ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

アルフレッサ ファーマ株式会社

目 次

2.2 緒言 5
2.2.1 製品開発の根拠及びアドレナリンの背景情報 10
2.2.2 アドレナリンの有効性に関する公表文献 12
2.2.3 ARS-1 の臨床開発プログラム 17
2.2.4 有効性及び安全性を評価した ARS-1 の臨床試験 18
2.2.5 ARS-1 点鼻液の製造方法 36
2.2.6 非臨床開発プログラム 36
2.2.7 参考文献 36

表目次

表 2.2-1 各種注射剤の PK パラメータ 6
表 2.2-2 アドレナリンの主な薬理作用 12
表 2.2-3 IM 注射針／シリンジ又はオートインジェクターの使用割合が 100%であった試験での 2 回目投与の製剤別加重平均値 14
表 2.2-4 注射製剤の PK パラメータの比較 15
表 2.2-5 ARS-1 の PK パラメータ（併合解析） 16
表 2.2-6 臨床試験の概略 20
表 2.2-7 単回投与時のアドレナリンの PK パラメータ 24
表 2.2-8 2 回投与時のアドレナリンの PK パラメータ 25
表 2.2-9 製剤別の SBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（併合解析） 29
表 2.2-10 投与法別の PR に対する E_{max} 及び t_{Emax}（併合解析） 30
表 2.2-11 アドレナリンの PK パラメータの要約統計量（投与群別） 33
表 2.2-12 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 34
表 2.2-13 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ 34

図目次

図 2.2-1 アドレナリンの化学構造 11
図 2.2-2 2 回目投与の実施頻度に対するアドレナリン IM とオートインジェクター使用の関係 15
図 2.2-3 試験別の ARS-1 2.0 mg IN 投与時の平均血漿中アドレナリン濃度-時間プロファイル: 線形スケール（併合解析）、360 分（左）及び 60 分（右） 23
図 2.2-4 投与法別の単回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度-時間プロファイル：線形スケール（併合解析）、480 分（左）及び 60 分（右） 23

図 2.2-5　投与法別の反復（2 回）投与時の平均血漿中アドレナリン濃度-時間プロファイル：線形スケール（併合解析）、480 分（左）及び 60 分（右）.....24
図 2.2-6　試験別の単回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の推移.....26
図 2.2-7　試験別の 2 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の推移.....27
図 2.2-8　試験別の単回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の推移.....27
図 2.2-9　試験別の 2 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の推移.....28
図 2.2-10　E_{max} モデル：ARS-1 製剤での C_{max} に対する SBP の最大変化量.....31
図 2.2-11　E_{max} モデル：アドレナリン IM 製剤での C_{max} に対する SBP の最大変化量.....31
図 2.2-12　投与群別の平均アドレナリン濃度の経時的推移－線形スケール.....33

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ARS	ARS Pharmaceuticals, Inc.	－
ARS-1	adrenaline nasal spray	アドレナリン点鼻液
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last} AUC_{0-t}	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
AUEC	area under the effect time curve	効果－時間曲線下面積
$AUEC_{0-x}$	area under the effect time curve from time zero to x min post dose	投与後ゼロ時間から x 分後までの効果時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CV	coefficient of variation	変動係数
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDM	dodecylmaltoside	ドデシルマルトシド
ED	emergency department	救急治療室
E_{max}	maximum observed effect	観察された最大効果
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
HCP	health care practitioner	医療従事者
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IM	intramuscular	筋肉内
IN	intranasal	鼻腔内
IV	intravenous	静脈内
pAUC	partial AUC	部分 AUC
PBAM	Physiologically Based Absorption Model	生理学的吸収モデル
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	pulse rate	脈拍数
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	subcutaneous	皮下
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
UDS	Unit Dose Sprayer	ユニットドーズ噴霧器
URTI	upper respiratory tract infection	上気道感染症

2.2　緒言

アドレナリン点鼻液（ARS-1）は、米国 ARS Pharmaceuticals, Inc.（ARS 社）が開発したアドレナリン点鼻液である。鼻腔内（IN）投与された薬剤のバイオアベイラビリティ向上を目的に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 1.0 mg 又は 2.0 mg を投与可能な容量をユニットドーズ噴霧器（UDS）に充填した製剤として開発された。申請者はアナフィラキシー反応に対する補助治療薬として ARS-1 の製造販売承認申請を実施する。

本申請における有効性及び安全性の評価については、食物アレルギーを有する患者を対象に実施した 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）及び ARS-1 の臨床試験で得られた代替エンドポイントである薬力学（PD）評価に基づく結果である。治療効果に対するアドレナリンの作用機序は十分に明らかにされており、α及びβアドレナリン受容体への直接的なアゴニスト作用により、抗原により惹起されるヒスタミンのカスケード反応に対する病理学的反応を軽減させる。アナフィラキシーのリスクを有する患者の治療を対象とした無作為化比較試験の実施は倫理的に問題があると考えられ、重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシーのリスクを有する患者を対象とした有効性評価試験はこれまで実施されていない。ARS-1 の臨床評価には、α及びβアドレナリン受容体の活性化を通じた臨床的有効性を予測する指標として血行動態評価を用いた。また、EPI JP03 試験は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談（オーファン以外）に基づき実施された。

アナフィラキシーの病態生理は、主に抗原特異的免疫グロブリン E（IgE）活性化及びそれに続く肥満細胞及び好塩基球の活性化に起因し、最終的にはヒスタミン、サイトカイン等の炎症性メディエーターの広範な放出に至る。ヒスタミン放出によって全身の血管拡張、心拍数増加及び血管透過性が亢進し（Peavy-2008）、心血管虚脱に至る可能性がある。I 型アレルギー反応及びアナフィラキシーの治療におけるアドレナリンの作用機序は十分に明らかにされており、抗原に起因するヒスタミンのカスケードに対する病的反応を軽減させるα及びβアドレナリン作動性受容体を直接刺激することによってもたらされる。

アナフィラキシーのリスクを有する患者の治療を目的とした無作為化比較試験の実施は倫理的に問題があり、EPI JP03 試験まではそのような試験は実施されてこなかった。

ARS-1 IN 投与時のアドレナリンの薬物動態（PK）プロファイルは、試験間及び体重の異なる様々な民族集団で一貫していた。また、医療従事者、介助者又は患者本人による投与のいずれでも、ARS-1 の PK プロファイルは一貫していた。一方、アドレナリン注射液を投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 5～45 分、最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値は 244～753 pg/mL であり、いずれのパラメータでもばらつきが大きかった（表 2.2-1）。注射製剤間で認められた PK のばらつきは、使用した注射器の種類、注射部位、注射方法、被験者の体重等の複数の要因に起因する可能性が高い。さらに、アドレナリン注射製剤を用いた 2 回の投与では PK に用量比例性は認められなかったが、ARS-1 による 2 回目投与ではおおむね用量比例性を示した。注射製剤での PK に大きなばらつきが認められたことより、ARS-1 と現在承認されている注射製剤との比較に PK の同等性試験を実施することはできなかった。

表 2.2-1　各種注射剤の PK パラメータ

Treatment/ Data Source	N	C_{max} (pg/mL) Mean	t_{max} (minutes) Median or Mean	t_{max} min – max(individuals)
IM Adrenaline 0.3 mg (ARS data)	104	244 – 339	45	4 – 360
Symjepi 0.3 mg (ARS data)	36	438	30	4 – 90
EpiPen 0.3 mg (ARS data)	168	375 – 753	8 – 24	2 – 154
EpiPen 0.3 mg (Literature)*	296	308 – 649**	5 – 30	1 – 120
Auvi-Q 0.3 mg (Literature)*	67	484	20	5 – 360
Total Range		244 – 753	5 – 45	1 – 360

*Edwards-2013

**baseline corrected, ARS data = EPI 03, 04, 07, 12, 15, 16, 17 and 18 Studies

注射製剤間のばらつきが大きいことを考慮すると、これらの製剤と ARS-1 の間の生物学的同等性を確立することは不可能であるため、生物学的同等性を根拠として承認を申請することは困難であった。ARS-1 の PK プロファイルは、申請する適応症で有効性が確認されている注射製剤における PK プロファイルの範囲内である。ARS-1 の C_{max} 及び t_{max} は ARS-1 の臨床試験における各注射製剤（注射液の筋肉内［IM］投与又はエピペン）の範囲内であり、ARS-1 の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は IM 投与及びエピペンと非常に類似している。したがって、ARS-1 は注射製剤と類似した PK を有している。

本申請パッケージに含まれる ARS-1 の臨床試験は、現在までに実施されたアドレナリンの最も広範な PK 及び PD 試験である。治療効果をもたらすアドレナリンの作用機序は十分に明らかにされており、ヒスタミンなどの抗原誘発によるアレルギー性メディエーターのカスケードに対する病的反応を軽減させる α 及び β アドレナリン受容体を直接刺激することによってもたらされる。さらに、α 及び β アドレナリン受容体の直接刺激は、気管支痙攣及び低血圧を含むアレルギー反応の多くの症状を迅速に緩和するだけでなく、アレルギー反応を直接阻害してヒスタミン及びその他の炎症性メディエーターの放出を止める。アナフィラキシーを含む重度アレルギー反応の治療におけるアドレナリンの臨床的有効性に関与するその他の補助的な受容体又は機序は知られていない。アナフィラキシーのリスクを有する患者の治療を目的とした無作為化比較試験の実施は倫理的に問題があり、現在までに重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシーのリスクを有する患者を対象とした有効性評価試験は実施されていない。血圧及び心拍数は α 及び β アドレナリン受容体活性化の指標であり、有効性評価の代替エンドポイントとして使用可能であるとの考えに基づき、PK 及び血行動態を指標とする PD 評価の結果を用いて ARS-1 の有効性を評価した。

ARS-1 の PK プロファイルを評価し、4 歳以下の小児を含む他の集団に ARS-1 の PK プロファイルを外挿するため、母集団薬物動態（PPK）評価及び生理学的吸収モデル（PBAM）を用いた PK の併合解析を実施した。これらのモデルは、成人及び 4 歳以上の小児のいずれにおいても ARS-1 が安全かつ有効であり、予想される治療範囲内のアドレナリン曝露を達成することを示している。

また、唯一の有効性試験である EPI JP03 試験では、6 例に ARS-1 1.0 mg、9 例に ARS-1 2.0 mg が投与され、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。

本申請パッケージに含まれる日本人を対象とした臨床試験は、EPI JP01 試験、EPI JP02 試験、EPI JP03 試験であり、EPI JP03 試験は、食物アレルギーを有する患者を対象としている。臨床薬理試験として、成人を対象とした試験（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 12 試験、EPI 14 試験、EPI 15 試験、EPI 16 試験、EPI 17 試験及び EPI 18 試験）、並びに I 型アレルギーを有する小児を対象とした試験（EPI 10 試験）の結果を示し、その他の参考試験として、EPI 01 試験、EPI 02 試験、EPI 06 試験、EPI 09 試験、EPI 11 試験、EPI 11b 試験及び EPI 13 試験の結果を示した。

現在の院外環境での注射製剤による治療のパラダイム

I 型アレルギー反応は生命を脅かすおそれのある過敏症反応であり、アレルゲンへの曝露から数分以内に発現することがあり、症状を緩和し、更なる進行を防ぐために速やかな治療開始を必要とする。初期症状には呼吸困難、気管支痙攣、低血圧、失神寸前の状態、そう痒、蕁麻疹、眼と口唇の腫脹、腹痛、嘔吐などがあり、患者の生活の質に重大な影響を及ぼす。速やかに治療しなければ、反応は更に重症化しアナフィラキシー（気道の狭窄、喉の腫れ、頻脈、重度の低血圧、その他の呼吸器症状や心臓症状を伴い、生命を脅かす緊急事態）に至る可能性がある。アナフィラキシーを含む重度の I 型アレルギー反応（Shaker-2020）に対しては、現在、アドレナリンの即時投与が唯一の治療となっている。諸外国では、院外医療の選択肢は注射製剤のみであり、通常はプレフィルドシリンジ又はエピペンなどのオートインジェクターが使用されている。しかし、多くの文献で公表されているとおり、これらの筋注用製剤にはいくつかの限界がある。これらの限界のために筋注用製剤の使用を躊躇することも多く、その結果として治療が遅れて重篤な合併症や入院のリスクが増加する。

これらの限界は、主に注射針に対する恐怖感、安全性に関する懸念、投与後に救急治療室（ED）を受診する必要があることに対する懸念である。投与忌避の一因となる一般的な問題点を以下に示し、投与忌避に関する詳細な考察を 2.5 項に示す。

- 注射器は携帯が容易でないことが多く、アレルギー反応が発現したときのために携帯している患者又は介助者はわずか 50%であった。
- デバイスを携帯している患者又は介助者のうち約 25%～50%が、緊急時（又は必要なときに）に注射器の使用を躊躇することによる使用忌避がある。これらの患者はアドレナリンを投与せずに ED を受診するため、治療が著しく遅延し、重度の反応に進行するリスクが高まる。
- 注射器を携帯し、緊急時にアドレナリンを投与する患者でも、針の使用やデバイスの複雑さへの不安によって 40%～60%の患者で最長 18 分の投与の遅延が生じる（Chad-2013）。

- 現行の処方情報表示ガイドラインでは、全てのアドレナリン投与を遵守した上で ED を受診するよう患者に指示しており、ED 受診の時間と費用について懸念を抱いているため、患者は投与を遅らせたり、投与を失敗したりする。最近の公表文献では、アドレナリン投与後に ED を受診する必要はほとんどないことや、現在の推奨事項に起因する投与忌避が症状の重症化リスクを増加させている可能性が報告されている。
- 注射製剤の投与過誤の発生率は高く、メタ解析ではトレーニングを受けた上で投与した場合でも最大 35%の患者が正しく投与できなかったことが報告されている。
- 注射製剤は、裂傷や患者又は介助者による自己注射の誤投与など、様々な安全性の懸念を伴う。さらに、ARS-1 の臨床試験では、エピペンの投与を受けた被験者の約 14%で、高頻度で心毒性の可能性がある血管への注射が報告されている。

このような限界があることの結果として、米国では重度 I 型アレルギー反応のリスクがある約 2500 万人の患者のうちのかなりの割合の患者が、エピペンなどの IM 投与製剤又はそのジェネリック製剤を処方されていないか、処方されても受け取っていない。処方薬を受け取っている患者 330 万人のうち、約半数は IM 投与製剤を常時携帯しておらず、残りの半数の多くは重度 I 型アレルギーの発現時に投与が遅れたり、投与を躊躇したりしている。この躊躇によって日常生活に支障をきたす症状の期間が延長し、生活の質が低下し、長期的な併存疾患の可能性や死亡の可能性を含め、反応の進行リスクが増加する（Warren-2018）。現在注射用アドレナリンの処方薬を受け取っている 330 万人の患者に加えて、約 250 万人の患者が過去 3 年間に処方されたが、上述の使用者の懸念を主な理由として、処方薬を受け取らなかったか、処方を更新しなかったと推測される。

日本においては、世界アレルギー機構に準拠し日本の実情に合わせたアナフィラキシーガイドラインが作成され、アナフィラキシー発症時の初期治療においてはアドレナリンの筋注が第一選択であることが記載されている。院外での初期対応としてはアドレナリン自己注射液の使用が推奨され、医療機関ではアドレナリンの筋注とされている。小児の食物におけるアナフィラキシーを対象とした調査では、アドレナリン自己注射液の使用率は 66%であったが、佐藤らが行ったアナフィラキシーの疫学に関する調査によると院外でのアナフィラキシー発症例のアドレナリン自己注射液の使用率は 11.8%であり、アナフィラキシー既往例でも使用率は 21.6%と低く、アナフィラキシーに対する初期対応は十分に行われていなかった（佐藤-2022）。

患者及び介助者が I 型アレルギー反応をより迅速かつ容易に治療できるようにし、注射針に対する恐怖心、安全上の懸念、ED 受診の必要性、デバイスの複雑さ及びデバイスを携帯できないことによる使用忌避を減らすような治療選択肢が必要とされている（2.5 項）。公表文献や患者及び介助者を対象とした ARS の試験の両方から、針をなくすだけでアドレナリン治療は患者及び介助者により受け入れられるようになり、結果的に治療までの時間が短縮され、現行のアドレナリン注射製剤が有する多くの限界が回避されることが示唆されている。

ARS-1（アドレナリン点鼻液）の潜在的ベネフィット

ARS-1 は、投与を躊躇するなど、不良な臨床転帰につながる IM 投与製剤の多くの欠点に対処するようデザインされている。ARS-1 は携帯しやすく、信頼性の高いデバイスを用いており、

投与が容易になるようデザインされた針のない製剤であり、緊急時に投与を回避したり躊躇したりする IM 投与製剤による針の恐怖を伴わない。ARS-1 は面倒で信頼性に欠けることが多い IM 投与製剤と比較して、アドレナリン送達及び臨床転帰を有意に改善する可能性がある。IN 投与は針を使用せず、容易かつ信頼性が高いため、アドレナリンをより早く投与できるようになり、結果的に症状をより速やかに緩和させるなど、生命を脅かす状態になることを防ぐことができる。ARS-1 の特長を以下に示す。

- **PK 及び PD は注射製剤と同程度である：**臨床試験において ARS-1 は、市販のアドレナリン注射製剤と同程度の PK 及び PD を有し、既承認の注射製剤の C_{max}、t_{max}、$pAUC_{0-20}$、$pAUC_{0-45}$ 及び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}）の範囲内であった。
- **針を使わず、使いやすく、ポケットサイズで、信頼性の高い点鼻液である：**ARS-1 はポケットサイズであるため、既承認の IM 投与製剤より持ち運びが容易であり、緊急時に使用できる可能性が高い。ARS-1 2.0 mg を自己投与する試験（EPI 17 試験）では、成人患者において重大な投与過誤はなく、人的要因バリデーション試験で、訓練を受けていない成人（バイスタンダーを含む）及び訓練を受けた小児の全例が問題なく投与できた。
- **注射製剤と比較して安全性プロファイルが改善される可能性がある：**血管内への注射、裂傷、骨への注射又は患者／介助者による自己注射を含む針に関連した損傷のリスクがないため、現在承認されている製剤よりも安全に使用できる。注射針に関連した損傷や誤投与がないことから、航空機やその他の公共の場などの院外環境でオートインジェクターによる自己投与ができない場合にも使用が可能である。
- **アドレナリン投与に対する抵抗感が少ない：**アドレナリンの早期投与により、重度 I 型アレルギー反応に関連する重症度、入院のリスク及び死亡率が軽減される可能性がある（Fleming-2015）。患者が注射針を用いた注射製剤への恐怖から解放されると、遅延なく、推奨ガイドラインに一致した方法で ARS-1 が使用される可能性が高まることが患者調査で示された。
- **低用量のアドレナリンである：**高用量のアドレナリン投与は、過剰曝露及び潜在的な有害事象のリスクを増加させる（National Center for Biotechnology Information-2022）。ARS-1 は他の製剤でアドレナリンを投与した場合と比較してバイオアベイラビリティが高く、低用量である 1.0 mg 又は 2.0 mg の IN 投与で注射製剤の既承認用量での投与時と同程度の曝露量が得られる。ARS-1 投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティが 100%と仮定したとき、結果として得られる曝露量は安全かつ忍容性のある用量であり、注射製剤で安全性が確認されている用量の範囲内であると考えられる。
- **既存の治療選択肢よりも安定性が高い：**車内のような高温環境に誤って放置しても、ARS-1 の有効性を保つことが可能な高温安定性（50°C［122°F］で最長 3 箇月間）を有することから、現在承認されている製剤と比較して安定性及び使用期限の向上が期待できる（Lacwik-2019）。
- **実証済みの製剤の構成成分を組み合わせている：**ARS-1 は米国にて実証済みの次の 3 製品を独自に組み合わせて構成される。（1）重度 I 型アレルギー反応を治療するための有効な

第一選択薬として規制当局によって承認され、医療現場によって受けられているアドレナリン、(2) 米国及び欧州連合 (EU) のナロキソン点鼻液、Valtoco®点鼻液 (米国)、Nasylam®点鼻液 (米国)、Imitrex®点鼻液 (米国及び EU)、Tosymra®点鼻液 (米国) 及び Opvee®点鼻液 (米国) などの複数の承認製品に用いられる噴霧器として、数百万台販売され商業的に証明されている IN 投与用 UDS デバイス、及び (3) Valtoco®点鼻液、Tosymra®点鼻液及び Opvee®点鼻液などの米国食品医薬品局 (FDA) 承認製剤に含まれる革新的な吸収促進剤である DDM (商品名：Intravail® A3)。IN 投与用 UDS デバイスは日本においても、既承認医薬品のイミグラン点鼻液で用いられている。

- **信頼性の高いデバイスである：**ARS-1 に使用されている UDS はよく知られ、実証されており、20 年間の使用歴があり、リコールはない。また、日本においても既承認医薬品のイミグラン点鼻液で用いられている。プライミングやその他の起動を必要としない単回投与デバイスである。信頼性が高く、不具合による交換の発生頻度は 10 万個に 1 個未満で、所定の有効用量を投与できる使いやすい仕組みになっている。実臨床における本デバイスの使用経験に加え、本デバイスの供給業者[redacted]と同様に、ARS 社は ARS-1 1.0 mg 及び ARS-1 2.0 mg 製剤を用いて複数の信頼性試験を実施した。

生活環境 (すなわち院外) で使用されている現在の標準治療 (アドレナリンオートインジェクター) に比べ、ARS-1 は医療従事者以外の人がより迅速かつ容易に投与でき、持ち運びも容易で、使用しやすい。また、患者及び介助者は針がない投与経路であるために投与に対する不安が少ないことから、より迅速に投与されると予想される。ARS-1 は、IN 投与したときに本薬のバイオアベイラビリティを向上させる商標登録済みの機能的添加剤である DDM を含有する新規のアドレナリン水性製剤である。DDM は米国で 3 つの承認製剤 (Tosymra®、Valtoco®及び Opvee®) で使用されている。Tosymra® (スマトリプタン点鼻液) は、片頭痛に対し間欠的に長期使用される治療薬である。Valtoco® (ジアゼパム点鼻液) は、反復性てんかん発作に対し緊急使用する治療薬である。Opvee® (ナメルフェン点鼻液) は、合成オピオイドの過量投与に対し緊急使用する治療薬である。これらの市販製剤はいずれも、吸収促進剤として DDM を使用し、経鼻投与には UDS を使用する。

2.2.1 製品開発の根拠及びアドレナリンの背景情報

アドレナリンは交感神経刺激性カテコールアミンであり、α及びβアドレナリン作動活性を有する。アドレナリン原薬は白色～灰白色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けにくい。分子式は $C_9H_{13}NO_3$、分子量は 183.20 g/mol、化学名は 4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol [CAS Number 51-43-4]である。アドレナリン液は、空気又は光によって徐々に微褐色となり、次に褐色となる (図 2.2-1)。

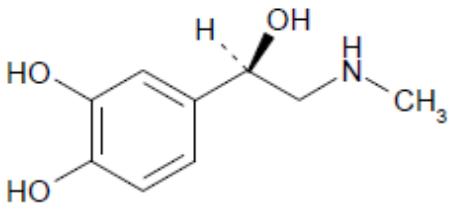


図 2.2-1　アドレナリンの化学構造

アドレナリンは *in vivo* で広範に代謝され、未変化体として排泄される量はわずかである。ヒトにおける主要代謝物は、肝臓、腎臓及びその他の神経外組織に多く発現するモノアミン酸化酵素及びカテコール-O-メチル基転移酵素による不活性代謝物であるバニリルマンデル酸である。循環血液中の外因性アドレナ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%）及び腸間膜臓器（12%）である。アドレナリンは、鼻粘膜中に存在する酵素による代謝を受けない（Hogan-2020、Dhamankar-2013、Oliveira-2016）。

アナフィラキシーはアレルギー反応の最も重度の過敏症反応であり、ほとんどの場合予測できず、生命を脅かすことがある（Tang-2009）。診断及び治療開始の遅れは、気道閉塞又は血管虚脱により死亡に至る可能性がある（Joint Task Force on Practice Parameters-2015）。米国での原因を問わないアナフィラキシーの発現率は、2004 年から 2016 年にかけて 70%増加した。2016 年の発生率は人口 10 万人あたり 218 人であり、患者の約 75%が成人であった（Chaaban-2019）。また、米国では小児でのアナフィラキシー発生は増加している。民間保険に加入している 18 歳以下の米国人小児約 960 万人を対象に、Blue Cross Blue Shield Association と Blue Health Intelligence が 2010 年から 2016 年に実施した研究では、アナフィラキシー発作発現のリスクがあると診断された小児の数は 1 万人あたり 2010 年が 23 人、2016 年が 47 人であり、調査期間中に 104%増加した。同様に、アナフィラキシー反応によって ED を受診した小児患者は、1 万人あたり 1.4 人から 3.5 人に 150%増加した（Cardona-2017）。一方、日本におけるアナフィラキシーショックによる死亡例は、厚生労働省の人口動態統計によると 46～77 人/年で推移しており、大きな変化は認められていない（一般社団法人日本アレルギー学会-2022）。

アナフィラキシーの病態生理は、主に抗原特異的 IgE 活性化、並びにそれに続く肥満細胞及び好塩基球の活性化に起因し、最終的にはヒスタミン及びその他のアレルギーメディエーター（例：サイトカイン）の広範な放出に至る。このヒスタミン放出によって全身の血管拡張、心拍数増加及び血管透過性亢進が生じ（Peavy-2008）、心血管虚脱に至る可能性がある。

アドレナリンは非特異的アドレナリン作動薬であり、重度のアレルギー反応やアナフィラキシーの治療に選択すべき薬剤である。その治療効果は、ヒスタミンのカスケードに対する病的反応を軽減させるα及びβアドレナリン受容体（表 2.2-2）を直接刺激することによってもたらされる。

表 2.2-2　アドレナリンの主な薬理作用

Receptor	Pharmacologic effect
α_1	Increased vasoconstriction and vascular resistance Increased blood pressure Decreased mucosal edema in the airways
α_2	Inhibition of insulin secretion
β_1	Increased myocardial contractility force (inotropic) Increased heart rate (chronotropic)
β_2	Bronchial smooth muscle relaxation, increased bronchodilation Increased skeletal muscle vasodilation Coronary vasodilation Inhibit plasma exudation Decreased mast cell mediator release Increased glycogenolysis and release of glucose from liver

Source: Mali-2012, Kemp-2008, Simons-2011, Baluk-1994, Zimmerman-2013, Westfall-2011, Ring-2018

これらの複数の受容体の組み合わせは、上気道浮腫、蕁麻疹、気管支痙攣、低血圧及びショックなどのアナフィラキシーの全ての徴候及び症状を予防及び治療できるため、薬理学的及び生理学的観点から理想的である（Simons-2010b、Simons-2011、Westfall-2011）。

アナフィラキシーの治療のためにアドレナリンを投与したときの臨床的有効性を示す所見には、呼吸の改善、浮腫の軽減、発疹、ほてり及び蕁麻疹の軽減などがある（Lindbeck-1995）。アドレナリン投与後のこれらの所見は、医師によって一貫して報告されている。これらの症状は患者又はその介助者の両者が容易に観察することができ、2 回目投与（アドレナリンの添付文書に従い、初回投与の 5～15 分後）が必要かどうかを判断することができる。これら初期症状のアドレナリン治療に対する反応は、主に上記の β_2 刺激作用によるものであり、アドレナリンが β_2 受容体に高い親和性を示すことから、最初にこれらの反応が認められる。

β_2 受容体は骨格筋の血管に存在するが、これらの活性化は血管拡張につながる可能性もある。血管拡張により末梢血管抵抗が低下し、骨格筋への血流量が増加する。アドレナリンの投与後、この血流増加の結果として拡張期血圧（DBP）が最初に低下することがあり、これによって収縮期血圧（SBP）が低下することもある。ただし、アドレナリンの血漿中濃度が上昇すると α_1 受容体作動性が亢進し、β_2 介在性の血管拡張に対抗する血管収縮反応が惹起され、最終的には血圧が上昇する（Westfall-2011）。

アドレナリンの β_2 受容体活性化能は、アドレナリンがアナフィラキシーの治療に理想的である理由を示している。一方、ノルアドレナリンは β_2 受容体刺激がないため、ショック状態の血圧をサポートするためにはより適した薬剤となるが、アナフィラキシーなどの重度 I 型アレルギーの治療には理想的ではない。

2.2.2　アドレナリンの有効性に関する公表文献

アドレナリンの使用には 100 年以上の歴史があり、重度アレルギー反応の治療には 60 年以上使用されており、アナフィラキシー、喘息などの重度アレルギー及びショックの治療では広範な臨床経験がある。アナフィラキシー治療におけるアドレナリンの使用は 1960 年代に初めて報告され、経験的観察と専門家の意見に基づくものであった（Simons-2006、Upton-2014）。アナフィラキシー治療におけるアドレナリンの使用を実証するための前向き比較対照試験は実施されてい

ないが（Sheikh-2008）、心血管虚脱を特徴とするアレルギー反応の治療における使用を評価するために、静脈内（IV）投与を用いた非盲検試験 1 試験が実施されている（Brown-2004、Brown-2006）。

これまで、重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療におけるアドレナリンの投与経路としては、IV 投与、急速 IV 投与、IM 投与及び皮下（SC）注射などが用いられている。これらの投与経路に関して文献に公表されている 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、重度のアレルギー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広範な臨床経験から裏付けられている。EU 及び米国におけるアドレナリンの承認の根拠となった特定の文献研究及び公表されている臨床経験の詳細を 2.5 項に示す。

注意すべき重要な点は、IV 投与、注射針とシリンジを用いた IM 注射及びエピペンなどのオートインジェクターを含む注射製剤の PK プロファイルが大きく異なることである。同じ製剤及びデバイスであっても、注射部位（身体の部位）及び使用した技術によって差があることもよく知られている。既承認の各種アドレナリン注射製剤を使用したときの PK 及び血行動態反応には顕著な差があるが、重度アレルギー反応又はアナフィラキシーの治療におけるアドレナリンの有効性及び臨床的転帰は、全ての製剤で許容可能と考えられる。したがって、アドレナリンの有効性は主に全身曝露量に関連している。最高曝露量に到達する前の血漿中濃度が低い段階でも、症状の著しい臨床的改善が認められる。この所見は、全ての投与ガイドラインで、臨床的ベネフィットが認められない場合には初回投与後 5～15 分以内に 2 回目の投与を行うことが推奨されている一方で、IM 投与時の t_{max} が 10～60 分と報告されていることや、本申請資料に示す ARS-1 の臨床試験で同様の結果が示されていることによって裏付けられる。

国による違いはあるが、体重 30 kg 以上の人に対する注射製剤の初回用量は通常 0.3～0.5 mg であり、必要に応じて反復投与する。一般的に 1.0 mg 以下の用量で注射すれば大部分の症例を十分に回復させることができるが、一部の事象ではさらに高用量が必要である（Järvinen-2008、Noimark-2012）。欧州では体重 25～30 kg を超える成人患者のアレルギー反応に対するアドレナリン IM 投与の通常用量は 0.3 mg である。臨床的改善が認められない場合又は悪化が認められた場合は、1 回目の投与から 5～15 分後にさらに 0.3 mg の 2 回目投与を行うことができる。EU の治療ガイドラインでは、アドレナリンオートインジェクターを使用する場合、体重 7.5～25 kg の患者には 0.15 mg を投与し、体重 25～30 kg の患者には 0.3 mg を投与することが推奨されている（Muraro-2022、Gloaguen-2017）。EU の治療ガイドラインでは、0.5 mg のオートインジェクターが利用可能な場合に、0.5 mg の使用が適切な状況に関して明確な推奨は示されていない（Muraro-2022）。米国では、院外での使用に関する推奨用量は、体重 30 kg 以上の患者では 0.3 mg、体重 15～30 kg の患者では 0.15 mg の IM 投与又は SC 投与であり、重度のアレルギー反応を抑制するために必要に応じて反復投与する（Adrenalin PI-2019、Resuscitation Council (UK)-2008、Sicherer-2017）。日本においては院外での初期対応（医療機関を受診するまでの補助治療）としてはアドレナリン自己注射液（エピペン）の使用が推奨され、院内ではアドレナリン IM とされている。アドレナリン自己注射液は通常、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 IM 投与し、院内ではアドレナリン 0.01 mg/kg を IM 投与し、必要に応じて 5～15 分ごとに再投与するとされている。

アナフィラキシーに対するアドレナリンの早期注射（ED 到着前の注射と定義）は、ED 到着後にアドレナリンの初回注射を行った場合に比べ、入院又は死亡の可能性を有意に低下させる可能性がある。25 年にわたるアナフィラキシー関連死亡の後ろ向き解析の結果、死亡例の 77%は、心停止発現前にアドレナリンの投与を受けていなかった（Xu-2014）。アドレナリン投与までの時間が短くなるほど全身性アレルギー反応の重症度が低下し、アナフィラキシー又はその他の重度の転帰に至る可能性が低下することが示されている（Simons-2010b、Simons-2001）。

2.2.2.1　実臨床における IM 注射とエピペンの同等の有効性

国際的なガイドラインでは、アドレナリンを大腿前外側部に速やかに IM 投与することが重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの第一選択治療とされている（Shaker-2020、Muraro-2022）。また、初回投与後 10～15 分以内に症状が十分に回復しない場合には、2 回目の投与が必要になる可能性が高いとされている。後ろ向き試験のメタアナリシスによると、アナフィラキシー反応の約 10%がアドレナリンの 2 回目の投与を必要とすることが示唆されている（Patel-2021）。

治療ガイドラインでは注射方法は指定されておらず、現在の全てのガイドラインで針とシリンジを用いた IM 投与は、エピペンなどのアドレナリンオートインジェクターを用いた注射と臨床的に同等とみなされている。また、PK プロファイルに顕著な差がみられる場合があるにも関わらず、これらの製剤間の臨床的同等性に関するコンセンサスに変化はない（Muraro-2022、Lockey-2022）。製剤間の臨床的有効性を定量的に比較することは困難であり、その理由の 1 つとして致死的なアナフィラキシーが、アナフィラキシーによる来院例／ED 受診例の 0.33%未満と比較的まれであることがあげられる（Shaker-2020）。ただし、約 10%の患者がアドレナリンの 2 回目投与を必要とすることを考慮すると、2 回目投与の実施頻度は有効性の合理的な代替評価項目であり、より頑健な製剤間比較を可能にするものと考えられる。

Patel らは、36557 件のアナフィラキシー反応（これらの反応の 50.4%でアドレナリンが投与された）を対象とした 88 試験のメタアナリシスを実施した（Patel-2021）。このメタアナリシスの個々の試験を ARS 社が評価し、2 回目投与を必要とする反応の割合に製剤に関連した差があるか検討した。使用した注射製剤の種類と 2 回目投与の実施率の両方が明確に示されている試験を解析に含めた（2.5 項）。特定の製品の使用割合が 100%であった試験における 2 回目投与の実施率の加重平均は、オートインジェクターが主要な製剤であった場合に 2 回目投与の実施率がわずかに高かったことを示したが（表 2.2-3）、全体的には 2 回目投与の必要性と初回投与に使用した製剤との間に関連性はないようであった（$r^2 = 0.0818$）（図 2.2-2）。

表 2.2-3　IM 注射針／シリンジ又はオートインジェクターの使用割合が 100%であった試験での 2 回目投与の製剤別加重平均値

Product	Absolute Number of Events	Percent of Patients Requiring a Second Dose
Autoinjector	87	10.9
IM Needle/Syringe	52	9.3

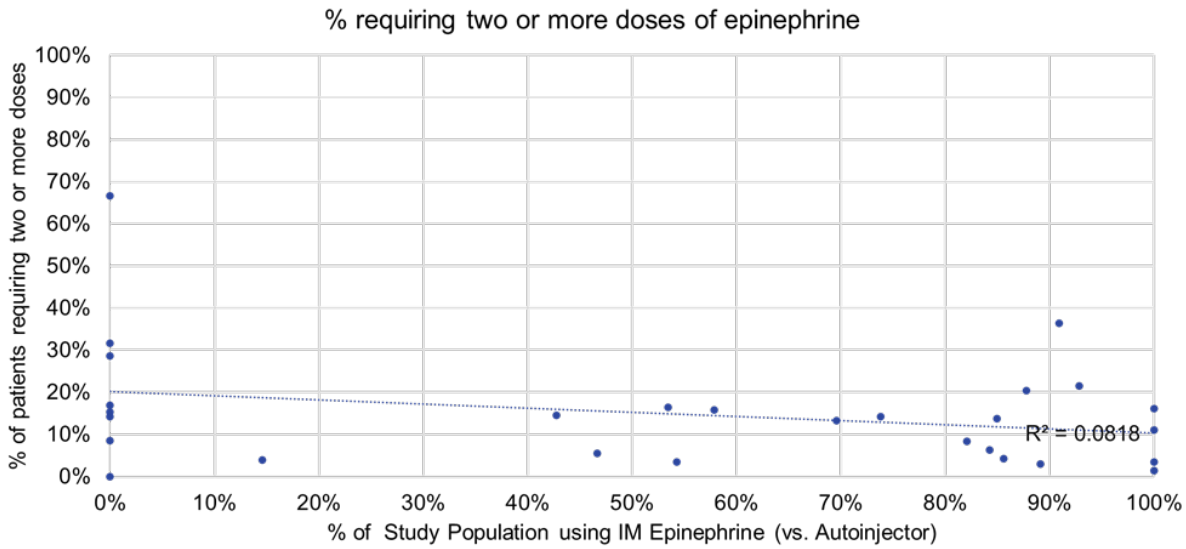


図 2.2-2　2 回目投与の実施頻度に対するアドレナリン IM とオートインジェクター使用の関係

上述したように、注射針／シリンジによる IM 投与とオートインジェクターの PK プロファイルに顕著な差があるにもかかわらず、両製剤の臨床的有効性は同等である。ARS 社の臨床試験で使用した 3 種類の注射製剤の PK パラメータを表 2.2-4 に示す。平均 C_{max} の最高値は 3 製剤間で大きく異なっており、併合 PK 解析でのピーク濃度はエピペン（581 pg/mL）で最も高く、次いで Symjepi（438 pg/mL）、注射針／シリンジによる IM 投与（277 pg/mL）であった。t_{max} の中央値が最も短かったのはエピペン（10 分）で、次いで Symjepi（30 分）、筋肉内注射針／シリンジ（45 分）であった。

ARS-1 2.0 mg を注射製剤と比較すると（表 2.2-5）、医療従事者（HCP）が投与したときの ARS-1 の平均 C_{max}（485 pg/mL）は、筋肉内注射針／シリンジ（277 pg/mL）より高いが、エピペン（581 pg/mL）よりは低く、ARS-1 投与後の t_{max} の中央値（20.5 分）は、エピペン（10.0 分）と筋肉内注射針／シリンジ（45.0 分）の間であった。

ARS-1 の PK プロファイルは、C_{max} と t_{max} の両方が筋肉内注射針／シリンジ及びエピペンの範囲内であることから、ARS-1 の臨床的有効性は既承認の注射製剤と同等であることを示唆した。この同等性／同質性は PD データによって更に裏付けられており、ARS-1 の投与部位から直接的な全身曝露経路による PD 反応は、IM 投与又はエピペンよりも一貫して良好であり、エピペンで可能性のある急速 IV 投与による極端な曝露のリスクが低かった（ARS-1 の臨床試験におけるエピペン投与の 13%超が血管内に投与されていた）。

表 2.2-4　注射製剤の PK パラメータの比較

Injection Product (0.3 mg dose)	N	C_{max} (pg/mL) Mean (CV%)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) Mean (CV%)	Median t_{max} (minutes) (min – max)
IM Needle/Syringe	178	277 (65.4)	27900 (38.7)	45.0 (3.90 – 360)
Symjepi	36	438 (64.6)	23500 (39.1)	30.0 (4.00 – 90.0)
EpiPen	77	581 (75.6)	31600 (39.3)	10.0 (2.00 – 45.0)

Source: Integrated PK, PK/PD analysis Tables 45, 49, EPI 12 PK report Table 3d

表 2.2-5 ARS-1 の PK パラメータ（併合解析）

Intranasal Administration (2.0 mg dose)	N	C_{max} (pg/mL) Mean (CV%)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) Geometric Mean (CV%)	Median t_{max} (minutes) (min – max)
ARS-1 2 mg – HCP	78	485 (70.6)	40900 (67.5)	20.5 (2.00 – 150)
ARS-1 2 mg – self-admin	42	421 (66.4)	46776 (55.9)	30.0 (6.0 – 240)

Source: Integrated PK, PK/PD analysis Table 42, EPI 17 CSR Table 23

2.2.2.2 院外使用製剤

市販のアドレナリンオートインジェクターの使用は、現在のところ院外で実施する標準治療であり、場合によってはアナフィラキシー反応を発現したことのある又はアナフィラキシーのリスクがある全ての患者に処方される。オートインジェクターを正しく使用すれば、難治性アナフィラキシーが発現する前に、アドレナリンを早期に投与して全身性アレルギー反応を停止させたり、強度を軽減したりすることができる。エピペンは 1987 年にアナフィラキシーなどの I 型過敏症反応の院外治療薬として米国で初めて承認されたアドレナリンオートインジェクターであり、1980 年代以降アナフィラキシーの緊急治療において重要な役割を果たしてきた（Ozbek-2015）。米国で承認されたその他のアドレナリンオートインジェクターとして、EpiPen Jr®、Auvi-Q®、Adrenaclick®、Symjepi™ 等がある。それ以前のアドレナリン IM 注射製剤（注射針及びシリンジ付きバイアル）の使用が一般的であるが、おそらく規制当局による医薬品承認以前から使用されていたために医療現場で採用されたと考えられる。

院外環境での使用（生活環境での介助者による投与又は患者自身による自己投与と定義）においては、オートインジェクター又はプレフィルドシリンジが一般的に使用される投与方法である。院外環境での投与は通常、体重 30 kg（0.01 mg/kg）以上の患者には 0.3 mg を注射する。0.5 mg オートインジェクターは、EU では一般的には 0.3 mg オートインジェクターを使用してアレルギー反応が回復しなかった場合に限り院外環境で大柄の人に使用できるが、米国及び日本では承認されていない。体重が 15 kg 以上の 6 歳以上の小児の場合は、院外環境での使用を目的として 0.15 mg 自己注射製剤が使用できる。エピペンは、米国で 1987 年に初めて使用が承認されたオートインジェクターであり、用量は 0.15 mg（EpiPen Jr）及び 0.3 mg（EpiPen）である。日本ではアドレナリン注射液自己注射キット製剤としては、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。

アドレナリン注射液は承認後の安全性プロファイルが許容可能で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にくいことは、必要時にオートインジェクターを使用できる状況が確保されにくく、医療従事者から懸念として報告されている。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抵抗感から、患者がオートインジェクターの使用に不安感を覚え、治療に重大な遅れが生じることが多い。治療の遅れは、事象の重症化や死亡の発生頻度の増加につながることが明らかになっているため、アドレナリンオートインジェクターの使用に消極的であることは、転帰不良につながる（Simons-

2010b、Campbell-2014）。小児患者における注射不遵守は、治療失敗の潜在的に重要な原因であり、代替の投与方法が必要であることを示している。

2.2.3 ARS-1 の臨床開発プログラム

ARS-1 は、IN 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商標登録済みの吸収促進剤である DDM を含有する新規のアドレナリン製剤である。ARS-1 は、鼻甲介への送達を最大化する噴霧パターン及び液滴サイズが得られるよう理想的に設計された市販の UDS を用いて投与される。IN 投与されたアドレナリンは、主に血管に富む鼻甲介を通じて速やかに全身循環に吸収される（Kapoor-2016）。

また、小児に点鼻製剤を使用する場合、小児期早期に嗅覚系が着実に改善される一方で、5 歳末までに成人レベルの識別能力に達することにも注意が重要である（Zankl-2002、Zhang-2017）。副鼻腔は 10 代を通じて成熟し、外鼻の成長は生涯を通じて持続するが、鼻甲介領域は 5 歳末までに完全に成熟している（Xi-2014、Spaeth-1997、Wolf-1993、Jang-2000、Park-2010、Shah-2003、Lorkiewicz-Muszyńska-2015、Değermenci-2016）。さらに、PBAM を含む文献（Hosseini-2019）及び ARS-1 の臨床試験のいずれにおいても、鼻腔の大きさは薬剤の吸収にあまり影響しなかった。6 歳未満の小児では、鼻からの吸収量に差があることが文献で報告されている（Hosseini-2019）。6 歳以上の小児と成人の間に意味のある差がないことは、スマトリプタン点鼻液（Tosymra®/Imitrex®）及びジアゼパム点鼻液（Valtoco®）を用いた 2 つの臨床試験からも裏付けられている。

ARS-1 の有効性試験は、国内で実施した食物アレルギーを有する患者を対象とした EPI JP03 試験のみである。EPI JP03 試験以前に実施された臨床試験より、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、針及びシリンジを用いた IM とエピペン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（2.7.2.1.8.1 項）。

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 の単回投与は針及びシリンジを用いた IM 単回投与と比較してアドレナリンの曝露量（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}）が上回ることが示唆された。

一方、EPI 10 試験の結果より、体重 30 kg 以上の小児アレルギー患者の PK が成人と同じであったこと（2.7.2.1.8.1 項）、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。

以上のことから、EPI JP03 試験では、次のように ARS-1 を投与することとした。

- 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、EPI JP03 試験では、6 例に ARS-1 1.0 mg、9 例に ARS-1 2.0 mg が投与され、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 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。当該被験者には、アドレナリン IM を追加で投与した。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。

以上より、蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療としての本剤の用法・用量は、通常、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には 1 mg、体重 30 kg 以上の患者には 2 mg とした。

2.2.4　有効性及び安全性を評価した ARS-1 の臨床試験

健康被験者及びアレルギー患者を対象とした臨床試験の結果に基づいて ARS-1 の有効性及び安全性を評価した。有効性評価試験（EPI JP03）を除く試験では有効性の代替エンドポイントとして PD を採用し、PK 及び PD から評価を行った。

有効性の代替エンドポイントとして用いた PD 反応（血圧及び心拍数）は、受容体サブタイプ別の存在部位と活性化の違いに関して考察が可能である。α_1 アドレナリン受容体は小動脈の平滑筋、前毛細血管括約筋、静脈及び大動脈に存在する。これらの受容体の刺激は血管を収縮させ、血圧を上昇させて低血圧及びショックを予防及び軽減する（Simons-2010b）。したがって、SBP を注意深くモニタリングすることはアドレナリンに対する反応を直接測定することであり、有効性の代替エンドポイントとなる。

β_1 アドレナリン受容体が活性化されると直接的な心筋刺激を引き起こし、心室収縮の強さが増し（陽性変力作用）、心拍数が増加して（陽性変時作用）、結果として血圧が上昇する（Simons-2011）。したがって、心拍数又は脈拍数（PR）の測定は、アドレナリンの反応を直接測定するものであり、βアドレナリン受容体機能に基づく有効性の代替指標になる。ARS-1 の臨床試験において気管支平滑筋の弛緩（気管支拡張）、浮腫の軽減及び潮紅の軽減に関与する β_2 アドレナリン受容体は直接測定されていないが、β_2 アドレナリン受容体はアドレナリンに対する感受性が最も高いため、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体反応は、β_2 アドレナリン受容体も活性化される可能性があることを示すと考えられている（Baluk-1994、Barnes-1999、Kaliner-1974、Barach-1984、Brown-2020）。

ARS 社が成人及び小児 I 型アレルギー治療に対する承認取得のために実施した主な臨床試験（2.5 項、2.7.2 項及び 2.7.3 項）を以下に示す。

1. EPI 10 試験：I 型全身性アレルギーを有する 4 歳以上の小児被験者を対象に ARS-1（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：ARS-1 0.65 mg 又は 1.0 mg、体重 30 kg 以上の被験者：ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg）を単回 IN 投与
2. EPI 03 試験：健康被験者を対象に ARS-1 1.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM 単回及び反復投与、並びにアドレナリン 0.5 mg IM 単回投与
3. EPI 04 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象に鼻炎症状が認められない状態で ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.3 mg SC 単回投与、並びにアレルギー性鼻炎発現時に ARS-1 1.0 mg IN 及びアドレナリン 0.5 mg IM 単回投与
4. EPI 07 試験：健康被験者を対象に ARS-1 1.0 mg IN 単回投与、ARS-1 1.0 mg を左右の鼻孔に各 1 回 IN 投与（L/R）、ARS-1 1.0 mg を左鼻孔に 2 回 IN 投与（L/L）、エピペン

0.3 mg IM 単回投与及びエピペン 0.3 mg を左右の大腿前外側部に各 1 回 IM 投与（L/R、計 2 回）

5. EPI 12 試験：I 型全身性アレルギー患者を対象に ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM 又は 0.35% DDM）IN 単回投与、エピペン 0.3 mg IM 単回投与及び Symjepi 0.3 mg IM 単回投与
6. EPI 14 試験：上気道感染（感染性鼻炎）を有する被験者を対象に上気道感染による浮腫、鼻閉発現時及び正常な鼻腔状態時に ARS-1 2.0 mg IN 単回投与
7. EPI 15 試験：健康被験者を対象に ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与、並びに ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R 及び L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回 IM 投与（L/R）
8. EPI 16 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象に正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.5 mg IM 単回投与、並びに鼻腔内アレルゲン投与後に ARS-1 2.0 mg IN 単回投与
9. EPI 17 試験：I 型アレルギーを有する被験者を対象に ARS-1 2.0 mg IN 単回自己投与及び医療従事者によるアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与
10. EPI 18 試験：季節性鼻炎を有する I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与

また、日本人を対象に 3 試験実施した。

1. EPI JP01 試験：季節性アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象に正常な鼻腔状態で ARS-1 1.0 mg IN、エピペン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与、並びにアレルギー性鼻炎を誘発させた状態で ARS-1 1.0 mg IN 単回投与
2. EPI JP02 試験：日本人健康被験者を対象として ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与
3. EPI JP03 試験：食物アレルギーを有する被験者を対象として食物経口負荷試験によって誘発された症状発現時に体重に応じて ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg IN 単回投与

臨床試験の概略を表 2.2-6 に示す（探索的な用量検索試験［EPI 02 試験、EPI 11b 試験］を含む）。

表 2.2-6 臨床試験の概略

Study Number (Module)	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s) Dosage Regimen Route of Administration	Population (Number)
Overseas Main Studies				
EPI 10 (5.3.4.2)	To assess the PK and PD of ARS-1 dosed once in pediatric allergy subjects (15-<30 kg; and 30+ kg body weight; age 4 to 17 years)	Phase 1, single-dose, single-treatment	ARS-1 0.65 mg IN (15-30 kg) ARS-1 1.0 mg IN (15-30 kg) ARS-1 1.0 mg IN (30+ kg) ARS-1 2.0 mg IN (30+ kg)	Pediatric Type 1 Allergy Patients (80)
EPI 03 (5.3.4.1)	To assess the PK and PD of ARS-1 dosed once and twice, compared to a single and repeat doses of IM adrenaline injection; Continuous EKG	Phase 1, randomized, single-dose, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 1.0 mg IN ARS-1 1.0 mg IN, twice Adrenaline 0.3 mg IM Adrenaline 0.3 mg IM, twice Adrenaline 0.5 mg IM	Healthy subjects (70)
EPI 04 (5.3.4.1)	To assess the comparative bioavailability of ARS-1 dosed once to evaluate the impact of nasal oedema and congestion; compared to IM and SC.	Phase 1, randomized, single-dose, 5-period, partial cross-over study	ARS-1 1.0 mg IN ARS-1 1.0 mg IN, w/ rhinitis Adrenaline 0.3 mg IM Adrenaline 0.5 mg IM Adrenaline 0.3 mg SC	Allergy Patients (36)
EPI 07 (5.3.4.1)	To assess the PK and PD of ARS-1 dosed once and twice compared with EpiPen dosed once and twice.	Phase 1, randomized, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 1.0 mg IN (L nostril) ARS-1 1.0 mg IN, twice (L/R) ARS-1 1.0 mg IN, twice (L/L) EpiPen 0.3 mg (L thigh) EpiPen 0.3 mg, twice (L/R)	Healthy subjects (36)
EPI 12 (5.3.4.2)	To assess the PK and PD of ARS-1 as well as error rate following self-administration	Phase 1 randomized, four treatment crossover study	ARS 1.0 mg; 0.25% DDM ARS 1.0 mg; 0.35% DDM EpiPen (0.3 mg) Symjepi (0.3 mg)	Subjects with Type I allergies (36)
EPI 14 (5.3.4.2)	To assess the comparative PK and PD of ARS-1 in subjects with normal nasal conditions and with an upper respiratory tract infection (URTI)	Phase 1, single-dose, two-period study	ARS-1 2.0 mg, normal nasal conditions ARS-1 2.0 mg, rhinitis conditions	Subjects with Upper Respiratory Tract Infection (Infectious Rhinitis) (21)
EPI 15 (5.3.4.1)	To assess the PK and PD of ARS-1 dosed once and twice, compared to a single and repeat doses of IM adrenaline injection and EpiPen	Phase 1, two part, randomized, single-dose (3-treatment, 3-period) and repeat-dose (3-treatment, 3-period), crossover study	ARS-1 2.0 mg IN ARS-1 2.0 mg IN, twice (R/L) ARS-1 2.0 mg IN, twice (R/R) Adrenaline 0.3 mg IM EpiPen 0.3 mg EpiPen 0.3 mg, twice	Healthy subjects (59)

Study Number (Module)	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s) Dosage Regimen Route of Administration	Population (Number)
EPI 16 (5.3.4.2)	To assess the comparative bioavailability of ARS-1 dosed once to evaluate the impact of nasal oedema and congestion; compared to 0.3 mg and 0.5 mg IM.	Phase 1, randomized, single-dose, 3-treatment, 3-period, crossover study, followed by administration with induced rhinitis	ARS-1 2.0 mg IN, normal conditions ARS-1 2.0 mg IN, rhintis Adrenaline 0.3 mg IM Adrenaline 0.5 mg IM	Subjects with history of allergic rhinitis (36)
EPI 17 (5.3.4.2)	To assess the PK and PD of ARS-1 as well as error rate following self-administration as compared to 0.3 mg IM injection	Phase 1, randomized, single-dose, 2-treatment, 2-period, crossover study	ARS-1 2.0 mg IN, self-admin. Adrenaline 0.3 mg IM	Type 1 Allergy Patients (42)
EPI 18 (5.3.4.2)	To evaluate the comparative PK/PD of two doses of ARS-1 2.0 mg with IM 0.3 mg under allergic rhinitis conditions compared to two dose administration under normal conditions	Phase 1, five-treatment period, randomized, cross-over study	<u>Normal Nasal Conditions</u> ARS-1 2.0 mg twice (R/L) IM 0.3 mg twice <u>Rhinitis Conditions</u> ARS-1 2.0 mg twice (R/L) ARS-1 2.0 mg twice (R/R) IM 0.3 mg twice	Type 1 Allergy Patients (43)
Studies in Japanese Population				
EPI JP 01 (5.3.4.2)	To assess the PK and PD of ARS-1 dosed once to evaluate the impact of nasal oedema and congestion; compared to IM and EpiPen in Japanese subjects.	Phase 1, partially randomized, four-treatment study	ARS-1 1.0 mg IN Adrenaline 0.3 mg IM EpiPen 0.3 mg IM ARS-1 1.0 mg IN, with rhinitis	Subjects with allergic rhinitis (36)
EPI JP02 (5.3.4.1)	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after administration of ARS-1 (2.0 mg IN adrenaline) or IM injection in Japanese subjects	Phase 1, two-period, two-treatment, randomized, crossover study	ARS-1 1.0 mg Adrenaline 0.3 mg IM ARS-1 1.0 mg without outlier (Subject [redacted])	Healthy subjects (13)
EPI JP03 (5.3.5.2)	To assess the effect of ARS-1 after administration in patients with symptoms (grade 2 or greater based on anaphylaxis guideline) induced by an oral food challenge	Phase 3, single-period, single-dose study	ARS-1 1.0 mg ARS-1 2.0 mg	Patients with food allergies (15)
Other Biopharmaceutic Studies				
EPI 02 (5.3.1.1)	To determine the optimal dose of ARS-1 and assess the comparative bioavailability of adrenaline after administration of ARS-1 and IM administration	Phase 1, randomized, open label, 3-treatment dose-escalation followed by two randomized open-label, single-dose 2-treatment, 2-period crossover studies	<u>Part 1</u> ARS-1 0.5 mg ARS-1 1.0 mg ARS-1 2.0 mg <u>Part 2</u> ARS-1 1.0 mg 0.3 mg IM <u>Part 3</u> ARS-1 1.0 mg 0.3 mg IM	<u>Healthy subjects</u> <u>Part 1</u> (3) <u>Part 2</u> (12) <u>Part 3</u> (12)

Study Number (Module)	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s) Dosage Regimen Route of Administration	Population (Number)
EPI 11b (5.3.1.1)	Group 1: To assess the PK and PD of four pharmacy compounded formulations of ARS-1 with 0.25% or 0.30% DDM and different adrenaline concentrations Group 2: To assess the PK and PD of two commercially manufactured formulations of ARS-1 with different manufacturing dates, as well as two pharmacy compounded formulations	Phase 1 randomized, two part, five-treatment crossover study (total 10 arms)	Group 1 (n=13): Symjepi 0.3 mg ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM Group 2 (n=13): EpiPen (0.3 mg) ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM (Lot 190932) ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM (Lot 202130) ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM [redacted] ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	Healthy subjects (26)

Abbreviations: IM=intramuscular, IN=intranasal, PK=pharmacokinetic, SC=subcutaneous, R/L=right/left, R/R=right/right, L/R=left/right, L/L=left/left

実施された一部の臨床試験は、以下の理由によって本承認申請のための評価対象試験として不完全であるが、必要に応じて併合安全性評価に含めた。これらの試験には以下が含まれる。

- EPI 01 試験：申請製剤とは異なる製剤を用いたパイロット PK 試験（被験者数：12 例）
- EPI 06 試験：持越し効果の影響を大きく受けたパイロット用量設定試験（被験者数：12 例）
- EPI 09 試験：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの初期に実施しており、実施上の重大な問題が発生した試験
- EPI 11 試験：持越し効果の影響を大きく受けたパイロット用量設定試験（被験者数：12 例）
- EPI 13 試験：製品のラベル誤表示、トレーニングの逸脱、COVID-19 に関連する合併症による実施上の重大な問題が発生した試験

2.2.4.1　PK 及び PD データの併合解析結果の要約

2.2.4.1.1　PK 併合解析

ARS-1 2.0 mg 投与時のアドレナリンの平均血漿中濃度-時間プロファイルは各試験間で一致していたが（図 2.2-3）、既承認のアドレナリン製剤（アドレナリン 0.3 mg IM 投与及びエピペン 0.3 mg 投与）では投与法間で PK プロファイルに差がみられた（図 2.2-4 及び図 2.2-5）。

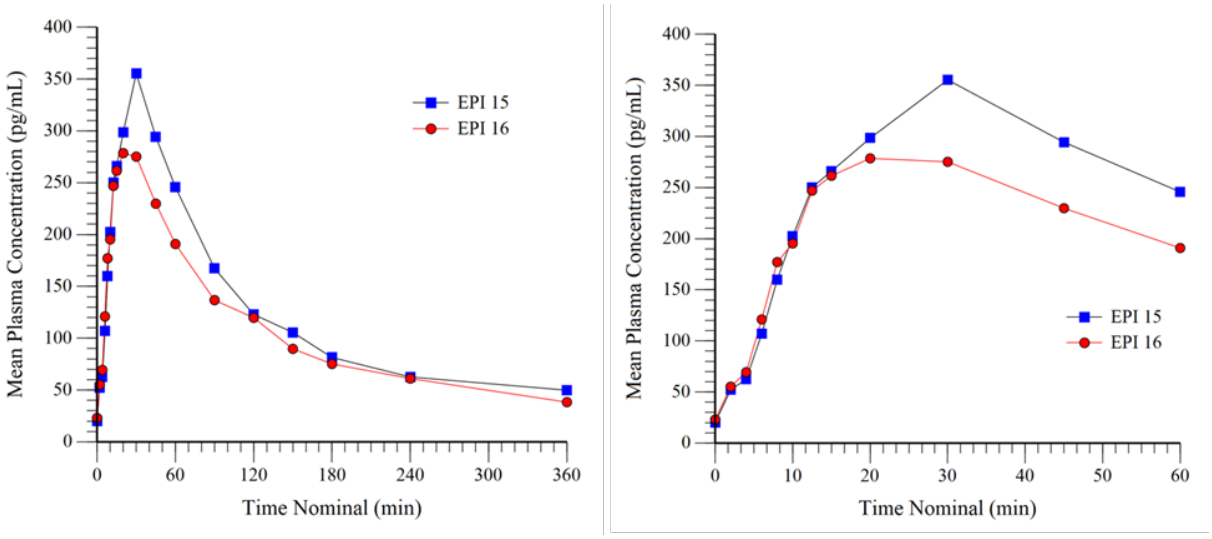


図 2.2-3　試験別の ARS-1 2.0 mg IN 投与時の平均血漿中アドレナリン濃度-時間プロファイル：線形スケール（併合解析）、360 分（左）及び 60 分（右）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 7 and Figure 10

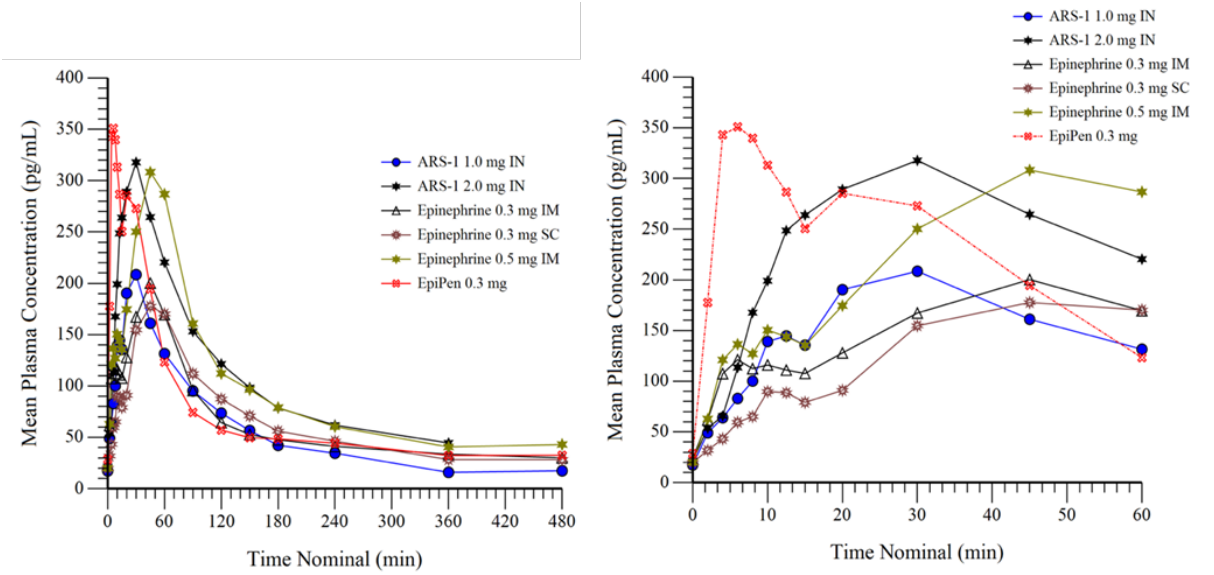


図 2.2-4　投与法別の単回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度-時間プロファイル：線形スケール（併合解析）、480 分（左）及び 60 分（右）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 13 and Figure 17

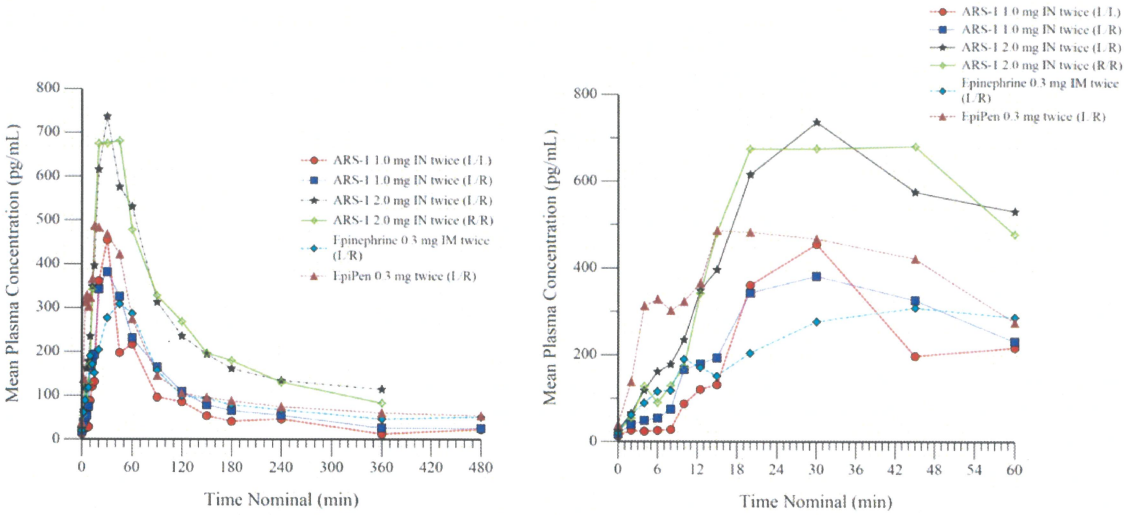


図 2.2-5　投与法別の反復（2 回）投与時の平均血漿中アドレナリン濃度-時間プロファイル：線形スケール（併合解析）、480 分（左）及び 60 分（右）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 14 and Figure 18

ARS 社が実施した併合解析の結果、ARS-1 2.0 mg を医療従事者により、自己投与により又は鼻炎状態下で単回投与したときの PK（平均血漿中アドレナリン濃度-時間プロファイル、C_{max}、t_{max} 及び pAUC）は、注射針とシリンジを使った 0.3 mg IM 投与及びエピペン 0.3 mg の範囲内に十分に収まった（表 2.2-7）。

表 2.2-7　単回投与時のアドレナリンの PK パラメータ

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			Mean (%CV)	Geo.mean	Mean (%CV)	Geo.mean
ARS-1 1.0 mg IN	99	21 (2 - 150)	276 (68.7)	222	25900 (52.1)	22800
ARS-1 2.0 mg IN	78	20.5 (2 - 150)	485 (70.6)	361	40900 (67.5)	32600
Adrenaline 0.3 mg IM	178	45 (3.9 -360)	277 (65.4)	234	27900 (38.7)	26100
EpiPen 0.3 mg	77	10 (2 - 45)	581 (75.6)	447	31600 (39.3)	29200
Adrenaline 0.3 mg SC	35	45 (4 - 180)	246 (61.6)	214	30200 (34.9)	28400
ARS-1 1.0 mg IN* (Japanese only)	36	12.5 (4 - 45)	364 (62.1)	306	30600 (45.4)	27100
ARS-1 1.0 mg IN** (Japanese only)	11	20.0 (15.0 – 120.0)	583 (56.5)	525	45573 (53.2)	41264
ARS-1 2.0 mg IN*** (self-administration)	32	30 (10 - 240)	448(67.1)	342	50365 (55.5)	41077
ARS-1 2.0 mg IN**** (pediatrics)	16	25.0 (15.0 - 120.0)	540 (70.7)	433	35500 (76.3)	27800
ARS-1 2.0 mg IN***** (with rhinitis)	33	6 (2 - 90)	309 (66.2)	260	23500 (69.1)	19700

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Tables 39, 42, 45, 47, 48, 49

*Data from EPI JP01, **Data from EPI JP02 (excluding Subject [redacted]); ***Data from EPI 17 (primary analysis), ****Data from EPI 10, *****Data from EPI 16 (primary analysis)

2 回反復投与試験で ARS-1 2.0 mg は用量比例性を示し、各鼻孔に 1 回ずつ（L/R）又は同一鼻孔に 2 回（R/R）投与したときの PK は類似していた。ARS-1 2.0 mg を 2 回投与したときの曝露量は、0.3 mg エピペンを 2 回投与したときと同程度であった。全ての ARS 試験において、使用したデバイスにかかわらず、IM 投与では用量に比例する曝露量の増加は認められなかった。

EPI 15 試験の結果より、ARS-1 2.0 mg を各鼻孔に 1 回ずつ及び一方の鼻孔に 2 回（L/R 及び R/R）投与したときの曝露量は同程度であり、エピペン 2 回（R/L）投与時と同等であった。各鼻孔に 1 回ずつ（R/L）又は一方の鼻孔に 2 回（R/R）、それぞれ 10 分間隔で ARS-1 2.0 mg を投与したときに意味のある差はなかったことから、2 回目投与時に投与する鼻孔を変える必要はないことが確認された（表 2.2-8）。

表 2.2-8　2 回投与時のアドレナリンの PK パラメータ

Treatment	N	t_{max} (min) median (min to max)	C_{max} (pg/mL)		$pAUC_{0-45}$ (min*pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg twice (L/R)	35	30 (10 to 60)	474 (76.2)	370	11800 (73.5)	9490	42800 (63.7)	36000
ARS-1 1.0 mg twice (L/L)	7	21 (15 to 60)	544 (109)	337	11500 (116)	6940	34400 (79.2)	25900
ARS-1 2.0 mg twice (L/R)	39	30 (6 to 150)	1000 (93.1)	706	22000 (97.3)	15000	86000 (77)	66700
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	39	30 (4 to 150)	992 (75.3)	729	22500 (81.7)	15700	86500 (60.5)	69900
Adrenaline 0.3 mg IM twice	70	45 (6 to 180)	436 (48.8)	386	9610 (59.4)	8160	47500 (32.6)	45300
EpiPen 0.3 mg twice	78	20 (4 to 360)	754 (64.7)	630	18300 (53.5)	15700	55000 (47.9)	49900

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Tables 40, 41, 43, 44, 46, 50

アレルギー性鼻炎の影響を評価した EPI 16 試験では、粘膜浮腫のために吸収がより迅速であった。この迅速な吸収は t_{max} 短縮をもたらした（浮腫ありで 6 分、浮腫なしで 20.5 分）が、C_{max} 低下ももたらし、C_{max} は約 35%低下した。これはおそらく鼻漏によるものと思われる。鼻漏による急速なクリアランスに起因して曝露量が減少したが、0.3 mg IM 投与に比べて C_{max} は高く、30 分までの pAUC は大きく、t_{max} は短かった。これらの所見は総合的に有効性への影響がないことを示唆した。EPI 16 試験のような鼻炎の誘発は、付随する鼻漏を考慮すると、鼻吸収にとって不利な状況である。しかし、アナフィラキシー反応をシミュレートしたイヌモデル（2.2.6.2 項及び 2.4.3 項）では、ARS-1 の投与後に吸収速度の上昇に加えて曝露量全体の増加が認められた。イヌモデルのようにアナフィラキシー反応発現時に鼻漏を伴う鼻炎が認められることは多くないが、浮腫はよく認められる症状である。鼻炎モデルは鼻吸収にとって不利な状況であるが、EPI 16 試験において ARS-1 による投与後 30 分間の曝露量は IM 投与に比べて高かった。

2.2.4.1.2　PD 併合解析

EPI 15 試験及び EPI 16 試験の血行動態データによると、ARS-1 2.0 mg 投与はエピペンと同等以上の PD 反応（SBP 及び PR）をもたらし、注射針とシリンジを使った IM 投与に比べて反応が迅速かつ頑健であり、より一貫したα及びβアドレナリン受容体の刺激が得られる可能性が高い。IN 投与は緩徐な IV 投与と同様、血行動態反応を全体的に改善し、エピペンと同等又はやや上回る SBP の上昇及び PR の増加をもたらした。SBP 及び PR に対する効果は、全身性アレルギー反応の治療に特徴的な有効性の代替エンドポイントであると考えられる。

ARS-1 2.0 mg 投与後の SBP 及び PR の平均値の経時的推移、並びに SBP について観察された最大効果（E_{max}）及び最大効果到達時間（t_{Emax}）は、IM 投与時の所見と同等以上であったが（図 2.2-6、図 2.2-7、図 2.2-8 及び図 2.2-9）、個々の被験者の SBP 又は PR の最大変化量は各製剤間で 2 回投与時を含めて同程度であり、血行動態の変化（平均値）が迅速かつ大きい場合でも、重度の全身性アレルギー反応を発現した患者に安全性上のリスクをもたらすことはないことが示唆された。ARS-1 2.0 mg 投与時に認められた血行動態反応は、運動や興奮によって通常認められる正常な生理反応の範囲内であり、アドレナリンの急速 IV 投与及び急激な SBP の変化（例えば 4 分以内に 100 mmHg 超の変化）をもたらすエピペンによる血管への注射後に認められる SBP 及び PR の最大変化より小さい。

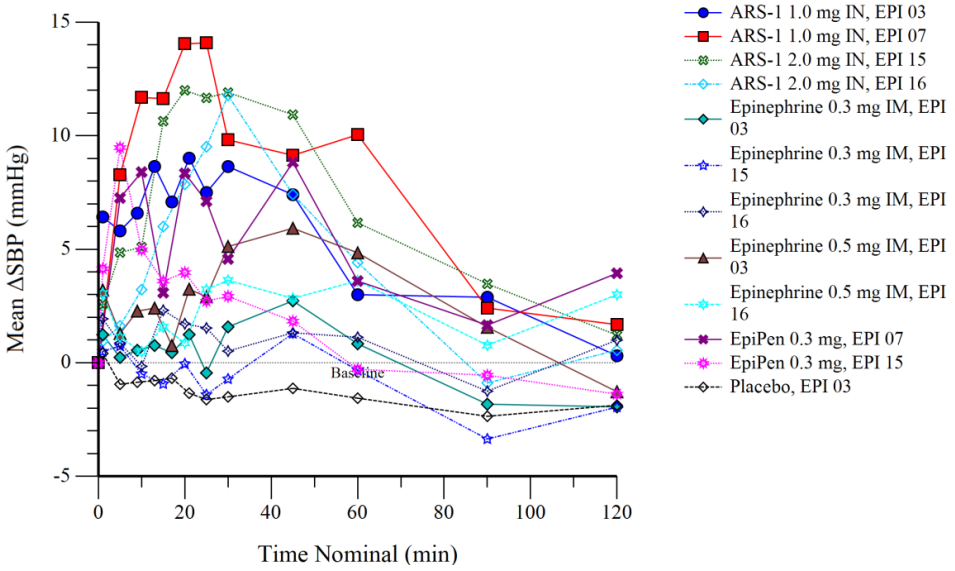


図 2.2-6　試験別の単回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 133

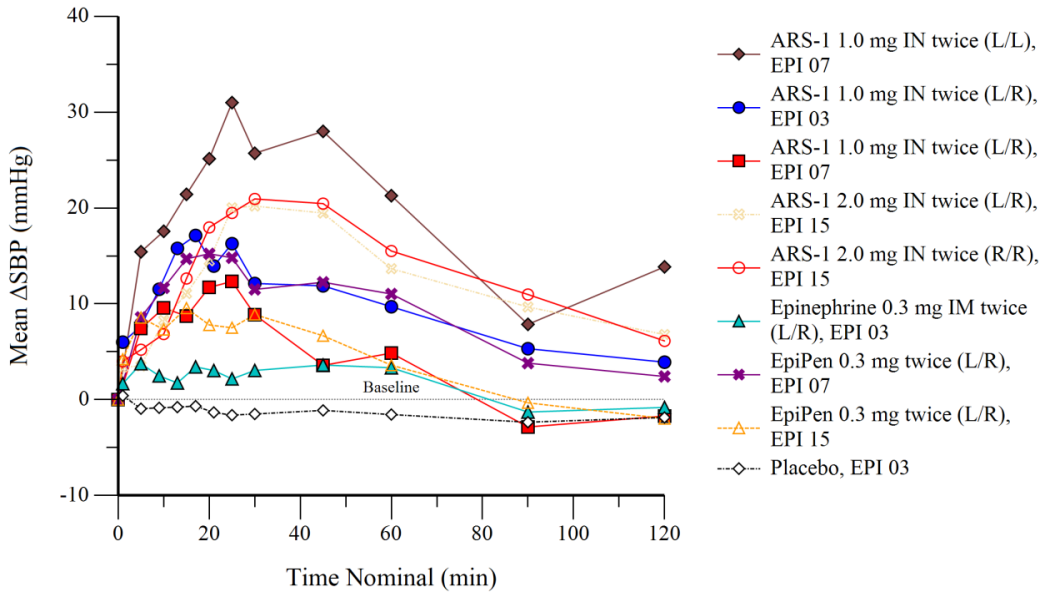


図 2.2-7　試験別の 2 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 135

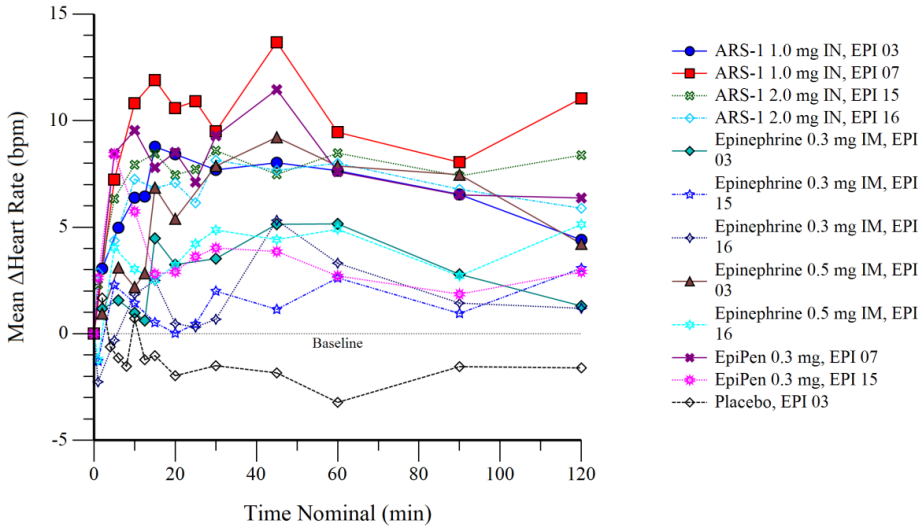


図 2.2-8　試験別の単回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 156

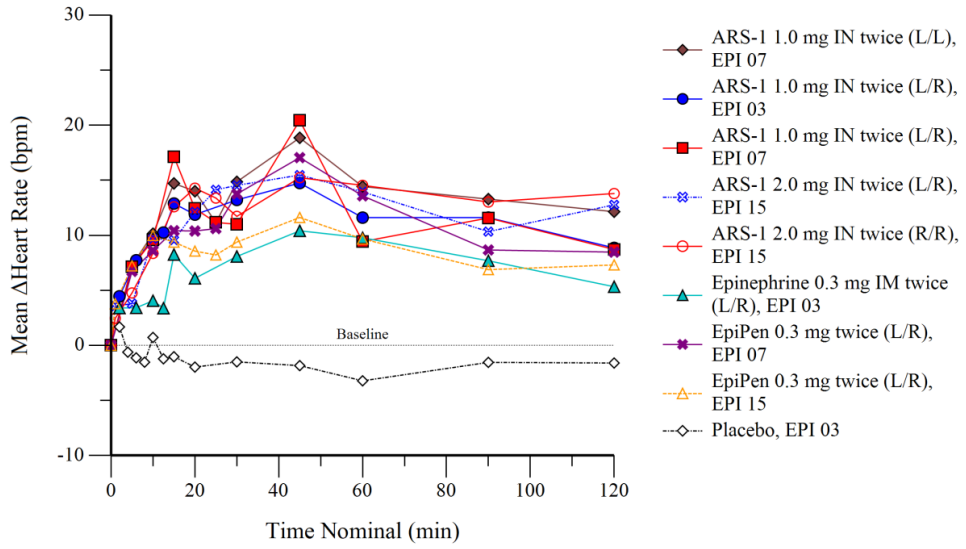


図 2.2-9　試験別の 2 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 158

SBP に対する PD の製剤間差（表 2.2-9）には、1）投与経路（IN 投与 vs IM 投与）、2）吸収速度（エピペン vs IM 投与）の 2 つの因子が寄与している可能性が高い。ARS-1 IN 投与時の平均血行動態反応がエピペン又は IM 投与時に比べ良好であった理由は、骨格筋により多く存在するβ$_2$アドレナリン受容体に対するアドレナリンの作用によるものと考えられる。IM 投与したときは骨格筋におけるβ$_2$アドレナリン受容体が曝露対象となることにより、初期の DBP 低下が全身投与経路よりも顕著となり、その後の SBP の上昇が抑制されると考えられる。

表 2.2-9　製剤別の SBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（併合解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min - max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	AUEC (min*mmHg) Mean (%CV)		
				$AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-20\ min}$	$AUEC_{0-45\ min}$
ARS-1 1.0 mg IN	64	21 (1-119)	18 (50)	801 (239)	156 (90.1)	381 (90.1)
ARS-1 2.0 mg IN	78	25 (1-120)	22.3 (71.5)	688 (216)	115 (152)	377 (120)
Adrenaline 0.3 mg IM	142	25 (1-120)	11.6 (73.8)	-51.5 (-2170)	10.9 (1120)	37.5 (816)
EpiPen 0.3 mg	77	16 (1-119)	18.2 (67.9)	637 (329)	108 (128)	216 (136)
Adrenaline 0.5 mg IM	100	30.5 (1-120)	13.6 (74)	321 (279)	34.6 (367)	140 (238)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	21 (1-120)	23.5 (58.8)	978 (149)	206 (85.5)	524 (85)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	7	25 (16-119)	38 (63.7)	3890 (84.6)	327 (84.7)	1010 (77.7)
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	29 (2-116)	28.9 (47)	1830 (90)	170 (86.9)	645 (56.7)
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	28 (6-85)	29.1 (46)	2010 (112)	187 (92)	688 (66)
Epi 0.3 mg IM twice (L/R)	70	21.5 (1-120)	13.4 (71.1)	186 (503)	53.5 (262)	134 (252)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	19 (1-88)	22.6 (51.7)	935 (289)	177 (104)	426 (101)

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 135 through Table 145

エピペンと IM 注射の比較では、オートインジェクター内のスプリング作動式デバイスにより注射される力が大きくなると拡散量が大きくなることが報告されている。エピペン及び他のオートインジェクターと IM 注射（注射針とシリンジを使った IM 投与）との間で PK プロファイルに有意差が認められたが（Duvauchelle-2018、Worm-2020、Turner-2022、EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 15 試験、EPI 16 試験）、これは、エピペンによる送達の方が IM 投与よりも早期全身曝露量が高くなったためである。早期の全身曝露はα_1アドレナリン受容体を活性化し、血行動態反応を増加させる。これらの注射剤間の差は ARS-1 の試験で用いられた対照製剤のデータで確認されているが、現在承認されているアドレナリン注射製剤はいずれも承認された適応症に有効であり、十分に安全であることが確認されている。

ARS-1 使用時の平均 PR の経時変化は IM 注射よりも大きく（図 2.2-8、図 2.2-9）、PR に対する E_{max} 及び t_{Emax} は、1 回投与と 2 回投与（L/R）のいずれの場合でもエピペン 0.3 mg と同程度であり、PR への効果はアドレナリン 0.3 mg IM 投与時が最も小さかった（表 2.2-10）。

表 2.2-10　投与法別の PR に対する E_{max} 及び t_{Emax}（併合解析）

Treatment	N	PR			
		t_{Emax} (min)		E_{max} (bpm)	
		Median	Min, Max	Mean	%CV
ARS-1 1.0 mg IN	64	20.5	2, 120	16.8	49.9
ARS-1 2.0 mg IN	78	19.5	1, 119	17.8	69.3
Adrenaline 0.3 mg IM	142	29.5	1, 120	11.5	69.7
EpiPen 0.3 mg	77	17	1, 115	14.8	60.8
Adrenaline 0.5 mg IM	100	44.5	1, 120	14.5	60.2
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	30	6, 120	22.1	39.1
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	7	31	11, 119	25.3	54.5
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	29	1, 116	22.1	55
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	40	1, 116	22.9	44.3
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	68	44.9	2, 120	17	45.2
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	29	1, 119	19.8	50.3

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 157 through Table 167

ARS-1 2.0 mg とエピペンでは、いずれも 2 回投与により血行動態反応が増加したが、アドレナリンを急速 IV 投与しない限り、C_{max} がさらに増加して 1000 pg/mL を超えても E_{max} の増加にはつながらなかった（図 2.2-10 及び図 2.2-11）。したがって、2 回目投与が必要となる頻度が 10%未満であること、及びより重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー事象に対して 2 回目投与が行われることを考えると、曝露量の増加が安全性上の懸念をもたらすことはなく、ベネフィット・リスクバランスは非常に良好である。

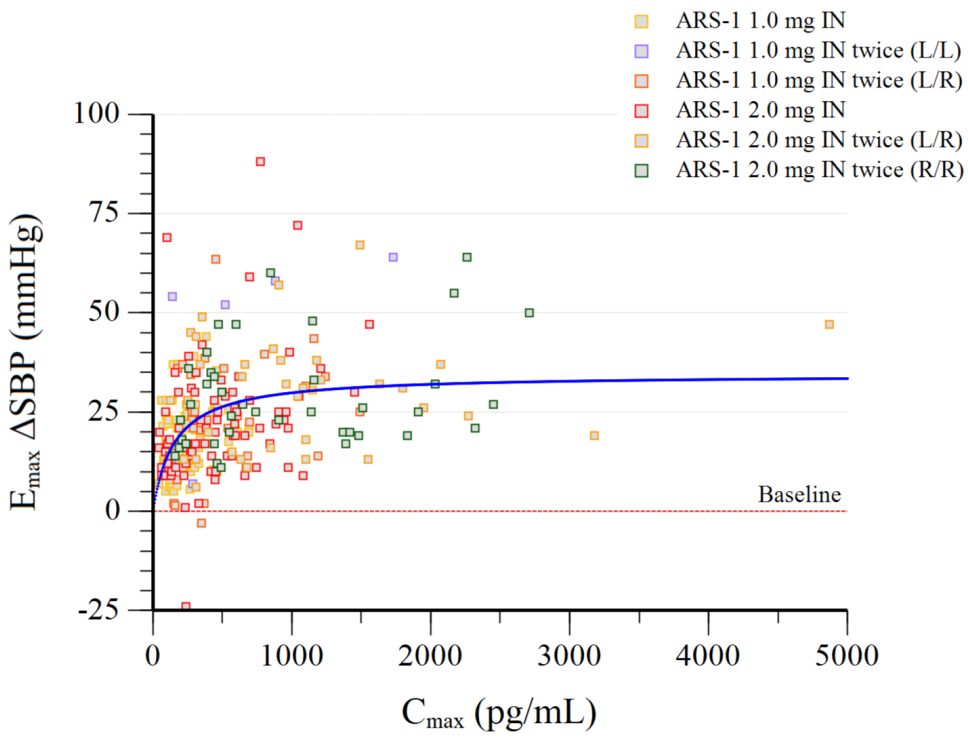


図 2.2-10 E_{max} モデル：ARS-1 製剤での C_{max} に対する SBP の最大変化量

Abbreviations: C_{max} = maximum plasma concentration, E_{max} = maximum effect, IN = intranasal, L = left, mmHg = millimeters of mercury, R = right, SBP = systolic blood pressure.

The blue line represents the fitted Emax model.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 256

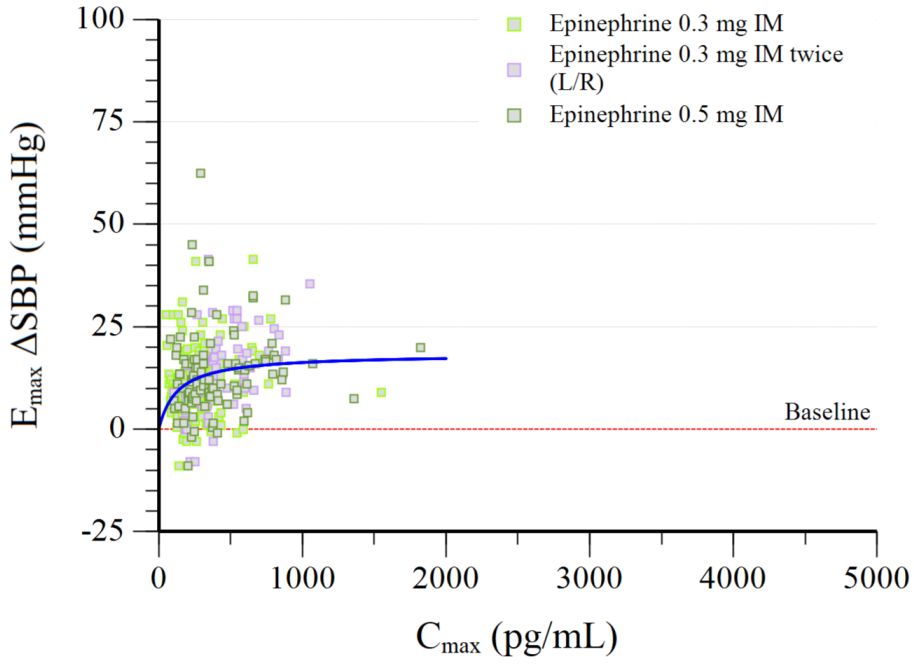


図 2.2-11 E_{max} モデル：アドレナリン IM 製剤での C_{max} に対する SBP の最大変化量

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 257

注射製剤間で PK 及び PD プロファイルに差がみられるにもかかわらず有効性の違いは確認されていない。文献に報告された試験のメタアナリシス（2.5 項）の結果、アドレナリン初回投与から 10 分以内の反応及び 2 回目投与の必要性で評価した有効性に意味のある差は認められなかった。36557 件のアナフィラキシー事象を対象としたこの 88 試験のメタアナリシスでは、アナフィラキシー反応の 50.4%でアドレナリンが投与され、アレルギー反応からの回復のためにアドレナリンの 2 回目投与を必要とした割合は、オートインジェクター（80%超がエピペン）で 9.4%、注射針とシリンジを用いた 0.3 mg IM 投与で 6.8%であった。したがって、このメタアナリシスは、PK に大きな違いがあるにも関わらず、注射針とシリンジによる IM 投与とエピペンの有効性には差がないことを示す実臨床及び文献報告を裏付けた。

2.2.4.1.3 I 型アレルギーを有する小児患者での PK 及び PD

EPI 10 試験で I 型アレルギーを有する小児患者を対象に ARS-1 の PK 及び PD を評価した。EPI 10 試験では、ARS-1 1.0 mg を投与した体重 30 kg 以上の小児 26 例、ARS-1 2.0 mg を投与した体重 30 kg 以上の小児 21 例、ARS-1 0.65 mg を投与した体重 15～30 kg の小児 12 例及び ARS-1 1.0 mg を投与した体重 15～30 kg の小児 21 例が対象であった。本試験の結果では、体重 15～30 kg の小児に ARS-1 1.0 mg を投与したとき、及び体重 30 kg 以上の小児に ARS-1 2.0 mg を投与したときのアドレナリン曝露量は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときよりやや高かったが、曝露量の増加に伴う有害事象発現割合の増加は認められなかった。この結果は、PPK 解析及び PBAM 解析によって裏付けられており、ARS-1 2.0 mg 投与により体重 30 kg 以上の小児で治療量のアドレナリン曝露が得られることを示した。

体重の軽い被験者では吸収がわずかに速かったものの、全体的には体重 15～30 kg の被験者での ARS-1 1.0 mg 投与時の PK は、体重 30 kg 以上の被験者での ARS-1 2.0 mg 投与時の PK と同程度であった。また、体重 30 kg 以上の被験者での用量比例性の検討では、ARS-1 2.0 mg 投与時の曝露量は ARS-1 1.0 mg 投与時に対する用量比よりやや高かった。

体重 30 kg 以上の被験者での ARS-1 1.0 mg 投与時を除き、ARS-1 の投与により SBP が顕著に上昇したが、DBP には影響が見られなかった。いずれの投与群でも ARS-1 投与によって PR の上昇が認められた。

投与量別及び体重別の平均血漿中アドレナリン濃度の推移を図 2.2-12 に示す。

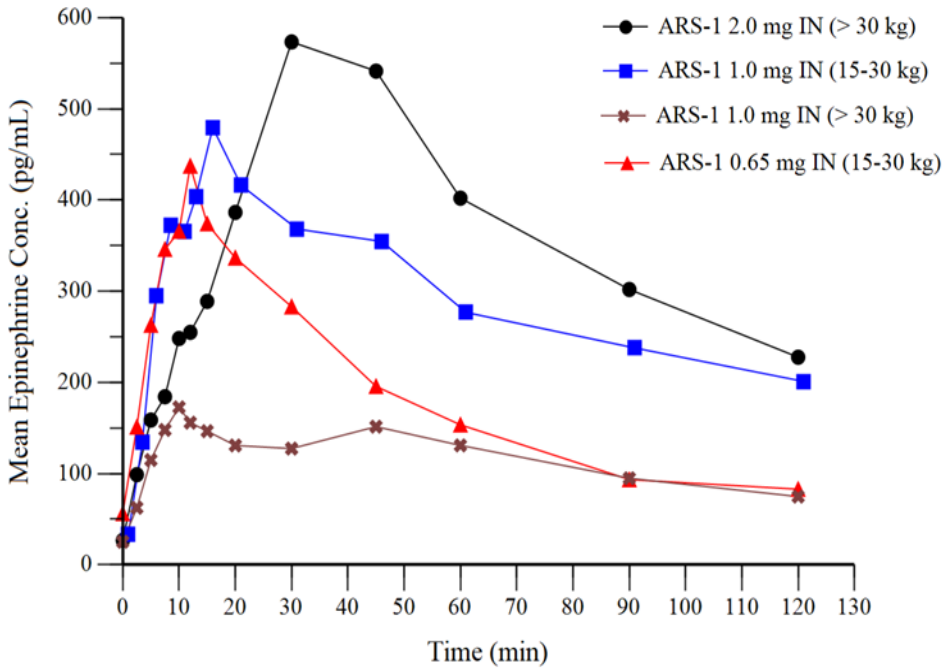


図 2.2-12 投与群別の平均アドレナリン濃度の経時的推移－線形スケール

Note: in this figure, >30 kg = ≥30 kg group

Source: EPI 10 CSR, Figure 10

投与群別の PK パラメータの要約を表 2.2-11 に示す。

表 2.2-11 アドレナリンの PK パラメータの要約統計量（投与群別）

Treatment	N	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	t_{max} (min) median (min – max)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) mean (%CV)
15 – 30 kg				
ARS-1 0.65 mg	11	534 (58.7)	12.5 (2.50 – 30.3)	21800 (49.8)
ARS-1 1.0 mg	21	651 (64.2)	20.0 (2.50 – 61.5)	35100 (57.3)
≥ 30 kg				
ARS-1 1.0 mg	25	253 (66.2)	20.1 (7.50 – 122)	14000 (52.9)
ARS-1 2.0 mg	21	690 (100)	29.5 (2.90 – 120)	40200 (92.8)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 12, 13, 14, 15

投与群別の SBP 及び PR に対する PD パラメータの要約を表 2.2-12 及び表 2.2-13 に示す。

表 2.2-12 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min – max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{0-118}$ (min*mmHg) Mean (%CV)
15 - 30 kg				
ARS-1 0.65 mg	12	30.5 (10.0 – 120)	12.3 (43.5)	255 (169)
ARS-1 1.0 mg	21	20.0 (11.0 – 122)	13.4 (44.6)	644 (100)
≥ 30 kg				
ARS-1 1.0 mg	26	30.0 (5.00 – 124)	7.81 (97.7)	-97.5 (-816)
ARS-1 2.0 mg	21	25.0 (14.0 – 90.0)	12.2 (67.4)	223 (366)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 28, 29, 30, 31

表 2.2-13 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min – max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{0-118}$ (min* bpm) Mean (%CV)
15 - 30 kg				
ARS-1 0.65 mg	12	15.0 (5.00 – 91.0)	15.7 (118)	-328 (-390)
ARS-1 1.0 mg	21	25.0 (4.00 – 120)	18.5 (63.5)	806 (142)
≥ 30 kg				
ARS-1 1.0 mg	26	20.0 (5.00 – 124)	13.8 (73.0)	256 (281)
ARS-1 2.0 mg	21	44.0 (5.00 – 120)	16.9 (64.1)	756 (131)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 52, 53, 54, 55

2.2.4.1.4 PPK 解析及び PBAM 解析

PPK 解析及び PBAM 解析の結果から、このモデルは複数の試験における ARS-1 1.0 mg 及び 2.0 mg 投与後の血漿中アドレナリン濃度を予測可能であった。このモデルは小児に外挿が可能であり、体重が 30 kg 以上の 12 歳以上の小児には ARS-1 2.0 mg、体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には ARS-1 1.0 mg を使用することを支持した。PBAM 解析では、鼻腔の大きさが吸収にあまり影響しないことが示された。PBAM 解析の結果は、小児の I 型アレルギー患者を対象とした EPI 10 試験の実際に認められた結果と一致していた。

2.2.4.1.5 有効性及び安全性に関する結論

オートインジェクター、注射針とシリンジを用いる注射製剤など、使用する製剤によって PK プロファイルが大きく異なることが知られており、その違いは使用されるデバイス、注射部位及び手技に関連すると考えられる。アナフィラキシーのリスクがある被験者の治療を対象とした有効性比較試験は実施されていないが、アドレナリンはα及びβアドレナリン受容体を直接刺激することから、アナフィラキシーに至る可能性のある重度アレルギー反応の第一選択薬として受け入れられており、世界中で承認されている。異なる注射製剤間で PK に差があるにもかかわらず、臨床診療及び文献のメタアナリシスで示されているように、有効性又は作用発現までの時間に違いはなく、製剤によってアレルギー反応からの回復のために 2 回目投与が必要となる頻度に差は認められない。

ARS-1 の臨床試験では、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体を介した反応（心拍数増加及び収縮期血圧上昇）を測定し、有効性の代替エンドポイントとして利用した。重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーが発現していない被験者で β_2 アドレナリン受容体活性を直接測定することは不可能であるが、アドレナリン結合親和性への確立された理解に基づいて活性化を推測することは可能である。β_2 アドレナリン受容体はアドレナリンに対する親和性が最も高く、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体の活性化に必要な濃度よりはるかに低い濃度で活性化される。したがって、α_1 及び β_1 の活性化（心拍数増加及び収縮期血圧上昇）のエビデンスは、ARS-1 による β_2 アドレナリン受容体活性化の十分な証拠と考えられる。

気管支拡張、潮紅及び蕁麻疹の改善といった β_2 アドレナリン受容体に関連した臨床効果が初回投与後 5～15 分以内に認められ、臨床効果がみられない場合は 5～15 分のうちの再投与を推奨する治療ガイドラインがある。ARS-1 の臨床試験では、アドレナリン 0.3 mg を IM 又は SC 投与したとき、投与後 15 分以内に血漿中アドレナリン濃度が約 50～70 pg/mL に達した。これは β_2 受容体を活性化し、呼吸、潮紅及び蕁麻疹の改善（いずれも β_2 受容体仲介反応）をもたらす有効濃度である可能性が高い。正常な鼻腔状態時及び鼻炎存在下で ARS-1 を投与したとき、いずれの場合でも IM 投与よりも速やかに 50～70 pg/mL を超える血漿中曝露が達成され、治療に重要な最初の 5～15 分で β_2 受容体活性化が可能である。さらに、ARS-1 の投与はほとんどのオートインジェクターに比べて容易で、投与に対する不安が少ないため、投与までの時間が短く、臨床転帰が改善すると予想される。

SBP（α_1 アドレナリン受容体）及び PR（β_1 アドレナリン受容体）に関し、ARS-1 2.0 mg はエピペン 0.3 mg と比較して E_{max} の平均値及び t_{Emax} の中央値に差はないか、わずかに高い反応を示した。注射針とシリンジを使った IM 投与と比較した ARS-1 の総合的なアドレナリンの曝露量は同等であったが、より速やかで、直接の全身投与であるために、E_{max} の平均値及び t_{Emax} の中央値は優れた結果が得られた。ARS-1 とエピペンでは SBP 及び PR の最大変化量は同程度であった。変化量の平均値に差は見られたが、被験者に対する最大効果量は同程度で、安全性に問題は認められなかった。

ARS-1 の PK は現在承認されている注射剤の範囲内であり、曝露量は注射針とシリンジを使った投与で報告されている曝露量よりも多く、エピペン投与で報告されている曝露量よりも少ない。さらに、ARS-1 では既承認医薬品と同等以上の血行動態反応が認められたことから、重度のアレルギー反応やアナフィラキシーの治療においては同等以上に有効で、制限やリスクが少ないことが示唆された。ARS-1 投与では、アドレナリンの全身曝露量が、β_2 アドレナリン受容体を介した気管支拡張及びアレルギー反応の安定化に関する効果が得られるレベルを速やかに超えて、β_1 アドレナリン受容体及び α_1 アドレナリン受容体の両方を活性化させるレベルに到達し、α_1 アドレナリン受容体を介した SBP 上昇によって血圧低下が回復する。

また、食物アレルギーを有する患者を対象とした EPI JP03 試験では、6 例に ARS-1 1.0 mg、9 例に ARS-1 2.0 mg が投与され、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。

2.2.5 ARS-1 点鼻液の製造方法

アドレナリン原薬は、[redacted]社（[redacted]、[redacted]）で医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）に従って製造、包装、検査の後に出荷される。

ARS-1 製剤は、[redacted]社（[redacted]、[redacted]）で GMP に従って製造、組み立て、検査、表示及び包装される。

UDS の構成品は、[redacted]から提供される。

2.2.6 非臨床開発プログラム

アドレナリンの薬理、PK 及び毒性は十分に解明されている。アドレナリン注射剤の全般的な安全性は、数十年にわたる臨床使用によって十分に確立されている。

2.2.6.1 局所安全性試験

臨床での ARS-1 の安全な使用を担保するため、動物モデルを用いて ARS-1 を単回 IN 投与したときの毒性及び PK を検討した。ウサギを用いて偶発的曝露による潜在的な眼毒性を評価した試験では、ARS-1 を眼に直接投与しても重大な刺激性や許容できない所見は認められなかった（2.4.4.6 項）。

2.2.6.2 イヌのアナフィラキシーモデルでの PK

イヌモデルを用いてアドレナリンの吸収速度及び吸収量に及ぼすアナフィラキシー症状の影響を検討した。重度の浮腫、低血圧、気管支痙攣及び皮膚反応等のアナフィラキシーの典型的症状を引き起こす Tween 80 をイヌに投与してアナフィラキシー反応を誘発した。正常状態及びアナフィラキシー反応状態の動物に上市予定の UDS を用いた ARS-1 を投与したとき、アドレナリンの吸収は正常状態時と比較してアナフィラキシー反応時の方が速やかであり、曝露量も正常状態時に比べてわずかに大きかった。この結果はアナフィラキシー反応時に認められる浮腫に起因しており、誘発された重度の低血圧が吸収に悪影響を及ぼすことはなかった。この試験結果より、ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの吸収は、重度のアレルギー反応による悪影響を受けないことが確認された（2.4.3 項）。

2.2.7 参考文献

1) Adrenalin - epinephrine injection. US Prescribing Information. Par Pharmaceutical, Inc. Jan 2019.

2) Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. Am J Physiol. 1994;266(4 Pt 1):L461-L468.

3) Barach EM, Nowak RM, Lee TG. Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. JAMA 1984;251(16):2118-2122.

4) Barnes PJ. Effect of β-agonists on inflammatory cells. J Allergy Clin Immunol Pract. 1999;104(2):10-17.

5) Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2004; August 371-376.

6) Brown S, Mullins R. Anaphylaxis: diagnosis and management. MJA Practice Essentials - Allergy. Sept 2006;185(5):283-289.

7) Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the Management of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1186-1195.

8) Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Dec;113(6):599-608.

9) Cardona V, Ferré-Ybarz L, Guilarte M, Moreno-Pérez N, Gómez-Galán C, Alcoceba-Borràs E, Delavalle MB, Garriga-Baraut T; AdreSCAIC Research Group. Safety of adrenaline use in anaphylaxis: a multicentre register. Int Arch Allergy Immunol. 2017;173(3):171-177.

10) Chaaban MR, Warren Z, Baillargeon JG, Baillargeon G, Resto V, Kuo YF. Epidemiology and trends of anaphylaxis in the United States, 2004-2016. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Jun;9(6):607-614.

11) Chad L, Ben-Shoshan M, Asai Y, Cherkaoui S, Alizadehfar R, St-Pierre Y, Harada L, Allen M, Clarke A. A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector. Allergy. 2013 Dec;68(12):1605-9.

12) Değermenci M, Ertekin T, Ülger H, Acer N, Coşkun A. The age-related development of maxillary sinus in children. J Craniofac Surg. 2016 Jan;27(1):e38-44.

13) Dhamankar, Varsha Sudhir. "Cytochrome P450-mediated drug metabolizing activity in the nasal mucosa." PhD (Doctor of Philosophy) thesis, University of Iowa, 2013.http://ir.uiowa.edu/etd/1585.

14) Duvauchelle T, Robert P, Donazzolo Y, Loyau S, Orlandini B, Lehert P, Lecomte JM, Schwartz JC. Bioavailability and cardiovascular effects of adrenaline administered by Anapen autoinjector in healthy volunteers. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul - Aug;6(4):1257-1263.

15) Edwards ES, Gunn R, Simons ER, Carr K, Chinchilli VM, Painter G, Goldwater R. Bioavailability of epinephrine from Auvi-Q compared with EpiPen. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Aug;111(2):132-7.

16) Fleming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jan-Feb;3(1):57-62.

17) Gloaguen A, Pouessel G, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, Beaudouin E, Meininger C. Management of Anaphylaxis in Emergency Medicine. Mediterranean Journal of Emergency Medicine, 2017;(25), 4-24.

18) Hogan RE, Gidal BE, Koplowitz B, Koplowitz LP, Lowenthal RE, Carrazana E. Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. Epilepsia. 2020;61:455–464. https ://doi.org/10.1111/epi.16449.

19) Hosseini S, Golshahi L. 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. Int J Pharm. 2019 May 30;563:426-436.

20) Jang YJ, Kim SC. Pneumatization of the sphenoid sinus in children evaluated by magnetic resonance imaging. Am J Rhinol. 2000 May-Jun;14(3):181-5.

21) Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of adrenaline in food-induced anaphylaxis in children. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122(1):133-8.

22) Joint Task Force on Practice Parameters, et al, Anaphylaxis-a practice parameter update2015. Ann Allergy Asthma Immunol 115(2015) 341-384 -2015.

23) Kaliner M, Austen KF. Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells. The Journal of Immunology.1974;Vol 112 No 2: 664-674.

24) Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. Journal of Controlled Release. 2016;37:147-159.

25) Kemp SF, Lockey RF, Estelle F, Simons R. Epinephrine: The drug of choice for anaphylaxis - A statement of the World Allergy Organization. WAO Journal. 2008;2:S18-S26.

26) Lacwik P, Bialas AJ, Wielanek M, Sklodowska M, Kupczyk M, Gorski P, Kuna P. Single, short-time exposure to heat in a car during sunny day can decrease epinephrine concentration in autoinjectors: a real-life pilot study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Apr;7(4):1362-1364.

27) Lindbeck G, Burns DM, Rockwell DD. Out-of hospital Provider Use of Epinephrine for Allergic Reactions: Pilot Program. Academic Emergency Medicine. 1995;Vol 2/No 7;592– 596.

28) Lockey R, Kaliner M, Ebisawa M, Koplowitz LP, Koplowitz B, Lowenthal R, Tanimoto S (2022, February). Comparison of Pharmacokinetic Parameters and Intra-Blood Vessel Injection Rates Between Manual IM injection and Epinephrine Auto-Injectors. Journal of Allergy and Clinical Immunology, AB3.

29) Lorkiewicz-Muszyńska D, Kociemba W, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Patelska-Banaszewska M, Przystańska A. Development of the maxillary sinus from birth to age 18. Postnatal growth pattern. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Sep;79(9):1393-400.

30) Mali S, Jambure R. Anaphylaxis management: Current concepts. Anesth Essays Res. 2012 Jul-Dec;6(2):115-123.

31) Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, de Silva D, Angier E, Arasi S, Bellou A, Beyer K, Bijlhout D, Bilò MB, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jensen B, Khaleva E, Michaelis LJ, Oude Elberink HNG, Regent L, Sanchez A, Vlieg-Boerstra BJ, Roberts G; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022 Feb;77(2):357-377.

32) National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 5816, Epinephrine" PubChem, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5816. Accessed 1 August, 2022.

33) Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, Hyer W, Vance G, Townshend C, Alfaham M, Arkwright PD, Rao R, Kapoor S, Summerfield A, Warner JO, Roberts G. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. Clin Exp Allergy. 2012 Feb;42(2):284-92.

34) Oliveira P, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Drug-metabolizing Enzymes and Efflux Transporters in Nasal Epithelium: Influence on the Bioavailability of Intranasally Administered Drugs. Current Drug Metabolism.2016;17:1-20.

35) Ozbek OY. Epinephrine Auto-Injectors. Int J Aller Medcations. 2015;1:2.

36) Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, Lee HM. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Dec;74(12):1347-50.

37) Patel N, Chong K, Yip, A, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle R, Turner P. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2021 November (148) 5:1307-1315.

38) Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Aug; 8(4):310–315.

39) Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. 2008 Jan.

40) Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. Dtsch Arztebl Int 2018;115:528–34.

41) Shah RK, Dhingra JK, Carter BL, Rebeiz EE. Paranasal sinus development: a radiographic study. Laryngoscope. 2003 Feb;113(2):205-9.

42) Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, Dinakar C, Ellis A, Greenhawt M, Khan DA, Lang DM, Lang ES, Lieberman JA, Portnoy J, Rank MA, Stukus DR, Wang J; Collaborators, Riblet N, Bobrownicki AMP, Bontrager T, Dusin J, Foley J, Frederick B, Fregene E, Hellerstedt S, Hassan F, Hess K, Horner C, Huntington K, Kasireddy P, Keeler D, Kim B, Lieberman P, Lindhorst E, McEnany F, Milbank J, Murphy H, Pando O, Patel AK, Ratliff N, Rhodes R, Robertson K, Scott H, Snell A, Sullivan R, Trivedi V, Wickham A; Chief Editors, Shaker MS, Wallace DV; Workgroup Contributors, Shaker MS, Wallace DV, Bernstein JA, Campbell RL, Dinakar C, Ellis A, Golden DBK, Greenhawt M, Lieberman JA, Rank MA, Stukus DR, Wang J; Joint Task Force on Practice Parameters Reviewers, Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Bernstein JA, Dinakar C, Ellis A, Greenhawt M, Horner C, Khan DA, Lieberman JA, Oppenheimer J, Rank MA, Shaker MS, Stukus DR, Wang J. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr;145(4):1082-1123.

43) Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;4:1-17.

44) Sicherer S, Simons E. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. American Academy of Pediatrics. 2017; Vol 139: no 3:e1-e11.

45) Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2011;4(2):13-37.

46) Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:367-77.

47) Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov;108(5):871-3.

48) Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010b;10, 354-61.

49) Spaeth J, Krügelstein U, Schlöndorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1997 Feb 14;39(1):25-40.

50) Tang MLK, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2009;9:351-356.

51) Turner PJ, Muraro A, Roberts G. Pharmacokinetics of adrenaline autoinjectors. Clin Exp Allergy 2022;52:18-28.

52) Upton J, Vadas P. Potential therapeutic strategies for severe anaphylaxis targeting platelet-activating factor and PAF acetylhydrolase. Current Treatment Options in Allery. 2014;1:232-246.

53) Warren CM, Zaslavsky JM, Kan K, Spergel JM, Gupta RS. Epinephrine auto-injector carriage and use practices among US children, adolescents, and adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Oct;121(4):479-489.e2.

54) Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. In. eds.

55) Wolf G, Anderhuber W, Kuhn F. Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Sep;102(9):705-11.

56) Worm M, Nguyen D, Rackley R, Muraro A, Du Toit G, et. al. Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. Clin Transl Allergy. 2020;10:21.

57) Xi J, Si X, Zhou Y, Kim J, Berlinski A. Growth of nasal and laryngeal airways in children: implications in breathing and inhaled aerosol dynamics. Respir Care. 2014 Feb;59(2):263-73.

58) Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Waserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014 Jul 22;10(1):38. doi: 10.1186/1710-1492-10-38.

59) Zankl A, Eberle L, Molinari L, Schinzel A. Growth charts for nose length, nasal protrusion, and philtrum length from birth to 97 years. Am J Med Genet. 2002 Sep 1;111(4):388-91.

60) Zhang X, Chen W, Li S, Zhou W. developmental fine-tuning of human olfactory discriminability. Chem Senses. 2017 Oct 1;42(8):655-662.

61) Zimmerman J, Cahalan M. Vasopressors and inotropes. Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Dec 2013: 390-404.

62) 一般社団法人 日本アレルギー学会．アナフィラキシーガイドライン 2022．Available from: https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf.

63) 佐藤さくら、柳田紀之、伊藤浩明、他．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の集積調査．アレルギー．2022：71(2)；120-129.