

総合製品情報概要

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ため、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]

アナフィラキシー補助治療剤

薬価基準収載

アドレナリン注射液

エピペン® 注射液 0.15 mg

日本薬局方 アドレナリン注射液

エピペン® 注射液 0.3 mg

EPIPEN® 劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

開発の経緯	3
特性	4
製品情報	5~10
警告	5
禁忌	5
組成・性状	5
効能又は効果	5
用法及び用量	6
使用上の注意	6~10
臨床成績	11
本邦における使用経験[参考]	11
薬物動態	12~13
代謝・排泄	12
アドレナリンの吸収に関する検討(海外データ)	12
皮下投与と筋肉内投与の比較(海外データ)	12
薬効薬理	14~15
作用機序	14
参考 アナフィラキシーの発生機序	15
有効成分に関する理化学的知見	16
製剤学的事項／取扱い上の注意	17
製剤の安定性(海外データ)	17
包装／関連情報	18
エピペン®各部の名称と仕組み	19
参考 エピペン®注射液の使用情報	20~21
主要文献／製造販売業者の氏名又は名称及び住所	22

アドレナリン(エピネフリン)は、20世紀初頭に純粋結晶化に成功した生体内カテコールアミンで、その交感神経刺激作用により、気管支痙攣の治療や急性低血圧・アナフィラキシーショックの補助治療等に世界各国で使用されています。

米国では、1978年にNIH(National Institutes of Health：米国国立衛生研究所)において専門家会議が開催され、蜂を含む虫刺されによるアレルギーの緊急対策が検討されました。それを受け、アナフィラキシーに有効なアドレナリンを自己注射するための緊急処置キットの開発が始められました。

エピペン®注射液0.3mg及びエピペン®注射液0.15mgは、そのひとつとして開発されたもので、アドレナリンの薬効量を速やかに注射できるよう設計された医薬品注入器との組み合わせ製剤です。本医薬品注入器は、本来米国において軍事下で救命医薬品を容易に投与し得ることを目的としており、従来の注射器を用いて注射する方法に比べ、使用が簡便であることが特徴です。

本邦においては蜂毒に起因するアナフィラキシーにより年間約30人の死亡例が報告されていたため、1995年以降、林野庁がエピペン®注射液0.3mgを輸入し、治験に準じた使用を試みました。その結果、2002年7月までに15例の使用経験があり、本剤の投与は医療機関での手当てを受けるまでの救急処置として有用であることが示されました。

エピペン®注射液0.3mgは、2003年8月1日付で蜂毒に起因するアナフィラキシーショックの補助治療剤としての輸入承認を取得しました。その後、蜂毒に限らず食物及び薬物等に起因するアナフィラキシーへの使用が検討され、2005年3月4日付でエピペン®注射液0.3mgは新規効能追加の承認を、エピペン®注射液0.15mgは輸入承認を取得しました。(2011年9月22日に保険医が投薬できる保険適用の注射液として薬価収載されるとともに、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤としても追加。2024年度診療報酬改定により、アナフィラキシーが特定疾患療養管理料の特定疾患に追加)

厚生労働省：<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001mxqf-att/2r9852000001mxvb.pdf>
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001251499.pdf>
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001220531.pdf> (2024/7/9参照)

日本におけるアナフィラキシーショックによる死亡例

西暦年	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
食物	5	4	4	4	5	2	2	0	0	2	4	0	1	2	0	1
詳細不明	12	10	7	6	18	9	13	12	8	19	9	28	40	31	28	41
血清	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
医薬品	29	19	26	21	32	22	37	25	23	29	24	10	10	8	12	17
ハチ刺傷	19	15	13	20	16	22	24	14	23	19	13	12	11	13	15	20
合計	66	48	51	51	71	55	77	52	55	69	50	51	62	54	55	79

方法：「厚生労働省の人口動態統計(2007年～2022年)のデータを用いて、ICD-10*に準拠した「疾病、傷害及び死因分類」のうち、以下のアナフィラキシー発現に基づく死亡と考えられる死因(スズメバチ・ジガバチ及びミツバチとの接触、有害食物反応によるアナフィラキシーショック、適正に投与された正しい薬物及び薬剤の有害作用によるアナフィラキシーショック、血清によるアナフィラキシーショック、アナフィラキシーショック・詳細不明)

* ICD：International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems(疾病及び関連保健問題の国際統計分類)、なお1995年よりICD-10が人口動態統計に用いられている。

厚生労働省：2007～2022年 人口動態統計「死亡数、性別・死因(死因基本部類)」より作表

- (1) アナフィラキシーが発現した際の補助治療剤である。
(「開発の経緯」の項参照) 3
- (2) アドレナリンを含有する注射針一体型の自己注射用製剤である。
(「開発の経緯」及び「組成・性状」の項参照) 3、5
- (3) エピペン®注射液0.3mg 及びエピペン®注射液0.15mg は1管にアドレナリン
2mL を含有する。
(「組成・性状」の項参照) 5
- (4) 1回使い切り製剤で、1回の注射用量0.3mL にアドレナリン0.3mg、0.15mg
を含有する。
(「組成・性状」の項参照) 5
- (5) 注射後も1.7mL の薬液が残るが2度打ちはできない。
(「適用上の注意」の項14.4.1参照) 10
- (6) 医師の処方により患者自身が携帯し、アナフィラキシー症状発現時に太もも
の前外側に筋肉注射をする。
(「**参考** エピペン®注射液の使用情報」参照) 20、21
- (7) 重大な副作用として、肺水腫、呼吸困難、心停止があげられる(頻度不明)。
(「副作用」の項参照) 9

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

1. 警告

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ため、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

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

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
成分・含量(1管中)	日局アドレナリン1mg/2mL	日局アドレナリン2mg/2mL
添加物	ピロ亜硫酸ナトリウム 3.34mg、等張化剤 12mg、pH調節剤 適量	
pH	2.3~5.0	
性状	無色澄明の液	

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增大する。	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بران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 リスベリドン 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 バツ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2.1 μ g/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6.7 μ g/kgと報告されている¹⁾。

※注3：セボフルラン麻酔中、5 μ g/kg未滿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 μ g/kg～14.9 μ g/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、7.0 μ g/kg未滿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 μ g/kg～13.0 μ g/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こ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、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に注意すること。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。

[※2024年7月改訂(第4版)の電子添文に基づき作成]

〈本剤の臨床試験について〉

本剤は、主に以下のような理由により、臨床試験の実施は不可能です。

1. エピペン®注射液の保持者が使用するとは限らない。
2. エピペン®注射液の使用者は、どこで患者となるか予想がつかない。
3. 本剤を使用するときは、医師がいないところである可能性が高い。

米国、英国等においても臨床使用経験の報告がない状況で認可が与えられてきました。本邦におけるエピペン®注射液0.3mgの臨床使用は、林野庁の監督下、治験に準じた扱いで実施され、有用性が認められ、輸入承認を取得しました。

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等については、5～10頁をご参照ください。

本邦における使用経験[参考]⁴⁾

本邦におけるエピペン®注射液0.3mgの臨床使用は、林野庁の監督下、治験に準じた扱いで実施された。蜂災害防止対策検討会の座長が治験依頼者となり、治験統括医師、治験担当医師を選定し、治験の如き投与計画書に則り、本剤の所持を希望し、リスクのある林野庁国有林野部の職員のうち、健康診断結果や説明文書に同意した者に提供した。

結果：1995年から2002年7月までに15例がエピペン®注射液0.3mgを使用し、1例を除く14例が医療機関に搬送されるまでの間、生命を維持し、医療機関において治療を受け、当日または翌日に帰宅している。死亡した1例は、こめかみ、手の平に10ヶ所を刺され、刺傷後約6分に強いショック症状が発現し、エピペン®注射液0.3mgを使用したが、救命できなかった症例である。

林野庁国有林野部におけるエピペン®注射液0.3mgの使用経験（概要）

性別	平均年齢 (範囲)	血液検査	ショック経験	刺傷数	エピペン®投与時期／転帰		
					投与時期	生存例	死亡例
男	46.9歳 (23～59歳)	陽性：11例 陰性：4例	有：7例 無：6例 不明：2例	1：9例 2：3例 6：1例 10：2例	～10分	6例	1例
					～30分	6例	
					～60分	2例	

林野庁国有林野部におけるエピペン®注射液0.3mgの年別使用状況

年	交付数量	使用数量	備考
1995	1633	1	
1996	2484	2(1)	()内は死亡例
1997	4084	1	
1998	4183	1	
1999	4156	5	
2000	4270	3	
2001	5125	1	

なお、2002年は7月末までに1例(救命)、エピペン®注射液0.3mgの使用が報告されている。

代謝・排泄

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代謝・不活化され、大部分がメタネフリン、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の代謝物として尿中に排泄される。

アドレナリンの吸収に関する検討 (ウサギ、ヒト) (外国人データ)⁵⁾⁶⁾

動物及びヒトへの投与において、筋肉内投与後の最高血中濃度が、皮下投与後の最高血中濃度と比較し、より早く高濃度に達することが示された。

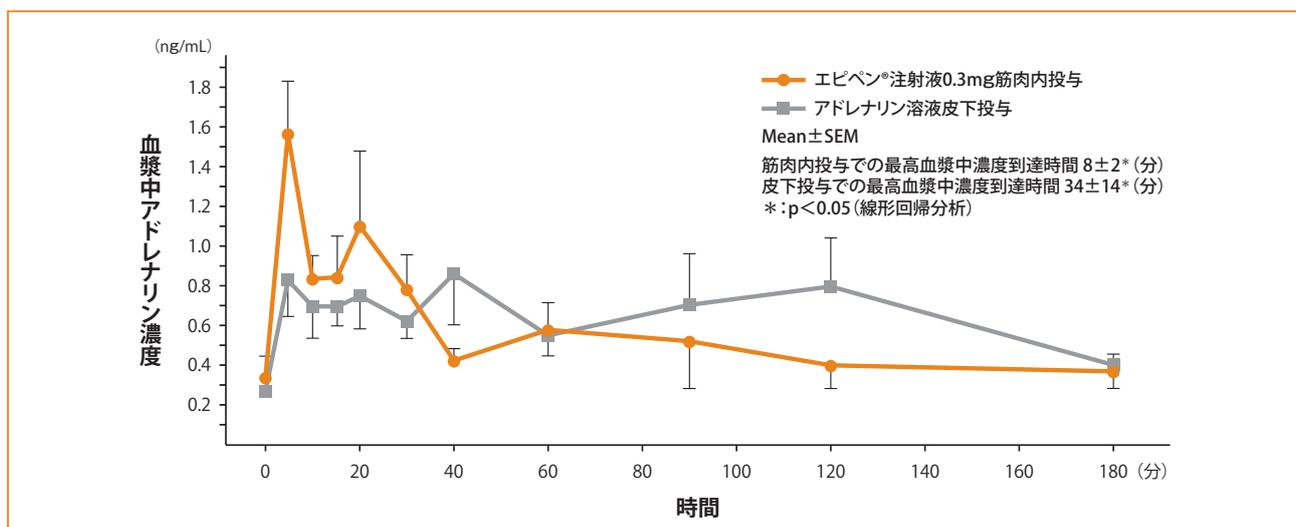
試験項目	動物・ヒト	投与経路	投与量	成績
投与経路による吸収の比較 ⁵⁾	ウサギ	筋肉内 皮下 吸入 静脈内	0.03mg/動物 ^{a)} 2.5mg/動物 ^{b)} 0.05g/動物 ^{c)}	最高血漿中アドレナリン濃度は、筋肉内投与後が皮下または吸入投与後より早く高濃度に達した。
投与経路による吸収の比較 ⁶⁾	ヒト(小児)	筋肉内 皮下	0.2~0.3mg/ヒト	最高血漿中アドレナリン濃度は、筋肉内投与後が皮下投与後より早く高濃度に達した(12-13頁参照)。

a) : 筋肉内、皮下 b) : 吸入 c) : 静脈内

皮下投与と筋肉内投与の比較 (外国人データ)⁶⁾

重篤なアレルギーを有し、アナフィラキシーの既往のある小児に対し、アドレナリン溶液を皮下またはエピペン®注射液0.3mgを筋肉内投与した結果、筋肉内投与群の方が有意に速やかな吸収を示した。

アドレナリンの皮下または筋肉内投与後の血漿中アドレナリン濃度推移 (外国人データ)⁶⁾



アドレナリンの皮下または筋肉内投与後の血漿中薬物動態パラメータ (外国人データ)⁶⁾

	アドレナリン溶液皮下投与	エピペン®注射液0.3mg 筋肉内投与
例数	9	8
年齢(歳)	8±1 [4~12]	8±1 [7~11]
体重(kg)	32±3 [19.1~34.5]	27±2 [18.5~39.3]
History of anaphylaxis to: (no. of subjects)	peanut, tree nut, or both (5); fish (1); venom (1); other (2)	peanut, tree nut, or both, (4); fish (1); milk (1); venom (1); other (1)
EpiPen® available	9	8
History of inhalant allergies, asthma, or rhinitis	8	7

Mean ± SEM	アドレナリン溶液皮下投与	エピペン®注射液0.3mg 筋肉内投与
アドレナリン投与量 (mg)	0.27 ± 0.04 [#]	0.3
C _{baseline} (pg/mL)	285 ± 32	339 ± 115
C _{max} (pg/mL)	1802 ± 214	2136 ± 351
t _{max} (min)	34 ± 14 [*]	8 ± 2 [*]
t _{1/2} (min)	—	43 ± 15
AUC (ng/mL/min)	67 ± 13	108 ± 18
Cl (mL/min/kg)	—	147 ± 38
Vd _{ss} (L/kg)	—	2.0 ± 1.5

Mean ± SEM [範囲]、# : 0.30mg 投与 (6例)、0.24mg 投与 (1例)、0.23mg 投与 (1例)、0.20mg 投与 (1例)、* : p < 0.05 (線形回帰分析)

対 象 : 重篤なアレルギーを有し、アナフィラキシーの既往のある4~12歳の小児17例

方 法 : 対象を2群に分け、エピペン®注射液0.3mgを筋肉内に投与 (n=8) またはアドレナリン溶液0.01mg/kgを皮下に投与 (n=9) 後、薬物動態を比較検討した。

解析計画 : エピネフリン薬物動態パラメータは、標準的な薬物動態方程式とコンピュータプログラム PCNONLIN (Scientific Consulting, Apex, N.C.) を用い、血漿エピネフリン濃度対時間プロットから算出した。血圧および心拍数と血漿エピネフリン濃度との関係は、PCSAS コンピュータプログラム、分散分析、共分散分析、および線形回帰分析を用いて、エピネフリン投与後の経時的に評価した。なお検定の有意水準は5%とした。

〈効能又は効果〉

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

〈用法及び用量に関連する注意〉

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]

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。

1. 循環器系に対する作用⁷⁾⁸⁾

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。

2. 血管以外の平滑筋に対する作用⁷⁾⁸⁾

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。

3. その他の作用⁹⁾

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。

有効成分に関する理化学的知見

EPIPEN®

一般名：〔日局〕アドレナリン (Adrenaline)

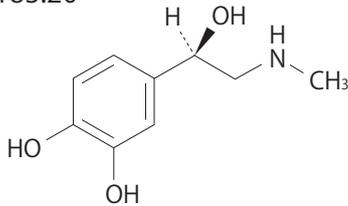
〔日局別名〕エピネフリン

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

分子式：C₉H₁₃NO₃

分子量：183.20

構造式：



性状：本品は白色～灰白色の結晶性の粉末である。

本品はギ酸又は酢酸(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。

本品は希塩酸に溶ける。

本品は空気又は光によって徐々に褐色となる

製剤の安定性 (海外データ)¹¹⁾

製剤の安定性試験により、エピペン®注射液0.15mg及びエピペン®注射液0.3mgは25℃の長期保存試験の結果、それぞれ19ヵ月と20ヵ月間安定であることが確認された。

エピペン®注射液0.15mg及びエピペン®注射液0.3mgの安定性 (海外データ)¹¹⁾

試験	製剤	保存形態	結果
長期保存試験	エピペン®注射液 0.15mg	最終包装(ガラス製カートリッジに充填され、注入器に収納)	25±2℃/60±5% 相対湿度(RH)及び2-8℃(機能試験のみ)で保管したサンプルについて、21ヵ月間まで化学、機能及び微生物試験を実施した。40±2℃/75±5% RH(機能試験のみ)で保管したサンプルについて、6ヵ月間までの試験も完了した。 ロット番号8GK742からの1ユニットは、19ヵ月/25℃の保存で、エピネフリンが規格より低値を、ESA(Epinephrine Sulfonic Acid)結果は規格より高値を示したが、これらはサンプル関連のものとして決定された。このロットの他の2つのサンプルは規格値内であった。 検査に基づき、これが現時点でさらなる措置を必要としない単発的な事象であるという結論が導きだされた。本試験の結果は安定しており、19ヵ月間の規格に適合していることを示している。
長期保存試験	エピペン®注射液 0.3mg	最終包装(ガラス製カートリッジに充填され、注入器に収納)	25±2℃/60±5% 相対湿度(RH)及び2-8℃(機能試験のみ)で保管したサンプルについては22ヵ月間まで、また40±2℃/75±5% RH(機能試験のみ)で保管したサンプルについては6ヵ月間まで、化学、機能及び微生物試験を実施した。本試験の結果は安定しており、20ヵ月間の規格に適合していることを示している。

取扱い上の注意

【規制区分】

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【有効期間】

0.15mg：20ヵ月

0.3mg：24ヵ月

【貯法】

室温保存

包装

エピペン®注射液0.15mg：1本

エピペン®注射液0.3mg：1本

関連情報

	エピペン®注射液0.15mg	エピペン®注射液0.3mg
医薬品承認番号	21700AMY00081	21500AMY00115
製造(輸入)承認年月	2005年3月	2003年8月
薬価基準収載年月	2011年9月	
販売開始年月	2005年4月	2003年8月

【承認条件】

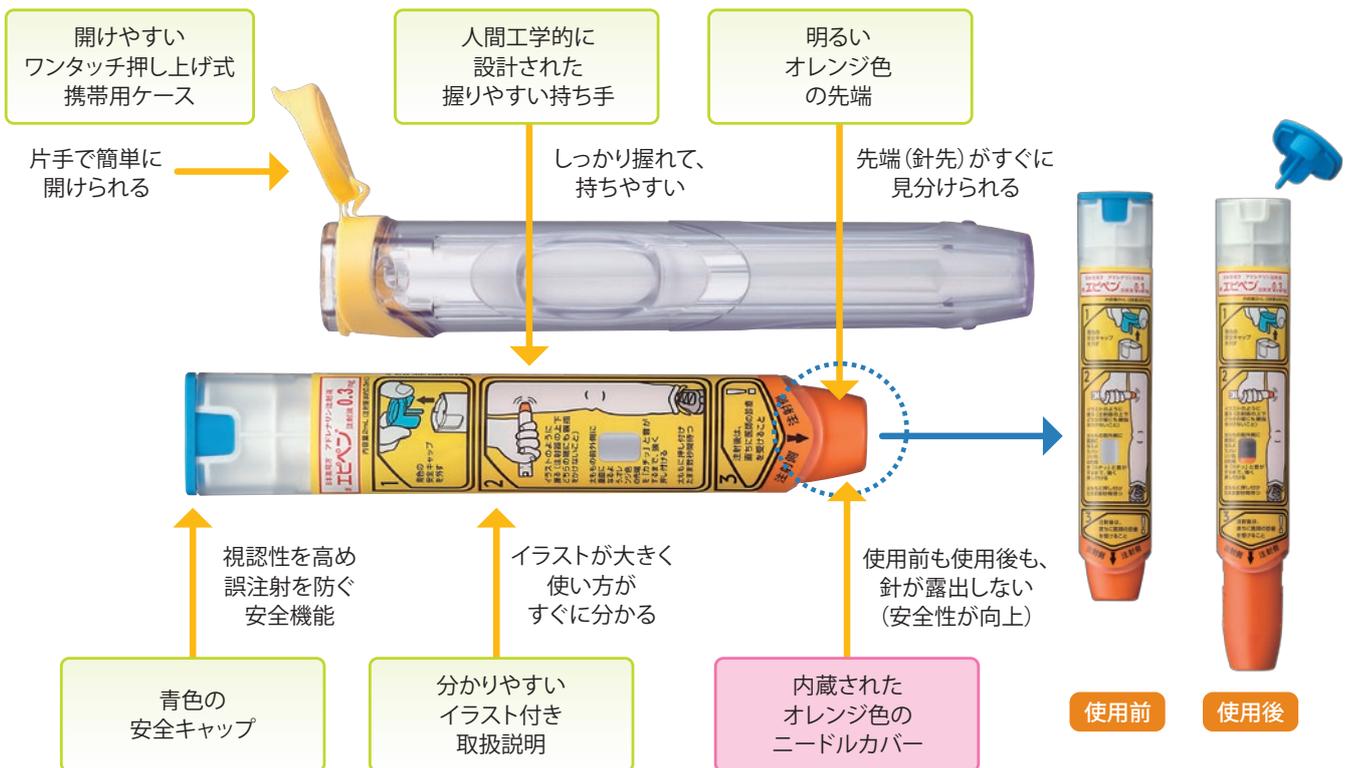
- (1) 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方・使用されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。
- (2) 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。

エピペン® 各部の名称と仕組み

EPIPEN®

エピペン® 注射液0.15mg / 0.3mg 注射器の機能性

新しいデザインのエピペン® 注射液には6つの特長があります。
 剤形変更に伴い、緊急時の使用性が向上しました。



箱の中に含まれているもの

- エピペン® 注射液
- 練習用エピペン® トレーナー
- 携帯用ケース

□ 使用情報

□ 登録ハガキ □ 連絡先シール □ 製造番号シール

エピペン® 注射液の製品の箱の中には、以下の「使用情報」が収められています。

エピペン® 注射液の使用情報について

1. 主治医から説明された徴候や症状を感じたときは、本剤を速やかに使用してください。

【参考】エピペン® が処方されている患者様で、アナフィラキシーによると思われる下記症状が一つでもあれば使用してください。

消化器の症状	・ 繰り返し吐き続ける	・ 持続する強い(がまんできない)おなかの痛み
呼吸器の症状	・ のどや胸が締め付けられる ・ 持続する強い咳込み	・ 声がかすれる ・ ゼーゼーする呼吸 ・ 犬が吠えるような咳 ・ 息がしにくい
全身の症状	・ 唇や爪が青白い ・ 意識がもうろうとしている	・ 脈を触れにくい・不規則 ・ ぐったりしている ・ 尿や便を漏らす

日本小児アレルギー学会「一般向けエピペンの適応(2013年7月)」

2. エピペン® を適切に注射するために「使用方法」(右頁)を必ずご確認ください。

- ✓ エピペン® は、投与部位が動かないようにしっかり押さえ、太ももの前外側にのみ注射してください。
- ✓ 使用時まで青色の安全キャップは取り外さないでください。
- ✓ オレンジ色のニードルカバー先端から注射針が出ます。絶対に指または手等をニードルカバー先端に当てないでください。

3. エピペン® を誤って注射した場合には、直ちに最寄りの医療機関を受診してください。

重要情報

- ① 本剤は、アドレナリンを充填した一回投与型の注射剤で、緊急時に自己注射する薬剤です。
- ② 本剤は緊急時の補助治療剤であり、医療機関での治療に代わり得るものではありません。本剤注射後は、直ちに医師の治療を受けてください。
- ③ 主治医の指導および注意事項を守り、緊急時に正しい方法で自己注射ができるよう、**練習用トレーナー**にて使用方法を習熟してください(**製品で練習しないこと**)。また、この使用情報を熟読してください。
- ④ 本剤にはピロ亜硫酸塩が含まれていますが、ピロ亜硫酸塩アレルギーの方であっても、緊急時には本剤をご使用ください。
- ⑤ 本剤を分解しないでください。

保存に関する注意事項

- ① 本剤の成分(アドレナリン)は光に分解し易いので、携帯用ケースに収めた状態で保存してください。
- ② 本剤は15℃~30℃で保存することが望ましいので、冷所または日光のあたる高温下等に放置しないでください。
- ③ 本剤の溶液が変色していないこと、および沈殿物がないことを定期的に確認してください。このような変化が認められた製品は使用せず、新しい製品の処方を受けてください。
- ④ 本剤には使用期限があります。製品の外箱および製品本体のラベルに表示されている使用期限を確認してください。使用期限が切れる前に、未使用の製品を持って医療機関を受診し、新しい製品の処方を受けてください。(使用期限切れの製品を所持している際は、医療機関へ提出し廃棄を依頼してください。家庭ごみ/一般廃棄物では廃棄できません。)
- ⑤ 本剤ご使用時における**使用期限切れ**を防ぐ目的で「**重要なお知らせ通知プログラム**」を設けています。次のいずれかからお申込みください。①スマートフォンアプリ「マイエピ」(<https://allergy72.jp/app/>) ②エピペンサイト(<https://www.epipen.jp/>) ③本剤を処方された時に渡された登録ハガキ

使用に関する注意事項

- ① 本剤は、蜂毒、食物及び薬物等によるアレルギーを治す薬剤ではなく、これらによるアナフィラキシー反応の症状を緩和する薬剤です。
- ② 本剤の使用や注射時期等については主治医の指導にもとづき判断し、主治医から説明された徴候や症状を感じたときは、本剤を速やかに使用してください。
- ③ 蜂に刺され毒針が残っている場合、できるだけ毒針を爪等で除いてください。この時、毒針を強く押ししたり、皮膚に深く押し込んだりしないでください。
- ④ 本剤には、投与量を安定化するため2mLの薬液が入っていますが、実際に投与される量は0.3mLです。本剤注射後も大部分(1.7mL)の薬液が製品内に残っていますが、使用済の製品では再度注射できませんので、ご注意ください。
- ⑤ 本剤を飛行機内に持ち込む場合は、所持品検査時等におけるトラブルを避けるため、航空券の予約時等に航空会社へ事前に連絡することをお奨めします。

エピペン® および練習用トレーナーの使用法(右頁)を確認ください。

エピペン®使用方法

- 1** 携帯用ケースのふたを開けて注射器を取り出す。



※本剤は光で分解しやすいため、使用前に携帯用ケースから取り出してください。

- 2** オレンジ色のニードルカバー先端を下に向けて握り(注射器の上下どちらの端にも親指をかけないで)、青色の安全キャップを外す。



- 3** 太ももの前外側に垂直になるようにし、オレンジ色のニードルカバーの先端を「カチッ」と音がするまで強く押し付ける。太ももに押し付けたまま数秒間待ち、エピペン®を太ももから抜き取る。(緊急時には衣服の上からでも注射可能)



※お尻や静脈に使用しないこと。

※投与部位が動かないようにしっかり押さえること。

- 4** 適正に作動した場合には、オレンジ色のニードルカバーが伸びる。(針はニードルカバー内にある)



- 5** 使用済みの注射器はオレンジ色のニードルカバー側から携帯用ケースに戻す。(オレンジ色のニードルカバーが伸びているため、ふたは閉まらない)



- 6** 本剤を使用後、直ちに最寄りの医療機関を受診する。

- 7** エピペン®注射液を使用した旨を医師に報告し、使用済みの本注射器を提出する。

患者本人以外が投与する場合

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、投与部位をしっかりと押さえるなど注意すること。



練習用トレーナーによる使用方法の練習

- 緊急時に正しい方法で自己注射できるよう、練習用トレーナーを使って継続的に練習してください(製品では練習しないこと)。
- エピペン®Webサイト(www.epipen.jp)にて本剤を処方された患者様とご家族、また介助者(教職員・保育士等の皆様)向けに、本剤の使い方(動画)やガイドライン等の情報を掲載しています。

- 1** オレンジ色のニードルカバー先端を下に向けて握り(注射器の上下どちらの端にも親指をかけないで)、青色の安全キャップを外す。



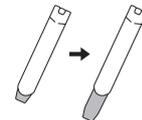
- 2** 太ももの前外側に垂直になるようにし、オレンジ色のニードルカバーの先端を「カチッ」と音がするまで強く押し付ける。太ももに押し付けたまま数秒間待ち、エピペン®を太ももから抜き取る。(緊急時には衣服の上からでも注射可能)



※お尻や静脈に使用しないこと。

※投与部位が動かないようにしっかり押さえること。

- 3** 適正に作動した場合には、オレンジ色のニードルカバーが伸びる。(練習用トレーナーに針はついていない)



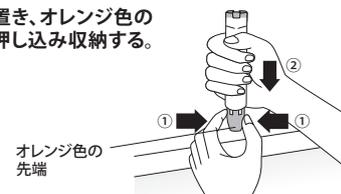
- 青色の安全キャップまたはオレンジ色の先端に親指をかけないでください。
- 使う前に必ず青色の安全キャップを外してください。
- 重大なアレルギー反応が起こる前に、エピペン®の使用方法を知っておくことが重要です。定期的に練習しましょう。

練習用トレーナーのリセット方法

- 1** 青色の安全キャップを元に戻す。



- 2** 硬い面の上に置き、オレンジ色の先端の両側を押し込み収納する。



- エピペン®(製品)はリセットできませんので、使用済みの注射器は携帯用ケースに戻してください。

主要文献

- 1) Johnston, R. R. et al. : Anesth Analg 55 (5) : 709, 1976
- 2) Navarro, R. et al. : Anesthesiology 80 (3) : 545, 1994
- 3) Moore, M. A. et al. : Anesthesiology 79 (5) : 943, 1993
- 4) 社内資料：エピペン®承認条件に係る調査報告書, 2010年5月
- 5) Gu, X. et al. : Biopharm Drug Dispos 20 (8) : 401, 1999
- 6) Simons, F. E. et al. : J Allergy Clin Immunol 101 (1 Pt 1) : 33, 1998
Reprinted from J Allergy Clin Immunol., 101(1), Simons FE et al, Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis., pp.33-7., Copyright (1998), with permission from Elsevier.
- 7) 島本暉朗ほか：薬理学 1 医学書院：340, 1964
- 8) 高木敬次郎：薬物学(南山堂)：84-85, 1987
- 9) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 10 廣川書店：283, 2003
- 10) 井上義博：治療 87(増)：1051, 2005
- 11) ヴィアトリス製薬合同会社《製剤の安定性》社内資料

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

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**

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

(文献請求先及び問い合わせ先) メディカルインフォメーション部

フリーダイヤル 0120-419-043