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）

2.5　臨床に関する概括評価

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.5　臨床に関する概括評価 12
2.5.1　アドレナリンの有効性に関する文献的根拠 18
2.5.2　ARS-1 の臨床開発プログラム 24
2.5.3　有効性及び安全性を評価した臨床試験 25
2.5.4　製品開発の根拠 30
2.5.5　生物薬剤学に関する概括評価 58
2.5.6　臨床薬理の概括評価 61
2.5.7　有効性の概括評価 190
2.5.8　安全性の概括評価 209
2.5.9　ベネフィットとリスクに関する結論 255
2.5.10　参考文献 258

表目次

表 2.5-1　注射製剤全体の PK パラメータ 13
表 2.5-2　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシーの割合（注射針／シリンジによる IM 注射又はオートインジェクターの使用割合が 80%以上の試験） 20
表 2.5-3　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシーの割合（注射針／シリンジによる IM 注射又はオートインジェクターの使用割合が 80%未満の試験） 20
表 2.5-4　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシーの割合の製剤別加重平均値（注射針／シリンジによる M 注射又はオートインジェクターの使用割合が 100%の試験） 21
表 2.5-5　注射製剤間の PK パラメータの比較 21
表 2.5-6　ARS-1 の PK パラメータ（統合解析） 22
表 2.5-7　臨床薬理試験の要約 26
表 2.5-8　アドレナリンの主な薬理作用 32
表 2.5-9　注射製剤間の PK パラメータの比較（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験及び EPI 12 試験） 39
表 2.5-10　手動で IM 投与したときの代表的な低分子薬の t_{max} 43
表 2.5-11　血漿中アドレナリン濃度（SC 投与又は IM 投与後 15 分間） 44
表 2.5-12　オートインジェクター使用遅延の有無 49
表 2.5-13　製剤別のアドレナリン投与の遅延時間（実績及び予想） 49
表 2.5-14　一般に挙げられる投与遅延の要因別の影響スコア 50
表 2.5-15　オートインジェクターよりも迅速な使用に寄与すると予想される ARS-1 の特徴 51
表 2.5-16　ARS-1（アドレナリン点鼻液）の仕様 55
表 2.5-17　VALTOCO 鼻腔内投与時の年齢層別のジアゼパムの PK パラメータの比較 56

表 2.5-18　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：1 回投与（統合解析）.....65
表 2.5-19　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：2 回投与（統合解析）.....66
表 2.5-20　投与法別の SBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）.....70
表 2.5-21　投与法別の DBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）.....71
表 2.5-22　投与法別の PR に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）.....72
表 2.5-23　投与群別のアドレナリン PK パラメータ.....78
表 2.5-24　投与群別のアドレナリンの pAUC.....79
表 2.5-25　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 0.65 mg IN（体重 15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI.....80
表 2.5-26　2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）と 1.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI.....81
表 2.5-27　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI.....82
表 2.5-28　投与群別の SBP に対する PD パラメータ.....86
表 2.5-29　投与群別の DBP に対する PD パラメータ.....87
表 2.5-30　投与群別の PR に対する PD パラメータ.....88
表 2.5-31　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）.....90
表 2.5-32　投与法別のアドレナリンの pAUC（ARS-1 初回投与のみ）.....91
表 2.5-33　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）.....92
表 2.5-34　投与法別の PR に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）.....92
表 2.5-35　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ.....93
表 2.5-36　投与法別のアドレナリンの pAUC－総アドレナリン値.....94
表 2.5-37　投与法別の SBP に対する PD パラメータ.....95
表 2.5-38　投与法別の DBP に対する PD パラメータ.....95
表 2.5-39　投与法別の PR に対する PD パラメータ.....95
表 2.5-40　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）.....96
表 2.5-41　投与法別のアドレナリンの pAUC（ARS-1 初回投与のみ）.....97
表 2.5-42　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）.....98
表 2.5-43　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）.....98
表 2.5-44　投与法別の PR に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）.....98
表 2.5-45　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（副次解析対象集団）.....100
表 2.5-46　投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団）.....101
表 2.5-47　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）.....105
表 2.5-48　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）.....106
表 2.5-49　投与法別の PR に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）.....107
表 2.5-50　鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータ.....109
表 2.5-51　鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC.....109
表 2.5-52　正常な鼻腔状態と URTI 状態での総アドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比較.....110
表 2.5-53　鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ.....114

表 2.5-54　鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ 115
表 2.5-55　鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ 116
表 2.5-56　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 1（副次解析対象集団） 118
表 2.5-57　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 2（副次解析対象集団） 119
表 2.5-58　投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 1（副次解析対象集団） 120
表 2.5-59　投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 2（副次解析対象集団） 121
表 2.5-60　投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団） 126
表 2.5-61　投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団） 126
表 2.5-62　投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団） 127
表 2.5-63　投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団） 127
表 2.5-64　投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団） 128
表 2.5-65　投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団） 128
表 2.5-66　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（主要解析対象集団） 130
表 2.5-67　投与法別のアドレナリンの pAUC（主要解析対象集団） 131
表 2.5-68　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（主要解析対象集団） 135
表 2.5-69　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（主要解析対象集団） 135
表 2.5-70　投与法別の PR に対する PD パラメータ（主要解析対象集団） 136
表 2.5-71　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（副次解析対象集団） 138
表 2.5-72　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：鼻漏のある被験者（主解析対象集団から除外した被験者） 138
表 2.5-73　投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団） 139
表 2.5-74　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団） 143
表 2.5-75　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団） 143
表 2.5-76　投与法別の PR に対する PD パラメータ（副次解析対象集団） 144
表 2.5-77　鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータ（全被験者） 147
表 2.5-78　鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC 148
表 2.5-79　鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ（全被験者） 153
表 2.5-80　鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ（全被験者） 153
表 2.5-81　鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ（全被験者） 153
表 2.5-82　鼻腔状態別の SBP に対する pAUEC（全被験者） 154
表 2.5-83　鼻腔状態別の DBP に対する pAUEC（全被験者） 155
表 2.5-84　鼻腔状態別の PR に対する pAUEC（全被験者） 156
表 2.5-85　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（副次解析対象集団） 159
表 2.5-86　投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団） 160
表 2.5-87　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（EPI JP01 試験） 163
表 2.5-88　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（EPI JP01 試験） 163
表 2.5-89　投与法別の PR に対する PD パラメータ（EPI JP01 試験） 163
表 2.5-90　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（0～360 分） 165
表 2.5-91　投与法別のアドレナリンの pAUC 166

表 2.5-92　投与法別の SBP に対する PD パラメータ 171
表 2.5-93　投与法別の DBP に対する PD パラメータ 171
表 2.5-94　投与法別の PR に対する PD パラメータ 172
表 2.5-95　全症状の回復（Grade 2 から Grade 0）までの時間 174
表 2.5-96　器官別及び用量別の全症状の回復（Grade 2 から Grade 0）までの時間 175
表 2.5-97　健康成人被験者に ARS-1 を単回 IN 投与したときの t_{max} の中央値、C_{max} 及び AUC_{0-t} のシミュレーション値及び実測値並びにその比 184
表 2.5-98　EPI 10 試験の小児における ARS-1 の単回投与後の t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t} のシミュレーション値及び実測値並びに比率 186
表 2.5-99　投与後 120 分までの平均アドレナリン濃度（EPI 16 試験） 195
表 2.5-100　EPI 15 試験パート 1 におけるアドレナリンの PK パラメータ及び PD パラメータ – 副次解析対象集団（最大の解析対象集団） 198
表 2.5-101　PD の測定値とアドレナリン濃度の関係の統計解析 –EPI 15 試験、パート 1、副次解析対象集団（最大の解析対象集団） 201
表 2.5-102　PD パラメータと PK パラメータの関係の統計解析 – EPI 15 試験、パート 1 副次解析対象集団（最大の解析対象集団） 201
表 2.5-103　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ – 主要解析対象集団 205
表 2.5-104　SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団 206
表 2.5-105　総アドレナリン及びベースライン補正アドレナリンの Ln（C_{max}）及び Ln（$AUC_{0-240\ min}$）と体重（kg）の線形回帰（投与法別） 215
表 2.5-106　累積投与量別の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：ARS-1 投与 218
表 2.5-107　累積投与量別の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：注射剤投与 218
表 2.5-108　治験薬の曝露状況：EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験 219
表 2.5-109　治験薬の曝露状況：他の臨床試験 220
表 2.5-110　安全性統合解析での人口統計学的特性（ARS-1 併合集団） 223
表 2.5-111　日本人集団を対象とした試験での人口統計学的特性 224
表 2.5-112　他の臨床試験での人口統計学的データ 226
表 2.5-113　治験薬と関連のある TEAE の発現割合：ARS-1 投与 229
表 2.5-114　治験薬と関連のある TEAE の発現割合：アドレナリン注射剤投与 232
表 2.5-115　TEAE の発現割合：EPI JP01 試験 237
表 2.5-116　TEAE の発現割合：EPI JP02 試験 238
表 2.5-117　TEAE の発現割合–全ての TEAE：EPI JP03 試験 239
表 2.5-118　TEAE の発現割合–OFC に起因しない TEAE：EPI JP03 試験 240
表 2.5-119　TEAE の発現割合：EPI 02 試験（パート 1、2、3 の併合） 242
表 2.5-120　TEAE の発現割合：EPI 06 試験 243
表 2.5-121　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 09 試験 244
表 2.5-122　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 11 試験 246
表 2.5-123　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 1 群） 248
表 2.5-124　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 2 群） 249

表 2.5-125　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 13 試験 250

図目次

図 2.5-1　アドレナリンの 2 回目投与の頻度と IM 注射の使用割合の関係 21
図 2.5-2　アドレナリンの化学構造 30
図 2.5-3　アドレナリン 0.3 mg IM、エピペン及び Symjepi を用いて投与したときの平均血漿中アドレナリン濃度推移 39
図 2.5-4　t_{max} カテゴリー別の被験者の分布（左）及び平均 C_{max}（右） 40
図 2.5-5　t_{max} が 4 分以下の被験者での C_{max} の分布 41
図 2.5-6　t_{max} が 4 分以下で C_{max} が 1000 pg/mL 超の被験者での血漿中アドレナリン濃度推移 42
図 2.5-7　EPI JP01 試験の被験者[redacted]での投与方法別の血漿中アドレナリン濃度 47
図 2.5-8　血漿中 DDM 濃度の平均値（±SD）の推移（線形スケール） 53
図 2.5-9　年齢層別のジアゼパムの平均血漿中濃度-時間プロファイル 56
図 2.5-10　小児集団（n = 17）、青年集団（n = 19）及び成人集団（n = 20）における スマトリプタン濃度の中央値の比較 57
図 2.5-11　ARS-1 2.0 mg IN 投与時の試験別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：360 分（左）及び 60 分（右）（統合解析） 63
図 2.5-12　投与法別の 1 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）： 480 分（左）及び 60 分（右） 64
図 2.5-13　投与法別の 2 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：480 分（左）及び 60 分（右） 64
図 2.5-14　試験別の 1 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 66
図 2.5-15　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経時的推移 67
図 2.5-16　試験別の 1 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 67
図 2.5-17　試験別の 2 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 68
図 2.5-18　試験別の 1 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移 68
図 2.5-19　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経時的推移 69
図 2.5-20　E_{max} モデル：ARS-1、エピペン、アドレナリン IM 注射製剤：C_{max} に対する SBP のベースラインからの最大変化量 74
図 2.5-21　E_{max} モデル：ARS-1、エピペン、アドレナリン IM 注射製剤：C_{max} に対する DBP のベースラインからの最大変化量 75
図 2.5-22　E_{max} モデル：ARS-1、エピペン、アドレナリン IM 注射製剤：C_{max} に対する心拍数のベースラインからの最大変化量 76
図 2.5-23　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） 78
図 2.5-24　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 0.65 mg IN（体重 15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 80

図 2.5-25　2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）と 1.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 81
図 2.5-26　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 82
図 2.5-27　投与群別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 83
図 2.5-28　投与群別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 84
図 2.5-29　投与群別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移 84
図 2.5-30　ARS-1、エピペン 0.3 mg、Symjepi 0.3 mg 投与後の平均アドレナリン濃度の経時的推移（副次解析対象集団） 99
図 2.5-31　投与法別の SBP のベースラインからの変化量の経時的推移（主要解析対象集団） 102
図 2.5-32　投与法別の DBP のベースラインからの変化量の経時的推移（主要解析対象集団） 103
図 2.5-33　投与法別の PR のベースラインからの変化量の経時的推移（主要解析対象集団） ... 103
図 2.5-34　鼻腔状態別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（+ 標準誤差） 108
図 2.5-35　正常な鼻腔状態に対する URTI 状態でのアドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比及び 90% CI 110
図 2.5-36　鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ 標準誤差） 111
図 2.5-37　鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ 標準誤差） 112
図 2.5-38　鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ 標準誤差） .. 112
図 2.5-39　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団） .. 117
図 2.5-40　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団） .. 118
図 2.5-41　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団） 122
図 2.5-42　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団） 123
図 2.5-43　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団） 123
図 2.5-44　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団） 124
図 2.5-45　投与法別の PR の平均変化量の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団） 124
図 2.5-46　投与法別の PR の平均変化量の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団） 125
図 2.5-47　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（主要解析対象集団） 129
図 2.5-48　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 132
図 2.5-49　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 133
図 2.5-50　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移 133
図 2.5-51　投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（副次解析対象集団） 137
図 2.5-52　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（副次解析対象集団） 140
図 2.5-53　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（副次解析対象集団） 141
図 2.5-54　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移(副次解析対象集団) 141
図 2.5-55　鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移（全期間） 146
図 2.5-56　鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移（最初の 60 分間） 146

図 2.5-57　鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分スケール）..... 150
図 2.5-58　鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分スケール）..... 151
図 2.5-59　鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分スケール）..... 152
図 2.5-60　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（主要解析対象集団）..... 159
図 2.5-61　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（主要解析対象集団）..... 161
図 2.5-62　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（主要解析対象集団）..... 162
図 2.5-63　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（主要解析対象集団）..... 162
図 2.5-64　被験者[redacted]に対する外れ値解析..... 164
図 2.5-65　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（全被験者）..... 164
図 2.5-66　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く）..... 165
図 2.5-67　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移..... 167
図 2.5-68　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（被験者[redacted]を除く）..... 168
図 2.5-69　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移..... 168
図 2.5-70　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（被験者[redacted]を除く）..... 169
図 2.5-71　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移..... 169
図 2.5-72　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（被験者[redacted]を除く）..... 170
図 2.5-73　Grade 2 の器官別症状の回復までの経時的推移..... 173
図 2.5-74　器官症状の総合 Grade の経時的推移..... 174
図 2.5-75　投与群別の SBP の平均値及び変化量の経時的変化..... 176
図 2.5-76　投与群別の DBP の平均値及び変化量の経時的変化..... 176
図 2.5-77　投与群別の PR の平均値及び変化量の経時的変化..... 177
図 2.5-78　小児集団における C_{max}、AUC、SBP、PR のシミュレーション..... 180
図 2.5-79　EPI 03 試験の健康成人におけるアドレナリン濃度の経時的推移の比較..... 182
図 2.5-80　EPI 04 試験の健康成人におけるアドレナリン濃度の経時的推移の比較..... 182
図 2.5-81　EPI 07 試験の健康成人におけるアドレナリン濃度の経時的推移の比較..... 183
図 2.5-82　EPI 16 試験の健康成人におけるアドレナリン濃度の経時的推移の比較..... 183
図 2.5-83　EPI 10 試験の小児患者における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較..... 185
図 2.5-84　成人及び小児被験者における AUC 及び C_{max} の推定値と実測値の比較..... 186
図 2.5-85　$AUC_{0\text{-}120}$ 推定値の比較..... 187

図 2.5-86　C_{max} 推定値の比較 188
図 2.5-87　アドレナリンの C_{max} に対する PR の最大変化量の散布図 –EPI 15 試験、パート 1、副次解析対象集団（最大の解析対象集団） 199
図 2.5-88　アドレナリンの C_{max} に対する SBP の最大変化量の散布図 –EPI 15 試験、パート 1、副次解析対象集団（最大の解析対象集団） 199
図 2.5-89　投与法別のアドレナリン濃度に対する SBP、DBP 及び PR のベースラインからの推定変化量 –EPI 15 試験、パート 1、副次解析対象集団（最大の解析対象集団） 200
図 2.5-90　点滴静注製剤でのアドレナリン濃度と SBP のベースラインからの変化量の関係 204
図 2.5-91　E_{max} モデル：ARS-1 投与時の C_{max} に対する SBP の最大変化量 204
図 2.5-92　E_{max} モデル：ARS-1 投与時の C_{max} に対する PR の最大変化量 205
図 2.5-93　EPI JP01 試験の被験者 [redacted] での投与法別のアドレナリン濃度 213

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
AE	adverse event	有害事象
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_{0-x}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to x minutes	投与後ゼロ時間から x 分後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{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
$AUEC_{last}$	area under the effect time curve from time zero to the time of the last reported PD measurement	投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
CAS	Chemical Abstracts Service	－
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clincal study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
DDM	dodecylmaltoside	ドデシルマルトシド
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
ECG（EKG）	electrocardiogram	心電図
ED	emergency department	救急治療室
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IM	intramuscular	筋肉内
IN	intranasal	鼻腔内
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性統合解析
IV	intravenous	静脈内

略語・略号	英名	和名
KA	absorption rate from the epithelial cell to the blood	上皮細胞から血液への吸収率
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MW	molecular weight	分子量
N/A	not applicable	該当なし
NAC	nasal allergen challenge	鼻粘膜アレルゲン誘発
OFC	oral food challenge	食物経口負荷試験
pAUC	partial AUC	部分 AUC
$pAUC_{0-x}$	partial AUC from time zero to x minuites	投与後ゼロ時間から x 分後までの部分 AUC
pAUEC	partial AUEC	部分 AUEC
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
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
T2gi	mucociliary clearance	粘液毛様体クリアランス
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
t_{Emax}	time of maximum observed effect	最大効果到達時間
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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
USPI	us prescribing information	米国 prescribing information
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
WAO	World Allergy Organization	世界アレルギー機構

2.5　臨床に関する概括評価

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炎症性メディエーター（例えばサイトカイン）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。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解明されており、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がある患者の治療を目的とした無作為化比較試験は、非倫理的かつ現実的ではないと考えられており、重篤なアレルギー反応及びアナフィラキシーのリスクがある患者を対象とした有効性試験は実施されていない。申請者は、血行動態（血圧及び心拍数）がα及びβアドレナリン受容体活性化の指標であり、臨床的有効性の代替エンドポイントとなるとの理解に基づき、アドレナリン点鼻液（ARS-1）の臨床評価には薬物動態（PK）及び血行動態を指標とした薬力学（PD）の評価を行った。また、有効性評価試験として、食物経口負荷試験（OFC）によって誘発された症状を有する患者を対象に ARS-1 1.0 mg 及び ARS-1 2.0 mg を投与した EPI JP03 試験の結果を示す。本申請資料に含まれる ARS-1 の臨床試験は、アドレナリンについてこれまでに実施された最も広範な PK 及び PD 試験であり、ARS-1 の有効性は、注射製剤と比較して少なくとも同程度以上であることを示した。

ARS-1 の PK プロファイルは、試験間及び体重の異なる民族集団間で一致しており、医療従事者、介助者又は患者本人（自己投与）による使用者別でも一貫性が認められた。一方、アドレナリンの注射製剤は、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値（範囲：5～45 分）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値（範囲：244～753 pg/mL）のいずれにおいてもばらつきが大きい（表 2.5-1）。注射製剤で認められた PK のばらつきには、使用したデバイスの種類、注射部位、注射方法及び被験者の体重などの複数の要因が影響を及ぼしている可能性がある。また、注射針及びシリンジを用いたアドレナリンの 2 回投与では PK に用量比例性は認められなかったが、ARS-1 による 2 回投与では、ほぼ用量に比例した曝露量が得られた。このように注射製剤の PK に大きなばらつきが認められたため、ARS-1 と既承認の注射製剤との比較に PK の同等性試験を適用することは困難であった。

表 2.5-1　注射製剤全体の 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 – 420	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
Min～Max		244 - 753	5 - 45	1 - 360

*Edwards-2013

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

注射製剤での PK 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、生物学的同等性を承認の根拠とすることはできない。ARS-1 の PK プロファイルは、申請する適応症で有効性が認められている注射製剤での PK プロファイルの範囲内である。ARS-1 の臨床試験における ARS-1 の C_{max} 及び t_{max} は、注射針及びシリンジを用いた筋肉内（IM）注射及びオートインジェクターを用いた IM 投与（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 注射及びエピペンと同程度であった。本申請資料に含まれる ARS-1 の試験は、現在までに実施されたアドレナリンの最も広範な PD 及び PK 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解明されており、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の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アドレナリン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非倫理的であると考えられ、この集団を対象とした有効性試験（無作為化比較試験）がこれまでに実施されていないことを考慮し、申請者は PK 評価及び血圧及び心拍数を指標とした PD 評価を有効性の代替エンドポイントとして採用し、ARS-1 の臨床的有効性を評価した。

申請者は、ARS-1 の PK データを 4 歳以上の小児集団に外挿するために、母集団薬物動態（PPK）解析及び生理学的吸収モデル（PBAM）解析を含む統合 PK 解析を実施した。これらのモデル解析では、ARS-1 が成人及び 4 歳以上の小児集団のいずれでも安全かつ有効であり、推定治療範囲内のアドレナリン曝露量を提供することを示した。

本申請資料では、EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 10 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 試験の主な臨床試験、並びに日本人集団を対象とした EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験の成績を示した。

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性反応であり、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、一般に症状を緩和し、更なる進行を防ぐために直ちに治療を必要とする。初期症状は患者の生活の質に重大な影響を及ぼし、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、嘔吐などがある。直ちに治療しなければ、反応は更に重症化（気道の狭窄、喉の腫れ、頻脈、重度の低血圧、その他の発現する可能性のある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こともあるアナフィラキシーとして知られる）する可能性がある。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第一選択治療となっている。諸外国では、院外での投与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及びこれらのデバイスの後発品が処方される。これらの IM オートインジェクターにはいくつかの限界があり、文献では十分に公表されている。これらの限界のためにオートインジェクターの使用に躊躇することが多く、その結果、投与が遅れ、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、安全性に関する懸念、投与後に救急治療室（ED）を受診しなければならないことに関する懸念によるものである。投与の躊躇をもたらす最も一般的な懸念を以下に示し、投与の躊躇に関する詳細な考察を 2.5.4.4.3 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に注射器を持ち運びしていたと報告した患者及び介助者はわずか 50%であった（Brooks-2017）。
- 注射器を持ち運びしている患者のうち、緊急時に必要となった場合に注射器を使用することを拒否する患者又は介助者の約 25%～50%が注射製剤の使用に対し躊躇がある。これらの患者はアドレナリンを投与せずに ED を受診し、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。
- 緊急の場合に注射器と投与するアドレナリンを持ち運びしていても、注射針の使用や注射器の複雑さが懸念されるため、約 40%～60%の患者が投与を最長 18 分遅らせている（Chad-2013）。
- 諸外国の現行の添付文書ガイドラインでは、全てのアドレナリン投与と併せて ED 受診を遵守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、投与しなかったりする。最近の公表文献（Casale-2022）では、アドレナリン投与後に ED を受診する必要性はまれであり、現在推奨されている投与の躊躇によって、より重度の反応のリスクが増加する可能性があることが報告されている。
- 注射製剤の誤投与の発生率は高く、メタアナリシスでは、トレーニング後でも、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（El Turki-2017）。
- 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、エピペンを使用した被験者の約 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。

これらの制限のため、米国では重度の I 型アレルギー反応のリスクがある約 2500 万人のかなりの割合の患者が、エピペンなどの IM 注射製剤又はジェネリック製剤の処方を受けていない又は処方薬を出してもらっていない。処方薬を出してもらっている患者 330 万人のうち、約半数は定期的に IM 注射製剤を携行しておらず、残りの半数の多くは重度の I 型アレルギー反応が起きた際に投与が遅れたり、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）。現在アドレナリン注射器を処方箋で出してもらっている 330 万人の患者に加えて、約 250 万人の患者が過去 3 年間に処方を受けたが、上述の消費者の懸念を主な理由として、処方薬を出してもらわなかったか、新たに処方を受け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（WAO）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、注射器の複雑さ、注射器を持ち運び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の改善が大いに必要とされている（これらの問題に関する詳細な考察については 2.5.4.4.3 項を参照）。公表文献や患者及び介助者を対象とした ARS-1 の試験の両方から、針をなくすだけで、ARS-1 による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、その結果、治療までの時間が短縮され、現行のアドレナリン注入器の多くの制限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的転帰を有意に改善する可能性がある。鼻腔内（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ことができるなど、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}、$pAUC_{0\text{-}20}$、

$pAUC_{0\text{-}45}$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（$AUC_{0\text{-}t}$）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症状の重症度、入院のリスク及び死亡率が軽減される可能性がある（Flemming-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。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%と仮定した場合でも、結果として得られる曝露量は安全かつ忍容性があり、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 ヵ月間）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入れられているアドレナリン、（2）オピオイド過量投与に対する NARCAN®点鼻液、てんかんに対する VALTOCO®点鼻液及び OPVEE®点鼻液などの複数の米国食品医薬品局（FDA）承認製品、並びにその他の既承認薬剤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 投与用ユニットドーズ噴霧器（UDS）、及び（3）VALTOCO®点鼻液、TOSYMRA®点鼻液及び OPVEE®点鼻液などの FDA 承認製剤に含まれる革新的な吸収促進剤であるドデシルマルトシド（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。
- 信頼性の高い機器である：ARS-1 に使用されている UDS は米国ではよく知られ、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す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、鼻腔内に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性添加剤である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®点鼻液、VALTOCO®点鼻液及びOPVEE®点鼻液）で使用されている。

規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下機構）との[redacted]相談を実施し、機構の助言に従い、OFC後のアナフィラキシー症状を発現した患者を対象とする、第III相臨床試験（非盲検、1期、単回投与試験、EPI JP03試験）を計画した（1.13項を参照）。また、EPI JP03試験の実施に先立ち、日本人健康成人を対象とする、第I相臨床試験（非盲検、単回投与、2期、2治療、無作為化、クロスオーバー試験、EPI JP02試験）を計画した。なお、[redacted]また目標症例数は12例とし、[redacted]を追加した計画とした。

機構との相談の要点について以下に記載した。

1) 追加臨床薬理試験の内容

＜機構の意見＞

1. 本試験計画を以下のように変更することが適切と考える。
[redacted]
2. [redacted]と考える。

［対応］

[redacted]

[redacted] EPI JP03
試験を非対照、オープンラベル試験として計画する。

2) 臨床データパッケージ及び申請電子データ提出範囲

＜機構の意見＞

1. [redacted]
と考える。
2. [redacted] 申請電子データを提出する。
3. [redacted] 検討すること。

［対応］

[redacted] とともに、EPI 10 試験を評価資料とし、申請電子データも提出する。

2.5.1　アドレナリンの有効性に関する文献的根拠

アドレナリンは 100 年以上にわたり複数の適応症に使用されており、米国では 1939 年に敗血症性ショック治療の適応で承認された。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検証する前向き比較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）投与による非盲検試験が 1 試験実施された（Brown-2004、Brown-2006）。

現在までに重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に使用されたアドレナリンの投与経路には、点滴 IV 投与、急速 IV 投与、IM 投与及び皮下（SC）投与などが報告されている。これらの投与経路に関して公表されている 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、承認申請中の製剤も含め、広範な臨床経験から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裏付けられている。米国での承認の根拠となった臨床経験及び臨床経験に関する公表文献の情報を本項に示す。

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に注意が必要である。また、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 PK プロファイルに差があることもよく知られている。様々な既承認のアドレナリン注射製剤では、PK 及び PD 反応にこのような顕著な差があるにもかかわらず、重度の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する。C_{max} に到達するかなり前の低濃度でも、症状の意義のある臨床的改善が速やかに認められる。この所見は、全ての治療ガイドライ

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のに対し、文献では IM 注射時の t_{max} は 10～60 分であり、ARS-1 の試験でも同様の結果が示されていることと一致する。

体重 30 kg 以上の人に対する注射薬の初回用量は、国によって異なるが通常 0.3～0.5 mg であり、必要に応じて反復投与する。一般にほとんどの患者が 1.0 mg 以下の注射で十分に回復するが、一部のアレルギー反応では更に高用量が必要である（Järvinen-2008、Noimark-2012）。院外使用における米国での IM 又は SC 投与時の推奨用量は、体重 30 kg 以上の人では 0.3 mg、体重 15～30 kg の人では 0.15 mg であり、重度のアレルギー反応の場合は必要に応じて反復投与する（Adrenalin PI-2019、Resuscitation Council (UK)-2008、Sicherer-2017）。

アナフィラキシーに対するアドレナリンの早期投与（ED 到着前の注射と定義）は、ED 到着後に初めてアドレナリンを投与した場合と比較して、入院又は死亡の可能性を顕著に低下させる。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によれば、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患者であった（Xu-2014）。アドレナリンを投与するまでの時間が短い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よく知られている（Simons-2010b、Simons-2001）。

2.5.1.1　実臨床での 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、重度のアレルギー反応及びアナフィラキシー治療の第一選択としてアドレナリンを大腿前外側に速やかに IM 投与することが推奨されている（Shaker-2020、Muraro-2022）。初回投与後 10～15 分以内に十分な症状の回復が認められない場合は、2 回目の投与の適応になるとされている。後ろ向き研究のメタアナリシスでは、アナフィラキシー反応の約 10%がアドレナリンの 2 回目投与を必要とすることが示された（Patel-2021）。

治療ガイドラインでは注射方法の指定はなく、注射針とシリンジを用いた IM 注射は、エピペンなどのオートインジェクターを用いた投与と臨床的に同等であるとされている。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、各製剤間の臨床的な同等性に関するコンセンサスに変化はない（Muraro-2022）。致死的なアナフィラキシーがアナフィラキシーによる病院／ED 受診の 0.33%未満と比較的まれな状態であることから、製剤別の臨床的有効性を定量的に比較することは困難である（Shaker-2020）。しかし、約 10%の患者でアドレナリンの 2 回目投与が必要になることを考慮すると、2 回目投与の頻度は有効性の合理的な代替指標であり、製剤間のより頑健な比較が可能になると考える。

アナフィラキシーの事象 36557 件（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の結果（Patel-2021）を用いて、2 回目投与を必要としたアナフィラキシーの発現率に製剤間で差があるか検討した。使用した注射製剤の種類と 2 回目投与の頻度が明記されている試験を解析に含めた。注射針／シリンジによる IM 注射又はオートインジェクターによる投与が 80%以上であった試験を表 2.5-2 に、製剤別の使用割合が 80%未満であった試験を表 2.5-3 に示す。いずれかの製剤の使用率が 100%であった試験での 2 回目投与の頻度の加重平均は、オートインジェクターが主要な製剤である場合に 2 回目投与の頻度がわずか

に高いことを示した（表 2.5-4）。全体的には 2 回目の投与の必要性と初回投与に使用した注射製剤の種類との間に関連性は認められなかった（$r^2 = 0.0818$）（図 2.5-1）。

表 2.5-2　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシーの割合（注射針／シリンジによる IM 注射又はオートインジェクターの使用割合が 80%以上の試験）

Study	Number of Reactions Treated	Percent of Reactions Treated with IM Needle/Syringe	Percent of Reactions Requiring a Second Dose
IM Needle/Syringe Studies			
Kahveci-2020	71	100%	1.4%
Oya-2020	207	100%	3.4%
Kondo-2018	45	100%	11.1%
Cardona-2017	247	100%	16%
Oren-2007	14	93%	21.4%
De Swert-2008	11	91%	36.4%
Johnson-2014	239	89%	2.9%
Nogic-2016	49	88%	20.4%
Grabenhenrich-2018	1570	86%	4.3%
Campbell-2015b	326	85%	13.8%
Lee-2015	330	84%	6.4%
Ben-Shoshan-2013	72	82%	8.3%
Autoinjector Studies			
Grabenhenrich-2018	226	15%	4.0%
Soller-2019	53	0%	17.0%
White-2015	636	0%	8.5%
Arkwright-2009	18	0%	0.0%
Gold-2000	13	0%	15.4%
Webb-2006	14	0%	28.6%
Noimark-2012	41	0%	31.7%
Kondo-2018	3	0%	66.7%
Cardona-2017	21	0%	14%

表 2.5-3　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシーの割合（注射針／シリンジによる IM 注射又はオートインジェクターの使用割合が 80%未満の試験）

Study	Percent of Patients Requiring a Second Dose (Total Reactions)	
	IM Needle/Syringe	Autoinjector
Grabenhenrich-2018	4.3% (n = 1570)	4.0% (n = 226)
Kondo-2018	11.1% (n = 45)	66.7% (n = 3)
Cardona-2017	16% (n = 247)	14% (n = 21)

表 2.5-4　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシーの割合の製剤別加重平均値（注射針／シリンジによる M 注射又はオートインジェクターの使用割合が 100%の試験）

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

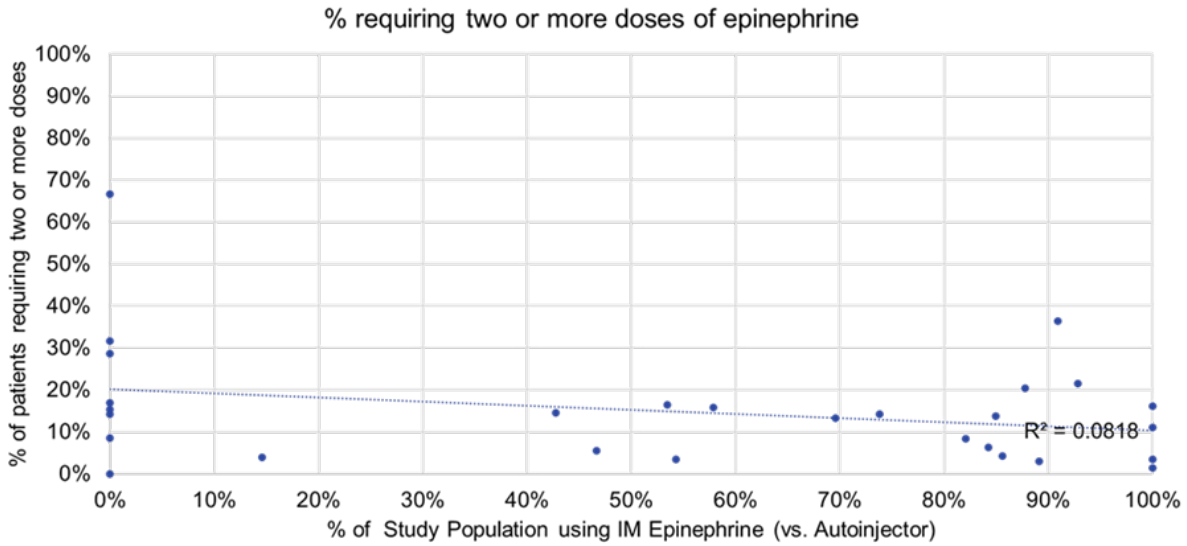


図 2.5-1　アドレナリンの 2 回目投与の頻度と IM 注射の使用割合の関係

上述のごとく注射針／シリンジによる IM 注射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関わらず、両製剤の臨床的有効性は同等である。ARS-1 の臨床試験で使用した 3 種類の既承認注射製剤の PK パラメータを表 2.5-5 に示す。C_{max} の平均値は製剤間で大きく異なっており、統合 PK 解析での C_{max} の平均値は、エピペン（581 pg/mL）で最も高く、次いで Symjepi（438 pg/mL）及び注射針／シリンジによる IM 注射（277 pg/mL）の順であった。t_{max} の中央値が最も早かった製剤は、エピペン（10 分）であり、次いで Symjepi（30 分）及び注射針／シリンジによる IM 注射（45 分）の順であった。

表 2.5-5　注射製剤間の 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, Table 45, Table 49; EPI 12 PK report, Appendix Table 3d

ARS-1 2.0 mg と注射製剤の比較では、医療従事者が投与したときの ARS-1 の C_{max} の平均（485 pg/mL）（表 2.5-6）は、注射針／シリンジによる IM 注射（277 pg/mL）より高く、エピペ

ン（581 pg/mL）より低かった。ARS-1 投与時の t_{max} の中央値（20.5 分）は、エピペン（10.0 分）より長く、注射針／シリンジによる IM 注射（45.0 分）より短かった。

ARS-1 の PK プロファイル（C_{max} 及び t_{max}）は注射針／シリンジによる IM 注射と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程度であることが示唆された。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 による IN 投与は全身への直接的な曝露経路であることから、ARS-1 の 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、エピペンで起こりうる急速 IV 投与による極端な曝露のリスクが低いことが示されている（ARS-1 の臨床試験では、エピペン投与の 13%超が血管内に投与されていた）。

表 2.5-6　ARS-1 の PK パラメータ（統合解析）

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 2.0 mg – HCP	78	485 pg/mL (70.6)	40900 (67.5)	20.5 (2.00 – 150)
ARS-1 2.0 mg – self-admin	42	421 pg/mL (66.4)	46776 (55.9)	30 (6.0 – 240)

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

2.5.1.2　院外で使用されるアドレナリン製剤

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治療における標準治療であり、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を有す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又は強度を軽減できる。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）。米国ではその他のアドレナリン自己注射薬として、EpiPen Jr®、Auvi-Q®、Adrenaclick®、Symjepi™ 等が承認されている。以前は注射針／シリンジによるアドレナリン IM 注射が一般的であったが、規制当局による承認審査のかなり前から使用されていたため、医療現場で広く使用されたと考えられる。

院外使用（病院外での介助者による投与又は患者による自己投与）では、オートインジェクター又はプレフィルドシリンジが最も一般的に使用される投与方法である。院外投与では、一般的に体重 30 kg 以上の全ての人に 0.3 mg（0.01 mg/kg）を投与する。欧州連合（EU）では院外使用として一般的に 0.3 mg オートインジェクターを使用し、アレルギー反応が回復しなかった場合に限り、大柄の人を対象に 0.5 mg オートインジェクターが使用可能であるが、米国及び日本では 0.5 mg 製剤は承認されていない。体重が 15 kg を超える 6 歳以上の小児には、院外使用として 0.15 mg オートインジェクターが使用可能である。エピペンは、米国で 1987 年に初めて承認されたオートインジェクターであり、0.15 mg 製剤（EpiPen Jr）及び 0.3 mg 製剤（EpiPen）が使用可能である。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。

アドレナリン注射剤は承認後の安全性プロファイルが許容可能であり、アナフィラキシーの管理に有効であるが、オートインジェクターは利便性に乏しく、煩雑であり、重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。患者がオートインジェクターを持ち運びしにくいことは、必要時に必ずしもオートインジェクターを使用することができないとして、医療従事者から懸念が報告されている。さらに、痛み、針への恐怖、費用、公共の場でデバイスを使用することへの躊躇によるオートインジェクター使用への不安は、時として重大な治療開始の遅れにつながる。治療の遅れは、重症化や死亡率上昇をもたらすことが知られており、アドレナリンオートインジェクターを使用することへの躊躇は、転帰不良につながる（Simons-2010b、Campbell-2014）。小児患者における注射コンプライアンスの欠如は、治療失敗の潜在的に重要な原因であり、代替の投与方法の必要性を示している。

2.5.2　ARS-1 の臨床開発プログラム

ARS-1（アドレナリン点鼻液）は、IN 投与される薬剤のバイオアベイラビリティを改善す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。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となるよう理想的に設計されている市販のユニットドーズ噴霧器（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）。

小児への IN 投与では、幼少期に嗅覚系が着実に成長し、5 歳末までに成人レベルの識別能力に達することに注意が必要である（Zankl-2002、Zhang-2017）。鼻甲介領域は 5 歳末までに完全に成熟するが、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（Xi-2014、Spaeth-1997、Wolf-1993、Jang-2000、Park-2010、Shah-2003、Lorkiewicz-Muszyńska-2015、Değermenci-2016）。また、本申請資料に示す文献（Hosseini-2019）及び PBAM 解析を含む ARS-1 の臨床試験成績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いことが示されている。6 歳未満の小児では鼻からの吸収量に差があることが報告されているが（Hosseini-2019）、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 つの臨床試験でも 6 歳以上の小児と成人の間では意味のある差がないことが示されている。

この申請資料には 4 歳以上の重度の I 型アレルギーを有する小児患者を対象とした EPI 10 試験の結果が含まれている。EPI 10 試験では体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に ARS-1 1.0 mg 又は 0.65 mg を投与し、体重 30 kg 以上の小児に ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg を投与した。本試験の結果より、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に ARS-1 1.0 mg、又は体重 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の曝露量は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときと比較してやや高かったが、曝露量の増加に起因する有害事象の増加は認められなかった。同様の結果が PPK 解析及び PBAM 解析でも示されており、体重 30 kg 以上の小児では ARS-1 2.0 mg 投与によって治療量のアドレナリン曝露が得られることが示されている。

また、食物アレルギーを有する患者を対象とした EPI JP03 試験では体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者（6 例）に ARS-1 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者（9 例）に ARS-1 2.0 mg を投与し、全例（15 例）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。

この結果より申請者は、ARS-1 の標準的な投与量として体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に対して 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者に対して 2.0 mg が適切であると判断した。

2.5.3　有効性及び安全性を評価した臨床試験

ARS-1 の有効性及び安全性を健康被験者及びアレルギー患者を対象とした臨床試験で評価した。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血行動態（血圧及び脈拍数［PR］）を採用し、PK 及び PD の評価を行った。

有効性の代替エンドポイントとして採用した血行動態（血圧及び心拍数）は、各アドレナリン受容体サブタイプの存在部位及び活性化の違いを反映することができる。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。α_1アドレナリン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、収縮期血圧（SBP）はアドレナリンに対する反応を直接反映しており、有効性の代替エンドポイントになる。

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、PR はアドレナリンに対する反応を直接反映しており、βアドレナリン受容体機能に基づく有効性の代替エンドポイントになる。ARS-1 の臨床試験では、β_2アドレナリン受容体の刺激を反映する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は測定していないが、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刺激による反応は、β_2アドレナリン受容体が活性化していることを示す可能性があると判断される（Baluk-1994、Barnes-1999、Kaliner-1974、Barach-1984、Brown-2020）。

I 型アレルギーの患者に対する承認取得のために、主な臨床薬理試験として 10 試験を実施した（2.7.2.2.1.1 項［EPI 10 試験］、2.7.2.2.3.1 項［EPI 03 試験］、2.7.2.2.2.1 項［EPI 04 試験］、2.7.2.2.3.2 項［EPI 07 試験］、2.7.2.2.5.1 項［EPI 12 試験］、2.7.2.2.1.2 項［EPI 14 試験］、2.7.2.2.3.3 項［EPI 15 試験］、2.7.2.2.2.4 項［EPI 16 試験］、2.7.2.2.6.1 項［EPI 17 試験］、2.7.2.2.3.4 項［EPI 18 試験］）。

EPI 10 試験の結果より、体重 15～30 kg の小児に ARS-1 1.0 mg を投与したときのアドレナリンの曝露量は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときの曝露量よりもわずかに大きいことが示されたが、曝露量増加による有害事象の増加は認められなかった。

その他の主な臨床試験では、介助者による投与、自己投与及び鼻漏を伴う鼻炎発作時などのより悪い状況下での単回（EPI 16 試験）又は 2 回（EPI 17 試験）投与、並びに感染性鼻炎時の単回投与（EPI 17 試験）において、ARS-1 2.0 mg の曝露量が注射製剤の範囲内であることを示した。また、イヌのアナフィラキシーモデルを用いた PK 試験（2.6.4.3.2 項）を実施し、アナフィラキシー発現中は吸収が正常状態よりわずかに速く、これは浮腫による可能性が高いことを明らかにした。

主な臨床試験 10 試験の概要は以下のとおりであった。

1. EPI 10 試験：4 歳以上の I 型アレルギーの小児患者を対象に ARS-1 2.0 mg を単回投与
2. EPI 03 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 1.0 mg 単回及び反復投与、アドレナリン 0.3 mg 単回及び反復 IM 投与及びアドレナリン 0.5 mg 単回 IM 投与
3. EPI 04 試験：正常な鼻腔状態及び鼻炎誘発後の健康成人被験者を対象に ARS-1 1.0 mg 単回投与、アドレナリン 0.3 mg 単回 IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg 単回 SC 投与

4. EPI 07 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 1.0 mg 単回及び反復（L/L 及び L/R）投与、エピペン単回及び反復投与
5. EPI 12 試験：I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 1.0 mg（0.25%又は 0.35% DDM を含有）単回投与、エピペン及び Symjepi 投与
6. EPI 14 試験：上気道感染症（URTI）の症状発現中及び感染後の成人患者を対象に ARS-1 2.0 mg 単回投与
7. EPI 15 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 2.0 mg 単回及び反復（2 回）投与、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg の単回及び反復（2 回）投与
8. EPI 16 試験：正常な鼻腔状態及び誘発された鼻炎発現時のアレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg、アドレナリン 0.3 mg IM 及び 0.5 mg IM 投与
9. EPI 17 試験：I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg の自己投与又は医療従事者によるアドレナリン 0.3 mg IM 投与
10. EPI 18 試験：I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM を反復投与

上記の主な臨床薬理試験の結果は、日本人を対象とした以下の 3 試験の結果と一貫性が認められた。

1. EPI JP01 試験：アレルギー性鼻炎患者を対象に ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペンを単回投与
2. EPI JP02 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM を単回投与
3. EPI JP03 試験：食物アレルギーを有する被験者を対象に経口食物負荷後に ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg（体重に基づく）を単回投与

本申請資料に含めた試験の一覧を探索的な用量設定試験である EPI 02 試験及び EPI 11b 試験を含めて表 2.5-7 に示す。

表 2.5-7　臨床薬理試験の要約

Study Number (Module)	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s) Dosage Regimen Route of Administration	Population (Number)
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)

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 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)
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, rhinitis 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	Normal Nasal Conditions ARS-1 2.0 mg twice (R/L) IM 0.3 mg twice Rhinitis Conditions 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)

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 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	Part 1 ARS-1 0.5 mg ARS-1 1.0 mg ARS-1 2.0 mg Part 2 ARS-1 1.0 mg 0.3 mg IM Part 3 ARS-1 1.0 mg 0.3 mg IM	Part 1 3 Part 2 12 Part 3 12
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

ARS-1 の有効性及び安全性を評価した臨床試験の結果、いずれの試験でも ARS-1 2.0 mg 投与時の PK パラメータは 2 種類の既承認製剤（アドレナリン 0.3 mg IM 投与及びエピペン）の範囲内であることが示された。また、ARS-1 2.0 mg 投与時の総曝露量（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}］）は、既承認製剤である 0.3 mg IM 注射と 0.5 mg IM 注射の範囲内であった。

主な臨床薬理試験及び日本人集団を対象とした試験の概要を、それぞれ 2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項に示す。

申請者は、ARS-1 の PK データを 4 歳以上の小児集団に外挿するために、PPK 解析及び PBAM 解析を含む統合 PK 解析を実施した。これらのモデル解析では、ARS-1 が成人及び 4 歳以上の小児集団のいずれでも安全かつ有効であり、推定治療範囲内のアドレナリン曝露量を提供することを示した。

ARS-1 を用いた臨床試験は、いずれも適用される医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する全ての医薬品規制調和国際会議（ICH）及び各地域のガイドラインを遵守して実施した。

実施された一部の臨床試験は、申請資料として適格と判断されず承認の裏付けとはならないが、必要に応じて安全性併合解析に含めた。該当する試験は以下のとおりであった。

- EPI 01 試験：申請製剤とは異なる製剤を用いた探索的 PK 試験

- EPI 06 試験：探索的用量設定試験（ARS-1 複数回投与時の持ち越し効果によって PK の評価が困難であった）
- 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上の重大な問題が発生した。
- EPI 11 試験：探索的用量設定試験（ARS-1 複数回投与時の持ち越し効果によって PK の評価が困難であった）
- EPI 13 試験：製剤の添付文書及び取扱い上の誤り、訓練の逸脱、COVID-19 に関連した合併症に起因する実施上の重大な問題が発生した。

2.5.4　製品開発の根拠

2.5.4.1　医薬品

アドレナリン（図 2.5-2）は交感神経刺激性カテコールアミンであり、α 及び β アドレナリン受容体刺激性を有する。アドレナリンは白色～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。アドレナリン溶液は、空気又は光によって徐々に褐色となる。

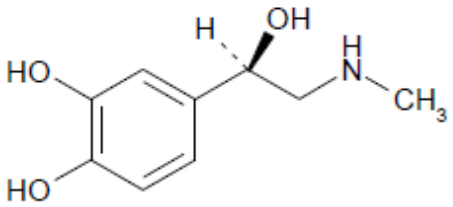


図 2.5-2　アドレナリンの化学構造

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認められ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の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（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）。

β_2 アドレナリン受容体（骨格筋の血管に存在する）の活性化も血管拡張につながる可能性がある。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 SBP が低下することもある。しかし、アドレナリンの血漿中濃度が α_1 アドレナリン受容体作動性を増加させると、β_2 介在性の血管拡張に対抗する血管収縮反応が開始され、最終的には血圧が上昇する（Westfall-2011）。アドレナリンの β_2 アドレナリン受容体活性化能は、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 アドレナリン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のより最適な薬剤となるが、アナフィラキシーなどの重度の I 型アレルギー反応の治療には適していない。

アドレナリンは酸素や光により分解し、酸化反応によりアドレノクロムでピンク色に変化し、メラニン形成によりわずかに褐色に変化する。これらの高度に着色した物質の存在量は極めて少なく、毒性はないと考えられるが、注射製剤の変色を避けるため、現在市販されている製剤には大量のピロ亜硫酸ナトリウムが使用されている。ピロ亜硫酸ナトリウムはこれらの高度に着色した分解物の変色を防ぐが、ピロ亜硫酸ナトリウム自体は 1 ヵ月に約 0.3%～1.0%の割合でアドレ

ナリンと反応し、活性のないアドレナリンスルホン酸を生成する。注射製剤では、変色防止に用いる大量のピロ亜硫酸ナトリウムは酸素の存在下でもアドレナリン製剤の顕著な分解をもたらす（18 ヵ月で最大 15%の分解）。また、アレルギー反応に至る可能性もある亜硫酸塩アレルゲンに患者を曝露させる。さらに、これらの製剤は熱に対する感受性が非常に高く、これが指数関数的にアドレナリン硫酸塩への分解を促進する。

2.5.4.2　アナフィラキシー

アナフィラキシーは、最も重度のアレルギー反応又は過敏症反応であり、通常は予測不能で、生命を脅かすことがある（Tang-2009）。臨床診断及び治療の遅れは、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生率は、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緊急治療室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）。

2.5.4.3　アドレナリンの作用機序－有効性代替エンドポイントの設定根拠

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炎症性メディエーター（例えばサイトカイン）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理学的反応を軽減させるα及びβアドレナリン受容体（表 2.5-8）を直接刺激することによってもたらされる。

表 2.5-8　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

2.5.4.3.1　アドレナリン受容体活性

これらの複数のアドレナリン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するため、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）。

2.5.4.3.1.1　代表的なアドレナリン受容体活性

α_1 アドレナリン受容体

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。これらのアドレナリン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。刺激作用は粘膜浮腫も抑制し、上気道閉塞の予防及び軽減をもたらす（Simons-2010b）。

β_1 アドレナリン受容体

β_1 アドレナリン受容体は主に心臓、腎臓及び脂肪組織に存在する。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）。

β_2 アドレナリン受容体

β_2 アドレナリン受容体は主に肺の細気管支及び骨格筋の動脈に存在する。主な β_2 刺激作用は気管支平滑筋の弛緩であり、結果として気管支の気流が増加する。β_2 刺激作用は強力な気管支拡張をもたらす。この作用はアナフィラキシーや喘息などの疾患の結果として気管支筋が収縮する場合に最も顕著である。β_2 アドレナリン受容体は毛細血管後細静脈の内皮細胞に存在し、活性化は毛細血管後細静脈の内皮細胞の分離を妨げることにより血漿滲出を抑制する（Baluk-1994、Barnes-1999）。また、β_2 刺激作用は、膜結合型アデニル酸シクラーゼの活性化及び環状アデノシン一リン酸の増加を介して肥満細胞及び好塩基球から放出されるヒスタミン、トリプター

ゼ及びその他のアレルギー性炎症メディエーターの更なる放出を阻害する（Kaliner-1974、Barach-1984、Brown-2020）。

アドレナリンによる初期治療に対する主なアナフィラキシー症状の臨床的な反応には、呼吸の改善、浮腫、発疹、潮紅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によって観察可能であり、2 回目投与の必要性（アドレナリンの添付文書に従い、初回投与の 5～15 分後）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 β_2 刺激作用に起因し、アドレナリンに高い親和性を示す β_2 アドレナリン受容体に最初に認められる作用である。

β_2 アドレナリン受容体（骨格筋の血管に存在する）の活性化も血管拡張につながる可能性がある。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 DBP が最初に低下することがあり、これによって SBP が低下することもある。しかし、アドレナリンの血漿中濃度の上昇が α_1 アドレナリン受容体作動性を増加させると、β_2 介在性の血管拡張に対抗する血管収縮反応が開始され、最終的には血圧が上昇する（Westfall-2011）。

アドレナリンの β_2 アドレナリン受容体活性化能は、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説明している。一方、ノルアドレナリンは β_2 アドレナリン受容体刺激能がないため、ショック状態の血圧をサポートするためのより最適な薬剤となるが、アナフィラキシーの治療には適していない。

2.5.4.3.1.2　アドレナリン受容体の親和性及び相互作用

アドレナリンは α アドレナリン受容体と β アドレナリン受容体の両方を強力に刺激するため、アドレナリンとの親和性の違いや生体内での機能の違いによって標的器官に対する作用は複雑である。一般に β アドレナリン受容体は α アドレナリン受容体と比較してアドレナリンに対する親和性が高く、アドレナリンの血漿中濃度の上昇によって異なる反応が観察されることと一致している。

例えば、アドレナリンによる血圧上昇は、1）心室収縮の強度の増加（陽性変力作用）（β_1 アドレナリン受容体）、2）心拍数の増加（陽性変時作用）（β_1 アドレナリン受容体）、3）多くの末梢動脈及び血管床における血管収縮の増加（α_1 アドレナリン受容体）を介して起こる（Westfall-2011）。しかし、様々な用量でアドレナリンを注入したラットの試験では、心筋収縮性（β_1 アドレナリン受容体）の増加に先行して心拍数が増加したことから、心拍数の増加は、初期のより低い血漿中アドレナリン濃度で観察される β_2 アドレナリン受容体を介した血圧低下に対するフィードバック反応である可能性が示唆されている（Maslov-2015）。血漿中濃度が上昇すると、この初期作用に続いて血圧上昇につながる心臓に対する β_1 作用により心筋収縮性及び心拍数が増加する。より高い血漿中濃度では、α_1 アドレナリン受容体の活性化により著しい血圧上昇が生じる（Westfall-2011）。そのためアドレナリンによる血圧上昇には、濃度に応じて主に 3 種類のアドレナリン受容体が関与している。

複数のアドレナリン受容体サブタイプが同じ組織に存在する場合（血管平滑筋や心筋の場合）、アゴニストの正味の作用は、各アドレナリン受容体の存在割合、各アドレナリン受容体が

結合する細胞内シグナル伝達機構の種類、及び各アドレナリン受容体のアゴニストに対する親和性によって決まる。

IV 注入を行った試験では、アドレナリン受容体活性化が注入速度に強く影響されることを示しており、1～2 μg/分では β_2 アドレナリン受容体が、2～10 μg/分では β_1 及び β_2 アドレナリン受容体が、10 μg/分以上では α_1 アドレナリン受容体が活性化される（Miller-2014）。

以上のことから、アドレナリンの生理作用は、投与量やアドレナリン受容体の違いによる相互作用に依存する。

血漿中濃度が低い場合

血漿中濃度が低い場合、アドレナリンは β_2 アドレナリン受容体を選択的に活性化する。β_2 アドレナリン受容体は主に気管及び気管支平滑筋に存在し、活性化によって気管支筋を弛緩させ、血漿滲出を抑制し（Baluk-1994）、ヒスタミンやトリプターゼなどのアレルギー性メディエーターの放出を阻害する（Simons-2011）。

β_2 アドレナリン受容体の活性化も骨格筋の末梢抵抗を低下させ、血流を増加させる。その結果、アドレナリンを IV 持続注入（Ensinger-1992、Stratton-1985、Clutter-1980、Jern-1991）又は骨格筋に直接曝露される IM 注射（Worm-2020）では、通常、最初に DBP が低下する。骨格筋で観察される血流量の増加は β_2 を介した強力な血管拡張作用に起因しており、血管に存在する低感受性の α_1 アドレナリン受容体を活性化させるアドレナリン濃度上昇に伴う血管収縮によって部分的に相殺される（Westfall-2011）。

アドレナリンの作用発現の時間経過に関する報告は少ない。しかし、アナフィラキシー治療ガイドライン及び薬剤の添付文書では、症状の明らかな改善が認められない場合はアドレナリン投与を 5～15 分ごとに繰り返すことを推奨しており（Simons-2011、Lieberman-2015、Muraro-2022、EpiPen-2020）、臨床的改善は通常 5～15 分以内に得られると期待されている。初期治療に対する主症状の反応には、呼吸の改善、並びに腫脹及び発疹の減少が含まれ（Lindbeck-1995）、いずれも β_2 アドレナリン受容体による作用であった。このことから β_2 アドレナリン受容体の活性化に必要な血漿中アドレナリン濃度は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与（t_{max}：約 45 分）、0.3 mg の SC 投与（t_{max}：約 45 分）又はエピペン 0.3 mg 投与（t_{max}：約 5～30 分）で認められた C_{max} を大きく下回ることが示唆される（表 2.5-1）。したがって、臨床的に β_2 アドレナリン受容体を介するアドレナリンの有効性が投与後 5～15 分以内に認められることを考慮すると、効果発現は C_{max} に到達するよりかなり前に認められており、比較的低い血漿中濃度で生じる可能性が高い。

血漿中濃度が中程度の場合

アドレナリン濃度が上昇すると、β_1 アドレナリン受容体及び親和性の低い α_1 アドレナリン受容体が活性化し始め、低アドレナリン濃度で認められる β_2 アドレナリン受容体を介する血管拡張作用を部分的に相殺する。α_1 アドレナリン受容体活性化による末梢血管抵抗及び DBP は、アドレナリン濃度及びその濃度に応じて様々な血管床で生じる α_1 反応の β_2 反応に対する比によって、変化しないこともあれば、わずかに上昇することもある（Westfall-2011）。また、心拍数、心拍出量、1 回拍出量及び 1 拍当たりの左室仕事量のいずれも、β_1 活性化による直接的な心臓刺

激及び心臓への静脈還流の増加（右房圧の上昇として現れる）の結果として増加する（Westfall-2011）。このような陽性変力作用及び変時作用（β_1作用）は血圧上昇に寄与する。

血漿中濃度が高い場合

アドレナリン濃度の上昇により心臓刺激が生じると共に、α_1アドレナリン受容体を介した血管平滑筋の活性化により血管収縮が生じる。心拍出量増加及び全身血管抵抗増加によるこの動脈圧上昇は、α_1アドレナリン受容体を介する血管収縮により抑制され、結果としてSBPの上昇（全身血管抵抗の増加）とDBPのわずかな上昇が生じる。しかし、アドレナリンの血中濃度が上昇しても全身血管抵抗には限界があり、正常値を大きく超えて上昇することはない。このSBP上昇に対する自己制限機序は、β_2アドレナリン受容体に結合したままのアドレナリンによって減弱し、α_1アドレナリン受容体に作用するアドレナリンの血管収縮作用とバランスをとる（Klabunde-2021）。

2.5.4.3.2　投与経路別のアドレナリンの有効性

アドレナリンは100年以上にわたり複数の適応症に使用されており、米国では1939年に敗血症性ショック治療の適応で承認された。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検証する前向き比較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、IV投与による非盲検試験が1試験実施された（Brown-2004、Brown-2006）。

現在までに重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に使用されたアドレナリンの投与経路には、点滴IV投与、急速IV投与、IM投与及び皮下（SC）投与などが報告されている。これらの投与経路に関して公表されている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、承認申請中の製剤も含め、広範な臨床経験から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裏付けられている。

2.5.4.3.2.1　投与経路

2.5.4.3.2.1.1　点滴静脈内投与／急速静脈内投与

IV投与経路を用いた試験で、心血管虚脱を特徴とするアレルギー反応における有益な治療効果が示された（Brown-2004）。本試験はスティングチャレンジ後のアナフィラキシー治療を評価する前向き非盲検試験であり、毒液又はプラセボによる免疫療法後に診断目的で行われたスティングチャレンジに対して全身性アレルギー反応を発現した成人被験者にアドレナリン（0.01 mg/mL）をIV投与した。その結果、アドレナリンIV投与と輸液蘇生の併用がアナフィラキシーなどのアレルギー反応の治療に有効であることが示された。

Fisherらはアナフィラキシーの徴候がみられた205例の患者を対象に試験を実施し、アドレナリン（点滴静注又は急速投与）がアナフィラキシー治療に有効であることを確認した（Fisher-1986）。

アドレナリンの IV 投与の有効性は認識されており、アナフィラキシー治療に用いられているが（Fisher-1986、Bochner-1991）、過量投与、急速な心血管系の変化及び不適切な希釈による安全性に関連した報告がある（Pumphrey-2000、Andre-2019、Ring-2018）。これらの有害作用をアナフィラキシー自体の症状と区別することは困難であるが（Fisher-1992、Brown-1998）、最終的には、急速 IV 投与はより重大な心血管作用をもたらす可能性があるため、可能な限り避けるべきであると判断された（Campbell-2015a）。確立された IV 投与レジメンがないことによる安全性の懸念及び特に院外でのアナフィラキシー発生時など、緊急治療中の静脈ルート確保が困難である可能性を考慮し、IV 投与は注意深い臨床モニタリング下で低血圧などの重度事象の治療に限定して使用が推奨されている（Brown-1998、Simons-2010b、Wood-2013、Ring-2018、Lieberman-2015）。アナフィラキシー又は敗血症性ショックによる重度の低血圧をコントロールするときは、一般に緊急時であっても急速 IV 投与ではなく緩徐な IV 投与が適切である。

現在では、重篤な心血管系の副作用や脳出血のリスクがあるため、輸液で十分に希釈して調製し（McHugh-2022）、通常 20 分間かけて緩徐に投与する院内での緊急使用以外に急速 IV 投与は一般的に避けられている。したがって、注射製剤使用時に発生する可能性がある静脈内への誤投与は、これらの製剤の重大なリスクとみなされ、諸外国の添付文書の安全性警告に反映されている。

2.5.4.3.2.1.2　筋肉内投与／エピペン／皮下投与

広範な臨床的エビデンス及び経験に基づいた公表ガイドラインでは、アドレナリン 0.01 mg/kg（最大 0.5 mg）、0.15 mg（体重 15～30 kg の小児）及び 0.3～0.5 mg（成人）の IM 投与における有効性及び安全性が支持されている。現在のエビデンスは、この投与経路及び用量は、特に全身性アレルギー反応に関連した症状の発現時に遅延なく投与できる場合、アレルギー反応の抑制に有効であることを示している（Pumphrey-2000）。IM 投与を差別化する説得力のあるエビデンスがないことから（Bochner-1991、Fisher-1992、Brown-1998）、主に SC 投与が使用されているが、公表されている PK 試験（重度のアレルギー反応又はアナフィラキシーがない被験者を対象に実施）では、IM 投与の方が望ましい投与経路であると推測された。これらの試験から、大腿外側広筋への IM 投与（エピペンを含む）は、上腕三角筋への SC 投与又は IM 投与に比べて血漿中アドレナリン濃度の上昇速度が速いことが示唆される。しかし、これらの試験ではアドレナリン注射に使用するデバイスの種類が制御されていなかったことに留意することが重要である（Simons-2001、Lieberman-2015）。

IM 投与は SC 投与と比較して PK が改善される可能性があることに加え、院外の緊急時における投与の簡便性からも推奨される。ほとんどのアナフィラキシーの緊急事態は昆虫の刺傷又は食物摂取の結果として院外で発生しており、臨床現場では起きていない。効果的な症状の消失は、部分的には治療が行われる速度に依存しており、アドレナリンの迅速な IM 投与が第一選択であり、最善はオートインジェクターを用いた投与である（Ring-2018）。同時に、IM 投与は IV 投与よりも過量投与のリスクが低いため、どの経路の注射でも発現の可能性があるとはいえ、重度の心血管系副作用のリスクも低いと考えられる。ただし、様々なオートインジェクターの添付文書に記載されているように、IM 投与では血管内への意図しない投与が起こる可能性があり、突発的な心血管系事象を引き起こす可能性があることに留意する必要がある。

IM 投与、エピペン及び SC 投与は、全ての年齢層にわたる多くの臨床経験によって支持されている。SC 投与と IM 投与（エピペンを含む）で PK が大きく異なっていても、また、これらの製剤の投与に使用されるデバイスが様々であっても、臨床的にアドレナリンは、投与経路又は使用したデバイスにかかわらず、全身投与したときに速やかに作用すると考えられる。これは、アドレナリンに対する β_2 アドレナリン受容体の高い親和性に起因する可能性があり、結果として潮紅、蕁麻疹及び呼吸改善のための気管支収縮の軽減など、観察可能で最も重要な臨床効果が得られる。実際、これらの効果は一般に 5 分以内に認められるため（Ring-2018）、世界中の投与ガイドライン及び添付文書では、改善（通常、呼吸困難、腫脹及び発疹の減少として現れる潮紅及び気管支拡張）（Lindbeck-1995）が認められない場合は、5～15 分後に 2 回目投与が必要であるとされている。これらの β_2 アドレナリン受容体を介したアドレナリンの臨床効果は、t_{max}（注射針とシリンジを用いた IM 投与では通常 45 分後、エピペンでは 8～24 分後）よりかなり前に認められる（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 12 試験、EPI 15 試験、EPI 16 試験及び EPI 17 試験）。

2.5.4.3.2.2　注射製剤間の薬物動態の差

2.5.4.3.2.2.1　製剤ごとのアドレナリンの薬物動態の差

アドレナリン注射製剤間で PK 及び PD に重大な差があることを示唆するエビデンスが増えている（Duvauchelle-2018、Worm-2020、Turner-2022）。アドレナリンは、重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に長期間使用されてきたが、PK 及び PD プロファイルの特徴を明らかにする試験はほとんど行われていない。従来、アドレナリン注射製剤は臨床的に同等であると考えられており、添付文書の記載はほぼ同一である。さらに、最近までアナフィラキシー治療のガイドラインでは、使用するアドレナリン製剤に区別がなかった（Cardona-2020、Shaker-2020）。なお、注射製剤間の PK の違いが新たに報告されたことに対応するため、ヨーロッパアレルギー学会（EAACI）ガイドラインが最近改訂された（Muraro-2022）。

ARS-1 の臨床試験の結果に基づき、アドレナリン製剤における PK の差の理由がより明確になった。ARS 社は、EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験及び EPI 12 試験に組入れた合計 175 例のデータを用いて統合解析を実施し、エピペン 0.3 mg、Symjepi 0.3 mg 及びシリンジと注射針を用いたアドレナリン 0.3 mg IM を比較した（図 2.5-3、表 2.5-9）。PK パラメータの比較では、C_{max} はエピペンが最も高く、次いで Symjepi、アドレナリン 0.3 mg IM であった。t_{max} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM が最も遅く、次いで Symjepi、エピペンであった。エピペンは t_{max} が短縮する被験者の割合が最も高く、t_{max} が 4 分以下の被験者の割合はエピペンで 21%、Symjepi で 8%、アドレナリン 0.3 mg IM で 7%であった。t_{max} が短いほど C_{max} が上昇し、t_{max} が 4 分以下の被験者では C_{max} の平均値が最も高かった。

t_{max} が 4 分以下の被験者での C_{max} の分布から、エピペン使用時の C_{max} の平均値が高かった原因は、C_{max} が 1000 pg/mL を超える被験者の割合に起因する可能性が高いことが示唆された（図 2.5-5 の赤丸）。血漿中アドレナリン濃度が 1000 pg/mL を超えるまでの時間が 4 分以内であった被験者を対象に、被験者ごとのアドレナリン濃度-時間曲線を評価した結果、血管内投与の可能性が示唆された（図 2.5-6）。

3 種類の製剤間で認められた PK のばらつきは顕著であり、投与デバイスに基づく射出力及び射出速度のばらつきの両方によって生じる可能性が高い（Worm-2020、Turner-2022）。エピペンはカートリッジを用いるオートインジェクターであるが、Symjepi はプレフィルドシリンジである。エピペンのようなオートインジェクターは、露出した針の長さを超えてアドレナリンを送達することが報告されているが、この所見はシリンジを用いる自己注射器では報告されていない（Schwirtz-2012）。ブタモデルを用いた試験で、スプリング力がはるかに小さい他のプレフィルドシリンジ自己注射器と比べてエピペンは投与 15 分後の分散量が大きく、取り込みが大幅に大きかったことから、分散が大きいほど注入物質の取り込みが増加し速くなることが示唆される（Hill-2016）。

t_{max} カテゴリーを更に検討した結果、エピペンでは他の製剤と比較して完全又は部分的に血管内に誤投与されるリスクが高い可能性が示された。IM 投与したときの薬剤は血管外組織、細胞層、毛細血管壁を通過して局所血管に入る（Nara-1992）。その平均時間又は中央値は 30 分以上と報告されており、手動の IM 投与又は Symjepi と一致する（表 2.5-10）。しかし、エピペン使用時にほぼ例外なく見られる急速かつ鋭いピークは、ある程度の血管内投与の頻度が高いことを示唆している。

この統合解析の結果より、アドレナリン IM 投与とエピペン又は Symjepi との間での PK プロファイルの差が明らかになったが、これはデバイス間の力の差と血管内への誤投与の相対的なリスクに関連している可能性がある。血管内投与の頻度は非常に低いが、エピペンは単純な IM 投与ではなく、少なくとも IM 投与と血管内投与の混合（SC 投与の可能性もある）であると判断される。注射針／シリンジによる IM 注射とオートインジェクターの臨床的有効性は同等であるが（2.5.1.1 項）、エピペンは IM 投与よりも吸収が早く、曝露量が高いと考えられる。これらの結果を総合すると、重度のアレルギー反応／アナフィラキシーの治療における ARS-1 の有効性評価では、IM 投与が最善の対照であることが示唆される。

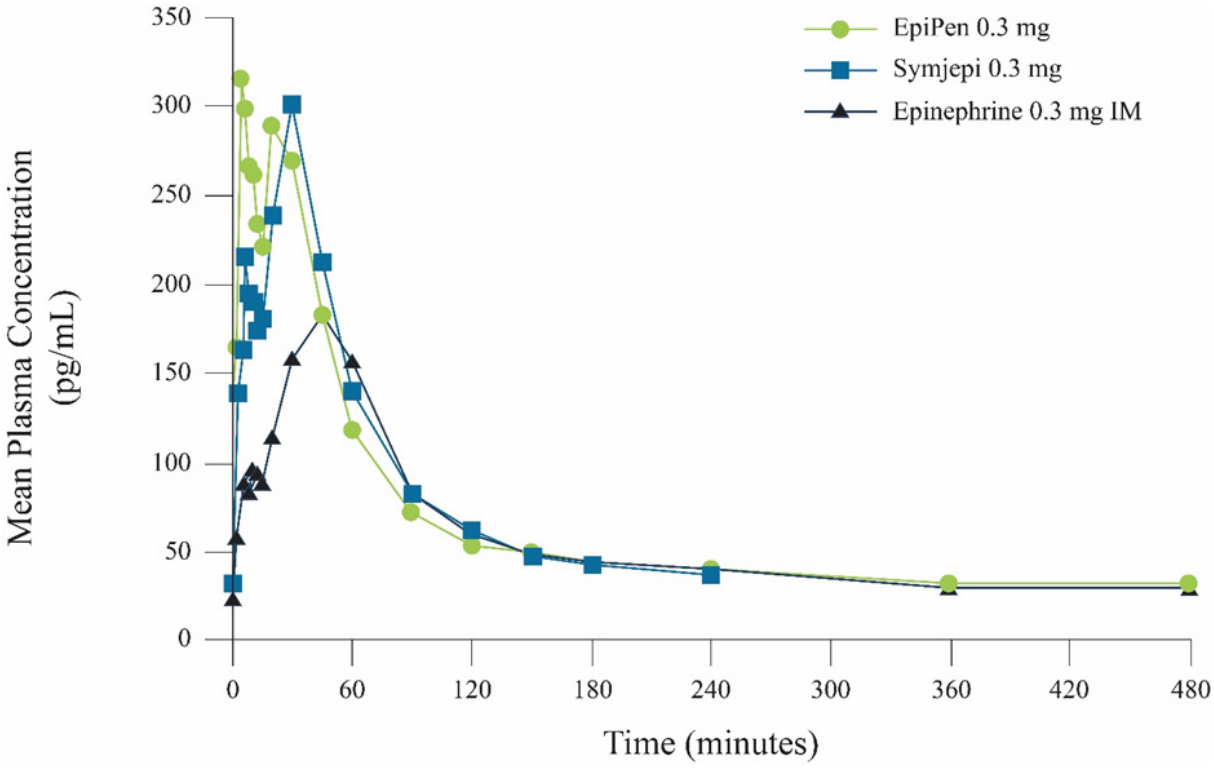


図 2.5-3　アドレナリン 0.3 mg IM、エピペン及び Symjepi を用いて投与したときの平均血漿中アドレナリン濃度推移

表 2.5-9　注射製剤間の PK パラメータの比較（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験及び EPI 12 試験）

Injection Product	N	C_{max} (pg/mL) Mean (CV, %)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) Mean (CV, %)	Median T_{max} (minutes) (min-max)
Adrenaline 0.3 mg intramuscular	104	254 (58.4)	27200 (38.4)	45.0 (3.90-360)
Symjepi 0.3 mg	36	438 (64.6)	23700 (37.5)	30.0 (4.00-90.0)
EpiPen 0.3 mg	71	503 (73.5)	27900 (43.9)	20.0 (3.00-154)

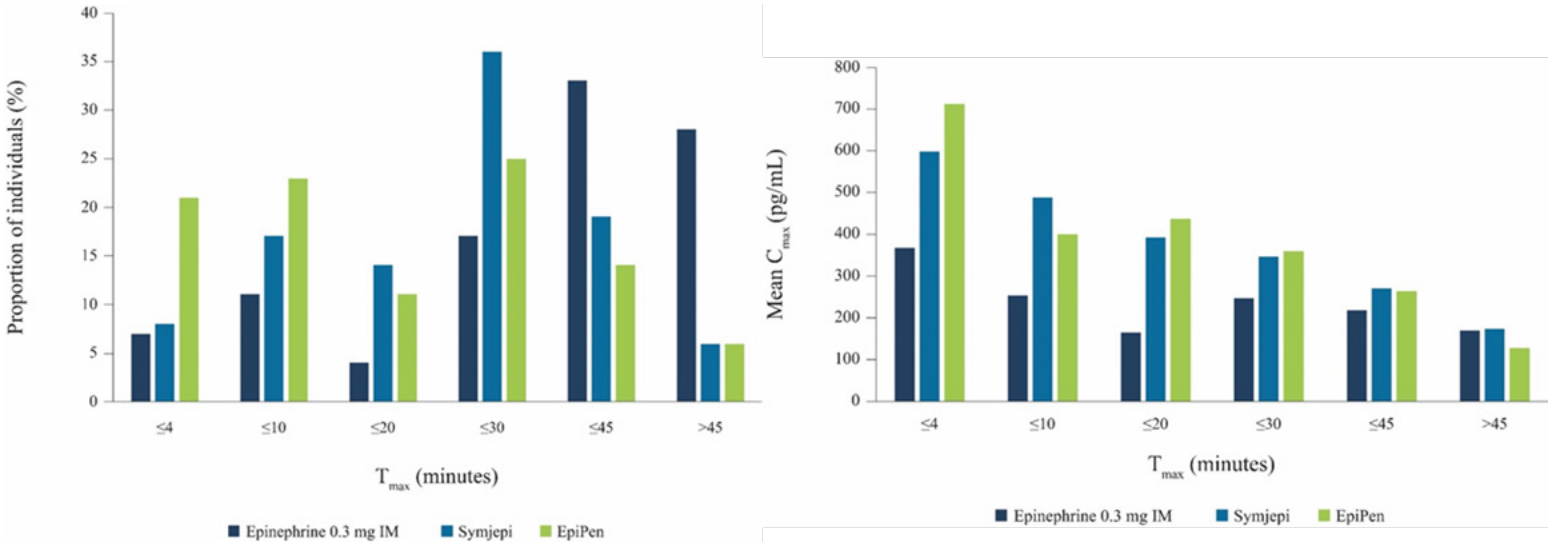


図 2.5-4 t_{max} カテゴリー別の被験者の分布（左）及び平均 C_{max}（右）

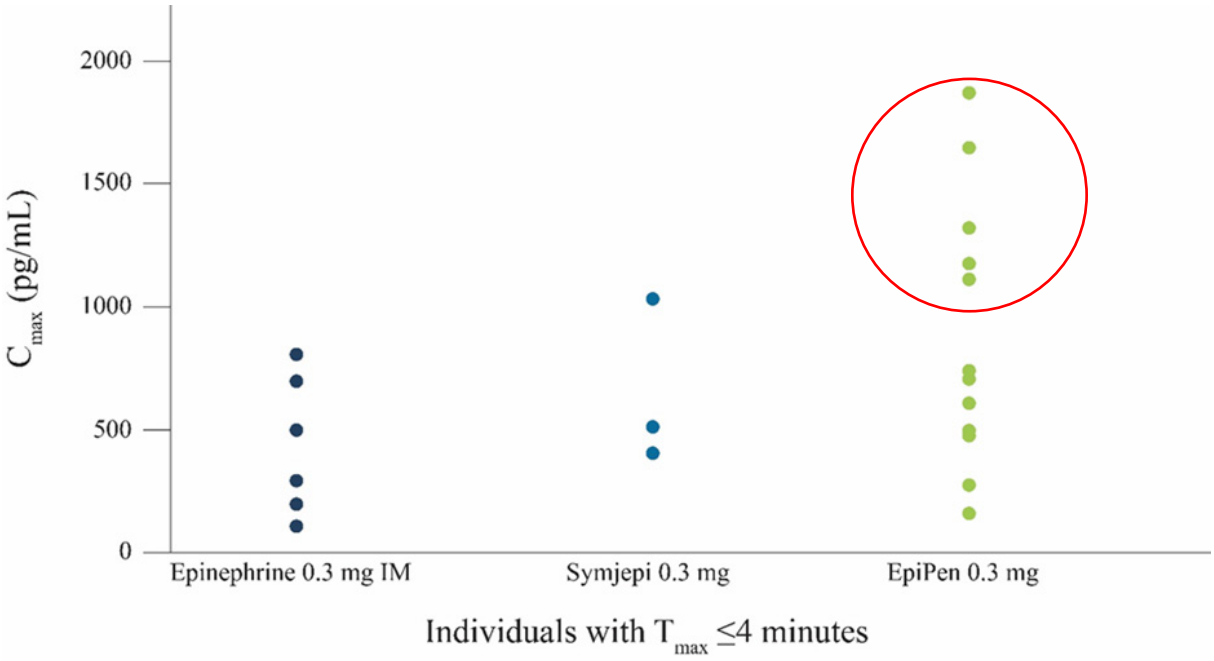


図 2.5-5　t_{max} が 4 分以下の被験者での C_{max} の分布

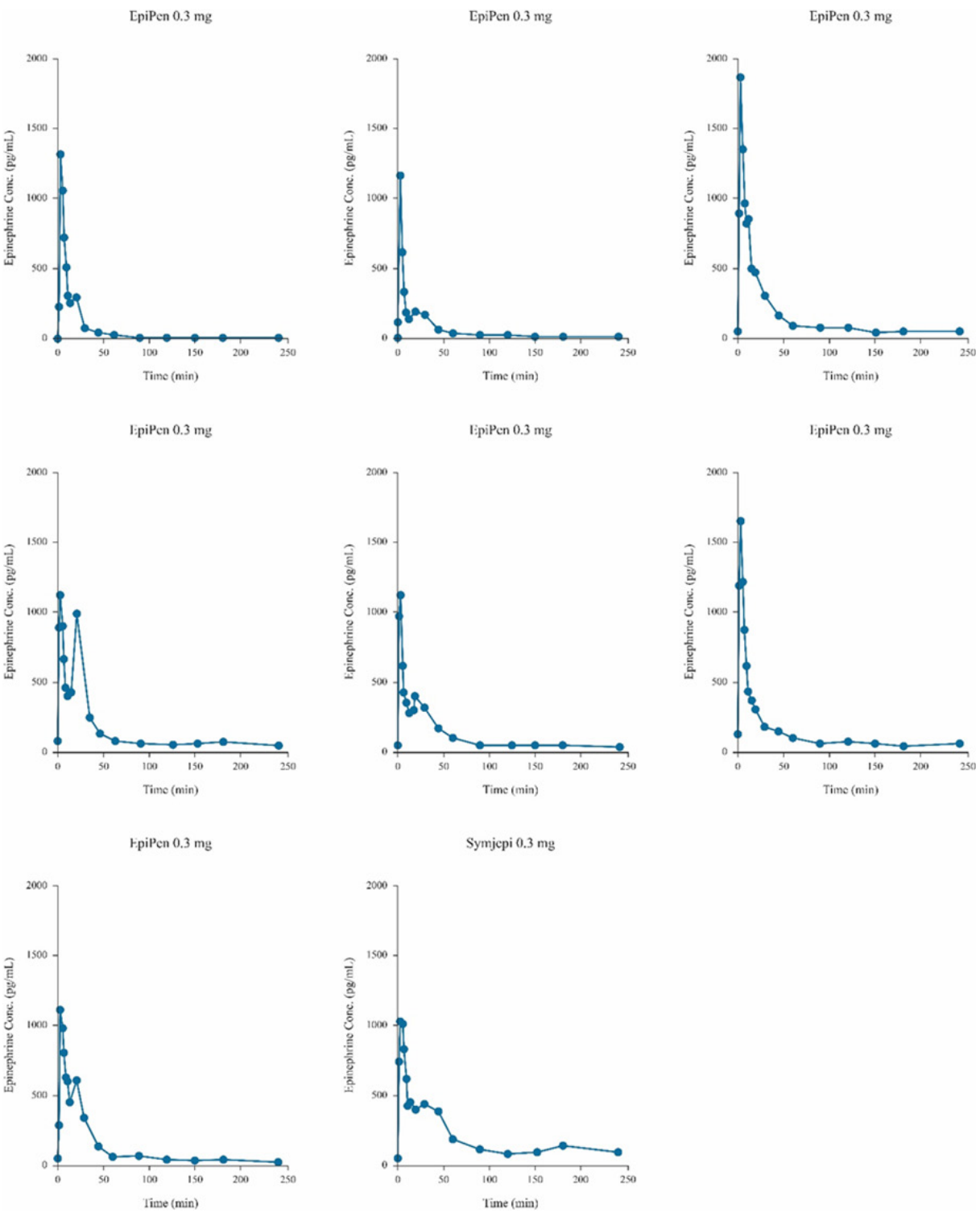


図 2.5-6　t_{max} が 4 分以下で C_{max} が 1000 pg/mL 超の被験者での血漿中アドレナリン濃度推移

表 2.5-10　手動で IM 投与したときの代表的な低分子薬の t_{max}

Name of Drug	MW (g/mol)	t_{max} (min)	Unit	Source
Ceftriaxone	554.6	84 (30)	mean (SD)	Zhou-1985
Clonazepam	315.71	186 (102)	mean (SD)	Crevoisier-2003
Gentamicin	477.6	39 (10.2) to 50.4 (26.4)	mean (SD)	Chung-1980
Indobufen	295.3	42 (6)	mean (SD)	Glowka-2000
Ketorolac	255.27	45.6 (9)	mean (SD)	Jung-1988
Methylcobalamin	1345.4	60	median	Dave-2021
Morphine	285.3	30 (18)	mean (SD)	Fisher-1987
Naloxone	327.4	24 (6–126)	median (min-max)	Krieter-2016
Oxycodone	315.4	60 (30–90)	median (min-max)	Poyhia-1992
Promethazine	284.4	96 (60)	mean (SD)	Gandia-2016
Ziprasidone	412.9	28.2 (60)	mean (CV)	Miceli-2005

2.5.4.3.2.2.2　薬物動態の差にもかかわらず同程度と考えられる有効性

アドレナリンは臨床的には投与後数分以内に速やかに作用することが知られている。症状が 5～15 分以内に消失しない場合、ガイドラインでは 2 回目投与を推奨している。一般的に症状の消失は患者又はその介助者が容易に観察することができ、呼吸の改善、浮腫の軽減、発疹、潮紅及び蕁麻疹の軽減が認められる（Lindbeck-1995）。症状が速やかに消失することとは対照的に、血漿中アドレナリン濃度が C_{max} に到達するのは、注射針とシリンジを用いた手動の IM 投与で約 45～50 分後（Worm-2020）、エピペンによる投与で 20～25 分後である（Worm-2020、Edwards-2013）。

最近の PK 試験では、SC 投与によるアドレナリンの吸収は IM 投与と比較して緩徐であり、顕著ではないことが示されているが（Duvauchelle-2018、Turner-2022）、SC 投与は IM 投与と比較して有効性が低いことを示す説得力のあるエビデンスはなく、依然として迅速かつ有効であると考えられている（Fisher-1992、Ellis-2003）。さらに、臨床経験では IM 投与と SC 投与で 2 回目投与を必要とする患者の割合が同程度であり、SC 投与は IM 投与と同等の有効性を有すると報告されている（Carlson-2020、Korenblat-1999）。実際、アドレナリン注射製剤の米国 prescribing information（USPI）には SC 投与が残っており、反復投与について IM 投与と同じ指示が記載されている。

最大臨床効果が C_{max} 到達よりもはるかに早く認められることは、症状の軽減が必ずしも C_{max} と相関しないことを示唆している。投与後早期の臨床効果は、β_2 アドレナリン受容体の活性化に起因しており、β_2 アドレナリン受容体は全てのアドレナリン受容体の中で最も親和性が高く、比較的低い血漿中アドレナリン濃度で活性化される。SC 投与の有効性は吸収が遅いにもかかわらず維持されることを考慮すると、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応の効果的な軽減に必要なアドレナリンの血漿中濃度は、投与後 5～15 分以内（投与経路を問わず）に達成され、このときの濃度が親和性の高い β_2 アドレナリン受容体を活性化するために必要なアドレナリン濃度の下限である可能性が高い。

EPI 04 試験では注射製剤（アドレナリン 0.3 mg IM 投与及び 0.3 mg SC 投与）の PK を評価した（表 2.5-11）。アレルギー性鼻炎の既往を有する 36 例の被験者を、注射針を用いたアドレナリ

ン 0.3 mg IM 投与群とアドレナリン 0.3 mg SC 投与群に無作為に割り付けた。投与は全て訓練を受けた医療従事者が行った。

表 2.5-11　血漿中アドレナリン濃度（SC 投与又は IM 投与後 15 分間）

Treatment	Statistic	Minutes Post-Injection							
		0	2	4	6	8	10	12.5	15
SC 0.3 mg	N	35	34	35	35	35	34	34	35
	Mean	19.7	31.9	43.2	59.5	65.1	89.8	88.6	79.1
	CV%	79	95.7	92.4	111	112	96.6	93.8	92.8
IM 0.3 mg	N	36	35	35	36	36	35	35	36
	Mean	21.6	64.7	106	98.5	84.7	72.1	74.2	70.9
	CV%	76.1	167	160	122	102	81.6	84.1	83.6

Source: EPI 04 PK report, Table 5, Table 6

SC 投与 5 及び 15 分後の平均アドレナリン濃度は 50～80 pg/mL であった。この時間枠中に臨床的ベネフィットが認められることを考慮すると、この濃度は β_2 アドレナリン受容体を活性化し、重度のアレルギー反応の症状及びアナフィラキシー症状を軽減することが可能な濃度であると判断される。

なお、筋肉及び皮下組織への血液供給の変化により、急性アレルギー反応発現時にアドレナリンの吸収が変化する可能性があることに留意する必要がある（Turner-2022）。アナフィラキシー発現時の心血管障害は、静脈緊張及び体液溢出の著しい減少の結果として生じるため（Dodd-2021、Turner-2022）、アドレナリン濃度は静脈還流が維持されている健康被験者の濃度を超えない可能性がある。

2.5.4.3.3　結論：製品開発の根拠

IV 投与及び注射針とシリンジ又はエピペンなどのオートインジェクターを用いた大腿への IM 投与、並びにその他の投与経路では PK プロファイルが大きく異なるにもかかわらず、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応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、全ての製剤で同様であると考えられる。したがって、全身投与によって得られるアドレナリン濃度は、β_2 アドレナリン受容体を活性化して症状の著しい臨床的改善（通常、投与後 5～10 分以内で最大血漿中濃度到達のかなり前に認められる）をもたらす低い血漿中濃度と α_1 アドレナリン受容体を活性化して血圧を上昇させる濃度を含むべきである。

2.5.4.4　アナフィラキシー治療薬としてのアドレナリン製剤

2.5.4.4.1　背景

アドレナリンは様々な適応症に対して 100 年以上、アナフィラキシーに対しては 60 年以上にわたって使用されており、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に使用した広範な臨床経験がある。アナフィラキシーを含む重度の全身性アレルギー反応に対するアドレナリンの使用は、数十年間にわたる広範な臨床使用に加え、複数の動物試験における薬理学的及び生理学的実験によって裏付けられている。アドレナリンは世界中でアナフィラキシー治

療の第一選択薬として採用されている（Lieberman-2015、Simons-2011、Simons-2015、Muraro-2022）。

体重 30 kg 以上の人に対する注射薬の初回用量は、国によって異なるが通常 0.3～0.5 mg であり、必要に応じて反復投与する。一般にほとんどの患者が 1.0 mg 以下の注射で十分に回復するが、一部のアレルギー反応では更に高用量が必要である（Järvinen-2008、Noimark-2012）。院外使用における米国での IM 投与又は SC 投与時の推奨用量は、体重 30 kg 以上の人では 0.3 mg、体重 15～30 kg の人では 0.15 mg であり、重度のアレルギー反応の場合は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投与（ED 到着前の注射と定義）は、ED 到着後に初めてアドレナリンを投与した場合と比較して、入院又は死亡の可能性を顕著に低下させる。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によれば、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患者であった（Xu-2014）。アドレナリンを投与するまでの時間が短い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よく知られている（Simons-2010b、Simons-2001）。

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治療における標準治療であり、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を有す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又は強度を軽減できる。

院外使用（病院外での介助者による投与又は患者による自己投与）では、オートインジェクター又はプレフィルドシリンジが最も一般的に使用される投与方法である。院外投与では、一般的に体重 30 kg 以上の全ての人に 0.3 mg（0.01 mg/kg）を投与する。体重が 15 kg 以上で 6 歳以上の小児には、院外使用として 0.15 mg オートインジェクターが使用可能である。

アドレナリン注射薬は承認後の安全性プロファイルが優れており、重度のアレルギー反応や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。注目すべき点として、血管内への誤投与の発現率はしばしば過小評価され、特に心血管系の併存疾患を有する患者に重大なリスクをもたらす。さらに、患者がオートインジェクターを持ち運びしにくいことは、必要時に必ずしもオートインジェクターを使用することができないとして、医療従事者から懸念が報告されている。さらに、痛み、針への恐怖、費用、公共の場でデバイスを使用することへの躊躇によるオートインジェクター使用への不安は、時として重大な治療開始の遅れにつながる。治療の遅れは、重症化や死亡率上昇をもたらすことが知られており、アドレナリンオートインジェクターを使用することへの躊躇は、転帰不良につながる（Simons-2010b、Campbell-2014）。小児患者にアドレナリンオート

インジェクターを効果的に使用する際の障壁の 1 つは、注射後 3 秒間以上針を刺したままにしなければならないことである。小児患者における注射コンプライアンスの欠如は、治療失敗の潜在的に重要な原因であり、代替の投与方法の必要性を示している。これらの懸念の詳細は、2.5.4.4.2 項（血管内誤投与のリスク）及び 2.5.4.4.3 項（投与躊躇のリスク）に示す。

2.5.4.4.2　アドレナリンオートインジェクターの血管内誤投与のリスク

アドレナリンオートインジェクターは一般に安全と考えられており、重度のアレルギー反応やアナフィラキシーの治療の使用に対する絶対禁忌はない。オートインジェクターは、過量投与及び重度の心臓関連有害事象を含め、アドレナリン IV 投与の既知のリスクを回避すると考えられているが、ARS-1 の臨床試験ではオートインジェクター使用時のアドレナリンの血管内誤投与は、これまで考えられていたよりも頻繁に発生している可能性があり（2.5.4.3.2.2.1 項）、特に心血管系の併存疾患を有する患者では重大な安全性上のリスクとなることが示唆された。

EPI JP01 試験ではエピペン 0.3 mg の血管内投与が疑われる事象が 1 件発現した。被験者は 55 歳の日本人女性であり、エピペン 0.3 mg 投与の 1 分後から動悸が発現した。血圧はベースライン時に 118/79 mmHg であり、投与 4 分後に 221/128 mmHg まで上昇した（SBP は 103 mmHg の上昇）。PR はベースライン時に 56 bpm であり、投与 4 分後に 71 bpm、5 分後に 73 bpm に増加した。本試験の全被験者での SBP、DBP 及び PR の最大変化量の平均値は、それぞれ 12.0 mmHg、2.8 mmHg 及び 16.3 bpm であった。エピペン 0.3 mg 投与時の C_{max} の平均値は 597 pg/mL であったのに対し、当該被験者での投与後 2 分後及び 4 分後の血漿中アドレナリン濃度はそれぞれ 4370 pg/mL 及び 4390 pg/mL であった。被験者に心血管系の併存疾患は報告されておらず、他の症状を併発することなく完全に回復した。エピペン 0.3 mg 投与後 60 分間のアドレナリン濃度の推移を図 2.5-7 に示す。

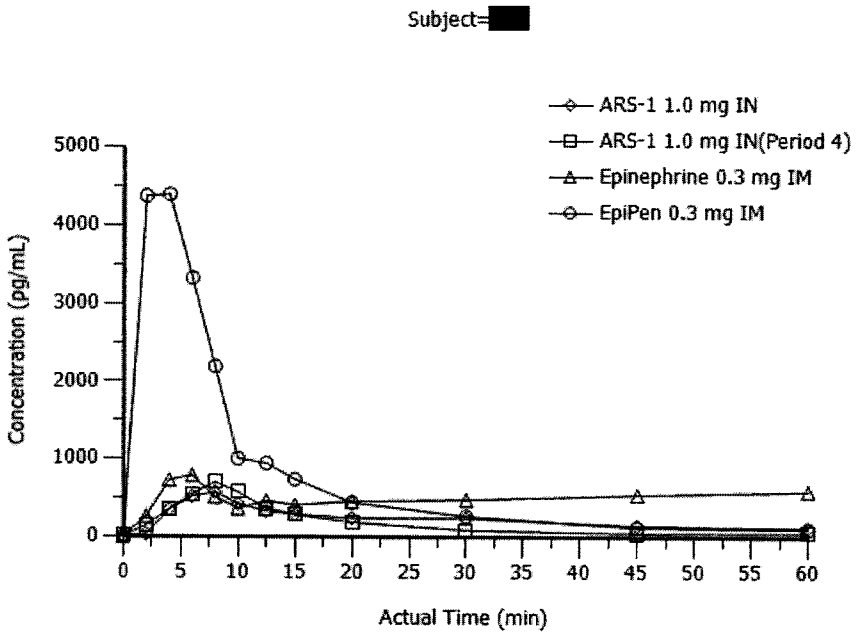


図 2.5-7　EPI JP01 試験の被験者[redacted]での投与方法別の血漿中アドレナリン濃度

Source: EPI JP01 PK report, Figure 6

本事象は血管内への誤投与によって血漿中アドレナリン濃度の最高値が通常の 7 倍超になり（表 2.5-85）、その結果、急激な血圧及び PR の上昇が発生するリスクを示している。同様の事象は臨床的に観察されているが、臨床現場で PK 及び血行動態データが収集されたのは初めてである。本事例は潜在的な心毒性を回避するアドレナリンの代替投与法の必要性を示している。

血管内投与が疑われた被験者の割合は、Symjepi 使用時（36 件中 1 件、2.8%）及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与時（191 件中 2 件、1%）と比較してエピペン使用時（162 件中 24 件、14.8%）で著しく高かった（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 11b 試験、EPI 12 試験、EPI 15 試験及び EPI JP01 試験）。

2.5.4.4.3　アドレナリンオートインジェクター投与躊躇のリスク

重度のアレルギー反応やアナフィラキシーが致死的となることは少なく、特に速やかに治療した場合には致死的となることは稀であるが、治療開始の遅れは罹患率及び死亡率の上昇につながることがある（Sampson-1992、Pumphrey-2000）。また、早期治療はアナフィラキシーに関連する入院リスクを著しく低下させる（Brooks-2017）。

既承認のアドレナリン製剤の添付文書では、アレルギー反応が認められた場合は速やかに投与するよう指示しているが、多くの患者／介助者は、重度のアレルギー反応が発生したときに、オートインジェクターを用いたアドレナリン投与を行わないか、投与が遅れる。米国喘息及びアレルギー財団は、子どもに重度のアレルギー反応が起きていることを認識しても両親の 72%がアドレナリンを投与しなかったと報告している（Asthma and Allergy Foundation of America-2019）。Noimark ら（Noimark-2012）は、969 例の小児アレルギー患者の集団で 1 年間の観察期間中に 245 例（25%）がアナフィラキシーを発症し、このうち 204 例（83%）は当該エピソードに対してアドレナリンによる治療が行われなかったと報告した。また、ED を受診した患者を対象

とした研究では、重度のアレルギー反応がアナフィラキシーに進行したとしても、1/3 の患者は ED を受診する前にアドレナリンを投与されなかったと報告されている（Brooks-2017、Flemming-2015）。

アドレナリンの投与が遅れた理由はさまざまである。Prince らは、患者／介助者によるアドレナリン使用に対する阻害要因を調査した（Prince-2018）。患者にとっての阻害要因には、費用が高額であること、オートインジェクターを持ち運びできないこと、アレルギー反応を認識できないこと、オートインジェクターの使用方法に関する適切な訓練が行われていないことなどがあった。また、患者の誤解として、心血管疾患の既往がある患者にアドレナリンを投与すべきではない、乳児にアドレナリンオートインジェクターを使用することができない、オートインジェクターが有害である、アドレナリン使用後は ED を受診しなければならない（現行の USPI で示唆されている）等の認識があった。アレルギー反応が治療を必要とするほど重度であったか判断できなかった、又はアドレナリン投与は不要と判断したという理由は、特に多く報告された理由であった（Asthma and Allergy Foundation of America-2019、Noimark-2012、Warren-2018）。アドレナリン投与遅延の他の理由として、「悪い結果又は死亡」への恐怖（Chad-2013）、アレルギー反応を認識できなかった、アドレナリンが使用可能でなかった（Fleischer-2012）、オートインジェクターの使用方法がよくわからなかった（Warren-2018）なども報告された。

アドレナリン使用後に ED を受診しなければならないという考えは主にオートインジェクターの USPI の記載によるものであり、オートインジェクターの USPI では、アレルギー反応の治療のためのオートインジェクター使用後、又はオートインジェクターの目的外投与／誤投与後に、アレルギー反応がなくても、ED を受診するよう患者に指示している。オートインジェクターの承認時からこの指導は USPI に記載されているが、アドレナリン使用遅延の重要な要因になっている可能性があるとの認識が高まっている。オートインジェクター使用後の ED 受診の費用、不便さ、不安を回避したい患者は、アドレナリン投与の延期又は中止を選択する可能性がある。この判断によって罹病率及び死亡率が上昇し、ED が必要になる可能性が高くなっている。

Casale ら（Casale-2022）は、アナフィラキシーの典型的な臨床経過及びアドレナリン使用のリスクに関する現在の知見を反映するため、USPI を改訂するべきであると提案した。前述のごとく重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーは、無治療又は最小限の治療でも死亡に至ることはまれである。同様に、アドレナリン投与後の ED 受診を必要とする根拠の 1 つに挙げられる二相性反応の発現率は低く（発現率 5%未満）、死亡に至ることはまれである。アドレナリンを速やかに投与することによって二相性反応のリスクも低下することは重要である。アレルギー反応又はアナフィラキシーの管理とは別に、アドレナリン投与後の安全性管理の必要性については、アドレナリンオートインジェクターで投与されるアドレナリン用量では重度の副作用の発現はまれであるため、その必要性は低い。重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーによる死亡リスクが低いことに加え、アドレナリンは長年にわたり良好な安全性プロファイルを有していることから、Casale ら（Casale-2022）は、患者が重度のアレルギー反応の最初の徴候後に速やかにアドレナリンを投与できるようになることを目指し、USPI の再検討を提唱している。これは 90%以上の割合で効果を示す薬剤の初回投与に対して特に重要である。

投与を躊躇する程度及び投与を遅延させる理由をさらに理解するため、過去 1 年間にオートインジェクターを用いて自己投与した成人 100 例及び過去 1 年間にオートインジェクターを用いて

他者に投与した成人 100 例を対象に調査を行った。質問票を用いて、オートインジェクター使用遅延の程度及び遅延の原因を調査し、次に被験者に ARS-1 を見せ、使用説明書を提供し、オートインジェクターと比較して ARS-1 による治療が遅延する可能性を尋ねた。

オートインジェクターの使用について、患者（自己投与者）の 45%及び介助者の 39%が、重篤なアレルギー反応の治療を遅らせる気がすると回答した（表 2.5-12）。実際のオートインジェクター使用遅延時間の平均値及び予想する ARS-1 使用遅延時間の平均値を表 2.5-13 に示す。自己投与者は平均 9.3 分、介助者は平均 8.3 分の遅延を回答した。ARS-1 の遅延を予測するよう求められた際、自己投与者と介助者の両方が、オートインジェクターよりはるかに早く ARS-1 を投与することを予測した。

表 2.5-12　オートインジェクター使用遅延の有無

Delay Status	%	
	Self-Administered (n = 100)	Caregiver Administered (n = 100)
Delayed	45	39
Did NOT Delay	55	61

表 2.5-13　製剤別のアドレナリン投与の遅延時間（実績及び予想）

Product	Mean Treatment Delay (minutes)		
	Self-Administered (n = 100)	Caregiver Administered (n = 100)	Total (n = 200)
Auto-injector	9.3	8.3	8.8
ARS-1	5.1	4.7	4.9

次に、患者がオートインジェクターの使用を遅らせる原因として挙げている要因のリストを提供し、各要因が被験者自身の躊躇に影響した程度を 1～10 の尺度で評価するよう求めた。要因別の影響スコアを表 2.5-14 に示す。公表されている報告と同様に、遅延の最大の要因は、デバイスに針がついていることであり、その他の主な要因は、使用後に ED を受診する必要があること、症状が使用を必要とするか不確実であること、及び重篤な副作用の懸念であった。

表 2.5-14　一般に挙げられる投与遅延の要因別の影響スコア

Reason for Delay	Mean Score (scale of 1 – 10)		
	Self-Administered (n = 100)	Caregiver Administered (n = 100)	Total (n = 200)
Device has a needle	5.3	5.6	5.4
Requirement that you go to the ED or hospital after use	5.5	4.9	5.2
Uncertainty about whether the initial symptoms warrant use	5.0	5.4	5.2
Concern about potential serious side effects of adrenaline such as tachycardia, cerebral hemorrhage, or other cardiovascular side effect	5.0	5.3	5.1
Device may be painful to use	4.7	5.4	5.0
Cost of device	5.2	4.8	5.0
Complexity of device/concern that other people won't use device correctly	n/a	4.9	4.9
Fear that use could cause harm (striking bone rather than muscle, cardiovascular complications, or adrenaline overdose)	4.6	4.9	4.8
Ability to carry device	4.4	4.3	4.3
Complexity of the device/concern I won't use device correctly	4.0	4.4	4.2
Size of device	4.0	4.4	4.2

n/a : not applicable

日本においてはアドレナリン自己注射薬の所持について調査されていないため、アドレナリン自己注射薬の処方例の使用率が評価されていないが、佐藤らの調査によりアナフィラキシーに対する初期対応は十分行われていないことがわかっており、アドレナリン自己注射薬によるアドレナリン投与を躊躇なく実施できるよう指導していくことの重要性が示されている（佐藤-2022）。

2.5.4.4.4　ARS-1 の有用性

ARS-1 は、針のない使いやすい投与デバイスであることから、安全性と投与への躊躇の両方に関する重要な懸念に対処している。上記の調査研究の一環として、被験者にオートインジェクターよりも早く ARS-1 を使用する動機となる特性を（1～10 の尺度で）評価するよう求めた（表 2.5-15）。被験者が最も躊躇を軽減すると予想した特性は使いやすさであり、次いで疼痛が少ない、針がない、針が骨に刺さることへの不安の軽減、心血管系副作用への不安の軽減であった。

表 2.5-15 オートインジェクターよりも迅速な使用に寄与すると予想される ARS-1 の特徴

Feature	Mean Score (scale of 1 – 10)		
	Self-Administered (n = 100)	Caregiver Administered (n = 100)	Total (n = 200)
Easier to use / Less complicated to use	8.3	8.4	8.4
Less pain upon use	7.7	8.2	7.9
No needle	7.6	8.1	7.8
Eliminates fear of causing harm due to lacerations or striking bone rather than muscle	7.7	7.9	7.8
Lessens fear of causing harm due to cardiovascular complications, or adrenaline overdose	7.5	8.0	7.7
Easier to carry / Portability	7.4	7.4	7.4
Smaller size	7.1	7.0	7.1

質問票を用いた調査の結果と公表文献の両方から、重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーに対する現在の治療にはアンメットメディカルニーズがあることが示唆されており、この原因は主に現在の治療法を利用することに対する抵抗感に起因する。質の高い治療薬を提供するには、これらの障壁を理解し、それに対処することが不可欠である。針のないデザインと使いやすさにより、ARS-1 は報告されている多くの懸念に対処しているが、重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に対するアドレナリン製剤の安全性及び有効性、並びにこれらの製剤の使用方法及び使用時期について患者を啓蒙するためには、更なる取り組みが必要である。

ARS-1 の針のないデザインは、投与への躊躇に関する問題に対処するだけでなく、オートインジェクターで認められる血管内への誤投与のリスクも排除する。

2.5.4.5 臨床開発プログラム

2.5.4.5.1 アドレナリン点鼻液

アナフィラキシー発現時にオートインジェクターを用いてアドレナリンを IM 投与又は SC 投与する現行の標準治療よりも院外で使用しやすい代替製剤として ARS-1（アドレナリン点鼻液）を開発した。

ARS-1 は、機能性添加剤として DDM を含有するアドレナリンの新規製剤である。DDM は米国で承認されており、IN 投与する薬剤のバイオアベイラビリティを改善する。DDM を添加することによって、粘膜の粘度及び膜流動性を変化させ、細胞間結合を緩め、鼻上皮を介した傍細胞運動を亢進させることによって透過促進剤として働く（Lipton-2018、Munjal- 2017、Hogan-2020、Maggio-2014）。ARS-1 は、[redacted]% DDM の添加によって最適なバイオアベイラビリティが示された。

2.5.4.5.2 ARS-1 における DDM の薬物動態

EPI 07 試験の一部として、ARS-1 投与を受けた被験者を対象に DDM の血漿中濃度及び総曝露量を評価した。EPI 07 試験では市販の噴霧器を用いて、0.25% DDM を含有する ARS-1 1.0 mg を 100 µL の水溶液として IN 経路で 1 回及び 2 回投与した。

ARS-1 群は以下のとおりであった。

- ARS-1（1.0 mg）を左鼻孔に単回投与（投与 A）
- ARS-1（1.0 mg）を 10 分間隔で 2 回投与（1 回目を左鼻孔、2 回目を右鼻孔に投与）
- ARS-1（1.0 mg）を 10 分間隔で 2 回投与（いずれも左鼻孔に投与）

エピペンは本試験用に米国の市販供給業者から入手し、USPI の記載に従って投与した。エピペン群は以下のとおりであった。

- エピペン（0.3 mg）を左大腿前外側に単回投与
- エピペン（0.3 mg）を 10 分間隔で 2 回投与（1 回目は左大腿前外側に投与し、2 回目は右大腿前外側に投与）

DDM の PK は以下のとおりであった。検出可能な DDM 濃度が認められた被験者は一部であり、検出限界以下の被験者も認められた。

- ARS-1 投与 50～70 分後（t_{max} の中央値）に最高 DDM 濃度（C_{max}）に到達した。
- 用量で調整した AUC_{0-t} に基づく全曝露量は、ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/R）と ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/L）で同程度であったが、ARS-1 1.0 mg 1 回投与ではわずかに低かった。
- 用量で調整した DDM の C_{max} は、ARS-1 1.0 mg 1 回投与が ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/R）及び ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/L）と比較してわずかに低く、それぞれ約 11%及び 24%であった。
- エピペンは DDM を含有しないため、エピペンの投与を受けた被験者では検出可能な DDM 濃度は認められなかった。AUC_{0-t}、C_{max} 及び t_{max} は全て 0 として報告した。

血漿中 DDM 濃度の平均値の推移を図 2.5-8 に示す。

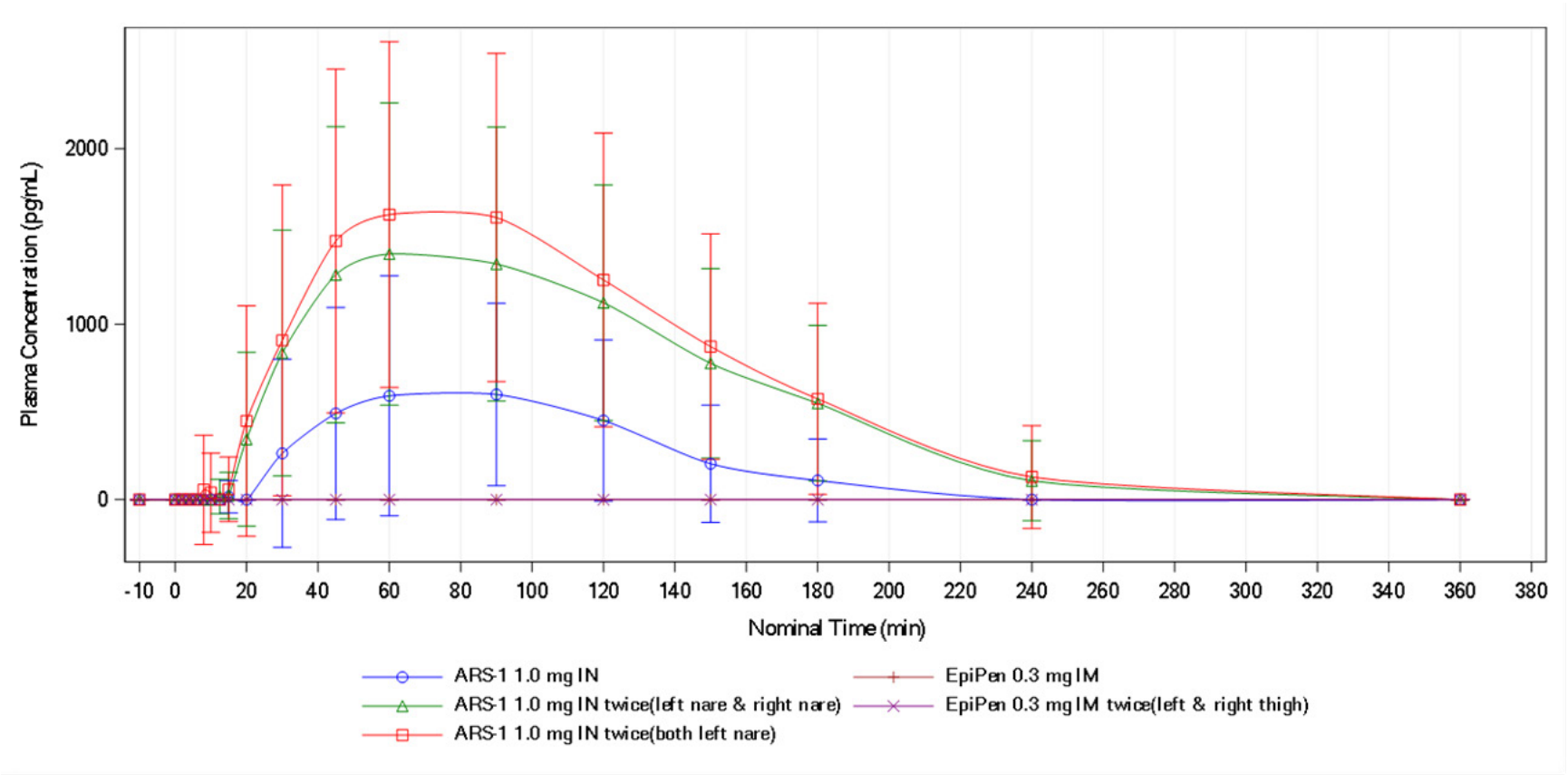


図 2.5-8 血漿中 DDM 濃度の平均値（±SD）の推移（線形スケール）

Source: EPI 07 PK report for DDM, Figure 1

2.5.4.5.3　点鼻液量の設定根拠

鼻腔は、外開口部である鼻孔から咽頭に延び、そこで残りの呼吸器系につながっている。鼻孔を形成し分離する鼻中隔によって中央で区切られている。血管が豊富に分布する鼻腔粘膜が、鼻孔から咽頭まで鼻腔全体を覆っている。鼻腔前方 1/3 は重層扁平上皮で覆われ、後方 2/3 は多列円柱上皮で覆われている。

鼻腔機能によって空気の流れが調節されて呼吸時に空気が呼吸器系に入り、そこに入ってくる粒子が除去される。鼻粘膜鼻甲介（上中下鼻甲介）は全表面積を広げ、気道に入る空気を乱流にする。これにより鼻腔内を移動して空気が回転し、侵入する空気と鼻粘膜の接触が増大し、空気中の粒子を呼吸器系の他の部分（肺など）に入る前に捕捉することができる。

血管が豊富な鼻甲介は対容積比面積が大きいため、鼻腔内に送達された薬剤を速やかに全身循環に吸収することができる。実際、鼻甲介は鼻腔内に投与された薬剤の主な吸収部位である（Kapoor-2016）。鼻腔前部は線毛のない重層扁平上皮で覆われており、血液灌流は低く、薬物吸収の重大な寄与因子ではないと考えられている（Merkus-1998）。副鼻腔は吸収される可能性のある部位であるが、一般に鼻腔内製剤による送達は難しく、したがって ARS-1 の鼻腔内吸収に寄与する可能性も低い（Kapoor-2016）。

鼻腔内投与製剤を用いた鼻腔内沈着試験は通常実施されず、ARS-1 を用いた試験も実施されていない。しかし、鼻腔内の噴霧剤の流体力学及び沈着は、文献において十分に理解されている。例えば、Calmet ら（Calmet-2019）及び Frank ら（Frank-2012）は、点鼻液の流体力学の主要因子が液滴サイズであることを示している。これらの文献及び他の多くの文献の結論として、鼻咽頭を通過するためには液滴サイズが 10 μm 未満である必要がある。Frank ら（Frank-2012）は、液滴サイズ 10 μm 超では、噴霧液のほぼ 100%が鼻腔内（すなわち、前側領域及び鼻甲介）に沈着すると予想する。平均粒子サイズが 60 μm を超える噴霧液では、かなりの割合の噴霧液が前方に沈着する。したがって、経鼻投与の目標平均液滴サイズは 20～60 μm である。この範囲の液滴サイズによって鼻腔への適切な浸透が確保され、噴霧液は主に血管が豊富な鼻甲介上に沈着し、鼻咽頭を越えて浸透することはない。

[redacted]社製噴霧器は、高度に均一な径を有する液滴を提供する（表 2.5-16）。許容される[redacted]μm 未満の液滴量は、噴霧器の先端から[redacted]cm 又は[redacted]cm のいずれかで、総噴霧量の[redacted]%未満である。ARS-1 の水性製剤の密度は基本的に[redacted]（水と近似）であるため、鼻腔内の噴霧液の分布に影響を及ぼす製剤特性はない。さらに、文献では鼻沈着の予測因子である液滴サイズ（すなわち、噴霧粒子サイズ）は、水性製剤の剤形とは無関係であり、噴霧器の管の大きさや力によって大きく影響されることはないとされている。[redacted]～[redacted] μm のサイズの液滴はほぼ終端でのみ捕捉され、[redacted]社製噴霧器のデザインにより総液滴の[redacted]%超がこの範囲内にあることが保証される。大きな液滴サイズは前房内に沈着し、[redacted]μm 未満の非常に小さな液滴は鼻甲介を通過する可能性がある。

表 2.5-16 ARS-1（アドレナリン点鼻液）の仕様

Test Type	Method #	Acceptance Criteria	
Droplet size distribution of spray	[redacted]	[redacted] cm	D90: < [redacted] µm D50: [redacted] µm D10: [redacted] µm Span: [redacted] % < [redacted] µm: < [redacted] % (report mean values)
		[redacted] cm	D90: < [redacted] µm D50: [redacted] µm D10: [redacted] µm Span: [redacted] % < [redacted] µm: < [redacted] % (report mean values)
Spray Pattern	[redacted]	[redacted] cm	D_{max} (mm): [redacted] Ovality: [redacted] (report mean values)
		[redacted] cm	D_{max} (mm): [redacted] Ovality: [redacted] (report mean values)

2.5.4.5.4 小児における医薬品の経鼻吸収

嗅覚系は幼児期に着実に成長し、5 歳末までに成人レベルの識別能力に達する（Zhang-2017）。外鼻は生涯を通じて変化し、骨格成熟の達成を超えて継続する。骨構造は成人期早期までに成熟に達するが、鼻軟骨は変化し続ける。縦断的研究及び横断的研究では、年齢が鼻の大きさと正の相関関係にあり、同じ人種の同性では若年者よりも高齢者で鼻が大きいことが示されている。鼻の長さ、鼻の突出及び人中長は、女性よりも男性で大きい傾向がある。鼻の長さ及び突出の加速的な成長のほとんどが、0 歳から 10 歳までに認められる（Zankl-2002）。

生後 10 日、7 ヵ月、3 歳及び 5 歳の小児の画像に基づく鼻喉頭モデルでは、鼻甲介領域は生後 5 年間に最も顕著な成長を示した（Xi-2014）。5 歳末までには鼻甲介が完全に形成され、その後の構造的特徴は大きく変化しない。上述のとおり、鼻甲介は IN 投与における薬物吸収の主要部位である。

複数の試験で副鼻腔の発達を測定したところ、成長は小児期を通して継続し、十代半ばまでに完全に発達することが示された（Spaeth-1997、Wolf-1993、Jang-2000、Park-2010、Shah-2003、Lorkiewicz-Muszyńska-2015、Değermenci-2016）。しかし、噴霧液は鼻甲介上に回収されて副鼻腔には浸透しないことが多いため、副鼻腔は薬物吸収の重要な因子ではないと考えられる。

鼻腔のパラメータは性別及び年齢によって異なる。この変化は男子の方が女子よりも大きく、通常は 16 歳までに成長が完了する。16 歳以降、鼻腔は男性の方が女性よりも大きく、ほとんど変化しない（Samoliński-2007）。他の研究者らも、男女ともに鼻は 16 歳までに成熟すると結論付けた（van der Heijden-2008）。

Xi らが発表した 2 試験では、乳幼児、小児及び成人を対象に鼻気道の気流、呼吸インピーダンス、マイクロメーター以下の粒子沈着に対する年齢に関連した影響が検討された（Xi-2012、Xi-2014）。呼吸抵抗及びマイクロメーター粒子沈着の両方に、ばらつきはあるが有意な年齢効果が認められた。低年齢層（6 歳未満）及びそれより年上の年齢層を対象としたネブライザーによ

る鼻腔内送達の試験では、成人と比較して6歳未満の幼児では薬剤吸収効率が低いことが示された（Hosseini-2019）。

6歳以上の小児の鼻腔の生理機能は、より少ない容積及び気流を示しているが、鼻腔内の薬物吸収は成人と同程度である。文献や他の経鼻投与の臨床試験の結果では、成人と比較した6歳未満の幼児における吸収は不明である。

小児及び成人を対象にARS-1と同一のUDSを用いてジアゼパムをIN投与したときのPKデータが利用可能である。なお、VALTOCO®（ジアゼパム点鼻液）とARS-1（アドレナリン点鼻液）は、同一の吸収促進剤（DDM）を含有する。6～11歳、12～16歳及び16歳超の各年齢層でのジアゼパムIN投与後のPKパラメータを表2.5-17に、血漿中ジアゼパム濃度の推移を図2.5-9に示す。年齢層別のPKパラメータ及び血漿中ジアゼパム濃度は互いに類似していた。

表2.5-17　VALTOCO鼻腔内投与時の年齢層別のジアゼパムのPKパラメータの比較

Age Group (years)	N	Ln (PK Parameter and units)	Geometric Mean Ratio (%)	Lower 90% CI	Upper 90% CI
6 to 11	[redacted]	$AUC_{0\text{-}6\,h}$ (hr•ng/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		C_{max} (ng/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12 to 16	[redacted]	$AUC_{0\text{-}6\,h}$ (hr•ng/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		C_{max} (ng/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
> 16	[redacted]	$AUC_{0\text{-}6\,h}$ (hr•ng/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		C_{max} (ng/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

図2.5-9　年齢層別のジアゼパムの平均血漿中濃度-時間プロファイル

スマトリプタンをIN投与したときの経鼻吸収を小児、青年及び成人で比較した結果が報告されている（Christensen-2004）。本試験では6歳以上の小児にIN投与したときの血漿中スマトリ

プタン濃度の推移は青年と差が認められなかった。また、小児及び青年の吸収量は成人と同程度であったが、吸収の初期ピークは小児及び青年と比較して成人で顕著であった（図 2.5-10）。

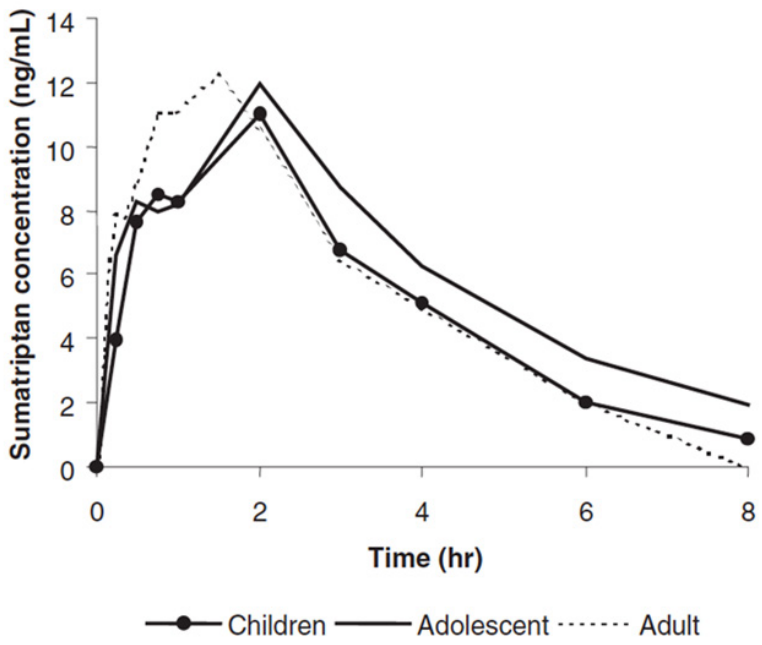


図 2.5-10　小児集団（n = 17）、青年集団（n = 19）及び成人集団（n = 20）におけるスマトリプタン濃度の中央値の比較

Source: Christensen-2004, Figure 3

ジアゼパム及びスマトリプタンの PK 試験の結果は、6 歳以上の小児患者を対象に IN 投与された薬剤の鼻吸収率及び程度が 16 歳以上の成人と同程度であることを示した。6 歳以上の小児では、鼻腔の生理機能は定量噴霧器を用いて IN 投与された薬剤の吸収に関して成人と同等の成熟度を有すると考えられる。6 歳までの鼻腔内の薬剤の主な吸収部位である鼻甲介の生理及び成熟を考慮すると、スマトリプタン及びジアゼパムの試験で示されたように、6 歳以上の各集団における吸収には意味のある差は認められなかった。

また、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児患者に対する ARS-1 1.0 mg の用量の妥当性は、PPK 解析（2.7.2.3.2 項）及び PBAM 解析（2.7.2.3.3 項）によって支持されており、ARS-1 1.0 mg 投与によって 4 歳以上の小児で重度のアレルギー反応及びアナフィラキシー治療のために十分な曝露量が得られることが推定された。以上の結果より、申請者は ARS-1 の標準的な投与量として体重 15 kg 以上 30 kg 未満に対して 1.0 mg、体重 30 kg 以上に対して 2.0 mg が適切であると判断した。

2.5.4.6　ARS-1 を用いて実施した臨床試験

ARS 社は、食物アレルギー患者を対象とした有効性を評価した試験及び健康被験者を対象として ARS-1 のバイオアベイラビリティ及び IM 注射剤（大腿）とバイオアベイラビリティを比較するため、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に適合する一連の PK 試験及び安全性試験を実施した。ARS-1 を用いて実施した臨床試験の一覧を 5.2 項に示す。

2.5.5　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.5.1　開発プログラムー初期試験から学んだ教訓

2.5.5.1.1　持ち越し効果

EPI 02 試験（パート 1）、EPI 06 試験及び EPI 11 試験は、同一鼻孔への投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けて ARS-1 を反復投与する完全又は部分クロスオーバー試験であった。アドレナリンを用いた大半の臨床試験では、一般的に投与間隔として 24 時間のウォッシュアウト期間が設定されているが、様々なデータを再解析した結果から ARS-1 を反復投与した後のアドレナリン吸収が初回の ARS-1 投与によって増強される可能性が示唆され、特に ARS-1 投与の間隔が 24 時間のみの場合に顕著であった。この「持ち越し効果」は、鼻粘膜の微細な変化が 24 時間以内に完全には回復しないため、反復投与したときに鼻腔内の吸収が増加することが原因である可能性が高い。したがって、ARS-1 を同じ鼻孔に反復投与するとアドレナリンの曝露量が不自然に増大すると考えられた。この持ち越し効果の結果として、EPI 02 試験、EPI 06 試験及び EPI 11 試験の結果は、不自然に増加したアドレナリン曝露の結果を示しており、臨床現場で予想される曝露量を反映していないと判断した。

持ち越し効果には、EPI 11b 試験及び統合解析を実施することによって対応した。EPI 11b 試験では、同じ鼻孔に ARS-1 を反復投与するときは 12 日間以上の間隔を空け、鼻粘膜がベースラインに戻る時間を十分に確保した上で 2 回目投与を行った。統合解析では、ARS-1 初回投与時に限定した PK データを対象とした。また、EPI 02 試験のパート 3 では、ARS-1 単回投与及び大腿部への単回 IM 投与を実施した。単回投与を行うことによって、ARS-1 の正確な PK プロファイルのデータを得た。

2.5.5.1.2　用量設定

ARS-1 の初期の PK 試験で、ARS-1 によるアドレナリン 1.0 mg IN 投与時の曝露量は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与時と同程度であることが示された。しかし、その後の PK 試験では、ARS-1 の 2 回目投与以降のアドレナリン吸収が「持ち越し効果」によって増強される可能性が示された。この問題は EPI 11b 試験で対処され、同じ鼻孔に ARS-1 を反復投与する場合、12 日間以上の間隔を空け、鼻粘膜がベースラインに戻るまでの時間を確保した上で 2 回目投与を行った。EPI 11b 試験の結果と EPI 03 試験及び EPI 07 試験での初回投与時のデータを併合して解析した結果、その後の臨床試験では成人及び小児のいずれを対象とする場合でも ARS-1 2.0 mg を選択した。

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注射器を用いた 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。また、EPI 10 試験では、アレルギーを有する小児患者を対象に、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に ARS-1 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者に ARS-1 2.0 mg IN 投与したときの PK を評価し、体重 30 kg 以上の患者の PK が成人と同程度であったこと及び体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者における ARS-1 1.0 mg 単回投与時の PK は、体重 30 kg 以上の患者における ARS-1 2.0 mg の PK と同程度であることが示唆された。

これらの結果から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 試験では、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者（6 例）に ARS-1 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者（9 例）に

ARS-1 2.0 mg を単回鼻腔内投与した。その結果、全例（15 例）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。

以上より、用量を体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者には 2.0 mg と設定した。

2.5.5.2　生物薬剤学試験（EPI 02 試験及び EPI 11b 試験）

健康被験者を対象にアドレナリンの IN 投与製剤（ARS-1）と IM 投与製剤（大腿部）のバイオアベイラビリティを比較するため、GCP を遵守して以下の臨床試験を実施した。

2.5.5.2.1　EPI 02 試験－健康被験者に ARS-1 及びアドレナリン IM を投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び薬物動態を検討する 3 用量漸増パイロット試験とそれに続く 2 期、2 投与、無作為化、クロスオーバー試験

EPI 02 試験は、第 I 相用量漸増試験とそれに続く非盲検、単回投与、2 期、2 投与、無作為化、クロスオーバー試験であり、それぞれスクリーニング期間、ベースライン期間及び非盲検投与期間からなる。本試験では EPI 01 試験に用いた強力な酢酸緩衝液を含有しない改良型 ARS-1 製剤を使用し、より高用量を IN 投与した。

本試験のパート 1 の主要目的は用量反応性の評価であり、パート 2 及びパート 3 で使用する ARS-1 の至適用量を決定することであった。

本試験のパート 2 及びパート 3 の主要目的は、健康被験者を対象に絶食条件下で ARS-1 IN 投与とアドレナリン IM 投与のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較することであった。パート 2 では 0.025% DDM を含有する緩衝液非含有 ARS-1 製剤、パート 3 は 0.25% DDM を含有する緩衝液非含有 ARS-1 製剤を用いた。DDM を開発した[redacted]の試験では、吸収は約 0.2% DDM で最大化され、DDM を追加しても吸収に対する追加的なベネフィットは得られなかった。安定性の低下及び剤形におけるばらつきの可能性を考慮し、ARS-1 では DDM の濃度の目標を 0.25%とした。

本試験で得られた安全性評価の要約は 2.5.8.6.3.1.3.2 項に示す。

パート 3：2 投与クロスオーバー

EPI 02 試験のパート 3 は、非盲検、単回投与、2 期、2 投与、無作為化、クロスオーバー試験であった。一晩絶食後、適格な被験者 12 例を無作為化し、各群 6 例に ARS-1 1.0 mg の IN 投与（製剤 A は pH[redacted]、製剤 B は pH[redacted]に調整）又はアドレナリン 0.3 mg を大腿前外側に IM 投与した。初回投与の後、被験者はもう一方の製剤投与に切り替えた。投与後 360 分間にわたり血液検体を採取した。各投与の間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。調整した pH の異なる緩衝液非含有製剤間の吸収に差がなかったことから、製剤 A と製剤 B を併合した解析結果を示す。

ARS-1 及びアドレナリン 0.3 mg IM の t_{max} の中央値は、それぞれ 20 分及び 35 分であった。C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 305 及び 236 pg/mL、AUC_{0-t} の幾何平均値はそれぞれ 44221 及び 45294 min·pg/mL であり、いずれも同程度であった。

持続する重度のアレルギー反応の急性期の治療に必要な許容期間が 20 分であることを考慮し、最初の 5～20 分間の部分 AUC（pAUC）を用いて吸収速度を比較した。最初の 20 分間の平均曝露量及び変動係数（CV）は ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM で同程度であった。

2.5.5.2.2　EPI 11b 試験：健康被験者を対象に ARS-1 を鼻腔内投与したときのアドレナリンの薬物動態を評価する 5 期、5 投与、無作為化、クロスオーバー試験

EPI 11b 試験は、健康被験者を対象に ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの PK を検討する第 I 相、無作為化、クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- Group 1：健康被験者を対象として、薬局で調合された 4 種類の ARS-1 製剤（0.25%又は 0.30% DDM を含有する異なるアドレナリン濃度の製剤）のバイオアベイラビリティを絶食条件下で比較する。
- Group 2：健康被験者を対象として、製造日の異なる 2 種類の商業的に製造された ARS-1 製剤及び 2 種類の薬局で調合された製剤のバイオアベイラビリティを絶食条件下で比較する。

Group 1 では、アドレナリンの曝露量（C_{max} 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_{last}］）は ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM が最も高く、続いて Symjepi 0.3 mg であった。他の ARS-1 群では、用量に関係なく曝露量がわずかに低かった。Group 2 では、エピペン 0.3 mg の C_{max} が最も高く、ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM の AUC_{last} が最も高かった。ARS-1 の C_{max} 及び AUC の平均値は用量によって異なった。全体として、ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM は、Symjepi 及びエピペンと比較して最適な曝露量をもたらすと考えられる。

EPI 11b 試験の結果の要約は 2.7.1.2.5 項に示す。

2.5.6　臨床薬理の概括評価

本申請における ARS-1 の臨床薬理は、主な海外臨床薬理試験 10 試験、日本人集団を対象とした試験 3 試験及び生物薬剤学的試験 2 試験の結果を用いて評価した。健康被験者及びアレルギー患者、単回及び反復投与、正常な鼻腔状態及び鼻炎（感染性及びアレルギー性）状態のいずれの条件下でも ARS-1 の有効性及び安全性が示された。これらの試験では有効性の代替マーカーとして血圧及び心拍数に対する PD 反応を用い、PK 及び PD の両方を評価した。

各受容体サブタイプの位置及び活性化の差に関しては、有効性の代替マーカーとして用いる PD 反応（血圧及び心拍数）を考慮することができる。α_1アドレナリン受容体は小動脈、前毛細血管括約筋、静脈、大動脈の平滑筋に存在する。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、有効性の代替マーカーとなる。

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 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マーカーである。ARS-1 の臨床試験では、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評価されていないが、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が見られるとき、β_2アドレナリン受容体の活性化を示していると考えられる（Baluk-1994、Barnes-1999、Kaliner-1974、Barach-1984、Brown-2020）。

本申請では、I 型アレルギーの成人及び小児患者を対象とした主な臨床薬理試験 10 試験を実施した（2.5.6.2 項、2.7.2 項、2.7.3 項）。これらは FDA と協議し合意を得た試験であり、介助者による投与又は自己投与、並びに鼻漏を伴う鼻炎発作時などのより悪い状況下で投与されたときの ARS-1 の PK が、いずれも注射製剤の PK の範囲内にあることを示した（2.7.2.2.1.1 項［EPI 10 試験］、2.7.2.2.3.1 項［EPI 03 試験］、2.7.2.2.2.1 項［EPI 04 試験］、2.7.2.2.3.2 項［EPI 07 試験］、2.7.2.2.5.1 項［EPI 12 試験］、2.7.2.2.1.2 項［EPI 14 試験］、2.7.2.2.3.3 項［EPI 15 試験］、2.7.2.2.2.4 項［EPI 16 試験］、2.7.2.2.6.1 項［EPI 17 試験］、2.7.2.2.3.4 項［EPI 18 試験］）。また、イヌのアナフィラキシーモデルを用いた PK 試験（2.6.4.3.2 項）を実施し、アナフィラキシー発現中は吸収が正常状態よりわずかに速く、これは浮腫による可能性が高いことを明らかにした。

EPI 10 試験の結果より、体重 15～30 kg の小児に ARS-1 1.0 mg を投与したときのアドレナリンの曝露量は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときの曝露量よりもわずかに大きいことが示されたが、曝露量増加による有害事象の増加は認められなかった。

その他の主な臨床試験では、介助者による投与、自己投与及び鼻漏を伴う鼻炎発作時などのより悪い状況下での単回（EPI 16 試験）又は 2 回（EPI 17 試験）投与、並びに感染性鼻炎時の単回投与（EPI 17 試験）において、ARS-1 2.0 mg の曝露量が注射製剤の範囲内であることを示した。

主な臨床試験 10 試験の概要は以下のとおりであった。

1. EPI 10 試験：4 歳以上の I 型アレルギーの小児患者を対象に ARS-1 2.0 mg を単回投与

2. EPI 03 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 1.0 mg 単回及び反復投与、アドレナリン 0.3 mg 単回及び反復 IM 投与及びアドレナリン 0.5 mg 単回 IM 投与
3. EPI 04 試験：正常な鼻腔状態及び鼻炎誘発後の健康成人被験者を対象に ARS-1 1.0 mg 単回投与、アドレナリン 0.3 mg 単回 IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg 単回 SC 投与
4. EPI 07 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 1.0 mg 単回及び反復（L/L 及び L/R）投与、エピペン単回及び反復投与
5. EPI 12 試験：I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 1.0 mg（0.25%又は 0.35% DDM を含有）単回投与、エピペン及び Symjepi 投与
6. EPI 14 試験：URTI の症状発現中及び感染後の成人患者を対象に ARS-1 2.0 mg 単回投与
7. EPI 15 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 2.0 mg 単回及び反復（2 回）投与、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg の単回及び反復（2 回）投与
8. EPI 16 試験：正常な鼻腔状態及び誘発された鼻炎発現時のアレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg、アドレナリン 0.3 mg IM 及び 0.5 mg IM 投与
9. EPI 17 試験：I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg の自己投与又は医療従事者によるアドレナリン 0.3 mg IM 投与
10. EPI 18 試験：I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM を反復投与

上記の主な臨床薬理試験の結果は、日本人集団を対象とした以下の 3 試験の結果と一貫性が認められた。

1. EPI JP01 試験：アレルギー性鼻炎患者を対象に ARS-1 1.0 mg、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペンを単回投与
2. EPI JP02 試験：健康成人被験者を対象に ARS-1 2.0 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM を単回投与
3. EPI JP03 試験：食物アレルギーを有する被験者を対象に経口食物負荷後に ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg（体重に基づく）を単回投与

本申請資料に含めた試験の一覧を探索的な用量設定試験である EPI 02 試験及び EPI 11b 試験を含めて表 2.5-7 に示す。

ARS-1 を用いた臨床試験は、いずれも適用される GCP に関する全ての ICH 及び各地域のガイドラインを遵守して実施した。

実施された一部の臨床試験は、申請資料として適格と判断されず承認の裏付けとはならないが、必要に応じて安全性併合解析に含めた。該当する試験は以下のとおりであった。

- EPI 01 試験：申請製剤とは異なる製剤を用いた探索的 PK 試験
- EPI 06 試験：探索的用量設定試験（ARS-1 複数回投与時の持ち越し効果によって PK の評価が困難であった）
- EPI 09 試験：COVID-19 パンデミックの初期に実施上の重大な問題が発生した。
- EPI 11 試験：探索的用量設定試験（ARS-1 複数回投与時の持ち越し効果によって PK の評価が困難であった）

- EPI 13 試験：製剤の添付文書及び取扱い上の誤り、訓練の逸脱、COVID-19 に関連した合併症に起因する実施上の重大な問題が発生した。

2.5.6.1　統合 PK 解析、EPI 17 試験、EPI 10 試験及び EPI JP01 試験から得られた重要な所見

EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 15 試験及び EPI 16 試験から得られたデータを用いて統合 PK 解析を実施した（5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis［Report for integrated pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses for ars-1 intranasal administration］）。統合解析では、EPI 03 試験、EPI 04 試験及び EPI 07 試験で認められた持ち越し効果を除いた解析を実施した。また、EPI 17 試験（自己投与）、EPI 10 試験（小児患者）、並びに EPI JP01 試験及び EPI JP02 試験（日本人集団）から得られた重要な所見を合わせて示す。

2.5.6.1.1　血漿中濃度の統合解析

試験別（EPI 15 試験及び EPI 16 試験）の ARS-1 2.0 mg IN 投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-11 に示す。投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-12（1 回投与）及び図 2.5-13（2 回投与）に示す。

重要な所見

ARS-1 2.0 mg 投与時の血漿中アドレナリン濃度の平均値の経時的推移は試験間で一致していた。既承認のアドレナリン製剤（アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg）では投与間で血漿中アドレナリン濃度の平均値の推移に差がみられたが、ARS-1 2.0 mg 投与時の推移は、既承認のアドレナリン製剤での濃度の範囲内であった。

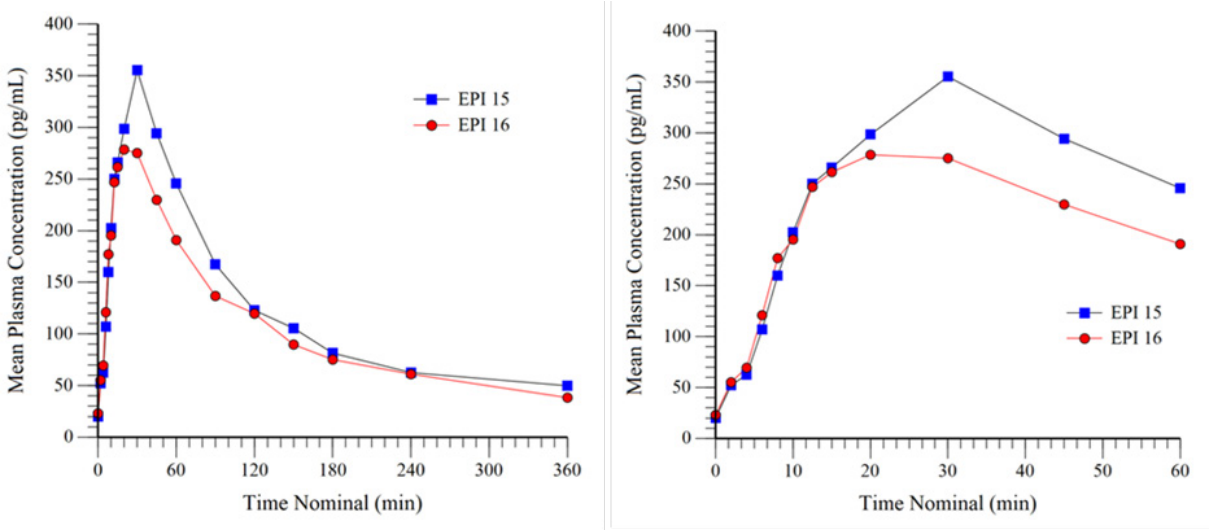


図 2.5-11　ARS-1 2.0 mg IN 投与時の試験別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：360 分（左）及び 60 分（右）（統合解析）

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

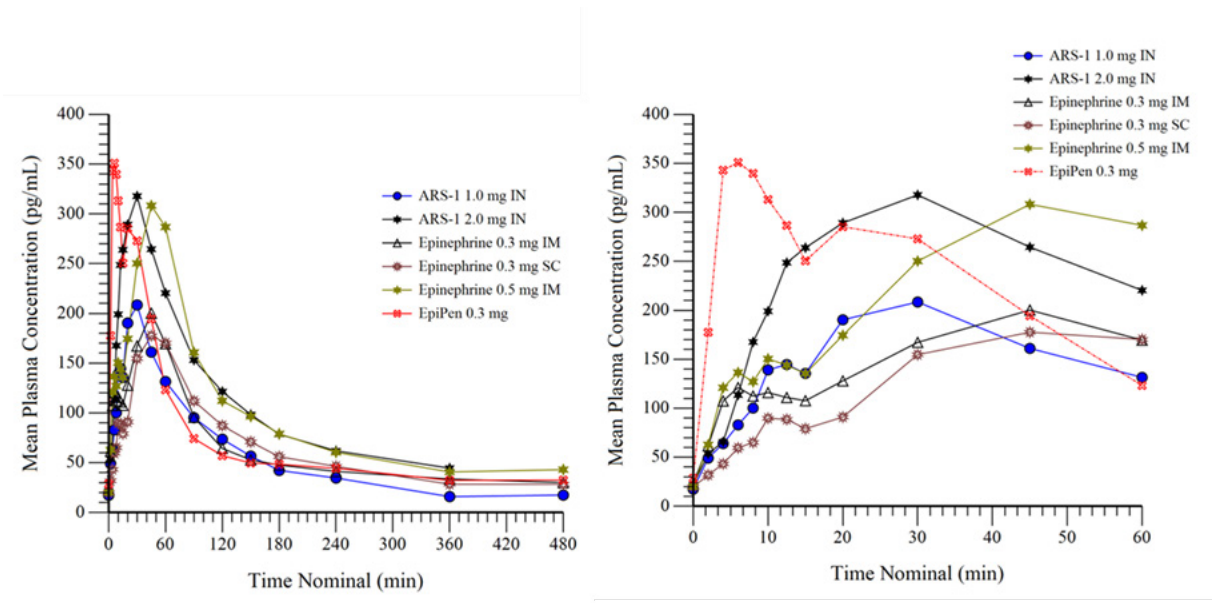


図 2.5-12　投与法別の 1 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：　480 分（左）及び 60 分（右）

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

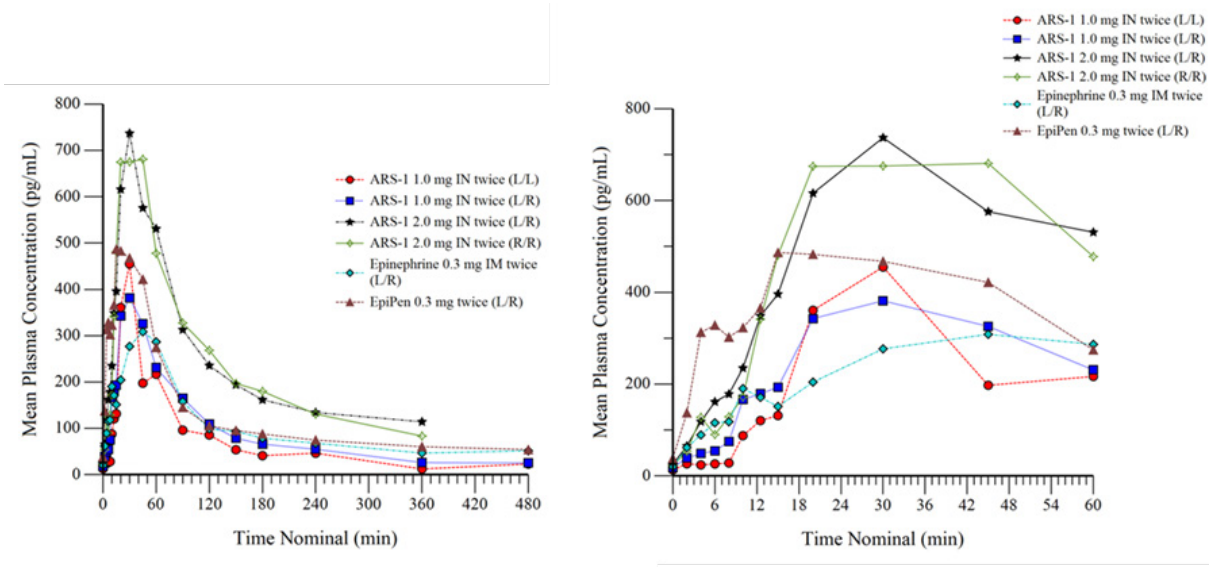


図 2.5-13　投与法別の 2 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：480 分（左）及び 60 分（右）

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

2.5.6.1.2　統合 PK 解析

アドレナリンの 1 回投与時及び 2 回投与時の PK パラメータを表 2.5-18 及び表 2.5-19 に示す。

重要な所見

ARS 社が実施した統合解析の結果、ARS-1 2.0 mg を医療従事者が投与したとき、自己投与したとき、又は鼻炎状態で単回投与したときのアドレナリンの PK（平均血漿中濃度の経時的推移、C_{max}、t_{max}、pAUC）は、注射針及びシリンジを用いたアドレナリン 0.3 mg IM 投与及びエピペン 0.3 mg 投与での PK の範囲内（両投与法の間）であった。

表 2.5-18　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：1 回投与（統合解析）

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)

アドレナリンを 2 回投与したときの PK パラメータは、ARS-1 では用量に比例し、各鼻孔に 1 回ずつの投与（L/R）と一方の鼻孔に 2 回の投与（R/R）の間で差はなかった。ARS-1 2.0 mg を 2 回投与したときの曝露量は、エピペン 0.3 mg を 2 回投与したときと同程度であった（表 2.5-19）。IM 投与では、ARS 社が実施したどの試験でも使用したデバイスにかかわらず、曝露量に比例性は認められなかった。

EPI 15 試験の結果より、ARS-1 2.0 mg を 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、エピペンを 2 回（R/L）投与したときと同程度であった。ARS-1 2.0 mg を各鼻孔に 1 回ずつ（R/L）又は一方の鼻孔に 2 回（R/R）、10 分間隔で投与したときの曝露量に意味のある差がなかったことから、2 回目投与時に投与する鼻孔を変更する指示は、混乱を招き投薬過誤につながるおそれもあるため不要である。

表 2.5-19　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：2 回投与（統合解析）

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 twice (L/R)	35	30 (10 - 60)	474 (76.2)	370	42800 (63.7)	36000
ARS-1 1.0 mg twice (L/L)	7	21 (15 - 60)	544 (109)	337	34400 (79.2)	25900
ARS-1 2.0 mg twice (L/R)	39	30 (6 - 150)	1000 (93.1)	706	86000 (77)	66700
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	39	30 (4 - 150)	992 (75.3)	729	86500(60.5)	69900
Epi 0.3 mg IM twice	70	45 (6 - 180)	436 (48.8)	386	47500(32.6)	45300
EpiPen 0.3 mg twice	78	20 (4 - 360)	754 (64.7)	630	55000(47.9)	49900

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

2.5.6.1.3　統合 PD 解析

2.5.6.1.3.1　統合 PD データの経時的推移

1 回及び 2 回投与後 120 分間の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.5-14 及び図 2.5-15（SBP）、図 2.5-16 及び図 2.5-17（DBP）並びに図 2.5-18 及び図 2.5-19（PR）に示す。平均変化量（標準偏差［SD］）の推移を 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

重要な所見

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の PD 反応は注射剤とおおむね同程度かより良好であった。

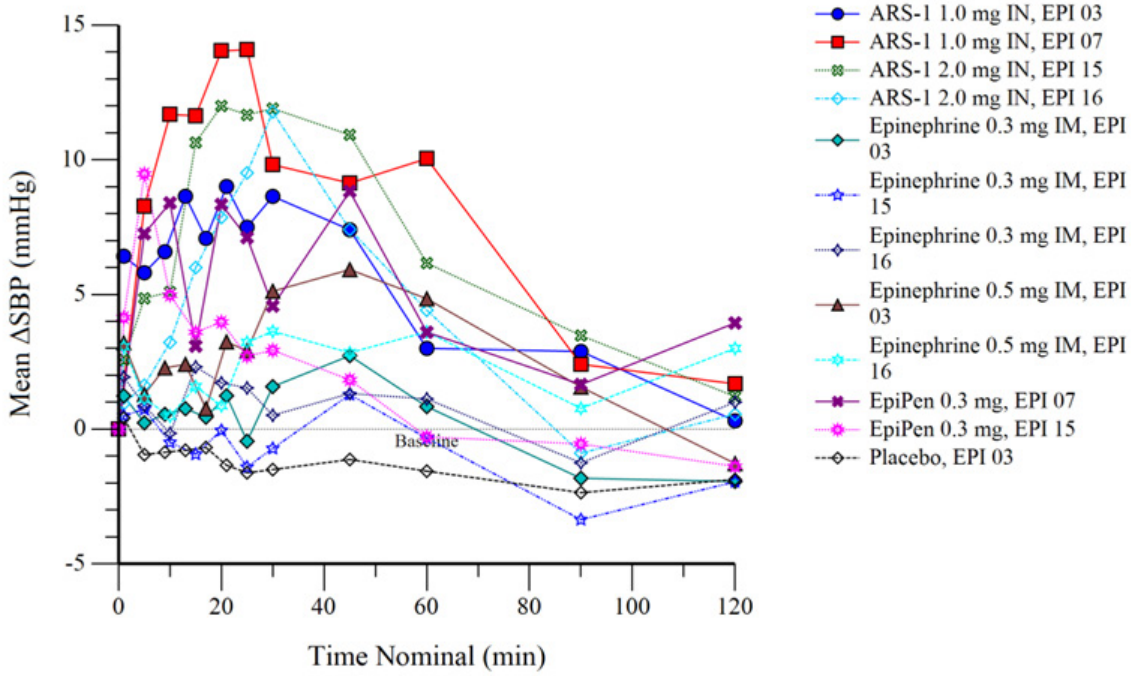


図 2.5-14　試験別の 1 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

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

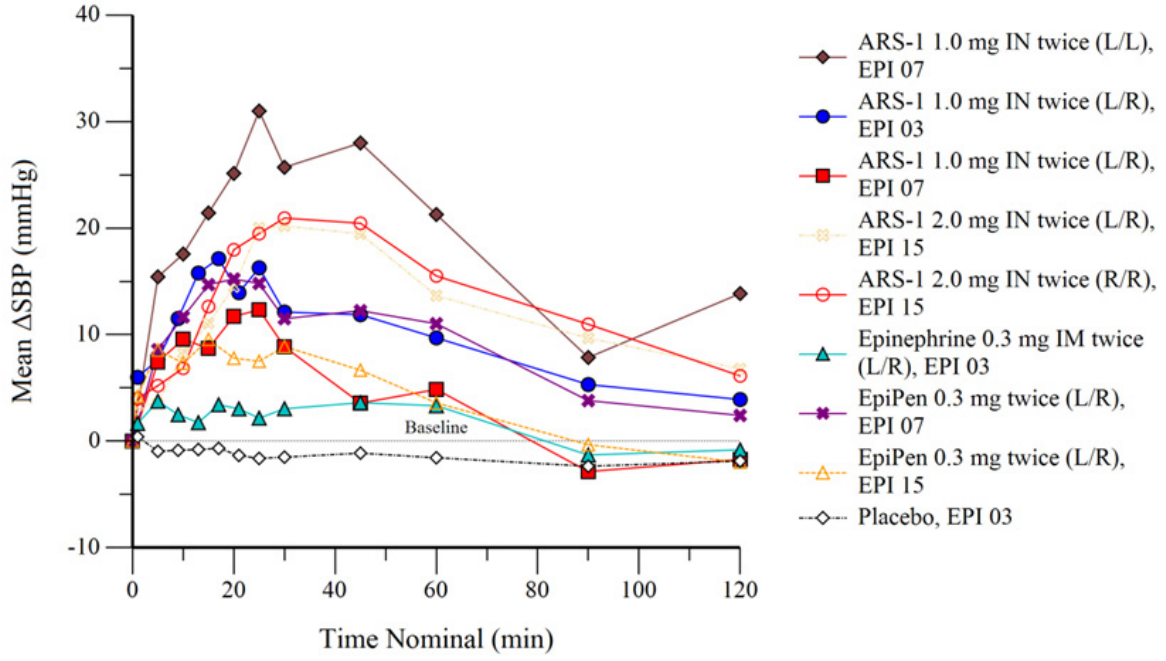


図 2.5-15　試験別の 2 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

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

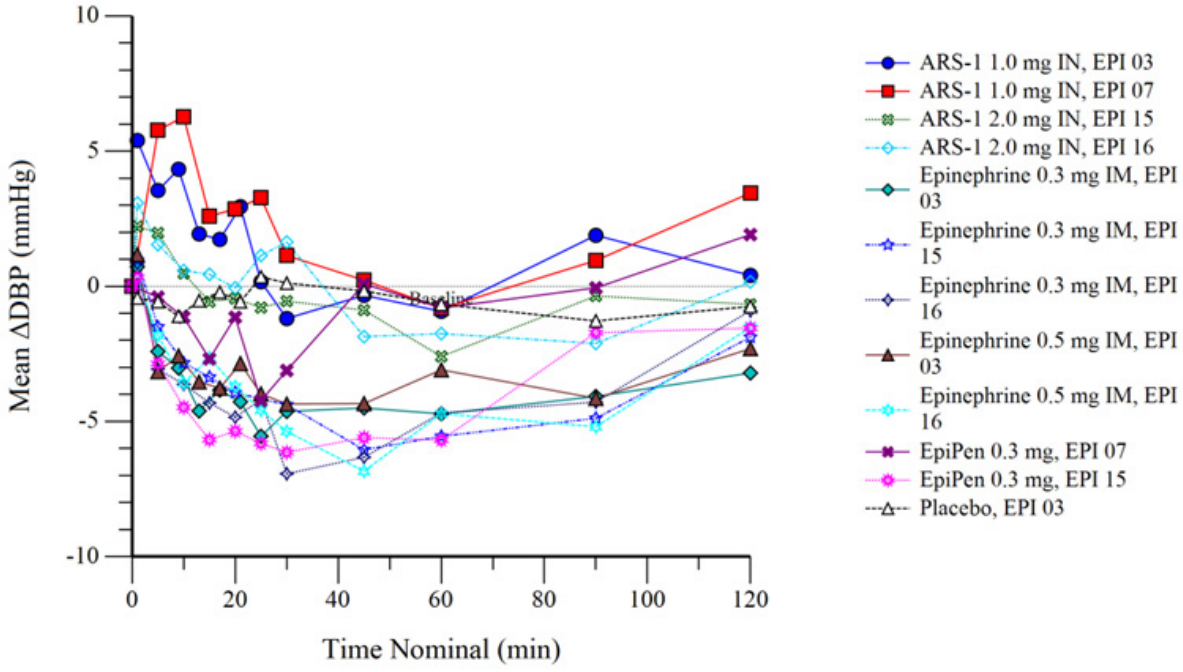


図 2.5-16　試験別の 1 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 179

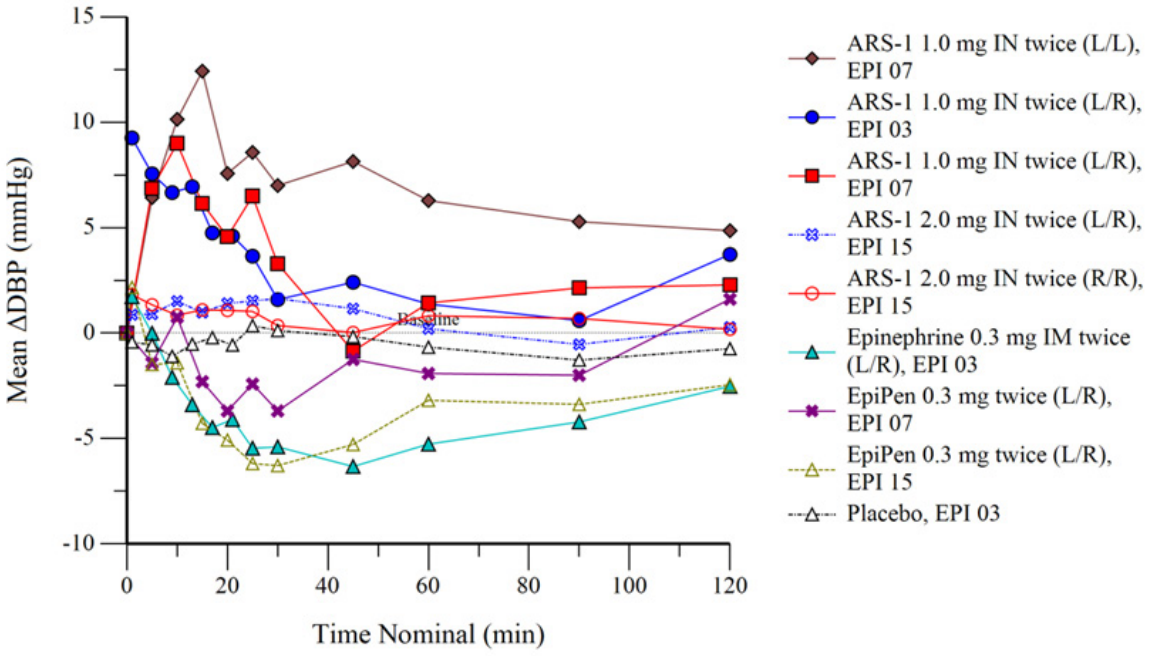


図 2.5-17　試験別の 2 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 181

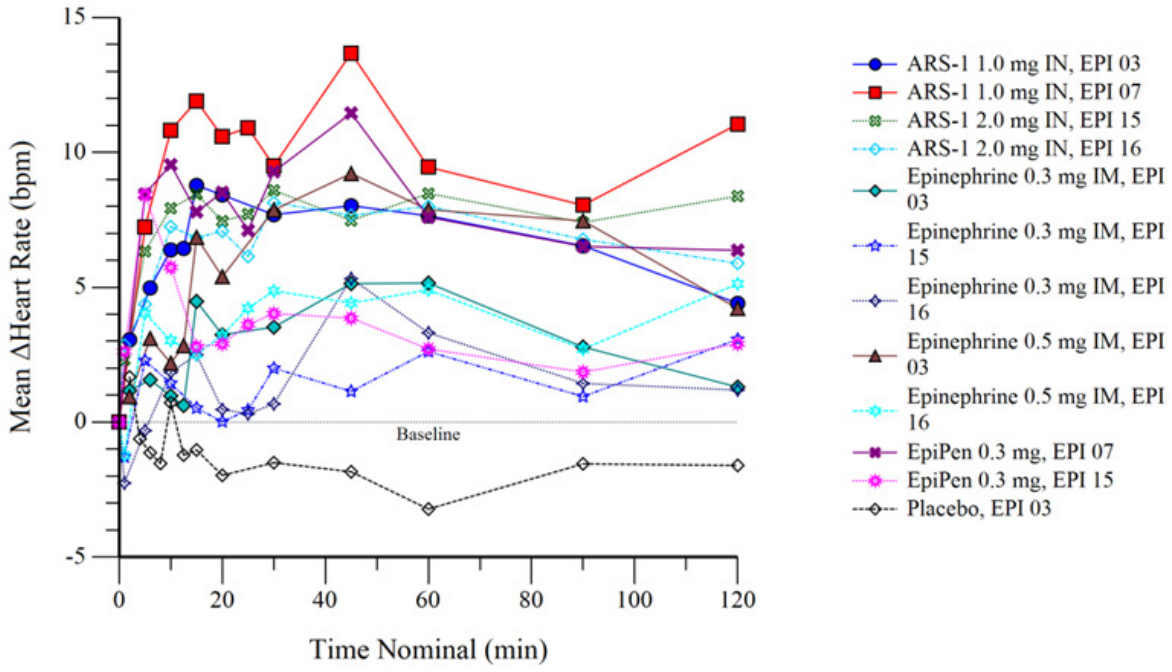


図 2.5-18　試験別の 1 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

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

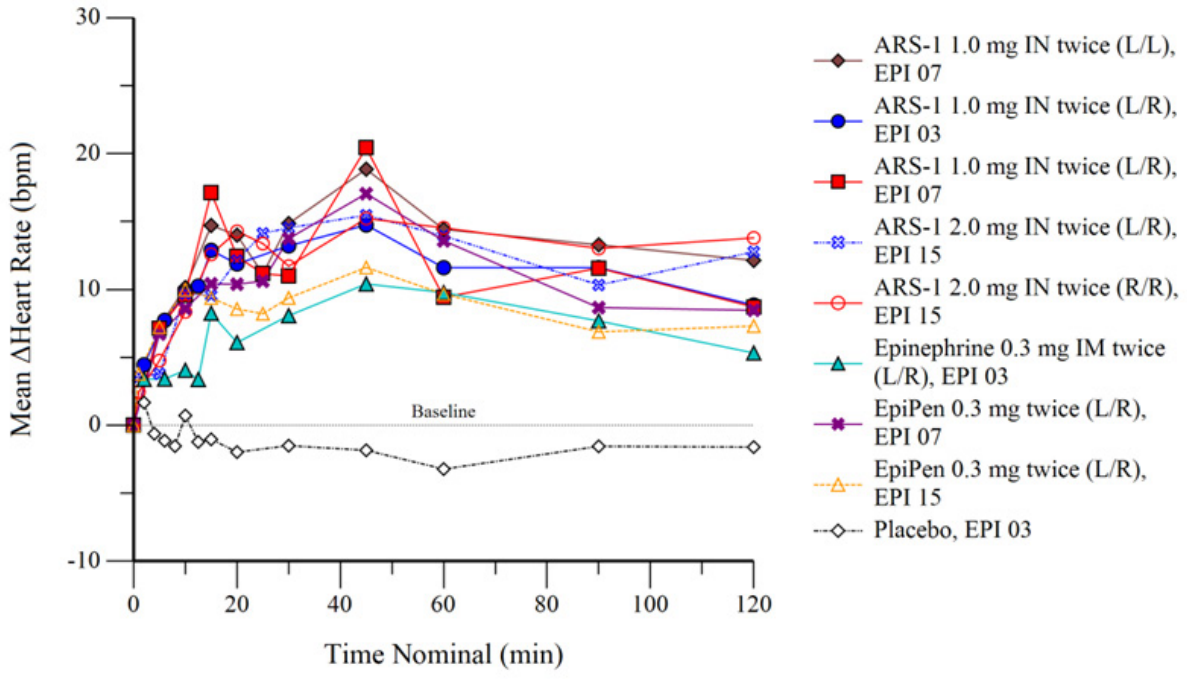


図 2.5-19　試験別の 2 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

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

2.5.6.1.3.2　統合 PD パラメータ

1 回投与時及び 2 回投与時の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-20、表 2.5-21、表 2.5-22 に示す。

重要な所見

SBP 及び PR の観察された最大効果（E_{max}）及び部分効果－時間曲線下面積（pAUEC）のベースラインからの平均変化量データを検討した結果、1 回投与と 2 回投与（L/R）のいずれにおいても ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg に対して同程度の反応が生じることが示された。1 回投与と 2 回投与のいずれにおいても、アドレナリン 0.3 mg IM では、SBP 及び PR の反応が ARS-1 2.0 mg IN と比較して有意に小さかった。

SBP、DBP 及び PR の E_{max} 及び効果－時間曲線下面積（AUEC）のベースラインからの平均変化量を検討した結果、ARS-1 2.0 mg IN の 1 回及び 2 回投与は、エピペン 0.3 mg の 1 回又は 2 回投与と同程度か、それより良好であった。1 回投与と 2 回投与のいずれにおいても、アドレナリン 0.3 mg IM では、SBP、DBP 及び PR の反応が ARS-1 2.0 mg IN と比較して有意に小さかった。

最大効果到達時間（t_{Emax}）の中央値は、投与方法にかかわらずおおむね 20～30 分の間にあった。

表 2.5-20 投与法別の SBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)			
				AUEC 0-t	AUEC 0-10 min	AUEC 0-20 min	AUEC 0-45 min
ARS-1 1.0 mg IN	64	21 (0.97 - 119)	18 (50)	801 (239)	62.9 (95.4)	156 (90.1)	381 (90.1)
ARS-1 2.0 mg IN	78	25 (1 - 120)	22.3 (71.5)	688 (216)	30.8 (263)	115 (152)	377 (120)
Adrenaline 0.3 mg IM	142	25 (0.97 - 120)	11.6 (73.8)	-51.5 (-2170)	5.67 (1020)	10.9 (1120)	37.5 (816)
EpiPen 0.3 mg	77	16 (1 - 119)	18.2 (67.9)	637 (329)	59.1 (122)	108 (128)	216 (136)
Adrenaline 0.5 mg IM	100	30.5 (0.93 - 120)	13.6 (74)	321 (279)	16.7 (359)	34.6 (367)	140 (238)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	21 (1 - 120)	23.5 (58.8)	978 (149)	69.9 (108)	206 (85.5)	524 (85)
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	29 (2 - 116)	28.9 (47)	1830 (90)	46.9 (144)	170 (86.9)	645 (56.7)
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	28 (6 - 85)	29.1 (46)	2010 (112)	49 (147)	187 (92)	688 (66)
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	70	21.5 (0.97 - 120)	13.4 (71.1)	186 (503)	26.4 (277)	53.5 (262)	134 (252)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	19 (1 - 88)	22.6 (51.7)	935 (289)	66.7 (127)	177 (104)	426 (101)

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

表 2.5-21 投与法別の DBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)			
				AUEC 0-t	AUEC 0-10 min	AUEC 0-20 min	AUEC 0-45 min
ARS-1 1.0 mg IN	64	11 (0.83 - 119)	11.1 (67.3)	229 (608)	40.6 (118)	66.3 (162)	74 (344)
ARS-1 2.0 mg IN	78	19 (1 - 120)	8.99 (72.6)	-90.4 (-1050)	14.9 (291)	14.6 (610)	6.7 (3530)
Adrenaline 0.3 mg IM	142	9 (0.97 - 120)	5.44 (125)	-542 (-142)	-15.1 (-299)	-54.8 (-158)	-182 (-110)
EpiPen 0.3 mg	77	21 (1 - 119)	6.48 (112)	-254 (-756)	-14.6 (-330)	-52.4 (-192)	-156 (-144)
Adrenaline 0.5 mg IM	100	17 (0.92 - 120)	5.81 (122)	-448 (-155)	-15.8 (-286)	-50.3 (-182)	-160 (-151)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	12 (0.93 - 120)	14.4 (71.6)	346 (330)	66.2 (99.1)	126 (108)	196 (152)
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	19 (1 - 115)	10.5 (71.2)	14.4 (9170)	10.1 (422)	22.6 (384)	54.1 (443)
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	13 (1 - 118)	9.62 (83.5)	127 (1230)	12.1 (322)	22.9 (387)	33.3 (769)
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	70	5 (0.82 - 120)	6.04 (116)	-503 (-119)	-2.06 (-2610)	-36.5 (-277)	-172 (-129)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	16 (1 - 119)	7.35 (109)	-326 (-694)	-3.65 (-1310)	-33.2 (-327)	-142 (-190)

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 146 through Table 156

表 2.5-22 投与法別の PR に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm Mean (%CV)			
				$AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-t}$
ARS-1 1.0 mg IN	64	20.5 (2 - 120)	16.8 (49.9)	1610 (101)	53.2 (103)	142 (77.1)	368 (63.1)
ARS-1 2.0 mg IN	78	19.5 (1 - 120)	17.8 (69.3)	1130 (121)	49.2 (137)	124 (98)	316 (98)
Adrenaline 0.3 mg IM	142	29.5 (1 - 120)	11.5 (69.7)	317 (290)	11.9 (478)	31.4 (360)	102 (254)
EpiPen 0.3 mg	77	17 (1 - 115)	14.8 (60.8)	1160 (151)	59.8 (102)	116 (102)	274 (98.3)
Adrenaline 0.5 mg IM	100	44.5 (1 - 120)	14.5 (60.2)	691 (103)	25.6 (172)	65.3 (149)	230 (112)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	30 (6 - 120)	22.1 (39.1)	1650 (104)	68.2 (75.8)	188 (64.9)	530 (60.9)
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	29 (1 - 116)	22.1 (55)	2370 (88)	50.8 (116)	158 (89.9)	518 (83.8)
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	40 (1 - 116)	22.9 (44.3)	2690 (65.7)	49 (101)	175 (73.5)	518 (60.7)
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	68	44.9 (1.97 - 120)	17 (45.2)	921 (77)	51.5 (85.8)	109 (84.1)	320 (82.6)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	29 (1 - 119)	19.8 (50.3)	1990 (101)	60.2 (112)	155 (89.3)	446 (74.6)

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

2.5.6.1.3.3　C_{max} と E_{max} の関係

C_{max} に対する SBP、DBP 及び PR のベースラインからの最大変化量の E_{max} モデルをそれぞれ図 2.5-20、図 2.5-21 及び図 2.5-22 に示す。

E_{max} モデルから得られた C_{max} に対する SBP 及び PR の変化量の散布図から、ARS-1 投与時には C_{max} が約 1000 pg/mL のときに SBP 及び PR の上昇が最大となり、血漿中アドレナリン濃度がそれ以上に上昇しても SBP 及び PR に追加の上昇は生じなかったことが示された。DBP の変化量は、C_{max} と相関していないように思われるが、アドレナリン IM 投与時及びエピペン投与時には平均アドレナリン濃度に対する DBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰が平均アドレナリン濃度と負の相関を示した（5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis, Table 272）。

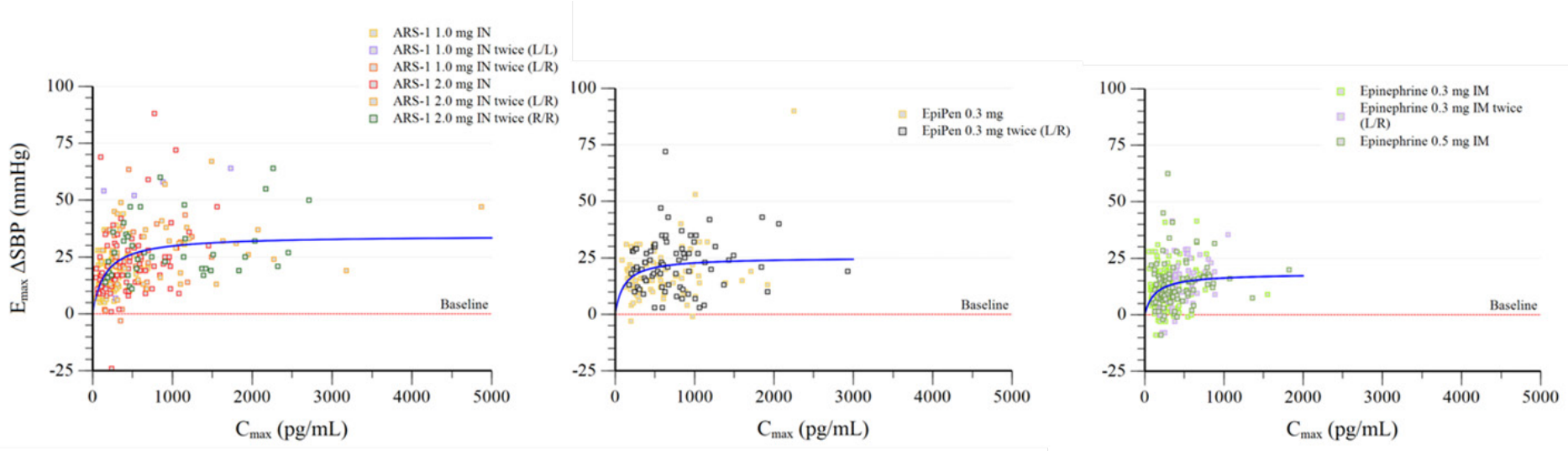


図 2.5-20 E_{max} モデル：ARS-1、エピペン、アドレナリン IM 注射製剤：C_{max} に対する SBP のベースラインからの最大変化量

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 256, 257, 258

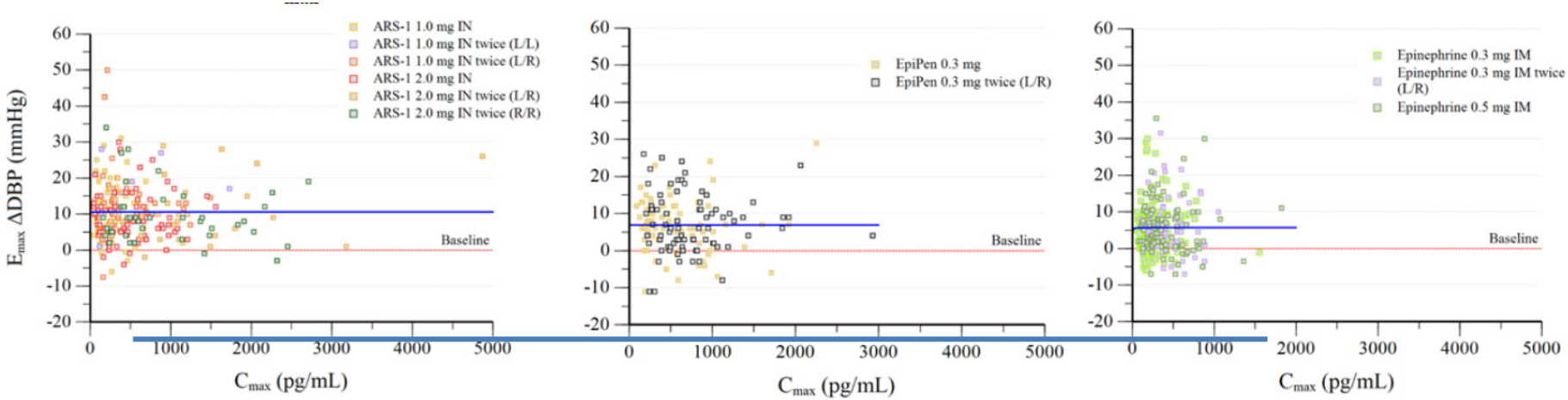


図 2.5-21 E_{max} モデル：ARS-1、エピペン、アドレナリン IM 注射製剤：C_{max} に対する DBP のベースラインからの最大変化量

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 262, 263, 264

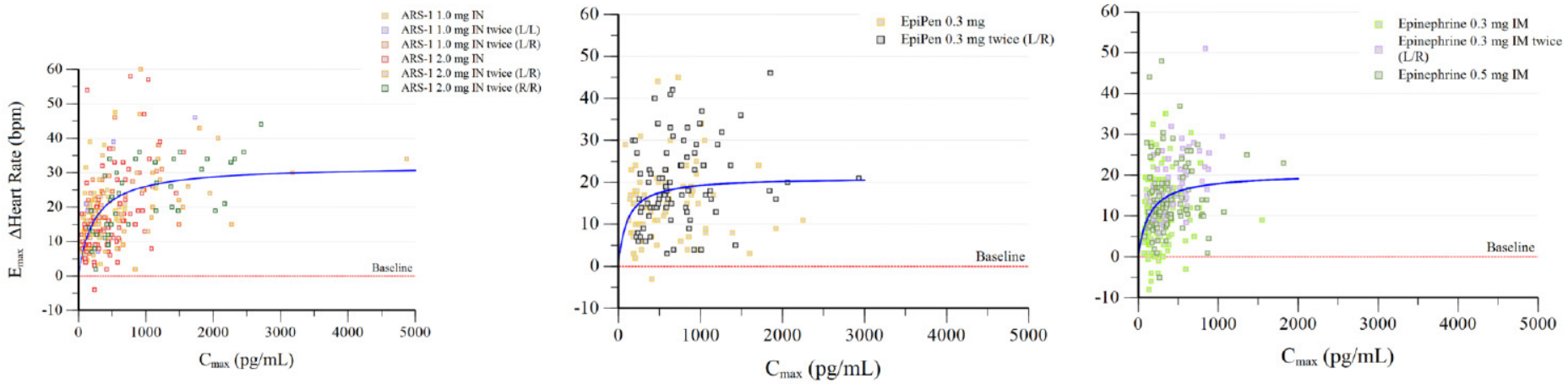


図 2.5-22 E_{max} モデル：ARS-1、エピペン、アドレナリン IM 注射製剤：C_{max} に対する心拍数のベースラインからの最大変化量

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 259, 260, 261

2.5.6.2　主な臨床薬理試験

ARS-1 の PK 及び PD を評価した主な臨床薬理試験は、EPI 10 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 試験の 10 試験であった。

EPI 10 試験の結果から、体重 15～30 kg の小児に ARS-1 1.0 mg を投与したとき、アドレナリンの曝露量は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときの曝露量よりもわずかに大きいことが示されたが、曝露量の増加による有害事象の増加は認められなかった。また、EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、及び EPI 12 試験の結果より、成人に対する ARS-1 1.0 mg の PK 及びバイオアベイラビリティに関するデータが得られた。

EPI 14 試験、EPI 15 試験、EPI 16 試験、EPI 17 試験、及び EPI 18 試験は、ARS-1 2.0 mg の申請の根拠であり、このうち成人を対象とした臨床薬理試験 3 試験においては、ARS-1 2.0 mg（1 回又は 2 回投与）と、針／注射器を用いた IM 及び／又はエピペン（1 回又は 2 回投与）によって投与したアドレナリンとのバイオアベイラビリティを比較した。I 型アレルギー反応が発現した患者では、初回反応の治療のためにアドレナリンの 2 回目投与が必要となる場合があり、その場合には追加の治療を行う場合がある。ARS-1 の 2 回投与は、エピペンを含むアドレナリンの IM 注射の 2 回投与と同程度であり、薬剤を投与する鼻孔の選択は重要ではないことが示された。

また、EPI 14 試験、EPI 16 試験、及び EPI 18 試験により、感染性（EPI 14 試験）又はアレルギー性（EPI 16 試験及び EPI 18 試験）鼻炎は、ARS-1 2.0 mg を 1 回又は 2 回投与したときのアドレナリンの吸収を妨げないことが明らかとなった。

血行動態データによると、ARS-1 は注射剤と少なくとも同程度の速度で全身レベルのアドレナリンを送達するため、α及びβアドレナリン受容体の速やかな刺激を引き起こし、全身性アレルギー反応の治療における有効性の代替マーカーの SBP の上昇及び PR の増加をもたらす。平均血行動態作用の経時的推移は注射剤で認められたものよりも大きいが、個々の被験者における PR 又は SBP の最大変化量は投与法間で類似しており、より速やかで大きな平均血行動態作用が重度の全身性アレルギー反応を呈している患者に対して安全上のリスクをもたらすというようなことは示されなかった。実際には、このような作用は、発現までの時間及び最大反応に基づき、潜在的な改善効果を表している可能性がある。

2.5.6.2.1　EPI 10 試験：全身性アレルギーを有する小児被験者での ARS-1 の鼻腔内投与後のアドレナリンの PK 及び PD を検討する 1 期、単回投与試験

EPI 10 試験の主要目的は、アレルギーを有する小児被験者を対象に ARS-1 を 0.65 mg、1.0 mg、又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときのアドレナリンの PK を評価すること、及び自由行動下血圧測定（ABPM）装置を用いて測定した PR 及び血圧（SBP 及び DBP）を指標とする PD 反応を評価することであった。

2.5.6.2.1.1　PK の結果

2.5.6.2.1.1.1　血漿中濃度

投与群別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-23 に示す。

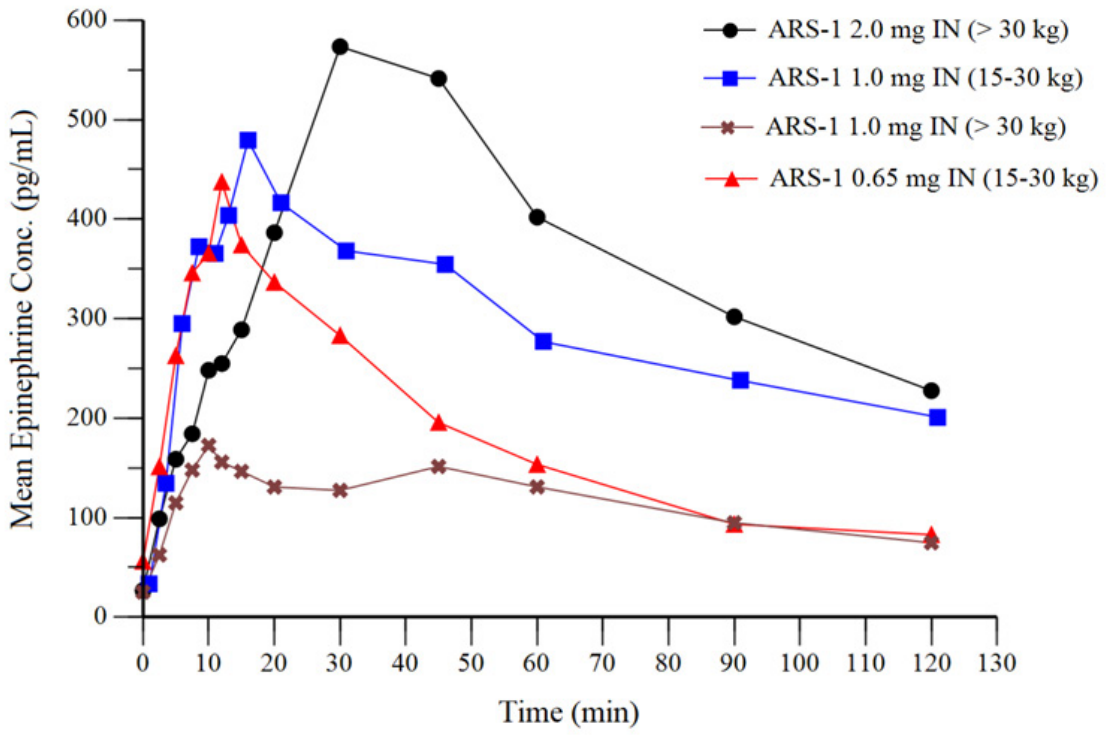


図 2.5-23　投与群別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）

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

Source: EPI 10 CSR, Figure 10

2.5.6.2.1.1.2　PK パラメータ

投与群別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-23 及び表 2.5-24 に示す。

表 2.5-23　投与群別のアドレナリン PK パラメータ

Treatment	N	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	tmax (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

表 2.5-24　投与群別のアドレナリンの pAUC

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0\text{-}2.5\ min}$	$AUC_{0\text{-}5\ min}$	$AUC_{0\text{-}7.5\ min}$	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	$AUC_{0\text{-}12\ min}$	$AUC_{0\text{-}15\ min}$
15 – 30 kg							
ARS-1 0.65 mg	11	245 (60.5)	750 (50.2)	1500 (47.3)	2390 (50.0)	3190 (53.9)	4420 (57.6)
ARS-1 1.0 mg	21	210 (48.9)	727 (57.2)	1540 (63.5)	2470 (66.9)	3260 (68.7)	4630 (70.0)
≥30 kg							
ARS-1 1.0 mg	25	114 (80.1)	346 (82.6)	681 (82.1)	1080 (82.7)	1410 (83.7)	1870 (83.6)
ARS-1 2.0 mg	21	148 (112)	468 (106)	901 (83.8)	1440 (70.3)	1940 (68.5)	2750 (68.2)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	$AUC_{0\text{-}90\ min}$	$AUC_{0\text{-}118\ min}$
15 – 30 kg							
ARS-1 0.65 mg	11	6210 (57.7)	9290 (54.1)	12900 (50.6)	15500 (50.6)	19200 (49.9)	21700 (49.7)
ARS-1 1.0 mg	21	6890 (67.5)	10800 (59.9)	16200 (54.9)	21000 (53.7)	28700 (54.6)	34900 (57.0)
≥30 kg							
ARS-1 1.0 mg	25	2560 (77.5)	3860 (62.3)	5960 (51.9)	8080 (52.5)	11400 (54.6)	13800 (53.2)
ARS-1 2.0 mg	21	4400 (66.1)	9350 (72.9)	17800 (89.4)	25100 (92.3)	36300 (89.2)	44500 (86.7)

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

2.5.6.2.1.1.3　バイオアベイラビリティ及び用量比例性

ARS-1 1.0 mg IN（体重 15～30 kg）及び ARS-1 0.65 mg IN（体重 15～30 kg）の用量／体重群を比較した。自然対数変換したアドレナリンの PK パラメータ（C_{max} 及び pAUC）の群間比及び 90%信頼区間（CI）を表 2.5-25 及び図 2.5-24 に示す。同様に ARS-1 2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）及び 1.0 mg IN（体重 30 kg 以上）を比較した結果を表 2.5-26 及び図 2.5-25 に、ARS-1 1.0 mg IN（体重 15～30 kg）及び 2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）を比較した結果を表 2.5-27 及び図 2.5-26 に示す。

表 2.5-25　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 0.65 mg IN（体重 15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
Ln(C_{max})	110	72	166
Ln($AUC_{0\text{-}t}$)	153	104	226
Ln($AUC_{0\text{-}2.5\ min}$)	92	62	138
Ln($AUC_{0\text{-}5\ min}$)	95	65	140
Ln($AUC_{0\text{-}7.5\ min}$)	95	65	139
Ln($AUC_{0\text{-}10\ min}$)	92	62	136
Ln($AUC_{0\text{-}12\ min}$)	90	61	134
Ln($AUC_{0\text{-}15\ min}$)	93	62	138
Ln($AUC_{0\text{-}20\ min}$)	99	67	146
Ln($AUC_{0\text{-}30\ min}$)	108	74	158
Ln($AUC_{0\text{-}45\ min}$)	119	81	175
Ln($AUC_{0\text{-}60\ min}$)	129	88	190
Ln($AUC_{0\text{-}90\ min}$)	143	97	211
Ln($AUC_{0\text{-}118\ min}$)	153	104	225
Reference: 0.65 mg IN (15-30 kg)			
Test: 1.0 mg IN (15-30 kg)			

Source: EPI 10 PK Report, Table 20

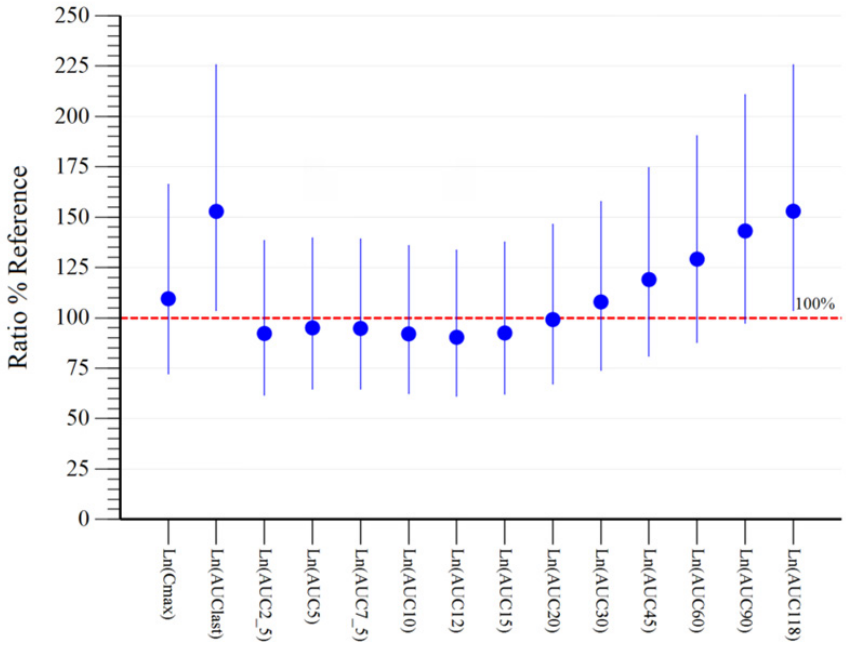


図 2.5-24　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 0.65 mg IN（体重 15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Source: EPI 10 CSR, Figure 12

表 2.5-26　2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）と 1.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
Ln(C_{max})	250	174	358
Ln(AUC_{0-t})	224	150	335
Ln($AUC_{0-2.5\ min}$)	128	89	184
Ln($AUC_{0-5\ min}$)	131	86	198
Ln($AUC_{0-7.5\ min}$)	134	89	202
Ln($AUC_{0-10\ min}$)	139	93	206
Ln($AUC_{0-12\ min}$)	145	98	213
Ln($AUC_{0-15\ min}$)	154	106	224
Ln($AUC_{0-20\ min}$)	179	127	253
Ln($AUC_{0-30\ min}$)	234	168	326
Ln($AUC_{0-45\ min}$)	266	191	371
Ln($AUC_{0-60\ min}$)	273	194	386
Ln($AUC_{0-90\ min}$)	278	196	394
Ln($AUC_{0-118\ min}$)	281	197	400
Reference: 1.0 mg IN (≥30 kg)			
Test: 2.0 mg IN (≥30 kg)			

Source: EPI 10 PK Report, Table 21

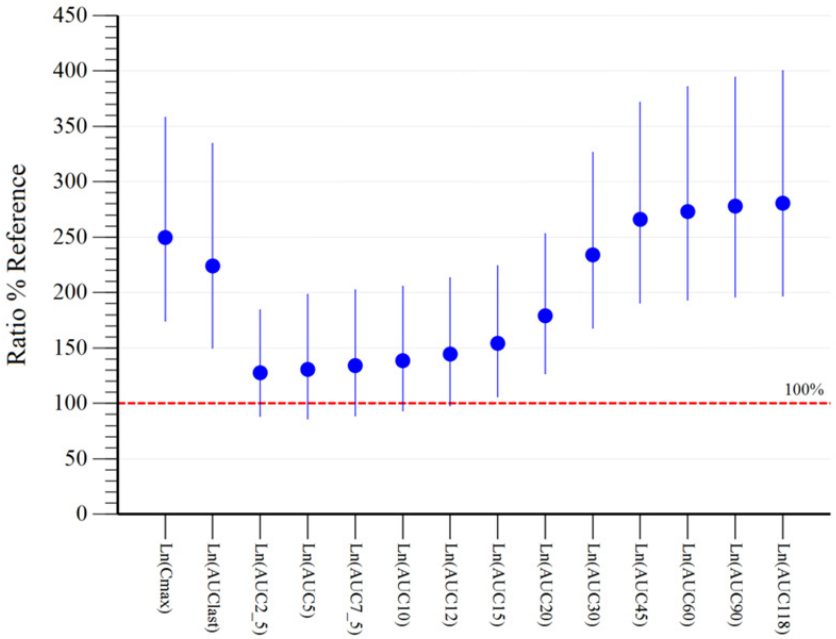


図 2.5-25　2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）と 1.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Source: EPI 10 CSR, Figure 13

表 2.5-27　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
Ln(C_{max})	102	69	151
Ln(AUC_{0-t})	110	71	170
Ln($AUC_{0-2.5\ min}$)	167	120	233
Ln($AUC_{0-5\ min}$)	189	130	276
Ln($AUC_{0-7.5\ min}$)	192	131	281
Ln($AUC_{0-10\ min}$)	181	123	265
Ln($AUC_{0-12\ min}$)	173	119	253
Ln($AUC_{0-15\ min}$)	170	117	248
Ln($AUC_{0-20\ min}$)	155	109	221
Ln($AUC_{0-30\ min}$)	120	84	171
Ln($AUC_{0-45\ min}$)	101	70	145
Ln($AUC_{0-60\ min}$)	94	65	137
Ln($AUC_{0-90\ min}$)	90	62	131
Ln($AUC_{0-118\ min}$)	88	60	130
Reference: 2.0 mg IN (>30 kg)			
Test: 1.0 mg IN (15-30 kg)			

Source: EPI 10 PK Report, Table 22

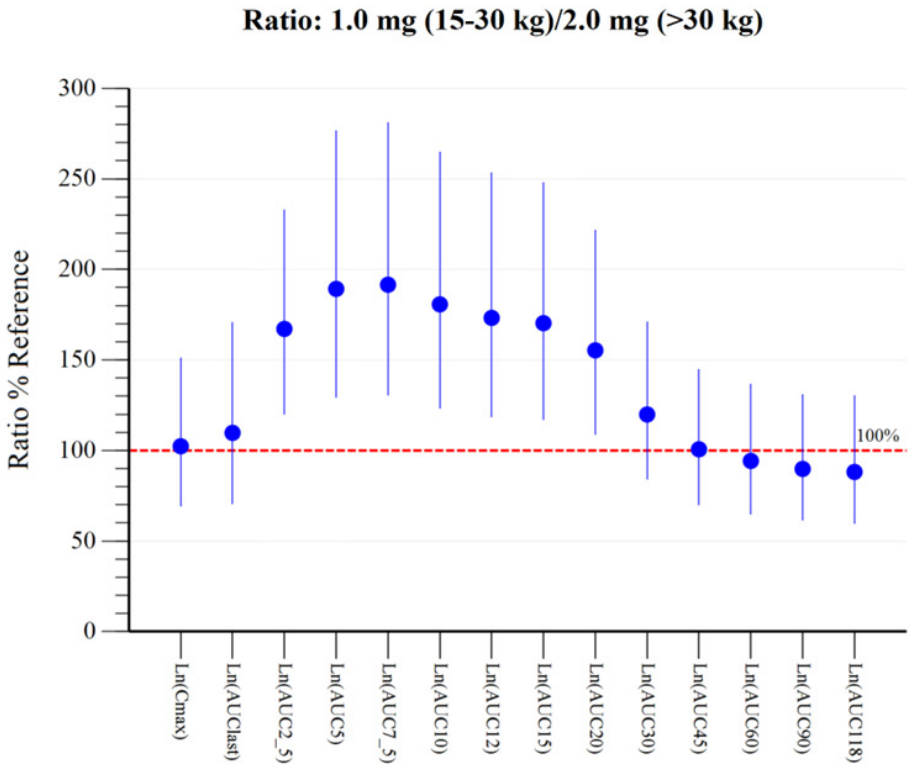


図 2.5-26　1.0 mg IN（体重 15～30 kg）と 2.0 mg IN（体重 30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Source: EPI 10 CSR, Figure 14

2.5.6.2.1.1.4　PK の結果の要約

小児向け予定用量である ARS-1 1.0 mg（体重 15～30 kg の小児）及び ARS-1 2.0 mg（体重 30 kg 以上の小児）によるアドレナリンの曝露量（それぞれ 651 pg/mL 及び 690 pg/mL）は、ARS-1 2.0 mg を投与した成人（485 pg/mL）よりわずかに大きいが、曝露量増加による有害事象の増加は認められなかった。

低体重の被験者では吸収がやや速かったが、全体として、体重 15～30 kg の被験者における ARS-1 1.0 mg の PK は、体重 30 kg 以上の被験者における ARS-1 2.0 mg の PK と同程度であった。また、用量比例性の試験において体重 30 kg 以上の被験者では、ARS-1 2.0 mg は、ARS-1 1.0 mg に対する用量比をわずかに上回ることが示された。

2.5.6.2.1.2　PD の結果

2.5.6.2.1.2.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

投与群別の SBP、DBP、及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を投与群別にそれぞれ、図 2.5-27、図 2.5-28、図 2.5-29 に示す。

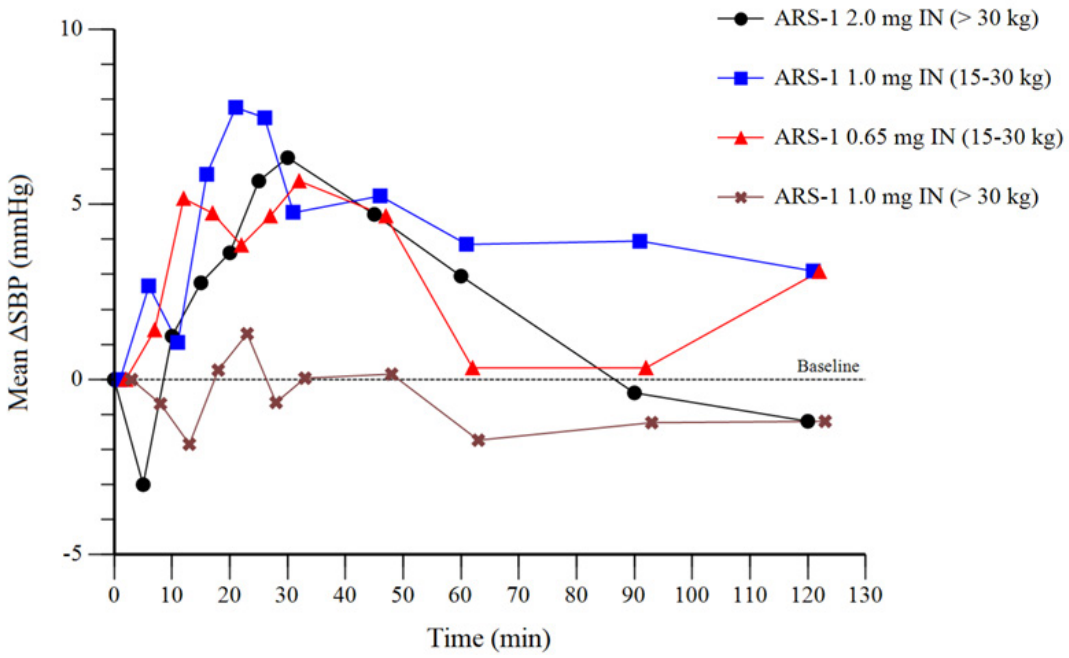


図 2.5-27　投与群別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

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

Source: EPI 10 CSR, Figure 20

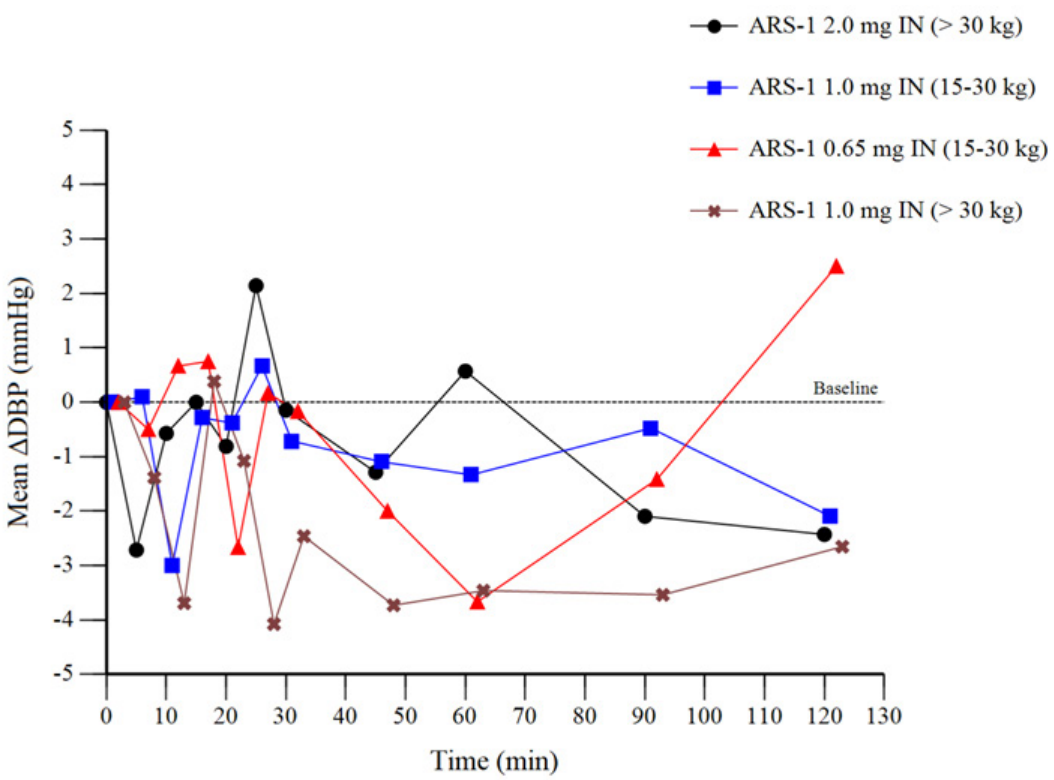


図 2.5-28　投与群別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Note: in this figure, >30 kg = ≥30 kg group
Source: EPI 10 CSR, Figure 21

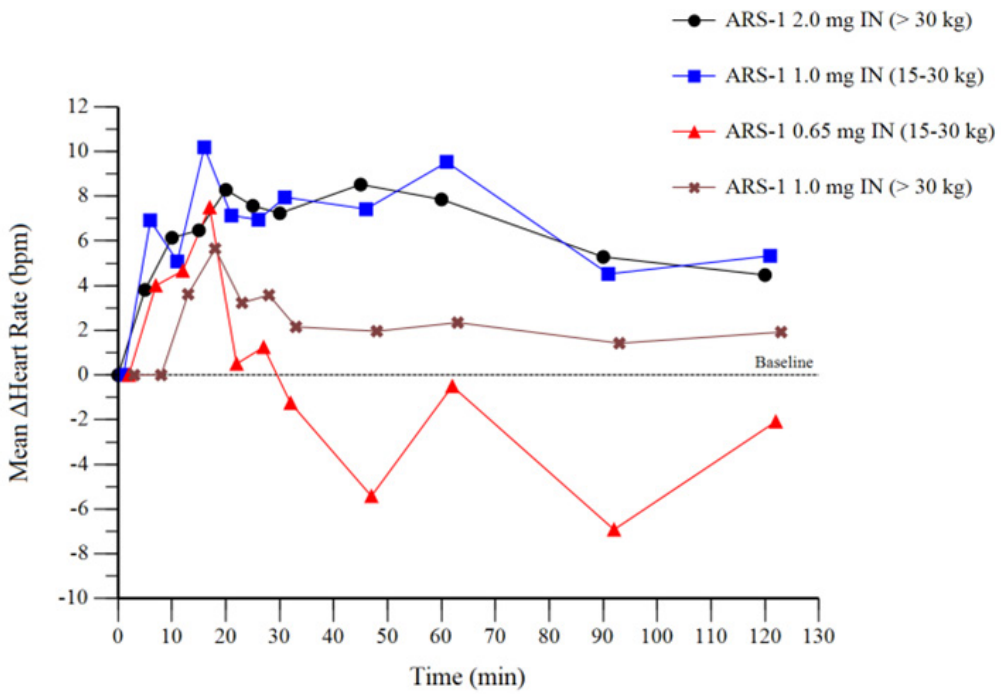


図 2.5-29　投与群別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Note: in this figure, >30 kg = ≥30 kg group
Source: EPI 10 CSR, Figure 22

2.5.6.2.1.2.2　PD パラメータ

投与群別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-28、表 2.5-29 及び表 2.5-30 に示す。

表 2.5-28 投与群別の SBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*mmHg									
				AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-90	AUEC 0-118
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	12.3 (43.5)	30.5 (10.0 – 120)	3.65 (357)	19.5 (208)	42.2 (153)	64.1 (128)	85.2 (113)	111 (104)	188 (101)	227 (98.4)	236 (119)	255 (169)
ARS-1 1.0 mg	21	13.4 (44.6)	20.0 (11.0 – 122)	5.88 (338)	13.8 (380)	35.3 (235)	72.1 (147)	111 (116)	140 (109)	215 (104)	284 (109)	396 (112)	644 (100)
≥30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	7.81 (97.7)	30.0 (5.00 – 124)	-1.79 (-947)	-8.36 (-647)	-10.8 (-830)	-6.67 (-1710)	-5.65 (-2420)	-6.67 (-2450)	-5.12 (-4910)	-16.5 (-2150)	-61.8 (-968)	-97.5 (-816)
ARS-1 2.0 mg	21	12.2 (67.4)	25.0 (14.0 – 90.0)	-7.52 (-217)	-12.3 (-382)	-0.936 (-8660)	14.4 (846)	37.3 (439)	66.4 (307)	149 (205)	207 (193)	246 (256)	223 (366)

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

表 2.5-29 投与群別の DBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*mmHg									
				$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-90}$	$AUEC_{0-118}$
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	9.50 (111)	28.0 (5.00 – 120)	-1.08 (-2090)	-1.42 (-5200)	0.536 (23100)	-4.58 (-3550)	-11.0 (-1780)	-10.7 (-2220)	-26.3 (-1370)	-68.2 (-671)	-146 (-475)	-178 (-542)
ARS-1 1.0 mg	21	7.00 (97.9)	15.0 (4.00 – 117)	0.112 (19200)	-9.66 (-620)	-15.7 (-626)	-14.7 (-909)	-13.0 (-1270)	-14.3 (-1380)	-29.0 (-969)	-47.1 (-791)	-76.7 (-746)	120 (472)
≥30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	4.54 (110)	17.5 (4.00 – 121)	-3.59 (-458)	-16.6 (-283)	-23.9 (-307)	-25.3 (-342)	-38.5 (-266)	-54.7 (-235)	-101 (-202)	-154 (-183)	-261 (-180)	-348 (-186)
ARS-1 2.0 mg	21	8.67 (108)	25.0 (9.00 – 120)	-6.79 (-219)	-15.2 (-252)	-17.0 (-358)	-18.5 (-451)	-15.6 (-640)	-11.0 (-1120)	-21.3 (-932)	-27.3 (-1000)	-50.8 (-885)	-114 (-512)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 40, 41, 42, 43

表 2.5-30　投与群別の PR に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*bpm AUEC 0-5 Mean (%CV)	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-90	AUEC 0-118
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	15.7 (118)	15.0 (5.00 – 91.0)	9.51 (345)	32.1 (316)	57.9 (276)	74.4 (272)	78.2 (313)	76.9 (370)	26.1 (1520)	-17.4 (-3080)	-129 (-706)	-328 (-390)
ARS-1 1.0 mg	21	18.5 (63.5)	25.0 (4.00 – 120)	17.1 (186)	45.3 (168)	87.6 (145)	126 (139)	162 (134)	201 (130)	316 (121)	447 (118)	654 (126)	806 (142)
≥30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	13.8 (73.0)	20.0 (5.00 – 124)	0.772 (3520)	9.81 (751)	32.1 (364)	54.5 (280)	71.8 (243)	85.7 (237)	115 (263)	149 (260)	204 (266)	256 (281)
ARS-1 2.0 mg	21	16.9 (64.1)	44.0 (5.00 – 120)	9.52 (223)	35.4 (159)	65.9 (138)	104 (123)	143 (119)	179 (119)	297 (129)	420 (132)	619 (130)	756 (131)

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

2.5.6.2.1.2.3　PD の結果の要約

ARS-1 1.0 mg を投与した体重 30 kg 以上の被験者を除き、ARS-1 投与によって SBP が顕著に上昇したが、DBP には影響が見られなかった。いずれの体重、用量においても PR の上昇が認められた。

2.5.6.2.2　EPI 03 試験：健康志願者を対象に ARS-1 及びアドレナリン IM 投与後のアドレナリンの PK 及び PD を検討する無作為化、5 期、5 投与、クロスオーバー試験

EPI 03 試験は、アドレナリンを 5 分間隔で 2 回投与した初めての試験である（5 分間隔は世界アレルギー機構（WAO）のガイドラインで推奨されている最も短い間隔であり、当該ガイドラインでは、治療効果がない場合に 5～15 分後の反復投与を推奨している）。また、本試験はアドレナリン投与と並行して持続的心電図（ECG）モニタリング及び 4 分ごとの ABPM を行い、アドレナリンの血行動態への作用を評価した初めての試験であり、さらに血行動態反応に対する血漿中アドレナリン濃度の曝露－反応効果を評価した最初の試験であった。

EPI 03 試験はクロスオーバー試験であり、ARS-1 を同一鼻孔に繰り返し投与する場合は、投与間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。アドレナリンのほとんどの試験では 24 時間のウォッシュアウト期間が一般的であるが、様々な情報源から得られたデータのその後の解析では、特に ARS-1 投与の間隔が 24 時間しかなかった場合、ARS-1 投与後のアドレナリン吸収がそれ以前の ARS-1 投与によって増強される可能性が示唆された。この「持ち越し効果」は、鼻粘膜の微細な変化が 24 時間では完全には解消せず、2 回目以降の投与では鼻腔内吸収が増加したためと考えられる。この持ち越し効果のために ARS-1 の同一鼻孔への反復投与は、人為的にアドレナリン曝露を増強すると判断されたことから、EPI 03 試験の PK の結果は人為的に増加されたアドレナリン曝露レベルを表しており、臨床で予想される曝露レベルを表すものではないと判断した。

この問題に対処するため、初回投与のデータのみを対象として EPI 03 試験データを再解析した。無作為化の順序に従い、42 例には最初に ARS-1 1.0 mg を単回投与し、28 例には他の経鼻投与前に ARS-1 1.0 mg を 2 回投与したため、「初回投与のみ」の投与後の PK 及び PD の有効な再解析に十分な数の被験者が確保された。

2.5.6.2.2.1　PK の結果

2.5.6.2.2.1.1　PK パラメータ

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-31 及び表 2.5-32 に示す。

表 2.5-31　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) Mean (%CV)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) Mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg Single dose first only	42	30.0 (2.00 – 150)	284 (79.1)	25700 (59.6)
Adrenaline 0.3 mg IM	68	45.0 (4.00 – 360)	244 (58.4)	27300 (39.9)
Adrenaline 0.5 mg IM	69	45.0 (4.00 – 182)	378 (58.8)	43800 (30.5)
ARS-1 1.0 mg, twice Single dose first only	28	30.0 (10.0 – 60.0)	504 (78.4)	44900 (64.8)
Adrenaline 0.3 mg IM, twice	70	45.0 (6.00 – 180)	436 (48.8)	47500 (32.6)

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, Tables 18, 20, 22; EPI 03 Carry Over Effect Analysis Version 1, Table 5

表 2.5-32 投与法別のアドレナリンの pAUC（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN Single dose first only	42	77.6 (95.8)	57.6	205 (105)	147	357 (106)	255	543 (112)	378	777 (109)	547	1110 (103)	802	1440 (103)	1050
Adrenaline 0.3 mg IM	68	75.1 (116)	56.9	206 (122)	151	369 (117)	267	545 (113)	388	743 (108)	530	1010 (102)	724	1260 (99.4)	910
Adrenaline 0.5 mg IM	69	90 (138)	61.8	262 (160)	164	478 (155)	290	698 (144)	423	943 (134)	594	1270 (125)	840	1570 (117)	1070
ARS-1 1.0 mg IN, twice Single dose first only	28	58.7 (44.4)	53.2	148 (47.6)	134	255 (46.7)	232	391 (44.7)	360	649 (45.5)	595	1120 (58.0)	984	1630 (61.4)	1410
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	70	80.5 (76)	62.3	232 (82.9)	169	438 (88.5)	306	675 (93.6)	457	989 (89.9)	688	1450 (87.4)	1030	1860 (86.7)	1330
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}118\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$*		$AUC_{60\text{-}360\ min}$*	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN Single dose first only	42	2210 (102)	1650	4150 (93.9)	3210	6840 (86.2)	5420	8940 (79.8)	7210	14500 (70.0)	12000	23700 (62.7)	20100	14700 (68.5)	12200
Adrenaline 0.3 mg IM	68	1800 (93.1)	1350	3260 (72.8)	2630	5840 (56.8)	4950	8270 (50)	7210	13700 (44.8)	12400	24000 (40.3)	22400	15700 (44.1)	14600
Adrenaline 0.5 mg IM	69	2270 (105)	1630	4200 (84.8)	3270	8120 (65.4)	6790	12500 (56.5)	10800	22800 (45.2)	20800	38800 (33.5)	36700	26300 (36.4)	24800
ARS-1 1.0 mg IN, twice Single dose first only	28	3010 (69.4)	2520	6760 (77.4)	5410	12400 (76.8)	9610	16800 (76.0)	12900	27200 (75.0)	20900	36500 (70.1)	29200	19700 (74.7)	15700
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	70	2750 (83)	2040	5190 (70.5)	4150	9610 (59.4)	8160	14100 (52.1)	12400	24500 (40.1)	22500	41600 (33.3)	39500	27500 (35)	26000

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, Tables 18, 19, 20, 21, 22, 23; EPI 03 Carryover Effect Analysis Version 1, Table 5

*240 min for ARS-1 IN, twice Single dose first only

2.5.6.2.2.2　PK の結果の要約

ARS-1 1.0 mg の IN 投与後には、アドレナリン 0.3 mg IM 投与と比較して C_{max} の平均値が高くなり、t_{max} の中央値が短くなった。AUC_{last} の平均値は、ARS-1 1.0 mg の IN 投与と比較して、アドレナリン 0.5 mg の IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg の IM 投与後の方が高かった。

2.5.6.2.2.3　PD の結果

2.5.6.2.2.3.1　PD パラメータ

SBP 及び PR に対する PD パラメータ（E_{max} 及び t_{Emax}）を表 2.5-33 及び表 2.5-34 に示す。

表 2.5-33　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (mmHg) (%CV)
ARS-1 1.0 mg -first dose only	42	21.0 (0.00 - 90.0)	15.9 (45.2)
ARS-1 1.0 mg twice - first dose only	28	21.0 (1.00 – 120)	24.7 (55.9)
Adrenaline 0.3 mg IM	68	31.5 (0.00 – 121)	11.1 (66.3)
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	70	21.5 (1.00 – 120)	13.4 (71.1)
Adrenaline 0.5 mg IM	69	31.0 (0.00 – 129)	13.1 (78.2)

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, Tables 59, 60, 61, EPI 03 PD Carryover Analysis 21MAY 2021 CORRECTED, Tables 5, 27

表 2.5-34　投与法別の PR に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (bpm) (%CV)
ARS-1 1.0 mg -first dose only	42	15.0 (2.00 – 120)	15.5 (53.4)
ARS-1 1.0 mg twice - first dose only	28	30.0 (6.00 – 120)	21.2 (34.2)
Adrenaline 0.3 mg IM	68	30.0 (2.00 – 120)	12.8 (59.5)
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	68	45.0 (2.00 – 120)	17.0 (45.2)
Adrenaline 0.5 mg IM	69	45.0 (2.00 – 120)	15.1 (60.5)

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, In-Text Tables 64, 65, 66, EPI 03 PD Carryover Analysis 21MAY 2021 CORRECTED, Table 19, 45

2.5.6.2.2.4　PD の結果の要約

1 回投与及び 2 回投与の両方において、ARS-1 1.0 mg 投与後の平均血行動態反応（SBP 及び PR）の最大反応到達時間は、アドレナリン IM 投与後よりもおおむね速く、平均変化量はより顕著であった。

2.5.6.2.3　EPI 04 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象とし、ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討した 5 投与、一部無作為化、クロスオーバー試験

EPI 04 試験の主要目的は、アレルギー性鼻炎を有する被験者に ARS-1 を IN 投与してアドレナリンのバイオアベイラビリティを評価し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

EPI 04 試験の第 1～3 期に明らかな鼻炎症状が認められない状態（総合鼻症状スコアが≤ 2/12 点かつ鼻閉スコアが≤ 1/3 点）の男女被験者 36 例に対して、ARS-1 1.0 mg、アドレナリン 0.3 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与を行った。治験薬の投与順序については、無作為割付により決定した。各投与期の間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設定した。第 1～3 期での ARS-1 1.0 mg 投与は 1 回のみであったため、ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは持ち越し効果の影響を受けなかった。

投与第 4 期（アレルギー症状誘発後に ARS-1 1.0 mg を投与）も 24 時間のウォッシュアウト後に開始したが、これらの被験者の一部では 24 時間前に ARS-1 が投与されていたため、投与第 4 期のデータは持ち越し効果の影響を受け、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg の真の PK 及び PD を表すものではないことから、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データについて本モジュールでは考察していない。

投与期 1～4 に参加し、完了した被験者 23 例を第 5 期に組み入れた。これらの被験者に対し、アドレナリン 0.5 mg を IM 投与した。各投与の間には 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

2.5.6.2.3.1　PK の結果

2.5.6.2.3.1.1　PK パラメータ

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-35 及び表 2.5-36 に示す。

表 2.5-35　投与法別のアドレナリンの 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	35	20 (6.00 - 120)	286 (58.4)	243	28200 (47.6)	25200
Adrenaline 0.3 mg IM	36	45 (3.90 - 90)	270 (59.2)	232	26900 (35.9)	25500
Adrenaline 0.3 mg SC	35	45 (4.00 – 180)	246 (61.6)	214	30200 (34.9)	28400
Adrenaline 0.5 mg IM	23	45 (4.00 – 120)	389 (49.1)	347	45400 (35.8)	42500

Source: EPI 04 PK report, Table 13, Table 17, Table 19, Table 21

表 2.5-36　投与法別のアドレナリンの pAUC－総アドレナリン値

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	35	65.4 (68.5)	53.8	184 (74.9)	146	350 (79.4)	271	559 (81.4)	422	828 (79.9)	644	1240 (77.2)	988	1650 (75.1)	1330
Adrenaline 0.3 mg IM	36	87.1 (132)	59.3	256 (148)	152	459 (138)	258	642 (126)	366	802 (115)	481	996 (104)	634	1180 (97.7)	785
Adrenaline 0.3 mg SC	35	52.4 (81.6)	40.2	129 (84.6)	96.0	232 (84.3)	170	356 (88.3)	254	511 (86.8)	370	731 (85.0)	534	939 (85.3)	686
Adrenaline 0.5 mg IM	23	81.0 (141)	52.1	242 (136)	145	445 (117)	284	667 (101)	449	928 (89.2)	650	1290 (81.7)	924	1630 (78.4)	1180

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)							
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	35	2550 (67.7)	2110	4640 (58.1)	3960	7590 (56.7)	6490	10000 (57.2)	8570
Adrenaline 0.3 mg IM	36	1600 (87.6)	1140	2770 (70.6)	2160	5290 (59.2)	4420	8060 (53.2)	7030
Adrenaline 0.3 mg SC	35	1360 (83.5)	1020	2590 (86.0)	2020	5080 (77.2)	4180	7690 (62.0)	6640
Adrenaline 0.5 mg IM	23	2450 (77.3)	1790	4670 (75.6)	3630	8800 (65.5)	7330	13000 (56.1)	11300

Source: EPI 04 PK report, Table 14, Table 18, Table 20, Table 22

2.5.6.2.3.2　PK の結果の要約

ARS-1 1.0 mg の投与による C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.3 mg SC と同程度であり、アドレナリン 0.5 mg IM より低かった。t_{max} の中央値は、ARS-1 1.0 mg 投与後が最も短かった。全般的に、早期時点では ARS-1 1.0 mg 投与後の pAUC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 又は 0.5 mg IM 投与後と同程度かそれより小さいと思われたが、10～15 分後には ARS-1 1.0 mg 投与後の方が大きくなった。AUC_{0-t} の平均値は、ARS-1 1.0 mg、アドレナリン 0.3 mg IM、アドレナリン 0.3 mg SC 間で同程度であり、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後に最も高くなった。

2.5.6.2.3.3　PD の結果

2.5.6.2.3.3.1　PD パラメータ

SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-37、表 2.5-38 及び表 2.5-39 に示す。

表 2.5-37　投与法別の SBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg)
		Mean (%CV)	
ARS-1 1.0 mg IN	35	16.7 (79.5)	997 (125)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	9.69 (100)	279 (316)
Adrenaline 0.3 mg SC	35	11.8 (58.5)	421 (160)
Adrenaline 0.5 mg IM	23	14.9 (57.7)	794 (118)

Source: EPI 04 PK report, Table 71

表 2.5-38　投与法別の DBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg)
		Mean (%CV)	
ARS-1 1.0 mg	35	8.26 (97.9)	398 (206)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	3.33 (205)	-224 (-270)
Adrenaline 0.3 mg SC	35	4.54 (128)	-125 (-426)
Adrenaline 0.5 mg IM	23	2.35 (347)	-319 (-242)

Source: EPI 04 PK report, Table 72

表 2.5-39　投与法別の PR に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (bpm)	$AUEC_{last}$ (min*bpm)
		Mean (%CV)	
ARS-1 1.0 mg	35	12.9 (54.1)	706 (95.9)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	8.89 (77.7)	337 (189)
Adrenaline 0.3 mg SC	35	10.9 (91.1)	490 (193)
Adrenaline 0.5 mg IM	23	11.2 (68.5)	761 (94.5)

Source: EPI 04 PK report, Table 73

2.5.6.2.3.4　PD の結果の要約

本試験は詳細な血行動態データを収集することを目的としておらず、スパースデータのみを評価した。SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータ（E_{max} 及び投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果－時間曲線下面積［$AUEC_{last}$］）の平均値は、おおむね ARS-1 1.0 mg の IN 投与後の方が注射剤の投与後より高かった。

2.5.6.2.4　EPI 07 試験：健康志願者に ARS-1 鼻腔内投与又はエピペン投与後のアドレナリンの PK を検討する 5 期、5 投与、無作為化、クロスオーバー試験

EPI 07 試験の主要目的は、1）健康被験者を対象に絶食下で ARS-1 又はエピペン（アドレナリン 0.3 mg IM オートインジェクター）を用いて、1 回投与又は 2 回投与（左右の鼻孔に各 1 回投与又は左鼻孔に 2 回投与）したときのバイオアベイラビリティを比較すること、2）ABPM を用いて測定した血圧及び PR に対する PD を評価することであった。本試験は、ARS-1 とエピペンを 1 回及び 2 回投与してアドレナリンの PK を比較した最初の試験であり、さらにエピペン 0.3 mg 2 回投与を行った初めての試験でもあった。

持ち越し効果を考慮して、EPI 03 試験（2.5.6.2.2 項）と同様に、初回投与時のデータのみを対象として EPI 07 試験のデータを再解析した。各投与法の順番を無作為化しており、ARS-1 1.0 mg の単回投与を先に実施した被験者は 22 例、他の経鼻投与前に ARS-1 1.0 mg を 2 回投与した被験者は、左右の鼻孔に各 1 回投与した被験者、左鼻孔に 2 回投与した被験者が共に 7 例であった。「初回投与のみ」を対象とした PK 及び PD の有効な再解析に十分な被験者数が確保された。

2.5.6.2.4.1　PK の結果

2.5.6.2.4.1.1　PK パラメータ

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-40 及び表 2.5-41 に示す。

表 2.5-40　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	Median t_{max} (minutes)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{last} (min*pg/mL) mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg - first dose only	22	25.0	247 (61.9)	22700 (40.4)
ARS-1 1.0 mg twice (L/R) - first dose only	7	20.0	357 (38.1)	34600 (51.3)
ARS-1 1.0 mg twice (L/L) - first dose only	7	21.0	544 (109)	34400 (79.2)
EpiPen 0.3 mg	35	24.0	375 (63.3)	30200 (48.7)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	36	25.5	654 (68.7)	52400 (42.9)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 3; EPI 07 CSR Appendix 16.1.14 Carry Over Effect Analysis, Table 14, 17, 20

表 2.5-41 投与法別のアドレナリンの pAUC（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg Single dose first only	22	45.6 (45.9)	40.9	118 (47.4)	104	217 (51.9)	186	348 (58.8)	291	532 (62.3)	441	807 (62)	674	1090 (59.9)	919
EpiPen 0.3 mg	35	118 (101)	77	370 (95.8)	242	737 (95.5)	480	1140 (91.8)	757	1590 (85.8)	1100	2140 (79.4)	1560	2610 (75.8)	1950
ARS-1 1.0 mg, twice (L/R) Single dose first only	7	49 (67.9)	40.9	127 (58.9)	109	225 (58.3)	190	336 (60.1)	278	494 (48.6)	439	755 (37.9)	706	1060 (35.7)	1000
ARS-1 1.0 mg, twice (L/L) Single dose first only	7	39.2 (39.6)	36.3	89.6 (41.3)	81.4	140 (44.5)	125	194 (47.8)	171	307 (58.6)	261	564 (73.9)	452	881 (73.3)	695
EpiPen 0.3 mg, twice	36	151 (168)	83.6	516 (165)	252	1030 (156)	496	1550 (147)	768	2060 (135)	1110	2780 (121)	1650	3630 (112)	2310
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}118\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg Single dose first only	22	1820 (57.3)	1560	3680 (55)	3120	6280 (56.3)	5250	8310 (56)	6980	13400 (52)	11500	20900 (41.1)	19000	12600 (42.9)	11400
EpiPen 0.3 mg	35	3700 (70.1)	2900	6350 (63.0)	5260	9580 (55.6)	8270	11700 (51.5)	10300	-	-	27500 (39.6)	25500	15700 (53.0)	14200
ARS-1 1.0 mg, twice (L/R) Single dose first only	7	2220 (29)	2140	5420 (31.7)	5180	9520 (35.2)	9000	12700 (39.4)	11900	20300 (44.5)	18600	31800 (49.6)	28600	19000 (57.3)	16600
ARS-1 1.0 mg, twice (L/L) Single dose first only	7	2090 (94.6)	1470	6150 (122)	3630	11500 (116)	6940	15100 (104)	9470	22400 (88.9)	15400	32300 (79.9)	24100	17100 (72)	13600
EpiPen 0.3 mg, twice	36	5780 (94.8)	4120	10400 (71.5)	8270	16500 (59.3)	13900	20900 (52.5)	18400	-	-	46800 (40.2)	43500	25800 (48.2)	23500

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 4; EPI 07 CSR Appendix 16.1.14 Carry Over Effect Analysis, Table 14, 17, 20

2.5.6.2.4.2　PK の結果の要約

ARS-1 1.0 mg IN を 1 回及び 2 回投与したときの C_{max}、pAUC、AUC_{last} の平均値は、エピペン 0.3 mg の投与時より低かった。t_{max} の中央値は両投与法間で同程度であった。

2.5.6.2.4.3　PD の結果

2.5.6.2.4.3.1　PD パラメータ

SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-42、表 2.5-43 及び表 2.5-44 に示す。

表 2.5-42　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (mmHg) (%CV)
ARS-1 1.0 mg -first dose only	22	21.0 (5.00 – 119)	22.3 (48.0)
ARS-1 1.0 mg twice (L/R) - first dose only	7	21.0 (0.00 – 45.0)	19.4 (69.1)
ARS-1 1.0 mg twice (L/L) - first dose only	7	25.0 (16.0 – 119)	38.0 (63.7)
EpiPen 0.3 mg	35	25.0 (4.98 – 235)	18.7 (46.9)
EpiPen 0.3 mg Twice	36	21.0 (4.98 – 375)	27.0 (47.7)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 12; EPI 07 CSR Appendix 16.1.15 PD Carry Over Effect Analysis, Table 4, 25, 46

表 2.5-43　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (mmHg) (%CV)
ARS-1 1.0 mg -first dose only	22	25.0 (0.00 – 119)	12.7 (54.6)
ARS-1 1.0 mg twice (L/R) - first dose only	7	11.0 (5.00 – 119)	14.0 (25.1)
ARS-1 1.0 mg twice (L/L) - first dose only	7	16.0 (5.00 – 88.0)	16.1 (59.9)
EpiPen 0.3 mg	35	58.0 (0.00 – 235)	9.09 (68.3)
EpiPen 0.3 mg Twice	36	25.0 (0.00 – 376)	10.3 (82.7)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 10; EPI 07 CSR Appendix 16.1.15 PD Carry Over Effect Analysis, Table 11, 32, 53

表 2.5-44　投与法別の PR に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (bpm) (%CV)
ARS-1 1.0 mg -first dose only	22	25.0 (5.00 – 119)	19.3 (42.4)
ARS-1 1.0 mg twice (L/R) - first dose only	7	45.0 (16.0 – 88.0)	25.9 (50.1)
ARS-1 1.0 mg twice (L/L) - first dose only	7	31.0 (11.0 – 119)	25.3 (54.5)
EpiPen 0.3 mg	35	45.0 (4.98 – 375)	18.9 (49.3)
EpiPen 0.3 mg Twice	36	38.0 (4.98 – 375)	23.6 (41.9)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 14; EPI 07 CSR Appendix 16.1.15 PD Carry Over Effect Analysis, Table 18, 39, 60

2.5.6.2.4.4　PD の結果の要約

ARS-1 1.0 mg IN の 1 回及び 2 回投与により、注射剤と比較して SBP、DBP 及び PR の E_{max} に最大又は同程度の上昇が認められた。

2.5.6.2.5　EPI 12 試験：I 型全身性アレルギーを有する被験者に鼻腔内 ARS-1、エピペン、Symjepi によりアドレナリンを自己投与させ、PK、PD、投与過誤を検討する 4 期、4 投与、無作為化、クロスオーバー試験

EPI 12 試験の主要目的は、1）I 型アレルギー症状を有する被験者を対象に ARS-1（1.0 mg、0.25% DDM）、ARS-1（1.0 mg、0.35% DDM）、エピペン（0.3 mg アドレナリンオートインジェクター）、Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）を用いてアドレナリンを自己投与したときのバイオアベイラビリティを比較すること、2）ABPM で測定した PR 及び SBP に基づく PD を比較することであった。本モジュールでは全ての被験者（副次解析対象集団）での結果を示す。

2.5.6.2.5.1　PK の結果

2.5.6.2.5.1.1　血漿中濃度

投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度を図 2.5-30 に示す。

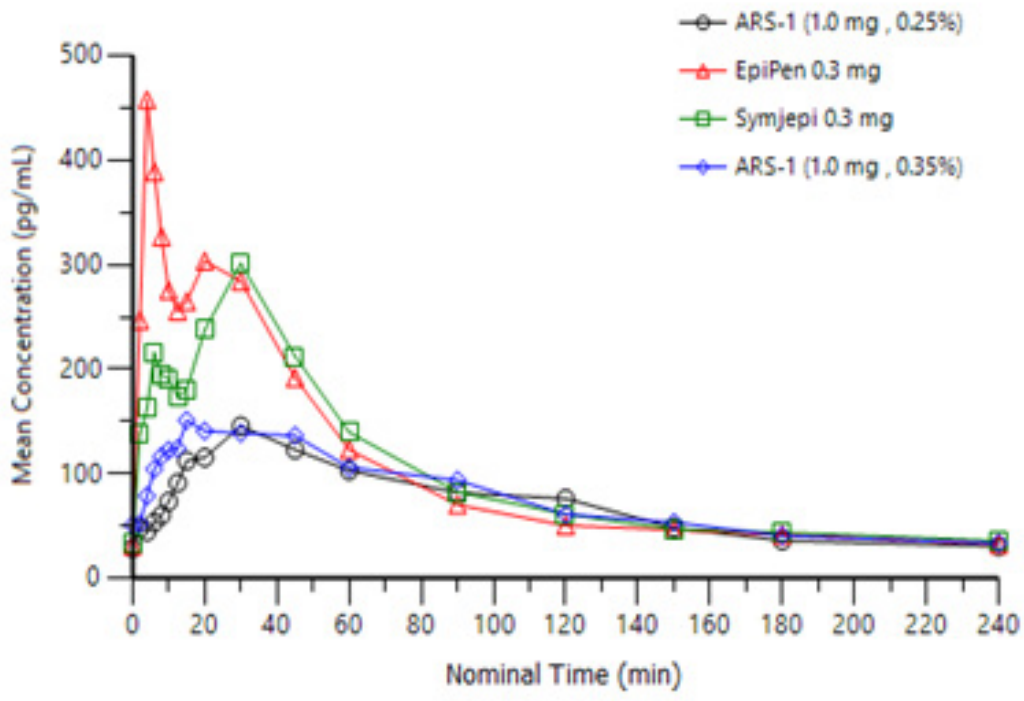


図 2.5-30　ARS-1、エピペン 0.3 mg、Symjepi 0.3 mg 投与後の平均アドレナリン濃度の経時的推移（副次解析対象集団）

Source: EPI 12 CSR, Figure 11

2.5.6.2.5.1.2 PK パラメータ

副次解析対象集団での投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-45 及び表 2.5-46 に示す。

表 2.5-45 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（副次解析対象集団）

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 0.25% DDM Period 1	18	34.5 (2.00 - 120)	187 (54.6)	161	16800 (68.0)	14600
EpiPen 0.3 mg	36	8.00 (3.00 - 154)	629 (68.6)	493	24400 (38.4)	22600
Symjepi 0.3 mg	36	30.0 (4.00 - 90.0)	438 (64.6)	359	23500 (39.1)	20600
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1†	18	21.5 (6.00 - 90.0)	225 (75.4)	162	18100 (92.0)	12200

Source: EPI 12 PK Report, Table 3d, †3d-2 (Treatment D)

表 2.5-46 投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	76.1 (65.2)	59.7	164 (66.4)	127	262 (69.9)	204	375 (64.1)	308	510 (57.3)	436	721 (52.9)	629	977 (52.6)	854
EpiPen 0.3 mg	36	273 (116)	166	971 (109)	549	1820 (102)	1030	2530 (95.2)	1530	3130 (88.9)	2010	3790 (82.7)	2560	4440 (77.6)	3110
Symjepi 0.3 mg	36	166 (104)	115	459 (110)	306	835 (109)	534	1240 (108)	790	1630 (104)	1050	2080 (97.3)	1380	2520 (91.5)	1710
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	116 (103)	78.8	262 (86.7)	189	453 (79.1)	321	687 (78.7)	470	946 (78.5)	637	1290 (75.7)	882	1660 (73.9)	1150
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}118}$		$AUC_{0\text{-}240}$		$AUC_{60\text{-}240}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	1550 (51)	1350	2840 (44.9)	2530	4870 (43.8)	4360	6580 (47.1)	5860	11700 (60.6)	10300	17100 (65.8)	15100	10500 (83.4)	8850
EpiPen 0.3 mg	36	5850 (70.4)	4260	8830 (61.3)	6850	12500 (52.8)	10300	14800 (49.5)	12700	19600 (43.6)	17700	24600 (37.4)	22900	9800 (44)	8710
Symjepi 0.3 mg	36	3560 (82)	2510	6250 (67.1)	4730	10400 (55.5)	8560	13100 (50.5)	11200	18800 (39.2)	17500	24300 (34)	23100	11200 (36.3)	10400
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	2410 (72.6)	1670	3840 (73.6)	2740	5920 (75.9)	4350	8150 (73.6)	6230	13900 (83.5)	10400	19800 (81.9)	15200	11600 (93)	8160

Source: EPI 12 PK Report, Table 4d

2.5.6.2.5.2　PK の結果の要約

ARS-1（0.25% DDM 及び 0.35% DDM）の IN 投与後の C_{max} 及び AUC_{last} は、エピペン及び Symjepi の投与後より低かった。主要及び副次解析対象集団の PK パラメータは同程度であった。

ARS-1（0.35% DDM）と ARS-1（0.25% DDM）の間に重要な違いはなかった。

2.5.6.2.5.3　PD の結果

2.5.6.2.5.3.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

主要解析対象集団での投与法別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.5-31、図 2.5-32 及び図 2.5-33 に示す。

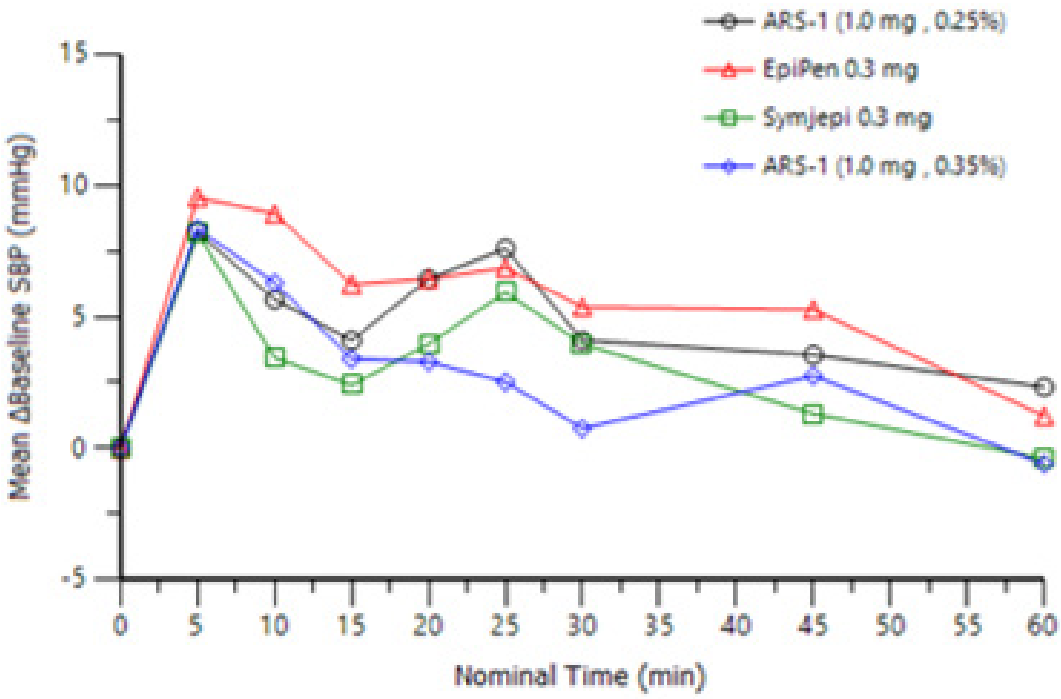


図 2.5-31　投与法別の SBP のベースラインからの変化量の経時的推移（主要解析対象集団）

Source: EPI 12 CSR, Figure 16

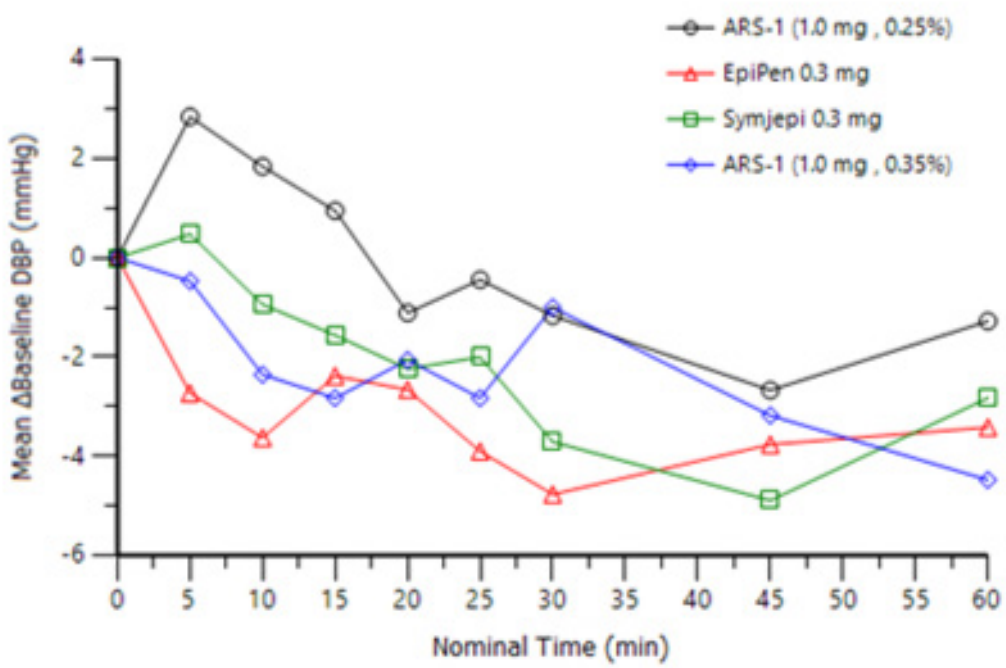


図 2.5-32　投与法別の DBP のベースラインからの変化量の経時的推移（主要解析対象集団）

Source: EPI 12 CSR, Figure 22

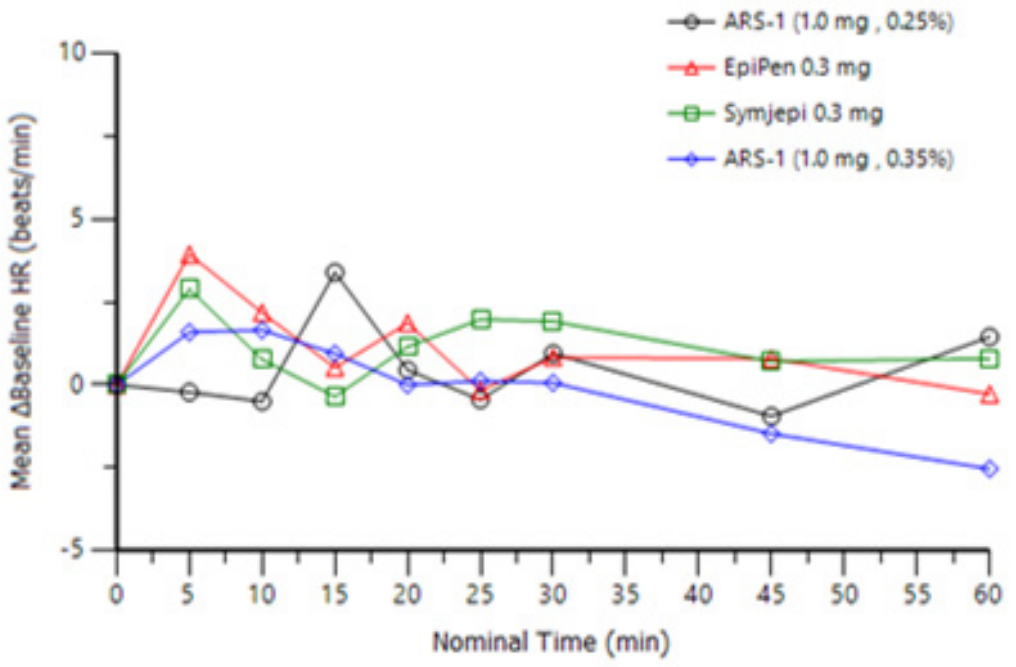


図 2.5-33　投与法別の PR のベースラインからの変化量の経時的推移（主要解析対象集団）

Source: EPI 12 CSR, Figure 28

2.5.6.2.5.3.2　PD パラメータ

投与法別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-47、表 2.5-48 及び表 2.5-49 に示す。

表 2.5-47 投与法別の SBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	pAUEC* min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean* (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	21.5 (5.00 – 115)	15.6 (79.2)	664 (98.5)	20.6 (138)	53.9 (149)	77.4 (169)	107 (169)	143 (157)	169 (161)	225 (182)	264 (190)	389 (286)
EpiPen 0.3 mg	36	9.00 (5.00 – 115)	17.8 (61.8)	575 (94.2)	28.5 (113)	82.2 (117)	124 (117)	159 (115)	197 (112)	228 (114)	304 (122)	335 (145)	267 (331)
Symjepi 0.3 mg	36	16.0 (4.00 – 115)	14.9 (76.2)	481 (114)	23.6 (132)	54.0 (145)	69.9 (168)	89.5 (188)	118 (183)	143 (180)	176 (212)	177 (276)	147 (645)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	11.5 (5.00 – 115)	14.1 (106)	436 (195)	22.0 (169)	59.9 (187)	85.5 (201)	106 (204)	123 (209)	131 (235)	163 (278)	173 (350)	119 (937)

Source: EPI 12 First Amendment to the PK Report, In-text Table 13, * EPI 12 PK Report, Table 11d

表 2.5-48 投与法別の DBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	pAUEC* min*mmHg								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean* (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	28.0 (5.00 – 115)	8.11 (90.0)	232 (168)	7.08 (230)	18.2 (267)	24.1 (336)	21.3 (533)	17.9 (817)	12.9 (1380)	-18.8 (-1480)	-42.5 (-887)	26.6 (2690)
EpiPen 0.3 mg	36	21.5 (4.00 – 115)	4.39 (111)	-1.46 (-18700)	-4.85 (-297)	-18.3 (-228)	-31.0 (-212)	-41.5 (-208)	-54.6 (-203)	-73.8 (-186)	-126 (-159)	-169 (-150)	-274 (-180)
Symjepi 0.3 mg	36	18.0 (4.00 – 115)	5.78 (112)	83.8 (466)	0.922 (1920)	-1.13 (-4280)	-6.85 (-1140)	-16.0 (-673)	-25.1 (-540)	-40.1 (-405)	-103 (-232)	-149 (-216)	-200 (-302)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	18.0 (5.00 – 115)	4.28 (117)	-22.4 (-908)	-0.868 (-2010)	-7.01 (-753)	-17.9 (-470)	-27.6 (-379)	-41.0 (-303)	-52.7 (-267)	-98.2 (-211)	-161 (-175)	-374 (-144)

Source: EPI 12 First Amendment to the PK Report, Table 12, * EPI 12 PK Report, Table 10d

表 2.5-49　投与法別の PR に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) (Mean (%CV)	pAUEC* min*bpm								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean* (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	28.0 (5.00 – 115)	7.78 (84.9)	376 (113)	-0.556 (-3270)	-1.95 (-2600)	8.68 (880)	14.0 (768)	13.4 (1050)	15.6 (1140)	12.1 (2390)	24.1 (1660)	39.1 (2220)
EpiPen 0.3 mg	36	8.00 (4.00 – 115)	10.9 (88.8)	237 (105)	17.3 (162)	39.1 (164)	47.8 (181)	58.5 (176)	64.2 (193)	68.5 (212)	83.4 (243)	87.3 (295)	38.0 (1280)
Symjepi 0.3 mg	36	16.0 (5.00 – 85.0)	8.86 (96.3)	275 (138)	9.31 (288)	20.1 (343)	21.5 (466)	26.5 (493)	35.9 (456)	46.1 (416)	66.2 (424)	78.7 (468)	30.4 (2370)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	14.0 (5.00 – 115)	7.94 (109)	247 (127)	3.21 (740)	12.6 (567)	22.1 (537)	26.3 (636)	28.3 (757)	29.2 (866)	22.7 (1580)	-2.50 (-18500)	-161 (-592)

Source: EPI 12 First Amendment to the PK Report, Table 14, * EPI 12 PK Report, Table 12d-2

2.5.6.2.5.4　PD の結果の要約

3 つの PD 評価項目（DBP、SBP、PR）のいずれに対しても 4 つの投与法間で t_{Emax} に有意差（$p > 0.05$）は認められなかった。

2.5.6.2.6　EPI 14 試験：上気道感染（感染性鼻炎）を有する被験者を対象として ARS-1 投与後のアドレナリンの PK を検討する 2 投与、逐次、クロスオーバー試験

EPI 14 試験の主要目的は、正常な鼻腔状態の被験者とインフルエンザ、感冒、鼻感染などの上気道感染症（URTI）の被験者を対象に ARS-1 の PK を比較し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

2.5.6.2.6.1　PK の結果

2.5.6.2.6.1.1　血漿中濃度

鼻腔状態別の平均アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-34 に示す。

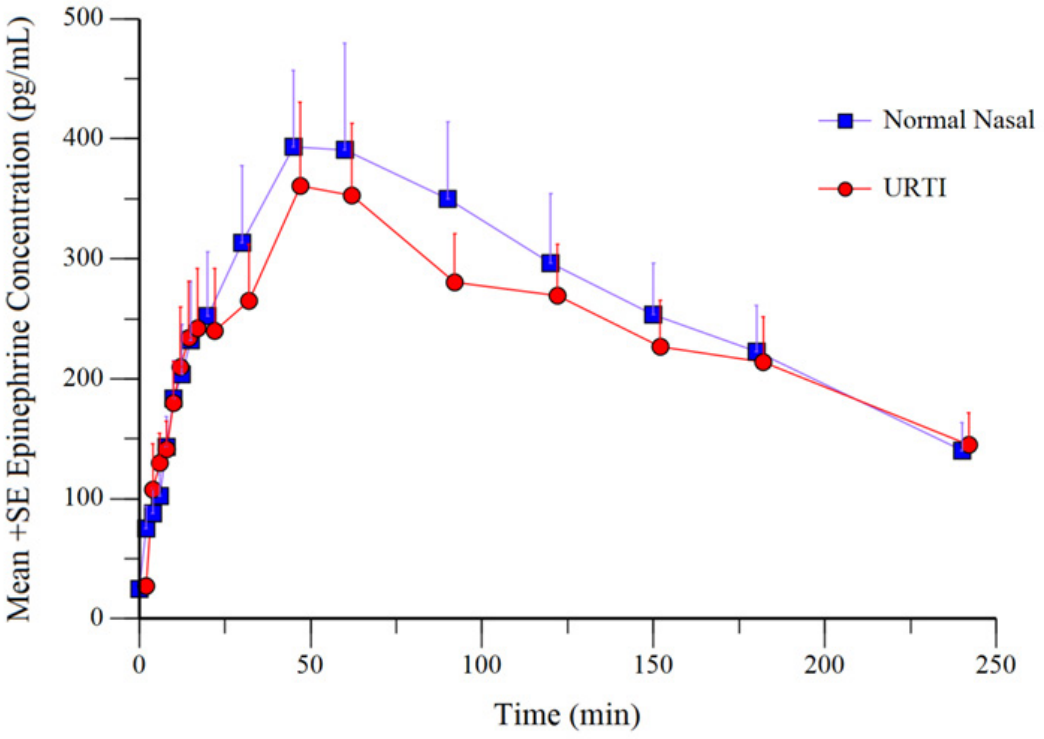


図 2.5-34　鼻腔状態別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（+ 標準誤差）

Source: EPI 14 CSR, Figure 10

2.5.6.2.6.1.2　PK パラメータ

鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-50 及び表 2.5-51 に示す。

表 2.5-50　鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータ

Nasal Condition	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_t (min*pg/mL) mean (%CV)
Normal	16	45.7 (9.90 – 150)	570 (56.1)	64400 (53.4)
URTI	21	45.0 (1.60 – 150)	490 (67.2)	58700 (60.9)

Source: EPI 14 PK Report, Table 8, Table 9

表 2.5-51　鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC

Nasal Condition	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0-2\ min}$	$AUC_{0-4\ min}$	$AUC_{0-6\ min}$	$AUC_{0-8\ min}$	$AUC_{0-10\ min}$	$AUC_{0-12.5\ min}$
Normal	16	85.7 (77.2)	225 (85.9)	406 (81.7)	654 (75.2)	982 (70.4)	1460 (66.1)
URTI	21	138 (147)	358 (126)	617 (98.4)	935 (86.3)	1310 (83.0)	1870 (81.7)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0-15\ min}$	$AUC_{0-20\ min}$	$AUC_{0-30\ min}$	$AUC_{0-45\ min}$	$AUC_{0-60\ min}$	$AUC_{0-118\ min}$
Normal	16	2010 (66.2)	3210 (70.2)	6040 (72.4)	11300 (62.1)	17200 (58.9)	37400 (60.0)
URTI	21	2450 (81.3)	3680 (79.9)	6210 (76.7)	10800 (76.5)	16000 (77.1)	33200 (66.4)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0-240\ min}$	$AUC_{60-118\ min}$	$AUC_{60-240\ min}$			
Normal	16	64400 (53.4)	20200 (73.9)	47200 (62.7)			
URTI	21	58700 (61.0)	17200 (63.9)	42700 (66.0)			

Source: EPI 14 PK Report, Table 8, Table 9

2.5.6.2.6.1.3　バイオアベイラビリティの比較

正常な鼻腔状態と URTI 状態での C_{max} 及び pAUC の比較の結果を表 2.5-52 に、正常な鼻腔状態に対する URTI 状態の C_{max} 及び pAUC の比及び 90% CI を図 2.5-35 に示す。

表 2.5-52　正常な鼻腔状態と URTI 状態での総アドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比較

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent Variable	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	78	59	102
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	87	66	113
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	122	87	171
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	133	91	194
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	134	92	194
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	125	88	178
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	113	81	157
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	107	80	144
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	105	81	137
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	101	79	129
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	93	71	122
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	86	66	112
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	85	65	111
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	83	62	110
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	87	66	113
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	83	59	115
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	90	68	119
Test: URTI Condition			
Reference: Normal Nasal Condition			

Abbreviations: CI = confidence interval, IM = intramuscular, IN = intranasal, pAUC = partial AUC, URTI = upper respiratory tract infection.

Source: EPI 14 PK Report, Table 12

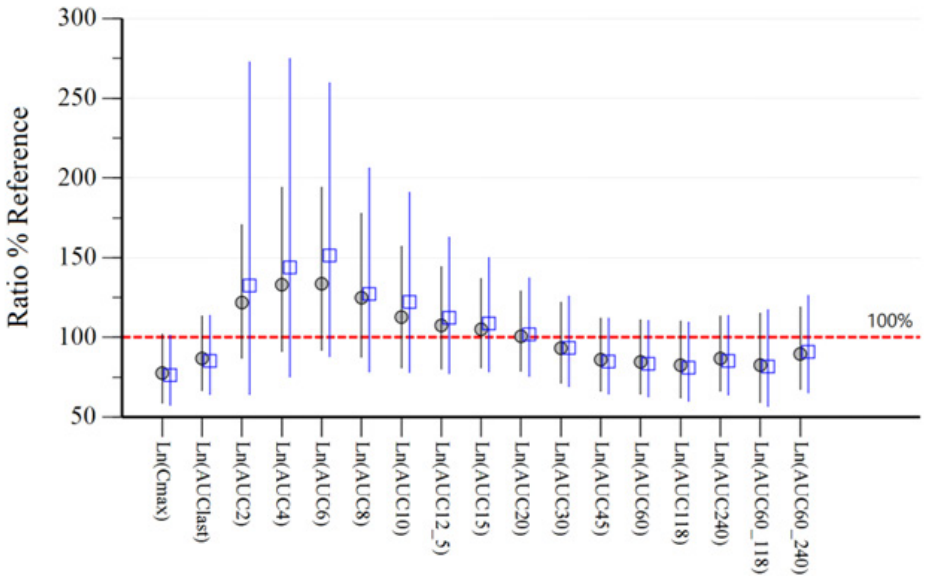


図 2.5-35　正常な鼻腔状態に対する URTI 状態でのアドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比及び 90% CI

Source: EPI 14 CSR, Figure 12

2.5.6.2.6.1.4　PK の結果の要約

全体として、投与直後のわずかな増加を除いて、URTI はアドレナリンの吸収に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。正常な鼻腔状態との間で PK パラメータに若干の差があったが、いずれも統計的に有意な差ではなかった。

URTI の状態は、ARS-1 投与におけるアドレナリンのバイオアベイラビリティに有意な影響を及ぼさなかった。

2.5.6.2.6.2　PD の結果

2.5.6.2.6.2.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.5-36、図 2.5-37 及び図 2.5-38 に示す。

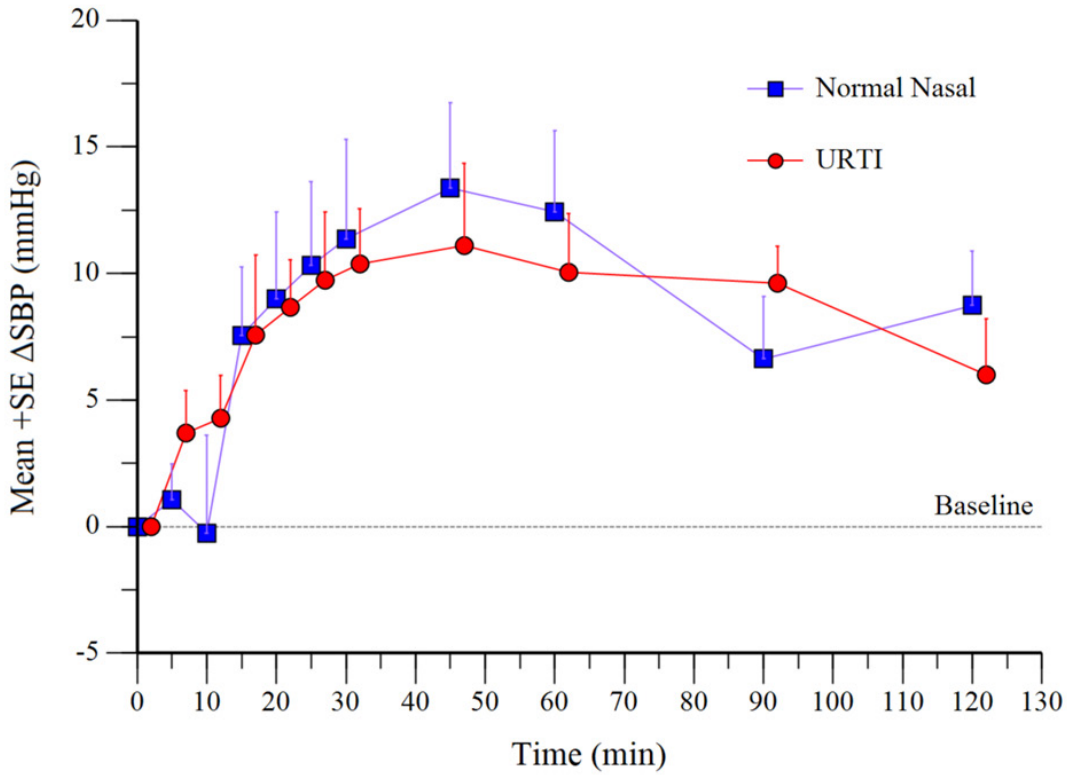


図 2.5-36　鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ 標準誤差）

Source: EPI 14 CSR, Figure 13

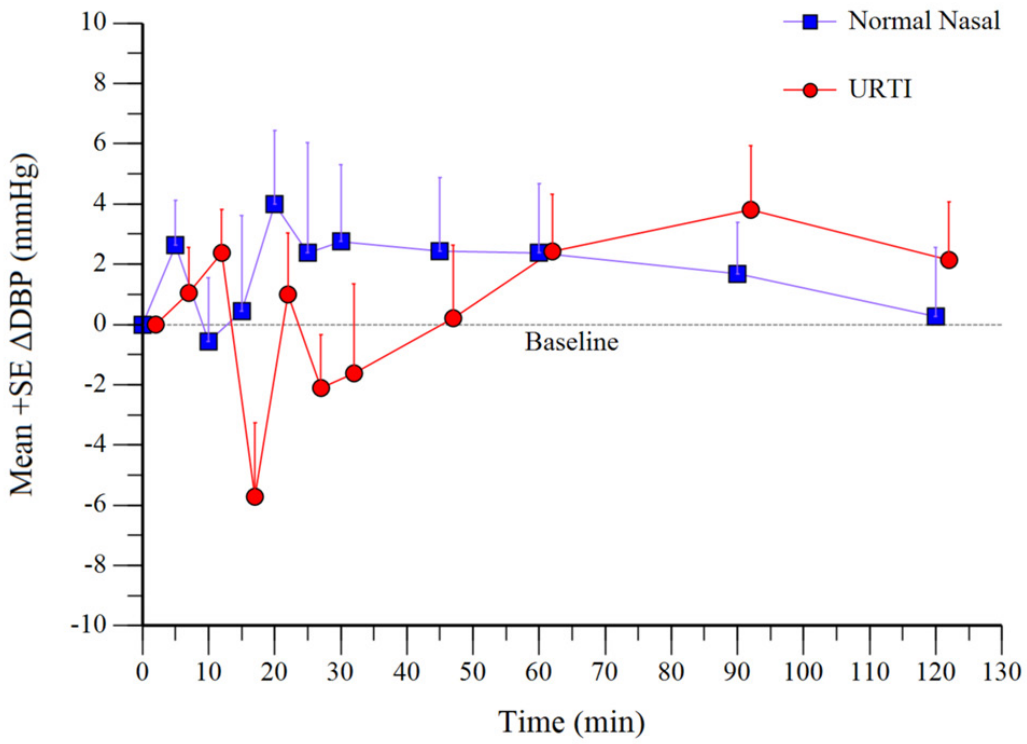


図 2.5-37　鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ 標準誤差）

Source: EPI 14 CSR, Figure 14

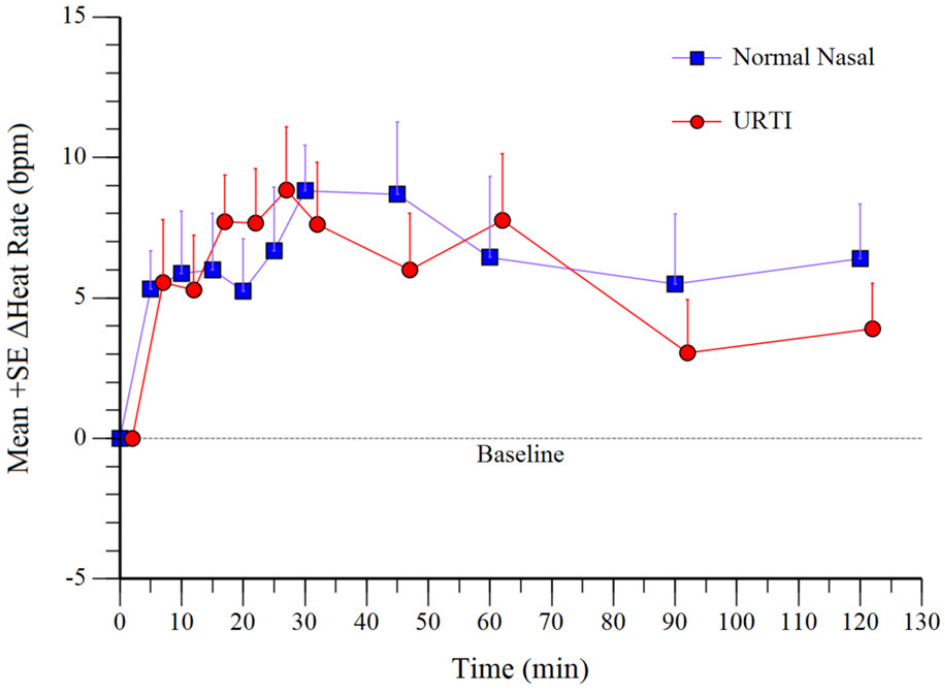


図 2.5-38　鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ 標準誤差）

Source: EPI 14 CSR, Figure 15

2.5.6.2.6.2.2　PD パラメータ

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-53、表 2.5-54 及び表 2.5-55 に示す。

表 2.5-53　鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-2	AUEC 0-4	AUEC 0-6	AUEC 0-8	AUEC 0-10	AUEC 0-12.5	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-30
					Mean (%CV)								
URTI	21	20.9 (64.1)	45.1 (10.2 – 90.6)	1880 (80.3)	1.38 (204)	5.50 (204)	12.1 (201)	19.5 (185)	27.9 (165)	40.5 (150)	56.9 (146)	97.9 (137)	193 (114)
Normal	16	19.9 (61.8)	45.2 (0.00 – 106)	2060 (89.4)	0.488 (444)	1.95 (444)	4.18 (457)	5.04 (643)	4.51 (1220)	8.53 (983)	20.4 (521)	60.2 (247)	162 (162)

Nasal Condition	N	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-118	AUEC 60-118
		Mean (%CV)			
URTI	21	357 (94.3)	518 (90.3)	1040 (78.0)	522 (74.6)
Normal	16	347 (132)	537 (116)	1040 (105)	500 (101)

Source: EPI 14 PK Report, Table 16 and Table 17

表 2.5-54 鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					$AUEC_{0-2}$	$AUEC_{0-4}$	$AUEC_{0-6}$	$AUEC_{0-8}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-12.5}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-30}$
					Mean (%CV)								
URTI	21	11.7 (67.3)	30.1 (0.00 – 120)	266 (460)	0.300 (873)	1.20 (871)	2.91 (776)	5.93 (555)	10.2 (407)	12.5 (403)	5.05 (1120)	-10.3 (-849)	-15.8 (-944)
Normal	16	12.1 (81.8)	24.7 (0.00 – 91.0)	279 (535)	1.03 (223)	4.13 (223)	8.78 (227)	11.7 (258)	11.9 (345)	11.0 (537)	10.7 (767)	21.1 (623)	51.6 (452)

Nasal Condition	N	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-118}$	$AUEC_{60-118}$
		Mean (%CV)			
URTI	21	-25.2 (-1040)	-4.47 (-8090)	179 (361)	183 (213)
Normal	16	90.7 (370)	126 (364)	213 (354)	87.0 (384)

Source: EPI 14 PK Report, Table 23 and Table 24

表 2.5-55 鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) (Mean) (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-2	AUEC 0-4	AUEC 0-6	AUEC 0-8	AUEC 0-10	AUEC 0-12.5	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-30
					Mean (%CV)								
URTI	21	17.2 (55.5)	25.4 (5.10 – 88.1)	1560 (84.3)	2.24 (171)	8.96 (171)	19.6 (170)	30.9 (160)	41.7 (152)	56.1 (142)	73.3 (129)	113 (111)	197 (98.8)
Normal	16	16.4 (50.2)	30.4 (5.00 – 106)	1820 (82.3)	2.07 (104)	8.29 (104)	18.2 (104)	29.3 (99.9)	40.9 (100)	55.7 (106)	70.5 (109)	99.2 (109)	168 (96.5)

Nasal Condition	N	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-118	AUEC 60-118
		Mean (%CV)			
URTI	21	303 (104)	407 (106)	665 (124)	258 (167)
Normal	16	300 (85.8)	413 (94.3)	754 (115)	340 (156)

Source: EPI 14 PK Report, Table 30 and Table 31

2.5.6.2.6.2.3　PD の結果の要約

本試験の URTI 状態で観察された PD 反応は、他の臨床試験で ARS-1 に観察された反応及び予想された反応と一致していた。

正常な鼻腔状態と URTI 状態との間にいくつかの軽微な PD の差が認められたが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

2.5.6.2.7　EPI 15 試験：健康被験者を対象に ARS-1 又はアドレナリン注射剤の単回及び反復投与後のアドレナリンの PK を検討する 2 パート、6 期、6 投与、クロスオーバー試験

EPI 15 試験の主要目的は、1）絶食下の健康被験者に ARS-1（2.0 mg）を IN 投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティを、エピペン（0.3 mg）及びアドレナリン IM 注射（0.3 mg）と比較すること、2）ABPM を用いて測定した SBP、DBP 及び PR を指標として製剤及び用量間の PD を比較することであった。本モジュールでは全ての被験者（副次解析対象集団）での結果を示す。

2.5.6.2.7.1　血漿中濃度

パート 1 及びパート 2 での投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-39 及び図 2.5-40 に示す。

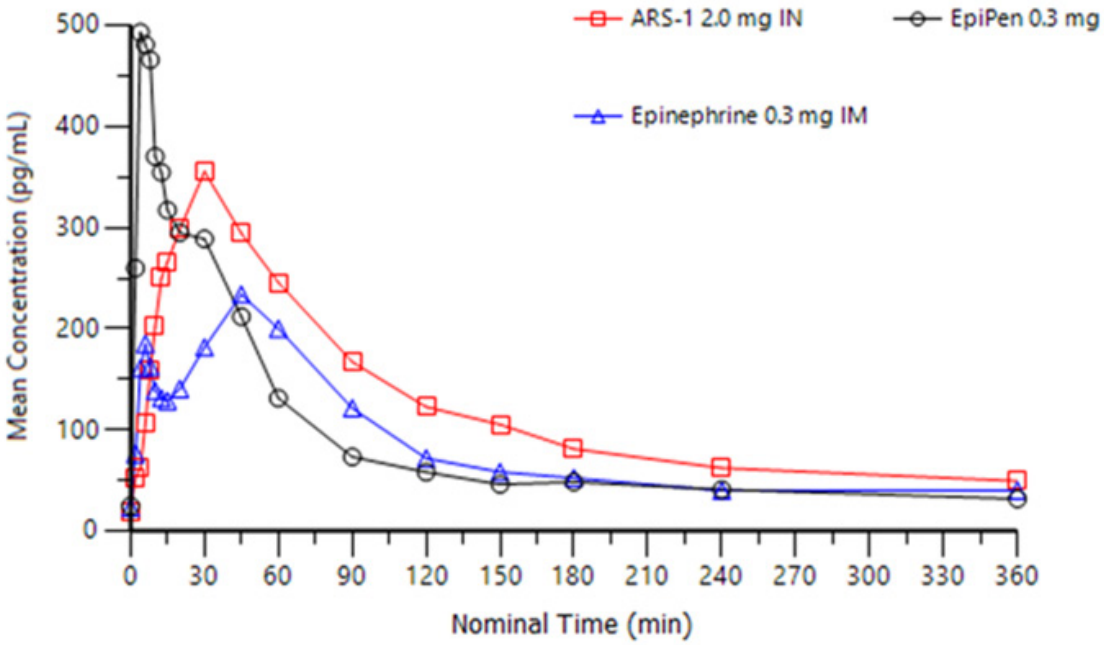


図 2.5-39　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 11

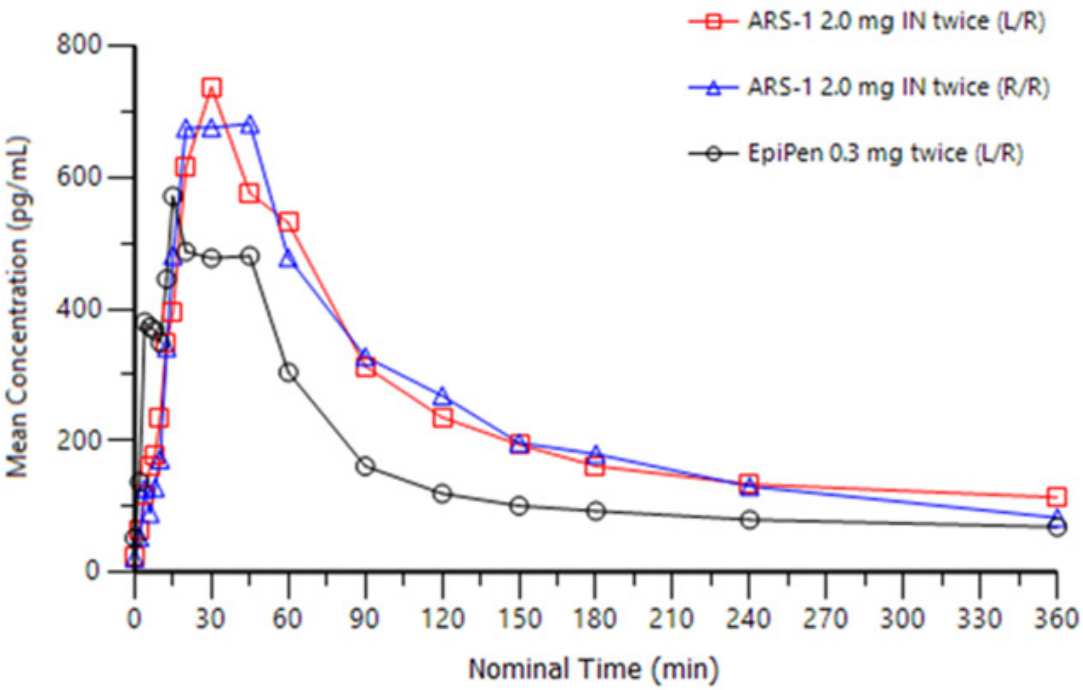


図 2.5-40　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 13

2.5.6.2.7.2　PK パラメータ

パート 1 及びパート 2 の副次解析対象集団での投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-56、表 2.5-57、表 2.5-58 及び表 2.5-59 に示す。

表 2.5-56　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 1（副次解析対象集団）

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 2.0 mg	42	30.0 (6.00 – 150)	481 (76.0)	340	43500 (69.4)	34400
EpiPen 0.3 mg	42	7.50 (2.00 – 45.0)	753 (65.6)	604	31300 (35.0)	29100
Adrenaline IM 0.3 mg	42	45.0 (4.00 – 90.0)	339 (74.1)	283	29300 (41.7)	26900

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 3c

表 2.5-57　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 2（副次解析対象集団）

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 2.0 mg (L/R)	39	30.0 (6.00 – 150)	1000 (93.1)	706	86000 (77.0)	66700
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	30.0 (4.00 – 150)	992 (75.3)	729	86000 (60.5)	69400
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	15.0 (0.00 –360)	840 (60.6)	721	56900 (52.1)	50800

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 3d

表 2.5-58 投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 1（副次解析対象集団）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	71.9 (98.5)	56.4	186 (116)	139	351 (113)	262	615 (110)	448	976 (106)	704	1550 (95.4)	1110	2200 (91.9)	1570
EpiPen 0.3 mg	42	280 (184)	116	1010 (128)	550	1990 (94)	1260	2990 (81.1)	2040	3870 (75.4)	2770	4830 (70.8)	3600	5700 (66.9)	4400
Adrenaline 0.3 mg IM	42	95.0 (94.3)	70.0	328 (115)	207	677 (121)	412	1030 (111)	646	1330 (101)	879	1670 (92.9)	1170	2000 (87.3)	1450
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	3600 (89.3)	2590	6840 (84.5)	4880	11700 (83.2)	8160	15700 (82.7)	10900	26300 (80.3)	18900	43700 (68.9)	34700	27900 (69.7)	22400
EpiPen 0.3 mg	42	7260 (61.9)	5820	10100 (54.7)	8530	13900 (46.3)	12200	16600 (42.9)	14800	21700 (39.8)	19800	31800 (34.2)	29800	15200 (37.1)	14100
Adrenaline 0.3 mg IM	42	2670 (79.4)	2030	4260 (69.2)	3420	7340 (60.6)	6170	10600 (55.3)	9220	18400 (46.3)	16700	29700 (40.6)	27500	19000 (43.7)	17200

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 4c

表 2.5-59 投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 2（副次解析対象集団）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg (L/R)	39	90.4 (97.5)	66.2	274 (164)	168	548 (186)	318	882 (165)	529	1290 (140)	816	2050 (120)	1320	2970 (106)	1950
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	78.0 (118)	58.2	261 (230)	148	476 (231)	258	690 (179)	413	988 (142)	625	1680 (106)	1110	2730 (95.5)	1800
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	188 (168)	95.9	707 (108)	431	1480 (89.4)	944	2230 (80.7)	1510	2940 (74.1)	2130	3980 (71.4)	2990	5300 (70.5)	4060
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg (L/R)	39	5430 (98.7)	3630	12100 (105)	8020	22000 (97.3)	15000	30300 (91.7)	21000	51300 (90.0)	36200	86300 (76.6)	67100	56000 (80.0)	43600
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	5610 (93.7)	3650	12300 (88.2)	8310	22500 (81.7)	15700	31200 (79.4)	22100	52700 (71.0)	39800	86800 (60.7)	70100	55700 (63.1)	44700
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	7970 (64.3)	6400	12800 (55.9)	10800	19900 (48.5)	17400	25800 (44.0)	23100	36900 (44.0)	33300	57000 (51.8)	51000	31100 (78.6)	25400

Source: EPI 15 PK Report, Table 4d

2.5.6.2.7.3　PK の結果の要約

1 回投与

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM とエピペン 0.3 mg の値の間にあった。早期時点では、pAUC は ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が小さかったが、その後は ARS-1 2.0 mg IN の方が大きくなった。ARS-1 2.0 mg IN は AUC_{last} が最も大きかった。

2 回投与

C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）又は（R/R）の投与後の方がエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の投与後より高かった。早期時点の pAUC の平均値は、エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）と比べて ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）又は（R/R）投与後の方が低かった。ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）と（R/R）の間に差はなかった。

2.5.6.2.7.4　PD の結果

2.5.6.2.7.4.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

パート 1 及びパート 2 の副次解析対象集団での投与法別の SBP の変化量の経時的推移を図 2.5-41 及び図 2.5-42 に、DBP の変化量の経時的推移を図 2.5-43 及び図 2.5-44 に、PR の変化量の経時的推移を図 2.5-45 及び図 2.5-46 に示す。

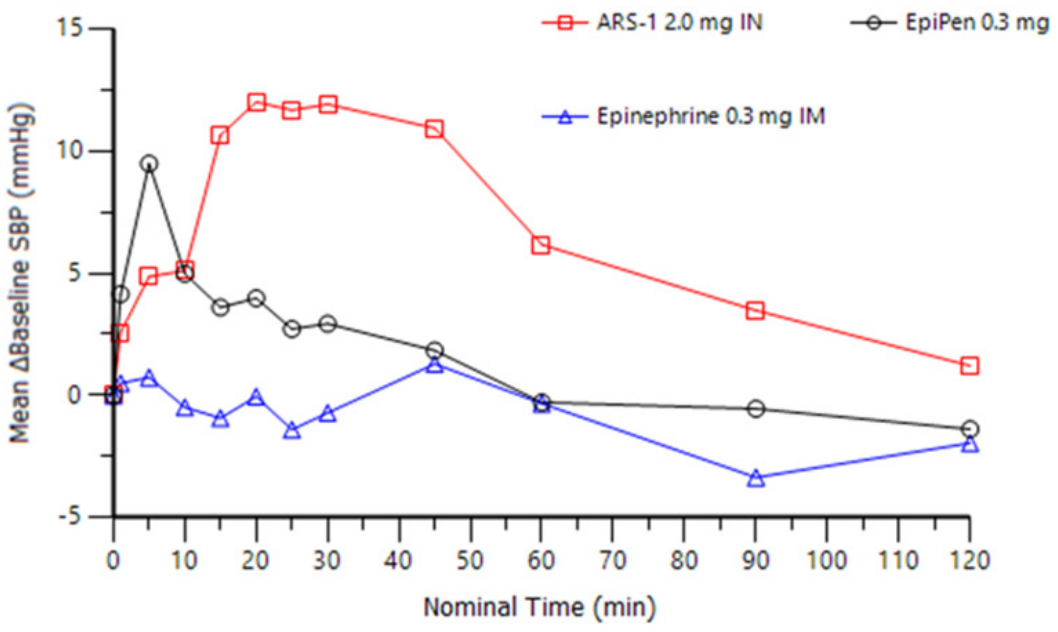


図 2.5-41　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 15

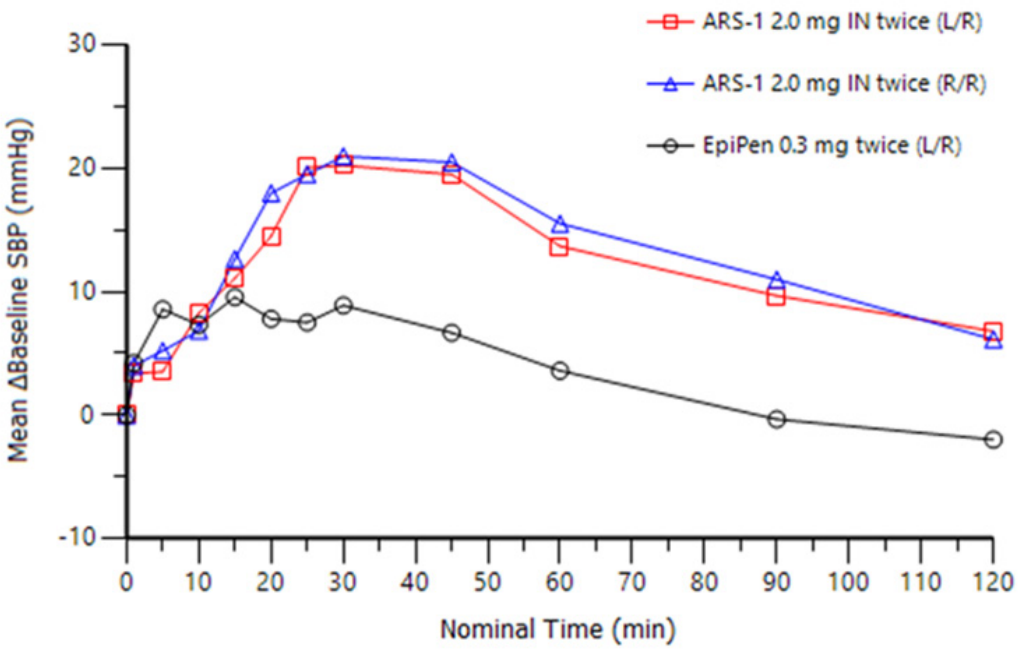


図 2.5-42　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 17

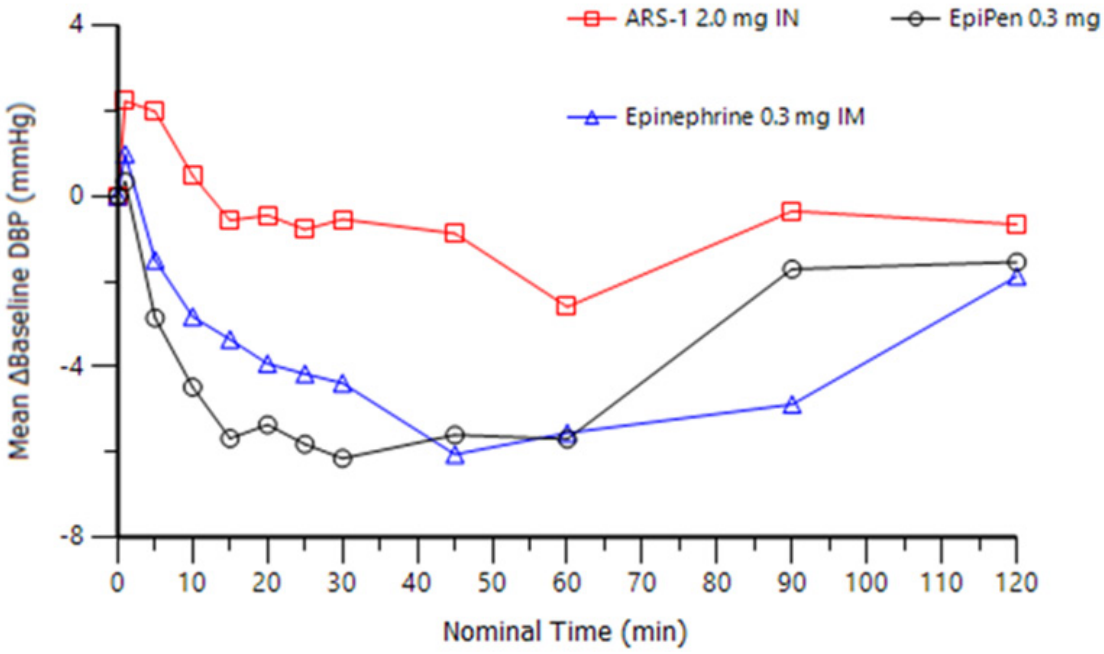


図 2.5-43　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 19

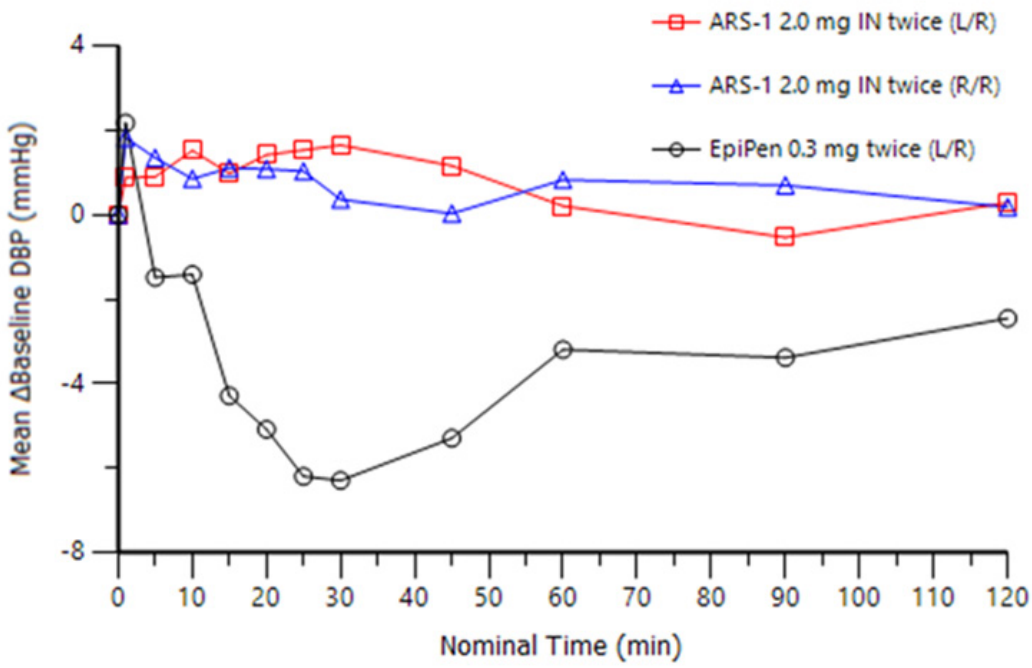


図 2.5-44　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 21

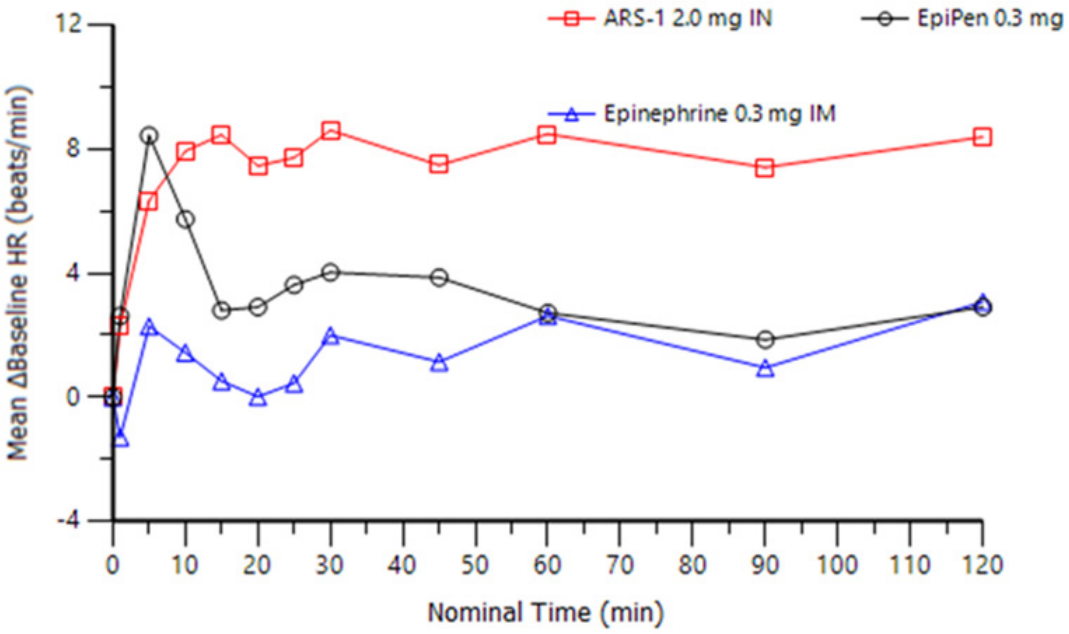


図 2.5-45　投与法別の PR の平均変化量の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 23

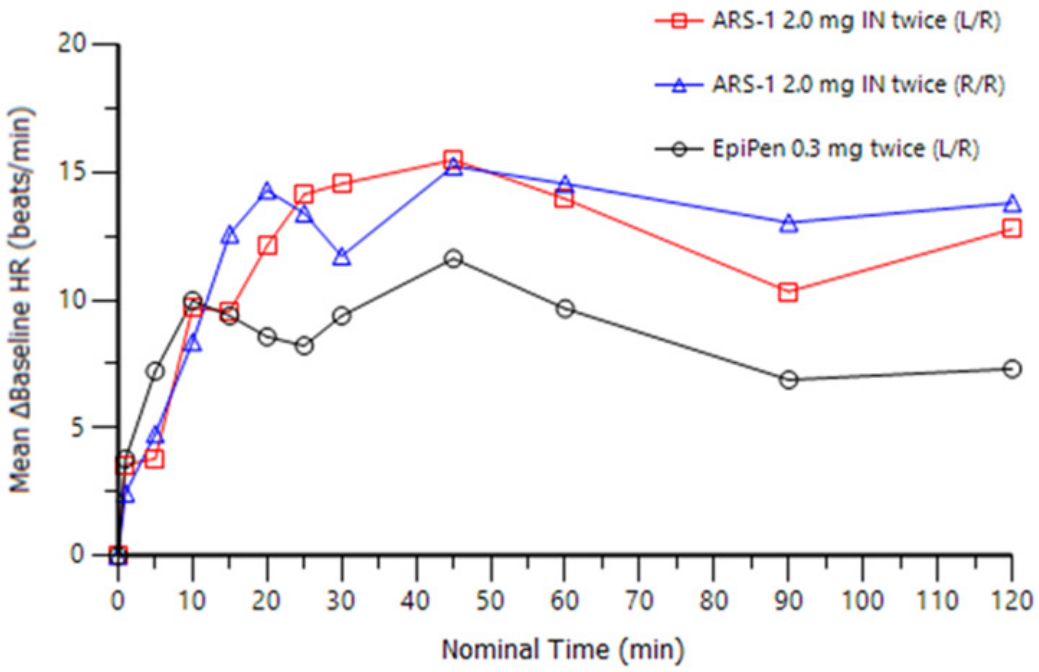


図 2.5-46　投与法別の PR の平均変化量の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 25

2.5.6.2.7.4.2　PD パラメータ

パート 1 及びパート 2 の副次解析対象集団での投与法別の SBP に対する PD パラメータを表 2.5-60 及び表 2.5-61 に示す。

パート 1 及びパート 2 の副次解析対象集団での投与法別の DBP に対する PD パラメータを表 2.5-62 及び表 2.5-63 に示す。

パート 1 及びパート 2 の副次解析対象集団での投与法別の PR に対する PD パラメータを表 2.5-64 及び表 2.5-65 に示す。

表 2.5-60 投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	42	25.0 (1.00 – 116)	23.6 (64.8)	834 (84.9)	16.4 (232)	41.7 (208)	86.3 (147)	145 (115)	204 (100)	264 (93.0)	429 (92.6)	550 (94.6)	966 (101)
EpiPen 0.3 mg	42	9.00 (1.00 – 116)	18.2 (80.3)	418 (97.9)	27.8 (165)	61.0 (118)	82.4 (119)	102 (124)	115 (136)	128 (147)	161 (163)	167 (208)	370 (175)
Adrenaline IM 0.3 mg	42	22.5 (1.00 – 116)	11.9 (81.0)	228 (247)	2.85 (886)	2.40 (2330)	-2.38 (-3810)	-4.43 (-2940)	-7.59 (-2210)	-13.3 (-1580)	-2.64 (-12600)	0.293 (154000)	634 (105)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 13b and In-Text Table 15b

表 2.5-61 投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2×2.0 mg (L/R)	39	29.0 (2.00 – 116)	28.9 (47.0)	1430 (64.4)	15.4 (207)	46.9 (144)	101 (106)	170 (86.9)	256 (75.4)	356 (67.5)	645 (56.7)	878 (55.7)	1430 (63.1)
ARS-1 2×2.0 mg (R/R)	39	28.0 (6.00 – 85.0)	29.1 (46.0)	1550 (75.5)	18.5 (171)	49 (147)	106 (113)	187 (92.0)	281 (81.3)	382 (73.0)	688 (66.0)	948 (67.7)	1810 (70.4)
EpiPen 2×0.3 mg (L/R)	42	15.5 (1.00 – 85.0)	19.1 (46.0)	641 (97.7)	23.7 (125)	63.1 (108)	107 (108)	150 (110)	189 (111)	230 (109)	339 (116)	410 (129)	676 (102)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 14b and In-Text Table 16b

表 2.5-62 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	42	13.0 (1.00 – 117)	8.10 (64.3)	180 (175)	9.14 (186)	14.7 (254)	13.8 (417)	10.9 (715)	8.20 (1250)	4.10 (3030)	-8.15 (-2480)	-38.3 (-740)	-33.7 (-938)
EpiPen 0.3 mg	42	10.0 (1.00 – 115)	5.62 (131)	-96.5 (-372)	-4.15 (-589)	-23.0 (-210)	-49.4 (-146)	-76.5 (-124)	-104 (-112)	-133 (-102)	-220 (-87.5)	-304 (-86.3)	88.2 (889)
Adrenaline IM 0.3 mg	42	9.00 (1.00 – 115)	5.48 (145)	-63.0 (-519)	0.438 (6430)	-9.95 (-461)	-26.1 (-237)	-44.7 (-183)	-64.7 (-168)	-87.4 (-161)	-168 (-121)	-254 (-112)	202 (216)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 7b and In-Text Table 9b

表 2.5-63 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2×2.0 mg (L/R)	39	19.0 (1.00 – 115)	10.5 (71.2)	290 (132)	4.07 (635)	10.1 (422)	16.0 (361)	22.6 (384).	28.9 (403)	36.1 (398)	54.1 (443)	61.1 (549)	352 (111)
ARS-1 2×2.0 mg (R/R)	39	13.0 (1.00 – 118)	9.62 (83.5)	288 (191)	7.22 (253)	12.1 (322)	17.7 (354)	22.9 (387)	28.8 (418)	31.4 (493)	33.3 (769)	41.9 (886)	391 (146)
EpiPen 2×0.3 mg (L/R)	42	5.00 (1.00 – 115)	6.31 (89.6)	0.743 (39900)	3.83 (520)	-1.56 (-2730)	-20.0 (-315)	-43.8 (-196)	-73.2 (-147)	-104 (-125)	-187 (-114)	-248 (-118)	92.3 (210)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 8b and In-Text Table 10b

表 2.5-64 投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	42	19 (1.00 – 116)	17.3 (62.7)	893 (93.5)	17.8 (149)	53.3 (127)	94.4 (103)	133 (90.5)	171 (84.8)	213 (80.8)	330 (83.7)	450 (88.4)	885 (90.2)
EpiPen 0.3 mg	42	10.0 (1.00 – 115)	12.3 (63.2)	404 (105)	22.5 (145)	54.9 (120)	73.0 (119)	87.7 (125)	104 (131)	123 (131)	181 (125)	227 (127)	568 (78.7)
Adrenaline IM 0.3 mg	42	27.0 (1.00 – 117)	9.71 (87.1)	373 (124)	0.708 (3300)	9.98 (547)	14.4 (578)	15.3 (711)	16.7 (788)	22.8 (702)	45.2 (548)	76.3 (445)	580 (57.8)

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 19b and Table 21b

表 2.5-65 投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg (L/R)	39	29.0 (1.00 – 116)	22.1 (55.0)	1410 (73.9)	15.2 (172)	50.8 (116)	100 (98.9)	158 (89.9)	223 (85.8)	294 (83.2)	518 (83.8)	734 (83.8)	1770 (69.2)
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	40.0 (1.00 – 116)	22.9 (44.3)	1490 (63.2)	14.4 (127)	49.0 (101)	106 (83.3)	175 (73.5)	244 (67.1)	306 (63.0)	518 (60.7)	739 (61.3)	1680 (57.7)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	24.5 (1.00 – 116)	17.4 (51.6)	988 (68.2)	21.8 (144)	65.1 (98.6)	114 (81.9)	158 (78.8)	200 (79.4)	244 (78.5)	406 (73.3)	560 (70.2)	1170 (48.3)

Source: EPI 15 PK Report in-text Table 20b and Table 22b

2.5.6.2.7.5　PD の結果の要約

全般的に ARS-1 2.0 mg は、1 回投与又は 2 回投与のどちらでも、エピペン又はアドレナリン IM 投与と比較して、SBP、DBP 及び PR に基づく PD 反応が同程度又はより顕著であった。

2.5.6.2.8　EPI 16 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象とし、ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討した 4 投与、一部無作為化、クロスオーバー試験

EPI 16 試験の主要目的は、誘発したアレルギー性鼻炎（鼻粘膜アレルゲン誘発［NAC］）が存在する／存在しない被験者に ARS-1 2.0 mg を IN 投与したときのバイオアベイラビリティを比較し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

2.5.6.2.8.1　PK の結果

2.5.6.2.8.1.1　血漿中濃度

主要解析対象集団での投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-47 に示す。

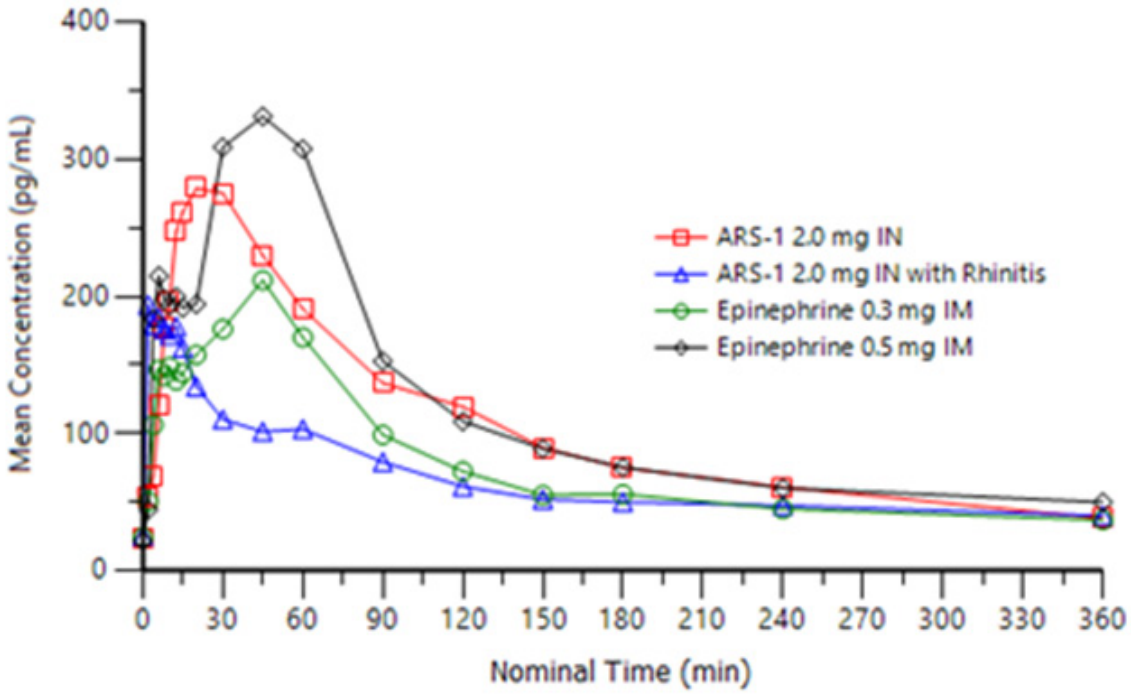


図 2.5-47　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（主要解析対象集団）

Source: EPI 16 PK Report, Figure 1a

2.5.6.2.8.1.2　PK パラメータ

主要解析対象集団での投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-66 及び表 2.5-67 に示す。

副次解析対象集団でも主要解析対象集団と同様の結果が認められた。

表 2.5-66 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（主要解析対象集団）

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 2.0 mg	36	20.0 (2.00-120)	491 (65.2)	386	37100 (66.1)	29400
ARS-1 2.0 mg with rhinitis	33	6.00 (2.00-90.0)	309 (66.2)	260	23500 (69.1)	19700
Adrenaline IM 0.3 mg	31	45.0 (4.00 – 60.0)	283 (54.9)	245	27700 (37.5)	25900
Adrenaline IM 0.5 mg	31	45.0 (4.00 – 360)	452 (81.1)	346	42400 (40.2)	39400

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 1

表 2.5-67 投与法別のアドレナリンの pAUC（主要解析対象集団）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	36	77.1 (83.4)	56.4	201 (81.0)	149	391 (81.9)	284	688 (90.5)	476	1060 (92.8)	738	1630 (85.6)	1170	2270 (83.5)	1640
ARS-1 2.0 mg with rhinitis	33	218 (76.6)	176	584 (66.6)	490	946 (57.5)	816	1300 (55.5)	1130	1660 (55.4)	1440	2100 (54.1)	1840	2520 (56.6)	2200
Adrenaline IM 0.3 mg	31	73.9 (64.9)	59.6	229 (63.3)	183	480 (71.8)	354	767 (75.7)	548	1060 (72.6)	763	1410 (70.2)	1030	1760 (70.5)	1280
Adrenaline IM 0.5 mg	31	69.5 (72.2)	54.2	293 (118)	202	679 (142)	436	1090 (139)	694	1480 (134)	957	1970 (126)	1310	2460 (119)	1680
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	36	3630 (78.7)	2700	6400 (67.1)	5120	10200 (62.4)	8240	13400 (62.1)	10700	22200 (65.7)	17600	38700 (62.2)	32100	25000 (76.8)	19800
ARS-1 2.0 mg with rhinitis	33	3270 (64.3)	2800	4490 (69.6)	3800	6080 (72.1)	5140	7620 (75.8)	6380	12500 (77.6)	10300	24300 (66.1)	20700	16600 (65.1)	13900
Adrenaline IM 0.3 mg	31	2490 (72.4)	1820	4150 (69.0)	3250	7060 (61.7)	5900	9920 (57.9)	8530	16500 (46.5)	14900	28300 (36.0).	26600	18400 (36.4)	17200
Adrenaline IM 0.5 mg	31	3420 (107)	2450	5870 (84.6)	4480	10600 (70.4)	8310	15300 (64.8)	12300	26100 (54.8)	22400	42400 (40.1)	39500	27100 (39.3)	25500

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 1 and Appendix Table 4a

2.5.6.2.8.1.3　PK の結果の要約

正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を投与したとき、アドレナリン 0.3 mg IM 投与よりも短い t_{max} で高い最大曝露量（C_{max}）が得られた。ARS-1 2.0 mg（正常な鼻腔状態）投与後の最大曝露量は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与時と同程度であった。鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg を投与したとき、正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を投与したときと比較して最大曝露量が小さく（C_{max} 値は 309 pg/mL 対 491 pg/mL）、t_{max} が短かった（6.00 分対 20.0 分）。鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg を投与したとき、アドレナリン 0.3 mg IM 投与と比較して最大曝露量が大きく（C_{max} 値は 309 pg/mL 対 283 pg/mL）、t_{max} が短かった（6.00 分対 45.0 分）。

なお、AUC_{0-t} はアドレナリン 0.5 mg IM 投与で 42400 min*pg/mL、ARS-1 2.0 mg IN 投与で 37100 min*pg/mL であった。そのため、ARS-1 2.0 mg による総曝露量は、アドレナリンの承認用量 0.5 mg の添付文書に記載された総曝露量を下回っていた。

2.5.6.2.8.2　PD の結果

2.5.6.2.8.2.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

主要解析対象集団での投与法別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.5-48、図 2.5-49 及び図 2.5-50 に示す。

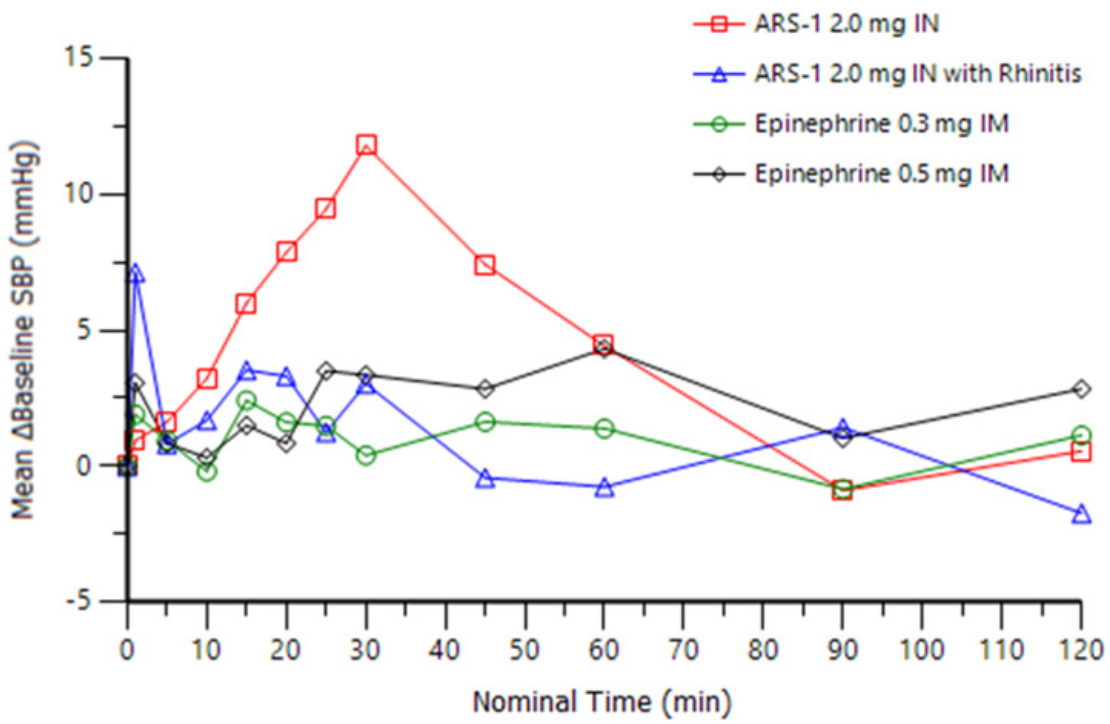


図 2.5-48　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 16 PK Report, Figure 19a

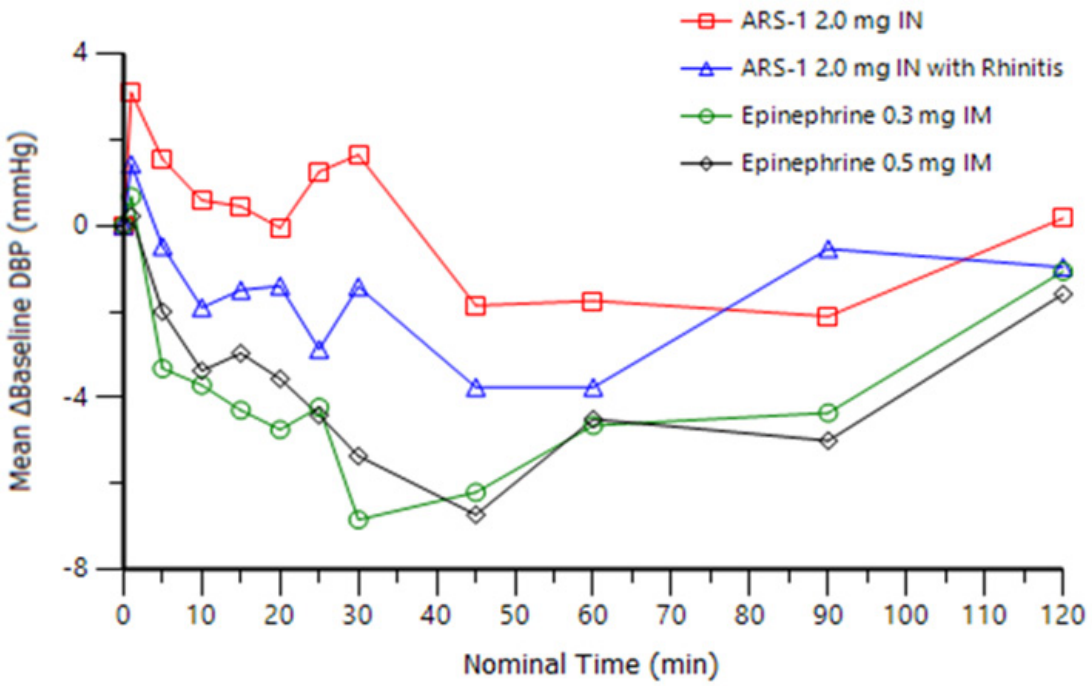


図 2.5-49　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 16 PK Report, Figure 19a

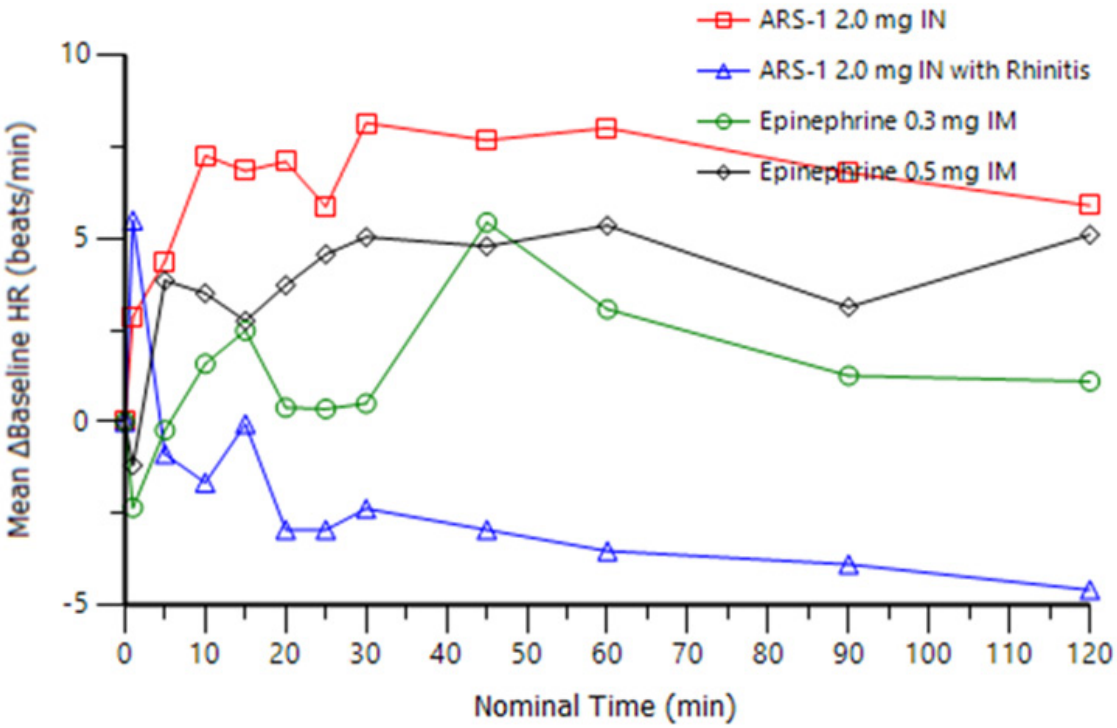


図 2.5-50　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 16 PK Report, Figure 19a

2.5.6.2.8.2.2　PD パラメータ

主要解析対象集団での投与法別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-68、表 2.5-69 及び表 2.5-70 に示す。

副次解析対象集団でも、主要解析対象集団と同様の結果が認められた。

表 2.5-68 投与法別の SBP に対する PD パラメータ（主要解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	36	26.0 (1.00 – 120).	20.8 (80.6)	695 (115)	4.98 (626)	17.9 (404)	43.4 (282)	79.2 (225)	122 (196)	175 (175)	316 (161)	402 (165)	612 (212)
ARS-1 2.0 mg with rhinitis	33	19.0 (1.00-120)	15.0 (84.5)	377 (145)	21.4 (208)	26.4 (278)	38.5 (273)	55.6 (255)	65.9 (273)	76.0 (287)	94.6 (362)	85.4 (522)	301 (296)
Adrenaline IM 0.3 mg	31	19.0 (1.00-123)	13.4 (70.9)	395 (188)	5.59 (531)	8.48 (744)	15.7 (615)	25.3 (505)	31.8 (515)	38.6 (525)	67.6 (505)	96.6 (489)	126 (767)
Adrenaline IM 0.5 mg	32	30.0 (1.00-120)	15.2 (62.3)	615 (110)	9.56 (359)	14.1 (535)	17.2 (664)	23.1 (639)	34.1 (540)	51.3 (440)	99.4 (383)	155 (352)	-34.0 (.3100)

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 9

表 2.5-69 投与法別の DBP に対する PD パラメータ（主要解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	36	25.0 (1.00-120)	10.0 (77.2)	156 (283)	10.3 (223)	15.2 (330)	17.6 (427)	18.8 (537)	21.2 (638)	28.4 (609)	24.0 (1140)	-3.07 (-11600)	-16.2 (-4590)
ARS-1 2.0 mg with rhinitis	33	26.0 (1.00-119)	7.15 (92.8)	47.7 (1040)	2.46 (1030)	-3.44 (-1400)	-11.7 (-611)	-19.0 (-529)	-30.2 (-419)	-41.6 (-354)	-82.4 (-276)	-138 (-236)	-270 (-319)
Adrenaline IM 0.3 mg	31	14.0 (1.00-123)	5.26 (141)	-94.5 (-543)	-3.83 (-630)	-20.3 (-237)	-40.9 (-185)	-63.5 (-166)	-85.6 (-156)	-113 (-143)	-206 (-117)	-286 (-116)	-579 (-141)
Adrenaline IM 0.5 mg	32	26.0 (1.00-120)	5.69 (104)	-65.7 (-668)	-2.33 (-988)	-14.0 (-349)	-32.0 (-224)	-48.8 (-197)	-69.2 (-174)	-91.5 (-160)	-179 (-135)	-262 (-125)	-675 (-115)

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 5

表 2.5-70 投与法別の PR に対する PD パラメータ（主要解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) (Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	36	25.0 (1.00-178)	18.5 (75.9)	886 (108)	14.7 (254)	44.4 (153)	79.4 (119)	114 (109)	146 (110)	182 (111)	300 (116)	418 (120)	731 (124)
ARS-1 2.0 mg with rhinitis	33	4.00 (1.00-119)	10.8 (114)	220 (179)	12.7 (341)	6.61 (1200)	3.46 (3510)	-3.36 (-4900)	-18.0 (-1120)	-31.2 (-765)	-70.9 (-505)	-119 (-405)	-179 (-542)
Adrenaline IM 0.3 mg	31	44.0 (2.00-120)	11.1 (73.3)	433 (109)	-6.39 (-325)	-4.05 (-1200)	6.87 (1050)	12.5 (811)	14.5 (908)	16.7 (970)	64.3 (390)	125 (276)	292 (258)
Adrenaline IM 0.5 mg	32	19.5 (1.00-122)	13.6 (54.0)	560 (93.9)	3.22 (639)	22.7 (225)	36.8 (217)	52.9 (215)	73.9 (200)	97.6 (177)	170 (143)	246 (136)	331 (189)

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 13

2.5.6.2.8.2.3　PD の結果の要約

ARS-1 2.0 mg IN 投与により SBP、DBP 及び PR に対する E_{max} が最も大きくなった。鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与により、アドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg IM 投与と同程度の SBP、DBP 及び PR に対する E_{max} が認められた。

2.5.6.2.9　EPI 17 試験：I 型アレルギーを有する被験者を対象に ARS-1 の鼻腔内自己投与及びアドレナリン IM 注射の PK、PD、投与過誤を検討する無作為化、2 期、2 投与、クロスオーバー試験

EPI 17 試験の主要目的は、I 型アレルギーを有する被験者を対象に ARS-1 を自己投与したときと医療従事者が IM 投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較し、ABPM を用いて測定した SBP、DBP 及び PR に基づく投与法間の PD を比較することであった。本モジュールでは、全ての被験者（副次解析対象集団）での結果を示す。

2.5.6.2.9.1　PK の結果

2.5.6.2.9.1.1　血漿中濃度

副次解析対象集団での投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-51 に示す。

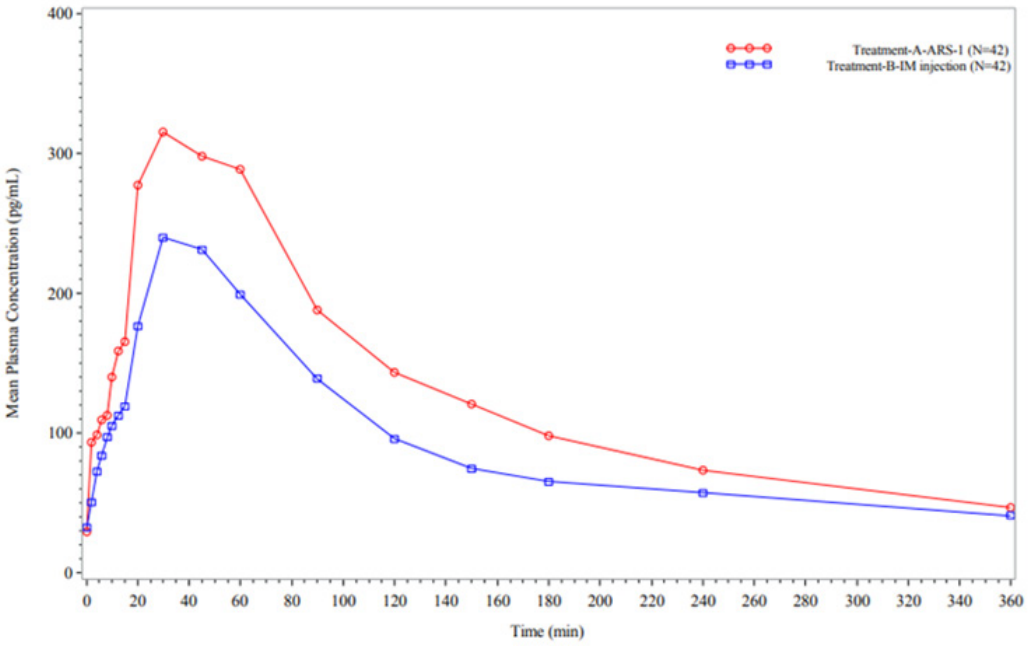


図 2.5-51　投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（副次解析対象集団）

Source: EPI 17 CSR, Figure 10

2.5.6.2.9.1.2　PK パラメータ

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-71 及び表 2.5-72（鼻漏のある被験者）に、投与法別のアドレナリンの pAUC を表 2.5-73 に示す。

表 2.5-71　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（副次解析対象集団）

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 2.0 mg	42	30.0 (6.0 – 240)	421 (66.4)	332	46776 (55.9)	38884
Adrenaline 0.3 mg IM	42	45.0 (4.0 – 120)	322 (65.0)	274	33494 (41.0)	31085

Source: EPI 17 PK Report, Table 14.2.1.4

表 2.5-72　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：鼻漏のある被験者（主解析対象集団から除外した被験者）

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 2.0 mg	10	30.0 (6.0 – 60.0)	334 (55.2)	301	35292 (42.7)	32623

Source: EPI 17 PK Report, Table 0058-22

表 2.5-73 投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	122 (99.4)	93.0	316 (106)	233	524 (98.3)	395	755 (89.6)	579	1019 (85.1)	784	1401 (82.5)	1074	1831 (78.3)	1406
Adrenaline 0.3 mg IM	42	83.4 (65.2)	68.8	207 (89.1)	157	364 (104)	265	545 (103)	396	748 (98.0)	550	1021 (91.4)	760	1317 (86.7)	985
Treatment	N	PAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	2964 (71.2)	2314	5936 (66.1)	4757	10545 (62.6)	8491	14956 (60.3)	12033	27094 (59.3)	21850	46811 (55.7)	39156	31855 (60.1)	26230
Adrenaline 0.3 mg IM	42	2057 (79.0)	1549	4136 (75.6)	3095	7677 (75.2)	5803	10907 (69.7)	8585	19525 (51.0)	17397	33642 (40.1)	31446	22735 (37.3)	21212

Source: EPI 17 PK Report, Table 14-2-1-4

2.5.6.2.9.1.3　PK の結果の要約

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の C_{max}、AUC_{last}、pAUEC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後より高かった。ARS-1 2.0 mg IN の t_{max} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM より短かった。

鼻漏のある被験者 10 例を主要解析対象集団から除外した。除外した被験者の C_{max} の平均値は鼻漏のない被験者より低かったが、鼻漏のある被験者の C_{max} は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後に認められた値と同程度であった。

2.5.6.2.9.2　PD の結果

2.5.6.2.9.2.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

副次解析対象集団での投与法別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.5-52、図 2.5-53 及び図 2.5-54 に示す。

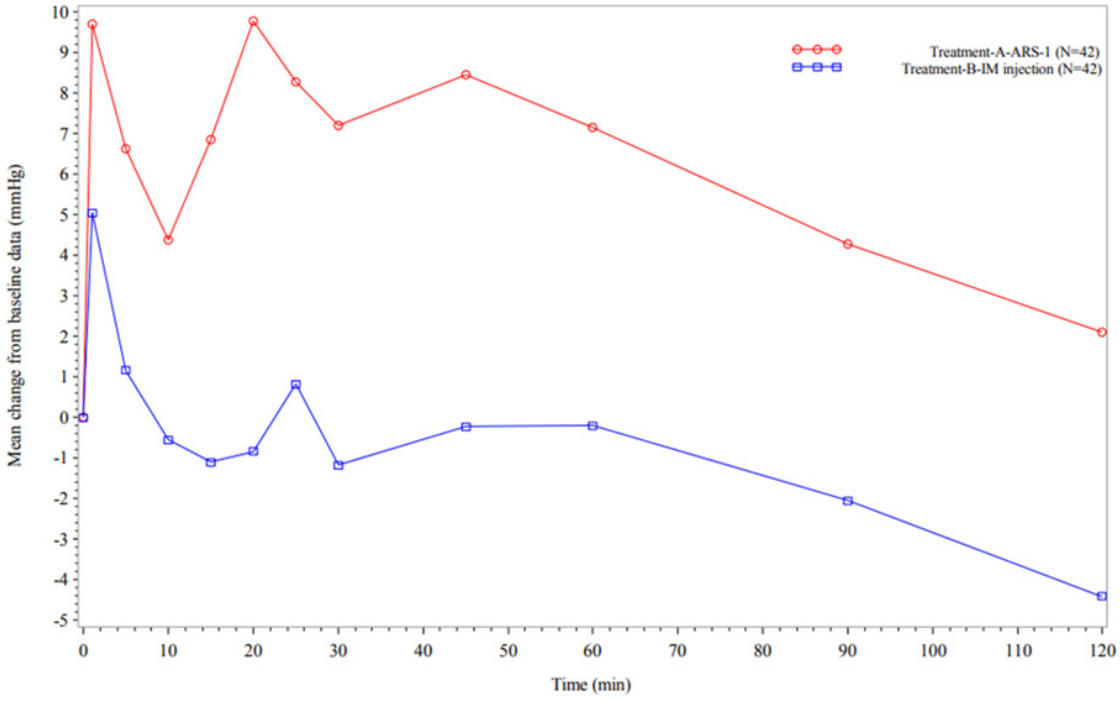


図 2.5-52　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（副次解析対象集団）

Source: EPI 17 CSR, Figure 14

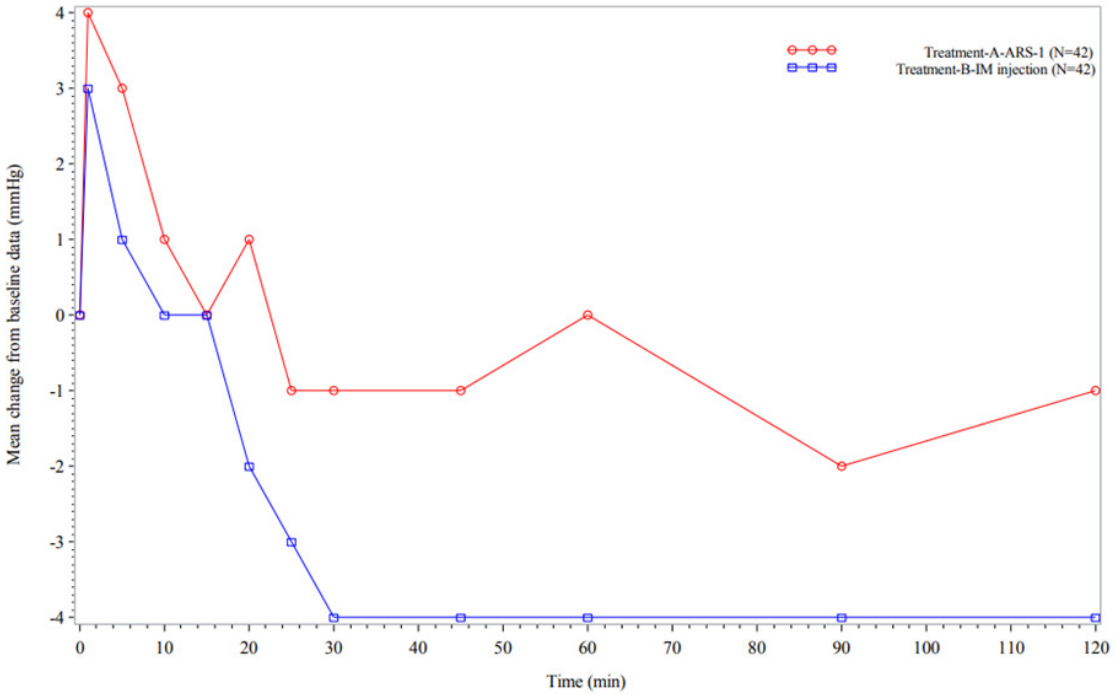


図 2.5-53　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（副次解析対象集団）

Source: EPI 17 CSR, Figure 15

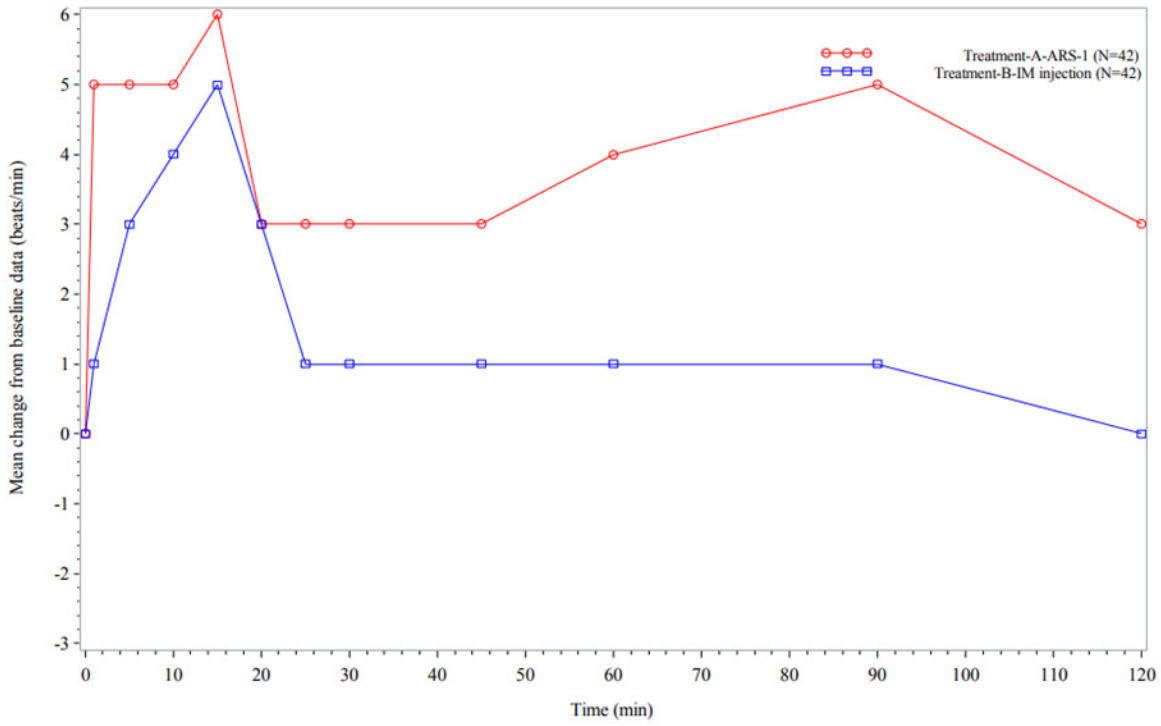


図 2.5-54　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（副次解析対象集団）

Source: EPI 17 CSR, Figure 16

2.5.6.2.9.2.2　PD パラメータ

副次解析対象集団での投与法別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-74、表 2.5-75 及び表 2.5-76 に示す。

表 2.5-74 投与法別の SBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	pAUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	42	18 (1 – 117)	20 (47.4)	885 (109.2)	38 (116.9)	66 (138.1)	98 (151.0)	143 (146.2)	187 (140.5)	225 (141.5)	345 (132.3)	458 (131.9)	922 (86.8)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	16 (1 – 117)	13 (60.2)	199 (263.5)	15 (220.2)	15 (419.2)	10 (946.9)	7 (1838.7)	8 (2066.3)	6 (3302.9)	-2 (-20273.2)	-5 (-8841.2)	253 (310.8)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.3.2

表 2.5-75 投与法別の DBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	pAUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	42	5 (1 – 117)	9 (56.6)	154 (250.4)	16 (145.9).	26 (227.8)	27 (365.5)	28 (463.4)	26 (637.1)	21 (944.6)	7 (4076.0)	2 (22636.7)	255 (161.6)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	5 (1 – 117)	8 (71.8)	50 (533.1)	11 (277.9)	13 (478.2)	13 (660.7)	7 (1465.7)	-4 (-3242.0)	-23 (-621.5)	-88 (-220.4)	-154 (-167.7)	-183 (-341.4)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.5.2

表 2.5-76 投与法別の PR に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min* bpm) (Mean (%CV)	pAUEC min*bpm								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg	42	18 (1 – 117)	13 (59.3)	566 (91.6)	23 (123.9)	46 (126.5)	74 (125.4)	93 (131.5)	110 (136.8)	126 (141.7)	173 (160.2)	232 (162.9)	852 (62.1)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	13 (1 – 117)	10 (69.1)	297 (124.7)	10 (223.1)	29 (157.7)	54 (125.0)	70 (122.7)	76 (133.9)	78 (150.7)	87 (213.8)	102 (257.3)	181 (279.9)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.7.2

2.5.6.2.9.2.3　PD の結果の要約

SBP

ARS-1 2.0 mg により SBP がベースラインから上昇し、120 分間の全試料採取期間を通じて持続した。アドレナリン 0.3 mg の IM 投与により SBP のベースラインからの初期の上昇が生じ、投与後約 10 分間持続した。10 分時点以降は、SBP はベースラインに向けて低下し、最終的にはベースラインを下回った。

DBP

いずれの投与でも、DBP はベースラインから初期の上昇を示し、ARS-1 2.0 mg において上昇がより顕著であった。両投与法とも 10 分時点までに DBP はベースラインの水準に戻ったが、アドレナリン 0.3 mg の IM 投与においてベースラインからの低下が顕著に大きく、その低下は 120 分間の試料採取期間を通じて持続した。

PR

いずれの投与法でも、PR はベースラインから初期の上昇を示した。この上昇は ARS-1 2.0 mg 投与後の全試料採取期間を通じて持続したが、アドレナリン 0.3 mg の IM 投与後は、投与約 15 分後までに PR はほぼベースラインの水準に戻った。

2.5.6.2.10　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とした ARS-1 及びアドレナリン IM 注射剤の反復投与後のアドレナリンの PK 及び PD を検討する無作為化、5 期、5 投与、クロスオーバー試験

EPI 18 試験の主要目的は、アレルギー性鼻炎状態におけるアドレナリン 0.3 mg IM 及び ARS-1 2.0 mg IN の 2 回投与時の PK を、正常な鼻腔状態における 2 回投与と比較することであった。

2.5.6.2.10.1　PK の結果

2.5.6.2.10.1.1　血漿中濃度

鼻腔状態別の平均アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-55（全期間）及び図 2.5-56（最初の 60 分間）に示す。

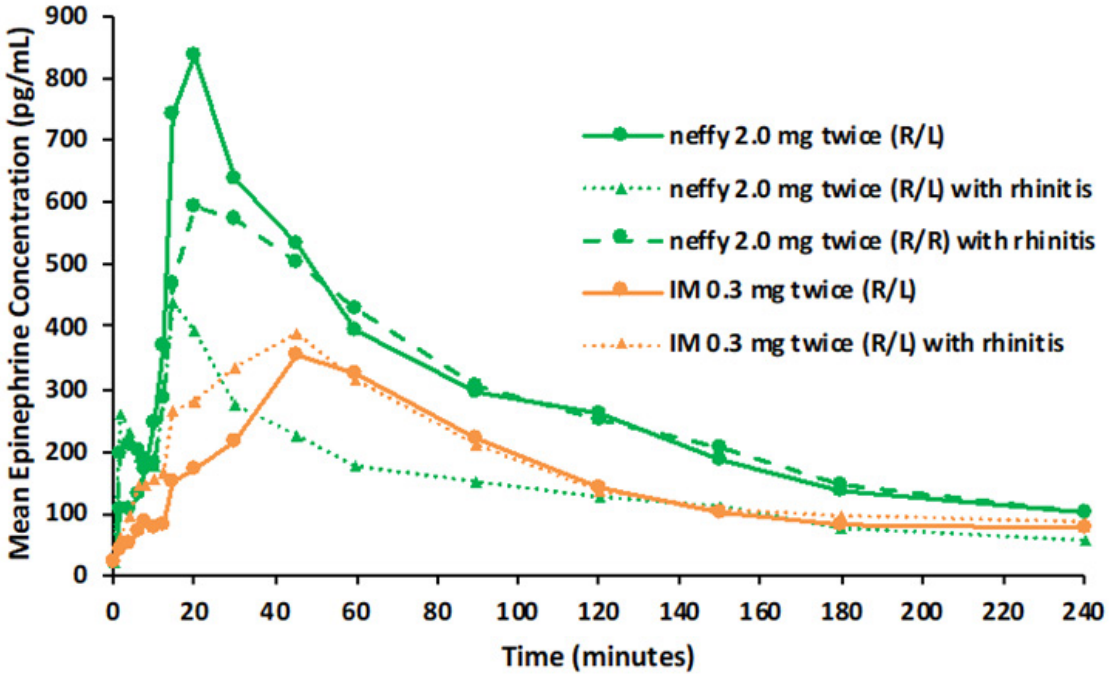


図 2.5-55　鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移（全期間）

Source: EPI 18 CSR, Figure 11

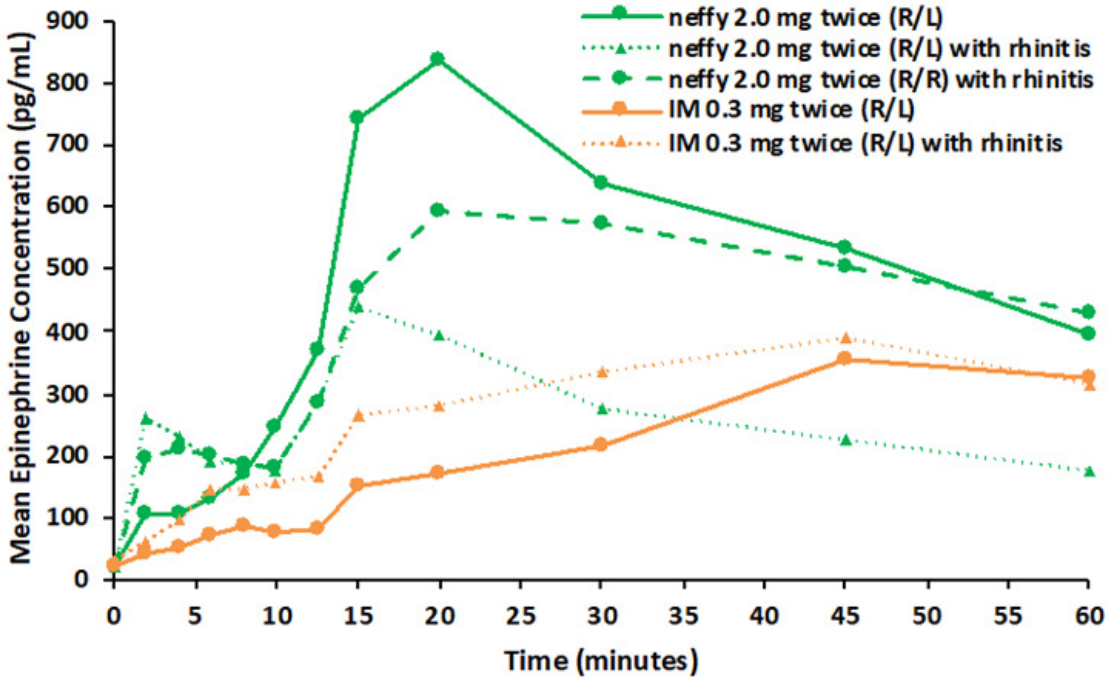


図 2.5-56　鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移（最初の 60 分間）

Source: EPI 18 CSR, Figure 12

2.5.6.2.10.1.2 PK パラメータ

鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-77 及び表 2.5-78 に示す。

表 2.5-77 鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータ（全被験者）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{last} (min*pg/mL) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	20 (4 – 180)	1064 (89.5)	68230 (98.5)
IM 0.3 mg twice	42	55 (8 – 122)	420 (66.5)	37311 (42.5)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	15 (2 – 152)	581 (68.8)	35723 (102.8)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	20 (2 – 150)	852 (73.7)	66424 (80.6)
IM 0.3 mg twice	42	45 (6 – 150)	495 (47.0)	42821 (31.4)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.4 and Table 14.2.1.5

表 2.5-78 鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)							
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	$AUC_{0\text{-}15\ min}$	$AUC_{0\text{-}20\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	126 (73.8)	337 (85.1)	575 (92.5)	877 (92.6)	1286 (97.4)	2096 (99.2)	3524 (88.4)	7409 (86.2)
IM 0.3 mg twice	42	66 (66.9)	162 (64.8)	283 (65.8)	439 (67.7)	605 (67.9)	798 (67.0)	1096 (62.9)	1893 (60.8)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	274 (74.0)	763 (74.1)	1184 (71.1)	1560 (66.6)	1922 (63.1)	2539 (60.7)	3477 (59.5)	5600 (63.3)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	211 (68.9)	615 (62.4)	1030 (58.6)	1418 (57.5)	1783 (58.1)	2393 (56.9)	3366 (54.8)	6019 (55.9)
IM 0.3 mg twice	42	90 (70.7)	243 (75.0)	484 (75.2)	781 (77.5)	1082 (77.2)	1484 (74.8)	2016 (70.5)	3360 (69.3)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)							
		$AUC_{0\text{-}30\ min}$	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	$AUC_{0\text{-}90\ min}$	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	$AUC_{0\text{-}150\ min}$	$AUC_{0\text{-}180\ min}$	$AUC_{0\text{-}240\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	14831 (92.3)	23669 (92.2)	30633 (91.6)	40919 (90.9)	49254 (95.5)	55947 (100.5)	60839 (101.0)	68148 (98.6)
IM 0.3 mg twice	41	3830 (58.2)	8079 (51.4)	13168 (50.6)	21375 (45.4)	26864 (43.2)	30564 (41.8)	33349 (41.0)	38146 (39.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	9062 (70.3)	12855 (74.5)	15869 (76.7)	20809 (80.9)	25063 (87.3)	28668 (94.1)	31531 (99.6)	35715 (102.8)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	11954 (65.5)	20241 (72.2)	27255 (75.6)	38306 (77.9)	46682 (77.1)	53548 (78.0)	58891 (79.3)	66423 (80.6)
IM 0.3 mg twice	42	6434 (65.0)	11888 (53.2)	17227 (46.7)	25174 (40.0)	30396 (36.0)	34059 (34.3)	37148 (33.3)	42771 (31.4)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.4 and Table 14.2.1.5

2.5.6.2.10.2　PK の結果の要約

総合的な結論 – 主要解析

- 濃度－時間曲線：正常な鼻腔状態では、ARS-1 投与によるアドレナリンの平均濃度はアドレナリン 0.3 mg IM より高く、その差は全ての時点で明らかであった。鼻炎状態でも、アドレナリンの平均濃度は、ARS-1（R/R）の方がアドレナリン 0.3 mg IM より高かった。ARS-1 を R/L の順で投与した場合、投与後約 30～40 分まではアドレナリン 0.3 mg IM よりアドレナリン濃度が高くなった。
- pAUC：正常な鼻腔状態では、ARS-1（R/L）はアドレナリン 0.3 mg IM と比較して pAUC の平均値が高くなり、その差は全サンプリング期間を通じて認められた。鼻炎状態でも、ARS-1（R/R）の投与によりアドレナリン 0.3 mg の IM 投与と比較して全サンプリング期間を通じてアドレナリン濃度の平均値が高くなり、ARS-1（R/L）の投与により投与後の最初の 45 分間でアドレナリン濃度の平均値が高くなった。
- アドレナリンの最高濃度：鼻腔の状態（正常又は鼻炎）又は ARS-1 の投与法（R/L 又は R/R）にかかわらず、ARS-1 投与後の C_{max} の平均値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与後より高かった。

PK パラメータ– 主要解析

正常な鼻腔状態では、ARS-1 2.0 mg の 2 回投与（R/L）時の C_{max} の平均値は 1064 pg/mL、AUC_{last} の平均値は 68230 min*pg/mL となり、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与時の C_{max} の平均値は 420 pg/mL、AUC_{last} の平均値は 37311 min*pg/mL となった。t_{max} の中央値は、ARS-1 2.0 mg の 2 回投与（R/L）で 20 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 55 分であった。

鼻炎状態では、ARS-1 2.0 mg の 2 回投与（R/L）により C_{max} の平均値は 581 pg/mL、平均 AUC_{last} は 35723 min*pg/mL となり、ARS-1 2.0 mg の 2 回投与（R/R）により平均 C_{max} は 852 pg/mL、平均 AUC_{last} は 66424 min*pg/mL となった。鼻炎状態では、アドレナリン 0.3 mg IM の 2 回投与後の C_{max} の平均値は 495 pg/mL、AUC_{last} の平均値は 42821 min*pg/mL となった。t_{max} の中央値は、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）で 15 分、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）で 20 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 45 分であった。

2.5.6.2.10.3　PD の結果

2.5.6.2.10.3.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.5-57（SBP）、図 2.5-58（DBP）及び図 2.5-59（PR）に示す。

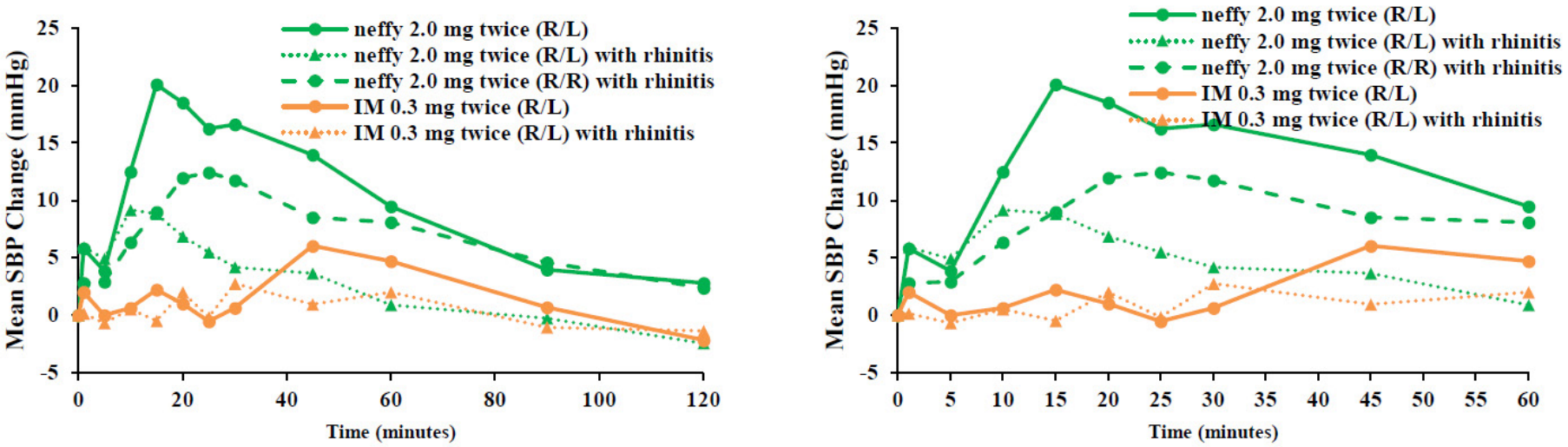


図 2.5-57 鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分スケール）

Source: EPI 18 CSR, Figure 18

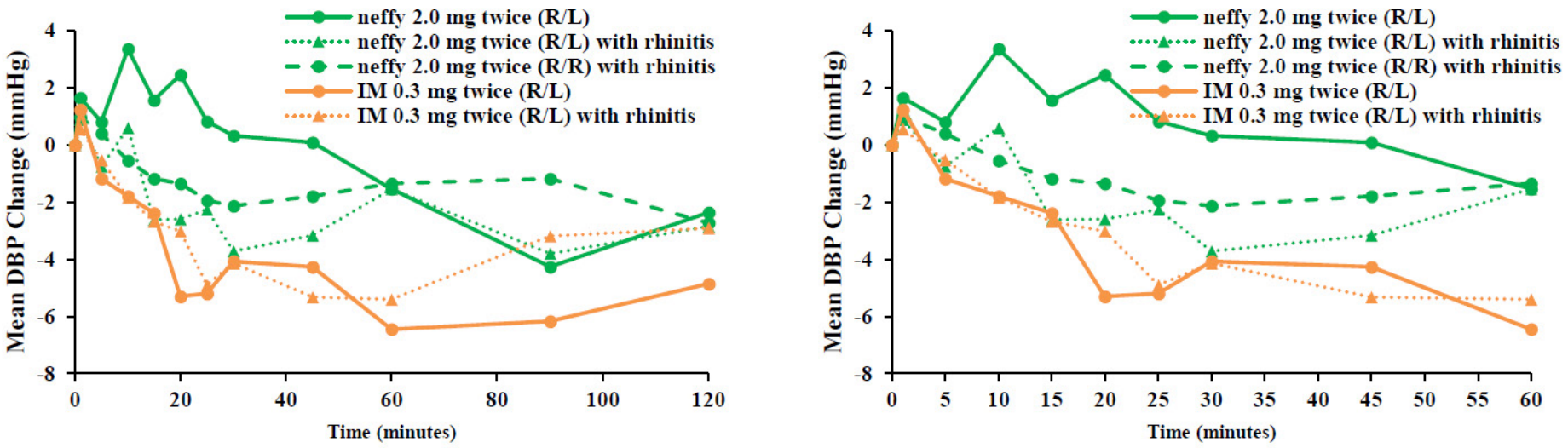


図 2.5-58 鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分スケール）

Source: EPI 18 CSR, Figure 19

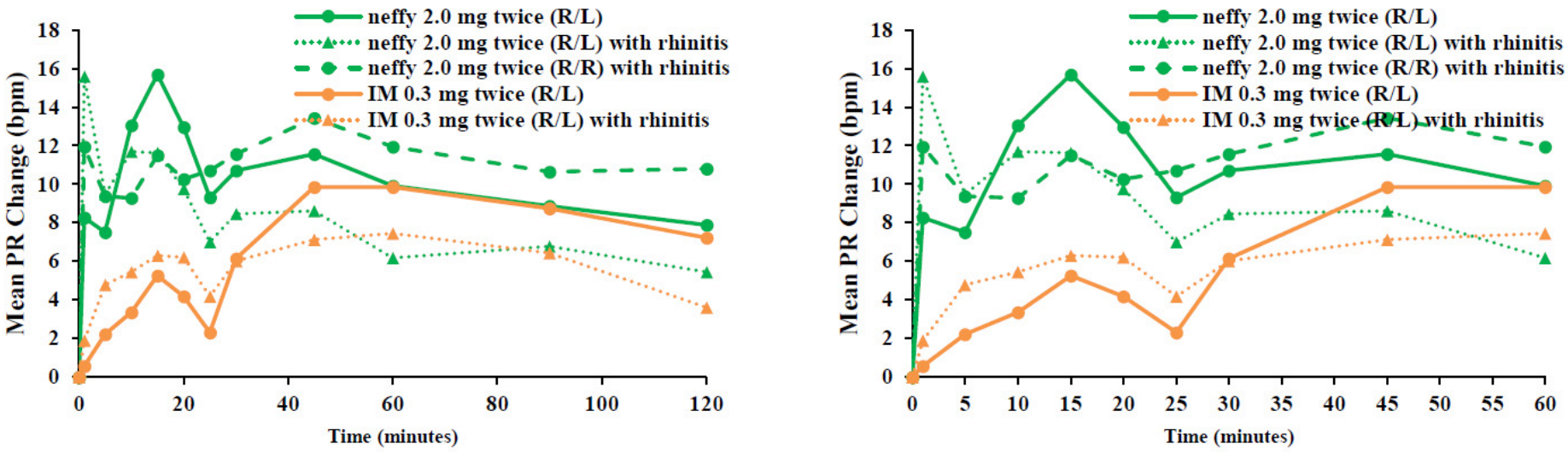


図 2.5-59 鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分スケール）

Source: EPI 18 CSR, Figure 20

2.5.6.2.10.3.2　PD パラメータ

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-79（SBP）、表 2.5-80（DBP）及び表 2.5-81（PR）に、pAUEC を表 2.5-82（SBP）、表 2.5-83（DBP）、表 2.5-84（PR）に示す。

表 2.5-79　鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ（全被験者）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	19 (1 – 120)	29 (53.5)	1221 (101.3)
IM 0.3 mg twice	42	38 (1 – 120)	14 (65.5)	473 (129.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	16 (1 – 120)	18 (68.2)	589 (112.0)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	26 (1 – 120)	21 (48.1)	932 (95.7)
IM 0.3 mg twice	42	30 (1 – 121)	13 (65.1)	376 (173.1)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.10, Table 14.2.4.13

表 2.5-80　鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ（全被験者）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	15 (1 – 120)	10 (60.3)	214 (202.1)
IM 0.3 mg twice	42	10 (1 – 121)	6 (97.4)	-20 (-1326.6)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	10 (1 – 121)	6 (104.1)	60 (597.3)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	20 (1 – 120)	7 (85.6)	169 (232.6)
IM 0.3 mg twice	42	13 (1 – 121)	6 (115.8)	78 (476.2)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.11 and Table 14.2.4.14

表 2.5-81　鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ（全被験者）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	16 (1 – 120)	24 (49.2)	1219 (74.5)
IM 0.3 mg twice	42	45 (1 – 121)	14 (63.9)	876 (91.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	11 (1 – 121)	22 (45.1)	979 (73.0)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	16 (1 – 121)	22 (46.2)	1353 (64.6)
IM 0.3 mg twice	42	28 (1 – 120)	14 (47.5)	715 (74.1)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.12 and Table 14.2.4.15

表 2.5-82 鼻腔状態別の SBP に対する pAUEC（全被験者）

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	3 (167.9)	22 (174.2)	59 (128.7)	138 (90.5)	235 (79.6)	323 (81.3)	406 (83.5)	633 (84.8)
IM 0.3 mg twice	42	0 (1150.4)	5 (675.7)	7 (1131.5)	14 (842.0)	22 (680.3)	23 (781.5)	37 (532.0)	85 (346.8)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	3 (194.4)	25 (168.1)	58 (162.1)	103 (145.6)	143 (140.4)	175 (145.2)	201 (153.9)	257 (172.5)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	2 (323.1)	13 (265.4)	35 (189.1)	73 (139.3)	124 (114.3)	185 (102.5)	245 (96.0)	398 (91.7)
IM 0.3 mg twice	42	0 (5932.3)	1 (3492.2)	1 (7083.8)	1 (13644.0)	5 (3086.8)	10 (1803.5)	16 (1360.9)	43 (840.1)

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	803 (89.3)	1013 (106.6)	1148 (119.5)
IM 0.3 mg twice	42	170 (244.8)	258 (256.4)	192 (475.1)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	293 (190.6)	303 (255.7)	333 (291.8)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	524 (95.1)	715 (108.4)	819 (126.5)
IM 0.3 mg twice	42	66 (783.6)	81 (935.4)	92 (1114.4)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.10 and Table 14.2.4.13

表 2.5-83 鼻腔状態別の DBP に対する pAUEC（全被験者）

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	1 (270.0)	6 (386.5)	15 (314.4)	27 (253.7)	37 (269.1)	45 (294.5)	48 (340.9)	50 (517.6)
IM 0.3 mg twice	42	0 (817.9)	1 (2612.9)	-6 (-1041.8)	-16 (-561.5)	-35 (-325.9)	-61 (-224.3)	-75 (-196.6)	-137 (-149.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	1 (640.7)	2 (1823.6)	1 (4368.5)	-4 (-2288.7)	-17 (-703.1)	-28 (-513.0)	-42 (-403.7)	-95 (-278.2)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	1 (638.9)	4 (699.6)	3 (1564.9)	-1 (-10041.0)	-11 (-934.1)	-15 (-852.7)	-25 (-599.2)	-54 (-398.3)
IM 0.3 mg twice	42	0 (973.7)	1 (6079.0)	-4 (-1446.7)	-16 (-595.4)	-30 (-391.5)	-49 (-295.2)	-72 (-251.7)	-142 (-198.2)

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	38 (927.6)	-47 (-1121.8)	-120 (-591.7)
IM 0.3 mg twice	42	-217 (-126.6)	-404 (-101.1)	-554 (-104.0)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	-130 (-283.4)	-210 (-257.6)	-247 (-238.1)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	-78 (-362.8)	-115 (-385.5)	-173 (-349.2)
IM 0.3 mg twice	42	-222 (-166.4)	-351 (-163.7)	-492 (-149.9)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.11 and Table 14.2.4.14

表 2.5-84 鼻腔状態別の PR に対する pAUEC（全被験者）

Treatment	N	pAUEC (min*bpm) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	4 (141.4)	34 (98.6)	84 (77.0)	154 (69.0)	228 (62.4)	284 (61.0)	334 (63.2)	500 (64.9)
IM 0.3 mg twice	42	0 (1782.5)	6 (349.1)	20 (240.7)	40 (194.1)	63 (170.4)	80 (168.0)	105 (147.2)	224 (113.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	6 (87.6)	57 (70.1)	108 (62.4)	167 (57.4)	221 (52.9)	264 (53.3)	302 (55.7)	430 (62.4)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	6 (89.1)	49 (73.6)	95 (66.5)	147 (59.0)	201 (54.0)	254 (52.2)	310 (52.1)	497 (52.0)
IM 0.3 mg twice	42	1 (273.4)	12 (178.6)	37 (130.5)	66 (111.3)	96 (95.7)	123 (90.8)	148 (88.3)	246 (77.6)

Treatment	N	pAUEC (min*bpm) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	661 (66.4)	945 (72.0)	1198 (78.5)
IM 0.3 mg twice	42	373 (98.7)	654 (91.9)	922 (88.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	542 (71.2)	735 (82.1)	981 (75.5)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	687 (55.3)	1027 (60.4)	1349 (65.1)
IM 0.3 mg twice	42	356 (72.0)	565 (71.5)	726 (73.5)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.12 and Table 14.2.4.15

2.5.6.2.10.4　PD の結果の要約

総合的な結論 – 主要解析

正常な鼻腔状態では、SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量及び pAUEC は、どの時点においてもアドレナリン 0.3 mg IM に比べて ARS-1 が大きかった。

鼻炎状態では、全時点で、ARS-1（R/R）の PD 反応はアドレナリン 0.3 mg IM よりも大きかった。ARS-1（R/L）では、0.3 mg IM と比較して 60 分前後まで SBP、DBP 及び PR の平均変化量及び pAUEC が大きくなり、その後は同程度であった。鼻腔の状態にかかわらず、ARS-1 投与後の SBP 及び PR の E_{max} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて高かった。鼻炎状態では、DBP の変化量は、ARS-1 と 0.3 mg IM で同程度であった。

SBP

PD パラメータ – 主要解析

正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/L）したときの SBP の E_{max} の平均値は 29 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 1221 min*mmHg となり、アドレナリン 0.3 mg IM を 2 回投与したときの E_{max} の平均値は 14 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 473 min*mmHg となった。t_{Emax} の中央値は、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）で 19 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 38 分であった。

鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/L）したときの SBP の E_{max} の平均値は 18 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 589 min*mmHg となり、ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/R）したときの E_{max} の平均値は 21 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 932 min*mmHg となった。鼻炎状態でアドレナリン 0.3 mg IM を 2 回投与したときの E_{max} の平均値は 13 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 376 min*mmHg であった。t_{Emax} の中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）で 16 分、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）で 26 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 30 分であった。

DBP

PD パラメータ – 主要解析

正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/L）したときの DBP の E_{max} の平均値は 10 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 214 min*mmHg となり、アドレナリン 0.3 mg IM を 2 回投与したときの E_{max} の平均値は 6 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は-20 min*mmHg となった。t_{Emax} の中央値は、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）で 15 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 10 分であった。

鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/L）したときの DBP の E_{max} の平均値は 6 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 60 min*mmHg となり、ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/R）したときの E_{max} の平均値は 7 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 169 min*mmHg となった。鼻炎状態でアドレナリン 0.3 mg IM を 2 回投与したときの E_{max} の平均値は 6 mmHg、$AUEC_{last}$ の平均値は 78 min*mmHg であった。t_{Emax} の中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）で 10 分、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）で 20 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 13 分であった。

PR

PD パラメータ – 主要解析

正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/L）したときの PR の E_{max} の平均値は 24 bpm、$AUEC_{last}$ の平均値は 1219 min*bpm となり、アドレナリン 0.3 mg IM を 2 回投与したときの E_{max} の平均値は 14 bpm、$AUEC_{last}$ の平均値は 876 min*bpm となった。t_{Emax} の中央値は、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）で 16 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 45 分であった。

鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/L）したときの PR の E_{max} の平均値は 22 bpm、$AUEC_{last}$ の平均値は 979 min*bpm となり、ARS-1 2.0 mg を 2 回投与（R/R）したときの E_{max} の平均値は 22 bpm、$AUEC_{last}$ の平均値は 1353 min*bpm となった。鼻炎状態でアドレナリン 0.3 mg IM を 2 回投与したときの E_{max} の平均値は 14 bpm、$AUEC_{last}$ の平均値は 715 min*bpm であった。t_{Emax} の中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）で 11 分、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）で 16 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 28 分であった。

2.5.6.3　日本人集団を対象とした試験

2.5.6.3.1　EPI JP01 試験　：アレルギー性鼻炎の被験者を対象とし、ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンの PK を検討する 4 投与、一部無作為化、クロスオーバー試験

EPI JP01 試験の主要目的は、日本人集団を対象に、1）正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎発現時の被験者を対象として、ARS-1 1.0 mg IN 投与後のアドレナリンの PK を評価し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価すること、2）正常な状態の被験者に ARS-1 1.0 mg を IN 投与したときの PK を、アドレナリンを注射針／シリンジ又はエピペンで IM 投与したときの PK と比較することであった。

第 1～3 期では被験者に ARS-1 1.0 mg、アドレナリン IM 0.3 mg、エピペン 0.3 mg を投与した。治験薬の投与順序については、無作為割付により決定した。各投与の間に 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。第 1～3 期での ARS-1 1.0 mg 投与は 1 回のみであったため、ARS-1 投与後の PK 及び PD データは持ち越し効果の影響を受けなかった。

第 4 投与期（アレルギー症状誘発後に ARS-1 1.0 mg を投与）は 24 時間のウォッシュアウト後に開始したが、これらの被験者の一部では 24 時間前に ARS-1 が投与されていたため、第 4 投与期のデータは持ち越し効果の影響を受け、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg の真の PK 及び PD を表すものではないと判断した。鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは無効とみなし、本モジュールでは結果を示さなかった。

2.5.6.3.1.1　PK の結果

2.5.6.3.1.1.1　血漿中濃度

投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-60 に示す。

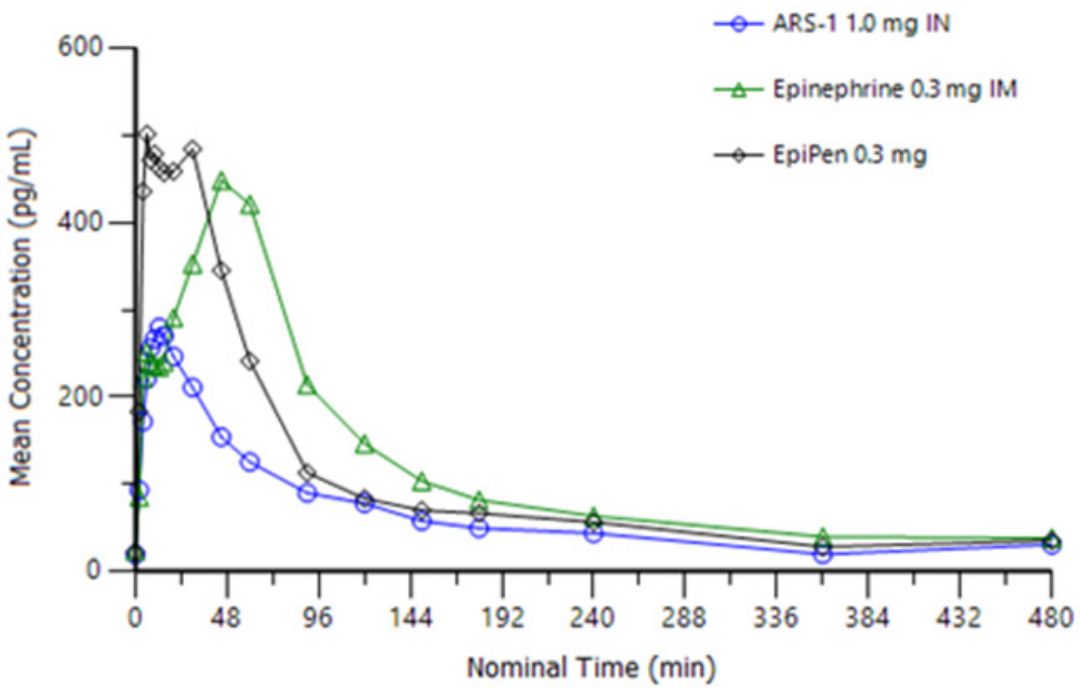


図 2.5-60　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（主要解析対象集団）

2.5.6.3.1.1.2　PK パラメータ

副次解析対象集団での投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-85 及び表 2.5-86 に示す。

表 2.5-85　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（副次解析対象集団）

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	36	12.5 (4.00 – 45.0)	364 (62.1)	306	30600 (45.4)	27100
Adrenaline 0.3 mg IM	36	45.0 (4.00 – 60.0)	563 (35.3)	529	56300 (19.6)	55100
EpiPen 0.3 mg	36	6.0 (2.00 – 45.0)	901 (82.6)	729	50200 (22.3)	49000

Source:　EPI JP01 PK report, Table 3

表 2.5-86 投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	113 (74.2)	91.6	379 (72.4)	307	770 (69.2)	623	1250 (70.1)	1010	1770 (69.3)	1440	2450 (66.4)	2030	3140 (64.4)	2620
Adrenaline 0.3 mg IM	36	123 (92.7)	86.5	468 (94.3)	313	987 (92.4)	663	1520 (87.4)	1060	2020 (82.5)	1460	2630 (77.1)	1970	3230 (72.9)	2480
EpiPen 0.3 mg	36	468 (175)	219	1590 (149)	902	2950 (125)	1940	4200 (110)	2980	5310 (97.2)	3970	6620 (85.5)	5150	7860 (78.1)	6240

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)									
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	4430 (61.7)	3720	6720 (58.2)	5690	9460 (56.0)	8080	11600 (54.7)	9940	17400 (52.1)	15100
Adrenaline 0.3 mg IM	36	4570 (65.9)	3680	7780 (53.3)	6740	13700 (40.8)	12600	20200 (33.2)	19000	34900 (25.3)	33600
EpiPen 0.3 mg	36	10300 (67.8)	8380	15100 (54.6)	12900	21200 (44.2)	19000	25300 (38.5)	23400	33200 (31.9)	31500

Source: EPI JP01 PK report, Table 4

2.5.6.3.1.2　PK の結果の要約

ARS-1 1.0 mg IN 投与後の C_{max} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg 投与後より低かった。ARS-1 1.0 mg IN 投与後の t_{max} の中央値は、エピペン 0.3 mg とアドレナリン 0.3 mg IM の間であった。全般的に、pAUC は、30 分後まで ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間で同程度であった。AUC_{last} は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg 投与後より ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が小さかった。

2.5.6.3.1.3　PD の結果

2.5.6.3.1.3.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を、それぞれ図 2.5-61、図 2.5-62、図 2.5-63 に示す。

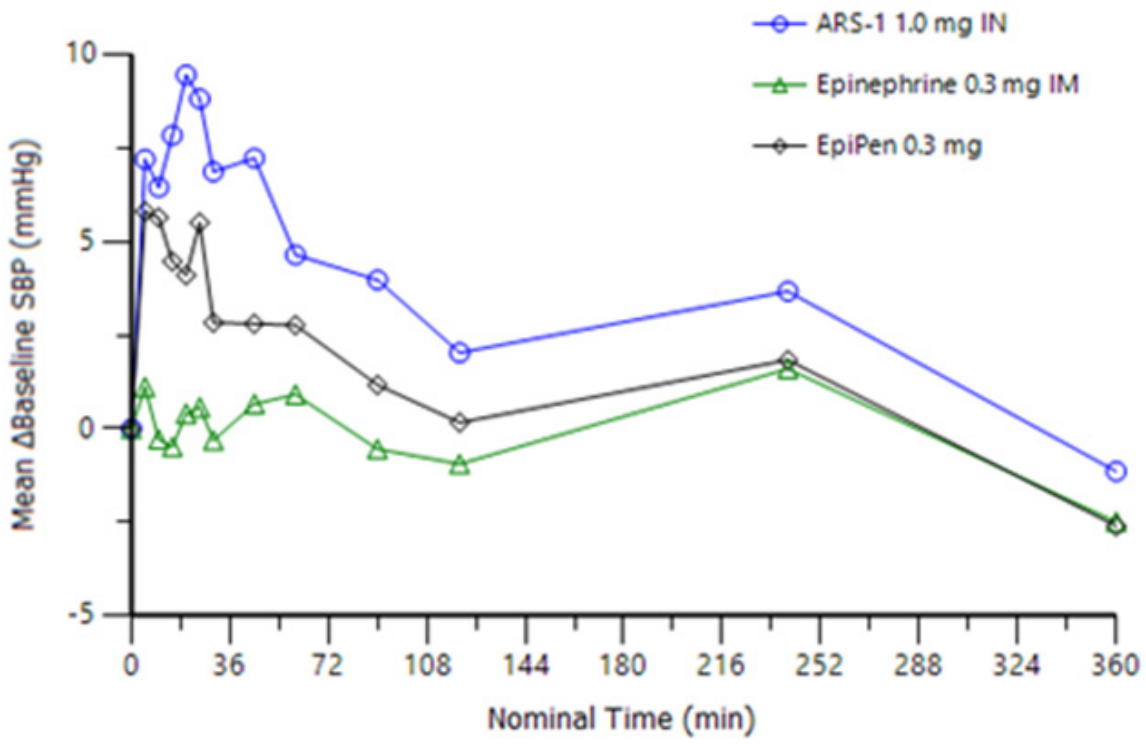


図 2.5-61　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（主要解析対象集団）

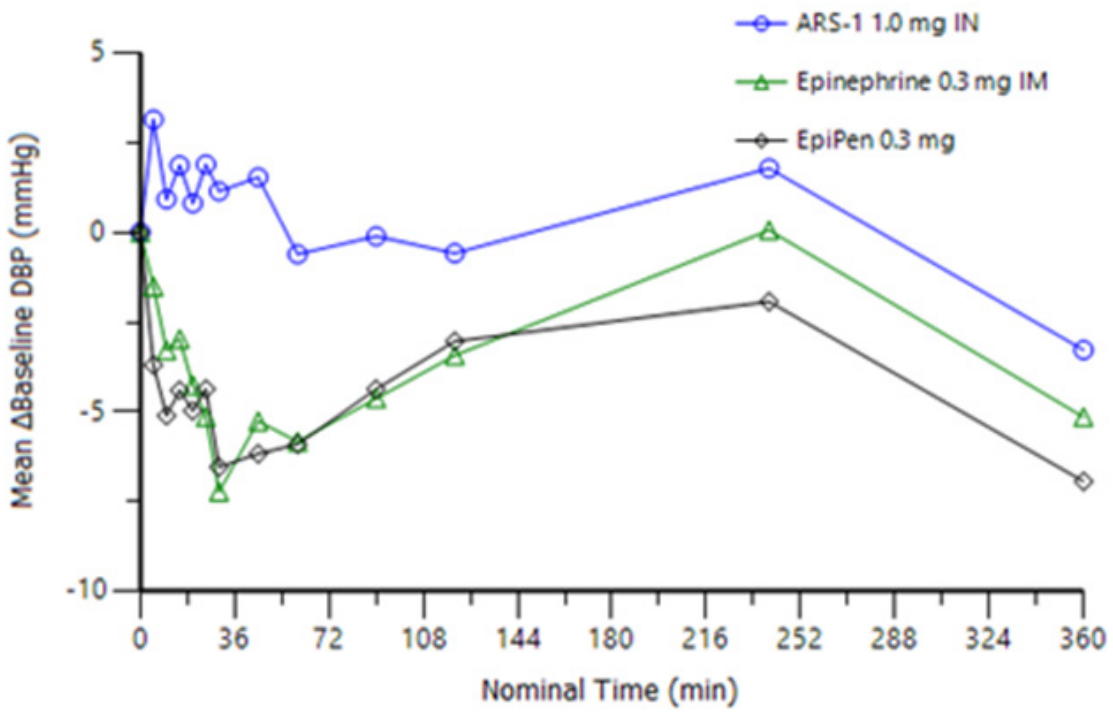


図 2.5-62　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（主要解析対象集団）

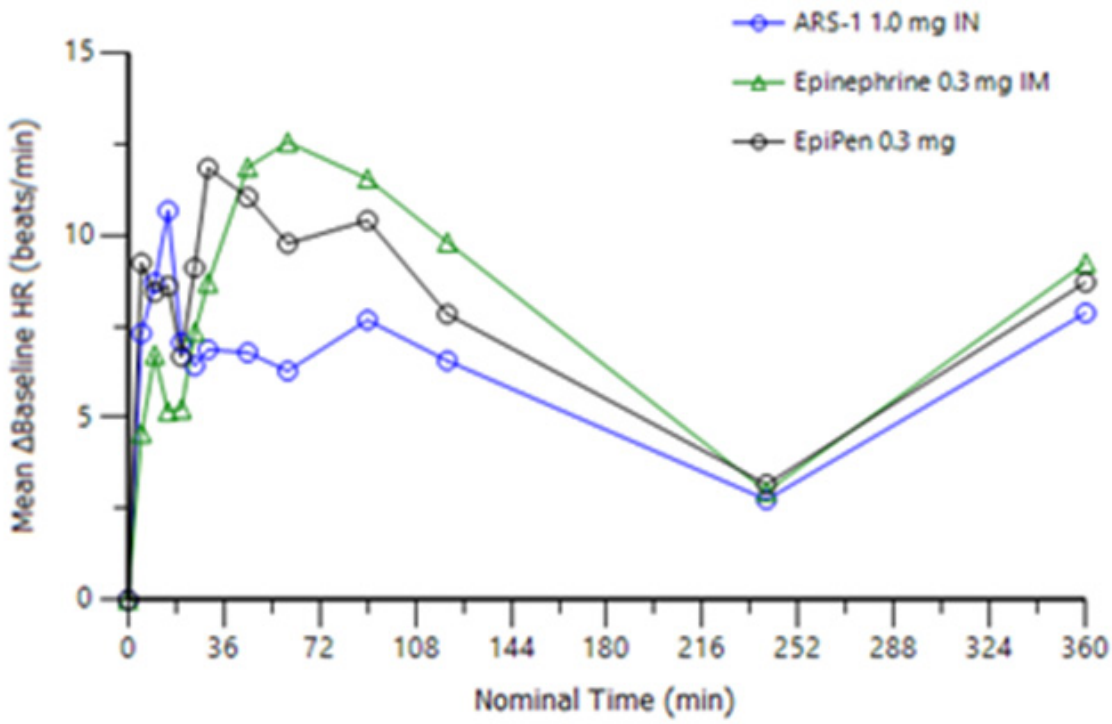


図 2.5-63　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（主要解析対象集団）

2.5.6.3.1.3.2 PD パラメータ

SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-87、表 2.5-88 及び表 2.5-89 に示す。

表 2.5-87 投与法別の SBP に対する PD パラメータ（EPI JP01 試験）

Treatment	N	Median T_{Emax} (minutes)	Mean E_{max} (mmHg) (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN	36	17.5	14.7 (46.5)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	25	7.57 (58.7)
EpiPen 0.3 mg	30	22.5	11.9 (50.1)

Source: EPI JP01 PK Report, in-text Table 5

表 2.5-88 投与法別の DBP に対する PD パラメータ（EPI JP01 試験）

Treatment	N	Median T_{Emax} (minutes)	Mean E_{max} (mmHg) (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN	36	25.0	7.28 (55.1)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	15.0	3.46 (118)
EpiPen 0.3 mg	30	15.0	2.83 (117)

Source: EPI JP01 PK Report, in-text Table 4

表 2.5-89 投与法別の PR に対する PD パラメータ（EPI JP01 試験）

Treatment	N	Median T_{Emax} (minutes)	Mean E_{max} (bpm) (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN	36	15	14.5 (34.0)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	60.0	16.7 (31.8)
EpiPen 0.3 mg	30	30.0	16.2 (45.4)

Source: EPI JP01 PK Report, in-text Table 6

2.5.6.3.1.4 PD の結果の要約

ARS-1 1.0 mg IN では、注射剤と比較して SBP 及び DBP に対する E_{max} が最も大きく上昇し、PR に対する E_{max} が最も低くなった。

2.5.6.3.2 EPI JP02 試験：日本人健康被験者を対象として IM 注射と比較した ARS-1 鼻腔内投与によるアドレナリンの PK 及び PD を検討する 2 期、2 投与、無作為化、クロスオーバー試験

EPI JP02 試験の目的は、日本人被験者を対象として ARS-1 2.0 mg IN 投与又は IM 注射後のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較することであった。

2.5.6.3.2.1 PK の結果

被験者[redacted]は、ARS-1 2.0 mg 投与後 C_{max} が 3358 pg/mL となり、外れ値の事後評価に基づき、極端な外れ値と判断した（図 2.5-64、SPSS Statistics, version 29）。被験者数が少ない

（n = 13）ことを考慮し、副次解析を実施してこの被験者を含めた場合と含めなかった場合の両方で一部の PK 及び PD を評価した。



図 2.5-64　被験者[redacted]に対する外れ値解析

Source: EPI JP02 CSR, Figure 10

2.5.6.3.2.1.1　血漿中濃度

投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-65 に、ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除外した平均アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.5-66 に示す。

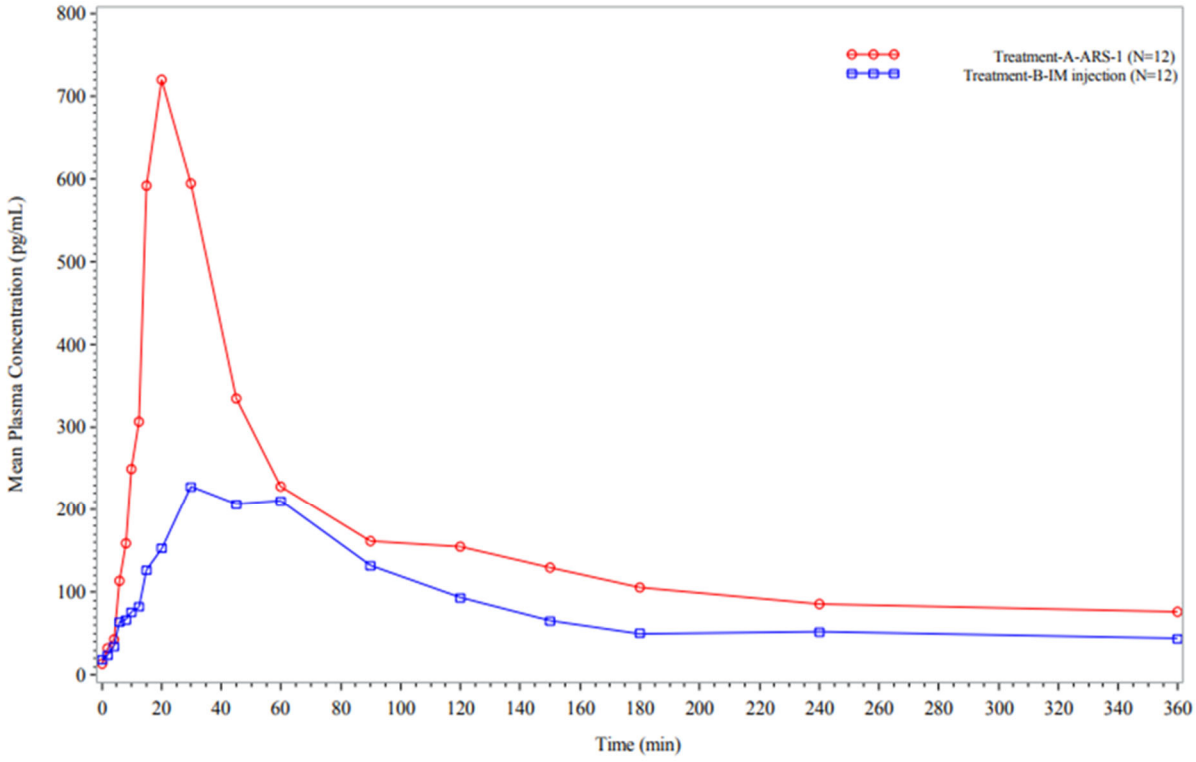


図 2.5-65　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（全被験者）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 11

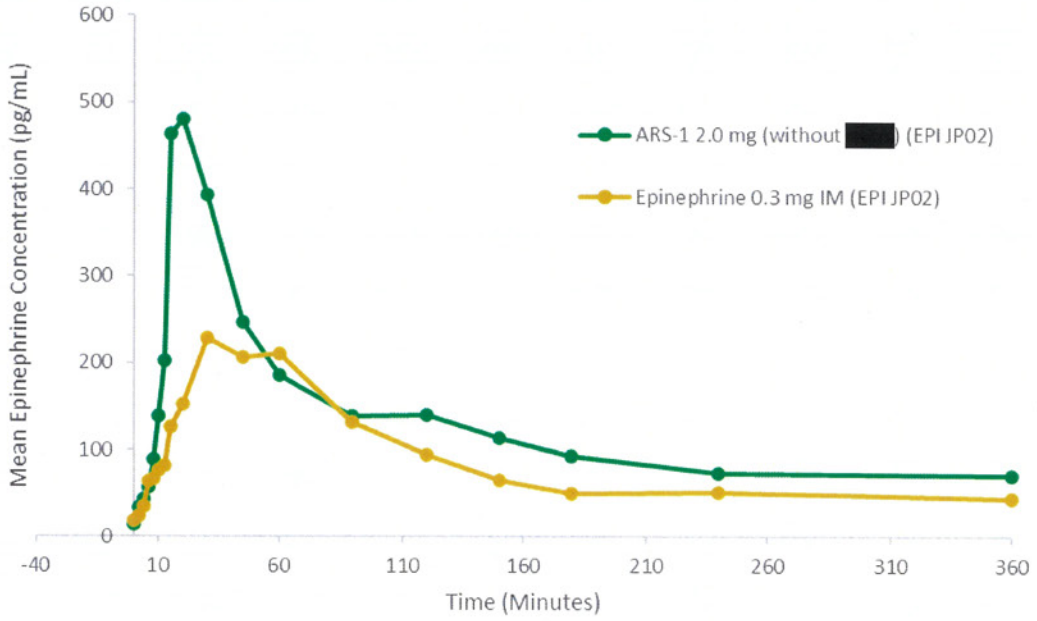


図 2.5-66　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者 [redacted] を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 13

2.5.6.3.2.1.2　PK パラメータ

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.5-90 に、アドレナリンの pAUC を表 2.5-91 に示す。

表 2.5-90　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（0～360 分）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{total} (min*pg/mL) mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	12	20.0 (15.0 – 120.0)	814 (105.7)	56782 (79.6)
Adrenaline IM 0.3 mg	12	45.0 (15.0 – 360.0)	268 (31.5)	30644 (36.4)
ARS-1 2.0 mg without Subject [redacted]	11	20.0 (15.0 – 120.0)	583 (56.5)	45573 (53.2)

Source: EPI JP02 PK Report Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.2 and Table 14.2.1.2-1

表 2.5-91 投与法別のアドレナリンの pAUC

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)						
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	$AUC_{0\text{-}15\ min}$
		mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	12	47 (57.5)	145 (76.6)	313 (109.1)	572 (127.8)	981 (138.5)	1703 (135.3)	2860 (117.4)
Adrenaline IM 0.3 mg	12	46 (56.0)	110 (49.7)	208 (60.9)	337 (67.9)	481 (63.8)	683 (57.2)	946 (53.5)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)						
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	$AUC_{0\text{-}360\ min}$	$AUC_{60\text{-}360\ min}$
		mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	12	6011 (108.0)	12587 (114.5)	19560 (112.6)	23780 (107.0)	34284 (90.4)	57097 (78.8)	33318 (80.0)
Adrenaline IM 0.3 mg	12	1622 (52.5)	3477 (43.4)	6740 (36.4)	9870 (34.8)	18425 (38.9)	30987 (35.0)	21116 (39.4)

Source: EPI JP02 PK Report Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.1

2.5.6.3.2.2　PK の結果の要約

ARS-1 2.0 mg 投与後の C_{max} の平均値は 814 pg/mL であり、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後の C_{max}（268 pg/mL）よりも高かった。また、ARS-1 2.0 mg 投与により、投与後最初の 60 分間の C_{max} も高かった（800 pg/mL vs. 266 pg/mL）。

アドレナリンの総曝露量（AUC_{0-t}）は、ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM 投与後よりも高かった。t_{max} の中央値は、ARS-1 2.0 mg 投与後が 20.0 分、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後が 37.5 分であった。投与後 15～360 分のアドレナリン曝露量は、ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM 投与後より大きかった。

2.5.6.3.2.3　PD の結果

2.5.6.3.2.3.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

120 分間の全評価範囲の投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.5-67 及び図 2.5-68（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く）に示す。

120 分間の全評価範囲の投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.5-69 及び図 2.5-70（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く）に示す。

120 分間の全評価範囲の投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.5-71 及び図 2.5-72（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く）に示す。

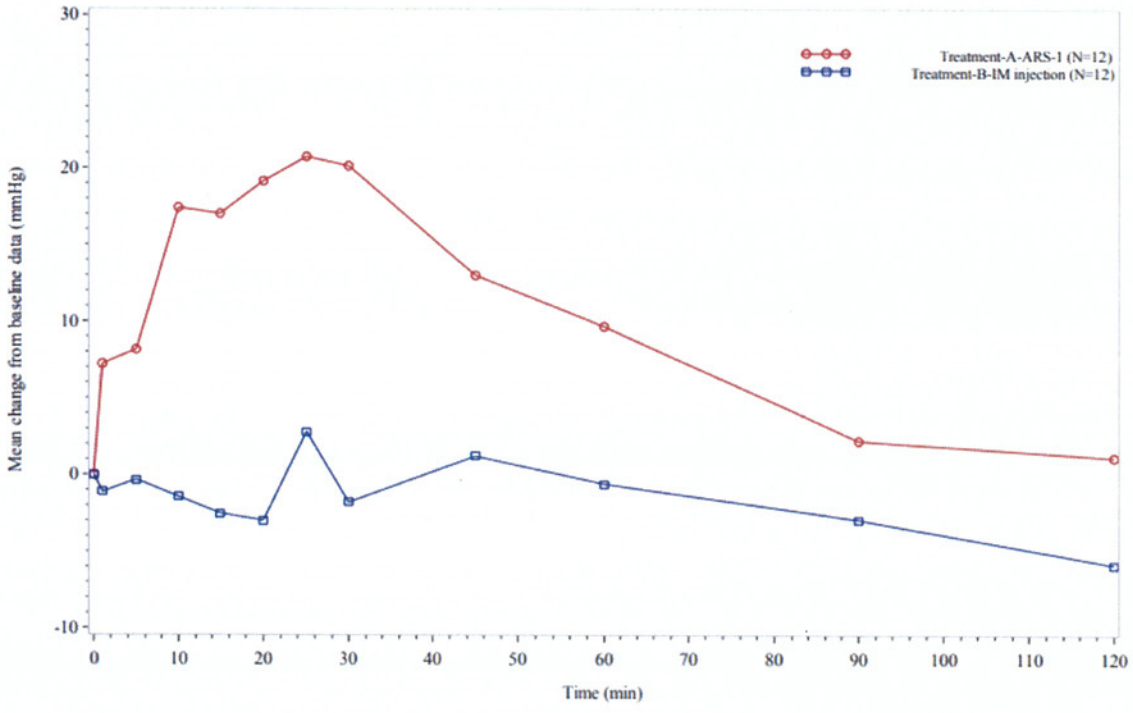


図 2.5-67　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI JP02 CSR, Figure 14