆された（表 1.8.2-3）。

表 1.8.2-3 EPI 10 試験の PK パラメータの要約統計量

Treatment	n	Median t_{max} (min)	Mean C_{max} (pg/mL)	Mean AUC_{0-t} (min*pg/mL)
15 – < 30 kg				
ARS 0.65 mg	11	12.5	534	21800
ARS 1.0 mg	21	20.0	651	35100
≥ 30 kg				
ARS 1.0 mg	25	20.1	253	14000
ARS 2.0 mg	21	29.5	690	40200

3) EPI JP03 試験（国内第 III 相臨床試験）

上述の試験結果から、OFC によってアナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上の症状が誘発された患者に ARS-1 を投与したときの有効性を評価した EPI JP03 試験では、次のように ARS-1 を投与した。

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には、ARS-1 1.0 mg を単回 IN 投与
- 体重 30 kg 以上の患者には、ARS-1 2.0 mg を単回 IN 投与

その結果、15 例全例（100%）が ARS-1 の投与に反応し（図 1.8.2-1）、臨床的に意味のある症状の軽減が認められた。さらに、ARS-1 投与 2 時間 45 分後に二相性反応が認められた 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（表 1.8.2-4）。当該患者には、アドレナリン IM 投与を追加で実施した。

ARS-1 投与後の速やかな症状改善は、現在承認されているアドレナリン注射療法で観察及び期待されている臨床反応と一致しており、大部分の患者は投与から 5 分以内に顕著な症状緩和を示した。

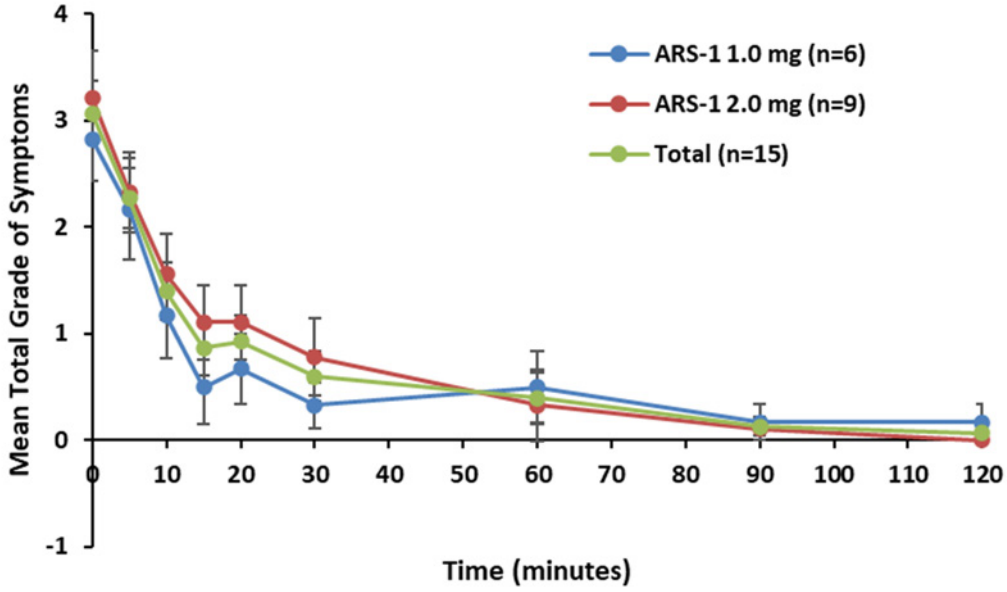


図 1.8.2-1　器官症状別の総合グレードの推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 12

表 1.8.2-4　代替治療が不要であった患者の割合

	ARS-1 1.0 mg (N = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 9) n(%)	Total (N = 15) n(%)
Number of subjects who did not require adrenaline within 15 minutes	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
Number of subjects who did not require adrenaline in entire treatment*	6 (100.0)	8 (88.9)	14 (93.3)
Number of subjects who did not require other alternative medicines within 15 minutes	6 (100.0)	8 (88.9)	14 (93.3)
Number of subjects who did not require other alternative medicines in entire treatment	3 (50.0)	4 (44.4)	7 (46.7)

* One patient ([redacted]) developed a biphasic reaction 2 hours and 45 minutes following administration of ARS-1 and was treated with adrenaline at the time of that reaction.

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.2

4) 体重 15 kg 未満の患者への投与

本剤を体重 15 kg 未満の患者に投与した臨床試験は実施していないが、EPI 10 試験において本剤 1.0 mg を投与した体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者を年齢別で比較した。結果、低年齢でわずかに C_{max} が高い傾向がみられ（表 1.8.2-5）、低年齢（4 歳未満および体重 15 kg 未満）になるとより C_{max} が高くなり過量投与となる可能性が示唆された。

表 1.8.2-5　年齢別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量（EPI 10 試験）

年齢	被験者数	t_{max} (min) (median)	C_{max} (pg/mL) (mean)	AUC_{0-30} (min*pg/mL) (mean)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) (mean)
4 to 7	7	21	761	10660	38829
8 to 11	14	18	597	10906	33251

一方で、体重 15 kg 以上を適応とするエピペン®注射液において、実臨床では体重 15 kg 未満の患者へも投与されている。エピペン®注射液の使用成績調査（海老澤元宏-2013）では、体重 15 kg 未満と想定される 0～3 歳の 10 例にエピペン 0.15 mg 製剤を投与したデータも解析に含まれているが、重篤な副作用は認められていない。

アナフィラキシーは症状が急速に進行し死に至ることもある重篤な全身性の過敏反応であり、アドレナリンはアナフィラキシーショックの救急治療の第一選択薬となる。体重 15 kg 未満の患者への投与は過量となるおそれがあるが、救命を最優先する場合には、本剤を体重 15 kg 未満の患者へ投与することは可能と考える。

1.8.2.3　結論

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）としての本剤の用法

及び用量は、「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。」と設定した。

ただし、体重 15 kg 未満の患者に本剤を投与した臨床試験はなく、体重 15 kg 未満の患者に本剤 1.0 mg を投与すると過量となるおそれがあるため副作用の発現等に十分な注意が必要であり、本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮したうえで、救命を最優先し、患者ごとに慎重に判断することが必要である。そのため、添付文書の 7.用法及び用量に関連する注意として、体重 15 kg 未満の患者への投与について注意喚起することとした。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）の作成にあたっては、ARS-1 の日本人を対象とした臨床試験成績、海外で行われた臨床試験成績、同一成分の製剤の添付文書及び海外の ARS-1 の添付文書を基に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤交付前に自らが適切に自己投与できるよう、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を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。[8.5、14.1 参照] 1.2 本剤を患者に交付する際には、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用見本を用い、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導すること。[8.5.1、14.1 参照] 1.3 本剤は、アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるので、本剤を患者に交付する際には、医療機関での治療に代わり得るものではなく、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。[8.5.3 参照]	1.1、1.2 については、以下の理由より設定した。 本剤は患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者が医療機関外で使用することから、投薬ミスやスプレーの誤った取り扱いによる、効果の欠如、過少投与、過量投与等のリスクが否定できないため、本剤を適正に使用していただく必要がある。 本剤の保存方法、使用方法や使用時に発現する可能性のある副作用等について説明し、患者等が理解したことを確認した上で交付されるよう、また、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導するよう注意喚起するため。 1.3 については、国内でアナフィラキシー補助治療に使用されているアドレナリン製剤の添付文書を参考に設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） イソプレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の患者（ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない）[10.1 参照]	国内でアナフィラキシー補助治療に使用されているアドレナリン製剤の添付文書と同一の記載とした。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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、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。[8.5.2 参照] 5.2 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。[8.5.2 参照] ・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。 5.3 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。	国内でアナフィラキシー補助治療に使用されているアドレナリン製剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7. 用法及び用量に関連する注意 **7.1** 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。これまでに本剤を 15 kg 未満の患者に投与した成績は得られていない。体重 15 kg 未満の患者に本剤 1 mg 製剤を投与すると、過量となるおそれがあるので、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。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。［9.1.1 参照］ **7.2** 効果不十分な場合には、1 回目の投与から 10 分以降を目安に、2 回目の投与ができる。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。追加投与を行うべき状況、症状等については、本剤を患者に交付する際に患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。［8.2、8.5.2 参照］	7.1 については、アドレナリンはアナフィラキシーショックの救急治療の第一選択薬であり、本剤を 15 kg 未満の患者に投与することも想定されるため、投与時の注意を設定した。 7.2 については、本剤はアナフィラキシー補助治療薬であり医療機関の受診前に患者等により使用されるため、追加投与する際のタイミング、手法について投与時の注意を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、α 受容体、β 受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。 8.2 アドレナリンはアナフィラキシーショックの救急治療の第一選択薬であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因及び病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。［7.2 参照］ 8.3 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。 8.4 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。［11.1.1、11.1.3、13.1 参照］ 8.5 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、医師は患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対して、次の点及び本剤の投与により発現する可能性のある副作用等について指導すること。［1.1、14.1 参照］ 8.5.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用見本を用いた訓練を行い、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。［1.2 参照］ 8.5.2 本剤の投与が必要となるアナフィラキシーの症状について医師と認識を共有すること。［5.1、5.2、7.2 参照］ 8.5.3 原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、必ず医療機関を受診し適切な治療を受けること。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みの製剤を医療従事者に提示すること。［1.3 参照］	国内の他のアドレナリン製剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** 9.1.1 次の患者には、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合を除き、投与しないこと。 **（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者** **（2）交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者** アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。 **（3）動脈硬化症の患者** 本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞があらわれるおそれがある。 **（4）甲状腺機能亢進症の患者** 頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。 **（5）糖尿病の患者** 肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。 **（6）心室性頻拍等の重症不整脈のある患者** 本剤のβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。 **（7）精神神経症の患者** 一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。 **（8）コカイン中毒の患者** コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。 **（9）体重 15 kg 未満の患者** 体重 15 kg 未満の患者に対する本剤 1 mg 製剤投与は過量投与になるおそれがあるので、通常のアドレナリン注射液を用いて治療することを考慮すること。［7.1 参照］ **（10）鼻の解剖学的異常のある患者** 鼻茸、鼻骨折又は鼻損傷の既往歴、鼻の手術歴等を有する患者では、本剤の吸収が十分でない可能性があることから、他の投与経路のアドレナリン製剤による治療を考慮すること。 **9.1.2 高血圧の患者** 本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。 **9.1.3 肺気腫のある患者** 肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。 **9.1.4 心疾患のある患者** 本剤のβ刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。	9.1.1（1）～（8）、9.1.2～9.1.4 については、国内の他のアドレナリン製剤の添付文書と同一の記載とした。 9.1.1（9）については、体重 15 kg 未満の患者において過量投与となるおそれがあり注意が必要であるため設定した。 9.1.1（10）については、米国の ARS-1 の添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
9.5 妊婦
妊婦、妊娠している可能性のある女性又は産婦には投与しないことが望ましい。胎児の酸素欠乏をもたらす、あるいは分娩第二期を遅延するおそれがある。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
4 歳未満（体重 15 kg 未満）の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態に応じ慎重に投与すること。高齢者はアドレナリンの作用に対する感受性が高いことがある。
</td><td>9.5、9.6 については、国内の他のアドレナリン製剤の添付文書と同一の記載とした。
9.7 については、本剤の臨床試験における対象年齢を基に記載した。
9.8 については、米国の ARS-1 の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>
10. 相互作用
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>イソプレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬
プロタノール等
［2.参照］</td><td>不整脈、場合により心停止があらわれることがある。
蘇生等の緊急時以外には併用しない。</td><td>これらの薬剤のβ 刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。</td></tr>
</table>
</td><td>国内でアナフィラキシー補助治療に使用されているアドレナリン製剤の添付文書と同一の記載とした。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
10.2 併用注意（併用に注意すること） **薬剤名等** / **臨床症状・措置方法** / **機序・危険因子** ハロゲン含有吸入麻酔薬 イソフルラン[注1)] セボフルラン[注2)] デスフルラン[注3)] ：頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。 ：これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。 モノアミン酸化酵（MAO）阻害薬 セレギリン ラサギリン サフィナミド カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤 エンタカポン オピカポン ：本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。 ：本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。 三環系抗うつ薬 イミプラミン、アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等 メチルフェニデート ：アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。 抗ヒスタミン薬 クロルフェニラミン ジフェンヒドラミン等 ：これらの薬剤の副交感神経の抑制により、本剤の交感神経刺激作用が相対的に優位になると考えられている。 抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 フェノチアジン系薬剤 イミノジベンジル系薬剤 ゾテピン リスペリドン α遮断薬 ：本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。 ：これらの薬剤のα遮断作用により、本剤のβ刺激作用が優位になると考えられている。	国内の他のアドレナリン製剤及び米国のARS-1の添付文書を参考に設定した。 鼻腔内投与製剤との併用注意に関しては、以下の理由より設定した。臨床試験の結果より、本剤の持ち越し効果が 5～6 日間持続すると考えられる。本剤投与により鼻粘膜が変化し、他の鼻腔内投与製剤の全身吸収を増加させ、作用が増強する可能性がある。そのため、本剤投与後 2 週間程度は、他の鼻腔内投与製剤の使用に関連する副作用のリスクを高める潜在的可能性があることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
10.2 併用注意（併用に注意すること） **薬剤名等** / **臨床症状・措置方法** / **機序・危険因子** 分娩促進薬 オキシトシン等 バッカクアルカロイド類 エルゴタミン等 / 本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。 / これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。 ジギタリス製剤 / 異所性不整脈があらわれることがある。 / ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。 キニジン / 心室細動があらわれることがある。 / 相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。 甲状腺製剤 チロキシン等 / 冠不全発作があらわれることがある。 / 甲状腺ホルモンは心筋のβ受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。 非選択性β遮断薬 プロプラノロール カルベジロール等 / (1) 相互の薬剤の効果が減弱する。 (2) 血圧上昇、徐脈があらわれることがある。 / (1) これらの薬剤のβ遮断作用により本剤の作用が抑制される。また、本剤のβ刺激作用により、これらの薬剤の作用が抑制される。 (2) これらの薬剤のβ遮断作用により、本剤のα刺激作用が優位になると考えられている。 血糖降下薬 インスリン等 / 血糖降下薬の作用を減弱させることがある。 / 本剤の血糖上昇作用によると考えられている。 ブロモクリプチン / 血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。 / 機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。	同上

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
10.2 併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>利尿剤
チアジド系利尿剤
　トリクロルメチアジド
　ヒドロクロロチアジド等
チアジド系類似剤
　インダパミド等
ループ利尿剤
　フロセミド等
カリウム保持性利尿剤
　スピロノラクトン</td><td>本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休薬等を行うこと。</td><td>本剤の血管反応性を低下させることがある</td></tr>
<tr><td>鼻腔内投与製剤</td><td>これらの薬剤の作用が増強する可能性がある。</td><td>本剤投与後2週間程度は、鼻粘膜が変化し鼻腔内投与製剤の全身吸収を増加させる可能性がある。</td></tr>
</table>
注 1) イソフルラン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は 6.7 μg/kg と報告されている [1)]。
注 2) セボフルラン麻酔中、5 μg/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても 3 回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5 μg/kg～14.9 μg/kg のアドレナリンを投与した場合、1/3 の症例に 3 回以上持続する心室性期外収縮が誘発された [2)]。
注 3) デスフルラン麻酔中、7.0 μg/kg 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても 3 回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0 μg/kg～13.0 μg/kg のアドレナリンを投与した場合、50%（6/12 例）の症例に 3 回以上持続する心室性期外収縮が誘発された [3)]。
</td><td>同上</td></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 肺水腫（頻度不明）
初期症状として、血圧の異常上昇があらわれることがある。［8.4 参照］
11.1.2 呼吸困難（頻度不明）
11.1.3 心停止（頻度不明）
初期症状として、頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶があらわれることがある。［8.4 参照］
</td><td>国内の他のアドレナリン製剤の添付文書と同一の記載とした。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>鼻腔</td><td>鼻部不快感、鼻粘膜障害、鼻腔内感覚鈍麻、鼻痂皮、鼻痛、鼻漏、鼻閉</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉刺激感、咳嗽、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、咽頭感覚鈍麻</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸、頻脈、血圧上昇、心拍数増加、胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、振戦、浮動性めまい、不安</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口の感覚鈍麻、悪心、嘔吐</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒症</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>過敏症状等</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>悪寒、熱感、発汗、疼痛、びくびく感</td></tr>
</table>

</td><td>日本人を対象とした臨床試験（EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験）の成績及び海外で行われた臨床試験の成績から設定した。また、国内でアナフィラキシー補助治療に使用されているアドレナリン製剤の添付文書にあげられた副作用のうち、本剤では認められていない副作用を記載した。</td></tr>
<tr><td>

13. 過量投与

13.1 ときに心室細動、脳出血等があらわれることがある。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では特に注意すること。［8.4 参照］

13.2 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。

13.3 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

</td><td>国内の他のアドレナリン製剤の添付文書と同一の記載とした。</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤を患者に交付する際には、使用説明書を渡し、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に次の内容を説明し指導すること。［1.1、1.2、8.5 参照］

14.1.1 本剤には有効期限が記載されている。有効期間に注意して、有効期限が来る前に新しい製品の処方を受けること。

14.1.2 本剤を使用した場合あるいは使用する必要がなくなった場合には、医療機関等へ本剤を提出すること。

14.1.3 次の使用方法について説明し指導すること。

・本剤は 1 回投与分の規定量を充填したスプレーであるため、試しでの噴霧や再使用はしないこと。

・本剤は鼻腔内投与製剤であるため、その他の投与経路には用いないこと。

・鼻孔内にまっすぐに向けてスプレーを挿入し、プランジャーをしっかり押して作動させること。この際スプレーが鼻孔の内側や外側に向かないようにすること。

</td><td>本剤の安定性試験の結果及び海外の ARS-1 の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg

（アドレナリン）

第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1) 一般的名称（JAN）

本薬は，エピネフリンとして一般的名称を取得した後，平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」において，以下のようにアドレナリンに変更されている．

JAN：

（日本名）：アドレナリン

（英　名）：Adrenaline

化学名：

（日本名）4-[(1*R*)-1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル]ベンゼン-1,2-ジオール

（英　名）4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

2) 国際一般的名称（INN）

本薬の国際一般的名称は，Proposed International Nonproprietary Names（p-INN)が Reprinted from WHO Chronicle, Vol.20, No.6, 1966. List 16 Page 4 に，Recommended International Nonproprietary Names（r-INN）が Reprinted from WHO Chronicle, Vol.21, No.12, 1967. List 7 Page 7 に収載されている．

p-INN：epinephrine

化学名：(-)-α-3,4-dihydroxyphenyl-β-methylaminoethanol

r-INN：epinephrine

化学名：(-)-α-3,4-dihydroxyphenyl-β-methylaminoethanol

ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg

（アドレナリン）

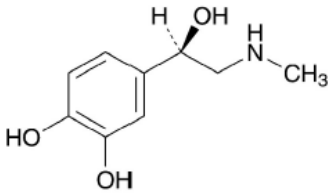
第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜追加案＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>4-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)エチル]ベンゼン-1,2-ジオール
4-[(1R)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分量・分量</td><td>原薬：アドレナリン
製剤：ネフィー点鼻液 1 mg（1 容器（0.1 mL）中アドレナリン（日局）1 mg 含有）
ネフィー点鼻液 2 mg（1 容器（0.1 mL）中アドレナリン（日局）2 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率 64 例中 20 例（31.3%）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数　(%)</th></tr><tr><td>鼻部不快感</td><td>6　(9.4)</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>5　(7.8)</td></tr><tr><td>振戦</td><td>3　(4.7)</td></tr><tr><td>咽喉刺激感</td><td>3　(4.7)</td></tr><tr><td>鼻粘膜障害</td><td>2　(3.1)</td></tr><tr><td>そう痒症</td><td>2　(3.1)</td></tr></table>（重複あり）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アルフレッサ ファーマ株式会社　原薬：輸入　製剤：輸入</td></tr>
</table>

ネフィー点鼻液１mg
ネフィー点鼻液２mg

（アドレナリン）

第１部：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

アルフレッサ ファーマ株式会社

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬（アドレナリン, [redacted]）						
3.2.S-1	－	3.2.S-1_DRUG SUBSTANCE (Epinephrine)_NDA 214697_Neffy (epinephrine nasal spray)	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.S-2	－	3.2.S-2 [redacted] (Adrenaline/Epinephrine) 原薬等登録原簿　登録番号:[redacted]、登録年月日:令和[redacted](20[redacted])年[redacted]月[redacted]日、登録販売名:Adrenaline	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.1 General Information	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.2 Manufacturer	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（原薬名，製造業者）						
3.2.S.3-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.3 Characterization	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1 規格及び試験方法						
3.2.S.4.1-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.4.1 Specifications	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）						
3.2.S.4.2-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.4.2 Analytical Procedures	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション						
3.2.S.4.3-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	－	TR[redacted]-Signed JP Tests for 162445	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析						
3.2.S.4.4-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.4.4 Batch Analyses	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-2	－	UVスペクトル（[redacted]Lot.[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-3	－	Manuf. Lot.[redacted]（[redacted]Lot.[redacted]）の CoA (1)[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-4	－	Manuf. Lot.[redacted]（[redacted]Lot.[redacted]）の CoA (2)[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-5	－	Manuf. Lot.[redacted]（[redacted]Lot.[redacted]）の CoA (3)[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-6	－	Epinephrine lot[redacted]Testing Summary - signed	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性						
3.2.S.4.5-1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.4.5 Justification of Specification	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5.1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.5 Reference Standards or Materials	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6.1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.6 Container Closure System	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	－	[redacted](Adrenaline/Epinephrine) 3.2.S.7.1 Stability	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤（アドレナリン点鼻液, [redacted]）						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.1-2	－	3.2.P.1 製剤及び処方(ネフィー点鼻液 1 mg、同 2 mg)	－	－	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2-1	－	3.2.P.2_reliability-protocol_report	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.2-2	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.2 Pharmaceutical Development	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1 製造者						
3.2.P.3.1-1	－	3.2.P.3.1 製造者(ネフィー点鼻液 1 mg、同 2 mg)	－	－	社内資料	評価
3.2.P.3.1-2	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方						

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	報告書番号 ［試験番号］	タイトル	著者	報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.3.2-1	—	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.3.2 Batch Formula	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール						
3.2.P.3.3-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理						
3.2.P.3.4-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価						
3.2.P.3.5-1	－	Process Performance Qualification for Epinephrine Nasal Spray 20 mg/mL	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	－	Assessment report of Process Validation for Epinephrine Nasal Spray, [redacted]L (10 mg/mL)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	－	Bulk Hold Study for Epinephrine, 20 mg/mL	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-4 (参考)	－	Process Performance Qualification for Epinephrine Nasal Spray 10mg/ml	[redacted]	海外	社内資料	参考
3.2.P.3.5-5	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理						
3.2.P.4.1　規格及び試験方法						
3.2.P.4.1-1	－	3.2.P.4 .1 添加剤の管理(ネフィー点鼻液 1 mg、同 2 mg)	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.4.1 Specifications	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	－	Certificate of Analysis	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）						
3.2.P.4.2-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.4.2 Analytical Procedures of Excipients	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	－	3.2.P.4.2_DDM Imourites by [redacted]_(MET-[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション						
3.2.P.4.3-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.4.3_Validation of Analytical Procedures	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2	－	3.2.P.4.3_TR[redacted] DDM Impurities MV Report Approved	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性						
3.2.P.4.4-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.4.4 Justification of Specifications	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤						
3.2.P.4.5-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤						
3.2.P.4.6-1 (参考)	－	簡整[redacted]_簡易相談結果要旨	－	国内	社内資料	参考
3.2.P.4.6-2	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.4.6 Novel Excipients	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理						
3.2.P.5.1　規格及び試験方法						
3.2.P.5.1-1	－	3.2.P.5.1 製剤の管理(ネフィー点鼻液 1 mg、同 2 mg)	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.5.1 Specifications	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）						
3.2.P.5.2-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.5.2 Analytical Procedures	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	－	3.2.P.5.2-2_MET-[redacted] Epinephrine Identification, Assay and Related Substances (UPLC)	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション						
3.2.P.5.3-1	－	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	－	3.2.P.5.3-2_TR[redacted] MVR Epinephrine Assay and Related Substances (UPLC) with attachment	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	－	不溶性異物及び不溶性微粒子測定に関する検討	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析						
3.2.P.5.4-1	－	3.2.P.5.4 アドレナリン点鼻液のロット分析	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2		Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.5.4 Batch Analysis	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-3	－	MET-[redacted]による測定結果	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.5　不純物の特性						
3.2.P.5.5-1		Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	−	LC-MS Analysis of Nitrosamines In Nasal Sprav Samples Lot#[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-3	−	Nitrosamine Risk Assessment - API, Excipients, Primary Components and Final Product Manufacturing Site	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-4	−	Risk Assessment for Elemental Inpurities ARS-1 Epinephrine Nasal Spray, 20 mg/mL	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性						
3.2.P.5.6-1	−	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.5.6 Justification of Specifications	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	−	Report 534-00_Stability lots [redacted] M by [redacted] methods	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質						
3.2.P.6-1	−	3.2.P.6 標準品又は標準物質(ネフィー点鼻液 1 mg、同 2 mg)	−	−	社内資料	評価
3.2.P.6-2	−	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.6 Reference Standards or Materials	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.6-3	−	Certificate of Analysis	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系						
3.2.P.7-1	−	3.2.P.7 容器及び施栓系(ネフィー点鼻液 1 mg、同 2 mg)	−	−	社内資料	評価
3.2.P.7-2	−	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.7 Container Closure System	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	−	Certificate of Analysis	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性						
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論						
3.2.P.8.1-1	−	3.2.P.8.1 安定性のまとめ(アドレナリン点鼻液 1 mg、同 2 mg)	−	−	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	−	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施						
3.2.P.8.2-1	−	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.8.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ						
3.2.P.8.3-1	−	Photostability Testing – Test Results Report (Epinephrine Nasal Spray)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	−	Drug product [Neffy® (epinephrine nasal spray)] 3.2.P.8.3 Stability Data	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	−	長期保存試験報告書 (Neffy nasal spray 1 mg)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	−	長期保存試験報告書 (Neffy nasal spray 2 mg)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	−	加速試験報告書 (Neffy nasal spray 1 mg)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	−	加速試験報告書 (Neffy nasal spray 2 mg)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	−	苛酷試験報告書 (Neffy nasal spray 1 mg)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	−	苛酷試験報告書 (Neffy nasal spray 2 mg)	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	−	[redacted]([redacted])の測定結果について	−	−	社内資料	評価
3.2.A　その他						
3.2.A.1　製造施設及び設備						
該当なし						
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価						
該当なし						
3.2.A.3　添加剤						
3.2.A.3-1	−	3.2.A.3 添加剤 (ネフィー点鼻液 1 mg、同 2 mg)	−	−	社内資料	評価
3.2.A.3-2	−	3.2.A.3_Intravail_Type [redacted] DMF [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-3	−	3.2.A.3_Intravail_Type [redacted] DMF [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部　品質に関する文書

添付資料番号	報告書番号 [試験番号]	タイトル	著者	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考
3.2.R　各極の要求事項						
3.2.R-1	－	Batch Record 1 mg Epinephrine Nasay spray (Lot. [redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.R-2	－	Batch Record 1 mg Epinephrine Nasay spray (Lot. [redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.R-3	－	Batch Record 1 mg Epinephrine Nasay spray (Lot. [redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.R-2	－	Batch Record 2 mg Epinephrine Nasay spray (Lot. [redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.R-2	－	Batch Record 2 mg Epinephrine Nasay spray (Lot. [redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.R-2	－	Batch Record 2 mg Epinephrine Nasay spray (Lot. [redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.3　参考文献						
3.3-1	－	Antimicrobial Effectiveness Testing Validation Strategies	Booth C	－	Journal of GXP Compliance Volume 18 Number 3	－
3.3-2	－	Alkyl Glycoside Detergents: Synthesis and Applications to the Study of Membrane Proteins	VanAken T et al	－	Methods in Enzymology. (1986) 125:27-35	－
3.3-3	－	High efficiency intranasal drug delivery using Intravail ® alkylsaccharide absorption enhancers	Edward TM et al	－	Drug Deliv Transl Res. (2013) 3:16–25	－
3.3-4	－	Improvement of Intranasal Drug Delivery with Intravail® Alkylsaccharide Excipient as a Mucosal Absorption Enhancer Aiding in the Treatment of Conditions of the Central Nervous System	Adrian LR et al	－	Drugs in R&D. (2021) 21:361–369	－

第4部　非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	2021-4052	A Cardiovascular Telemetry Study with LVP Monitoring in the Conscious and Anesthetized Non-Naïve Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	1021-4072	A Cardiovascular Telemetry Study with LVP Monitoring in the Anesthetized Non-Naïve Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験						
該当なし						
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし						
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	4008066	Determination of Epinephrine in Sprague Dawley Rat Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	5036486	Determination of Epinephrine in Beagle Acidified K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	WIL-285501	A Pharmacokinetic Assessment of Three Different Epinephrine Formulations of ARS-1 following Nasal Administration to Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-2	WIL-285503	A Pharmacokinetic Assessment of Aqueous and Non-Aqueous Epinephrine Formulations of ARS-1 following Nasal Administration to Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-3	2555-003	A non-GLP Pharmacokinetic Study of ^{14}C-Epinephrine Comparing Different Vehicles Following Intranasal Instillation in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	WIL-285502	A Pharmacokinetic Assessment of Three Different Epinephrine Formulations of ARS-1 following Nasal Administration to Male Beagle Dogs	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	[redacted]30542.001	The Metabolite Profiles and Tissue Distribution of Total Radioactivity in the Rat Following Single Intranasal Administration of [^{14}C] Dodecylmaltoside	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布						
該当なし						
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	CYP0986-R23	Cytochrome P450 (1A2, 2C9 and 3A4) Reaction Phenotyping of Epinephrine: Quantitation of Epinephrine Depletion and Formation of Norepinephrine In the Presence and Absence of Known CYP Inhibitors	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄						
該当なし						
4.2.2.6 薬物動態学的相互作用(非臨床)						
該当なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
該当なし						
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	2555-002	Expanded Acute Intranasal Toxicity Study of ARS-1 in Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
該当なし						
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
該当なし						

第4部　非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.4 がん原性試験						
該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	2555-004	An Ocular Tolerability Study of ARS-1 (10 mg/mL) following Single Topical Administration in New Zealand White Rabbits	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
該当なし						
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	0437RA33.001	A Two-Week Repeat Dose Intranasal Toxicity Study of n-Dodecyl-(β-D-Maltoside (with a Two-Week Recovery) in Rats	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	504091	An 8-day Intravenous Infusion (Once Weekly over 24 Hours) Dose Range-Finding Study of Dodecyl Maltoside in the [redacted] Rat	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	504092	A Range Finding Intravenous (Once Weekly over 24 Hours) Infusion Toxicity Study of Dodecyl Maltoside in the [redacted] Dog	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	504393	A Continuous Intravenous Infusion (Once Weekly over 24 Hours) Dose-range-finding/MTD Study of Dodecyl Maltoside in the [redacted] Dog	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	963114	Dodecyl Maltoside/A3: Bacterial Mutation Test	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-6	963115	Dodecyl maltoside/A3: Chromosome Aberration Test	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-7	963116	Dodecyl Maltoside Rat Micronucleus Test	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-8	8322452	1-O-n-Dodecyl-β-D Maltopyranoside (Dodecylmaltoside/DDM): 104 Week Intranasal Administration Carcinogenicity Study in the Rat	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-9	AA99567	Dodecyl Maltoside: Pilot investigation of the tolerance by continuous intravenous (24 hours per day) infusion in the pregnant [redacted] rat	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-10	C78787	1-O-N-DODECYL-ß-D-MALTOPYRANOSIDE: Contact Hypersensitivity in Albino Guinea Pigs, Maximization-Test	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-11	503595	Dermal Irritation Study Following Two Weekly Subcutaneous Injections of Dodecyl Maltoside in the Rabbit	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-12	35837	13-WEEK INTRANASAL TOXICOLOGY STUDY IN [redacted] DOGS FOLLOWED BY A 4-WEEK TREATMENT-FREE PERIOD	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部　非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考
4.3 参考文献						
4.3-1	－	Effect of epinephrine on implantation and foetal survival in the rabbit.	Auletta FJ.	－	J Reprod Fertil. 1971 Nov;27(2):281-2.	－
4.3-2	－	The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation.	Baluk P, McDonald DM.	－	Am J Physiol. 1994;266(4 Pt 1):L461-L468.	－
4.3-3	－	Epinephrine for treatment of anaphylactic shock.	Barach EM, Nowak RM, Lee TG.	－	JAMA 1984;251(16):2118-2122.	－
4.3-4	－	Effect of β-agonists on inflammatory cells.	Barnes PJ.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 1999;104(2):10-17.	－
4.3-5	－	Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock.	Bautista E, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K, Tillett M, Kepron W, Mink SN.	－	Int Arch Allergy Immunol. 2002;128:151-164.	－
4.3-6	－	Anaphylaxis: diagnosis and management.	Brown S, Mullins R.	－	MJA Practice Essentials - Allergy. Sept 2006;185(5):283-289.	－
4.3-7	－	Epinephrine in the Management of Anaphylaxis.	Brown JC, Simons E, Rudders SA.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1186-1195.	－
4.3-8	－	Responses of the rat foetus to maternal injections of adrenaline and vasopressin.	Chernoff, N. and C. T. Grabowski.	－	Br. J. Pharmac. (1971), 43, 270-278.	－
4.3-9	－	Influence of maternal epinephrine on behavior of offspring.	Crist T, Hulka JF.	－	Am J Obstet Gynecol. 1970 Mar;106(5):687-91.	－
4.3-10	－	Epinephrine.	Dalal R, Grujic D.	－	NIH StatPearls Publishing. May 10, 2020:1-4.	－
4.3-11	－	Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis.	Daubner SC, Le T, Wang S.	－	Arch Biochem Biophys. 2011;508(1):1-12.	－
4.3-12	－	NTP toxicology and carcinogenesis studies of l-epinephrine hydrochloride (CAS No. 55-31-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies).	Dietz D.	－	Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990 Mar;380:1-205.	－
4.3-13	－	The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock.	Di Giantomasso D, Bellomo R, May CN.	－	Intensive Care Med. 2005 Mar;31(3):454-62.	－
4.3-14	－	Alkyl (C10-C16) Polyglycosides; Exemptions from the Requirement of a Tolerance.	Federal Register.	－	Federal Register 2005: 54281-6.	－
4.3-15	－	Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model.	Gu X, Simons FE, Simons KJ.	－	Biopharm Drug Dispos. 1999 Nov;20(8):401-5.	－
4.3-16	－	Cardiovascular parameters in anaesthetized guinea pigs: a safety pharmacology screening model.	Hauser DS, Stade M, Schmidt A, Hanauer G.	－	J Pharmacol Toxicol Methods. 2005 Jul-Aug;52(1):106-14.	－
4.3-17	－	Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells.	Kaliner M, Austen F.	－	Journal of Immunology. 1974;11(2):1-11.	－
4.3-18	－	World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis.	Kemp SF, Lockey RF, Simons FE	－	Allergy. 2008;63(8):1061-1070.	－
4.3-19	－	Anaphylaxis--a practice parameter update 2015.	Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(5):341-384.	－
4.3-20	－	Out-of-hospital provider use of epinephrine for allergic reactions: pilot program.	Lindbeck GH, Burns DM, Rockwell DD.	－	World Allergy Organ J. 2011;4(2):13-37.	－
4.3-21	－	Oviduct circular muscle response to drugs related to the autonomic nervous system.	Longley WJ, Black DL, Currie GN.	－	J Reprod Fertil. 1968 Oct;17(1):95-100.	－
4.3-22	－	Anaphylaxis management: current concepts.	Mali S, Jambure R.	－	Anesth Essays Res. 2012 Jul-Dec; 6(2):115-123.	－
4.3-23	－	Effect of bolus epinephrine on systemic hemodynamic in canine anaphylactic shock.	Mink SN, Bands C, Becker A, Elkin J, Sharma S, Unruh H, Kepron W.	－	Cardiovascular Research. 1998(4):546-556.	－
4.3-24	－	Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs.	Mink SN, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K.	－	Clin Exp Allergy. 2004;34:1776-1783.	－
4.3-25	－	Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock.	Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Costello R, Csako G, Eichacker PQ, Danner RL, Natanson C, Solomon SB.	－	Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Dec;287(6):H2545-54.	－
4.3-26	－	An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock - old becomes new again.	Myburgh JA.	－	Crit Care Resusc. 2006 Dec;8(4):353-60.	－

第4部　非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考
4.3-27	－	Understanding the mechanisms of anaphylaxis.	Peavy RD, Metcalfe DD.	－	Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(4):310-315.	－
4.3-28	－	Ventricular blood pressure and cardiac output changes in epinephrine- and metoprolol-treated chick embryos.	Rajala GM, Kolesari GL, Kuhlmann RS, Schnitzler HJ.	－	Teratology. 1988 Sep;38(3):291-6.	－
4.3-29	－	Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis.	Ring J, Klimek L, Worm M.	－	Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 528?34.	－
4.3-30	－	Cardiac Anesthesia - Practical Aspects.	Sarkar MS, Gvalani S editors.	－	The Health Sciences Publisher. 2015; 1:78.	－
4.3-31	－	Anaphylactic shock: Is vasopressin the drug of choice.	Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J.	－	Anesthesiology. Oct 2004;101:1025-1027.	－
4.3-32	－	Catalog of Teratogenic Agents, 5th ed.	Shepard, TH.	－	The Johns Hopkins University Press; 1986	－
4.3-33	－	Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis.	Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons K.	－	J allergy clin immunol. Jan 1998;101(1):33-37.	－
4.3-34	－	Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues.	Simons KJ, Simons FE.	－	Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Aug;10 (4):354-61.	－
4.3-35	－	World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.	Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al.	－	World Allergy Organ J. 2011;4(2):13-37.	－
4.3-36	－	Physiologic manifestations of human anaphylaxis.	Smith PL, Permutt S, Lichtenstein LM.	－	J. Clin Invest. 1980;66(5):1072-1080.	－
4.3-37	－	Preclinical and Pharmacological Studies of AG284, a Soluble HLA-DR2:Myelin Basic Protein Peptide Complex for the Treatment of Multiple Sclerosis.	Spack EG WN, Winkelhake JL.	－	CNS Drug Reviews. 1998;4(3):225-46.	－
4.3-38	－	Studies of platelet factor 4 and beta thromboglobulin release during exercise: lack of relationship to myocardial ischemia.	Stratton JR, Malpass TW, Ritchie JL, Pfeifer MA, Harker LA.	－	Circulation. 1982 Jul;66(1):33-43.	－
4.3-39	－	Metabolism of Orally Administered Alkyl β-Glycosides in the Mouse.	Weber N, Benning H,	－	The Journal of Nutrition, 1984;114(2):247-54.	－
4.3-40	－	Adrenergic agonists and antagonists.	Westfall TC, Westfall DP.	－	New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. In. eds.	－
4.3-41	－	Role of epinephrine in acute stress.	Wortsman J.	－	Endocrinol Metab Clin North Am. 2002 Mar;31(1):79-106.	－
4.3-42	－	Vasopressors and inotropes.	Zimmerman J, Cahalan M.	－	Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Dec 2013: 390-404.	－
4.3-43	－	Anaphylaxis: recognition and management.	Arnold JJ, Williams PM.	－	American family physician. 2011;84 (10):1111-8.	－
4.3-44	－	Diagnosis and treatment of food allergic reactions in pediatric emergency settings.	Brooks C, Coffman A, Erwin E, Mikhail I.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Nov;119(5):467-468.	－
4.3-45	－	Emergency Department Diagnosis and Treatment of Anaphylaxis: a practice parameter.	Campbell RL, MD, PhD, et al.	－	Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2014; (113):599-608.	－
4.3-46	－	The development of allergic inflammation.	Galli SJ1, Tsai M, Piliponsky AM.	－	Nature. 2008 Jul 24;454 (7203):445-54.	－
4.3-47	－	Management of Anaphylaxis in Emergency Medicine.	Gloaguen A, Pouessel G, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, et. al.	－	French Society of Emergency Medicine (SFMU) guidelines with the contribution. of French Allergology Society (SFA) and the French Speaking Group in Pediatric Intensive Care and Emergency (GFRUP) Med Emergency, MJEM.2017;25:4-24.	－
4.3-48	－	Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children.	Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A.	－	J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122 (1):133-8.	－
4.3-49	－	Anaphylaxis--a practice parameter update 2015.	Brooks C, Coffman A, Erwin E, Mikhail I.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Nov;115 (5):341-84.	－

第4部　非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考
4.3-50	－	Navigating the updated anaphylaxis parameters.	Kemp SF.	－	Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2007;3 (2):40-9.	－
4.3-51	－	Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.	Muraro A, Roberts G, Worm M, Bil MB, Brockow K, et. al. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(5):341-384.	－
4.3-52	－	The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers.	Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al.	－	Clin Exp Allergy. 2012 Feb;42 (2):284-92.	－
4.3-53	－	World Allergy Organization (WAO) White Book On Allergy. [online] Worldallergy.org.	Pawankar, R., Canonica, G., Holgate, S. and Lockey, R., 2020.	－	Available at: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf> [Accessed 16 March 2020].	－
4.3-54	－	Adrenalin (epinephrine injection) 1 mg/mL for intramuscular, subcutaneous, and intravenous use Prescribing Information.	Par Pharmaceutical.	－	January 2019.	－
4.3-55	－	Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions.	Pumphrey RS.	－	Clin Exp Allergy. 2000 Aug;30(8):1144-50.	－
4.3-56	－	Emergency Treatment of Anaphylactic Reactions. Guidelines for healthcare providers.	Resuscitation Council (UK).	－	Guidelines for healthcare providers. 2008;1-50.	－
4.3-57	－	Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents.	Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP.	－	N Engl J Med. 1992 Aug 6;327(6):380-4.	－
4.3-58	－	Section on Allergy and Immunology.	Sicherer SH, Simons FER.	－	Pediatrics. 2017 Mar;139 (3).	－
4.3-59	－	Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection.	Simons FER, Gu X, Simons KJ.	－	J Allergy Clin Immunol. 2001;108:871-3.	－
4.3-60	－	Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment.	Søreide E, Buxrud T, Harboe S.	－	Acta Anaesthesiol Scand. 1988 May;32(4):339-42.	－
4.3-61	－	Epidemiology of anaphylaxis.	Tang ML, Osborne N, Allen K.	－	Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009;9 (4):351-6.	－
4.3-62	－	A comparison of the effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine on cerebral blood flow and oxygen utilization.	Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A.	－	Acta Neurochir Suppl. 1998;71:19-21.	－

第5部 臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	－	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1-1	EPI 01	CLINICAL STUDY REPORT EPI 01	ARS Pharmacuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.1-2	EPI 02	CLINICAL STUDY REPORT EPI 02	ARS Pharmaceuticals Pty Ltd	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.1-3	EPI 06	CLINICAL STUDY REPORT EPI 06	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.1-4	EPI 11	CLINICAL STUDY REPORT EPI 11	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.1-5	EPI 11B	CLINICAL STUDY REPORT EPI 11B	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討試験報告書							
5.3.1.4-1	1004490	1004490-ba: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	評価	なし
5.3.1.4-2	4006428	4006428: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2 (Protocol EPI 02)-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-3	4007532	EPI 03-BA: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-4	4007533	EPI 04-BA: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-5	4007994	4007994: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS (EPI 06)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-6	4008284	4008284: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS (EPI 07)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-7	4009317	EPI 09 BA: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-8	4010308	4010308 Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS(EPI 10)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-9	5019561	EPI 11-BA Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-10	5026655	EPI 11b-BA: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-11	5019574	EPI 012-BA: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-Ms	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-12	5025436	5025436-BA: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS (EPI-13	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-13	5029768	5029768-BA: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS (EPI 15)	[redacted]	海外	社内資料	評価	なし
5.3.1.4-14	5035445	5035445-Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS (EPI 16)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-15	4009114	4009114: Determination of Epinephrine in Human Acidified K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS (EPI JP01)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-16	0045-22	0045-22_Determination of Epinephrine in Bufferied Human Plasma (K2EDTA) By LC-MS_MS (AB SCIEX API 6500) (EPI 10 Part2)	[redacted]	海外	社内資料	評価	なし
5.3.1.4-17	0105-22	0105-22_Determination of Epinephrine in Bufferized Human Plasma (K2EDTA) by LC-MS_MS (EPI 14)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-18	0058-22	0058-22: Determination of Epinephrine in Bufferized Human Plasma (K2EDTA) By LC-MS-MS (AB SCIEX API6500) (EPI 17)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-19	0016-23	0016-23:Determination of Epinephrine in Bufferized Human Plasma (K2EDTA by LC-MS_MS (EPI-18)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.1.4-20	0109-22	0109-22: Determination of Epinephrine in Bufferized Human Plasma (K2EDTA) By LC-MS-MS (AB SCIEX API6500) (JP02)	[redacted]	海外	社内資料	評価	なし
5.3.1.4-21	200032	200032: A Five-Period, Five-Treatment, Randomized, Crossover Study Of The Pharmacokinetics of EPINEPHRINE AFTER ADMINISTRATION OF INTRANASAL ARS-1 OR EPIPEN TO HEALTHY VOLUNTEERS	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	—	Population Modeling and Simulation Analysis Report for ARS-1 (Intranasal Epinephrine)	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	EPI JP02	CLINICAL STUDY REPORT EPI JP02	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	あり
5.3.4.1-2	EPI 15	CLINICAL STUDY REPORT EPI 15	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	あり
5.3.4.1-3	EPI 03	CLINICAL STUDY REPORT EPI 03	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.1-4	EPI 07	CLINICAL STUDY REPORT EPI 07	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	EPI 10	CLINICAL STUDY REPORT EPI 10	ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.	海外	社内資料	評価	あり
5.3.4.2-2	EPI JP01	CLINICAL STUDY REPORT EPI JP01	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-3	EPI 04	CLINICAL STUDY REPORT EPI 04	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-4	EPI 09	CLINICAL STUDY REPORT EPI 09	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-5	EPI 12	CLINICAL STUDY REPORT EPI 12	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-6	EPI 13	CLINICAL STUDY REPORT EPI 13	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-7	EPI 14	CLINICAL STUDY REPORT EPI 14	ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-8	EPI 16	CLINICAL STUDY REPORT EPI 16	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-9	EPI 17	CLINICAL STUDY REPORT EPI 17	ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4.2-10	EPI 18	CLINICAL STUDY REPORT EPI 18	ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	EPI JP03	CLINICAL STUDY REPORT EPI JP03	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	あり
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	—	Report for integrated pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses for ars-1 intranasal administration	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-2	—	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	ARS-Neffy-[redacted]-503	ARS-Neffy-[redacted]-503_ARS Neffy Post-Validation Supplemental Study	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.4-2	ARSP0685	ARSP0685-1_ Human Factors Formative Study for ARS-1 Intranasal Epinephrine Spray	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.4-3	[redacted] Project #2003	ARSP0685-2_ ARS 1 mg intranasal Epinephrine Spray Human Factors Validation Study Report	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.4-4	[redacted] Project #2003	[redacted] Project #2003_ ARS 1 mg Intranasal Epinephrine Spray	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号[試験番号]	タイトル	著者	報種類(国内/海外)	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.3.5.4-5	－	PBPK-Model-Dev_ Development of an Intranasal Physiologically Based Absorption Model and Its Application in ARS-1 Epinephrine Nasal Spray Pediatric Development	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.4-6	ARS-Neffy-[redacted]-103	[redacted]-503_ Post-Validation Supplemental Study for Updated Labeling Results Report	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.4-7	ARS-Neffy-[redacted]-101	[redacted]-503_ Post Validation Supplemental Study for Carrying Case Results Report	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.4-8	ARS-Neffy-[redacted]-101	[redacted]-101_ Protocol for ARS Neffy Post-Validation Supplemental Study	[redacted]	海外	社内資料	参考	なし
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	－	NEFFY® (EPINEPHRINE NASAL SPRAY) PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 09 August 2024 through 08 November 2024	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	－	－
5.3.6-2	－	NEFFY® (EPINEPHRINE NASAL SPRAY) PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 09 November 2024 through 08 February 2025	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	－	－
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7-1	－	評価試験の症例一覧表	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	－	－
5.3.7-2	－	実施された全ての臨床試験における有害事象一覧表	ARS Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	－	－
5.4　参考文献							
5.4-1	－	Adrenaline – Epinephrine Injection Prescribing Information	Par Pharmaceutical, Inc	－	－	－	－
5.4-2	－	Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data	Al-Gindan YY, Hankey C, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean ME	－	Am J Clin Nutr. 2014 Oct;100(4):1041-51.	－	－
5.4-3	－	Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis	Anagnostou K, Turner PJ	－	Arch Dis Child. 2018 Jun 16.	－	－
5.4-4	－	Life-Threatening Accidental Intravenous Epinephrine Overdose in a 12-Year-Old Boy	Andre M, Hammer J	－	Pediatric Emergency Care. 2019; Vol 35: No 6: e110-e112.	－	－
5.4-5	－	Automatic epinephrine device use in children with food allergies	Arkwright PD	－	J Allergy Clin Immunol. 2009 Jan;123(1):267-8; author reply 268.	－	－
5.4-6	－	Physiology, Baroreceptors	Armstrong M, Kerndt CC, Moore RA	－	2022 Mar 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30844199	－	－
5.4-7	－	Correlation of tetradecylmaltoside induced increases in nasal peptide drug delivery with morphological changes in nasal epithelial cells	Arnold JJ, Ahsan F, Meezan E, Pillion DJ	－	Journal of pharmaceutical sciences. 2004;93(9):2205-13	－	－
5.4-8	－	Anaphylaxis: Recognition and Management	Arnold JJ, Williams PM	－	Am Fam Physician. 2011 Nov ;84(10):1111-8.	－	－
5.4-9	－	My Life with Food Allergy Parent Survey Report	Asthma and Allergy Foundation of America	－	Asthma and Allergy Foundation of America. 2019.	－	－
5.4-10	－	The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation	Baluk P, McDonald DM	－	Am J Physiol. 1994;266(4 Pt 1):L461-L468.	－	－
5.4-11	－	Epinephrine for treatment of anaphylactic shock	Barach EM, Nowak RM, Lee TG	－	JAMA 1984;251(16):2118-2122.	－	－
5.4-12	－	Neural control of human nasal secretion	Baraniuk JN	－	Pulm Pharmacol. 1991;4(1):20-31.	－	－
5.4-13	－	Effect of β-agonists on inflammatory cells	Barnes PJ	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 1999;104(2):10-17.	－	－
5.4-14	－	Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock	Bautista E, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K, Tillett M, et al.	－	Int Arch Allergy Immunol. 2002;128:151-164.	－	－
5.4-15	－	A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5	Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R	－	Clin Exp Allergy. 2003 Apr;33(4):475-82.	－	－
5.4-16	－	Anaphylaxis treated in a Canadian pediatric hospital: Incidence, clinical characteristics, triggers, and management	Ben-Shoshan M, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, Mill C, Perkins E, Joseph L, et al.	－	J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep;132(3):739-741.e3.	－	－

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-17	－	Anaphylaxis	Bochner BS, Lichtenstein LM	－	The New England Journal of Medicine. 1991;324(25):1785-1790.	－	－
5.4-18	－	Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans	Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M	－	Am J Physiol. 1996 Sep;271(3 Pt 2):H1139-44.	－	－
5.4-19	－	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist inhalation adrenaline using a mobile inhaler	Breuer C, Wachall B, Gerbeth K, Abdel-Tawab M, Fuhr U	－	Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jun;69(6):1303-10.	－	－
5.4-20	－	Diagnosis and treatment of food allergic reactions in pediatric emergency settings	Brooks C, Coffman A, Erwin E, Mikhail I	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Nov;119(5):467-468.	－	－
5.4-21	－	Therapeutic controversies in the managment of actue anaphylaxis	Brown AFT	－	Accid Emerg Med 1998;15:89-95.	－	－
5.4-22	－	Clinical features and severity grading of anaphylaxis	Brown SGA	－	J Allergy Clin Immunol. 2004; August 371-376.	－	－
5.4-23	－	Anaphylaxis: diagnosis and management	Brown S, Mullins R	－	MJA Practice Essentials - Allergy. Sept 2006;185(5):283-289.	－	－
5.4-24	－	Epinephrine in the Management of Anaphylaxis	Brown JC, Simons E, Rudders SA	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1186-1195	－	－
5.4-25	－	Nasal sprayed particle deposition in a human nasal cavity under different inhalation conditions	Calmet H, Inthavong K, Eguzkitza B, Lehmkuhl O, Houzeaux G, Vá zquez M	－	PLOS One. 2019 Sep 6;14(9):e0221330.	－	－
5.4-26	－	Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter	Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Dec;113(6):599-608.	－	－
5.4-27	－	Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine	Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, et al.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2015a Jan-Feb;3(1):76-80.	－	－
5.4-28	－	Predictors of Repeat Epinephrine Administration for Emergency Department Patients with Anaphylaxis	Campbell RL, Bashore CJ, Lee S, Bellamkonda VR, Li JT, Hagan JB, Lohse CM, et al.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2015b Jul-Aug;3(4):576-84.	－	－
5.4-29	－	Safety of adrenaline use in anaphylaxis: a multicentre register	Cardona V, Ferré-Ybarz L, Guilarte M, Moreno-Pérez N, Gómez-Galán C, Alcoceba-Borràs E,	－	Int Arch Allergy Immunol. 2017;173(3):171-177.	－	－
5.4-30	－	World allergy organization anaphylaxis guidance 2020	Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al.	－	World Allergy Organ J. 2020 Oct 30;13(10):100472.	－	－
5.4-31	－	Second Dose of Epinephrine for Anaphylaxis in the First Aid Setting: A Scoping Review	Carlson JN, Cook S, Djarv T, Woodin JA, Singletary E, Zideman DA	－	Cureus. 2020 Nov 9;12(11):e11401.	－	－
5.4-32	－	Acute At-Home Management of Anaphylaxis: 911: What Is the Emergency?	Casale TB, Wang J, Oppenheimer J, Nowak-Wegrzyn A	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May 13:S2213-2198(22)00485-8.	－	－
5.4-33	－	Epidemiology and trends of anaphylaxis in the United States, 2004-2016	Chaaban MR, Warren Z, Baillargeon JG, Baillargeon G, Resto V, Kuo YF	－	Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Jun;9(6):607-614.	－	－
5.4-34	－	A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector	Chad L, Ben-Shoshan M, Asai Y, Cherkaoui S, Alizadehfar R, St-Pierre Y, et al.	－	Allergy. 2013 Dec;68(12):1605-9.	－	－
5.4-35	－	Comparison of netilmicin and gentamicin pharmacokinetics in humans	Chung M, Costello R, Symchowicz S	－	Antimicrob Agents Chemother. 1980 Feb;17(2):184-7.	－	－
5.4-36	－	Pharmacokinetics of sumatriptan nasal spray in children	Christensen ML, Mottern RK, Jabbour JT, Fuseau E	－	J Clin Pharmacol. 2004 Apr;44(4):359-67.	－	－
5.4-37	－	Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man	Clutter WE, Bier DM, Shah SD, Cryer PE	－	J Clin Invest. 1980 Jul;66(1):94-101.	－	－
5.4-38	－	Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers	Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, Foletti G	－	Eur Neurol. 2003;49(3):173-7.	－	－

第5部 臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-39	－	Novel Methylcobalamin Nasal Spray versus Intramuscular Injection: A Randomized, Crossover Comparative Bioavailability Study	Dave H, Agarwal V, Maseeh A, Patel KR	－	Int J Endocrinol Metab Disord 2021. 7(1)	－	－
5.4-40	－	The age-related development of maxillary sinus in children	Değermenci M, Ertekin T, Ülger H, Acer N, Coş kun A	－	J Craniofac Surg. 2016 Jan;27(1):e38-44.	－	－
5.4-41	－	Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach	De Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM	－	Eur J Pediatr. 2008 Nov;167(11):1251-61.	－	－
5.4-42	－	"Cytochrome P450-mediated drug metabolizing activity in the nasal mucosa	Dhamankar, Varsha Sudhir	－	PhD (Doctor ofPhilosophy) thesis, University of Iowa, 2013.http://ir.uiowa.edu/etd/1585.	－	－
5.4-43	－	NTP toxicology and carcinogenesis studies of l-epinephrine hydrochloride (CAS No. 55-31-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)	Dietz D	－	Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990 Mar;380:1-205.	－	－
5.4-44	－	Anaphylaxis in Children: Current Understanding and Key Issues in Dianosis and Treatment	Dinakar C	－	Curr Allergy Asthma Rep.2012; 12:641-649.	－	－
5.4-45	－	Anaphylaxis management - Why are guidelines inconsistent?: A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis	Dodd A, Hughes A, Turner PJ	－	Resuscitation. 2021 Feb;159:165-167.	－	－
5.4-46	－	Allergic rhinitis	Druce HM, Kaliner MA	－	JAMA. 1988 Jan 8;259(2):260-3.	－	－
5.4-47	－	Bioavailability and cardiovascular effects of adrenaline administered by Anapen autoinjector in healthy volunteers	Duvauchelle T, Robert P, Donazzolo Y, Loyau S, Orlandini B, Lehert P, et al.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul - Aug;6(4):1257-1263.	－	－
5.4-48	－	A systematic review of patients', parents' and healthcare professionals' adrenaline auto-injector administration techniques	El Turki A, Smith H, Llewellyn C, Jones CJ	－	Emerg Med J. 2017 Jun;34(6):403-416.	－	－
5.4-49	－	Bioavailability of epinephrine from Auvi-Q compared with EpiPen	Edwards ES, Gunn R, Simons ER, Carr K, Chinchilli VM, Painter G, et al.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Aug;111(2):132-7.	－	－
5.4-50	－	The role of epinephrine in the treatment of anaphylaxis	Ellis AK, Day JH	－	Curr Allergy Asthma Rep. 2003 Jan;3(1):11-4.	－	－
5.4-51	－	Relationship between arterial and peripheral venous catecholamine plasma catecholamine concentrations during infusion of noradrenaline and adrenaline in healthy volunteers	Ensinger H, et al.	－	Eur J Clin Pharmacol. 1992: 43: 245-249.	－	－
5.4-52	－	EpiPen - epinephrine injection	Mylan Specialty	－	L.P. June 2020.	－	－
5.4-53	－	Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse	Fisher M	－	Anaesth Intens Care. 1986;14:17-21.	－	－
5.4-54	－	Anaphylaxis	Fisher M	－	DM. August 1987:438-479.	－	－
5.4-55	－	Treating anaphylaxis with sympathomimetic drugs	Fisher M	－	BMJ. 1992;305:1107.	－	－
5.4-56	－	Adverse Effects of topical corticosteriod use	Fisher DA	－	West J Med. 1995;162:123-126.	－	－
5.4-57	－	Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study	Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al.	－	Pediatrics. 2012 Jul;130(1):e25-32.	－	－
5.4-58	－	Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization	Flemming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jan-Feb;3(1):57-62.	－	－
5.4-59	－	Effects of anatomy and particle size on nasal sprays and nebulizers	Frank DO, Kimbell JS, Pawar S, Rhee JS	－	Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Feb;146(2):313-9.	－	－
5.4-60	－	Accidental adrenaline overdosage and its treatment with piperoxan	Freedman BJ	－	Lancet. 1955 Sep 17;269(6890):575-8.	－	－
5.4-61	－	The development of allergic inflammation	Galli SJ1, Tsai M, Piliponsky AM	－	Nature. 2008 Jul 24;454(7203):445-54.	－	－
5.4-62	－	Influence of simulated weightlessness on the intramuscular and oral pharmacokinetics of promethazine in 12 human volunteers	Gandia P, Saivin S, Le-Traon AP, Guell A, Houin G	－	J Clin Pharmacol. 2016 Sep;46(9):1008-16.	－	－
5.4-63	－	First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen)	Gold MS, Sainsbury R	－	J Allergy Clin Immunol. 2000 Jul;106(1 Pt 1):171-6.	－	－
5.4-64	－	Management of Anaphylaxis in Emergency Medicine	Gloaguen A, Pouessel G, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, et al.	－	Mediterranean Journal of Emergency Medicine, 2017;(25), 4-24.	－	－

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-65	－	Stereoselective pharmacokinetics of indobufen from tablets and intramuscular injections in man	Główka FK	－	Chirality. 2000 Jan;12(1):38-42.	－	－
5.4-66	－	Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register	Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, et al.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Nov-Dec;6(6):1898-1906.e1	－	－
5.4-67	－	Characterizing Biphasic Food-Related Allergic Reactions Through a US Food Allergy Patient Registry	Gupta RS, Sehgal S, Brown DA, Das R, Fierstein JL, Casale TB, et al.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct;9(10):3717-3727.	－	－
5.4-68	－	Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis	Hansen I, Klimek L, Mösges R, Hörmann K	－	Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Jun;4(3):159-63.	－	－
5.4-69	－	Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians	Hasunuma T, Tohkin M, Kaniwa N, Jang IJ, Yimin C, et. al.	－	Br J Clin Pharmacol. 2016 Jun;81(6):1078-90.	－	－
5.4-70	－	Comparison of subcutaneous injection and high-dose inhalation of epinephrine--implications for self-treatment to prevent anaphylaxis	Heilborn H, Hjemdahl P, Daleskog M, Adamsson U	－	The Journal of allergy and clinical immunology. 1986;78(6):1174-9.	－	－
5.4-71	－	Epinephrine bolus test in detecting long QT syndrome mutation carriers with indeterminable electrocardiographic phenotype	Hekkala AM, Swan H, Viitasalo M, Vaananen H, Toivonen L	－	Ann Noninvasive Electrocardiol. 2011;16(2):172–179.	－	－
5.4-72	－	Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh	Hill RL, Wilmot JG, Belluscio BA, Clear K, Lindisch D, et. al.	－	Medical Devices : Evidence and Research. 2016;9:257-266.	－	－
5.4-73	－	Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers	Hogan RE Gidal BE, Koplowitz B, Koplowitz LP, Lowenthal RE, Carrazana E	－	Epilepsia. 2020;61:455–464. https ://doi.org/10.1111/epi.16449.	－	－
5.4-74	－	Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists	Hoffmann BB	－	In: Goodman & Gilman: The pharmaceutical basis of therapeutics. Eds: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A. Mc Graw Hill, New York 2002.	－	－
5.4-75	－	An in vitro evaluation of importance of airway anatomy in sub-regional nasal and paranasal drug delivery with nebulizers using three different anatomical nasal airway replicas of 2-, 5- and 50-Year old human subjects	Hosseini S, Golshahi L	－	Int J Pharm. 2019 May 30;563:426-436.	－	－
5.4-76	－	Ethics in practice - Making clinical decisions when the stakes are high and the evidence unclear	Hu W, Kemp A, Kerridge I	－	BMJ. 2004;329:852-4.	－	－
5.4-77	－	Pneumatization of the sphenoid sinus in children evaluated by magnetic resonance imaging	Jang YJ, Kim SC	－	Am J Rhinol. 2000 May-Jun;14(3):181-5.	－	－
5.4-78	－	Use of multiple doses of adrenaline in food-induced anaphylaxis in children	Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A	－	J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122(1):133-8.	－	－
5.4-79	－	Infusion of Epinephrine Augments Pressor Responses to Mental Stress	Jern S, Pilhall M, Jern C	－	Hypertension. 1991; Vol 18, No 4: 467-474.	－	－
5.4-80	－	Ten-year review reveals changing trends and severity of allergic reactions to nuts and other foods	Johnson J, Malinovschi A, Alving K, Lidholm J, Borres MP, Nordvall L	－	Acta Paediatr. 2014 Aug;103(8):862-7	－	－
5.4-81	－	Anaphylaxis-apractice parameter update2015	Joint Task Force on Practice Parameters, et al.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 115(2015) 341-384 -2015.	－	－
5.4-82	－	The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis	Jordakieva G, Jensen-Jarolim E	－	World Allergy Organ J. 2018 Aug 15;11(1):19.	－	－
5.4-83	－	Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration	Jung D, Mroszczak E, Bynum L	－	Eur J Clin Pharmacol. 1988;35(4):423-5.	－	－
5.4-84	－	Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey	Kahveci M, Akarsu A, Koken G, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE	－	Pediatr Allergy Immunol. 2020 Nov;31(8):954-961.	－	－
5.4-85	－	Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells	Kaliner M, Austen KF	－	The Journal of Immunology. 1974;Vol 112 No 2: 664-674.	－	－
5.4-86	－	A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies	Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA	－	Journal of Controlled Release. 2016; 237: 147-159.	－	－
5.4-87	－	Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: Clinical outcomes and cardiovascular complications	Kawano T, et al.	－	Resuscitation. 2017; 112: 53-58 - 2017.	－	－
5.4-88	－	A second dose of adrenaline for anaphylaxis: how often needed and how to carry	Kelso JM	－	J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):464-5.	－	－
5.4-89	－	Epinephrine: The drug of choice for anaphylaxis - A statement of the World Allergy Organization	Kemp SF, Lockey RF, Estelle F, Simons R	－	WAO Journal. 2008;2:S18-S26.	－	－

第5部 臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-90	－	Navigating the Updated Anaphylaxis Parameters	Kemp SF	－	Allergy Asthma Clin Immunol. 2007;3(2):40-9.	－	－
5.4-91	－	Cardiovascular Physiology Concepts (Lippincott Connect) (Third ed)	Klabundel, R	－	2021. LWW.	－	－
5.4-92	－	An Analysis of Patients with Anaphylaxis Treated by a Physician-Staffed Helicopter	Kondo A, Ishikawa K, Nagasawa H, Takeuchi I, Jitsuiki K, Ohsaka H, et al.	－	Air Med J. 2018 Jul-Aug;37(4):259-263.	－	－
5.4-93	－	A retrospective study of epinephrine administration for anaphylaxis: how many doses are needed?	Korenblat P, Lundie MJ, Dankner RE, Day JH	－	Allergy Asthma Proc. 1999 Nov-Dec;20(6):383-6.	－	－
5.4-94	－	Pharmacokinetic Properties and Human Use Characteristics of an FDA-Approved Intranasal Naloxone Product for the Treatment of Opioid Overdose	Krieter P, Chiang N, Gyaw S, Skolnick P, Crystal R, Keegan F, et al.	－	J Clin Pharmacol. 2016 Oct;56(10):1243-53.	－	－
5.4-95	－	Single, short-time exposure to heat in a car during sunny day can decrease epinephrine concentration in autoinjectors: a real-life pilot study	Lacwik P, Bialas AJ, Wielanek M, Sklodowska M, Kupczyk M, Gorski P, et al.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2019.	－	－
5.4-96	－	Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man	Lee S, Harris ND, Robinson RT, Yeoh L, Macdonald IA, Heller SR	－	Eur J Clin Invest. 2003 Feb;33(2):93-8.	－	－
5.4-97	－	Pre-hospital use of epinephrine for treatment of anaphylaxis in children and adolescents [abstract]	Lee M, Stukus DR	－	J Allergy Clin Immunol. 2015;(suppl 1): 205.	－	－
5.4-98	－	Epinephrine overdose; a continuing problem	Levine RD, Orkin LR	－	N Y State J Med. 1981 Oct;81(11):1669-70.	－	－
5.4-99	－	Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation	Lichtwarch-Achoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ	－	Intensive Care Med. 1992;18:142-147.	－	－
5.4-100	－	Anaphylaxis - a practice parameter update 2015	Lieberman P, Simons FE	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115:341-384	－	－
5.4-100	－	Anaphylaxis - a practice parameter update 2015	Lieberman P, Simons FE	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115:341-384	－	－
5.4-101	－	Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study	Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight R, Lee HS, et al.	－	J Allergy Clin Immunol. 2000;106:65-71.	－	－
5.4-102	－	Out-of hospital Provider Use of Epinephrine for Allergic Reactions: Pilot Program	Lindbeck G, Burns DM, Rockwell DD	－	Academic Emergency Medicine. 1995; Vol 2/No 7; 592– 596.	－	－
5.4-103	－	DFN-02 (sumatriptan 10 mg with a permeation enhancer) nasal spray vs placebo in the acute treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled study	Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM	－	Headache. 2018;58:676-687.	－	－
5.4-104	－	Development of the maxillary sinus from birth to age 18	Lorkiewicz-Muszyńska D, Kociemba W, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Patelska-Banaszewska M, et al.	－	Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Sep;79(9):1393-400.	－	－
5.4-105	－	Absorption enhancing excipients in systemic nasal drug delivery	Maggio ET	－	J. Exipients and Food Chem. 2014; 5(2): 100-112.	－	－
5.4-106	－	Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization: the normative effects of adrenaline and isoproterenol in healthy subjects	Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, Bloomfield DM, Garan H	－	J Cardiovasc Electrophysiol. 2006 Sep;17(9):983-9.	－	－
5.4-107	－	Anaphylaxis management: Current concepts	Mali S, Jambure R	－	Anesth Essays Res. 2012 Jul-Dec; 6(2):115-123.	－	－
5.4-108	－	Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis	Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Nov;103(5):395-400.	－	－
5.4-109	－	Vascular dilation, tachycardia, and increased inotropy occur sequentially with increasing epinephrine dose rate, plasma and myocardial concentrations, and camp	Maslov MY, Wei AE, Pezone MJ, Edelman ER, Lovich MA	－	Heart, Lung and Circulation (2015) 24, 912-918.	－	－
5.4-110	－	Anaphylaxis: Emergency Department Treatment	McHugh K, Repanshek Z	－	Emerg Med Clin North Am. 2022 Feb;40(1):19-32.	－	－
5.4-111	－	Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery	Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E	－	Adv Drug Deliv Rev. 1998 Jan 5;29(1-2):13-38.	－	－
5.4-112	－	Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intramuscular ziprasidone in healthy volunteers	Miceli JJ, Wilner KD, Swan SK, Tensfeldt TG	－	J Clin Pharmacol. 2005 Jun;45(6):620-30.	－	－
5.4-113	－	Part II: Anesthetic Physiology - Epinephrine	Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, et. Al	－	Miller's Anesthesia 9th Edition. 2014: 366.	－	－

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-114	－	Effect of bolus epinephrine on systemic hemodynamics in canine anaphylactic shock	Mink SN, et al.	－	Cardiovascular Research. 1998; 40: 546-556.	－	－
5.4-115	－	Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs	Mink SN, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K	－	Clin Exp Allergy 2004; 34:1776–1783.	－	－
5.4-116	－	Pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence of adrenaline administered via auto-injector for anaphylactic reactions: A review of literature	Moss J, Jani Y, Edwards B, Tomlin S, Rashed AN	－	British Journal of Clinical Pharmacology. 2021;87(3):816–824.	－	－
5.4-117	－	A multicenter, open-label, long-term safety and tolerability study of DFN-02, an intranasal spray of sumatriptan 10 mg plus permeation enhancer DDM, for the actue treatment of episodic migraine	Munjal S, Brand-Schieber E, Allenby K, Spierings LH, Cady RK, Rapoport AM	－	The Journal of Headache and Pain. 2017;18:31.	－	－
5.4-118	－	European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update).	Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al.	－	Allergy. 2022 Feb;77(2):357-377.	－	－
5.4-119	－	Clinical manifestations of the release of histamine and other inflammatory mediators	Naclerio R	－	J Allergy Clin Immunol. 1999 Mar;103(3 Pt 2):S382-5. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70216-2. PMID: 10069897.	－	－
5.4-120	－	Compound Summary of Epinephrine	－	－	PubChem Compound Summary for CID 5816, Epinephrine. Retrieved August 11, 2022 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epinephrine#section=Drug-Warnings.	－	－
5.4-121	－	Pharmacokinetic analysis of drug absorption from muscle based on a physiological diffusion model: effect of molecular size on absorption	Nara E, Masegi M, Hatono T, Hashida M	－	Pharm Res. 1992 Feb;9(2):161-8.	－	－
5.4-122	－	The diagnosis and management of children presenting with anaphylaxis to a metropolitan emergency department: A 2-year retrospective case series	Nogic C, Belousoff J, Krieser D	－	J Paediatr Child Health. 2016 May;52(5):487-92.	－	－
5.4-123	－	The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers	Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al.	－	Clin Exp Allergy. 2012 Feb;42(2):284-92.	－	－
5.4-124	－	Drug-metabolizing Enzymes and Efflux Transporters in Nasal Epithelium: Influence on the Bioavailability of Intranasally Administered Drugs	Oliveira P, Fortuna A, Alves G, Falcão A	－	Current Drug Metabolism.2016; 17: 1-20.	－	－
5.4-125	－	Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments	Oren E, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 Nov;99(5):429-32.	－	－
5.4-126	－	Characteristics of Anaphylactic Reactions: A Prospective Observational Study in Japan	Oya S, Kinoshita K, Daya M, Kinoshita H	－	J Emerg Med. 2020 Dec;59(6):812-819.	－	－
5.4-127	－	Epinephrine Auto-Injectors	Ozbek OY	－	Int J Aller Medications. 2015;1:2.	－	－
5.4-128	－	Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study	Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, et al.	－	Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Dec;74(12):1347-50.	－	－
5.4-129	－	Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis	Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, et al.	－	J Allergy Clin Immunol. 2021 Nov;148(5):1307-1315.	－	－
5.4-130	－	World Allergy Organization (WAO) White Book On Allergy	Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R	－	Worldallergy.org. 2020:1-220.	－	－
5.4-131	－	Understanding the mechanisms of anaphylaxis	Peavy RD, Metcalfe DD	－	Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Aug; 8(4): 310–315.	－	－
5.4-132	－	The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects	Pöyhiä R, Seppälä T, Olkkola KT, Kalso E	－	Br J Clin Pharmacol. 1992 Jun;33(6):617-21.	－	－
5.4-133	－	Chapter 3: Peripheral circulation and its control mechanism	Prasad K	－	Textbook of Angiology. 2000:39-45.	－	－
5.4-134	－	Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities	Prince BT, Mikhail I, Stukus DR	－	J Asthma Allergy. 2018 Jun 20;11:143-151.	－	－
5.4-135	－	Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions	Pumphrey RS	－	Clin Exp Allergy. 2000 Aug;30(8):1144-50	－	－
5.4-136	－	Relationship of age and blood pressure to baroreflex sensitivity and arterial compliance in man	Randall OS, Esler MD, Bulloch EG, Maisel AS, Ellis CN, Zweifler AJ, et al.	－	Clin Sci Mol Med Suppl. 1976 Dec;3:357s-360s.	－	－

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-137	－	Atlas of human cardiac anatomy - Cardiovascular function	Regents of University of Minnesota	－	－	－	－
5.4-138	－	Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers	Resuscitation Council (UK)	－	－	－	－
5.4-139	－	Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis	Ring J, Klimek L, Worm M	－	Dtsch Arztebl Int. 2018; 115: 528-34.	－	－
5.4-140	－	Systematic review of outcome measures in trials of pediatric anaphylaxis treatment	Rubin T, Clayton J, Adams D, Jou H, Vohra S	－	BMC Pediatrics. 2014;14:158.	－	－
5.4-141	－	Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis	Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA Jr.	－	Pediatrics. 2010 Apr;125(4):e711-8.	－	－
5.4-142	－	Changes in nasal cavity dimensions in children and adults by gender and age	Samoliński BK, Grzanka A, Gotlib T	－	Laryngoscope. 2007 Aug;117(8):1429-33.	－	－
5.4-143	－	Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents	Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP	－	N Engl J Med. 1992 Aug 6;327(6):380-4.	－	－
5.4-144	－	Anaphylactic shock: Is vasopressin the drug choice?	Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J	－	Anesthesiology 2004; 101:1025-7.	－	－
5.4-145	－	Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors	Schwirtz A, Seeger H	－	J Asthma Allergy. 2012;5:39-49.	－	－
5.4-146	－	Paranasal sinus development: a radiographic study	Shah RK, Dhingra JK, Carter BL, Rebeiz EE	－	Laryngoscope. 2003 Feb;113(2):205-9.	－	－
5.4-147	－	Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis	Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, et. al.	－	J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr;145(4):1082-1123.	－	－
5.4-148	－	Effector cell signature in peripheral blood following nasal allergen challenge in grass pollen allergic individuals	Shamji MH, Bellido V, Scadding GW, Layhadi JA, Cheung DK, Calderon MA, et al.	－	Allergy. 2015 Feb;70(2):171-9.	－	－
5.4-149	－	Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review)	Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER	－	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;4:1-17.	－	－
5.4-150	－	Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis	Sicherer S, Simons E	－	American Academy of Pediatrics. 2017; Vol 139: no 3: e1-e11.	－	－
5.4-151	－	Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis	Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons K	－	J allergy clin immunol. Jan 1998;101(1):33-37.	－	－
5.4-152	－	World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis	Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al.	－	World Allergy Organ J. 2011;4(2):13-37.	－	－
5.4-153	－	Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis?	Simons FE, X Gu, L M Johnston, K J Simons	－	Pediatrics.2000 Nov;106(5):1040-4.	－	－
5.4-154	－	EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis	Simons FER, Xiaochen G, Silver NA, Simons KJ	－	J Allergy Clin Immunol 2002;109:171-5.	－	－
5.4-155	－	Anaphylaxis	Simons FE	－	J Allergy Clin Immunol. 2010a Feb;125(2 Suppl 2):S161-81.	－	－
5.4-156	－	Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection	Simons FE, Gu X, Simons KJ	－	J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov;108(5):871-3.	－	－
5.4-157	－	Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community	Simons FER	－	J Allergy Clin Immunoll. 2006;117:367-77.	－	－
5.4-158	－	Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues	Simons KJ, Simons FE	－	Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010b;10, 354-61.	－	－
5.4-159	－	2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines	Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, et. al.	－	World Allergy Organ J. 2015 Oct 28;8(1):32.	－	－
5.4-160	－	Physiologic manifestations of human anaphylaxis	Smith PL, Permutt S, Lichtenstein LM	－	Journal of Clinical Investigation. 1980; 66(5): 1072-1080.	－	－
5.4-161	－	Extended analysis of parent and child confidence in recognizing anaphylaxis and using the epinephrine autoinjector during oral food challenges	Soller L, Teoh T, Baerg I, Wong T, Hildebrand KJ, Cook VE, et. al.	－	J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Feb;7(2):693-695.	－	－
5.4-162	－	Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment	Søreide E, Buxrud T, Harboe S	－	Acta Anaesthesiol Scand 1988;32:339-342.	－	－
5.4-163	－	Preclinical and Pharmacological Studies of AG284 a Soluble HLA-DR2: Myelin Basic Protein Peptide Complex for the Treatment of Multiple Sclerosis	Spack EF, Wehner NG, Winkelhake JL	－	CNS Drug Reviews. 1998; Vol 4: No3: 225-246.	－	－
5.4-164	－	The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25	Spaeth J, Krügelstein U, Schlöndorff G	－	Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1997 Feb 14;39(1):25-40.	－	－

第5部　臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-165	－	A preliminary study of intranasal adrenaline administration as a potential route for anaphylaxis treatment	Srisawat C, Nakponetong K, Benjasupattananun P, Suratannon C, Wachirutmanggur L, Boonchoo S, et al.	－	Asian Pac J Allergy Immunol. 2016 Mar;34(1):38-43.	－	－
5.4-166	－	Studies of platelet factor 4 and beta thromboglobulin release during exercise: lack of relationship to myocardial ischemia	Stratton JR, Malpall TW, Ritchie JL, Pfeifer MA, Harker LA	－	Circulation. 1982;66(1):33-43.	－	－
5.4-167	－	Hemodynamic effects of adrenaline: concentration-effect study in humans	Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB	－	J Appl Physiol. 1985 Apr;58(4):1199-206.	－	－
5.4-168	－	The effects of cardioselective and non-selective beta-adrenoceptor blockade on the hypokalaemic and cardiovascular responses to adrenomedullary hormones in man	Struthers AD, Reid JL, Whitesmith R, Rodger JC	－	Clin Sci (Lond). 1983b Aug;65(2):143-7.	－	－
5.4-169	－	Epidemiology of anaphylaxis	Tang Mimi LK, Osborne N, Allen K	－	Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2009, 9:351-356.	－	－
5.4-170	－	Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly: An integrated analysis.	Tanimoto S, Kaliner M, Lockey R, et al.	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;130:508-514.	－	－
5.4-171	－	Limited effect of intramuscular epinephrine on cardiovascular parameters during peanut-induced anaphylaxis: an observational cohort study.	Turner PJ, Ruiz-Garcia M, Durham SR, Boyle RJ	－	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Jan 1;9(1):527-30.	－	－
5.4-172	－	Pharmacokinetics of adrenaline autoinjectors	Turner PJ, Muraro A, Roberts G	－	Clin Exp Allergy. 2022 Jan;52(1):18-28.	－	－
5.4-173	－	Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign	Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warner J, Dick J, et al.	－	Clin Exp Allergy. 2005 Jun;35(6):746-50.	－	－
5.4-174	－	Potential therapeutic strategies for severe anaphylaxis targeting platelet-activating factor and PAF acetylhydrolas	Upton J, Vadas P	－	Current Treatment Options in Allery. 2014;1:232-246.	－	－
5.4-175	－	Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults	Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al.	－	Circulation. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1456-62.	－	－
5.4-176	－	Nasal growth and maturation age in adolescents: a systematic review	van der Heijden P, Korsten-Meijer AG, van der Laan BF, Wit HP, Goorhuis-Brouwer SM	－	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Dec;134(12):1288-93.	－	－
5.4-177	－	Epinephrine auto-injector carriage and use practices among US children, adolescents, and adults	Warren CM, Zaslavsky JM, Kan K, Spergel JM, Gupta RS	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Oct;121(4):479-489.e2.	－	－
5.4-178	－	Anaphylaxis: a review of 601 cases	Webb LM, Lieberman P	－	Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Jul;97(1):39-43.	－	－
5.4-179	－	Adrenergic agonists and antagonists	Westfall TC, Westfall DP	－	Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. In. eds.	－	－
5.4-180	－	The role of histamine in allergic diseases	White MV	－	J Allergy Clin Immunol. 1990 Oct;(4 Pt 2):599-605.	－	－
5.4-181	－	EpiPen4Schools pilot survey: Occurrence of anaphylaxis, triggers, and epinephrine administration in a U.S. school setting	White MV, Hogue SL, Bennett ME, Goss D, Millar K, Hollis K, et al.	－	Allergy Asthma Proc. 2015 Jul-Aug;36(4):306-12.	－	－
5.4-182	－	Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance	Whyte AF, Soar J, Dodd A, Hughes A, Sargant N, Turner PJ	－	Clin Med (Lond). 2022 Jul;22(4):332-339.	－	－
5.4-183	－	Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery	Wolf G, Anderhuber W, Kuhn F	－	Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Sep;102(9):705-11.	－	－
5.4-184	－	Safety of adrenaline for anaphylaxis in the emergency setting	Wood JP, Traub SJ, Lipinski C	－	World J Emerg Med. 2013;4(4):245-51.	－	－
5.4-185	－	Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances	Worm M, Nguyen D, Rackley R, Muraro A, Du Toit G, et. al.	－	Clin Transl Allergy. 2020;10:21	－	－
5.4-186	－	Role of epinephrine in acute stress	Wortsman J	－	Endocrinol Metab Clin North Am. 2002 Mar;31(1):79-106.	－	－
5.4-187	－	Ultrafine and fine aerosol deposition in the nasal airways of a 9-month-old girl, a 5-year-old boy and a 53-year-old male	Xi J, Kim JW, Si XA	－	In: The Continuum of Health Risk Assessments, Ch. 4. IntechOpen. Rijeka. 2012.	－	－

第5部 臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号［試験番号］	タイトル	著者	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
5.4-188	－	Growth of nasal and laryngeal airways in children: implications in breathing and inhaled aerosol dynamics	Xi J, Si X, Zhou Y, Kim J, Berlinski A	－	Respir Care. 2014 Feb;59(2):263-73.	－	－
5.4-189	－	Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011	Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Waserman S	－	Allergy Asthma Clin Immunol. 2014 Jul 22;10(1):38.	－	－
5.4-190	－	Acute myocardial injury after administration of intravenous epinephrine for allergic reaction	Zakka K, Gadi S, Koshlelashvili N, Maleque NM	－	SAGE Open Med Case Rep. 2020;8:2050313X20933104.	－	－
5.4-191	－	Growth charts for nose length, nasal protrusion, and philtrum length from birth to 97 years	Zankl A, Eberle L, Molinari L, Schinzel A	－	Am J Med Genet. 2002 Sep 1;111(4):388-91.	－	－
5.4-192	－	developmental fine-tuning of human olfactory discriminability	Zhang X, Chen W, Li S, Zhou W	－	Chem Senses. 2017 Oct 1;42(8):655-662.	－	－
5.4-193	－	Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy Chinese adults	Zhou HH, Chan YP, Arnold K, Sun M	－	Antimicrob Agents Chemother. 1985 Feb;27(2):192-6.	－	－
5.4-194	－	Atherosclerosis and Blood Pressure Variability	Ziegler MG	－	Hypertension. 2018 Mar;71(3):403-405	－	－
5.4-195	－	Vasopressors and inotropes	Zimmerman J, Cahalan M	－	Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Dec 2013: 390-404.	－	－
5.4-196	－	日本のアナフィラキシーの実態:日本アレルギー学会認定教育研修施設におけるアナフィラキシー症例の集積調査	佐藤さくら, 柳田 紀之, 伊藤 浩明, 岡本 美孝, 斎藤 博久, 谷口 正実, ほか.	－	アレルギー. 2022;71(2),120-129.	－	－
5.4-197	－	アナフィラキシー対策とエピペン®	海老澤 元宏, 西間 三馨, 秋山 一男, ルビー・パワンカール	－	アレルギー. 2013;62(2),144-154.	－	－

提出する資料がない項目リスト

第3部	品質に関する文書のうち、以下の項目
3.2.A	その他
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
第4部	非臨床試験報告書のうち、以下の項目
4.2.1	薬理試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.3	分布
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部	臨床試験報告書のうち、以下の項目
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図