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）

2.4　非臨床試験の概括評価

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 21
2.4.3　薬物動態試験 31
2.4.4　毒性試験 37
2.4.5　総括及び結論 42
2.4.6　参考文献 48

表目次

表 2.4-1　ARS-1 非臨床プログラムの概要表 6
表 2.4-2　DDM の毒性試験の概要 18
表 2.4-3　アドレナリンの主な薬理作用 22
表 2.4-4　DDM の安全域 47

図目次

図 2.4-1　ドデシルマルトシド（DDM）の構造 4
図 2.4-2　麻酔下のモルモットの心拍数（HR）に対する対照物質の静脈内投与の影響 27
図 2.4-3　麻酔下のモルモットの（A）収縮期動脈血圧（SAP）及び（B）拡張期動脈血圧（DAP）に対する、異なる用量の対照物質を静脈内投与した時の影響 28
図 2.4-4　麻酔下のモルモットの（A）左心室圧（LVP）及び（B）最大変化率（Dp/dt_{max}）に対する、異なる用量の対照物質を静脈内投与した時の影響 29
図 2.4-5　カテコールアミン生合成経路 34

2.4　非臨床試験の概括評価

非臨床に関する試験のうち、データや試験報告書を提出しないものについて、本申請においては提出しないことを妥当と判断した根拠を示す。Appendix 1：公表文献及び特許を有する試験データにより裏付けられた非臨床試験概要の項(Page49-50)に非臨床パートを一覧にしたが、各パートにおいてもデータや試験報告書を提出しない非臨床試験については、本申請においてこれらを提出しない妥当性について簡潔な説明を述べた。

アドレナリンの有効性及び安全性は臨床成績により十分に確認されているため、標準的な非臨床試験の一部を実施しなくても問題ないと判断した。このことは、アドレナリンの薬理学的分類や臨床経験から考えて安全性に関する懸念がないことからも妥当であると考えられる。

アドレナリンは100年以上に渡って使用されており、アナフィラキシー、喘息などの重篤なアレルギーやショックに対するアドレナリン治療には非常に豊富な臨床実績がある。アナフィラキシーにアドレナリンを使用する妥当性は、様々な動物を用いた薬理学的及び生理学的試験や臨床での使用実績に関する報告書により裏付けられており、アナフィラキシーの標準的な第一選択治療とされてきた（Lieberman-2015、Simons-2011）。

アドレナリンは、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与など様々な投与経路により、アナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応に対する緊急治療として使用されてきた。一般的に、1 mgまでの投与量（すなわち、最大で2回の0.5 mg筋肉内注射）で良好な安全性プロファイルを有し、ヒトにおいて投与に関連した慢性的あるいは重篤な副作用は認められてはいない。

ARS-1はアナフィラキシー反応に対する補助治療を目的とした従来の注射剤に代わるものとして開発された。現在の標準治療であるアドレナリン自己注射剤と比べて、ARS-1は短時間で投与が可能で持ち運びも容易なことから使用上の利便性が高い。また、ARS-1は注射針を用いない製剤のため、患者や関係者の投与に対する不安が軽減され、投与がより迅速になることも期待される。ARS-1は、機能性添加剤Intravail® A3（Dodecylmaltoside、以下DDM）を含有する新規の水溶性アドレナリン製剤であり、DDMは経鼻投与時にアドレナリンのバイオアベイラビリティを向上させる。

ARS-1は[redacted]型ガラスバイアルに単位用量を充填したものを灰色の[redacted]ゴム栓で打栓し、単位用量スプレーポンプに装着したものである。装置は非加圧式ディスペンサーで単位用量の有効成分をスプレーする（1回作動時のスプレー量は100 μL）。

米国では、[redacted]DDMが使用されている4つの製品がアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下FDA）により承認されている。一方、日本では現時点でDDMを含む医薬品は承認されていない。本申請では、欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use、以下CHMP）が新規添加剤の承認に必要と考えている非臨床試験データを提出することが適切と判断した。DDMの製剤技術は低刺激の界面活性剤の様な働きをする分子構造に基づいており、非常に低い濃度で使用することで傍細胞および経細胞ルートによる経粘膜輸送を促進する。DDMはアルキルグリコシドとして知られる非イオン性界面活性剤の一種である。アルキルグリコシドは糖鎖に結合した様々な長さのアルキル鎖からなり、経鼻、経口及び点眼投与時の薬物のバイオアベイラビリティを高める作用が詳細に検討されてきた。

DDMはマルトース及び長鎖アルコールであるドデカノールの配糖体で、化学名は1-O-n-ドデシル-β-D-マルトピラノシド［CAS登録番号：69227-93-6］であり、ドデシル-4-O-α-グルコピラ

ノシル-β-D-グルコピラノシド、ドデシルマルトシド、n-ドデシル-β-D-マルトシドとも称される。分子式は $C_{24}H_{46}O_{11}$、分子量は 510.62 である。DDM の構造を図 2.4-1 に示す。

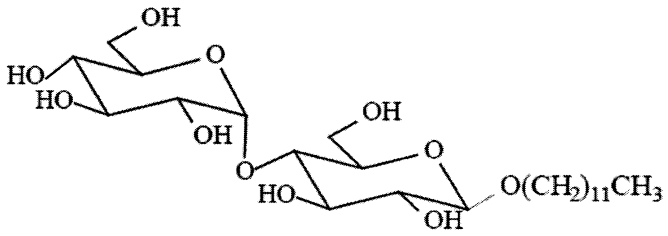


図 2.4-1　ドデシルマルトシド（DDM）の構造

アルキルグリコシドのトキシコキネティクス及び代謝プロファイルは、経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development、以下 OECD）の化学物質の試験に関するガイドラインに従って詳細に検討されてきた。経口あるいは経鼻投与されたアルキルグリコシドは加水分解を受け、グルコースと対応する長鎖アルコールとなるが、代謝過程で毒性中間体は生成されなかった。

医薬品の機能性添加剤としての DDM の承認を受けるため、[redacted]社は医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、以下 ICH）の M3 ガイドラインや関連するガイドラインに従って薬物動態と毒性の評価を実施した。

2.4.1　非臨床試験計画概略

2.4.1.1　ARS-1 の薬理、薬物動態及び毒性

ICH M3 ガイドラインなどに従って ARS-1 の非臨床評価を実施した。アドレナリンは臨床で 100 年以上に渡って使用されている既知の内因性物質であることから、薬理及び毒性データについては、実施した試験結果の他、一部は公表文献を用いた。試験を実施せず公表文献を使用することは以下の点から妥当と考えた。

アドレナリンは全ての高等動物に存在する内因性物質であり、ヒトに ARS-1 を投与した時のアドレナリンは、運動及び恐怖時に生じる正常な生理的濃度範囲内である。アドレナリンは副腎から分泌される。成人では安静時の内因性アドレナリンの血漿中濃度は通常 30 pg/mL 未満であるが、運動中に顕著に高くなることがあり 653 pg/mL にもなる。また、ストレス下では 10000 pg/mL を超える（Stratton-1982、Wortsman-2002）。

筋肉内投与のような自己注射の場合、アナフィラキシー治療時の急速なアドレナリン曝露は、内因性アドレナリンで通常見られる範囲内である［0.3 mg を筋肉内投与した場合の平均最高血漿中濃度（以下 C_{max}）は 250~500 pg/mL 程度］。ARS-1 を経鼻投与後の C_{max} は 300～600 pg/mL と想定され、十分に内因性アドレナリンの濃度範囲内と考えられる。今回提出した試験以外に非臨床試験を追加実施しないことを妥当と考えた理由は以下の通りである：

- アドレナリンは内因性物質であり、本剤による曝露はヒトの運動中や恐怖を感じた際に生じる正常な生理的範囲内である。
- 本剤は重篤なアレルギー反応の緊急治療のために使用される製品である。
- 既に豊富な公知情報が存在する。
- 今回提出した試験以外に新しい非臨床試験を実施しても、アドレナリンの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的プロファイルに関する新たな科学的知見が得られる可能性は低い。

ARS-1 の非臨床プロファイルを明らかにするために収集した情報には以下のものが含まれる。

- バイオアベイラビリティ試験（ラット、イヌ）
- アナフィラキシー発症時の経鼻吸収を検討するための薬物動態試験（イヌ：アナフィラキシー症状がある場合とない場合）
- ^{14}C 製剤の薬物動態（ラット）及びシトクロム P450 代謝試験
- ARS-1 の単回投与毒性試験（ラット）
- 反復投与毒性データ（公表文献情報）
- 遺伝毒性データ（公表文献情報）
- がん原性データ（公表文献情報）
- 生殖発生毒性データ（公表文献情報）
- ARS-1 眼刺激性試験（ウサギ）

ARS-1 を用いて実施した非臨床試験の概要を表 2.4-1 に示す。実施した試験結果か公知情報かについての詳細は、非臨床試験の概要文に示した。試験を実施しなかった項目を説明するために用いたアドレナリンに関する公表文献は、モジュール 4 の 4.3 項の参考文献に示した。

参考情報として、2019 年 4 月に実施された CHMP Scientific Advice（Procedure No.: EMEA/H/SA/4077/1/2019/SME/III）での議論で ARS-1 の非臨床開発戦略は受け入れ可能で完了済みであることが確認されている。ARS-1 の非臨床試験は OECD 加盟国である米国で実施され、毒性試験については CHMP のガイドラインである the CHMP Guideline on Non-clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products (EMA/CHMP/SWP/2145/2000)に準拠していることが確認されている。

表 2.4-1　ARS-1 非臨床プログラムの概要表

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
Pharmacology							
Pharmacokinetics-focused study							
2021-4052	Pilot Pharmacokinetics with and without anaphylaxis condition	Beagle Dog	14M/group	0.5, 1.0, 1.5	Histamine concentrations increased for all conscious and anesthetized animals following Tween 80 administration with ARS-1 or placebo. In conscious animals administered ARS-1 or placebo and Tween 80, histamine concentrations reached average peak values of 862 ng/mL and 271 ng/mL, respectively. In anesthetized males administered ARS-1 or Placebo together with Tween 80, histamine concentrations reached average peak values of 918 ng/mL and 295 ng/mL, respectively. Notably, histamine levels in blood plasma were lower on Days 32/33 (Session 7) when compared to Days 25/26 (Session 6) in both conscious and anesthetized animals most likely due to desensitization effect after repeated predisposition to Tween 80 during Day 25/26.	[redacted] Canada	No
1021-4072	Pharmacokinetics with and without anaphylaxis condition	Beagle Dog	10M, 4F/group	1.0	Notable changes in histamine levels following administration of Tween 80 were observed in all animals when compared to respective baseline levels. In all females, following anaphylaxis induction, histamine levels increased to a plateau followed by slight decreases in histamine when	[redacted] Canada	Yes

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
					compared to baseline. In males, increased histamine levels were noted followed by a decrease closer to baseline following administration of Tween 80. Notable anaphylaxis evaluations following administration of the challenge agent (Tween 80) were observed in both males and females. Low scoring was noted in all males postdose; however, higher scores was observed in females for a short period following administration of Tween 80.		
Safety Pharmacology							
2021-4052	Cardiovascular system	Beagle Dog	14M/group	0.5, 1.0, 1.5	Cardiovascular monitoring in conscious animals in the absence of Tween 80 showed a correlative increase in HR and arterial and ventricular blood pressures for ARS-1 treated groups. Although the left ventricular diastolic pressure of animals administered 1.5 mg of ARS-1 was only partially elevated within 2 minutes, an increase in left ventricular systolic pressure was observed. Mean arterial blood pressure values for all ARS-1 treated groups were higher than adrenaline IM treated sessions with no consistent difference observed between ARS-1 dose levels (0.5, 1.0, and 1.5 mg). dP/dt_{max} showed an increase immediately postdose in ARS-1 treated sessions without remarkable differences between dose levels. When compared to adrenaline IM,	[redacted] Canada	No

					ARS-1 results were comparable. Following Tween 80 administration, arterial blood pressure		

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
					decreases were notably higher in earlier challenge sessions likely resulting from desensitization. Histamine values correlated with hypotensive effect and appeared to be sequence dependent. No physiologically significant difference was observed for contractility and dP/dt_{max} between ARS-1 and Placebo following administration of Tween 80. Cardiovascular parameters in anesthetized animals showed a slight to moderate decrease followed by a rapid recovery in HR following the administration of 1.0 and 1.5 mg ARS-1 with minimal HR variations observed in animals administered 0.5 mg ARS-1 in the absence of Tween 80. A decrease in arterial blood pressure resulted at ARS-1 dose levels of 0.5 and 1.0 mg. Similar HR changes were observed from intramuscular adrenaline. Moderate to severe decreases in HR and arterial blood pressures were observed following Tween 80 administration. Changes in contractility parameters were present and corresponded to the expected effects following chronotropic alterations.		
1021-4072	Cardiovascular system	Beagle Dog	10M, 4F/group	1.0	Administration of ARS-1 had no effect on ECG parameters and body temperature but induced an immediate and transient increase in	[redacted] Canada	Yes

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
					heart rate and in systolic and mean arterial blood pressure. In males and females, heart rate was slightly to moderately increased and remained elevated for the duration of the monitoring period. As expected for adrenaline, diastolic arterial blood pressure decreased initially followed by a progressive recovery over the 2-hour period. Increases in contractility parameters were also noted and were expected effects of chronotropic changes. In males and females, co-administration of the challenge agent, Tween 80 with ARS-1 was associated with lower increase in heart rate changes compared to ARS-1 with saline. Given the induced anaphylaxis and significant histamine increase after induction, the SBP decreased initially at time of dosing ARS-1. As expected SBP recovered after dosing ARS-1 and were back to pre-induction levels within 30 to 60 minutes of dosing adrenaline. As noticed for ARS-1 with saline, changes in contractility when ARS-1 was co-administered with the challenge agent were considered normal given the chronotropic effects present in an anaphylactic shock model. Absorption of intranasal adrenaline following administration of ARS-1 (1.0 mg) was greater following		

Study Number	Study Type	Species	Number / Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
					anaphylaxis induction, particularly at earlier timepoints. Overall exposure (AUC_{0-45}) was also increased during anaphylaxis. Since animals experienced symptoms of anaphylaxis induction including significant hypotension, increased histamine levels, and facial edema, this confirms effective intranasal adrenaline delivery by ARS-1 formulation, even during the severe hypotension that occurs with anaphylaxis. Anaphylaxis also appeared to increase the rate of adrenaline absorption in some animals, which may be due to the facial (i.e., nasal) edema that is associated with the anaphylactic event.		
Pharmacokinetics							
Absorption							
WIL-285501	Pharmacokinetic Assessment	SD rat	12M/group	0.025	ARS-1 Formulation 3 (adrenaline with [redacted]% DDM) administered intranasally in rats exhibited the greatest absorption amongst the three formulations tested with a C_{max} of 12.0 ng/mL, T_{max} of 5 minutes, AUC_{last} of 222 min•ng/mL, and showed good bioavailability.	[redacted]	No
WIL-285503	Pharmacokinetic Assessment	SD rat	12M/group	0.025	The results from this study showed that ARS-1 Formulation 2 (adrenaline, water for injection, [redacted]mM acetate buffer (pH[redacted]), disodium EDTA, benzalkonium chloride, and	[redacted]	No

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
					[redacted]% DDM) administered intranasally in rats exhibited the highest relative bioavailability (80.2%) amongst the three formulations tested.		
2555-003	Pharmacokinetic Study of ^{14}C Adrenaline in 11 Different Formulations	SD rat	8M/group	0.44	^{14}C adrenaline was absorbed relatively rapidly following intranasal installation in all of the formulations. Maximal plasma concentrations between 46.3 and 90.9 ng-eq/mL following a nominal dose of 44 mg of adrenaline were observed between 15 and 180 minutes following dose administration. Qualitatively, examination of the plasma concentration versus time plots suggests that the formulations employed for delivery of adrenaline to ARS-1-WST and ARS-1R-D achieved the highest sustained plasma exposures most rapidly.	[redacted]	No

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
WIL-285502	Pharmacokinetic Assessment	Beagle dog	3M/group	0.1, 0.3	ARS-1 formulations containing adrenaline with [redacted]% and [redacted]% DDM administered intranasally in dogs exhibited the greatest absorption amongst the three formulations tested. Formulation with [redacted]% DDM gave a C_{max} of 0.554 ng/mL, T_{max} of 60.7 minutes, AUC_{last} of 23 min•ng/mL. Relative bioavailability was 26%. The interpretation and result of this study are confounded by the endogenous adrenaline fluctuations with dogs that can be extreme. However, the overall conclusion is that the addition of DDM increased absorption of adrenaline.	[redacted]	No

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
2021-4052	Cardiovascular system	Beagle Dog	14M/group	0.5, 1.0, 1.5	In conscious animals, C_{max} values were highest in animals administered ARS-1 (1.0 mg) + Tween 80 (3710 pg/mL), followed by administration of Placebo + Tween 80 (1860 pg/mL) with T_{max} values of 7.5 and 10 min, respectively. In the absence of the Challenge Agent, C_{max} observed following ARS-1 (1.5 mg) + Saline was 942 pg/mL, followed by 0.3 mg adrenaline IM (928 pg/mL), ARS-1 (1.0 mg) (728 pg/mL), ARS-1 (0.5 mg) (626 pg/mL), and 0.15 mg adrenaline IM (618 pg/mL). In the absence of Tween 80, T_{max} values ranged 7.5 to 30 min. In anesthetized animals, C_{max} values were highest in animals administered ARS-1 (1.0 mg) + Tween 80 (1840 pg/mL), followed by ARS-1 (1.5 mg) + Saline (1760 pg/mL), ARS-1 (0.5 mg) + Saline (900 pg/mL) and ARS-1 (1.0 mg) + Saline (644 pg/mL). T_{max} was noted between 5 and 20 min. Lower peak adrenaline levels were observed following intramuscular adrenaline administrations (517 pg/mL from adrenaline (0.3 mg) + Saline and 370 pg/mL from adrenaline (0.15 mg) + Saline, respectively). Peak exposure following Challenge Agent + Placebo was 473 pg/mL.	[redacted] Canada	No

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
1021-4072	Cardiovascular system	Beagle Dog	10M, 4F/group	1.0	Anaphylaxis resulted higher absorption relative to the normal state (C_{max} of 1930 pg/mL versus 998 pg/mL for baseline-adjusted concentrations). Absorption of intranasal adrenaline following administration of ARS-1 (1.0 mg) was greater following anaphylaxis induction, particularly at earlier timepoints. Overall exposure (AUC_{0-45}) was also increased during anaphylaxis. Since animals experienced symptoms of anaphylaxis induction including significant hypotension, increased histamine levels, and facial edema, this confirms effective intranasal adrenaline delivery by ARS-1 formulation, even during the severe hypotension that occurs with anaphylaxis. Anaphylaxis also appeared to increase the rate of adrenaline absorption in some animals, which may be due to the facial (i.e., nasal) edema that is associated with the anaphylactic event.	[redacted] Canada	Yes
Metabolism							
CYP0986-R23	Cytochrome P450 Reaction Phenotyping	Human recombinant supersomes	N/A	5 µM	Extremely rapid and extensive metabolism of adrenaline in all three isoforms tested, with no apparent effect by inhibitors.	[redacted]	No

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of ARS-1 (mg)	Primary Findings	Where Conducted	GLP
Single-Dose Toxicity							
2555-002	Dose range-finding and toxicokinetic study	SD rat	15M/15F/group	0, 0.2, 0.4, 0.8	Dose up to 0.8 mg was not associated with any mortality, nor meaningful clinical observations, changes in body weights or food consumption, ophthalmologic changes, changes in hematology or clinical chemistry parameters, macroscopic findings, or changes in organs weights. NOAEL = 0.8 mg	[redacted]	Yes
Local Tolerance							
2555-004	Ocular tolerability	NZW Rabbit	3M/3F	0, 1	ARS-1 (1 mg) was well tolerated based on indirect ophthalmoscopy, slit-lamp biomicroscopy and Modified Hackett-McDonald Scoring. There were no abnormal clinical observations or effects on body weights and no macroscopic lesions were observed at necropsy.	[redacted]	No

2.4.1.2　DDM の毒性試験

機能性添加剤としての使用を担保するため、DDM の毒性評価は、ICH M3 ガイドライン、CHMP や FDA の関連ガイドラインに従って実施した。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。

- 最長 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）

これらの試験に加えて、米国環境保護庁（Environmental Protection Agency、EPA）（Federal Register-2005）及び Spack ら（Spack-1998）の公開毒性データも要約した。さらに，Spack らが評価したバルビツール睡眠誘発作用及び利尿作用についても記載した。DDM を用いて実施した毒性試験の一覧を表 2.4-2 に示す。試験は全て OECD 加盟国（英国、フランス、スイス、米国及びカナダ）で実施した。

表 2.4-2　DDM の毒性試験の概要

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of DDM	Primary Findings	Where Conducted	GLP
Repeat-Dose Toxicity							
0437RA33.001	14 Day Rat Nasal Toxicology	[redacted] rat	[redacted]M/[redacted]F/group	0, 80, 200, 400 µg/dose QOD × 14d with 14d recovery	Nasal inflammation in males and females was noted at doses of 200 and 400 µg/dose. In some animals, focal areas of epithelial hyperplasia, degeneration and/or necrosis were present as a change secondary to the inflammation. All evidence of inflammation in the nasal cavity resolved during a 2-week recovery period. NOEL determined as 80 µg/dose for 7 intranasal administrations over a 2-week period.	[redacted]	Yes
504091	8 Day Dose Range Finding Intravenous Infusion	[redacted] rat	[redacted]M/[redacted]F/group	[redacted], [redacted], 10 mg/kg	No DDM related adverse effects.	[redacted] (Canada)	No
504092	[redacted] Day Dose Range Finding Intravenous Infusion	[redacted] dog	[redacted]M/[redacted]F/group	1, [redacted], [redacted], 10 mg/kg	No DDM related adverse effects on clinical signs, body weights, food consumption, blood chemistries, coagulation, or macroscopic changes. Hematology: Slight to moderate ↓ platelet count at 10 mg/kg (M and F).	[redacted] (Canada)	No

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of DDM	Primary Findings	Where Conducted	GLP
504393	12 Weeks Dose Range Finding Intravenous Infusion	[redacted] dog	[redacted]M/[redacted]F/group	10, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], 400 mg/kg	No DDM related adverse effects on body weights, food consumption, gross or macroscopic changes. Clinical signs: red/brown urine of 3/ 4 animals on Days 22/23 at 400 mg/kg Hematology: ↓ red blood cell mass at ≥ 200 mg/kg ↑ reticulocyte count at ≥ 100 mg/kg Clinical biochemistry: ↑ in total bilirubin at ≥ 200 mg/kg ↓ in haptoglobin at ≥ 50 mg/kg	[redacted] [redacted] (Canada)	No
Genotoxicity							
963114	Mutagenicity	[redacted]	N/A	up to [redacted] µg/plate	No genotoxic effects.	[redacted] (Canada)	Yes
963115	Chromosomal Aberration	[redacted]	N/A	up to [redacted] µg/mL	No cytotoxic or genotoxic effects.	[redacted] (Canada)	Yes
963116	*In vivo* Mammalian Micronucleus; [redacted]	[redacted]	[redacted]M/[redacted]F/group	[redacted], [redacted] mg/kg	No genotoxic effects.	[redacted] (Canada)	Yes
Carcinogenicity							
8322452	104-Week Carcinogenicity; Intranasal	[redacted] rat	[redacted]M/[redacted]F	0, 0.1 ([redacted]%), [redacted] ([redacted]%), [redacted] ([redacted]%), or 3.0 ([redacted]%) mg/animal/day	No adverse in-life findings were noted. No local or systemic neoplastic findings. No evidence of carcinogenicity.	[redacted] (United Kingdom)	Yes

Study Number	Study Type	Species	Number/ Gender	Dosage of DDM	Primary Findings	Where Conducted	GLP
Reproductive and Development Toxicity							
AA99567	Impairment of Fertility	[redacted]	[redacted]F/group	0, 30 mg/kg	No difference in percentage pre- and post-implantation loss or mean live litter sizes. No difference in mean fetal weight and fetal sex ratio. No external, visceral, or skeletal malformations. NOAEL ≥ 30 mg/kg/day	[redacted] (France)	Yes
Local Tolerance							
C78787	[redacted] Guinea Pig Local Tolerance	[redacted] Guinea pig	[redacted] M/group	[redacted], [redacted]%	No toxic signs or mortality. No local adverse skin effects.	[redacted] (Switzerland)	Yes
503595	D1, D8 Rabbit Local Tolerance	[redacted] rabbit	[redacted]M	15 mg/[redacted] mL*	Microscopically, minimal to marked subacute inflammation.	[redacted] (Canada)	Yes
35837	13-Week Dog Local Tolerance	[redacted] dog	[redacted] M/group	[redacted], [redacted], [redacted], 330 µg	The test item was well tolerated at all dose-levels tested and no microscopic findings were observed in the nasal cavities, esophagus, trachea, or lungs. NOEL was set at 330 µg/day, the highest dose tested.	[redacted] (France)	Yes

*：新薬承認情報提供時に置き換えた.

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

アドレナリンは臨床的に長期に使用されてきたことから、ARS-1 の臨床試験データに加えて、薬理データは、公表文献及び広範な過去の臨床成績から得ることが可能である。更に、イヌを用いた薬理試験では、Tween 80 誘発アナフィラキシーモデルを実施した。

2.4.2.1.1　文献レビュー–効力を裏付ける試験

アドレナリンは、虫刺され、食物、医薬品又は他の原因に起因する致命的なアレルギー反応に対する救急治療として使用されている。アドレナリンは交感神経作動薬に分類される。筋肉内又は皮下投与した場合には作用発現が早く、作用持続時間が短い。

In vitro の生理条件でヒツジにアドレナリンを投与すると、全身血管抵抗又は心拍数（HR）の軽微な変化と共に平均動脈血圧、心拍出量及び右心房圧の顕著な増加が示された（Myburgh - 2006）。

アドレナリンは α-及び β-アドレナリン受容体の両方に作用する。アナフィラキシー誘発時に血管が拡張し、血管透過性が亢進して血管内液量の損失及び低血圧を引き起こすが、α-アドレナリン受容体の刺激作用を介してアドレナリンはこれらを軽減する。アナフィラキシー誘発時に気管支痙攣、喘鳴及び呼吸困難が起こり得るが、これらは気管支平滑筋弛緩作用により軽減される。その気管支平滑筋弛緩作用は、アドレナリンの β-アドレナリン受容体への刺激作用を介して引き起こされる。アドレナリンはそう痒症、膨疹及び血管浮腫も軽減する。また、アドレナリンは胃、腸、子宮及び膀胱の平滑筋に対する弛緩作用を有するため、アナフィラキシーに伴う消化管及び泌尿生殖器症状を和らげるのにも有効である可能性がある。

アドレナリンは，強心配糖体、アドレナリン作動薬及びドパミン作動薬を除く強心薬の薬物療法グループに属する。アドレナリンの作用機序は α-及び β-アドレナリン受容体の刺激作用によるものであることはよく知られている。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）の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、最終的には広範囲にわたるヒスタミン及びその他のメディエータ（サイトカインなど）放出につながる。このヒスタミンの遊離により、全身性の血管拡張、HR の上昇及び血管透過性の亢進が起こり（Peavy-2008）、心血管虚脱に至る可能性がある。

アドレナリンは、非特異的なアドレナリン神経作動薬であり、重症アレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に選択される薬剤である。この治療の有効性は、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由来し（表 2.4-3）、ヒスタミンカスケードの病理学的反応を逆行させる。

表 2.4-3　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, Westfall-2011, Baluk-1994, Zimmerman-2013, Ring-2018

上気道浮腫、膨疹、気管支痙攣、血圧低下及びショックなどのアナフィラキシーのすべての徴候及び症状を予防又は治療するにあたり、薬理学的及び生理学的観点から複数の受容体に対する作用の組み合わせが最適である（Simons-2010、Simons-2011、Westfall-2011）。

［α_1-アドレナリン受容体］

α_1-アドレナリン受容体は細動脈、前毛細血管括約筋、静脈及び大動脈の平滑筋に分布し、受容体刺激により血管収縮を引き起こす。

［β_1-アドレナリン受容体］

β_1-アドレナリン受容体アゴニストは変力性作用及び変時性作用を有し、心収縮力及び HR を上昇させる（Simons-2011）。

［β_2-アドレナリン受容体］

β_2-アドレナリン受容体アゴニストの主な作用に気管支平滑筋の弛緩があり、これにより気管支内の気流を増加させる。β_2-アドレナリン受容体アゴニストは強力な気管支拡張作用を示すため、アナフィラキシー及び喘息などの疾患により気管支平滑筋が収縮した際に、その作用は顕著にあらわれる。後毛細管細静脈内皮細胞に分布する β_2-アドレナリン受容体は、後毛細管細静脈の内皮細胞剥離を防ぐことにより血漿滲出を抑制する（Baluk-1994、Barnes-1999）。また、β_2-アドレナリン受容体は、膜結合型アデニル酸シクラーゼの活性化及び cAMP の上昇を介して、肥満細胞及び好塩基球からのヒスタミン、トリプターゼ及びその他の炎症性化学伝達物質の遊離を阻害する作用を有する（Kaliner-1974、Barach-1984、Brown-2020）。

初期治療により発現する呼吸、腫れ及び発疹の症状は（Lindbeck-1995）、医師らの報告と一致している。患者又は介護者は、これらの症状を容易に観察することが可能で、アドレナリンの製品特性の概要（Summary of Product Characteristics、以下 SmPC）に従い、アドレナリンの投与後に観察された症状に基づいて、必要に応じて 5～15 分に再投与する。これら初期症状の改善は、上述した β_2-アドレナリン受容体の作用によるものであり、アドレナリンが β_2-アドレナリン受容体に高い親和性を有するため、初期にこれらの症状を発現する。

骨格筋の血管にも β_2-アドレナリン受容体は分布しており、アドレナリンの血漿中濃度が低いときに血管拡張作用を誘発する。血管拡張作用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。そのため、アドレナリン投与後で特に骨格筋に直接注射した場合には、初期に拡張期血圧（DBP）が低下することがある。しかし、アドレナリンの血漿中濃度が上昇すると、α_1-アドレナリン受容体がより優位になり α_1-アドレナリン受容体により引き起こされる血管収縮作用により β_2-アドレナリン受容体効果が相殺される（Westfall-2011）。

β_2-アドレナリン受容体刺激作用を示すことが、気管支拡張及び肥満細胞安定化作用が重要となるアナフィラキシー治療にアドレナリンが最適である理由であり、一方、β_2-アドレナリン受容体の刺激作用を示さないノルアドレナリンは、ショック時の血圧の補助薬としては適しているものの、その主作用は単に α_1-アドレナリン受容体刺激作用による血圧上昇であることを考慮すると、アナフィラキシー治療には適していない。

ARS-1 の主要な薬力学的活性に関連する臨床での有効性についての追加情報はモジュール 2、2.5 項に示す。

2.4.2.1.2　動物モデル-薬物動態評価を主目的とした試験

2.4.2.1.2.1　覚醒下及び麻酔下非ナイーブビーグル犬の左室圧（LVP）モニタリングによる心血管テレメトリー試験（試験番号 2021-4052、資料番号：4.2.1.1-1〔参考資料〕）

ARS-1 アドレナリン点鼻液の心血管への影響及び薬物動態を評価するため、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（試験番号 2021-4052）を実施した。投与セッション 1、2 及び 5 では、0.5、1.0 及び／又は 1.5 mg の ARS-1 を雄に投与した。投与セッション 3 及び 4 では、0.15 及び／又は 0.30 mg のアドレナリンを筋肉内投与した。投与セッション 6 及び 7 では、1.0 mg の ARS-1（セッション 6）及びプラセボの点鼻液（セッション 7）投与下で、Tween 80 によりアナフィラキシーを誘発させた。薬物動態の概要は 2.4.3.1 項に示す。

投与に関連した死亡例及び摂餌量に対する影響はみられなかった。ARS-1 と Tween 80 の併用投与では、一過性で散発的な全身発赤及び／又は膨張の一般症状が認められた。ARS-1 の有無に関わらず、Tween 80 の投与後に、これらの発症頻度及び重症度が高くなる傾向を示し、ビーグル犬への Tween 80 の投与による典型的なヒスタミン様反応と考えられた。有害ではないが、軽微な体重減少及び体重減少に関連する事象が覚醒下及び麻酔下のイヌで認められ、アナフィラキシー及び／又は麻酔に対するストレス反応と考えられた。

血漿中アドレナリン濃度の薬物動態解析では、ARS-1 及びアドレナリン筋肉内投与の両群で血漿中アドレナリン濃度の投与量依存的な増加がみられ、ARS-1 のすべての投与量でアドレナリン筋肉内投与と比較して最高血漿中アドレナリン濃度到達時間（T_{max}）が短縮されることが示された。覚醒下のイヌにおいて、C_{max} は ARS-1（1.0 mg）+ Tween 80 を投与したイヌが最も高く、次にプラセボ（水）+ Tween 80 が続き、T_{max} はそれぞれ 7.5 分及び 10 分であった。麻酔下のイヌでは、C_{max} は ARS-1（1.0 mg）+Tween 80 を投与したイヌで最も高く、次いで ARS-1（1.5 mg）+生理食塩水、ARS-1（0.5 mg）+生理食塩水、ARS-1（1.0 mg）+生理食塩水と続き、T_{max} は 5～30 分の範囲であった。アドレナリン筋肉内投与をしたときには、最高血漿中アドレナリン濃度の低下が観察された。

ARS-1 又はプラセボとの併用で Tween 80 を投与したすべての覚醒下及び麻酔下のイヌで、ヒスタミン濃度が上昇した。ARS-1 又はプラセボとの併用で Tween 80 を投与した覚醒下のイヌのヒスタミン濃度の平均最大値は、それぞれ 862 ng/mL 及び 271 ng/mL であった。ARS-1 又はプラセボとの併用で Tween 80 を投与した麻酔下の雄のヒスタミン濃度の平均最大値は、それぞれ 918 ng/mL 及び 295 ng/mL であった。覚醒下及び麻酔下の両方のイヌで、試験 25/26 日目（セッション 6）と比較して試験 32/33 日目（セッション 7）の血漿中ヒスタミン濃度が低値を示したが、これは、試験 25/26 日目に Tween 80 を再投与したことによる脱感作作用に起因する可能性がある。

Tween 80 を投与していない覚醒下のイヌの心血管モニタリングで、1.5 mg 投与群の左室拡張期圧を除く ARS-1 を投与した群で HR、動脈血圧及び心室血圧の相関した上昇が認められた。すべての ARS-1 投与群の平均動脈血圧値はアドレナリン筋肉内投与セッションと比較して高値となり、ARS-1 投与量（0.5、1.0、及び 1.5 mg）間に差はみられなかった。ARS-1 投与セッションでは投与直後に最大変化率（dP/dt_{max}）は上昇を示したが、投与量の差による顕著な違いは認められなかった。ARS-1 投与セッションの結果も，アドレナリン筋肉内投与セッションと同様であった。Tween 80 投与後の動脈血圧の低下作用は、先行する惹起セッションで顕著に大きくなり、これは脱感作によるものと考えられた。ヒスタミンの測定値は，血圧低下作用と相関関係を示し、順序依存性がみられた。

心血管への影響を調べた検討では、Tween 80 によるアナフィラキシー誘発後の ARS-1 投与とプラセボ投与による、血管収縮性及び dP/dt_{max} に有意な生理的差異は認められなかった。Tween 80 を投与していない麻酔下のイヌの心血管では、ARS-1 0.5 mg 投与後は、軽微な HR の変動を示し、1.0 及び 1.5 mg 投与後には、HR の軽微～中等度の減少が認められたが、この変化はすぐに回復した。0.5 mg 及び 1.0 mg の ARS-1 投与では、動脈血圧の低下が認められた。同様の HR の変化は、アドレナリン筋肉内投与でも観察された。Tween 80 の投与後には、HR 及び動脈血圧の中等度～重度の低下が観察された。収縮性パラメータにみられた変化は、変時作用で予期される変化に一致していた。

2.4.2.1.2.2　麻酔下の非ナイーブビーグル犬の左心圧（LVP）モニタリングによる心血管テレメトリー試験（試験番号 1021-4072、資料番号：4.2.1.1-2〔参考資料〕）

ARS-1 アドレナリン点鼻液の心血管への影響及び薬物動態を評価するため，無作為投与デザイン試験で麻酔下のビーグル犬を用いて GLP 試験（試験番号 1021-4072）を実施した。投与セッション 1 及び 2 では、それぞれアナフィラキシーを誘発する Tween 80（0.25%）の投与の有無の条件下で、1.0 mg の ARS-1 を雄雌のイヌに投与した。薬物動態の概要は 2.4.3.1 項に示す。

ARS-1 投与に関連する死亡例はなく、摂餌量、体重、体重増加量に影響はなかった。ARS-1 と Tween 80 の併用投与では、一過性で散発的な全身発赤及び／又は膨張の一般症状が認められた。ARS-1 と Tween 80 の併用投与後に、これらの発症頻度及び重症度は高まる傾向を示し、ビーグル犬における Tween 80 の投与による典型的なヒスタミン様反応と考えられた。

0.25%の Tween 80 及び 1.0 mg の ARS-1 を投与された雌 1 匹は、惹起物質である Tween 80 に誘発されたアナフィラキシーショックと思われる影響により、試験終了前の投与後 9 日目に安楽死させた。食道、消化管（胃、空腸、回腸、結腸及び直腸）、気道（肺及び気管）、投与部位及び一

部のリンパ節（鼠径部、縦隔、腸間膜及び膵臓）で注目すべき肉眼的所見が観察された。一般症状及び肉眼的所見に基づき、この動物の死因として最も可能性が高いのは、消化管及び肺の変化であった。しかし、病理組織学的検査を実施しなかったためこれらの肉眼的変化の意義は不明であった。

Tween 80 投与後に、すべてのイヌで各ベースライン値と比較して、ヒスタミン濃度の顕著な変化が観察された。すべての雌で、アナフィラキシー誘発後、ヒスタミン濃度の上昇はプラトーに達した後、ベースライン値に対してわずかに低下した。雄では、Tween 80 投与後にヒスタミン濃度は上昇した後、ベースライン値付近まで低下した。

惹起物質（Tween 80）の投与後に、顕著なアナフィラキシー症状が雌雄両方で観察された。Tween 80 投与後にすべて雄で低スコアが観察されたが、Tween 80 投与後の短期間に雌で高スコアが観察された。

ARS-1 投与により、ECG パラメータ及び体温に影響はみられなかったが、HR、収縮期血圧（SBP）及び平均動脈血圧の即時的かつ一過性の上昇が誘導された。雌雄共に、HR が軽微～中等度増加し、モニタリング期間中は増加を維持した。アドレナリンにより拡張期動脈血圧（DAP）は予想されるように初期に低下し、その後 2 時間かけて徐々に回復した。収縮性パラメータの上昇もみられ、これは，変時性の変化から予期される作用であった。雌雄のイヌにおける ARS-1 と惹起物質である Tween 80 との併用投与は、ARS-1 と生理食塩液との併用投与と比較して、HR の増加が少ないことと関連していた。誘発されたアナフィラキシー及び誘発後のヒスタミン濃度の顕著な上昇をうけて、ARS-1 投与時の初期は SBP が低下した。予期されるように、SBP は ARS-1 投与後に回復し、アドレナリン投与後 30～60 分以内に誘発前値に戻った。生理食塩液及び ARS-1 を併用投与した場合と同様に、惹起物質及び ARS-1 の併用投与時の収縮性の変化は、アナフィラキシーショックモデルに存在する変時作用を考慮すると正常反応と考えられた。

ベースラインで補正した結果から、ARS-1（1.0 mg）投与後の鼻腔内のアドレナリン吸収はアナフィラキシー誘発後に，特に先行する誘発時にわずかに大きくなった。アナフィラキシー誘発時は、全身曝露量（AUC_{0-45}）の上昇もみられた。イヌは、アナフィラキシー誘発により顕著な血圧低下、ヒスタミン濃度の上昇及び顔面浮腫の症状を発現することから、アナフィラキシーで重度の血圧低下が誘発された状態においても，ARS-1 製剤によりアドレナリンが経鼻で吸収されることが裏付けられた。一部のイヌではアナフィラキシーによるアドレナリンの吸収率増加がみられたが、アナフィラキシーに関連した顔面（すなわち、鼻）の浮腫に起因する可能性が考えられた。

2.4.2.2　副次的薬理試験

同じ作用機序を通じて、アドレナリンが、そう痒症、膨疹及び血管浮腫を緩和すること（Lieberman-2015、Sarkar-2015）、並びに胃、腸、子宮及び膀胱の平滑筋弛緩作用により、アナフィラキシーに関連する消化器及び泌尿生殖器の症状緩和に有効である可能性（Sarkar-2015）が文献で示されている。

更に、アドレナリンの用途は、心室細動、無脈性心室頻拍、心拍停止、無脈性電気活動、クループ、標準治療に反応しない重度の喘息増悪などが挙げられ、これらに限定されない。手術室では局所麻酔薬を局所に留める目的でアドレナリンが使用される（Dalal-2020）。

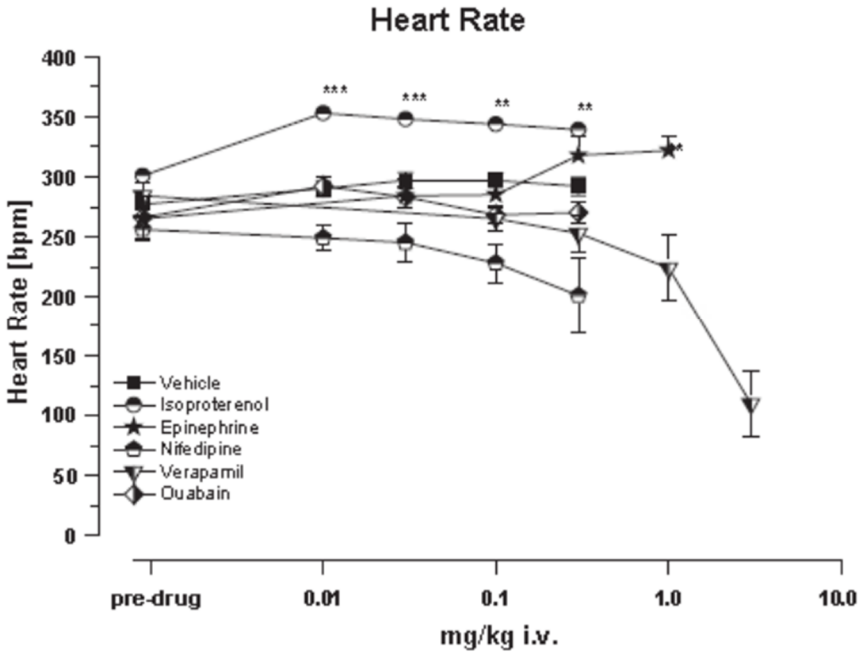
2.4.2.3　安全性薬理試験

アドレナリンは臨床的に長期に使用されてきたことから、安全性薬理試験のデータは、ARS-1で得られた臨床試験データに加え、公表文献及び過去の臨床成績から得ることが可能である。したがって、正式な安全性薬理試験は ARS-1 で実施しなかった。しかし、覚醒下又は麻酔下でアナフィラキシー症状を発症及び非発症のイヌを用いた薬物動態評価を主目的とした非臨床試験の中で、心血管テレメトリー試験を実施した。試験及びその結果の概要は前述の 2.4.2.1.2.1 項及び 2.4.2.1.2.2 項に示した。

公表文献情報に基づき、アドレナリンの安全性薬理作用はすでに確立されている。アドレナリンの SmPC には、ジギタリス、水銀系利尿薬又はキニジンなどの、不整脈に対して心臓を感作する可能性のある薬を服用している患者への注意が示されている。

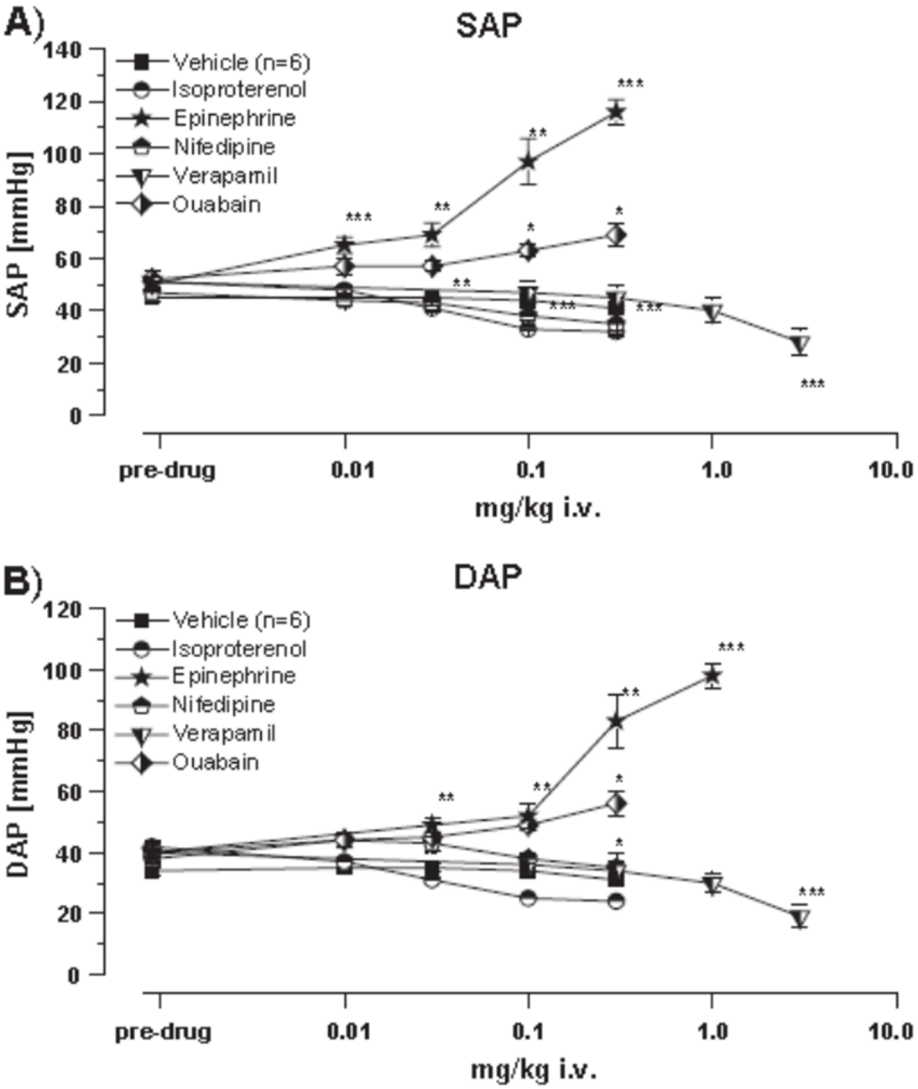
アドレナリンが不整脈を誘導する（β-作動薬であるため）ことはよく知られている。安全性薬理 GLP 試験のためのモルモットモデルの検証試験の一部として、Hauser らは、その他の対照物質と共にアドレナリン投与後の心血管機能を評価した（Hauser-2005）。雄性モルモット（54 匹）に麻酔をかけ、収縮期動脈血圧（SAP）、DAP、HR、LVP、dp/dt_{max} 及び心電図（RR、QT、QTc 間隔）を連続的に記録した。アドレナリンにより予想通りすべての心血管パラメータは増加した。

アドレナリンは 0.1～1.0 mg/kg の範囲で、すべての心血管パラメータに対して用量依存的及び強力な増加作用を誘導した（図 2.4-2、図 2.4-3 及び図 2.4-4）。平均 QT 間隔及び QTc 間隔はアドレナリン注入による影響を受けず、観察された変化は 10%未満であった（データ示さず）。



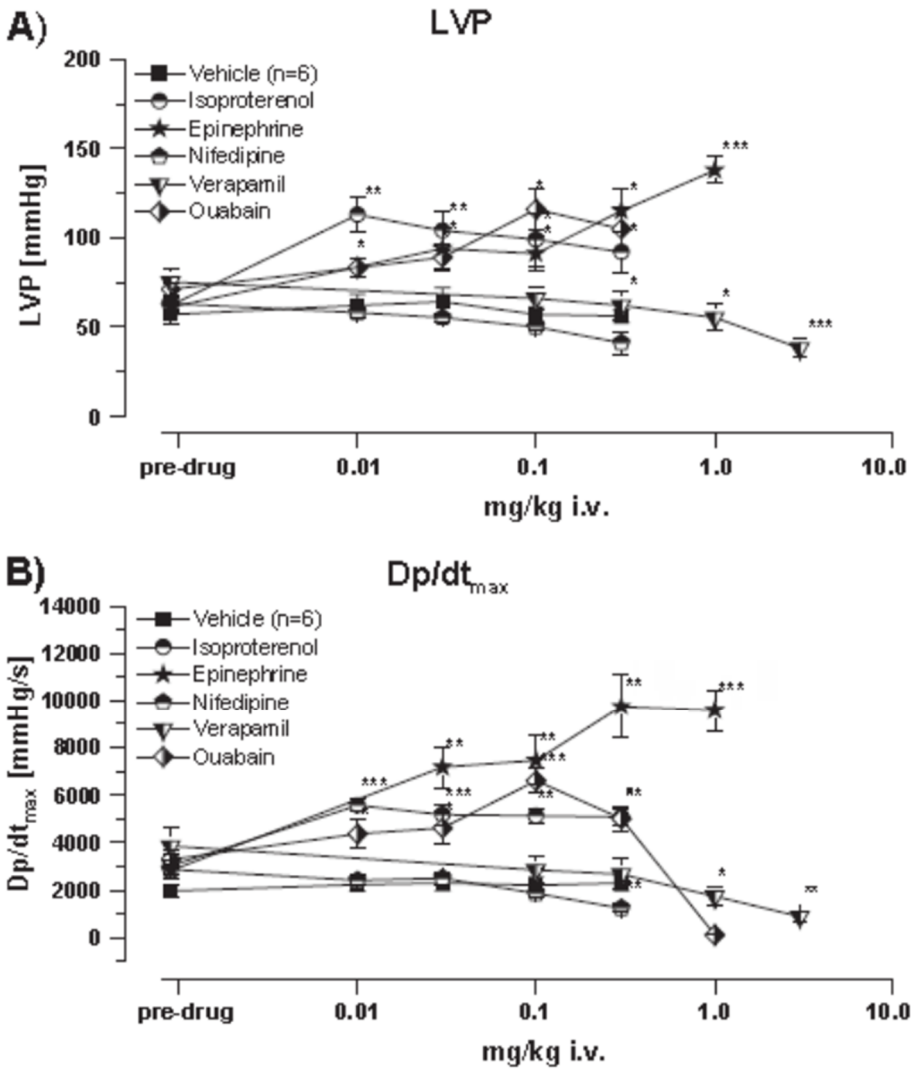
Each curve represents the mean ± SEM. ***: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001 versus pre-drug values
Source: Hauser-2005

図 2.4-2　麻酔下のモルモットの心拍数（HR）に対する対照物質の静脈内投与の影響



Each curve represents the mean ± SEM. ***: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001 versus pre-drug values.
Source: Hauser-2005

図 2.4-3　麻酔下のモルモットの（A）収縮期動脈血圧（SAP）及び（B）拡張期動脈血圧（DAP）に対する、異なる用量の対照物質を静脈内投与した時の影響



Each curve represents the mean ± SEM. ***: P <0.05, **: P <0.01, ***: P <0.001 versus pre-drug values.
Source: Hauser-2005

図 2.4-4　麻酔下のモルモットの（A）左心室圧（LVP）及び（B）最大変化率（Dp/dt_{max}）に対する、異なる用量の対照物質を静脈内投与した時の影響

ノルアドレナリン及びバゾプレッシンと比較して、アドレナリンは、心係数、駆出率及び pH を顕著に減少させ、全身の血管抵抗及び血清中クレアチニンを増加させた（Minneci 2004）。

アドレナリンは、ヒツジを用いた敗血症ショックモデルで、代謝効果と共に、腸間膜、冠状動脈及び腎臓のコンダクタンスの減少にも関連することが示されている（Di Giantomasso-2005）。

更に、イヌを用いたアナフィラキシーモデル（ブタクサ感作モデル）でアドレナリンを急速静脈投与したとき、平均肺動脈楔入圧（血流量の指標）が上昇し、末梢抵抗がない又は低いことが示唆された（Mink-1998、Bautista-2002、Mink-2004）。本件は、経鼻投与のアドレナリンでは、急速静脈内投与時に，アドレナリンの 15%しか骨格筋に移行しないことと同じ事象である可能性がある。イヌを用いた同アナフィラキシーモデルでは、アドレナリンの筋肉内注射により肺動脈楔入圧が低下した（Bautista-2002、Mink-2004）。このことは、アドレナリン筋肉内注射が骨格

筋の血管拡張を誘発し、末梢血管抵抗が低下することにより静脈還流量が減少し、結果としてDBP が低下することを示唆している。

心血管虚脱はアナフィラキシーで最もよく見られる血管拡張及び末梢血液貯留に関連する致命的な症状であり、静脈還流及び心拍出量を低下させる（Brown-2006、Smith-1980、Schummer-2004、Ring-2018）。骨格筋における β_2-アドレナリン受容体の刺激作用は血管拡張を誘発し、一方で α_1-アドレナリン受容体の刺激作用は末梢の SBP を上昇させて全身性血圧低下を回復させる。このような血液の再分配は闘争又は逃走状況下では重要であるが、アナフィラキシーではSBP を上昇させ、末梢血管が拡張して血圧低下を誘発し得るため、良好な結果にいたらない可能性がある。すなわち、重症アレルギー反応及びアナフィラキシー発症下では、骨格筋曝露に至るアドレナリンの全身曝露では、経鼻投与した場合よりも、DBP の低下によって低値の SBP を増加させ、結果として血圧低下を維持する機能を低下させる。

要約すると、アドレナリンは骨格筋での β_2 受容体刺激作用による血管拡張作用で DBP を低下させるが、その低下の程度は投与経路に依存することが明らかとなった。骨格筋への局所注射は，局所的により大きな血管拡張作用を誘発することにより DBP が低下し、間接的に SBP も低下する。経鼻投与のアドレナリンは、最初に全身循環に入り、骨格筋への影響を軽減するという点で、静脈内投与により近い特性を有する。その結果、DBP への影響が低下し、急速静脈内投与に関連する安全性問題（例えば、過剰投与）を避けることが可能となる。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

アドレナリンは臨床的に長期に使用されてきたことから、薬力学的薬物相互作用試験のデータは、公表文献及び過去の臨床成績並びに ARS-1 で得られた臨床試験データから裏付けられている。そのため、ARS-1 の薬力学的薬物相互作用試験を実施しなかった。CHMP の Guideline on Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications（CPMP/SWP/799/95）に従っていること、及び新たな試験によりアドレナリンの薬理学的プロファイルに関する科学的知見が追加される可能性が低いことから、薬力学的薬物相互作用試験のデータの追加は必要ないと判断した。

公表文献によると、三環系抗うつ薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAO 阻害薬）、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）、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、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）、レボドパ及びアルコールによって、アドレナリンの効果が増強される可能性があることが知られている（Dalal-2020、Simons-1998）。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

DDM 含有又は非含有による異なる 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）の薬物動態プロファイルを 4 試験で評価した。さらに、イヌにおけるアナフィラキシー症状の有無による薬物動態評価を実施した。

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）製剤を少なくとも 2 日間の休薬間隔を設けて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ために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 WIL-285501）。さらに、市販のアドレナリン注射剤を使用した単回静脈内投与群との相対的バイオアベイラビリティを評価した。ラットに鼻腔内投与した[redacted]% DDM 含有 ARS-1 は検討した 3 製剤中最大の吸収を示し、C_{max} 12.0 ng/mL、T_{max} 5 分、及び AUC_{last} 222 min•ng/mL であった。また、良好なバイオアベイラビリティを示した。ただし、吸収が最も高かった[redacted]% DDM 含有 ARS-1 製剤での結果は、その前に投与された[redacted]% DDM 含有 ARS-1 製剤に DDM が含まれていた影響により、当初把握していなかった持ち越し効果（CTD 2.5.5.1.1）が生じ吸収が過大評価された可能性がある。

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）を少なくとも 2 日間の休薬間隔を設けて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ために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 WIL-285503）。さらに、相対的バイオアベイラビリティを市販のアドレナリン注射剤を単回筋肉内投与した群をコントロールにおいて評価した。本試験結果は、最も良好な[redacted]% DDM 含有 ARS-1 製剤は筋肉内投与されたアドレナリン注射と比較して相対的バイオアベイラビリティが 80.2%であることを示した。この[redacted]% DDM 含有 ARS-1 製剤での結果は、その前に投与された製剤（ARS-1 製剤 1）に DDM が含まれていなかったため、持ち越し効果の影響を受けていないが、ARS-1 非水性製剤での結果は、その前に投与された水性 ARS-1 製剤に[redacted]% DDM が含まれていたため、当初把握していなかった持ち越し効果が生じ吸収が過大評価された可能性がある。

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ために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 2555-003）。名目投与量のアドレナリン 44 mg を投与したときの最高血漿中濃度 46.3～90.9 ng /mL は、投与後 15～180 分の間に観察された。

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）製剤を少なくとも 2 日間の休薬間隔を設けて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ために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 WIL-285502）。さらに、相対的バイオアベイラビリティを ARS-1 の単回静脈内投与群から評価した。本試験結果は、ARS-1 製剤 3 及び 4（[redacted]%及び[redacted]% DDM 含有アドレナリン）をイヌに鼻腔内投与したときに検討した 3 製剤のうちで最も高い吸収を示した。製剤 4 は、C_{max} 0.554 ng/mL、T_{max} 60.7 分、及び AUC_{last} 23 min•ng/mL であった。相対的バイオアベイラビリティは 26%であった。ARS-1 製剤 3 での結果は、その前に投与された製剤（ARS-1 製剤 2）に DDM が含まれていなかったため、持ち越し効果の影響を受けていないが、ARS-1 製剤 4 は、その前に投与された ARS-1 製剤 3 に DDM

([redacted]%）が含まれていたため、当初把握していなかった持ち越し効果により吸収が過大評価された可能性がある。持ち越し効果の可能性に加え、イヌの内因性アドレナリンが大きく変動する可能性があるため、本試験の結果及び解釈が複雑になっている。しかしながら、全般的にDDMを添加したことによりアドレナリンの吸収が増大することが示された。

2.4.2.1.2.1 項に記載したように、ビーグル犬にアナフィラキシー症状の有無にかかわらずARS-1 製剤を投与したときの薬物動態を評価するために、GLP 非適用薬物動態試験を実施した。覚醒動物において、C_{max} が最も高いのは ARS-1 1.0 mg+ Tween 80 投与群（3710 pg/mL）であり、次いでプラセボ+ Tween 80 投与群（1860 pg/mL）であった。Tween 80 が無い場合、アドレナリン濃度が最も高いのは ARS-1 1.5 mg+生理食塩水投与群（942 pg/mL）であり、次いでアドレナリン 0.3 mg 筋肉内投与群（928 pg/mL）、ARS-1 1.0 mg+生理食塩水投与群（728 pg/ml）、ARS-1 0.5 mg 投与群（626 pg/mL）、アドレナリン 0.15 mg 筋肉内投与群（618 pg/mL）であった。麻酔下動物においては、ARS-1 を投与したときにアドレナリンの最高血漿中濃度が観察された。最も高い濃度が観察されたのは ARS-1 1.0 mg+ Tween 80 投与群（1840 pg/mL）で、次いで ARS-1 1.5 mg+生理食塩水投与群（1760 pg/mL）、ARS-1 0.5 mg+生理食塩水投与群（900 pg/mL）、ARS-1 1.0 mg+生理食塩水投与群（644 pg/mL）であった。アドレナリン筋肉内投与群のアドレナリン濃度のピークは低値であった（アドレナリン 0.3 mg+生理食塩水投与群で 517 pg/mL、アドレナリン 0.15 mg+生理食塩水投与群で 370 pg/mL）。Tween 80+プラセボ投与群の最高濃度は 473 pg/mL であった。

全般的に、ARS-1 及びアドレナリン筋肉内投与の両群で血漿中アドレナリン濃度の投与量依存的増加がみられ、ARS-1 のすべての投与量でアドレナリン筋肉内投与と比較してアドレナリンの最高血漿中濃度到達時間が速やかであった。アナフィラキシー誘発後に投与量依存的なアドレナリンの増加が観察されたことは重要であり、アナフィラキシーに起因する重篤な血圧低下時にも ARS-1 によってアドレナリンが送達可能であることが確認された。麻酔下動物及び覚醒動物の両方において、アナフィラキシー誘発動物の方がアナフィラキシー非誘発動物よりアドレナリンの吸収が増大した。全般的に麻酔下動物よりも覚醒動物の方がアドレナリン濃度は高く、よりばらつきが大きかった。これは、覚醒動物の内因性アドレナリン濃度が高値であることに関連している可能性がある。この変動を最小限にするため、麻酔下動物で GLP 適用薬物動態試験を実施した。

2.4.2.1.2.2 項に示すように、アナフィラキシー症状を発症または未発症のビーグル犬に ARS-1 製剤を投与したときの薬物動態を評価するために GLP 非適用薬物動態試験を実施した。アナフィラキシー誘発群及び未発症（0.9%生理食塩水）群におけるアナフィラキシー誘発前 1 時間のアドレナリン濃度のベースライン値は 2 群間で類似していた（56.4 pg/mL vs 56.2 pg/mL）。アナフィラキシー誘発後、アドレナリン濃度は顕著に上昇したがこの上昇はアナフィラキシーによるストレスに起因すると考えられる。アナフィラキシー誘発群は 0.9%生理食塩水群と比較して吸収が明らかに高くなり（ベースライン補正濃度の C_{max}：1930 pg/mL vs 998 pg/mL）、全体的な曝露量も増加した（$AUC_{0\text{-}45}$：51800 min•pg/mL vs 25300 min•pg/mL）。アナフィラキシー誘発後の初期の時点でより顕著であり、アナフィラキシーによるアドレナリンの吸収率の上昇が示唆された。

ベースライン補正濃度では、ARS-1 の鼻腔内投与によるアドレナリンの吸収は、アナフィラキシー誘発後の初期の時点で最も顕著であった。総曝露量（AUC_{0-45}）もアナフィラキシー誘発時に増加した。アナフィラキシー誘発時に、動物には顕著な血圧低下、ヒスタミン濃度上昇及び顔面浮腫などの典型的なアナフィラキシー症状が観察された。これらの結果より、アナフィラキシーに起因する重篤な血圧低下時でも、ARS-1 製剤の鼻腔内投与によりアドレナリン送達が確認された。一部の動物ではアナフィラキシーによりアドレナリン吸収率の上昇がみられたが、これはアナフィラキシー症状に関連する顔面浮腫が原因と考えられた。

2.4.3.2　分布

アドレナリンは生体内に広く分布する内因性ホルモンである（Dietz-1990）。アドレナリンの臨床研究の歴史を考えると、この新医薬品製造販売承認申請のための分布データはこれまでの臨床使用経験から得られている。したがって、追加試験によりアドレナリンの分布の新規知見を得る可能性が低いと判断した。

2.4.3.3　代謝

アドレナリンは内因性ホルモンであり、その代謝については十分に解明されている。文献に加えて、シトクロム P450 試験を実施した。

カテコールアミン生合成経路を以下に示す（Daubner-2011）：

- チロシン→ドーパ（チロシンヒドロキシラーゼ）
  - これは合成の律速過程である
  - α-メチルチロシンはこの過程の偽の基質でありチロシンヒドロキシラーゼを阻害する。
- ドーパ→ドパミン（DOPA デカルボキシラーゼ）
- ドパミン→ノルアドレナリン（ドパミンベータ-ヒドロキシラーゼ）
- ノルアドレナリン→アドレナリン（フェニルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ、PNMT）
  - メチル基は S-アデノシル-メチオニン（SAM）から供給される。

カテコールアミン生合成経路を図 2.4-5 に示す。

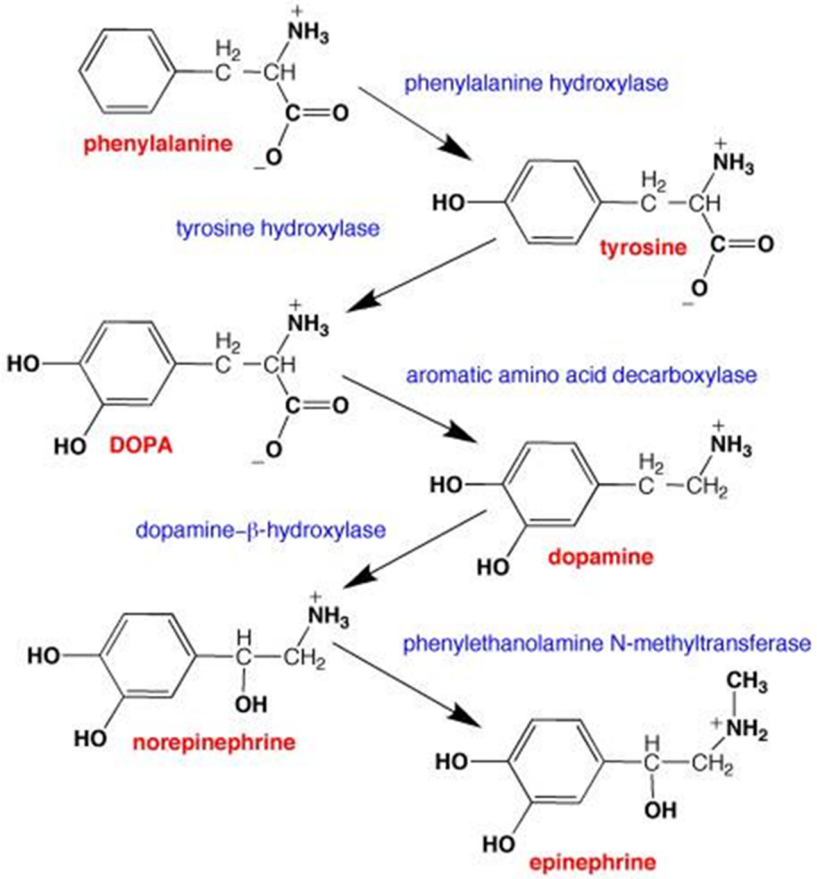


図 2.4-5　カテコールアミン生合成経路

カテコールアミンの分解経路を以下に示す：

- 取り込みI：シナプス前ニューロンへのノルアドレナリンの再取り込み
  - モノアミンオキシダーゼ（MAO）：シナプス前ニューロンのノルアドレナリンを分解する。ノルアドレナリンが機能する前にシナプス前ニューロンに再取り込みされる必要がある。
- 取り込みII：ノルアドレナリンを非神経細胞（グリア細胞及び平滑筋細胞）に再取り込み
  - カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）：グリア細胞及びその他の非神経細胞のノルアドレナリンを分解する。
  - それに続き、COMTによるメチル化代謝物がグリア細胞から拡散してニューロンに取り込まれ、さらにMAOで分解される。

したがって、いずれの場合にもMAOが必要である。

アドレナリンの代謝については十分に解明されていることに加え、*in vitro* 代謝試験（試験番号CYP0986-R23）においてアドレナリンはシトクロムP450アイソフォームCYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4の存在下で迅速に分解を受けたものの、阻害剤による明確な影響はみられなかった。アドレナリンは酸素及び温度に敏感であることがよく知られており、これは、アドレナリンの分解がCYP酵素によるものではなく、実験系によるものである可能性が高いことを示している。3種類の酵素アイソフォームを単独及びCYP酵素アイソフォームの選択的阻害剤の存在下で検討したときいずれの時点の試料においてもノルアドレナリンの産生は観察されなかった（理論的にはCYP3A4から生成可能）。

アドレナリンの代謝についてはモジュール2、2.5項に詳説する。

2.4.3.4　排泄

アドレナリンの代謝でみられるように、アドレナリンの多くは代謝物として尿中排泄される。主に肝臓及び交感神経終末で代謝を受け、少量の未変化体と共に尿中に排泄される（Dalal-2020）。

2.4.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

アドレナリンの臨床研究の歴史を考慮すると、この新医薬品製造販売承認申請のための薬物動態学的薬物相互作用はこれまでの臨床使用経験から得られている。したがって、追加試験によってアドレナリンの薬物動態学的薬物相互作用の新規知見を得る可能性は低いと判断した。

2.4.3.6　その他の薬物動態試験

1）添加剤

ラットにおいて、放射性同位体標識^{14}C-DDMを単回鼻腔内投与したときの排泄物、肝臓、腎臓及び血漿における代謝プロファイル、並びに組織分布を決定するためにGLP適用薬物動態試験を実施した（試験番号[redacted]30542.001）。薬物動態プロファイルは、全血、血漿、腎臓及び肝臓の最高総放射能濃度がそれぞれ投与後[redacted]分、[redacted]時間、[redacted]時間及び[redacted]時間にみられ、それぞれ

[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g であった。全血、血漿及び肝臓中総放射能の見かけの最終相半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間であった。腎臓中総放射能の $t_{1/2}$ の推定値は算出できなかった。[redacted]中総放射能の曝露量（AUC_{0-24}）は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]で観察されたものよりもかなり大きく、[redacted]への総放射能の取り込みが大きいことが示された。

全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の結果から、鼻腔内投与後[redacted]分～[redacted]時間までの間に最も高い放射能濃度が鼻粘膜で観察された。鼻腔内投与であるにもかかわらず胃及び腸内容物に顕著な放射能濃度がみられたことから、投与量の[redacted]が示唆された。組織／全血比が[redacted]の大部分の組織では放射能の分布及び取り込みが低かった。後半の時点の組織／全血比の[redacted]は、[redacted]である可能性を示している。生体内変換及び消失に関係する組織（肝臓及び腎臓）は、最高放射能濃度がより高値である傾向を示した。組織からの放射能の消失は全般的に[redacted]であり、投与後[redacted]時間の組織中濃度は定量限界以下であった。

最大 20 種類の代謝物が検出されたが、そのうちの[redacted]は総ピーク面積の[redacted]であった。代謝物プロファイリングにより、DDM は主要代謝物の 1 つとして同定されたラウリン酸を含む様々な代謝物に迅速に代謝されることが示された。DDM の分解が糖と C12 アルキル鎖の間で生じてラウリン酸が産生されることが示唆された。アルキル側鎖がさらに代謝されることで[redacted]試料成分中にみられる複数の未確認代謝物が産生された可能性がある。[redacted]を特定することはできなかった。

^{14}C-DDM を鼻腔内投与したときの総放射能の排泄には、主に腎臓が寄与していた。

2.4.4　毒性試験

アドレナリンは天然の内因性物質であり、身体運動や恐怖から生じる正常な生理的範囲内でヒトに投与されている。成人の安静時における内因性アドレナリンの血漿中濃度は通常 30 pg/mL 未満であるが、運動中の血漿中濃度は 653 pg/mL に達し、ストレス時には 10000 pg/mL 以上に著しく増加する可能性がある（Stratton-1982、Wortsman-2002）。

筋肉内投与のような自己注射の場合、アナフィラキシー治療時のアドレナリンの急性曝露量（0.3 mg 筋肉内投与での C_{max} 最大値は約 600 pg/mL）は、生理的な内因性アドレナリンの濃度と比べて十分にその範囲内である。ARS-1 の鼻腔内投与後に予想される曝露量は 300～600 pg/mL であり、十分に生理的な内因性曝露濃度の範囲内である。正常なヒトの生理的濃度の範囲内で投与されるため、ヒトで毒性リスクは想定されない。

上述のようにアドレナリンは生理的濃度の範囲内で急性投与される内因性物質であり、毒性評価のため通常実施される一連の毒性試験は必要ないと考えられる。アドレナリンの薬理学的分類や臨床使用経験から知られた、あるいはその疑いがある安全性上の懸念はないため、アドレナリンの急性毒性及び反復投与毒性試験を実施する必要はないと判断した。特にアドレナリン製剤については、申請を予定する本剤の適応症と同等の用量で広く臨床使用されており豊富な情報が得られている。このため、公表文献に詳述されている薬理試験や毒性試験の成績から、活性成分の安全性が許容可能なレベルであると判断できる。

CHMP の Non-clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products (EMA/CHMP/SWP/2145/2000) ガイドラインに準拠して局所刺激性試験を実施した。すなわち ARS-1 を経鼻投与したときの刺激性を評価する試験、並びに誤って眼に投与したときの刺激性を評価する単回投与試験を実施した。ARS-1 を用いて実施した毒性試験及び公表文献の毒性情報について簡略に考察する。信頼性のあるラットの鼻腔内投与モデルを用いて、適切な投与量及び投与経路で ARS-1 の単回鼻腔内投与局所刺激性試験を実施した。ヒトでの投与頻度を考慮して単回投与試験が適切と判断した。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

モデル動物のラットに 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実施した（試験番号 2555-002）。主試験では Sprague Dawley（SD）ラットの 1 群あたり雌雄各 15 匹の 5 群を設定した。さらに、1 群あたり雌雄各 3～6 匹の 5 群を TK 動物として設定した。使用した ARS-1 製剤は EU の医薬品販売承認申請（marketing authorization application: MAA）に含まれるヒトの PK 試験で検討した製剤の一部であり、DDM を含有している。ARS-1 を最高 0.8 mg の用量で単回鼻腔内投与したとき、動物の生死、一般状態、体重及び摂餌量、眼科学的検査、血液学的又は臨床生化学的パラメータ、肉眼的所見及び器官重量に被験物質に関連した変化は認められなかった。鼻腔で認められた病理組織学的変化は被験物質による軽度の刺激性を示しており、15 日目には完全に回復して明らかな後遺症は認められなかった。本試験の結果に基づき、ラットにおける無毒性量（NOAEL）は 0.8 mg と判断した。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

アドレナリンは天然の内因性物質であり、身体運動や恐怖時に生じる正常な生理的範囲内でヒトに投与されている。正常な生理的濃度の範囲内で投与されるため、ヒトで毒性リスクは予想されない。アドレナリンは長い間臨床で使用されているため、公表文献、臨床使用成績及び ARS-1 の臨床試験データから反復投与毒性に関する情報を得ることができる。文献情報の要約を以下に示す。

米国国立衛生研究所（National Institutes of Health、以下 NIH）の National Toxicology Program（NTP）により、雌雄の F344/N ラット及び $B6C3F_1$ マウスにアドレナリンを含むエアロゾルを 14 日間、13 週間及び 15 ヵ月間曝露するアドレナリンの毒性試験を実施した（Dietz-1990）。対照群の動物には、14 日間及び 13 週間投与試験では希釈した塩酸（pH 2.8）のエアロゾルを曝露し、15 ヵ月間投与試験では水のエアロゾルを曝露した。

14 日間投与試験: ラット及びマウスにアドレナリンを 0 又は 12.5～200 mg/m^3 の濃度で曝露した。ラットでは 12.5 mg/m^3 以上の濃度に曝露した雄及び 25 mg/m^3 以上の濃度に曝露した雌で死亡がみられた。マウスでは 50 mg/m^3 以上の濃度で死亡がみられた。被験物質に関連した一般状態の変化として、アドレナリンを曝露したラット及びマウスの全群で呼吸数の増加がみられた。高濃度（100 及び 200 mg/m^3）では、ラットで過度の流涙及び呼吸困難、マウスで過剰な視覚及び聴覚反射が観察された。

13 週間投与試験: ラット及びマウスにアドレナリンを 0 又は 2.5～40 mg/m^3 の濃度で曝露した。ラット及びマウスで濃度に関連した死亡はみられなかった。被験物質に曝露したラット及びマウス、並びに塩酸エアロゾルに曝露した対照群の動物の最終平均体重は概ね類似していた。40 mg/m^3 の濃度で曝露したラット及びマウスで呼吸数が増加した。40 mg/m^3 の濃度で曝露したラット及びマウスの心臓及び副腎重量、並びにマウスの肝臓重量は塩酸エアロゾルを曝露した対照群よりも高値であった。40 mg/m^3 の濃度で曝露したラット及びマウスの鼻粘膜の呼吸上皮に扁平上皮化生がみられた。20 及び 40 mg/m^3 の濃度で曝露したラットでは喉頭筋の変性病変がみられた。10、20 及び 40 mg/m^3 の濃度で曝露したマウスでは腺胃の炎症がみられ、40 mg/m^3 の濃度で曝露した雌マウスの 10 例中 7 例では子宮の萎縮がみられた。

15 ヵ月間投与試験: アドレナリンをラットに 0、1.5 及び 5 mg/m^3、マウスに 0、1.5 及び 3 mg/m^3 の濃度で週 5 日、15 ヵ月間曝露した。血液学的検査において被験物質に関連した変化はみられなかった。3 mg/m^3 の濃度で曝露したマウス及び 5 mg/m^3 の濃度で曝露したラットの肝臓の絶対重量、3 mg/m^3 の濃度で曝露したマウスの肝臓の相対重量、並びに 3 mg/m^3 の濃度で曝露した雄マウスの腎臓の体重比重量は、対照群と比較して有意に低かった。ラット及びマウスでは、被験物質に関連した病変はみられなかった。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

NIH の National Toxicology Program により、ネズミチフス菌及びチャイニーズハムスター卵巣（chinese hamster ovary、以下 CHO）細胞を用いたアドレナリンの遺伝毒性試験を実施した（Dietz-1990）。ネズミチフス菌を用いたアドレナリンの遺伝子変異試験では、代謝活性化系（S9）存在下の TA100 菌株では陰性であり、S9 の非存在下では疑陽性の結果が得られた。TA98、TA1535 及び TA1537 菌株では、S9 の有無に関わらず変異原性は観察されなかった。CHO

細胞を用いた試験で観察された姉妹染色分体交換の誘導に対する反応は、S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下でそれぞれ陰性及び疑陽性と判断された。アドレナリンは、S9 の有無に関わらず CHO 細胞で染色体異常を誘発しなかった。CHMP の Guideline on Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications (CPMP/SWP/799/95)に従い、公表文献を用いた変異原性及び／又は染色体損傷の適切な評価が可能であることから、追加の遺伝毒性試験を実施する必要はないと判断した。

2.4.4.4　がん原性試験

NIH の National Toxicology Program により、F344/N ラット及び B6C3F$_1$ マウスにアドレナリンを含むエアロゾルを曝露するがん原性試験を実施した（Dietz-1990）。対照群には水のエアロゾルを曝露した。雌雄ラット各 60 匹に 0、1.5 及び 5 mg/m^3 のアドレナリンを週 5 日、103 週間曝露し、雌雄マウス各 60 匹に 0、1.5 及び 3 mg/m^3 のアドレナリンを週 5 日、104 週間曝露する 2 年間の試験を実施した。これらの曝露濃度は、通常の 2 年間がん原性試験に使用する最大耐量（MTD）とその半量に相当する用量から逸脱している。このため、投与量はヒトの最高治療用量（体重及び体表面積で補正）を超えていたが、MTD の半量未満であった。これらの試験では、被験物質への曝露と関連する腫瘍はみられなかった。「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン（ICH S1B(R1)、2023 年 3 月 10 日）に従い、発がん性の疑いがないことを考慮すると追加のがん原性試験を実施する必要はないと判断した。」

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

NIH の National Toxicology Program により、アドレナリンの生殖発生毒性について文献調査を実施した（Dietz-1990）。ラットの妊娠 15～21 日に 25～100 µg のアドレナリンを腹腔内投与したところ、胎児に徐脈（140～180 回/分から 20 回/分未満に減少）、低血圧及び血清カリウム濃度の上昇がみられた（Chernoff and Grabowski-1971）。これらの変化は胎児に直接アドレナリンを注射しても誘発されなかったが、子宮動脈の結紮による血流の一時的な遮断によって誘発されたため、アドレナリンによる子宮血流の障害に起因すると考えられた。

NTP の要約では、アドレナリンがサルの子宮胎盤の血流を減少させることも報告されている。アドレナリンに対する子宮筋の反応は動物種、性周期の相、妊娠状態及び投与量によって異なる。

妊娠ラットにアドレナリンを腹腔内注射したところ、その児に催奇形性（尾の変形及び麻痺）が認められた。

他には、アドレナリンを曝露したときの出生児の行動変化を検討するために、妊娠ラット及びマウスに外因性又は内因性（ストレスによる）のアドレナリンを曝露したが、これらの試験結果はアドレナリンが介在する生後行動の変化を確実に示すものではなかった。妊娠ウサギにアドレナリンを静脈内投与したとき、胎児及び出生児の小型化（対照と比較して小型）が観察され、この影響は生後約 3 週間持続した。ラットに臨床用量の 25 倍のアドレナリンを投与したときに催奇形性を示すため、妊娠中は胎児に対するリスクを上回る十分なベネフィットがある場合にのみ使用するべきである。

アドレナリンのニワトリ胚への影響が検討されている。10～12 日齢のニワトリ胚の漿尿膜に 20 μg を適用したとき、頭部血腫並びに皮膚及び四肢の出血が観察された。心血管の異常（大動脈弓欠損、心室中隔欠損、大動脈形成不全を伴う両大血管右室起始及び動脈幹遺残）はアドレナリンのβ受容体作動薬としての特性に関連していた。また、コカイン、カフェイン及びテオフィリンはアドレナリンの大動脈弓奇形誘発作用を増強する。さらに、メチルキサンチンとアドレナリンの相乗作用の検討では、併用によりうっ血性心不全並びに下肢及び嘴の異常が誘発された。アドレナリンを曝露したニワトリ胚の奇形発生及び生存率低下と胚の不整脈及び徐脈には関連が認められた。

妊娠 18～22 日のウサギ胎児にアドレナリンを 5～50 μg の用量で直接注射したところ、四肢の末梢部に出血、浮腫及び壊死が観察された（Shepard-1986）。

ウサギ胎児で腹壁破裂が観察される（Auletta-1971）ように、アドレナリンは催奇形性を有することが明らかであり、ニワトリ胚で不整脈と関連した大動脈弓欠損の異常も報告されている（Rajala-1988）。

アドレナリンは、ウサギ卵管の卵子輸送及び運動性に影響を及ぼし（Longley-1968）、ラットの着床を阻害することが示されている（Crist-1970）。

公表文献の情報からアドレナリンはすでに生殖発生毒性が懸念されているため、CHMP の Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications (CPMP/SWP/799/95)に従い、生殖発生毒性試験を新たに実施する必要はないと判断した。

2.4.4.6　局所刺激性試験

2.4.4.1 項に要約したとおり、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実施した（試験番号 2555-002）。鼻腔で認められた病理組織学的変化は被験物質による軽度の刺激性を示しており、15 日目には完全に回復して明らかな後遺症は認められなかった。

また、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）。合計 6 匹の動物（雄 3 匹及び雌 3 匹）に溶媒対照又は 1 mg のアドレナリン（ARS-1 として）を単回投与した。7 日間の観察期間を設け、眼科学的検査及び眼所見のスコアリングを実施した。ARS-1 の忍容性が認められ、関連する顕著な眼毒性は認められなかった。CHMP の科学的助言における懸念事項として、眼に対する偶発的な曝露とそれに伴う安全性上の懸念が指摘された。この懸念事項については対策が講じられており、ヒトでの眼に対する偶発的な曝露による有害作用は想定されない。

2.4.4.7　その他の試験

2.4.4.7.1　添加物

DDM は現在国内で承認されているいずれの医薬品にも含まれていない。このため、本申請資料では CHMP の新規添加物承認要件を満たす適切な非臨床試験データを提供する。DDM は米国では FDA が承認した 4 製品（[redacted]）で使用されている。DDM の安全性プロファイルを明らかにするため、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルを用いて GLP 適用の毒性試験を実施した。DDM は最高[redacted]%までの濃度（製剤上の制約から投与可能な最大用量）で

3ヵ月間経鼻吸入した毒性試験において良好な忍容性を示した。DDMは治療薬と組み合わせて毒性試験が実施されているため、ARS-1の承認申請資料としてDDMを単独で評価した試験のみを要約した。

全体として、ラットにおけるLD_{50}は5000 μg/mL超、ラットに2週間（隔日、合計7回投与）鼻腔内投与したときの無影響量は80 μg/dose（[redacted]μg/cm²/doseに相当）、イヌに13週間連日鼻腔内投与したときの無影響量は330 μg/日（[redacted]μg/cm²/animalに相当）であった。

ラット及びイヌでは静脈内投与試験も実施した。ラットにDDMの[redacted]、[redacted]及び10 mg/kg/doseを週1回（合計2回）、24時間静脈内持続投与したところ、忍容性が良好であった。イヌにDDMの10～400 mg/kg/doseを1週間間隔で7回、合計12週間の24時間静脈内持続投与を実施した（[redacted]）結果、良好な忍容性が得られた。イヌの静脈内持続投与による最大耐量は、赤色／褐色尿が観察された400 mg/kgと推定された。

DDMはガイドラインに従って実施した遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。妊娠ラットの器官形成期（妊娠6～17日）にDDMの30 mg/kg/日を24時間静脈内持続投与した試験において、忍容性が良好であった。母動物への影響及び胚・胎児毒性は認められず、無毒性量は30 mg/kg/日と推定された。

[redacted]ラットにDDMを0.1（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）、[redacted]（[redacted]%）及び3.0（[redacted]%）mg/animal/日の用量で連日、最長102週間鼻腔内投与したがん原性試験において、忍容性が良好であった。動物の生存期間中に有害所見はみられず、DDM投与群の生存率は同時対照群と比較して同程度又は高かった。したがって、DDMの長期鼻腔内投与により発がん性は確認されなかった。

DDMはモルモットを用いた試験で皮膚感作性を示さなかった。また、DDMをウサギの[redacted]に15mg/[redacted]mL[1]（約[redacted]mg/kg）の用量で皮下投与したところ忍容性は概ね良好であったが、病理組織学的検査で投与部位に軽微～重度の亜急性炎症が認められた。

DDMは粘膜表面の浸透促進剤として有効であることが明らかにされていることから、その毒性プロファイルは医薬品製剤の吸収促進剤としてDDMの使用は妥当と考えられる。

DDMの毒性試験成績はEUの新規添加物承認要件を満たしており、ARS-1製剤の治療用量及び投与期間における安全性を裏付けるものである。

[1] 新薬承認情報提供時に置き換えた.

2.4.5　総括及び結論

アドレナリンを静脈内、筋肉内、皮下及び吸入投与した時の非臨床プロファイル（薬理、薬物動態、毒性）は評価され公表文献になっている。これらの資料は既承認の申請資料のいくつかに使用されている。

イヌを用いた動物モデルで 2 試験を実施し、鼻腔内投与されたアドレナリンの吸収にアナフィラキシーが影響するかを評価した。麻酔下で当該動物モデルを用いた場合に適切な試験が実施できることを確認するための予備試験（試験番号 2021-4052）において、イヌのアナフィラキシーモデル（麻酔下）でアドレナリン濃度を適切に測定できることを確認した後、本試験（GLP）を 14 例で実施した（試験番号 1021-4072）。ARS-1 の投与はクロスオーバー法を用い、アナフィラキシー症状がある動物とない動物（各 7 例）に行った。本試験の主目的は薬物動態の測定及び経鼻投与時のアドレナリンの吸収がアナフィラキシーにより影響をうけるかを評価することであったが、アナフィラキシー誘発後にアドレナリンを投与した場合の心拍出量についても筋肉内投与群と経鼻投与群（各 7 例）の並行 2 群間試験で評価した。本試験で ARS-1 は正常時とその後のアナフィラキシー誘発下（重度の低血圧や鼻粘膜浮腫を伴う）で投与された。予測された通り、アナフィラキシー状態では鼻粘膜浮腫によりアドレナリンの吸収増加がみられた。市販予定製品で ARS-1 を経鼻投与した場合、顕著な低血圧がアドレナリン吸収に与える影響はないと考えられた。このため、これらの試験結果から ARS-1 投与時のアドレナリンの経鼻吸収はアナフィラキシー症状により遅延することはないが、鼻粘膜浮腫などの関連症状により正常時より吸収がわずかに増加する可能性があることが確認された。

アドレナリンは臨床での十分な使用実績があるため、薬理、薬物動態及び一部の毒性評価については本申請で提出した内容以上の実施は必要ないと判断した。主要な毒性試験は GLP に準拠して実施した。公表文献の毒性データを参照する場合、GLP 準拠の有無の確認はできないが、ARS-1 で予定されている治療対象に対するアドレナリンの豊富な臨床使用実績を考慮すると、本項での非臨床安全性データの解釈及びアドレナリンの安全性について導き出される結論に影響を与えるものではないと考える。

ARS-1 に関する試験としては、鼻粘膜に豊富に存在することが知られている 3 種類のヒトシトクロム P450 アイソフォーム（CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4）のどれがアドレナリン代謝に関与しているかを検討する代謝試験、ARS-1 製剤の安全性を確認するための急性毒性試験、ARS-1 投与中に偶発的に眼への曝露が起きた場合の安全性を確認するための眼局所刺激性試験を実施した。

アドレナリンの薬理作用は十分検討されており良く知られている。モジュール 2、2.5 項と共に本 2.4 項及びモジュール 2、2.6.2 項で提示されたデータは、SmPC で述べられている以下の内容を裏付けている：

［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に対する非選択的アゴニストである。これら受容体に結合することで交感神経系に様々な作用を引き起こす。

［薬力学的作用］

α-アドレナリン受容体刺激作用により、アナフィラキシーに伴うヒスタミン誘発性の血管拡張や血管透過性亢進を減弱させる。

β-アドレナリン受容体に対する刺激作用により、アナフィラキシー時に気管支平滑筋弛緩作用を示す。

アドレナリンはそう痒症、蕁麻疹及び血管浮腫も軽減する。また、胃、腸、子宮及び膀胱の平滑筋に対する弛緩作用により、アナフィラキシーに伴う消化管及び尿生殖器症状の緩和にも有効である可能性がある。

アドレナリンは DBP を低下させることもよく知られている。これは、骨格筋の β_2-アドレナリン受容体刺激による血管拡張作用のためであるが、血圧低下の程度は投与経路に依存し、筋肉内注射では、局所的により強い血管拡張作用と DBP 低下がみられ、結果的に DBP も低下する。経鼻投与時は、全身循環に移行してから作用する点で静脈内投与に似た特性を有する。このため筋肉内投与時に比べて DBP への影響は少なく、静脈内投与時に起きうる過剰投与などの問題もない。

アドレナリンの他剤との薬力学的薬物相互作用は既に詳細が明らかとなっている。以下のように SmPC に述べられている他の医薬品等との相互作用は、作用機序及び公表文献から裏付けられる：

［アドレナリンと他の医薬品］

ジギタリス、水銀系利尿薬又はキニジンなど、不整脈を起こしやすくする可能性が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、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAO 阻害薬）、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）、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、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）、レボドパ及びアルコールによって増強されることがある。

［アドレナリンの昇圧作用］

アドレナリンの昇圧作用は、即効性の血管拡張薬又は α-アドレナリン遮断薬で減弱する可能性がある。この場合の血圧低下が長引く場合は、レバルテノールなどの他の昇圧薬の投与が必要になる可能性がある。

［アドレナリンとインスリン］

アドレナリンはインスリン分泌を抑制し、結果として血糖値を上昇させる。緊急時に投与された場合、アドレナリンが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した場合は、インスリン又は経口血糖降下薬の投与量の増量が必要になる可能性がある。

［アドレナリンと β-受容体遮断薬］

アドレナリンの β-受容体刺激作用は、β-受容体遮断薬を併用することで抑制される可能性がある。

DDM 含有又は非含有の ARS-1 製剤（水性 2 種、非水性 1 種）を経鼻投与したときの薬物動態プロファイルを評価した。4 試験の結果から、DDM を含有した ARS-1 をラット及びイヌに経鼻投与した時に高い吸収性と良好なバイオアベイラビリティが得られた。更に、ARS-1 を用いたイヌのアナフィラキシーモデル試験において、ARS-1 を経鼻投与後のアドレナリンの吸収は、アナフィラキシー誘発後、特に初期の時点でより高くなった。全体的な曝露量（$AUC_{0\text{-}45}$）もアナフィラキシー誘発時に増加した。アナフィラキシーを誘発した動物では、顕著な低血圧、ヒスタミン濃度上昇、顔面浮腫などのアナフィラキシーに典型的な症状が観察された。これらの結果から、アナフィラキシーに伴う重篤な低血圧状態にあっても ARS-1 投与により経鼻的にアドレナリンを曝露させることが可能であることが確認された。アナフィラキシー動物の何例かで、アドレナリン吸収率の増加がみられたが、アナフィラキシー症状である顔面（鼻粘膜）浮腫によるものと考えられた。これらの結果から、ARS-1 を使用する妥当性が裏付けられている。

更に、鼻粘膜に豊富に存在することが知られている 3 種類のヒトシトクロム P450 アイソフォーム（CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4）を用いた非 GLP 試験を実施し、どのアイソフォームがアドレナリン代謝に関与しているかを評価した。アドレナリンは主に生体内の COMT により代謝されるが、アドレナリンの代謝に鼻粘膜での代謝が大きな影響を持たないことを確認するために酵素阻害剤の存在下及び非存在下で代謝の違いを検討した。アドレナリンは酸素及び温度の影響を受けやすいことがよく知られているが、実験条件下でアドレナリンが分解されることが示唆された。アドレナリンの分解は速やかであったが、阻害剤による明確な影響はみられず、アドレナリンの分解が CYP 酵素によるものではなく、実験系に起因するものであった可能性が高いと考えられた。3 種類のアイソフォームについて、それぞれの選択的阻害剤の存在下または非存在下で検討したところ、いずれの時点の試料においてもノルアドレナリンの生成はみられなかった（理論的には CYP3A4 で生成される）。

したがって、アドレナリンは本試験条件下で分解されたが、酵素阻害の影響を受けず、鼻粘膜に存在する酵素から理論的に生成すると考えられる代謝物も存在しなかったことから、アドレナリンの消失は CYP 代謝によるものではなく本試験系の条件下での分解である可能性が高いと結論された。

本 2.4 項及びモジュール 2、2.6.4 項で提示されたデータは、SmPC で述べられている以下の内容を裏付けている：

［代謝］

アドレナリンは主に肝臓で COMT 及び MAO により速やかに不活化される。

［排泄］

投与されたアドレナリンの多くが尿中に代謝物として排泄される。体内からの消失は主に肝臓と中枢神経末での代謝であるが、わずかの未変化体が尿中に排泄される。血漿中からの消失半減期は 2～3 分程度である。しかし、経鼻投与時の吸収速度は比較的遅いため、半減期から予測されるよりも長時間濃度が持続する。

アドレナリン製剤は世界中で承認されており、その毒性については文献的に十分に評価されている。経鼻投与時の安全性を担保するための局所刺激性試験を実施した。[redacted]% DDM を含有した ARS-1 を用い、ラットに 0.8 mg までを経鼻投与、ウサギに 1 mg を点眼投与して評価した。

ARS-1 をラットに 0.8 mg まで単回経鼻投与したところ、投与に関連する毒性所見は認められなかった。鼻腔で認められた病理組織学的変化は被験物質による軽度の刺激性を示しており、15 日目には完全に回復して明らかな後遺症は認められなかった。これらの変化は重症度が低く、分布が限定的で可逆的であったため、毒性所見としなかった。本試験の結果に基づき、ラットに単回経鼻投与した場合の無毒性量は 0.8 mg と判断された。

投与前に採取した全ての血漿試料、生理食塩水及び製剤用媒体を投与した群を含む全群から採取した試料で内因性のアドレナリンが検出され、そのレベルに性差はなかった。血漿試料の保存期間は長期安定性が確認されている条件（-70°C で 30 日間）を超過していたが、高用量でベースラインからの増加がみられたこと、最悪のケースでの測定値であることも踏まえると、用量依存的な曝露が得られていると考えられた。

ARS-1 の単回経鼻投与後の C_{max}、$AUC_{0\text{-}240\ min}$ 及びそのベースライン補正値は概ね用量に比例して増加した。対照群（製剤用媒体）及び全てのアドレナリン投与群で、投与後 240 分までアドレナリンの定量が可能であった。アドレナリンの最高血漿中濃度は対照群で投与後 15 分に観察され、0.2、0.4 及び 0.8 mg 投与群では、それぞれ投与後 15、15 及び 30 分に観察された。

NIH の National Toxicology Program として、F344/N ラット及び $B6C3F_1$ マウスにアドレナリンを含むエアロゾルを 14 日間、13 週間及び 15 ヵ月間投与した毒性試験が実施されている（Dietz-1990）。14 日間の反復投与試験では、ラット及びマウスにアドレナリンを 0 又は 12.5～200 mg/m^3 の濃度で投与した。ラットでは 12.5 mg/m^3 以上の投与群の雄と 25 mg/m^3 以上の投与群の雌で死亡がみられた。マウスでは 50 mg/m^3 以上の投与群で死亡がみられた。13 週間の反復投与試験では、アドレナリンを 2.5～40 mg/m^3 の用量で投与したが、ラットとマウスのいずれにも用量に依存した死亡はみられなかった。アドレナリンをラットに 0、1.5 及び 5 mg/m^3、マウスに 0、1.5 及び 3 mg/m^3 の用量で週 5 日、15 ヵ月間投与した場合は、ラットとマウスのいずれにも投与に関連した毒性学的な変化はみられなかった。

ネズミチフス菌を用いるアドレナリンの遺伝子変異試験において、TA100 菌株では代謝活性化系（S9）存在下で陰性、S9 の非存在下では疑陽性と判定された。TA98、TA1535 及び TA1537 菌株では、S9 の有無に関わらず変異原性は観察されなかった。CHO 細胞を用いた試験で姉妹染色分体交換の誘導について検討したところ、S9 の存在下及び非存在下でそれぞれ陰性及び疑陽性と判断された。アドレナリンは、S9 の有無に関わらず CHO 細胞で染色体異常を誘発しなかった。

臨床用量より高い用量でがん原性試験が実施されており、F344/N ラットにアドレナリンのエアロゾルを 1.5 及び 5 mg/m^3 の用量で 2 年間投与、$B6C3F_1$ マウスに 1.5 及び 3 mg/m^3 の用量で 2 年間投与した結果、がん原性は認められなかった（Dietz-1990）。

以上のように、豊富な公表文献情報からアドレナリンの毒性は既に明らかになっていることから、これ以上の遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験を実施する必要はないと判断した。

本 2.4 項及びモジュール 2、2.6.6 項で提示されたデータは、SmPC で述べられている以下の内容を裏付けている。

［非臨床安全性情報］

これまで実施されてきた安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験の結果から、ヒトで特別な危険性を示唆する情報は得られていない。

母体にアドレナリンを投与した際にみられる胎児の頻脈や高血糖から、アドレナリンはヒト胎盤に移行することが間接的に示されている。妊娠ラットの妊娠 15～21 日目に 25～100 μg のアドレナリンを腹腔内投与したところ、胎児に徐脈、低血圧及び血清カリウム濃度の上昇がみられた。これらの変化は胎児に直接アドレナリンを注射しても誘発されなかったが、子宮動脈の結紮による血流の一時的な遮断によって誘発されたため、アドレナリンによる子宮血流の障害に起因すると考えられた。更に、妊娠ラットにアドレナリンを腹腔内注射したところ、その出生児に催奇形性（尾の奇形及び麻痺）が認められた（Dietz-1990）。

ラットに臨床用量の 25 倍のアドレナリンを投与したときに催奇形性を示すこと、並びに、本 2.4 項及びモジュール 2、2.6.6 項で示した生殖発生毒性試験データは、SmPC で述べられている以下の内容を裏付けている：

［妊娠］

妊娠中は胎児に対するリスクがベネフィットを上回ることが想定できる場合にのみアドレナリンを使用するべきである。アドレナリンは内因性物質であり、投与後の濃度は正常な生理的範囲内ではあるが、血圧及び心拍数を上昇させ、胎児に影響を及ぼす可能性がある。妊婦に関する使用実績はかなりあるが（妊婦 300～1000 例）、アドレナリンによる奇形及び胎児／新生児毒性はみられていない。動物試験では生殖発生毒性は認められていない。

必要な場合、妊娠中に本剤の使用を検討することができる。

［受胎能］

アドレナリンは内因性物質であり、本剤投与後の血中濃度は正常な生理的範囲内である。このため、受胎能に対する有害作用はないと考えられる。

ARS-1 が投与中に誤って眼に入った場合の安全性リスクを評価するために、1 mg の ARS-1 をウサギの眼で検討した。点眼投与時の忍容性は良好であり、一般状態の異常や眼病変は観察されなかった。このため、ARS-1 が誤って眼に入った場合の安全性のリスクが市販後に問題となることはないと考えられる。

日本では新規添加物となる DDM の毒性も検討した。DDM はアルキルグリコシドの一種であるが、アルキルグリコシドのトキシコキネティクス及び代謝プロファイルは、OECD の化学物質の試験に関するガイドラインに従って詳細に検討されてきた。DDM は FDA の食品安全応用栄養センター（Center for Food Safety and Applied Nutrition、CFSAN）及び EPA によって GRAS（Generally Recognized As Safe）とされており、ヒトに対する経口及び局所的な曝露には制限がない。DDM の薬理及び毒性に関する非臨床試験は、DDM 単体あるいは有効成分と組み合わせ

て多数実施されている。DDM は粘膜表面の浸透促進剤として機能することが示されており、毒性プロファイルから考えて医薬品製剤の吸収促進剤として DDM を使用することは妥当と考えられる。

ARS-1 製剤には[redacted]%の DDM（[redacted]mg/100 μL）が含まれている。ラットの無影響量（80 μg/日）及びイヌの無影響量（330 μg/日）に基づいて算出した DDM の安全域及びラット単回投与毒性試験（試験番号 2555-002）における ARS-1 の無毒性量（0.8 mg）に含まれる DDM（[redacted]mg）の安全域を表 2.4-4 に示す。

表 2.4-4　DDM の安全域

Species/ Period	Reference Dose*	Dose (mg/kg)/ Safety margin	HED** (mg/kg)/ Safety margin	Dose (mg/cm^2)/ Safety margin	Study number
Rat / 1-day	NOAEL（ARS-1）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2555-002
Rat / 2-wks	NOEL（DDM）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0437RA33.001
Dog / 13-wks	NOEL（DDM）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	35837
Human	MDD（DDM）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

* NOAEL No Observed Adverse Effect Level, NOEL No Observed Effect Level, MDD Maximum Daily Dose

**based on weights for rat, dog, and humans as 0.25 or 0.343 kg, 9.1 kg, and 60 kg, respectively

DDM の非臨床試験成績は新規添加物の申請に求められる要件を満たしており、ARS-1 製剤の用量及び投与期間における安全性を裏付けるものである。

アドレナリン治療には非常に豊富な臨床実績があることや、本項で総合的に考察した非臨床試験成績からアドレナリンの安全性が許容可能であることが裏付けられている。アドレナリンは内因性物質であり、ヒトに ARS-1 を投与した時のアドレナリンは、運動及び恐怖時に生じる正常な生理的濃度範囲内であるため、非臨床試験に関しては今回提示したもの以外の追加検討は必要ないと考えている。本剤は重篤なアレルギー反応に対する緊急治療に使用される予定である。アドレナリンには 100 年以上の臨床使用経験があり、ARS-1 製剤を用いた臨床試験でも良好な忍容性が示された。また、新規の一般毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験を実施してもアドレナリンの毒性プロファイルに関する新たな科学的知見が得られる可能性は低いと考える。

これまで得られているデータから、ARS-1 はアナフィラキシー反応に対する補助治療において注射針を必要としない製剤として期待される。現在の標準治療であるアドレナリン自己注射と比較して、ARS-1 は短時間で投与が可能で持ち運びも容易なことから使用上の利便性が高い。また、ARS-1 は注射針を用いない製剤のため、患者や関係者の投与に対する不安が軽減され、投与がより迅速になることも期待される。

2.4.6 参考文献

Auletta FJ. Effect of epinephrine on implantation and foetal survival in the rabbit. J Reprod Fertil. 1971 Nov;27(2):281-2.

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.

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

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

Bautista E, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K, Tillett M, Kepron W, Mink SN. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128:151-164.

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

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

Chernoff, N. and C. T. Grabowski. Responses of the rat foetus to maternal injections of adrenaline and vasopressin. Br. J. Pharmac. (1971), 43, 270--278.

Crist T, Hulka JF. Influence of maternal epinephrine on behavior of offspring. Am J Obstet Gynecol. 1970 Mar;106(5):687-91.

Dalal R, Grujic D. Epinephrine. NIH StatPearls Publishing. May 10, 2020:1-4.

Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. Arch Biochem Biophys. 2011;508(1):1-12.

Dietz D. NTP toxicology and carcinogenesis studies of l-epinephrine hydrochloride (CAS No. 55-31-2) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990 Mar;380:1-205.

Di Giantomasso D, Bellomo R, May CN. The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. Intensive Care Med. 2005 Mar;31(3):454-62.

Federal Register. Alkyl (C10-C16) Polyglycosides; Exemptions from the Requirement of a Tolerance. In: Agency EP, editor. Federal Register 2005: 54281-6.

Hauser DS, Stade M, Schmidt A, Hanauer G. Cardiovascular parameters in anaesthetized guinea pigs: a safety pharmacology screening model. J Pharmacol Toxicol Methods. 2005 Jul-Aug;52(1):106-14.

Kaliner M, Austen F. Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells. Journal of Immunology. 1974;11(2):1-11.

Kemp SF, Lockey RF, Simons FE; World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. Allergy. 2008;63(8):1061-1070.

Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(5):341-384.

Lindbeck GH, Burns DM, Rockwell DD. Out-of-hospital provider use of epinephrine for allergic

reactions: pilot program. July 1995;2(7):592-596.
Longley WJ, Black DL, Currie GN. Oviduct circular muscle response to drugs related to the autonomic nervous system. J Reprod Fertil. 1968 Oct;17(1):95-100.
Mali S, Jambure R. Anaphylaxis management: current concepts. Anesth Essays Res. 2012 Jul-Dec; 6(2):115-123.
Mink SN, Bands C, Becker A, Elkin J, Sharma S, Unruh H, Kepron W. Effect of bolus epinephrine on systemic hemodynamic in canine anaphylactic shock. Cardiovascular Research. 1998(4):546-556.
Mink SN, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K. Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs. Clin Exp Allergy. 2004;34:1776-1783.
Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Costello R, Csako G, Eichacker PQ, Danner RL, Natanson C, Solomon SB. Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Dec;287(6):H2545-54.
Myburgh JA. An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock - old becomes new again. Crit Care Resusc. 2006 Dec;8(4):353-60.
Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(4):310-315.
Rajala GM, Kolesari GL, Kuhlmann RS, Schnitzler HJ. Ventricular blood pressure and cardiac output changes in epinephrine- and metoprolol-treated chick embryos. Teratology. 1988 Sep;38(3):291-6.
Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 528–34.
Sarkar MS, Gvalani S editors. Cardiac Anesthesia - Practical Aspects. The Health Sciences Publisher. 2015; 1:78.
Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J. Anaphylactic shock: Is vasopressin the drug of choice. Anesthesiology. Oct 2004;101:1025-1027.
Shepard, TH. Catalog of Teratogenic Agents, 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 1986.
Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. J allergy clin immunol. Jan 1998;101(1):33-37.
Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Aug;10 (4):354-61.
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.
Smith PL, Permutt S, Lichtenstein LM. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. J. Clin Invest. 1980;66(5):1072-1080.
Spack EG WN, Winkelhake JL. Preclinical and Pharmacological Studies of AG284, a Soluble HLA-DR2:Myelin Basic Protein Peptide Complex for the Treatment of Multiple Sclerosis. CNS Drug Reviews. 1998;4(3):225-46.
Stratton JR, Malpass TW, Ritchie JL, Pfeifer MA, Harker LA. Studies of platelet factor 4 and beta

thromboglobulin release during exercise: lack of relationship to myocardial ischemia. Circulation. 1982 Jul;66(1):33-43.

Weber N, Benning H, Metabolism of Orally Administered Alkyl β-Glycosides in the Mouse. The Journal of Nutrition, 1984;114(2):247-54.

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.

Wortsman J. Role of epinephrine in acute stress. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002 Mar;31(1):79-106.

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

1. Appendix 1：公表文献及び特許を有する試験データにより裏付けられた非臨床試験概要の項

Information provided	Source of information Prospective study (proprietary data) Published literature
Pharmacology	
Pharmacodynamics of Proposed Indications	Proprietary studies and published literature (see Module 2, Section 2.6.2.2 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.1)
Secondary Pharmacodynamics	Published literature (see Module 2, Section 2.6.2.3 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.2)
Safety Pharmacology	Proprietary studies and published literature (see Module 2, Section 2.6.2.4 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.3)
Pharmacodynamic Drug Interactions	No data (see Module 2, Section 2.6.2.5 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.4)
Pharmacokinetics	
Absorption	Proprietary studies (see Module 2, Section 2.6.4.3 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.3.1)
Distribution	Published literature (see Module 2, Section 2.6.4.4 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.3.2)
Metabolism	Published literature (see Module 2, Section 2.6.4.5 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.3.3)
Excretion	Published literature (see Module 2, Section 2.6.4.6 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.3.4)
Pharmacokinetic Drug Interactions	No data (see Module 2, Section 2.6.4.7 justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.3.5)
Toxicology	
Single doses	Proprietary studies (see Module 2, Section 2.6.6.2

Information provided	Source of information Prospective study (proprietary data) Published literature
	and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.4.1)
Repeated doses	Published literature (see Module 2, Section 2.6.6.3 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.4.2)
Genotoxicity	Published literature (see Module 2, Section 2.6.6.4 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.4.3)
Carcinogenicity	Published literature (see Module 2, Section 2.6.6.5 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.4.4)
Reproductive and developmental toxicity	Published literature (see Module 2, Section 2.6.6.6 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.4.5)
Local tolerance	Proprietary studies (see Module 2, Section 2.6.6.7 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.4.6)
Other toxicity	Proprietary studies (see Module 2, Section 2.6.6.8.2 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.4.7.1)