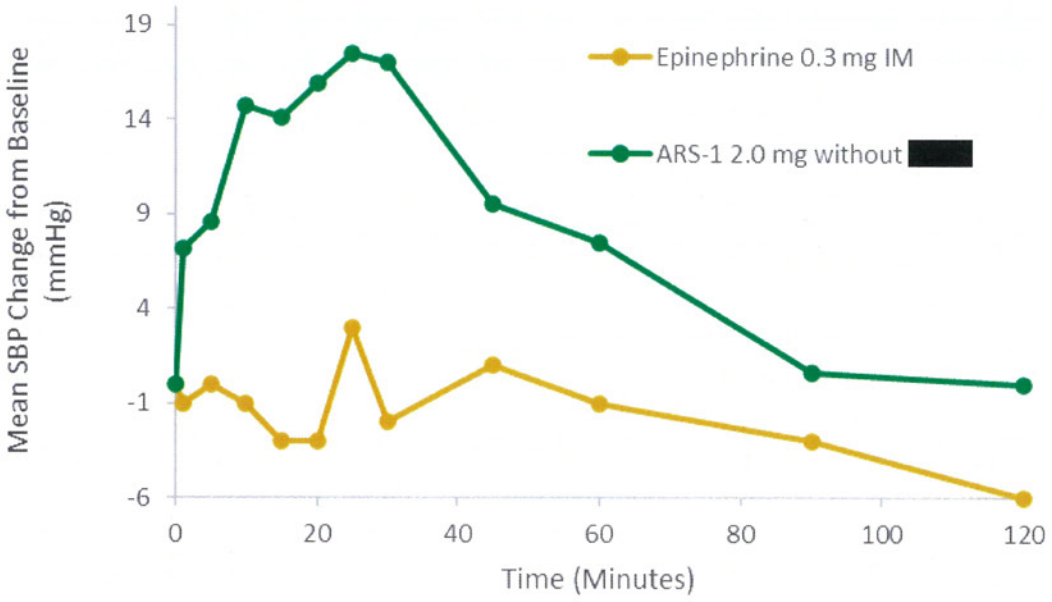


図 2.5-68　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（被験者[redacted]を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 16

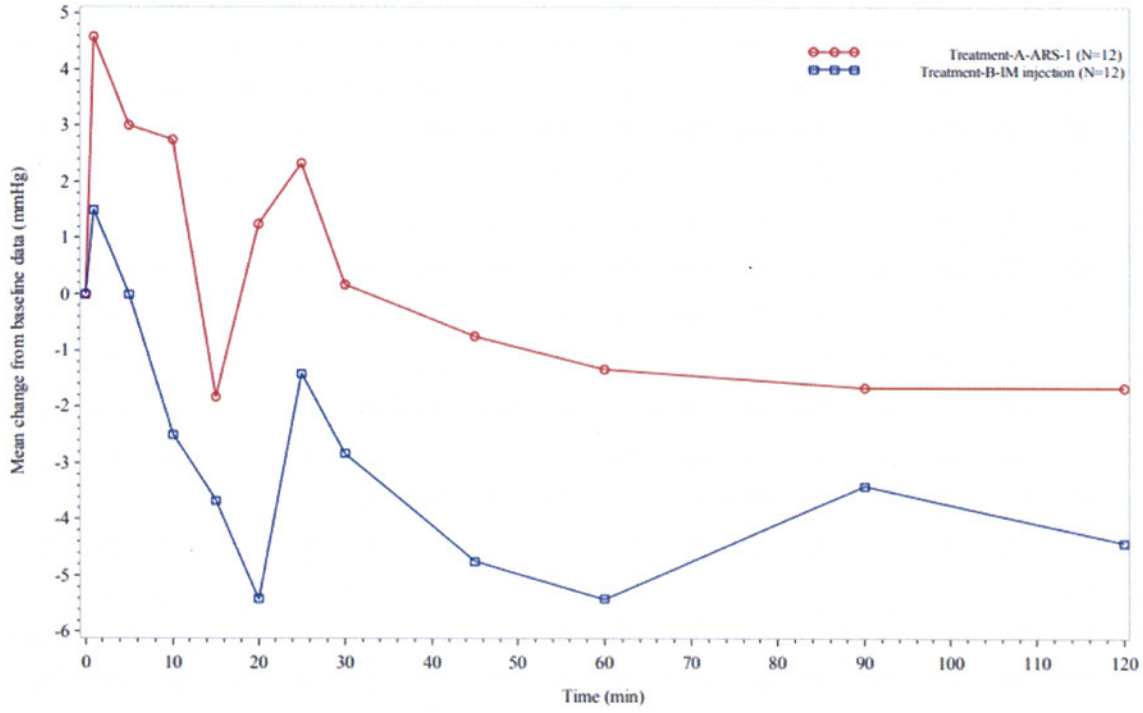


図 2.5-69　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI JP02 CSR, Figure 17

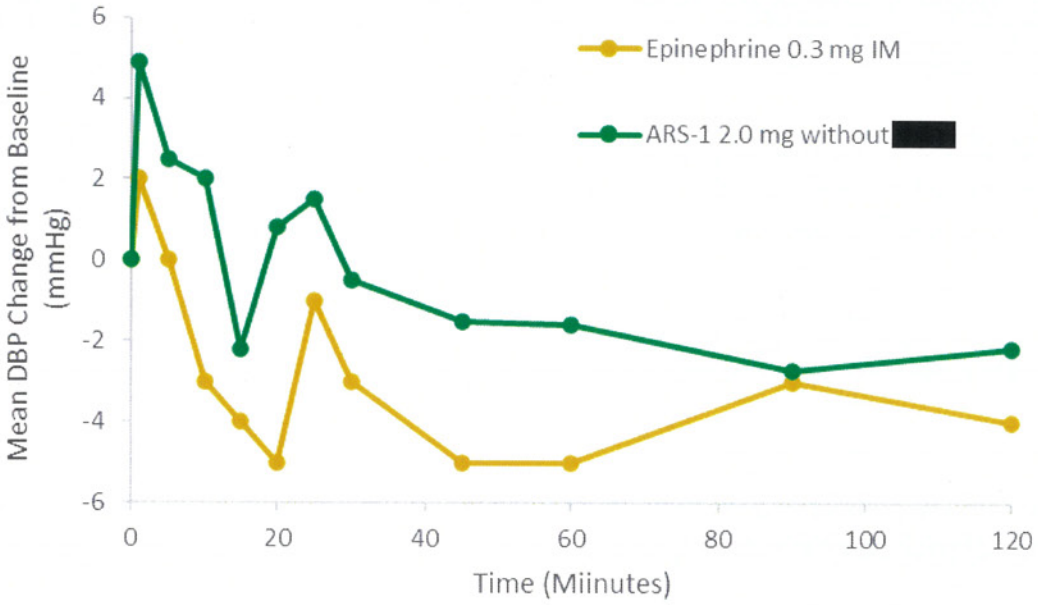


図 2.5-70　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（被験者[redacted]を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 19

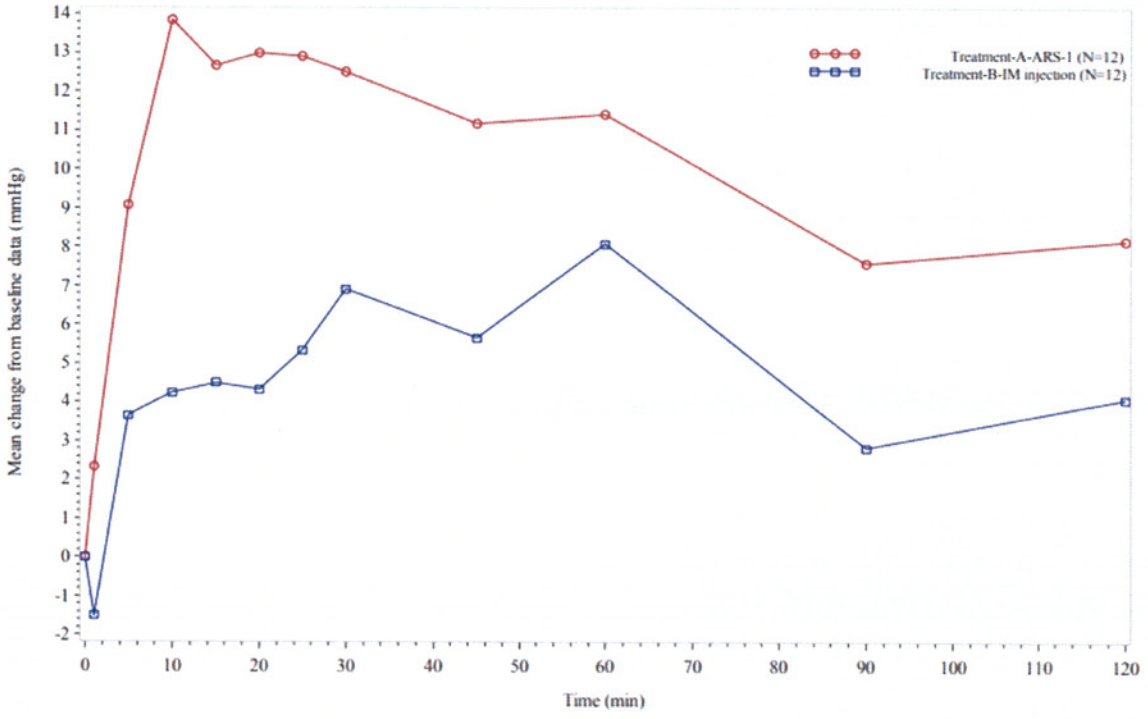


図 2.5-71　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI JP02 CSR, Figure 20

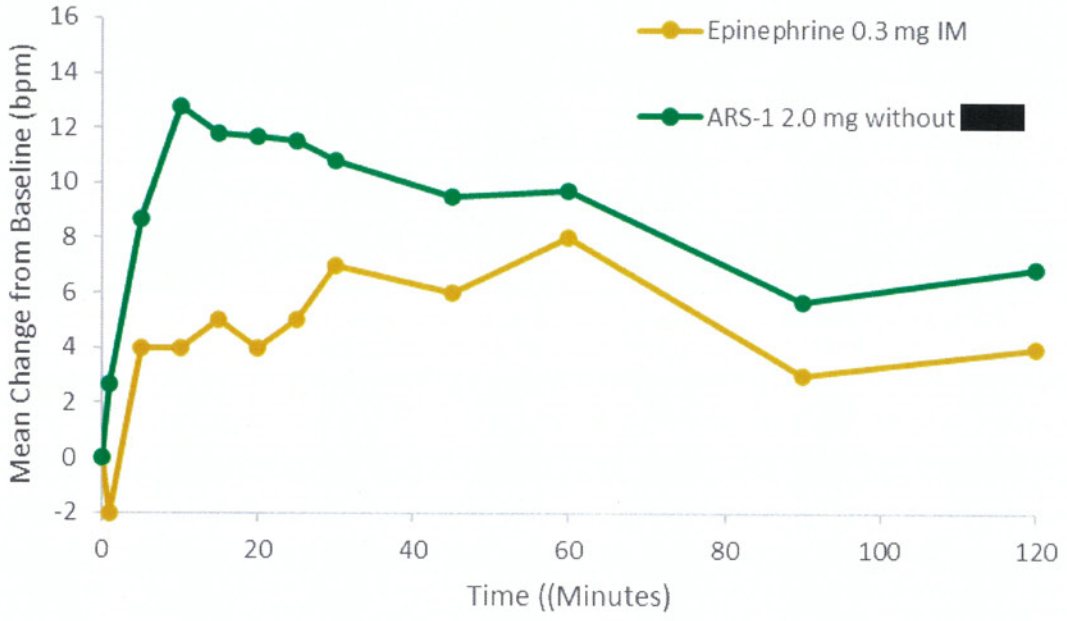


図 2.5-72　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（被験者[redacted]を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 22

2.5.6.3.2.3.2　PD パラメータ

被験者[redacted]を含む場合と含まない場合の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.5-92（SBP）、表 2.5-93（DBP）及び表 2.5-94（PR）に示す。

表 2.5-92 投与法別の SBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)		E_{max} (mmHg) Mean (%CV)		$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)								
		0-60 min	0-120 min	0-60 min	0-120 min		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
ARS-1 2.0 mg	12	25 (1-55)	25 (1-55)	27 (42.1)	27 (42.1)	1080 (1070.3)	34 (99.6)	103 (60.2)	189 (59.1)	284 (59.8)	385 (56.8)	485 (55.3)	707 (62.7)	860 (66.6)	1074 (95.5)
ARS-1 2.0 mg without [redacted]*	11	25 (1-55)	25 (1-55)	25 (30.3)	25 (30.3)	NC	NC								
Adrenaline IM 0.3 mg	12	25 (1-40)	25 (1-85)	7 (89.3)	8 (79.1)	40 (1070.3)	-3 (-719.8)	-8 (-562.4)	-20 (-348.7)	-33 (-267.5)	-29 (-387.9)	-30 (-486.6)	-26 (-929.3)	-29 (-1095.0)	429 (152.9)

Source: EPI JP02 CSR, Table 28; NC = not calculated

表 2.5-93 投与法別の DBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)		E_{max} (mmHg) Mean (%CV)		$AUEC_{last}$ (min*mmHg) (Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)								
		0-60 min	0-120 min	0-60 min	0-120 min		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
ARS-1 2.0 mg	12	12 (1-55)	22 (1-85)	8 (61.1)	8 (59.4)	189 (146.7)	17 (105.7)	31 (101.2)	28 (126.9)	32 (148.7)	42 (166.4)	46 (205.1)	38 (434.2)	20 (1191.6)	317 (202.4)
ARS-1 2.0 mg without [redacted]*	11	5 (0-55)	18 (0-85)	8 (64.9)	8 (63.1)	NC	NC								
Adrenaline IM 0.3 mg	12	3 (1-28)	15 (1-115)	4 (107.2)	5 (87.6)	-49 (-426.6)	4 (379.8)	-4 (-651.9)	-22 (-177.6)	-46 (-118.1)	-60 (-110.4)	-73 (-109.9)	-136 (-94.5)	-215 (-96.2)	308 (N/A)

Source: EPI JP02 CSR, Table 29; NC = not calculated

表 2.5-94　投与法別の PR に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)		E_{max} (bpm) Mean (%CV)		$AUEC_{last}$ (min*bpm) (Mean (%CV)	AUEC min*bpm Mean (%CV)								
		0-60 min	0-120 min	0-60 min	0-120 min		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
ARS-1 2.0 mg	12	16 (1-55)	16 (1-85)	20 (44.4)	20 (40.7)	1141 (70.6)	24 (134.4)	84 (88.1)	148 (79.6)	213 (70.0)	278 (64.3)	341 (62.3)	514 (62.4)	683 (63.7)	1241 (67.3)
ARS-1 2.0 mg without [redacted]*	11	13 (1-55)	13 (1-85)	19 (45.0)	19 (41.1)	NC	NC								
Adrenaline IM 0.3 mg	12	25 (5-55)	27 (5-115)	12 (64.8)	13 (61.3)	565 (89.2)	4 (489.3)	24 (191.0)	46 (153.4)	68 (128.8)	93 (117.4)	125 (107.8)	217 (109.7)	328 (99.3)	802 (52.4)

Source: EPI JP02 CSR, Table 30; NC = not calculated

2.5.6.3.2.4　PD の結果の要約

ARS-1 2.0 mg 投与ではアドレナリン 0.3 mg IM 投与と比較して、SBP、DBP 及び PR の顕著で持続的な上昇が認められた。

2.5.6.3.3　EPI JP03 試験：食物アレルギー患者を対象として ARS-1 の有効性及び安全性を評価する第 III 相試験

EPI JP03 試験の主要目的は、食物経口負荷試験（OFC）によって誘発された症状（アナフィラキシーガイドラインに基づく Grade 2 以上）を有する患者に ARS-1 を投与し、有効性を評価することであった。

2.5.6.3.3.1　有効性の結果

有効性は、「日本アレルギー学会アナフィラキシーガイドライン 2022」に従って症状のグレードを評価した。

2.5.6.3.3.1.1　時点ごとの各器官症状のグレード

ARS-1 投与 5 分後から各器官のアナフィラキシー症状の評価を開始した。Grade 2 の器官別症状の回復までの経時的推移を器官別に図 2.5-73 に示す。

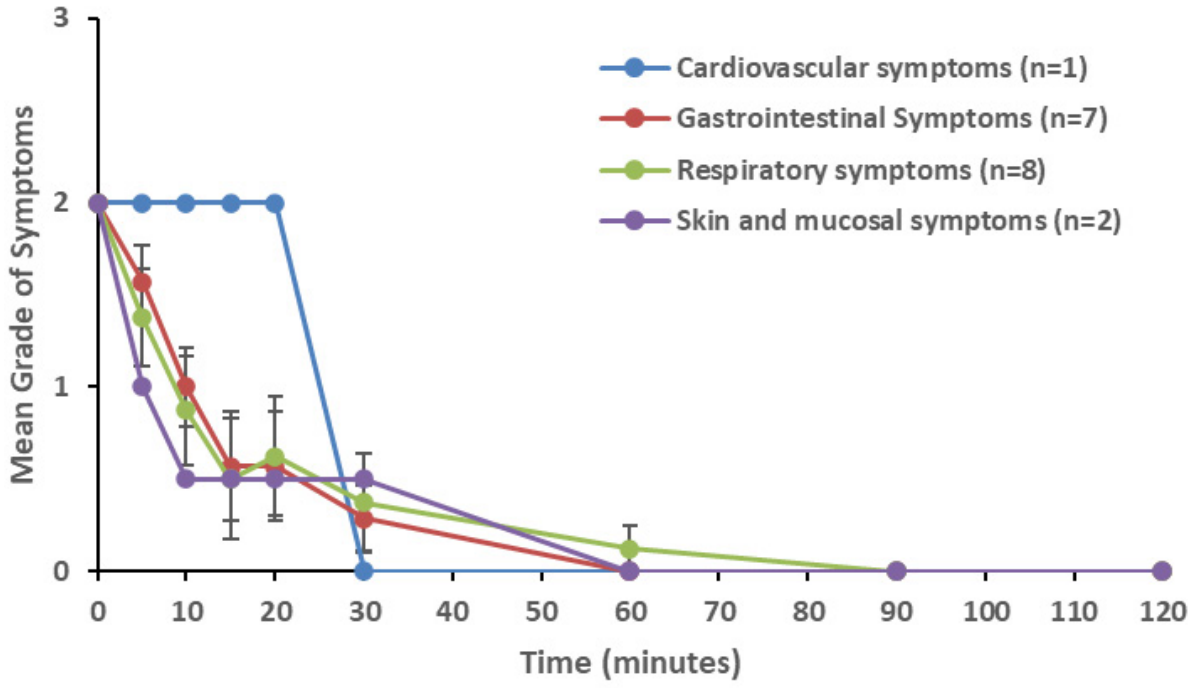


図 2.5-73　Grade 2 の器官別症状の回復までの経時的推移

Note: The grade for cardiovascular does not have Grade 1, therefore, the next grade from Grade 2 (pale face, mild hypotension, tachycardia) was no symptom (Grade 0).

Source: EPI JP03 CSR, Figure 11

2.5.6.3.3.1.2　各器官症状の総合グレード

各器官症状の総合 Grade の経時的推移を図 2.5-74 に示す。

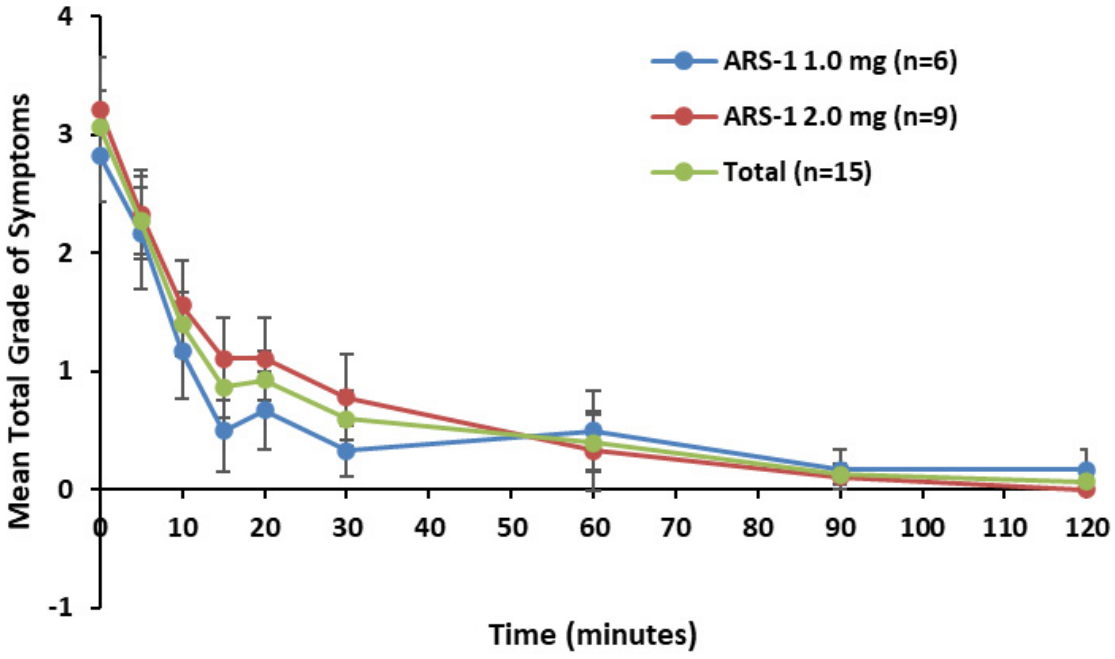


図 2.5-74　器官症状の総合 Grade の経時的推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 12

2.5.6.3.3.1.3　器官症状別の回復までの時間

全症状の回復（Grade 2 から Grade 0）までの時間を表 2.5-95 に、器官別の症状回復までの時間を表 2.5-96 に示す。

表 2.5-95　全症状の回復（Grade 2 から Grade 0）までの時間

Statistic by Timepoint	Time to Resolution to Grade 0 (minutes)		
	ARS-1 1.0 mg n = 6	ARS-1 2.0 mg n = 9	Total n = 15
n	6	12	18
Median	22.5	15.0	16.0
Minimum, Maximum	10.0, 60.0	1.0, 90.0	1.0, 90.0
95% Confidence interval	7.44, 45.23	13.35, 49.15	17.29, 41.94

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.5.1.1

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

Organ System	Statistic by Timepoint	Time to Resolution to Grade 0 (minutes)		
		ARS-1 1.0 mg n = 6	ARS-1 2.0 mg n = 9	Total n = 15
Cardiovascular	n	0	1	1
	Median	N/A [a]	32.0	32.0
	Minimum, Maximum	N/A	32.0, 32.0	32.0, 32.0
	95% Confidence interval	N/A	N/A	N/A
Gastrointestinal	n	3	4	7
	Median	28.0	15.0	15.0
	Minimum, Maximum	15.0, 60.0	10.0, 59.0	10.0, 60.0
	95% Confidence interval	-23.20, 91.86	-11.78, 61.28	8.84, 48.87
Respiratory	n	3	5	8
	Median	17.0	14.0	15.5
	Minimum, Maximum	10.0, 28.0	1.0, 90.0	1.0, 90.0
	95% Confidence interval	-4.21, 40.87	-11.80, 81.40	3.53, 53.72
Skin/mucosal	n	0	2	2
	Median	N/A	35.0	35.0
	Minimum, Maximum	N/A	10.0, 60.0	10.0, 60.0
	95% Confidence interval	N/A	-282.66, 352.66	-282.66, 352.66

a) N/A = Not Available（以下同様）

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.5.2.1

2.5.6.3.3.2　有効性の要約

15 例全例が ARS-1 の投与に反応し、臨床的に意味のある症状軽減が認められた。ARS-1 投与後 15 分以内にアドレナリンの追加投与を必要とした患者はいなかった（二相性反応のため、反応から約 2.75 時間後にアドレナリンの追加投与を必要とした被験者が 1 例認められた）。

2.5.6.3.3.3　PD の結果

2.5.6.3.3.3.1　ベースラインからの平均変化量の経時的推移

PD 評価項目の測定値及びベースラインからの変化量の平均値の経時的変化を図 2.5-75（SBP）、図 2.5-76（DBP）及び図 2.5-77（PR）に示す。

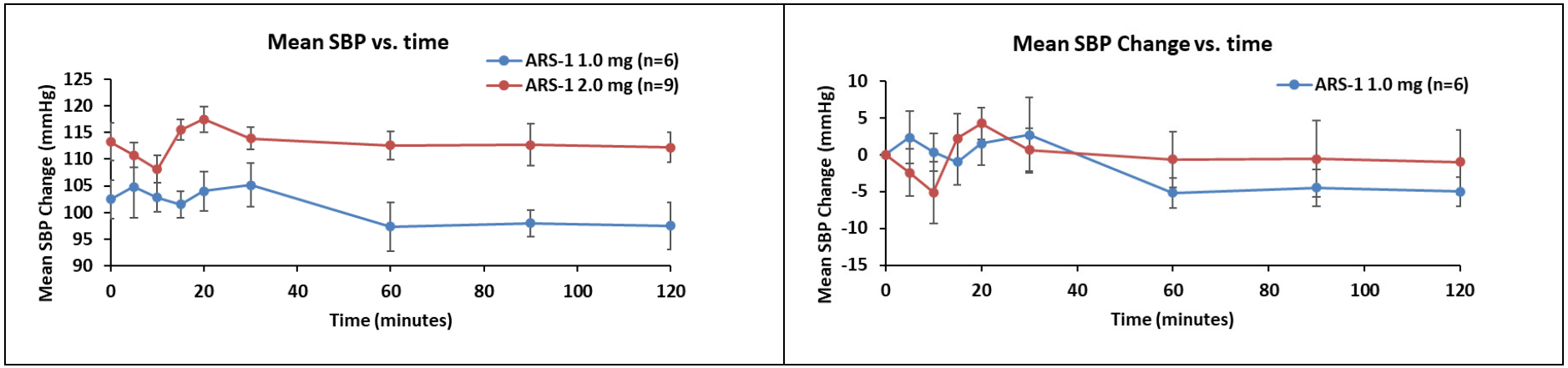


図 2.5-75 投与群別の SBP の平均値及び変化量の経時的変化

Source: EPI JP03 CSR, Figure 13

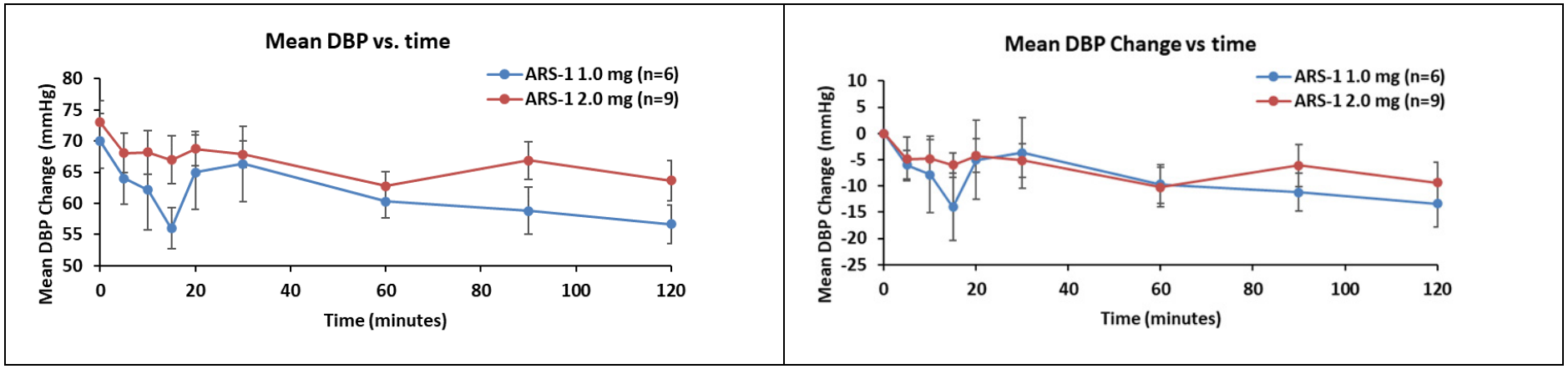


図 2.5-76 投与群別の DBP の平均値及び変化量の経時的変化

Source: EPI JP03 CSR, Figure 14

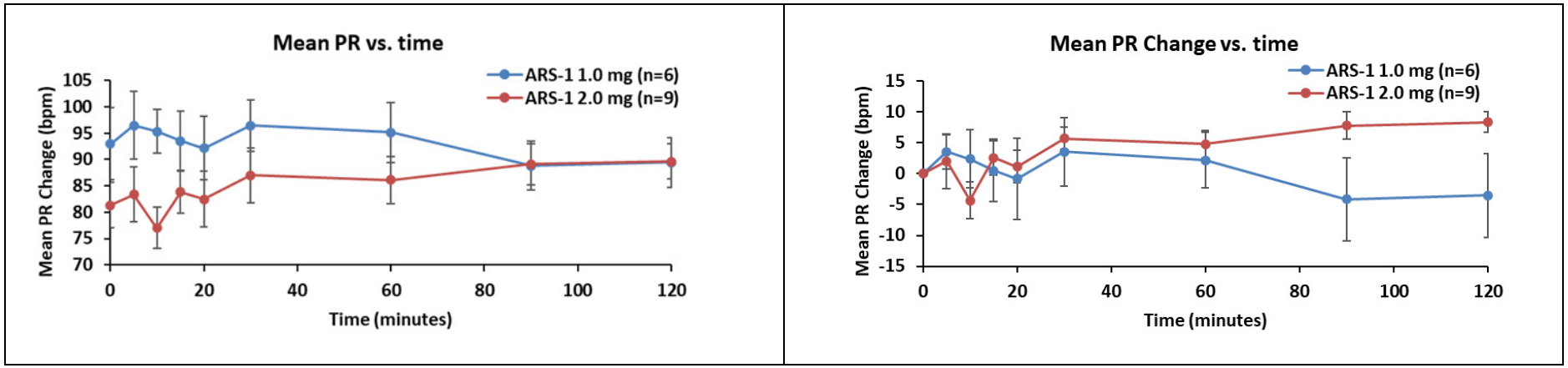


図 2.5-77 投与群別の PR の平均値及び変化量の経時的変化

Source: EPI JP03 CSR, Figure 15

2.5.6.3.3.4　PD の結果の要約

ベースラインの SBP の平均値は ARS-1 1.0 mg 群に比べて ARS-1 2.0 mg 群で高かったが、ベースラインの PR の平均値は ARS-1 2.0 mg 群に比べて ARS-1 1.0 mg 群で高かった。両用量群で、β_2 媒介性血管拡張による DBP の初期の低下が認められた。予想されたとおり、DBP の初期低下により SBP の初期上昇が調節された。

2.5.6.4　複数の試験成績を併せて解析した追加解析

2.5.6.4.1　母集団薬物動態モデリング

以下の評価を目的として PPK 及び PPK/PD の解析を実施した。方法及びモデル開発の説明を 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

目的 1：成人における ARS-1 の PK モデリング

- 成人に対して ARS-1 IN 投与又は注射針／シリンジ、エピペンを含む注射剤の IM 投与を行ったときのアドレナリンの吸収及び PK の特徴を明らかにするため PPK モデルを開発すること。
- ARS-1 投与時のアドレナリンの PK パラメータの個体間変動を説明する共変量を特定すること。

目的 2：SBP 及び PR に対する PK/PD モデリング

- ARS-1、注射針／シリンジによる IM 投与、エピペン使用時のアドレナリンの PK と SBP 及び PR に対する PD の関連性を明らかにする PPK/PD モデルを開発すること。
- この関連性を構築するために、AUC、C_{max}、AUC/C_{max}、t_{max} を含む様々な PK 測定基準を検討する可能性がある。間接反応若しくは間接リンクモデル、又はヒステリシスの解析によって観測された効果とアドレナリン濃度の間の時間シフトを探索する可能性がある。

目的 3：小児での投与量を決定するための ARS-1 の PK（及び PD）シミュレーション

- 内部データ（及び利用可能な場合は外部データ）を用いた ARS-1 成分の PK モデルを活用し、小児被験者を対象とする試験における ARS-1 の用量及び最適な PK 検体採取時間をシミュレートすることができる。
- 4～11 歳の小児集団を対象に含めるため、シミュレーションには 4 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳以下の年齢群を含める。
- 小児を対象とした EPI 10 試験における ARS-1 の PK をシミュレートする。
- 成人で確認されている PK/PD の関連性を用いて、小児の SBP 及び PR に対する ARS-1 の作用をシミュレートする。

目的 4：ブリッジング解析

- 探索的 PPK に基づく事後解析により、評価対象の様々なアドレナリン投与法（製剤／投与経路）を用いたときの PK の民族差を検討する。

2.5.6.4.1.1　成人における ARS-1 の PK モデリングーベースモデル

鼻炎被験者を対象に、IM、SC、エピペン、並びに IN 投与の吸収コンパートメントを用いた 2 コンパートメントモデルを開発した。吸収速度定数及びアドレナリン IM／エピペン注射剤に対するバイオアベイラビリティを比較した結果、ARS-1 の IN 投与及び鼻炎患者における IN 投与は、IM、エピペン、SC 投与に比べて吸収が速いことが示唆された。

2.5.6.4.1.2　成人における ARS-1 の PK モデリングー共変量解析

本解析結果は、グラフ解析及び関連する p 値に基づき、ボディマス指数（BMI）又は年齢と比較して体重がより重要な共変量であることを示唆した。データから目的変数における最大の低下がクリアランスに対する体重で生じていることが示唆されており、体重は変動の大部分を説明する共変量であり、グラフの解析結果と一致している。

2.5.6.4.1.3　SBP に対する PK／PD モデリング

本解析結果は、アドレナリン濃度と SBP の関連性について潜在的な時計回りのヒステリシスグラフを示唆した。ラットにモルヒネを胃内投与したとき、モルヒネ濃度と持続時間の短い疼痛との間の時計回りのヒステリシスグラフが生じる可能性を述べた公表文献と類似している。このヒステリシスは、急速 IV 投与などのより速い薬剤投与法により減少する。

2.5.6.4.1.4　PR に対する PK／PD モデリング

本解析結果は、アドレナリン濃度と PR の関連性について潜在的な時計回りのヒステリシスグラフを示唆したが、その程度は SBP に観察されたものよりもはるかに低い。

2.5.6.4.1.5　小児での投与量を決定するための ARS-1 の PK（及び PD）のシミュレーション

小児を対象としたシミュレーション結果から、小児での AUC 及び C_{max} は成人での AUC 及び C_{max} と重なっているが、4～6 歳に対する 1.0 mg 投与時の C_{max} 及び AUC、並びに 6～12 歳に対する 1.0 mg 投与時の AUC では重複が小さいことが示唆された。小児における SBP 及び PR の変化は、4～6 歳に対する 1.0 mg 投与時を含めて成人の値と重複していた（図 2.5-78）。

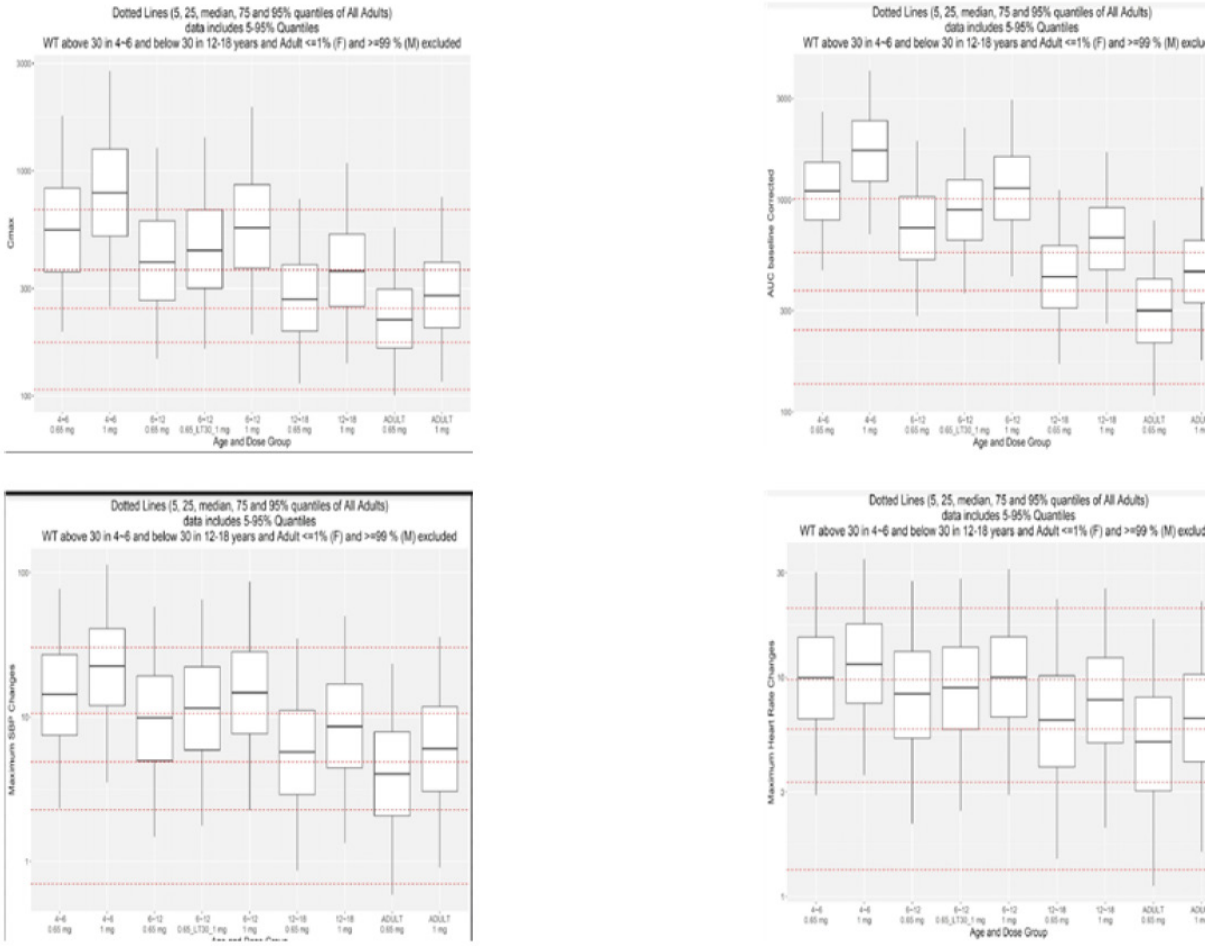


図 2.5-78　小児集団における C_{max}、AUC、SBP、PR のシミュレーション

Source: Modeling and Simulation Report, Figure 22

2.5.6.4.1.6　民族に関するブリッジング解析

米国人集団に対する日本人集団での相対的バイオアベイラビリティは、IM 投与、エピペン、ARS-1 でそれぞれ 2.3、2.17、1.0 であった。IM 及びエピペンの吸収は日本人集団と米国人集団で異なるが、ARS-1 の吸収は日本人集団と米国人集団で同じであることが示唆された。また、米国人（日本人を含まない）のデータを用いてバイオアベイラビリティに対する共変量を検討した結果、体重が重要な共変量であることが示された。

バイオアベイラビリティの調整後、BMI ではなく体重によって分布容積／中心コンパートメントの分布容積及びクリアランスに関するモデル目的変数の追加の差を説明することができる。また、クリアランス及び差の容積に対する体重の倍率はそれぞれ 0.62 及び 1.2 であり、クリアランス及び分布容積の調整に用いる典型的な相対成長率である 0.75 及び 1 とほぼ同じであることも重要である。したがって、相対的バイオアベイラビリティを考慮すると日本人集団と米国人集団の間で認められる変動の大部分を説明することができる。

また、文献データから体重が軽い人は筋肉が小さく、痩せていることを示唆するため、筋肉における相対的な分布容積が IM 注射／エピペンによる薬物の吸収に影響を及ぼすと仮定することができる（Al-Gindan-2014、Hill-2016、Hasunuma-2016）。仮定が正しければ、筋肉量に対する分布容積は低体重者の方が大きく、吸収量が大きくなる可能性がある。この要因は体重の軽い日本人被験者への IM／エピペン投与後に曝露量が 2 倍増加したというデータの重要な寄与因子である可能性が高い（体重の軽い日本人被験者では筋肉量が少なく、全筋肉量に対する分布容積が大きくなる）。

2.5.6.4.2　生理学的吸収モデル（PBAM）を用いた解析

生理学的吸収モデル（PBAM）解析の詳細は 2.7.2.2.4 項に示す。

2.5.6.4.2.1　成人を対象としたシミュレーション

全てのモデル開発及び検証シミュレーションは、臨床試験のデザインに従って EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験及び EPI 16 試験の被験者と可能な限り合致させた仮想被験者を用いた。PK の変動を評価するために 1500 例の被験者集団を用いて検証シミュレーションを実施し、C_{max}、t_{max}、AUC を推定して実測値と比較した。

シミュレーションした試験デザインは、ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg を単回 IN 投与した試験の各試験総括報告書に示す。PK 解析用の血液検体は、8 時間にわたり採取した。内因性アドレナリンを考慮して ARS-1 投与の 2 時間前からアドレナリン注入を開始し、アドレナリンのベースライン濃度が（IV 投与モデルと一致して）定常状態にあることを保証した。

EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験及び EPI 16 試験の各試験について、ARS-1 の単回 IN 投与後の血漿中アドレナリン濃度のシミュレーション値と実測値の比較を図 2.5-79、図 2.5-80、図 2.5-81 及び図 2.5-82 に示す。個々の試験の平均濃度及び仮想集団（n=1500）を対象に PBAM モデルを用いた予測も示す。

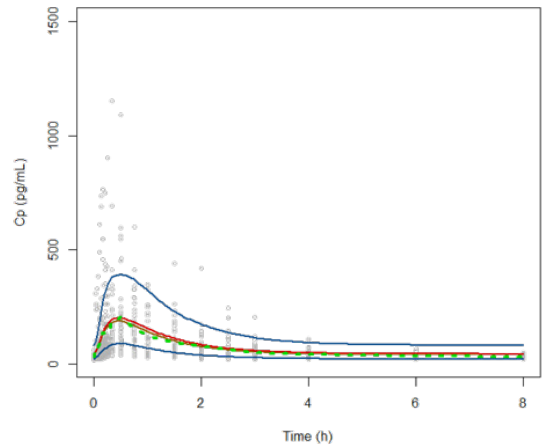
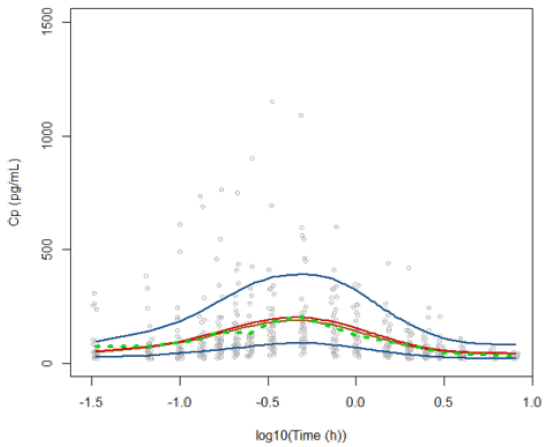
Normal Scale	Log-X
	

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

Comparison of Adrenaline plasma profiles in healthy adults from study EPI 03 with the PBAM model predictions (grey dots are observations and the dashed green line is the mean profile from the observation; solid yellow, red and blue lines are the predicted median, mean and 95% prediction interval (PI) using the PBAM model). Left panel: normal scale. Right panel: log-X

Source: PBAM Report, Figure 2

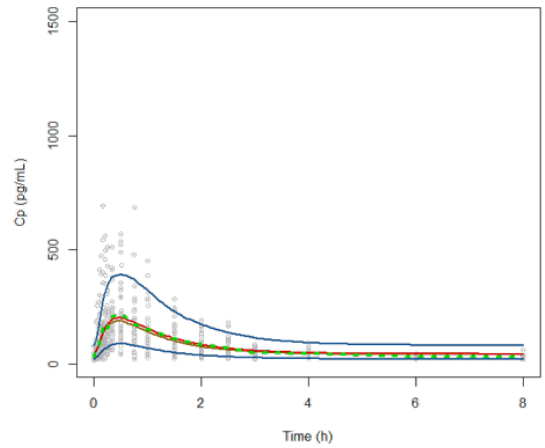
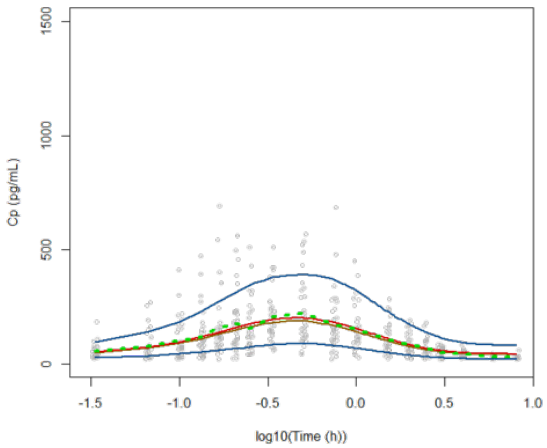
Normal Scale	Log-X
	

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

Comparison of Adrenaline plasma profiles in healthy adults from study EPI 04 with the PBAM model predictions (grey dots are observations and the dashed green line is the mean profile from the observation; solid yellow, red and blue lines are the predicted median, mean and 95% PI using the PBAM model). Left panel: normal scale. Right panel: log-X

Source: PBAM Report, Figure 3

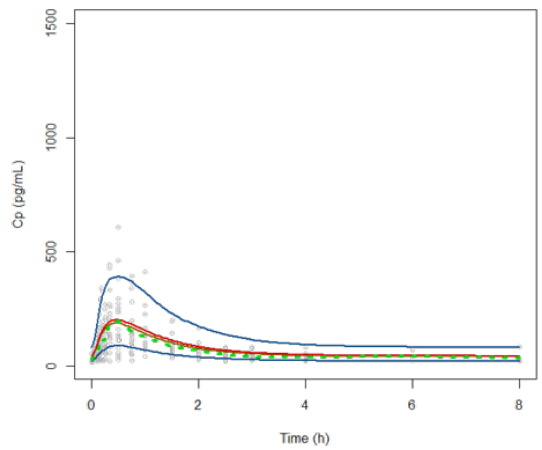
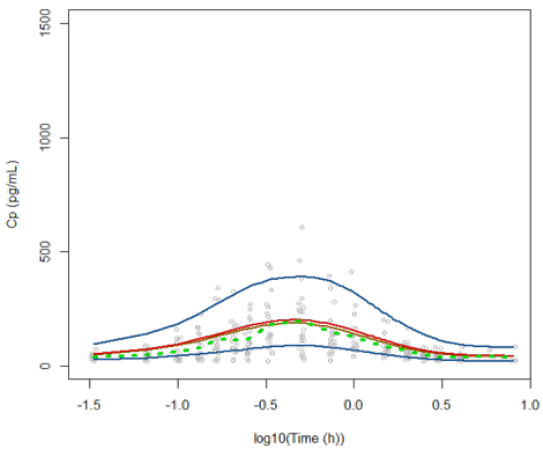
Normal Scale	Log-X
	

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

Comparison of Adrenaline plasma profiles in healthy adults from study EPI 07 with the PBAM model predictions (grey dots are observations and the dashed green line is the mean profile from the observation; solid yellow, red and blue lines are the predicted median, mean and 95% PI using the PBAM model). Left panel: normal scale. Right panel: log-X

Source: PBAM Report, Figure 4

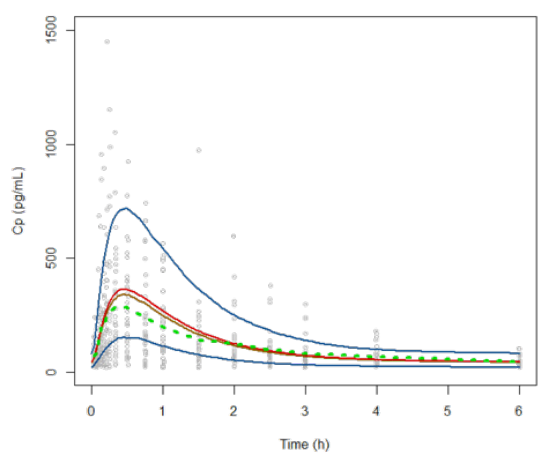
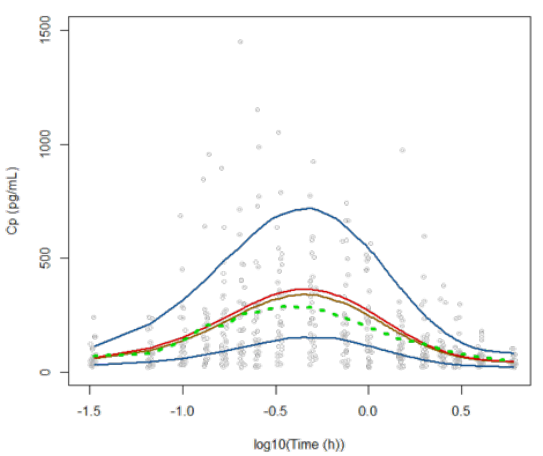
Normal Scale	Log-X
	

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

Comparison of Adrenaline plasma profiles in healthy adults from study EPI 16 with the PBAM model predictions (grey dots are observations and the dashed green line is the mean profile from the observation; solid yellow, red and blue lines are the predicted median, mean and 95% PI using the PBAM model). Left panel: normal scale. Right panel: log-X

Source: PBAM Report, Figure 5

このモデルにより 4 試験を統合した PK の挙動及び変動が適切に予測された。さらに、log-X スケールを用いた上図の右図に示すように、モデルは吸収挙動を十分に予測している。血漿中 AUC_{last} 及び C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値の推定値及び実測値、並びに AUC_{last} 及び C_{max} の実測値に対する推定値の比を表 2.5-97 に示す。

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

	Median t_{max} (min)	Mean C_{max} (pg/mL)	ratio	Mean AUC_{last} (pg.min/mL)	ratio
PBAM_1 mg	26	201	-	34542	-
EPI 03_1 mg*	30	203	0.99	29817	1.16
EPI 04_1 mg*	30	222	0.91	31920	1.08
EPI 07_1 mg*	30	197	1.02	28367	1.22
PBAM_2 mg	28	363	-	43642	-
EPI 15/16_2 mg**	20	485	1.27	39921	1.09

*Mean C_{max} and AUC_{last} calculate from the mean observed plasma profile

**Integrated analysis of EPI 15 and EPI 16 results

Source: PBAM Report, Table 5

シミュレートした経時的推移は臨床データと同様であり、AUC_{last} 及び C_{max} の推定値は EPI 03 試験、EPI 04 試験及び EPI 07 試験の 3 試験全てで実測値の 1.5 倍以内であった。上記の内容を全て考慮すると、このモデルは健康成人に ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの平均血漿中濃度及び母集団血漿中濃度を予測する上で適切であると考えられた。

2.5.6.4.2.2　小児を対象としたシミュレーション

ARS-1 の母集団 PBAM モデルのパラメータを小児に合わせて調節し、小児集団への情報のブリッジングを行った。健康被験者の成人 PPK データに基づきモデル化を行った後、アドレナリンの PK を 4 歳から 17 歳までの小児に拡大するため、様々な要因を組み入れた。

モデル開発及び検証の全てのシミュレーションは、臨床試験デザインに従い、EPI 10 試験の被験者にできるだけ合致させた仮想被験者を用いて実施した。PK の変動を評価するために 1500 例の仮想被験者集団を用いて検証シミュレーションを実施し、シミュレートした C_{max}、t_{max}、AUC を算出して実測値の平均値と比較した。

シミュレートした試験デザインは、体重 15～30 kg の被験者に 0.65 mg/100 µL の ARS-1 を単回 IN 投与し、体重 30 kg を超える被験者に 1.0 mg 又は 2.0 mg の ARS-1 を単回 IN 投与した臨床試験に基づいた。PK 解析用の血液検体を 2 時間にわたって採取した。内因性アドレナリンを考慮して、ARS-1 投与の 2 時間前からモデル上でアドレナリン注入を開始し、アドレナリンのベースライン濃度が（IV 投与モデルと一致して）定常状態にあることを保証した。

EPI 10 試験における ARS-1 の単回 IN 投与後のアドレナリン血漿中濃度のシミュレーション値と実測値の比較を図 2.5-83 に示す。EPI 10 試験の患者の実測濃度平均値と仮想集団（n = 1500）における PBAM モデルを用いた推定値を図 2.5-83 に示す。

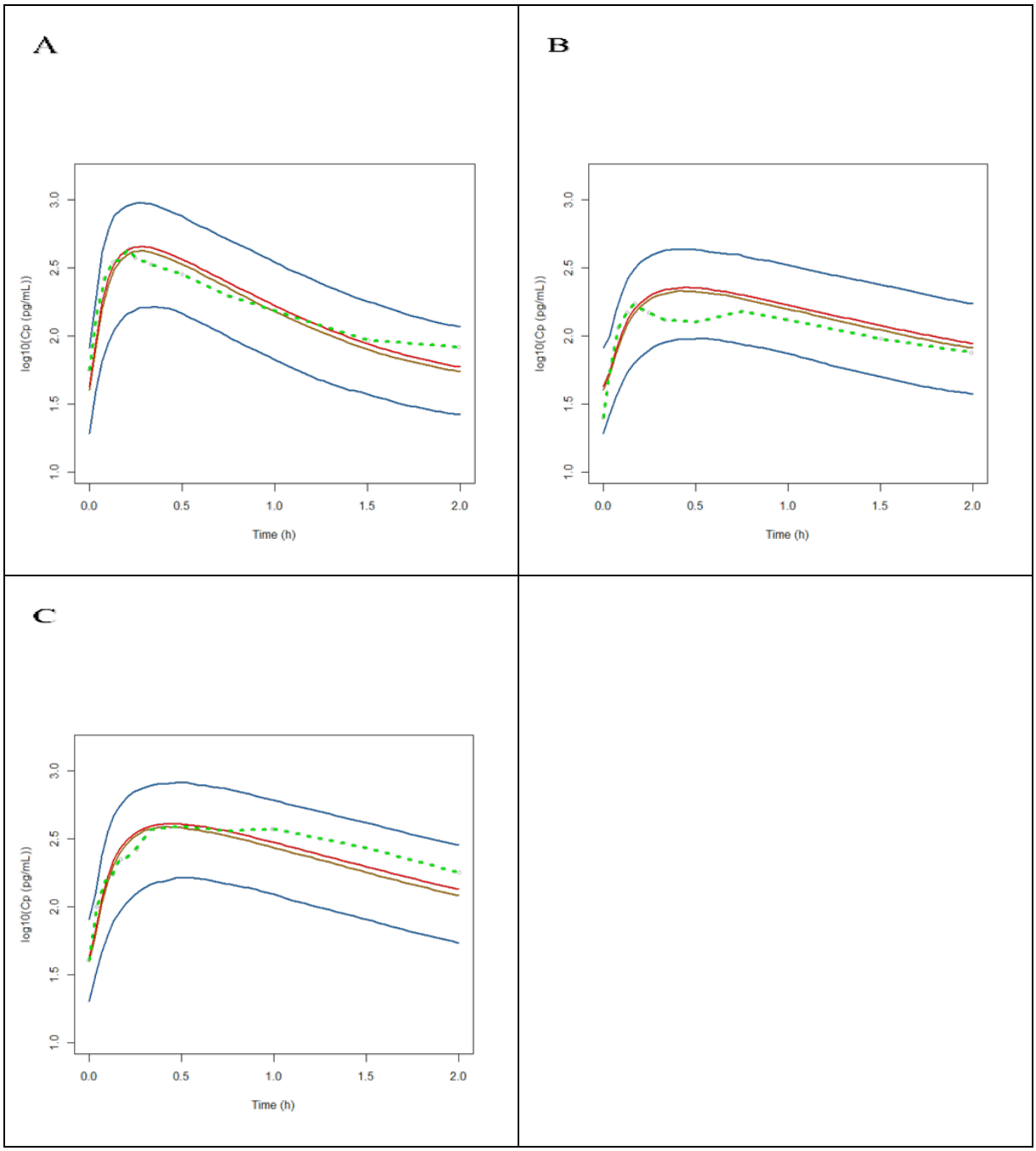


図 2.5-83　EPI 10 試験の小児患者における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較

Comparison of Adrenaline plasma profiles in pediatrics from study EPI 10 with the PBAM model predictions (the dashed green line is the mean profile from the observation; solid yellow, red and blue lines are the predicted median, mean and 95% PI using the PBAM model). A) 0.65 mg ARS-1 15-30 kg, B) 1.0 mg ARS-1 >30 kg, C) 2 mg ARS-1 >30 kg
Source: PBAM Report, Figure 6

このモデルは、小児被験者における平均 PK 挙動を適切に予測した。血漿中 AUC_{last} 及び C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値の推定値及び実測値、並びに AUC_{last} 及び C_{max} の実測値に対する推定値の比率を表 2.5-98 に示す。

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

	Median t_{max} (min)	Mean C_{max} (pg/mL)	ratio	Mean AUC_{last} (pg.min/mL)	ratio
PBAM_0.65_15_30 kg	16	453	-	24007	-
EPI_10_0.65_15_30 kg *	12.5	534	0.85	21900	1.10
PBAM_1_>30 kg	26	226	-	18443	-
EPI_10_1_>30 kg*	20	253	0.89	14000	1.32
PBAM_2_>30 kg	26	408	-	31809	-
EPI_10_2_>30 kg*	25	540	0.76	35500	0.90

*Mean C_{max} and AUC_{last} calculate from non-compartment analysis of individual plasma profiles

AUC_{last} の推定値と実測値、並びに C_{max} の推定値と実測値の適合度のグラフを、成人（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 16 試験）及び小児（EPI 10 試験）について図 2.5-84 に示す。AUC_{last} の推定値 7 個中 6 個が 1.25 倍の判定基準の範囲内であり、AUC_{last} の 1 個の値（ARS-1 1.0 mg を投与した体重 30 kg 超の小児に相当）のみが 1.5 倍の判定基準の範囲内であった。C_{max} の推定値 7 個中 5 個が 1.25 倍の判定基準の範囲内であり、C_{max} の 2 個の値（ARS-1 2.0 mg を投与した成人及び体重 30 kg 超の小児に相当）のみが 1.5 倍の判定基準の範囲内であった。いずれにせよ、全ての値は 1.5 倍の範囲内にあったことから、成人及び小児の両者における ARS-1 PBAM モデルの記述的及び推定的性能が実証された。

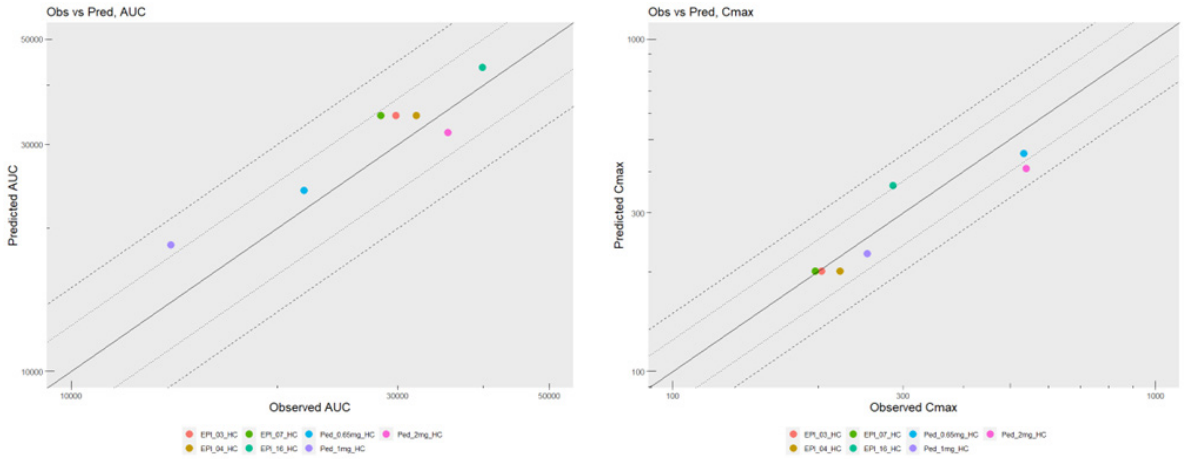


図 2.5-84　成人及び小児被験者における AUC 及び C_{max} の推定値と実測値の比較

Predicted vs Observed AUC (left panel) and C_{max} (right panel) from all adult and pediatric subjects. The dotted lines represent 1.25-fold, and the dashed lines represent the 1.5-fold.

Source: PBAM Report, Figure 7

上記の内容を全て考慮すると、このモデルは成人及び小児被験者に ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの血漿中濃度を予測する上で適切であると考えられた。

体重 15～30 kg の小児については、EPI 10 試験の平均実測値を得るためにモデルの改良が必要であった。具体的には、より速やかな吸収及び粘膜繊毛クリアランスの両方を予測するために上

皮細胞から血液への吸収率（KA）及び粘液毛様体クリアランス（T2 gi）を最適化した。最終的な PBAM モデルは、PK に関する推定を可能にする変動も用いて、年齢に対する推奨用法での PK をシミュレートするために使用した。体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児では ARS-1 1.0 mg を IN 投与する。体重 30 kg 以上の小児では ARS-1 2.0 mg を IN 投与する。小児臨床試験で選択した用量の安全性及び有効性を保証するため、シミュレートした血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を ARS-1 2.0 mg を投与した成人の健康被験者と比較した。

$AUC_{0\text{-}120}$ 及び C_{max} のシミュレーション結果を図 2.5-85 及び図 2.5-86 に示す。また、参考として健康成人における ARS-1 2.0 mg 投与の結果を示す。

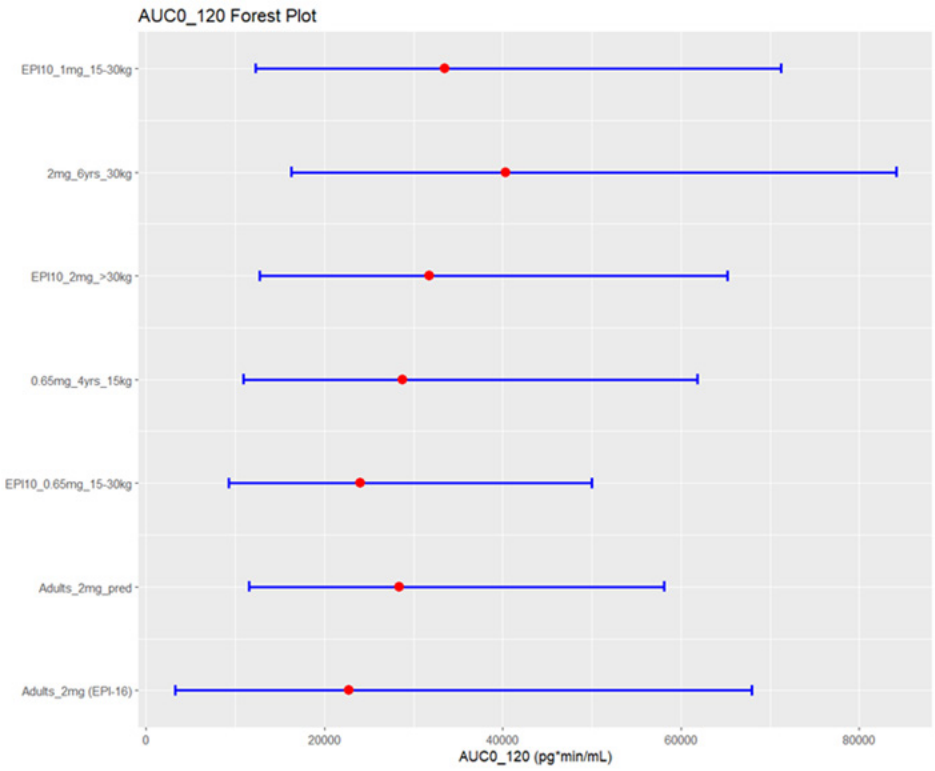


図 2.5-85　$AUC_{0\text{-}120}$ 推定値の比較

Comparison of predicted $AUC_{0\text{-}120\ min}$ in adults with 2 mg dose and various other pediatric clinical scenarios as mentioned above using the PBAM model. The red dots and bars represent the mean and the 95% CI, respectively.

Source: PBAM Report, Figure 8

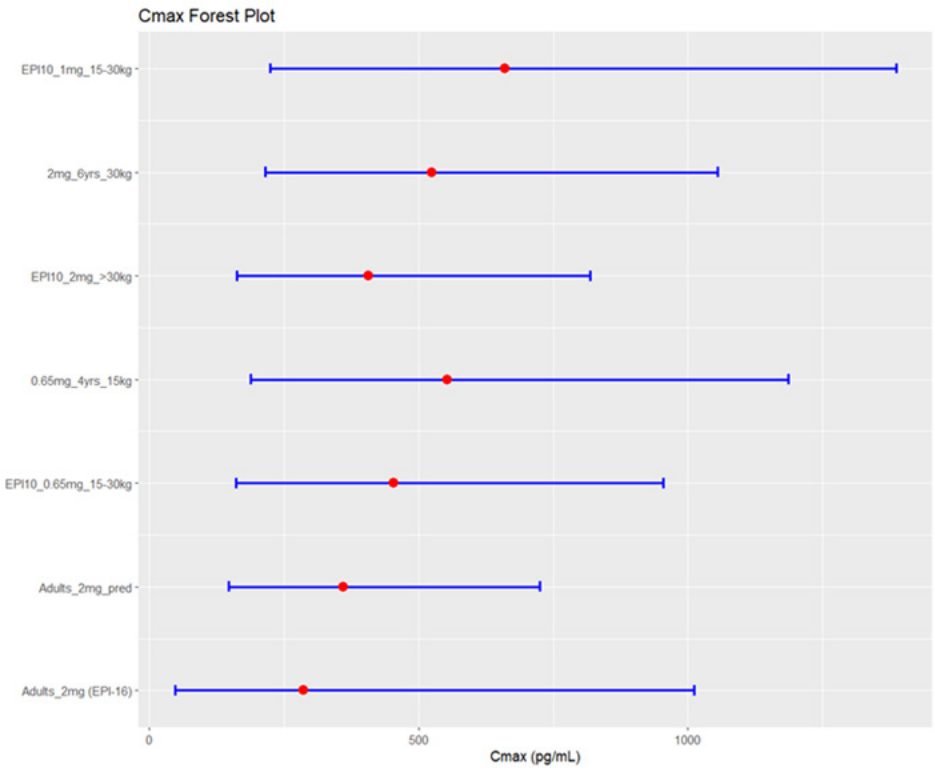


図 2.5-86　C_{max} 推定値の比較

Comparison of predicted C_{max} in adults with 2 mg dose and various other pediatric clinical scenarios as mentioned above using the PBAM model. The red dots and bars represent the mean and the 95% CI, respectively.
Source: PBAM Report, Figure 9

95% CI を含む推定曝露量は、体重 30 kg 超の小児に ARS-1 2.0 mg、体重 15～30 kg の成人に ARS-1 1.0 mg の用量で投与したときに予想される値の範囲内である。ARS-1 2.0 mg を IN 投与したときの小児（> 30 kg）における血漿曝露量は成人と同程度であり、体重 30 kg の 6 歳の小児における 97.5 パーセンタイルがわずかに高くなった。同様に、ARS-1 1.0 mg を IN 投与したときの小児（15～30 kg）における血漿中曝露量は成人と同程度であり、97.5 パーセンタイルがわずかに高くなった。しかし、これらの小児シナリオ（2 mg_6 歳_30 kg；EPI 10 試験_1 mg_15-30 kg）における推定曝露値は、異なる製剤で投与したアドレナリンについて文献で報告されている曝露量実測値の範囲内であった（Moss-2021）。このことから、いずれの場合においても推定曝露量は適切であり、予測されるどの群においても安全性上の懸念はないと考えられる。

2.5.6.4.2.3　結論

結論として、この解析から小児における推定曝露量が成人における推定曝露量と一致することが示され、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する 1.0 mg の投与、体重 30 kg 以上の小児、並びに一般的な青年及び成人集団に対する 2.0 mg の投与が支持された。また、この解析結果は、4～17 歳の小児患者を対象とした EPI 10 試験で、体重 15～30 kg 未満の小児に 1.0 mg、体重 30 kg 以上の集団に 2.0 mg を投与した PK データの実測値とも一致している。EPI 10 試験のデータと

モデルとの間の一貫性により、本モデルが小児における実際の結果を代表していることがさらに裏付けられた。

2.5.6.5　特別な試験

ARS-1 については、in vitro/in vivo の相関、血漿蛋白結合、内因性及び外因性因子、並びに特定の特別な集団を対象とした試験は実施しなかった。

アドレナリンは全ての高等動物種でみられる内因性化合物であり、ヒトでの ARS-1 によるアドレナリンの曝露量は、運動及び恐怖から生じる正常な生理的範囲内にある。アドレナリンは副腎から分泌され、安静状態の成人における内因性血漿中アドレナリン濃度は通常 30 pg/mL 未満であるが、運動時には顕著に上昇して 653 pg/mL と高くなり、ストレス下では 10,000 pg/mL を超えることがある（Stratton-1982、Wortsman-2002）。

オートインジェクターによる IM 投与など、アナフィラキシー治療に伴って生じるアドレナリンの曝露量は、その大部分が内因性レベルによって自然に生じる範囲内に収まる（アドレナリン 0.3 mg IM 投与又はエピペン 0.3 mg 投与時の C_{max} の平均値は約 250～600 pg/mL）。ARS-1 2.0 mg の IN 投与後に予想される C_{max} の平均値は、300～500 pg/mL であり、内因性曝露量の範囲内である。

特別な被験者集団を対象とした試験を含め、追加の臨床試験の実施を不要と判断した理由は以下のとおりである。

- アドレナリンは内因性物質である。ARS-1 による曝露量は、運動及び恐怖により生じる最大曝露量を下回っており、ヒトの正常な生理範囲内である。
- ARS-1 は、重度のアレルギー反応の緊急治療のために急性期に使用する。
- 既に広範な公知のデータが存在する。
- 新たな臨床試験を実施しても、アドレナリンの薬理学的プロファイルに関する科学的知見が深まる可能性は低い。

2.5.7　有効性の概括評価

倫理的及び実施上の制約のため、重度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の有効性を評価する比較対照臨床試験を実施することには限界があり、EPI JP03 試験より前にはアナフィラキシー治療に対するアドレナリンの使用を評価した外来患者を対象とした前向き、無作為化、比較対照試験はないことが文献レビューで確認されている（Sheikh-2008、Rubin-2014）。こうした試験が実施されなかった理由はいくつかの要因が存在する。第一に、アレルギーがアナフィラキシーにまで進むのか、またいつ進展するのかを予測することは往々にして不可能で、アレルギー反応の臨床経過は予測不可能になりがちである。アナフィラキシーに関与する器官系は、同一患者であってもアレルギー反応ごとに異なる（Fisher-1995、Simons-2010a）。臨床経過がこのように予測不能であることから、患者には生命を脅かし、死に至りかねない状態に陥るリスクがある（Fisher-1987、Dinakar-2012、Lieberman-2015、Brown-2020、Pumphrey-2000）。第二に、重度アレルギー反応の多様性（アレルゲンの種類、行われた治療など）から、統計学的に十分な検出力を得るには大規模な試験対象集団が必要であり（Fisher-1987、Hu-2004）、アナフィラキシーの頻度が相対的に低いことを考えると、これは実施上の大きな障壁となる。第三に、アドレナリンは 100 年以上にわたり様々な投与経路でアナフィラキシー治療薬として受け入れられており、このような試験を実施することに対するリスク・ベネフィットのバランスが十分であるかは疑わしい（Hu-2004、Fisher-1987）。以上を踏まえると、このような試験を実施することは倫理的にも方法論的にも困難であるといえる（Sheikh-2008、Simons-2001）。FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）が承認したエピペンは完全に文献に基づいて審査されており、PK 及び PD データを含む臨床試験がなかったことは注目に値し、その後に続くアドレナリンオートインジェクター製剤でもアナフィラキシー又は重度アレルギーの患者を対象とした試験を実施することなく米国及び EU における承認申請が行われている。

こうしたことから、申請者は、アナフィラキシーを含む（I 型）アレルギー反応の緊急治療に対する ARS-1 の有効性を示すために、1）EPI JP03 試験の結果、2）I 型アレルギー反応の第一選択治療として使用したアドレナリンの歴史及び背景、3）有効性の代理指標としての PD データの利用、という 3 方面からのアプローチを用いた。

2.5.7.1　有効性の歴史及び背景

アドレナリンの使用には 100 年以上の歴史があり、重度アレルギー反応の治療には 60 年以上前から使用されている。アナフィラキシー、喘息などの重度アレルギー及びショックの治療では広範な臨床経験がある。アナフィラキシーの治療におけるアドレナリンの使用は、複数の動物試験での薬理学的実験及び生理学的実験、並びに臨床経験からの報告によって支持されている。アドレナリンの使用は、アナフィラキシーの標準的な第一選択治療として採用されている（Lieberman-2015、Simons-2011）。

アナフィラキシーのリスクがある被験者を対象とした有効性の比較対照試験はないが、アドレナリンはアナフィラキシーに至る可能性のある重度アレルギー反応の第一選択薬であり、世界中で承認されている。前向き比較対照試験は行われていないが、アドレナリンの有効性に疑いの余地はなく、アナフィラキシーの管理における唯一の第一選択薬とみなされている（Campbell-2014、Kemp-2008、Lieberman-2015、Brown-2020）。アナフィラキシーに対する他の全ての治療

（被疑アレルゲンの除去、ジフェンヒドラミンやクロルフェニラミンなどのヒスタミン H_1 受容体拮抗薬、シメチジンやラニチジンなどのヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、アルブテロールなどの吸入 β 刺激薬）は支持的又は第二選択と考えられる補助療法である。さらに、反応緩和のためのワクチンや他の予防薬に関する前向き試験はあるが、それらの試験は予防が適応であり、適切な対照が置かれた比較対照試験ではない、あるいは比較対照試験であっても倫理的懸念を理由にアナフィラキシーのリスクがある集団を組入れから除外した試験のいずれかである。

2.5.7.2　食物アレルギーを有する患者を対象とした EPI JP03 試験

EPI JP03 試験では、6 例に ARS-1 1.0 mg、9 例に ARS-1 2.0 mg が投与され、15 例全例（100%）が ARS-1 の投与に反応し、臨床的に意味のある症状の軽減が認められた。さらに、ARS-1 投与 2 時間 45 分後に二相性反応が認められた 1 例を除き、アドレナリンの追加投与を必要とした患者はいなかった。当該被験者には、アドレナリン IM を追加で投与した。ARS-1 投与後の速やかな症状改善は、現在承認されているアドレナリン注射療法で観察及び期待されている臨床反応と一致しており、大部分の患者は投与から 5 分以内に顕著な症状緩和を示した。

2.5.7.3　有効性の代理指標としての薬理学的データの利用

アナフィラキシーリスクがある患者を対象とした重度全身性アレルギー反応の治療に関する前向き、無作為化、比較対照試験の実施に伴う倫理的な問題及びそのような試験がこれまで実施されていないという事実を考慮し、ARS 社はアドレナリンの PK 及び PD を複数の投与経路及びデバイスで評価するというこれまでに実施された最も洗練された臨床試験をいくつか実施することで、アナフィラキシーリスクがある患者の治療に ARS-1 が有効であるという主張を裏付けることにした。

アドレナリンの作用機序は十分に解明されている（2.5.4.3 項）ことから、投与後に予想される特異的な PD 反応の基本原理は明らかである。アナフィラキシー治療で最も重要な生理学的反応は血管収縮の亢進、血圧の上昇、気道粘膜の浮腫軽減、心筋収縮力の増強、PR の増加、気管支平滑筋の弛緩、気管支拡張の亢進、血漿滲出の抑制、マスト細胞メディエーターの放出低減である（表 2.5-8）。

本臨床開発計画の目的上、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体刺激作用を容易に測定できる指標として PR 及び血圧を使用していることから、これらを有効性の PD 代理指標とする。しかし、PR 及び血圧への作用はどちらも β_2 アドレナリン受容体よりも感受性の低い α_1 及び β_1 アドレナリン受容体に仲介されることに留意する必要がある。気管支平滑筋の弛緩及び気管支拡張の亢進、冠血管の拡張、血漿滲出の抑制、マスト細胞メディエーターの放出低減などの作用は β_2 受容体によって仲介される。特に重度アレルギー反応が発現している被験者では β2 受容体によるそれらの反応を直接測定することはできないが、その効果が存在する可能性を推察することはできる。受容体サブタイプ同士で感度が異なることから、α_1 受容体及び β_1 受容体の作用が認められた場合には、常に β_2 受容体を介した PD 反応があると推測することができる。

また、α_1 受容体及び β_2 受容体の作用は、α_1 受容体の作用は血管収縮であるのに対し、β_2 受容体の作用は血管拡張というように打ち消しあうことがある点に注意することも重要である。低用量では、β_2 受容体活性化で末梢血管抵抗が下がるが、アドレナリン濃度が上昇して α_1 受容体を

刺激するまでになると血管収縮が顕著になり、β_2受容体の仲介する血管拡張を反転させて最終的にはSBPが上昇する。したがって、血漿中アドレナリン濃度が比較的高く、α_1受容体の仲介する血管収縮によってSBP上昇が起こったならば、アドレナリン濃度はβ_2受容体作用が活性化されるレベルに達したと推定できる。

つまり、アドレナリンの有効性はARS社により実施された試験の有効性の代理指標であるPDデータによって裏付けられ、ARS-1が他の注射剤より優れていることを示さないまでも、少なくとも同程度に有効であることを示すことができる。さらに、有効性が高く認められている様々な注射剤及びデバイスで得られたPKの範囲内ではあるものの、ARS-1は全般的により速やかに吸収される。

2.5.7.3.1　ARS-1の全般的な薬物動態

2.5.7.3.1.1　全般的な薬物動態評価

ARS-1のPKデータの結果から以下が明らかになった。

- EPI 10試験では、体重15～30 kgの小児にARS-1 1.0 mg、体重30 kg以上の小児にARS-1 2.0 mgとした小児向け用量を投与したとき、アドレナリンの曝露量は、成人にARS-1 2.0 mgを投与した場合の曝露量よりもわずかに大きく、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。
- ARS-1 2.0 mgを単回投与したときのアドレナリンのPK（平均血漿中濃度－時間プロファイル、C_{max}、t_{max}及びpAUC）は、針及び注射器を用いたアドレナリン0.3 mg IM注射及びエピペン0.3 mgによる投与の範囲内（表2.5-18）であった。
- EPI 16試験では、ARS-1 2.0 mgの全般的なAUC_{0-t}は、針及び注射器を用いた既承認製剤のアドレナリン0.5 mg IM投与に比べて低かった。
- 反復投与（2回）試験ではARS-1 2.0 mgは用量比例性を示し、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）とで差はなかった。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。ARS社が実施した試験では、使用したデバイスにかかわらず、IM投与で用量に比例した曝露量の増加は認められなかった（表2.5-19）。
- EPI 15試験の結果にみられるように、ARS-1 2.0 mgを1回又は2回（L/R及びR/R）投与したときの曝露量は同程度であり、エピペン2回（R/L）投与時とも同程度であった。10分間隔で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）投与したときの結果に意味のある差が認められなかったことから、混乱や投薬過誤を避けるためにも、鼻孔を変えて投与するとの指示は不要であると考える（表2.5-19）。
- EPI 14試験では、ARS-1 2.0 mg投与後20分間のアドレナリン吸収がわずかに速かったことを除き、URTIはアドレナリンの吸収にほとんど影響を及ぼさないことが明らかとなった。
- アレルギー性鼻炎の影響を評価したEPI 16試験では、予想どおり、粘膜浮腫によってアドレナリンがより速やかに吸収され、t_{max}が短縮した（浮腫ありで6分、浮腫なしで20.0分）。ただし、おそらく鼻漏による影響のためにC_{max}は約37%低下した。鼻漏による急速なクリアランスのために曝露量が減少してもなお、アドレナリン0.3 mg IM投与に比べてC_{max}は高く、投与後30分までのpAUCは大きく、t_{max}は短かった。以上から、アドレナリ

ン注射製剤に対して PK 及び PD プロファイルの優越性が示されたことを考慮すると、得られた所見は有効性への影響がないことを示唆した。EPI 16 試験で実施したような鼻炎の誘発は、鼻漏を伴うことを考慮すると、鼻吸収には不利な状況であることに留意すべきである。アナフィラキシー反応を呈しているイヌモデルでこれを試験したところ、同じ市販のユニットドーズ噴霧器（UDS）を用いて ARS-1 を投与したときの吸収は、付随する浮腫によって速まるだけでなく、全体の吸収量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）が増加することが明らかとなった。しかし、イヌモデルでシミュレートした真のアナフィラキシー事象（2.6.4.3.2 項）では、ARS-1 投与後に吸収速度の上昇と曝露量全体の増加がいずれも認められた。イヌモデルと同様に、真のアナフィラキシー反応時の鼻炎では浮腫がよく認められるが、鼻漏を伴うことはそれほど多くなく、EPI 16 試験では ARS-1 投与後 30 分の曝露量はアドレナリン IM 投与に比べて高かったものの、鼻炎モデルはこの鼻吸収に不利な状況である考えられる。

- EPI 18 試験の PK の結果、正常な鼻腔状態での ARS-1 2 回投与（R/L）では、平均アドレナリン濃度が 2 回のアドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて高くなることが示された。この差は 240 分間の PK 評価用検体採取期間を通じて認められた。鼻炎のある状態でも、ARS-1（R/R）投与ではアドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて平均アドレナリン濃度が検体採取期間を通じて高く、ARS-1 投与（R/L）では投与後 45 分間にわたって高かった。ARS-1 投与後の C_{max} 平均値は、鼻腔状態［正常又は鼻粘膜アレルゲン誘発（NAC）後］又は ARS-1 投与（R/L 又は R/R）にかかわらず、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後に比べて高かった。これらの結果は、NAC 後の ARS-1 2 回投与では、対側投与（R/L）及び同側投与（R/R）のいずれでもアドレナリンが速やかに吸収されることを示した。NAC 後の 2 回目の ARS-1 投与では、吸収が初回投与時と同等以上で曝露量が多かった。NAC 後の同じ鼻孔への ARS-1 投与（同側投与）により、対側（R/L）投与又はアドレナリン IM 投与と比較して曝露量が増加した。
- EPI 18 試験の PD の結果から、正常な鼻腔状態での ARS-1 2 回投与では、SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量が大きくなることが示され、この差は全ての時点で認められた。鼻炎のある状態では、ARS-1 2 回投与（R/R）時の全ての PD 反応が、いずれの評価時点においても、2 回のアドレナリン 0.3 mg IM 投与時に比べて増大した。ARS-1 投与（R/L）では、投与後 60 分間にわたり、アドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量が大きかった。鼻腔状態にかかわらず、ARS-1 投与後の SBP 及び PR に対する E_{max} 平均値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて高かった。鼻炎のある状態では、DBP の変化量が ARS-1 投与とアドレナリン 0.3 mg IM 投与で同程度であった。

2.5.7.3.1.2　エピペン投与後の短い t_{max} の意味合い

2.5.4.3.2.2.1 項で論じたように、エピペン 0.3 mg 投与後では短い t_{max} が観察されたことから、IM 投与ではなく部分的又は完全な急速 IV 投与に近い IV 投与とみなされている。

アドレナリン使用の歴史の中で、急速 IV 投与はより重大な心血管作用をもたらすおそれがあり、できるだけ避けるべきであると判断されている（Campbell-2015a、Whyte-2022、Lieberman-

2015)。したがって、モニタリング下で重度のアナフィラキシー治療でのみ推奨される（2.5.4.3.2.1.1 項)。現在、アドレナリンの急速 IV 投与は、点滴静注準備中の重度のアナフィラキシー患者に対する治療として使用可能である。急速 IV 投与が可能な場合の推奨用量は、数分ごとの 10～20 µg 投与（McHugh-2022）であり、これはエピペン 0.3 mg 用量の 15～30 倍である。また、主に急速 IV 投与ではクリアランスが速いことから、反復投与が可能である。

上記のリスクはあるが、β_2 受容体仲介作用が得られる濃度までアドレナリンを投与することが不可欠である。血圧を維持又は上昇させるには、急速 IV 投与 1 回では不十分な場合があり、反復投与が必要となる可能性がある。ただし、院外での急速 IV 投与は避けるべきである。

上記から、t_{max} が短いことを理由にエピペンをより適切な治療又は ARS-1 の対照薬と考えることはできない。急速 IV 投与よりも緩徐にアドレナリン濃度を高め、一定に維持することが好ましい。

2.5.7.3.2　ARS-1 の全般的な薬力学：一般的作用

EPI 10 試験の PD データでは、体重 15～30 kg 未満の被験者に ARS-1 1.0 mg 及び体重 30 kg 以上の被験者に ARS-1 2.0 mg を投与したときに SBP が顕著に上昇したが、DBP に対する影響はみられなかった。両体重の被験者群で、ARS-1 の両用量で PR の増加が認められた。アドレナリンに対する血行動態の反応は、成人と比較して小児でわずかに低かったが、成人と小児の間における心血管系の標準的な差を考慮すると、この結果は想定されたものであった。心血管系及び刺激に対する反応については、年齢による差があることが周知であることを考慮すると（Ziegler-2018, Bonyhay-1996、Randall-1976、Vaitkevicius-1993)、成人と小児の間で認められたアドレナリンに対する PD 反応の差は予想外の反応ではない。

EPI 15 試験及び EPI 16 試験の PD データによると、ARS-1 2.0 mg 投与によってエピペンと同等以上の PD 反応（SBP 及び PR）が得られ、針と注射器を用いた IM 投与に比べて反応が迅速かつ頑健であり、一貫したα及びβアドレナリン受容体の刺激が得られる可能性が高かった。したがって、血圧の急上昇を引き起こさない適切な速度で投与することで不要な代償反応が起こりにくく、緩徐な点滴静注と同様に、全身への直接投与は血行動態反応を全般的に改善させ、エピペンと同等かエピペンよりもわずかに SBP 及び PR を上昇させた。これらの反応は、全身性アレルギー反応の治療に対する特徴的な有効性の代理指標と考えることができる。

2.5.7.3.2.1　ARS-1 の薬力学：受容体特異的作用

2.5.7.3.2.1.1　β_2 受容体

2.5.7.3.2.1.1.1　有効濃度

2.5.4.3 項で論じたように、β_2 受容体はアドレナリンに対する結合親和性が最も高いことから、投与経路（アドレナリン 0.3 mg IM/SC 投与及びエピペン 0.3 mg 投与）にかかわらず、β_1 受容体又は α_1 受容体の作用の前に β_2 受容体作用が認められる。アナフィラキシー治療のガイドライン及び既承認薬の添付文書によると、気管支拡張並びに潮紅及び蕁麻疹の改善といった β_2 受容体関連の臨床効果は初回投与後 5～15 分以内に認められ、この時間枠内に症状の改善が認められない場合、反復投与が必要なことが示唆される。

EPI 04 試験のデータから、β_2受容体を活性化する血漿中アドレナリン濃度は 50～80 pg/mL 以下と考えられる（2.5.4.3.2.2.2 項）。鼻炎誘発後にアドレナリン吸収を評価した EPI 16 試験では、全ての投与で 2 分以内に 50 pg/mL の平均アドレナリン濃度が達成された（表 2.5-99）。120 分後の平均アドレナリン濃度は、3 種類の投与で 50 pg/mL を上回った。さらに、ARS-1 2.0 mg は使用しやすいため、アドレナリン投与に要する時間が短く、より迅速な治療と症状の回復が見込める。

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）

Treatment	N	Mean Adrenaline Concentration (pg/mL) (%CV) (minutes)					
		0	2	4	10	15	120
ARS-1 2.0 mg IN	36	23.1 (103)	54.0 (95.4)	69.4 (87.8)	195 (97.4)	262 (103)	120 (99.4)
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	33	25.8 (68.2)	194 (85.3)	179 (56.3)	172 (74.3)	163 (109)	61.6 (64.1)
Adrenaline 0.3 mg IM	31	24.4 (69.6)	50.7 (83.5)	106 (85.5)	149 (75.3)	144 (94.7)	72.5 (56.6)

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 1a

2.5.7.3.2.1.1.2　拡張期血圧に対する作用

臨床試験においてβ_2アドレナリン受容体による気管支平滑筋の弛緩作用（気管支拡張作用）を測定することはできないが、その血管拡張作用は認められた。

β_2受容体を介して末梢血管抵抗を低下させるアドレナリンの血管拡張作用により骨格筋への血流量が増加するため、通常、アドレナリン投与後は DBP が低下する（Westfall-2011）。エピペン 0.3 mg 投与後及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後における DBP に対する E_{max} の上昇は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後ほど顕著ではなく（図 2.5-17、表 2.5-21）、アドレナリン IM 投与及びエピペン投与では DBP 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 275）。

イヌモデルを用いた投与経路の違いによる影響を説明する試験がいくつか存在する。アナフィラキシーイヌモデル（ブタクサモデル）にアドレナリンを急速 IV 投与したところ、血液量の指標である平均肺動脈楔入圧が上昇し（Lichtwarch-Aschoff-1992）、末梢血管抵抗の低下がないか少ないことが示唆された。一方、アドレナリン IM 投与では心拍出量が減少して肺動脈楔入圧が低下し（Mink-1998、Bautista-2002、Mink-2004）、アドレナリンの IM 投与によって骨格筋の血管が拡張し、末梢血管抵抗が低下して静脈還流量が減り、DBP が低下することが示唆された。血管拡張により DBP が低下すると、静脈還流量も減少し、その後心拍出量が低下するため、SBP がわずかに低下する可能性がある。

この DBP に対する作用は投与経路及び循環系によって説明できる。アドレナリンを大腿部（すなわち、骨格筋）に投与すると、全身循環に入る前にアドレナリンは 100%骨格筋を通過する。それに対して、IV 又は IN 経路を介したアドレナリンはまず全身循環に入り、骨格筋を初回通過するのは心臓から送り出される量全体の 15%～20%にすぎない（Regents of the University of

Minnesota-2020、Prasad-2000、Klabundel-2021）。これは、IN 経路で投与されたアドレナリンが鼻の毛細血管を介して吸収され、全身循環に直接入ることを示している。

心血管虚脱は、血管拡張及び末梢での血液貯留に関連したアナフィラキシーに最も多い生命を脅かす事象であり、静脈還流量及び心拍出量を減少させる（Fisher-1987、Brown-2006、Smith-1980、Schummer-2004、Ring-2018）。アドレナリンを投与すると、α_1 受容体を介した反応が末梢血圧を上昇させて全身性低血圧の回復を促す一方で、骨格筋における β_2 受容体の作用が血管拡張を引き起こす。このような血液再配分は「闘争・逃走」状況では重要であるが、末梢血管の拡張による低血圧のおそれがあるアナフィラキシーでは好ましくないと考えられるため、SBP を上昇させることが重要である。

要約すると、アドレナリンは β_2 受容体を介した骨格筋の血管拡張によって DBP を低下させる。しかし、低下の程度は投与経路間で異なり、骨格筋への局所投与では局所的に大きな血管拡張作用が生じて DBP が低下し、間接的に SBP が低下すると考えられる。アドレナリン IN 投与は、まず全身循環に入って骨格筋に対する作用を軽減するという点で緩徐な急速 IV 投与に似た特性があり、結果として DBP に対する作用は少なく、過量投与などの急速 IV 投与に伴う安全性上の問題が回避される。

2.5.7.3.2.1.2　β_1 受容体（心拍数）

ARS-1 2.0 mg の C_{max} はエピペンよりも低かったが、PR に対する E_{max} の平均値は、エピペン 0.3 mg と同程度で、アドレナリン 0.3 mg IM よりも高かった。

β_1 受容体はアドレナリンに高い親和性を有し、その作用（例：PR）は血漿中濃度に伴って認められる作用と相関すると考えられる。しかし、2.5.4.3.1.2 項で述べたように、アドレナリンは α 及び β の両方のアドレナリン受容体を強力に刺激する。これらの受容体は全身に存在し、受容体活性化の影響は標的臓器によって異なる。末梢血管抵抗、DBP、及び様々な血管床における α 受容体作用と β 受容体作用の比に応じて代償性反射が関与する可能性があるため、β_1 受容体がどれほど活性化されるかの説明はかなり複雑である。

EPI 15 試験（ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM の比較）の結果は、統合解析で報告された結果と同様であった（表 2.5-100）。アドレナリンの C_{max} に対する PR の最大変化量を 3 種類の投与で比較した散布図（図 2.5-87）から、ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM ではアドレナリンの増加に伴って PR に対する E_{max} が上昇する一方、エピペン 0.3 mg では血漿中濃度が約 1000 pg/mL に達した後の追加的上昇はないことが示された。SBP に対する E_{max} も同様に、血漿中濃度が上昇しても約 20 mmHg のままであった（図 2.5-88）。

エピペン 0.3 mg では、平均血漿中アドレナリン濃度が投与 2 分後に 260 pg/mL、投与 4 分後に 493 pg/mL、投与 6 分後に 481 pg/mL となった。これに対し、ARS-1 2.0 mg 投与後のアドレナリン濃度は、同時点でそれぞれ 52.2、62.5、107 pg/mL、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後のアドレナリン濃度は、それぞれ 76.6、161、185 pg/mL であった。アドレナリン濃度が急上昇して高濃度になるため、α_1 受容体が活性化されて SBP は上昇するはずである。しかし、このような血圧上昇が、圧受容器のインパルス発生頻度の上昇を招いたと考えられる。動脈圧受容器による孤束核刺激が増すと、末梢血管系への持続放電型交感神経出力に対する抑制が強まり、血管拡張及び末梢血管抵抗低下が起こる（Armstrong-2022）。C_{max} 上昇が PR 増加につながらない理由はこの機序

で説明できる。この場合、エピペンによるアドレナリン投与が PD の最も効率的な変化をもたらすとは限らない。なお、これはアドレナリンの生理作用に天井がある理由を説明する機序の一部にすぎない（2.5.7.3.2.1.1.2 項）。

アドレナリン 0.3 mg IM 投与後にみられたアドレナリンの C_{max} と PR に対する E_{max} の相対的に強い相関は、アドレナリン濃度が低く、上昇が緩徐であることに加え、骨格筋投与による血管拡張作用のために SBP/DBP 上昇が抑制されて、代償性反射による差し迫った血圧調整の必要性が生じないことで説明できる。一方、ARS-1 2.0 mg IN 投与後のアドレナリン濃度は、圧受容器のインパルス発生を招くほど急上昇せず、高くもない。そのため、アドレナリン濃度の上昇に伴って PR が増加し、E_{max} はアドレナリン濃度の差にもかかわらずエピペン 0.3 mg と同程度であった。

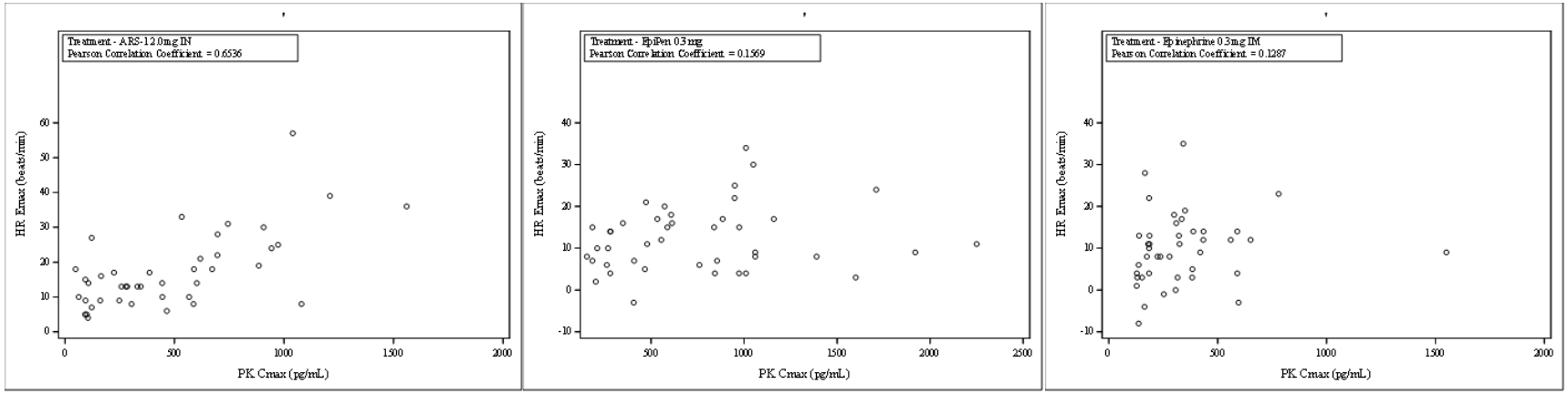
EPI 15 試験における PK パラメータと PD パラメータの関係に関する統計解析（PK/PD 解析）は、この仮説をさらに裏付けた。アドレナリン濃度に応じた SBP 上昇の傾きは ARS-1 2.0 mg IN で最も大きく、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であるのに対し、アドレナリン濃度に応じた SBP、DBP 及び PR の予測値（fitted value）のうち PR についての傾きは、エピペン 0.3 mg よりもアドレナリン 0.3 mg IM の方が大きかった（図 2.5-89、表 2.5-101）。パラメータに基づく PK/PD 解析でも、ARS-1 2.0 mg IN はほとんどの PR パラメータと相関するが、エピペン 0.3 mg は相関しないという同様の所見が認められる（表 2.5-102）。β_1 受容体の親和性が比較的高いことを考慮すると、これらの結果は、エピペン 0.3 mg 投与後に PR を減少させ、次いで SBP 上昇を抑制する機序の存在を示唆する。

これらの所見に基づくと、ARS-1 2.0 mg IN は、投与されたアドレナリンが意味のある代償反応を誘発することなく PD 反応を生みだすために効率的に使用されると考えられた。

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）

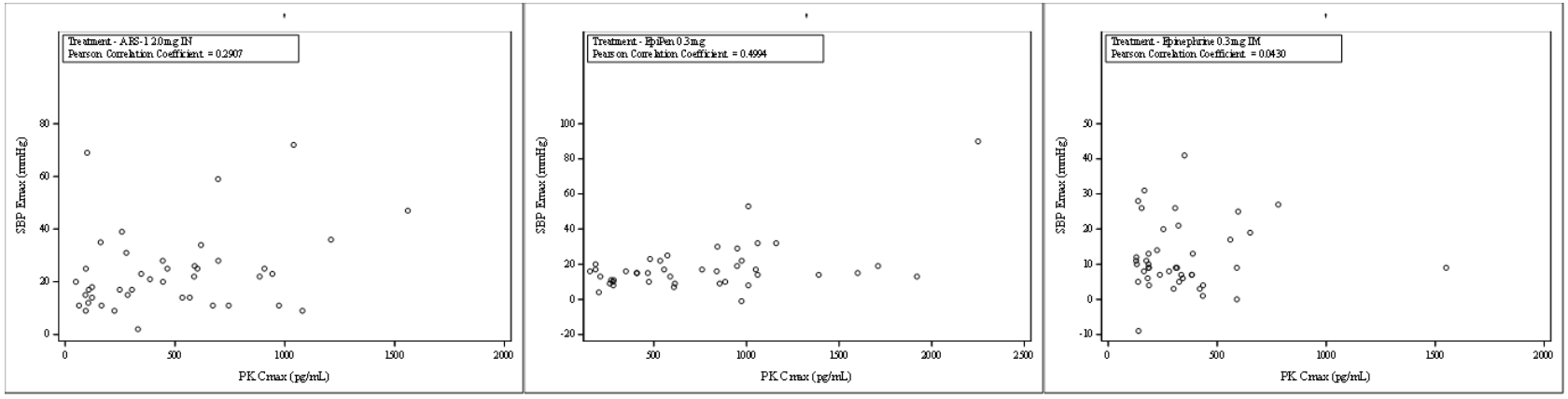
Treatment	t_{max} (min)	C_{max} (pg/mL)	SBP E_{max} (mmHg)	DBP E_{max} (mmHg)	PR E_{max} (beat/min)
ARS-1 2.0 mg IN	30	481	23.6	8.10	17.3
Adrenaline 0.3 mg IM	45	339	11.9	5.48	9.71
EpiPen 0.3 mg	7.5	753	18.2	5.62	12.3

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 3c, Table 12b, Table 11b, Table 13b



Source: EPI 15 PK report, Appendix Figure 40b

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）



Source: EPI 15 PK report, Appendix Figure 39b

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）

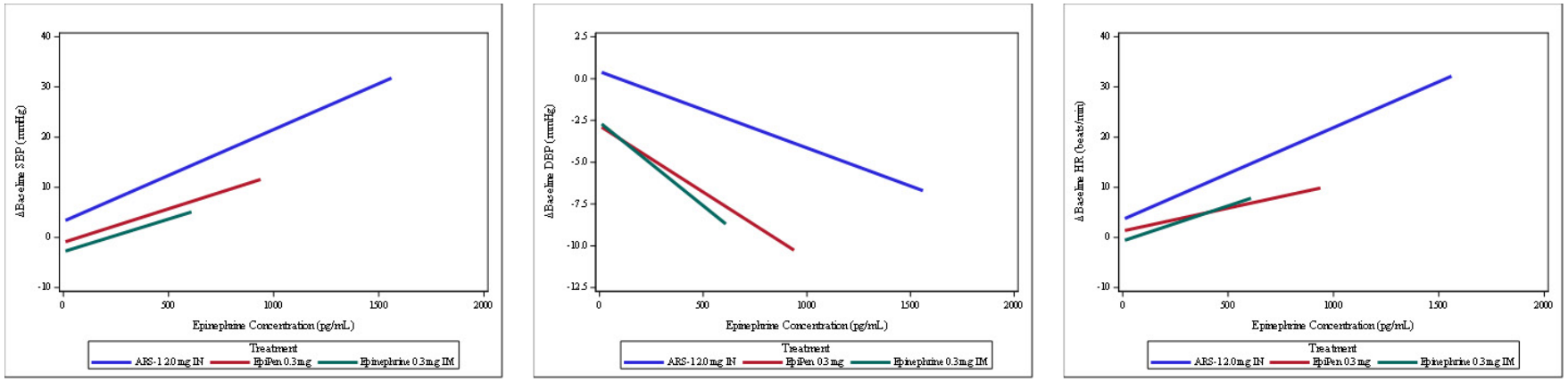


図 2.5-89 投与法別のアドレナリン濃度に対する SBP、DBP 及び PR のベースラインからの推定変化量 – EPI 15 試験、パート 1、副次解析対象集団（最大の解析対象集団）

Source: EPI 15 PK report, Appendix Figure 36b

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）

Treatment	Dependent Variable	Independent Variable	Slope	Adj r^2	p-value
ARS-1 2.0 mg IN	Δbaseline DBP (mmHg)	PK Concentration (pg/mL)	-0.0046	0.0709	<0.0001
EpiPen 0.3 mg	Δbaseline DBP (mmHg)	PK Concentration (pg/mL)	-0.0079	0.1281	<0.0001
Adrenaline 0.3 mg IM	Δbaseline DBP (mmHg)	PK Concentration (pg/mL)	-0.0100	0.0668	<0.0001
ARS-1 2.0 mg IN	Δbaseline SBP (mmHg)	PK Concentration (pg/mL)	0.0183	0.3412	<0.0001
EpiPen 0.3 mg	Δbaseline SBP (mmHg)	PK Concentration (pg/mL)	0.0134	0.1632	<0.0001
Adrenaline 0.3 mg IM	Δbaseline SBP (mmHg)	PK Concentration (pg/mL)	0.0130	0.0444	<0.0001
ARS-1 2.0 mg IN	Δbaseline PR (beats/min)	PK Concentration (pg/mL)	0.0183	0.5463	<0.0001
EpiPen 0.3 mg	Δbaseline PR (beats/min)	PK Concentration (pg/mL)	0.0091	0.1667	<0.0001
Adrenaline 0.3 mg IM	Δbaseline PR (beats/min)	PK Concentration (pg/mL)	0.0140	0.0882	<0.0001

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 26b

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）

Treatment	Dependent Variable	Independent Variable	Slope	Adj r^2	p-value
SBP					
ARS-1 2.0 mg IN	SBP E_{max} (mmHg)	C_{max} (pg/mL)	0.0122	0.0624	0.0607
EpiPen 0.3 mg			0.0148	0.2330	0.0007
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0017	-0.0231	0.7846
ARS-1 2.0 mg IN	SBP $AUEC_{0-10}$ (min*mmHg)	AUC_{0-10} (min*pg/mL)	0.0322	0.1247	0.0125
EpiPen 0.3 mg			0.0059	0.0331	0.1291
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0087	0.0202	0.1821
ARS-1 2.0 mg IN	SBP $AUEC_{0-15}$ (min*mmHg)	AUC_{0-15} (min*pg/mL)	0.0233	0.1149	0.0160
EpiPen 0.3 mg			0.0057	0.0249	0.1604
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0148	0.0575	0.0686
ARS-1 2.0 mg IN	SBP $AUEC_{0-20}$ (min*mmHg)	AUC_{0-20} (min*pg/mL)	0.0204	0.1327	0.0102
EpiPen 0.3 mg			0.0060	1.0000	<0.0001
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0200	0.0829	0.0360
ARS-1 2.0 mg IN	SBP $AUEC_{0-30}$ (min*mmHg)	AUC_{0-30} (min*pg/mL)	0.0165	0.1300	0.0109
EpiPen 0.3 mg			0.0084	0.0377	0.1142
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0207	0.0605	0.0635
ARS-1 2.0 mg IN	SBP $AUEC_{0-45}$ (min*mmHg)	AUC_{0-45} (min*pg/mL)	0.0156	0.1240	0.0127
EpiPen 0.3 mg			0.0076	0.0106	0.2376
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0208	0.0549	0.0733
ARS-1 2.0 mg IN	SBP $AUEC_{0-60}$ (min*mmHg)	AUC_{0-60} (min*pg/mL)	0.0139	0.0990	0.0240
EpiPen 0.3 mg			0.0060	-0.0094	0.4357
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0166	0.0227	0.1698

Treatment	Dependent Variable	Independent Variable	Slope	Adj r^2	p-value
ARS-1 2.0 mg IN	SBP t_{Emax} (min)	t_{max} (min)	0.4588	0.3657	<0.0001
EpiPen 0.3 mg			-0.1992	-0.0196	0.6481
Adrenaline 0.3 mg IM			-0.0129	-0.0249	0.9475
PR					
ARS-1 2.0 mg IN	PR E_{max} (beats/min)	C_{max} (pg/mL)	0.0194	0.4200	<0.0001
EpiPen 0.3 mg			0.0025	0.0011	0.3132
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0043	-0.0076	0.4103
ARS-1 2.0 mg IN	PR $AUEC_{0-10}$ (min*beats/min)	AUC_{0-10} (min*pg/mL)	0.0385	1.0000	<0.0001
EpiPen 0.3 mg			0.0064	0.0577	0.0683
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0114	0.0562	0.0710
ARS-1 2.0 mg IN	PR $AUEC_{0-15}$ (min*beats/min)	AUC_{0-15} (min*pg/mL)	0.0269	0.2972	0.0001
EpiPen 0.3 mg			0.0058	0.0423	0.1014
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0153	0.0794	0.0394
ARS-1 2.0 mg IN	PR $AUEC_{0-20}$ (min*beats/min)	AUC_{0-20} (min*pg/mL)	0.0186	0.2270	0.0008
EpiPen 0.3 mg			0.0068	0.0556	0.0721
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0166	0.0825	0.0364
ARS-1 2.0 mg IN	PR $AUEC_{0-30}$ (min*beats/min)	AUC_{0-30} (min*pg/mL)	0.0137	0.1931	0.0021
EpiPen 0.3 mg			0.0108	0.1168	0.0153
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0170	0.0752	0.0438
ARS-1 2.0 mg IN	PR $AUEC_{0-45}$ (min*beats/min)	AUC_{0-45} (min*pg/mL)	0.0165	0.3181	<0.0001
EpiPen 0.3 mg			0.0120	0.0945	0.0269
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0138	0.0381	0.1132
ARS-1 2.0 mg IN	PR $AUEC_{0-60}$ (min*beats/min)	AUC_{0-60} (min*pg/mL)	0.0212	0.4683	<0.0001
EpiPen 0.3 mg			0.0132	0.0834	0.0356
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0160	1.0000	<0.0001
ARS-1 2.0 mg IN	PR t_{Emax} (min)	t_{max} (min)	0.6960	0.4743	<0.0001
EpiPen 0.3 mg			-0.2216	-0.0133	0.5008
Adrenaline 0.3 mg IM			0.0751	-0.0227	0.7644

Source: EPI 15 PK report, Appendix Table 27b

2.5.7.3.2.1.3　α_1 受容体（収縮期血圧）

アドレナリンによる血圧上昇の機序は、β_1 受容体（陽性変力作用及び陽性変時作用）及び α_1 受容体（多くの血管床における血管収縮）を介する。低～中濃度のアドレナリンでは、PR、変力性及び変伝導性が刺激（主に β_1 アドレナリン受容体仲介性）されて心拍出量が増加する一方、β_2 受容体に結合したアドレナリンは血管拡張を引き起こす。ただし、この血管拡張は α_1 受容体を介した血管収縮作用によって相殺される。高い血漿中濃度のアドレナリンは、β_1 受容体に加えて α_1 受容体にも結合する。アドレナリン濃度の上昇は心臓をさらに刺激すると共に、α アドレナリン受容体仲介性の血管平滑筋活性化によって血管収縮が生じ、β_2 受容体仲介性の血管拡張を相殺する（Klabundel-2020）。

針と注射器を用いた IM 注射とエピペン／他のオートインジェクター製剤とでは、PK プロファイル及び PD プロファイルが異なった（Duvauchelle-2018、Worm-2020、ARS データ）。

アドレナリン 0.3 mg IM の場合、低～中濃度が持続し（C_{max} の平均値は 277 pg/mL、t_{max} の中央値は 45 分）、β_1 受容体は活性化されるが、α_1 受容体はおそらく他の投与ほど活性化されない。アドレナリン IM 投与では、DBP 上昇が抑制された上に（2.5.7.3.2.1.1.2 項）、SBP に対する E_{max} が最も小さかった。

エピペン 0.3 mg では C_{max} が最も高く、α_1 受容体活性化レベルに達したと考えられる。しかし、SBP の上昇が代償反応を伴う DBP 上昇抑制の影響を受けたために SBP に対する E_{max} が ARS-1 2.0 mg IN と同程度であった可能性がある。

SBP が上昇したことから、ARS-1 2.0 mg IN は、意味のある代償反応を誘発することなく、α_1 受容体を活性化するアドレナリン濃度に到達したはずである。ARS-1 2.0 mg IN では、DBP 上昇の抑制及び PR の顕著な増加の影響をほとんど受けずに、エピペンに比べて低い濃度でも SBP 上昇が最も効率的に得られるようである。

2.5.7.3.2.1.4　受容体特異的作用の結論

ARS 社が実施した試験では、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体反応を反映する血圧及び PR を有効性の代理指標として測定した。β_2 アドレナリン受容体のアドレナリンに対する親和性がとても高いことは、血行動態に対する β_2 受容体活性化の作用がα_1 及び β_1 アドレナリン受容体活性化の作用にかなり先行することを意味する。したがって、重度アレルギー反応を起こしていないヒトで β_2 アドレナリン受容体活性を直接測定することは不可能であったが、作用機序を考慮し、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体反応（PR 増加及び SBP 上昇）の直接的な PD 測定を利用すれば、ARS-1 の有効性を確立することができる。まず、ARS-1 の PK が既承認の注射薬及び投与経路（いずれも安全かつ有効であることが知られている）で認められた PK の範囲内であることを示すため、注射薬との比較を実施した。

ARS-1 は、エピペン 0.3 mg と類似する PK 及び PD プロファイル並びにアドレナリン 0.3 mg IM に優る PD を示した。ARS-1 は、現在承認されている薬剤と同等以上の成果をもたらすと予想される。

2.5.7.3.2.2　最大効果

公表文献 4 件（Clutter-1980、Ensinger-1992、Jern-1991、Stratton-1985）から得たアドレナリン濃度に応じた SBP のベースラインからの平均変化量の散布図を図 2.5-90 に示す。これらの試験では、アドレナリンの持続点滴静注が実施され、14～60 分後にバイタルサインが測定された。この所見は、SBP 上昇は血漿中濃度が約 1000 pg/mL のときに最大となり、それを超えて血漿中アドレナリン濃度が上昇しても、それ以上 SBP は上昇しないことを示した。同様に、Wortsman は、心臓及び代謝に対する全てのアドレナリン作用が約 1000 pg/mL の濃度で十分に発現すると報告した（Wortsman-2002）。α アドレナリン受容体を介するアドレナリンの血管収縮作用は、β_2 アドレナリン受容体に結合したアドレナリンによって減弱されるため、血中アドレナリン濃度が非常に高くても、全身血管抵抗が正常時よりはるかに大きくなることはなく、低下する可能性すらある（Klabundel-2021）。これは、特に β_2 受容体に対する親和性が低いためにアドレナリンに比べて SBP への作用が顕著なノルアドレナリンとの比較で十分に理解されている（Westfall-

2011、Klabundel-2021）。また、BP が上昇する濃度では、代償性の迷走神経放電によって PR が顕著に減少する可能性がある（Westfall-2011）。

これらの所見は、ARS-1 投与後に認められる所見と一致する。図 2.5-91 及び図 2.5-92 は、C_{max} 上昇に伴う SBP 上昇及び PR 増加が、約 1000 pg/mL でピークに達すること、血漿中アドレナリン濃度がそれ以上に上昇してもさらなる SBP 上昇及び PR 増加はないことを示す。

しかし、2.5.4.3.2.1.1 項及び 2.5.4.4.2 項で論じたように、アドレナリンの急速 IV 投与では、SBP 上昇又は PR 増加に限界をもたらすこの機序があてはまらない。

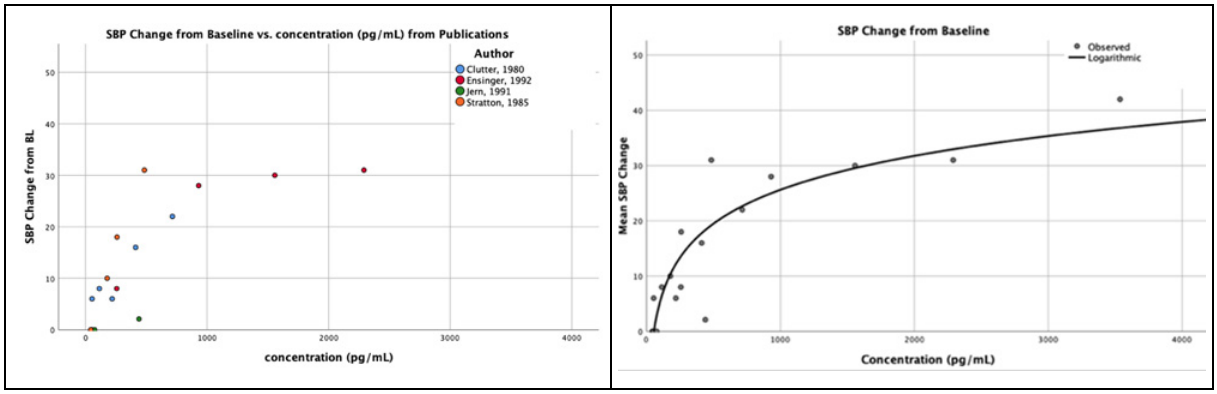


図 2.5-90　点滴静注製剤でのアドレナリン濃度と SBP のベースラインからの変化量の関係

Source: Tanimoto-2023.

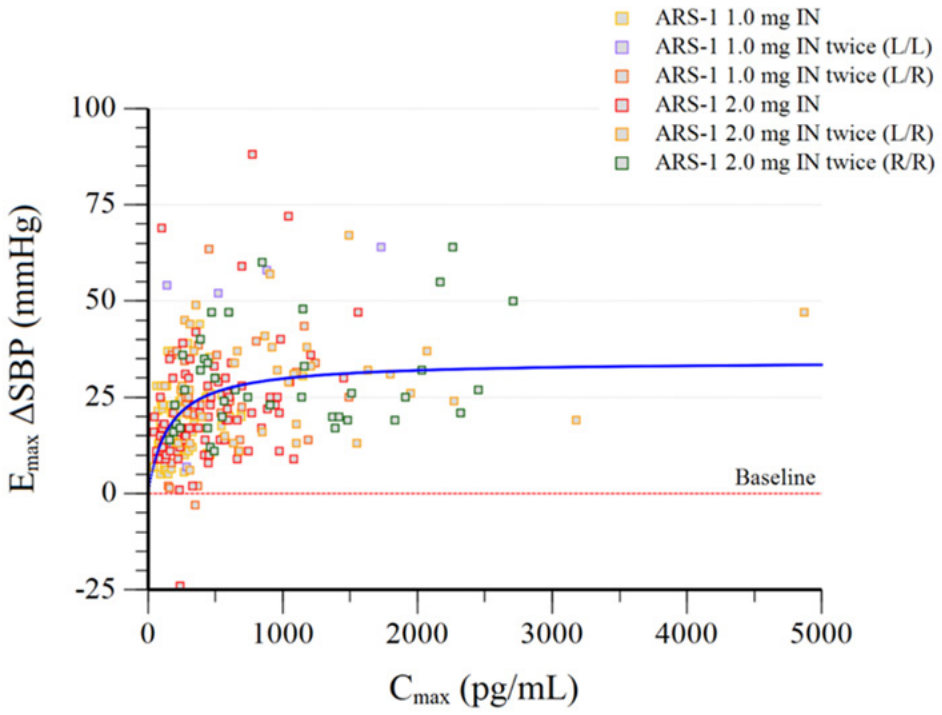


図 2.5-91　E_{max} モデル：ARS-1 投与時の C_{max} に対する SBP の最大変化量

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

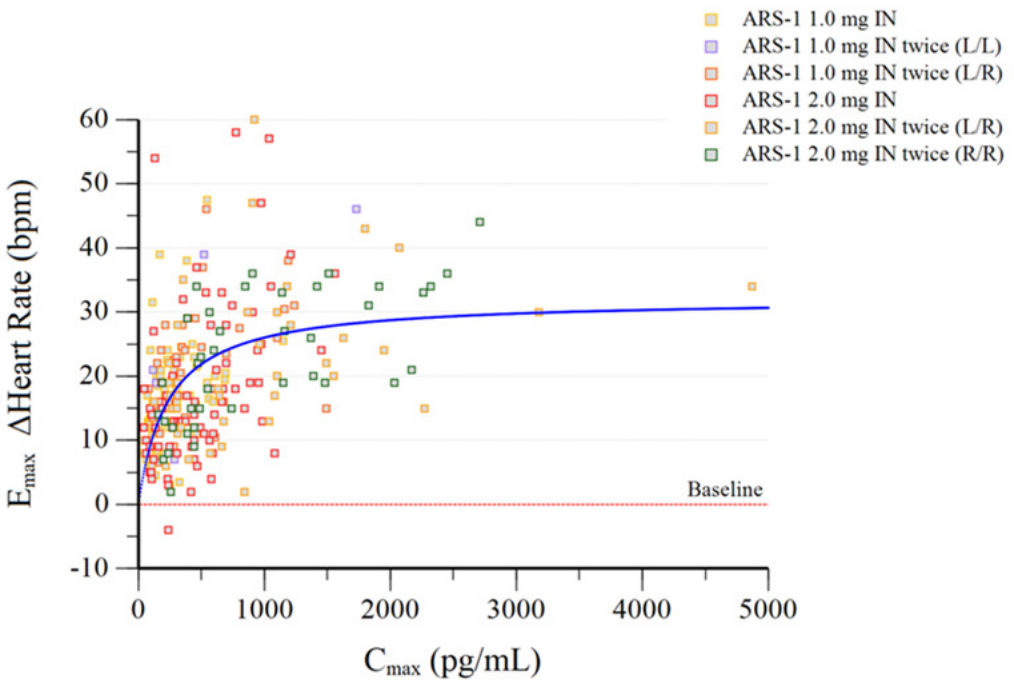


図 2.5-92　E_{max} モデル：ARS-1 投与時の C_{max} に対する PR の最大変化量

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

2.5.7.3.2.3　薬力学：鼻炎の影響

EPI 16 試験の一環としてアレルギー性鼻炎の影響を評価したところ、鼻炎では粘膜浮腫のためにアドレナリンの吸収がより速やかであった（表 2.5-103）。この速やかな吸収は t_{max} 短縮をもたらしたが（浮腫ありで 6 分、浮腫なしで 20.0 分）、C_{max} は約 37%低下した。これは、付随する鼻漏による影響と思われた。鼻炎によって C_{max} は低下したが、それでもなお既に有効性が十分に知られているアドレナリン 0.3 mg IM での C_{max} を上回っていた。また、鼻炎のある状態では、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与ほど SBP、DBP、PR を上昇させなかったが、それでも PD 反応はアドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg IM と同程度か、わずかに上回った（表 2.5-104）。

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

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 2.5-104　SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団

Treatment	N	SBP t_{Emax} (min) median (min-max)	DBP t_{Emax} (min) median (min-max)	PR t_{Emax} (min) median (min-max)	SBP E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	DBP E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	PR E_{max} (bpm) Mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	36	26.0 (1.00-120)	25.0 (1.00-120)	25.0 (1.00-178)	20.8 (80.6)	10.0 (77.2)	18.5 (75.9)
ARS-1 2.0 mg with rhinitis	33	19.0 (1.00-120)	26.0 (1.00-119)	4.00 (1.00-119)	15.0 (84.5)	7.15 (92.8)	10.8 (114)
Adrenaline IM 0.3 mg	31	19.0 (1.00-123)	14.0 (1.00-123)	44.0 (2.00-120)	13.4 (70.9)	5.26 (141)	11.1 (73.3)
Adrenaline IM 0.5 mg	32	30.0 (1.00-120)	26.0 (1.00-120)	19.5 (1.00-122)	15.2 (62.3)	5.69 (104)	13.6 (54.0)

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 5, Table 9, Table 13

アレルギー性鼻炎及び鼻アレルゲンチャレンジはマスト細胞から鼻分泌物へのヒスタミン、ブラジキニン、リシル-ブラジキニン、リゾ PAF、PGD_2、ロイコトリエン B_4、C_4、D_4 及び E_4、キマーゼ並びにトリプターゼの即時放出を刺激すること、ヒスタミン、ブラジキニン、ロイコトリエン、PGD_2 及び PAF は後毛細血管小細静脈の内皮細胞を活性化して血管拡張を誘発することが十分に立証されている（White-1990、Naclerio-1999、Baraniuk-1991）。このようなメディエーターが体循環中に放出される合理的な可能性がある。

まず、アレルギー性鼻炎はくしゃみ、そう痒、鼻漏、鼻閉の臨床症状を特徴とする。これらは眼、耳、喉などの他の器官の症状を伴うことが多い。したがって、アレルゲン曝露時の鼻の局所炎症は全身性炎症反応を誘発する（Jordakieva-2018、Hansen-2004、Shamji-2015、Beeh-2003）。

さらに、EPI 16 試験及びイヌアナフィラキシーモデルにおいて、鼻閉又は浮腫発現時のアドレナリン吸収増加が認められた。したがって、アレルギー性メディエーターへの反応による血管透過性亢進（Lin-2000、Druce-1988）で、鼻粘膜におけるアドレナリン分子の吸収が促進されると考えられた。

以上のことから、アレルギー性鼻炎の誘発によって血漿中のアレルギー性メディエーターが増加し、わずかながら血管拡張を含む血管運動制御に影響を及ぼした可能性がある。血管拡張は DBP を低下させ、そうした DBP 低下は SBP を低下させうることが知られている（2.5.7.3.2.1 項）。

このように、物理的機序に基づくと、鼻炎による SBP 上昇の抑制は DBP 低下を招くメディエーターによる血管拡張の影響である可能性がある（ただし、抑制された SBP 上昇であっても、アドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg IM で得られる上昇と同程度である）。

2.5.7.3.2.4　有効性の代理指標としての薬理データ – 結論

倫理的及び実施上の制約のため、重度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有効性を評価するための無作為化、比較対照臨床試験を実施することは不可能であった。米国及び EU におけるエピペンの承認は完全に文献に基づいており、PK 又は PD 試験を含む臨床試験はない。後のアナフィラキシー又は重度アレルギーの患者を対象とした他のアドレナリンオートインジェクター製剤の米国及び EU における承認申請でも同じである。本邦にお

いてもエピペンの承認申請は文献調査等の結果から行われており、臨床試験は実施されていない。

現在では、異なる注射薬、オートインジェクター、針と注射器の使用によって PK プロファイルが大きく異なることが知られており、その違いは使用されるデバイス並びに注射の部位及び手技に関連すると考えられた。アナフィラキシーのリスクがある被験者の治療を評価する比較対照有効性試験は実施されていない。しかし、アドレナリンはα及びβアドレナリン受容体を直接刺激することから、アナフィラキシーに至る可能性のある重度アレルギー反応の第一選択治療薬として受け入れられており、世界中で承認されている。異なる注射薬間で PK に差があるにもかかわらず、臨床診療及び文献研究（メタアナリシス）で示されているように、有効性又は作用発現までの時間に既知の差はなく、アレルギー反応からの回復のために 2 回目投与が必要となる頻度に製品間の差はない。

ARS 社の実施した試験では、α_1及びβ_1アドレナリン受容体反応（PR 増加及び SBP 上昇）を測定し、有効性の代理指標として利用した。重度アレルギー反応又はアナフィラキシーが発現していない被験者でβ_2アドレナリン受容体活性を直接測定することは不可能であるが、アドレナリン結合親和性への確立された理解に基づいて活性化を推測することは可能である。β_2アドレナリン受容体はアドレナリンに対する親和性が最も高く、α_1及びβ_1アドレナリン受容体の活性化に必要な濃度よりはるかに低いアドレナリン濃度で活性化される。したがって、α_1及びβ_1活性化（PR 増加及び SBP 上昇）のエビデンスは、ARS-1 によるβ_2アドレナリン受容体活性化の十分な証拠と考えられる。

気管支拡張並びに潮紅及び蕁麻疹の改善といったβ_2受容体に関連した臨床効果が初回投与後 5～15 分以内に認められ、臨床効果がみられない場合は 5～15 分後の再投与を推奨する処方ガイドラインがある。ARS 社の実施した臨床試験によると、アドレナリン 0.3 mg IM 及び SC 投与では 15 分以内に血漿中アドレナリン濃度が約 50～80 pg/mL に達する。これはβ_2受容体を活性化し、呼吸、潮紅及び蕁麻疹の改善（いずれもβ_2受容体仲介反応）をもたらす有効濃度である可能性が高い。正常な鼻腔状態及び鼻炎がある状態での ARS-1 投与のいずれでも、IM 投与よりも速やかに 50～80 pg/mL を超える血漿中曝露が得られ、決定的に重要な投与後 5～15 分までの間にβ_2受容体活性化が可能であった。さらに、ARS-1 はほとんどのオートインジェクター製剤に比べて投与が容易で、投与への不安が少ないため、投与までの時間が短く、臨床転帰が改善することが予想される。

SBP（α_1アドレナリン受容体）及び PR（β_1アドレナリン受容体）に関し、ARS-1 2.0 mg 及びエピペン 0.3 mg は SBP 及び PR に対する E_{max} の平均値並びに t_{Emax} の中央値で評価される反応に差はないか、わずかに高い反応を示した。針と注射器を用いた IM 投与と比較したとき、総曝露量は同程度であったが、ARS-1 投与後のアドレナリン吸収はより速やかで、直接全身投与であるために SBP 及び PR に対する E_{max} の平均値並びに t_{Emax} の中央値で良好な結果が得られた。ARS-1 とエピペンでは SBP 及び PR の最大変化量が同程度であり、ARS-1 で平均効果は大きかったものの、最大効果は同程度で、既知の安全な転帰の範囲内であった。

ARS-1 の PK は現在承認されている注射薬の範囲内であり、針と注射器を用いた投与で報告されている曝露量よりも多く、エピペン投与で報告されている曝露量よりも少なかった。さらに、ARS-1 では既承認医薬品と同等以上の血行動態反応が認められ、重度アレルギー反応やアナ

フィラキシーの治療においては同程度以上に有効で、制約やリスクが少ないことが示唆された。ARS-1 では、アドレナリンの全身曝露量が、気管支拡張及びアレルギー反応を安定させる β_2 アドレナリン受容体作用が得られる濃度を超えて、β_1 アドレナリン受容体及び α_1 アドレナリン受容体の両方を速やかに活性化させる濃度にまで速やかに上昇し、α_1 アドレナリン受容体を介した SBP 上昇によって低血圧が急速に改善する。

2.5.8　安全性の概括評価

2.5.8.1　薬理学的分類に特徴的な有害事象

アドレナリンの全身曝露に関連した有害事象は以下のとおりである（Adrenalin-2019）。

- 心血管系：狭心症、不整脈、高血圧、蒼白、動悸、頻脈性不整脈、頻脈、血管収縮、異所性心室興奮、ストレス心筋症。アドレナリンの使用に伴う急激な血圧上昇は、特に心血管疾患を有する高齢患者において脳出血を誘発することがある。
- 神経系：失見当識、記憶障害、パニック、精神運動性激越、眠気、ピリピリ感。
- 精神障害：不安、恐怖感、落ち着きのなさ。
- その他：パーキンソン病患者では、精神運動性激越又は症状の一時的な悪化が認められることがある。糖尿病患者では、一過性の血糖値上昇が認められることがある。臀部への注射によりガス壊疽が発現した。大腿へのアドレナリン投与後に、クロストリジウムによる壊死性筋膜炎及び筋壊死（ガス壊疽）など、重篤な皮膚・軟部組織感染症がまれに報告されている。

2.5.8.2　関連する動物毒性及び製品品質に関する情報

アドレナリンは多くの国で承認されている薬剤であり、その毒性は十分に解明されている。本申請にあたり ARS-1 1.0 mg の毒性評価として、[redacted]% DDM を含有する ARS-1 のラットへの 0.8 mg 鼻腔内投与及びウサギへの 1.0 mg 眼内投与を含む評価を行った。

ラットに ARS-1 を 0.8 mg まで単回鼻腔内投与したとき、有害な所見は認められなかった。鼻腔の顕微鏡的変化は、被験物質に起因する軽微な刺激を示したが、投与 15 日時点で完全に治癒しており、明らかな所見は残らなかった。これらの変化は重症度が低く、分布が限定的であり、可逆性であることから、毒性ではないと考えられた。本試験の結果に基づき、ラットに ARS-1 を単回鼻腔内投与したときの無毒性量は 0.8 mg と設定された。

内因性レベルのアドレナリンは、0.9%無菌生理食塩水投与群、製剤用媒体投与群等の全ての投与群から採取した投与前を含む全ての血漿検体から検出され、全身曝露量は性別とは無関係であった。血漿検体の保存期間は、長期安定性が確立されている-70°C で 30 日間を超えていたが、高用量でベースラインからの増加がみられたこと、及び報告された値が最悪の場合の曝露量を示すというパーセントバイアスに基づくと、依然として用量依存的な曝露が認められた。

本試験の結果、ARS-1 を単回鼻腔内投与すると C_{max}、$AUC_{0\text{-}240\ min}$ 及びベースライン値で補正した $AUC_{0\text{-}240\ min}$ が用量にほぼ比例して増加することが示された。アドレナリンは、濃度を測定した製剤用媒体投与及びアドレナリン投与の全ての群において投与 240 分後まで定量可能であった。アドレナリンの C_{max} は、製剤用媒体投与では 15 分後に認められ、ARS-1 の 0.2、0.4 及び 0.8 mg 投与（第 8、9 及び 10 群）ではそれぞれ 15、15 及び 30 分後に認められた。

アドレナリンのヒトの治療用量を上回る用量を用いた 2 年間がん原性試験では、1.5 若しくは 5.0 mg/m^3 を含むエアゾールに 2 年間曝露させた雌雄の F344/N ラット、又は 1.5 若しくは 3.0 mg/m^3 に 2 年間曝露させた B6C3F$_1$ マウスにがん原性は認められなかった（Dietz-1990）。

投与中に ARS-1 を誤って眼に噴射した場合の安全性リスクの有無を判定するため、ARS-1 1.0 mg をウサギの眼に投与した。眼への投与の忍容性は良好であり、異常な臨床所見や眼病変

は認められなかった。したがって、市販後に ARS-1 の偶発的な眼への曝露が生じても安全性上のリスクはないと考えられる。

様々な動物モデルにアドレナリンを投与した非臨床試験が公表されているが、体内の正常な内因性濃度の範囲内にある用量では、ヒトにおける毒性のリスクはないと予想される。さらに IV、IM、SC 及び吸入投与によるアドレナリンの非臨床薬理、PK、並びに毒性プロファイルが評価されており、文献に記載されているほか、いくつかの承認済み薬剤の申請資料に含まれている。

総合的な非臨床データは、アドレナリンの広範な臨床使用経験を考慮すると、ARS-1 の安全性は許容可能であることを裏付けている。

2.5.8.3　アドレナリンの静脈内投与

アドレナリン注射剤では、特に甲状腺機能亢進症や高血圧を有する患者で、不安、頭痛、恐怖及び動悸などの一過性で軽微な副作用が治療用量で発現することが多い。不注意による過量投与により不整脈や過度の血圧上昇が起こる場合がある。反復局所注射により、血管収縮による注射部位の壊死が生じる可能性がある。全身性副作用には、脳出血、片麻痺、くも膜下出血、狭心症患者での狭心痛、不安感、落ち着きのなさ、拍動性頭痛、振戦、脱力感、浮動性めまい、蒼白、呼吸困難、動悸、恐怖、発汗、悪心、嘔吐が含まれる。長期使用により「アドレナリン耐性」が発現することがある。

アドレナリンの持続静注は補正 QT 間隔を延長させることが明らかになっている（Struthers-1983b）。この作用は、健康被験者（Lee-2003、Magnano-2006）及び急速 IV 投与での QT 延長症候群患者（Hekkala-2011）の両方で認められている。しかし、アドレナリン IV 投与に伴うこのリスク因子は他の投与経路とは関連しておらず、これは IM 及び SC 投与での曝露期間が短く、曝露の程度が小さいためと考えられる。

2.5.8.4　アドレナリンの筋肉内投与及び皮下投与

アナフィラキシーを呈する成人の治療について、アドレナリン注射剤の米国の添付文書では、アドレナリン 0.3～0.5 mg（0.3～0.5 mL）を希釈せずに大腿前外側に IM 投与又は SC 投与することとし、1 回あたりの最大投与量は 0.5 mg（0.5 mL）で、必要に応じて 5～15 分ごとに繰り返すと記載されている。本邦の添付文書ではショック時の補助治療として、アドレナリンとして、通常成人 1 回 0.2～1 mg（0.2～1 mL）を SC 又は IM 投与する（年齢、症状により適宜増減する）と記載されている。

アドレナリンの過量投与により、動脈圧が著しく上昇し、特に高齢患者では脳血管出血や死亡に至るおそれがある。また、過量投与により心臓刺激と共に末梢血管の収縮が起こるため、肺水腫が起こることもある。治療は、短時間作用型 α アドレナリン受容体遮断薬及び呼吸補助からなる。

アドレナリンの過量投与は一過性徐脈とそれに続く頻脈も引き起こし、致死的な不整脈を伴うことがある。投与後 1 分以内に心室性期外収縮が発現し、多源性心室性頻脈（細動前リズム）に至ることがある。心室への作用が減少すると、心房頻拍が起こり、房室ブロックが起こる場合もある。不整脈に対しては、プロプラノロールなどのβアドレナリン受容体遮断薬を投与する。

過量投与により、皮膚の極度の蒼白及び冷感、血中乳酸濃度上昇による代謝性アシドーシス、腎不全に至ることがある。このような状況では、適切な是正措置を講じなければならない。

2.5.8.5　高用量アドレナリンのリスク

2.5.8.5.1　アドレナリン注射

米国心臓協会のガイドラインでは、心停止又は敗血症性ショックによる重度の低血圧が認められる患者の治療として、1 mg 以下のアドレナリンを緩徐に IV 投与することを推奨している。アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応（I 型）に投与する場合、WAO は、初回用量 0.5 mg を大腿前外側に IM 投与し、反応をコントロールするために必要に応じて反復投与することを推奨している。そのため、重度の全身性アレルギー反応に対しては 1 mg 以上のアドレナリンが頻繁に使用される。

血清アドレナリン濃度の上昇に伴う安全性上のリスクを考慮し、投与には保守的なアプローチが広く採用されている。WAO の「アナフィラキシー評価及び管理ガイドライン」は、成人（12 歳以上）に対して、症状をコントロールし血圧を維持又は上昇させるために、アナフィラキシーの重症度に応じて 5～15 分ごと、又は必要に応じてアドレナリン 0.5 mg を IM 投与することとしている（Simons-2015）。WAO のガイドラインに基づくと、6～12 歳の小児には 0.3 mg、6 歳未満の小児には 0.15 mg を投与する。米国 FDA は、アナフィラキシーが発現した場合の院外投与として、オートインジェクターを用いた最高 0.3 mg の IM 投与又は SC 投与を承認している。Anagnostou と Turner（Anagnostou and Turner-2018）は、成人において 0.3 mg は実質的に不十分な用量であり、これが一部の患者で 2 回目のアドレナリン投与を必要とする理由であると主張している。実際、院外でアナフィラキシー治療のためにアドレナリンの緊急投与を受けた患者の最大 20%が、持続する症状又は二相性アナフィラキシーのために 2 回目の投与を必要とすることが報告されている（Simons-2010a）。いくつかの公表文献で、小児及び成人のいずれにもアドレナリンを反復投与する必要性があることが示されている（Korenblat-1999、Uguz-2005、Kelso-2006、Järvinen-2008、Manivannan-2009、Rudders-2010、Noimark-2012）。欧州におけるアナフィラキシー治療の処方用量はアドレナリン 0.5 mg の IM 投与であり、必要に応じて 5 分後に再投与することができる。英国では、成人及び 12 歳以上の小児にこの用量が推奨されている（Resuscitation Council (UK)-2008）。本邦においても、第一選択薬としてアドレナリンが挙げられており、アナフィラキシーと診断された場合又は強く疑われる場合は、大腿部中央の前外側に 0.1%アドレナリン（1：1000；1 mg/ml）0.01 mg/kg を直ちに筋肉注射するとされている（アナフィラキシーガイドライン）。

Cardona ら（Cardona-2017）は、アナフィラキシーの疑いでアドレナリン 0.3 mg を投与した症例のオンラインレジストリを用いた多施設共同観察研究を実施し、アナフィラキシー治療のためのアドレナリンの IM 投与は最適ではないと主張している。本研究では、副作用が認められるのはアドレナリンを投与した患者 5 例あたり 1 例未満であり、副作用は通常は軽度で一過性であることが示され、副作用のリスクを理由にアドレナリン投与を制限することは妥当ではないと結論付けられた。

過量投与のリスクを評価するための十分に管理されたアドレナリンの試験はなく、アドレナリンの高用量投与のリスクに関する情報のほとんどは文献の症例報告から得られたものである。ア

ドレナリン 0.3 mg の急速 IV 投与により、心筋梗塞が生じた症例が報告されている（Zakka-2020）。また、一部の患者では 2.5 mg 以上の IM 投与後に死亡又はその他の生命を脅かす事象が認められた（Pumphrey-2000）。しかし、IM 投与で一般的に認められているアドレナリンの最小致死用量は、複数の公表文献に基づくと、ヒトでは 4.0 mg と考えられる（Freedman-1955、Levine-1981、National Center for Biotechnology Information-2022）。

なお、アドレナリンの毒性は用量のみによって決まるのではなく、高用量であってもよりゆっくりと吸収されるか、緩徐に IV 投与することによって安全である可能性がある。アドレナリンの毒性は用量及び時間の両方と直接関連しており、急速 IV 投与は、脳出血を含む重度の心血管系イベントの重大なリスクを引き起こす。既承認の注射製剤の添付文書に記載されているように、0.3 mg であっても偶発的な IV 投与によって重度の事象が生じる可能性があり、これは一部の症例報告でも指摘されている（Zakka-2020）。したがって、0.3 mg という低用量でも非常に急速な IV 投与では極めて重度の事象及び死亡に至る可能性がある。

結論として、心停止又は敗血症性ショックによる重度の低血圧が認められる患者の治療ではアドレナリンを 1 mg 以下の用量で緩徐に IV 投与し、重度のアレルギー反応の治療では 0.5 mg を IM 投与し、反応をコントロールするために必要に応じて反復投与することが一般的である。アドレナリンの最小致死用量は一般的に 4.0 mg の IM 投与と考えられているが、2.5 mg 以上の IM 投与で死亡例が報告されている。偶発的な急速 IV 投与は、0.3 mg という低用量でも致死的となり得る。

アドレナリンの IN 投与では、注射剤を血管内へ誤投与した場合に観察されるような、急速 IV 投与時のような曝露量となる可能性はない。経鼻吸収は一般に約 20 分間かけて行われるため、体内の正常な代償機構によって SBP 又は PR の過剰な増加を防ぐことができる。経鼻吸収による SBP 及び PR の変化は、日常的な運動又はストレスによって生じる正常な内因性変化の範囲内にとどまる。したがって、IN 投与によるアドレナリンの曝露量が、反復投与でも注射投与による安全性が知られている曝露量を超える可能性は低い。また、ARS-1 の臨床試験で示されたように、一部の注射用デバイスで比較的高頻度に発現する、急速 IV 投与後の SBP の急激な上昇による突然の心イベントのリスクも低い。さらに、アドレナリンの IN 投与では注射針を使用しないため、注射針に関連する他の安全性事象や患者又は介助者による四肢への誤投与のリスクはない。以上のことから、重度の全身性アレルギー反応又はアナフィラキシーをコントロールするために反復投与（最高 4.0 mg の IN 投与）する可能性のあるアドレナリン 2.0 mg の IN 投与は、いかなる鼻腔状態の患者に対しても重大なリスクをもたらさないと考えられる。

2.5.8.5.1.1　偶発的な静脈内投与

偶発的なアドレナリンの IV 投与は、アドレナリンオートインジェクターの使用によって生じる可能性があり、特に心血管系の併存疾患を有する患者に対して重大なリスクをもたらす。これらの製剤の添付文書には、血管内への投与によるものと思われる突然の心イベントに関する警告が記載されている。このリスクは低体重者で特に高い。

EPI JP01 試験では、エピペン 0.3 mg による IV 投与が疑われる事象が 1 件認められた。55 歳の日本人女性は、エピペン 0.3 mg の投与 1 分後に動悸が始まったと報告した。ベースラインの被験者の血圧は 118/79 mmHg であり、投与 4 分後には 221/128 mmHg に上昇した（SBP

Δ103 mmHg)。ベースラインの PR は 56 bpm で、4 分後に 71 bpm、5 分後に 73 bpm まで増加した。本試験の全ての被験者での SBP、DBP 及び PR の最大増加量の平均値は、それぞれ Δ12.0 mmHg、Δ2.8 mmHg 及び Δ16.3 bpm であった。エピペン 0.3 mg 投与後の C_{max} の平均値が 597 pg/mL であったのに対し、本被験者の 2 分後及び 4 分後の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。心血管系の併存疾患は報告されておらず、合併症なく完全に回復した。投与後 60 分間のアドレナリン濃度の推移を図 2.5-93 に示す。

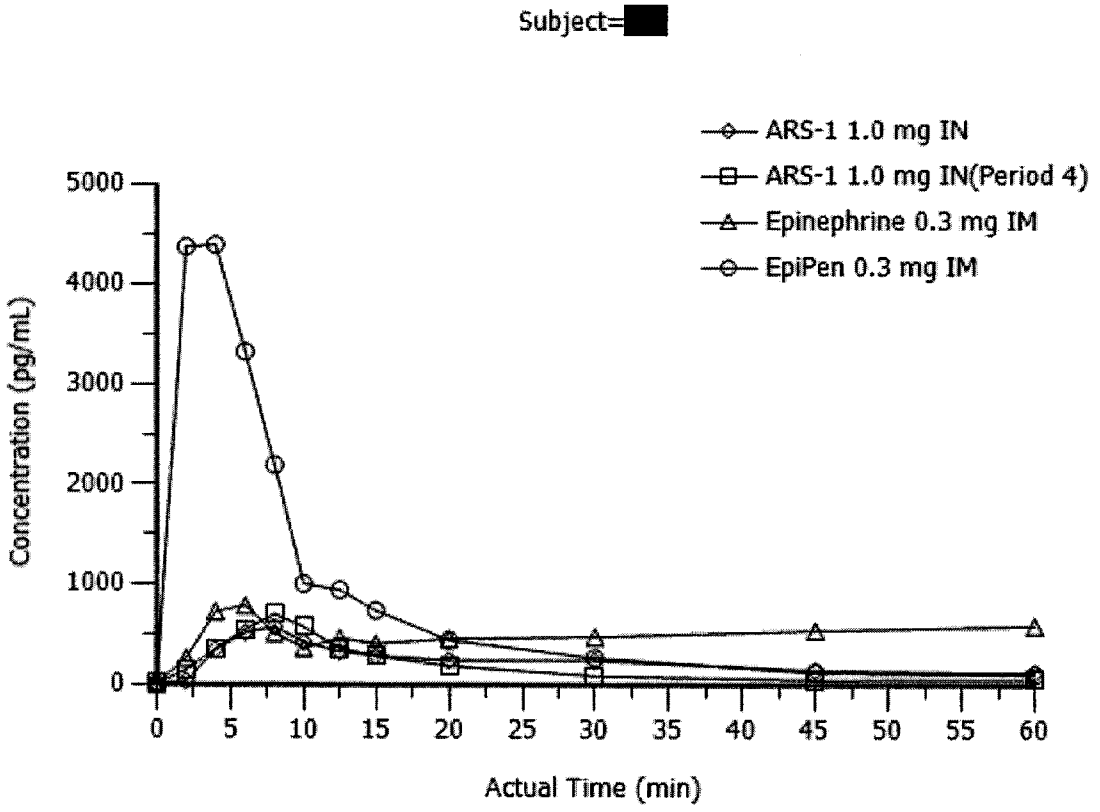


図 2.5-93　EPI JP01 試験の被験者[redacted]での投与法別のアドレナリン濃度

Source: EPI JP01 PK report, Figure 6

本事象は、血管内への誤投与によってアドレナリンの C_{max} が正常値の 7 倍超になり（表 2.5-85）、その結果、血圧及び PR が突然増加するリスクを示している。このような事象は臨床的に観察されているが、臨床現場で PK 及び血行動態の転帰が収集されたのは今回が初めてである。本症例は、潜在的な心毒性事象を回避するためのアドレナリンの代替投与法の必要性を強調している。

2.5.8.5.1.2　アドレナリン濃度に対する体重の影響

C_{max} 及び AUC_{0-t} に及ぼす体重の影響を検討するため、統合 PK 解析の一部として探索的解析を実施した（5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis）。

体重の増加は、アドレナリン 0.3 mg の IM 投与後、アドレナリン 0.3 mg の 2 回の IM 投与後及びエピペン 0.3 mg の 2 回投与後の全身薬物曝露量の減少と関連していた（負の回帰直線の傾き）。これに対して、ARS-1 の 1 回又は 2 回の IN 投与では、体重による統計学的に有意な影響は認められなかった（p>0.05）（表 2.5-105）。

体重とは異なり、BMI と薬物曝露量の間に一貫した関連性は認められなかった（様々な製剤間で負及び正の回帰直線の傾きが混在して認められた）（5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis Table 279、Figure 289～Figure 312）。

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（$AUC_{0\text{-}240\ min}$）と体重（kg）の線形回帰（投与法別）

Treatment	Co-variate: Body Weight							
	Dependent Variable							
	Ln(C_{max})				Ln($AUC_{0\text{-}240\ min}$)			
	Adrenaline				Adrenaline			
	Baseline Corrected		Total		Baseline Corrected		Total	
	P value	Slope	P value	Slope	P value	Slope	P value	Slope
ARS-1 2.0 mg IN	0.187	-0.01194	0.200	-0.01052	0.918	0.0009762	0.977	0.0002129
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	0.498	-0.009521	0.512	-0.008777	0.687	-0.005257	0.751	-0.003722
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	0.585	-0.006426	0.566	-0.006591	0.204	-0.01424	0.187	-0.01352
Adrenaline 0.3 mg IM	0.022	-0.009371	0.014	-0.009016	0.098	-0.005750	0.039	-0.005274
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	0.037	-0.01237	0.041	-0.01145	0.030	-0.009724	0.036	-0.008087
EpiPen 0.3 mg	0.942	0.0005607	0.989	0.0001057	0.129	-0.008272	0.071	-0.007702
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	0.025	-0.01358	0.021	-0.01329	0.268	-0.005487	0.249	-0.004955

Source: Integrated PK, PK/PD analysis Table 278

2.5.8.5.2 アドレナリン点鼻薬及び吸入薬

健康被験者に最大 5.0 mg の高負荷用量のアドレナリン点鼻薬を投与し、アドレナリン IM 投与と比較した（Srisawat-2016）。試験期間中、一過性の振戦が 1 例に、動悸が 2 例に認められた。大部分の被験者で t_{max} 時点での PR、DBP 及び SBP の上昇が認められたが、これらの症状と血漿中アドレナリン濃度との間に相関は認められなかった。アドレナリン投与後、被験者に重篤な副作用は認められなかった。

別の試験では、健康被験者に携帯型吸入器を用いた 2 用量のネブライザー吸入アドレナリン（水溶液中に 4.0 mg 及び 8.0 mg）の投与を無作為に割り付け、IM 投与（0.3 mg）及びプラセボと比較した（Breuer-2013）。アドレナリン 8.0 mg 吸入投与後のアドレナリン血漿中濃度及び血行力学的効果は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度であり、有害事象の性質及び重症度に意味のある差はなかった。これらの有害事象のほとんどはアドレナリン投与開始後数分以内に発現し、持続時間は短く、振戦、動悸、浮動性めまい、頭痛などの既知の薬理作用を反映するものであった。アドレナリン吸入部位の局所粘膜の副作用は報告されなかった。しかし、アドレナリンの吸入投与は、悪化する可能性のあるアナフィラキシー事象の発現時及び発現中に患者は呼吸しなければならないため、実行可能ではないと考えられる。一方、IN 投与では、粘膜を介する受動的な吸収であるため、呼吸の必要はない。

2.5.8.6 臨床試験での ARS-1 の安全性

本申請では、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児を含む ARS-1 の安全性を裏付けるために、主な臨床試験 10 試験を統合して安全性統合解析（5.3.5.3 項 Integrated Summary of Safety［ISS］）を実施し、同等なデータを有する達成可能な最大の被験者数に基づいて有害事象の発現割合を推定し、発現割合が低い又はまれな事象を検出する可能性を高めた。統合した臨床試験には、健康被験者（EPI 03 試験、EPI 07 試験及び EPI 15 試験）、I 型アレルギー患者（EPI 12 試験及び EPI 17 試験）、アレルギー性鼻炎患者（EPI 04 試験、EPI 16 試験及び EPI 18 試験）、上気道感染症（URTI）患者（EPI 14 試験）及び I 型アレルギーを有する小児患者（EPI 10 試験）を対象に ARS-1 を投与した PK、PD 又は安全性を評価した試験が含まれた。

また、日本人集団を対象とした試験（EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験）も完了した。

他の臨床試験には、EPI 06 試験、EPI 09 試験、EPI 11 試験、EPI 11b 試験及び EPI 13 試験、並びに他の補助的な安全性試験（EPI 01 試験及び EPI 02 試験）が含まれる。これらの試験を 2.7.4 項に要約した。

各臨床試験は、本承認申請における ARS-1 と濃度の異なる DDM（0.25%～0.35%）を添加剤として含有する製剤を用いて実施された。本承認申請における ARS-1 の DDM 濃度（[redacted]%）は、この濃度範囲に含まれている。

2.5.8.6.1 有害事象の予防、軽減又は管理に用いる方法

ARS-1 の試験で投与された用量は、患者及び健康被験者の両方に投与された既知の安全な用量範囲内であった。ARS-1 の全ての臨床試験で、被験者は、投与及び評価期間中、治験実施施

設に留まった。投与後は、4～5 分ごとの頻回なバイタルサイン測定や連続心電図測定により被験者を注意深く観察した。有害事象の発現時には医療従事者が常に立ち会った。

2.5.8.6.2　人口統計学的特性及び曝露状況

2.5.8.6.2.1　治験薬の曝露状況

2.5.8.6.2.1.1　主な臨床試験での曝露状況

EPI 03 試験では、70 例中 70 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。70 例中 67 例（95.7%）が 5 つの投与法全てを完了した。3 例が全 5 期の完了前に同意撤回によって試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 04 試験では、36 例中 36 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。36 例中 33 例（91.7%）が本試験の主要評価期間の 4 期を完了し、23 例が第 5 期（アドレナリン 0.5 mg IM 投与）の治験薬投与を受けた。3 例が早期に試験を中止した。そのうち 1 例は同意撤回によって試験を中止し、2 例は第 4 期に鼻炎が十分に誘発されなかったため不適格とされた。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 07 試験では、36 例中 36 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。36 例中 35 例（97.2%）が試験の 5 期間全てを完了した。1 例が同意撤回によって試験を早期に中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 10 試験では、82 例中 80 例（97.6%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。80 例中 80 例（100%）が試験を完了した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。再スクリーニングを受け、再登録された被験者が 18 例いたため、個別の被験者としては合計 62 例であった。

EPI 12 試験では、36 例中 36 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。36 例全例（100%）が試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 14 試験では、21 例中 21 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。21 例中 16 例（76.2%）が試験を完了した。5 例が試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 15 試験では、59 例中 59 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。50 例（84.7%）が試験を完了した。9 例が試験を早期に中止した。なお、治験実施施設での PK 検体の処理ミスにより、被験者 17 例の追加コホートが登録された。当該施設では、PK 検体の処理時に約 10 倍の酸が添加されたため、そのコホートの検体を廃棄した。この 17 例のうち 5 例は、再登録したコホート 1 の被験者であった。したがって、合計 54 例の被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

EPI 16 試験では、36 例中 36 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。34 例（94.4%）が試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 17 試験では、45 例中 45 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。41 例（91.1%）が試験を完了した。医師の判断によって 4 例が初回投与後に試験を中止した。このうち 3 例は有害事象による試験中止であった。これら 3 例の叙述を 2.5.8.6.3.6 項に示す。

EPI 18 試験では、43 例中 43 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。41 例（95.3%）が試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

ISS の安全性解析対象集団での累積投与量別及び投与経路別のアドレナリンの曝露状況を表 2.5-106（ARS-1 投与）及び表 2.5-107（アドレナリン注射投与）に示す。

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

ARS-1				
0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
12 (100.0)	21 (100.0)	200 (100.0)	277 (100.0)	85 (100.0)

N = Unique subjects per treatment received

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose with and without rhinitis.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart with and without rhinitis.

Source: Table 2.7.4- 2

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

Adrenaline						
IM			SC	EpiPen		Symjepi
0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
233 (100.0)	127 (100.0)	113 (100.0)	35 (100.0)	122 (100.0)	78 (100.0)	36 (100.0)

N = unique subjects per treatment received

[1] Adrenaline IM 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] EpiPen 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: Table 2.7.4-3

2.5.8.6.2.1.2　日本人集団を対象とした試験での曝露状況

日本人集団を対象とした試験（EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験）での曝露状況を用量別及び投与経路別に表 2.5-108 に示す。

EPI JP01 試験では、36 例中 36 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。36 例中 35 例（97.2%）が試験を完了した。1 例が「その他」の理由により試験を早期に中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI JP02 試験では、13 例中 13 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。12 例（92.3%）が試験を完了した。1 例（7.7%）が同意撤回によって早期に試験を中止した。

EPI JP03 試験では、15 例中 15 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。15 例全例（100%）が試験を完了した。試験を中止した被験者及び有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

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

Study	ARS-1					Adrenaline IM	EpiPen
	15 to < 30 kg	≥ 30 kg					
	1.0 mg	2.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	2.0 mg	0.3 mg	0.3 mg
	Anaphylaxis Symptoms		Normal	With Rhinitis			
EPI JP01	0	0	36	35	0	36	36
EPI JP02	0	0	0	0	13	12	0
EPI JP03	6	9	0	0	0	0	0

Total	ARS-1			Adrenaline IM 0.3 mg	EpiPen 0.3 mg
	1.0 mg	1.0 mg	2.0 mg		
	15 to < 30 kg	≥ 30 kg			
	6	36	22	48	36

Source: Table 2.7.4-4

2.5.8.6.2.1.3　他の臨床試験での曝露状況

他の臨床試験（EPI 01 試験、EPI 02 試験、EPI 06 試験、EPI 09 試験、EPI 11 試験、EPI 11b 試験及び EPI 13 試験）での投与法別及び投与経路別の曝露状況を表 2.5-109 に示す。

EPI 01 試験では、12 例中 12 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。12 例全例（100%）が試験及び全ての評価を完了した。試験を早期に中止した被験者及び有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 02 試験では、27 例中 27 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。27 例全例（100%）が試験及び全ての評価を完了した。試験を早期に中止した被験者及び有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 06 試験では、12 例中 12 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。全 12 例が試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 09 試験では、55 例中 55 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。55 例中 53 例（96.4%）が試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 11 試験では、12 例中 12 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。12 例中 10 例（83.3%）が試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。

EPI 11b 試験では、26 例中 26 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。26 例中 25 例（96.2%）が試験を完了した。1 例が試験を早期に中止した。

EPI 13 試験では、42 例中 42 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。42 例全例（100%）が試験を完了した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.5-109 治験薬の曝露状況：他の臨床試験

	ARS-1									Adrenaline IM	EpiPen	Symjepi
Study	0.3 mg	0.5 mg	0.65 mg	0.80 mg	1.0 mg	1.3 mg	1.5 mg	1.8 mg	2.0 mg	0.3 mg	0.3 mg	0.3 mg
EPI 01	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0
EPI 02	0	3	0	0	27	0	0	0	3	24	0	0
EPI 06	0	12	12	12	12	12	0	0	0	0	0	0
EPI 09	0	0	0	0	53	0	0	0	0	54	54	0
EPI 11	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0
EPI 11b	0	0	0	0	13	13	13	13	13	0	13	13
EPI 13	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	40	40

N = unique subjects per dose received

Source: Table 2.7.4-5

2.5.8.6.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.8.6.2.2.1 主な臨床試験での人口統計学的特性及びその他の特性

EPI 03 試験では、合計 70 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21～55 歳であった。男性が 42 例（60.0%）、女性が 28 例（40.0%）であった。白人が 22 例（31.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 38 例（54.3%）、アジア人が 3 例（4.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 2 例（2.9%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（1.4%）、その他が 4 例（5.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 17 例（24.3%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 53 例（75.7%）であった。

EPI 04 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19～55 歳であった。男性が 22 例（61.1%）、女性が 14 例（38.9%）であった。白人が 14 例（38.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 14 例（38.9%）、アジア人が 3 例（8.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 1 例（2.8%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.8%）、その他が 3 例（8.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 4 例（11.1%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 32 例（88.9%）であった。

EPI 07 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19～54 歳であった。男性が 24 例（66.7%）、女性が 12 例（33.3%）であった。白人が 12 例（33.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 19 例（52.8%）、アジア人が 1 例（2.8%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 2 例（5.6%）、その他が 2 例（5.6%）であった。ヒスパニック又はラテン系は 12 例（33.3%）、非ヒスパニック又は非ラテン系は 24 例（66.7%）であった。

EPI 10 試験では、合計 62 例（再登録例を除く）の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 4～17 歳であった。男性が 35 例（56.5%）、女性が 27 例（43.5%）であった。白人が 44 例（71.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 12 例（19.4%）、アジア人が 5 例（8.1%）、その他が 1 例（1.6%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 5 例（8.1%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 57 例（91.9%）であった。

EPI 12 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21～54 歳であった。男性が 17 例（47.2%）、女性が 19 例（52.8%）であった。白人が 23 例（63.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 11 例（30.6%）、アジア人が 2 例（5.6%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 20 例（55.6%）、非ヒスパニック又は非ラテン系は 16 例（44.4%）であった。

EPI 14 試験では、合計 21 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19～55 歳であった。男性が 11 例（52.4%）、女性が 10 例（47.6%）であった。白人が 18 例（85.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例（4.8%）、アジア人が 1 例（4.8%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（4.8%）であった。ヒスパニック又はラテン系は 10 例（47.6%）、非ヒスパニック又は非ラテン系は 11 例（52.4%）であった。

EPI 15 試験では、合計 59 例の被験者が試験に登録された。PK 検体の処理ミスにより、17 例（被験者[redacted]～[redacted]）からなる追加コホートを登録した。この 17 例のうち 5 例は、再登録したコホート 1 の被験者であった。したがって、54 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、人口統計学的特性の要約に含まれた。被験者の年齢は 21～54 歳であった。男性が 38 例（70.4%）、女性が 16 例（29.6%）であった。白人が 30 例（55.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 17 例

（31.5%）、アジア人が 4 例（7.4%）、その他が 3 例（5.6%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 21 例（38.9%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 33 例（61.1%）であった。

EPI 16 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 20～52 歳であった。男性が 20 例（55.6%）、女性が 16 例（44.4%）であった。白人が 16 例（44.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 8 例（22.2%）、アジア人が 8 例（22.2%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.8%）、その他が 3 例（8.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 5 例（13.9%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 31 例（86.1%）であった。

EPI 17 試験では、合計 45 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 23～53 歳であった。男性が 26 例（57.8%）、女性が 19 例（42.2%）であった。白人が 14 例（31.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 17 例（37.8%）、アジア人が 6 例（13.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 3 例（6.7%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.2%）、その他が 4 例（8.9%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 11 例（24.4%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 34 例（75.6%）であった。

EPI 18 試験では、合計 43 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 24～63 歳であった。男性が 19 例（44.2%）、女性が 24 例（55.8%）であった。白人が 16 例（37.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 18 例（41.9%）、アジア人が 6 例（14.0%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 3 例（7.0%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 6 例（14.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 37 例（86.0%）であった。

ISS での被験者の人口統計学的特性を表 2.5-110 に示す。

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）

Demographic	ARS-1 Treatments				
	IN				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
Age (Years)					
N	12	21	200	277	85
Mean (SD)	7.8 (1.90)	7.8 (1.76)	34.4 (12.25)	36.2 (11.35)	41.3 (9.88)
Median	8.0	8.0	34.0	36.0	39.0
Minimum, Maximum	4, 11	4, 11	9, 55	8, 55	24, 63
Sex					
Male	6 (50.0)	13 (61.9)	117 (58.5)	169 (61.0)	49 (57.6)
Female	6 (50.0)	8 (38.1)	83 (41.5)	108 (39.0)	36 (42.4)
Race					
White	9 (75.0)	15 (71.4)	87 (43.5)	125 (45.1)	36 (42.4)
Black or African American	2 (16.7)	3 (14.3)	87 (43.5)	100 (36.1)	33 (38.8)
Asian	1 (8.3)	1 (4.8)	11 (5.5)	24 (8.7)	10 (11.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	7 (2.5)	3 (3.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (1.4)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (9.5)	8 (4.0)	17 (6.1)	3 (3.5)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	1 (8.3)	3 (14.3)	54 (27.0)	75 (27.1)	21 (24.7)
Not Hispanic or Latino	11 (91.7)	18 (85.7)	146 (73.0)	202 (72.9)	64 (75.3)

N = unique subjects per treatment received

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose and subjects that received two 1.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: Table 2.7.4-6

2.5.8.6.2.2.2　日本人集団を対象とした試験での人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団を対象とした試験での被験者の人口統計学的特性を表 2.5-111 に示す。

EPI JP01 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 24～55 歳であった。男性が 23 例（63.9%）、女性が 13 例（36.1%）であった。36 例（100%）がアジア人であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

EPI JP02 試験では、合計 13 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 29～54 歳であった。男性が 9 例（69.2%）、女性が 4 例（30.8%）であった。13 例全例（100%）がアジア人であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

EPI JP03 試験では、合計 15 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 6～17 歳であった。男性が 7 例（46.7%）、女性が 8 例（53.3%）であった。15 例全例（100%）がアジア人であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

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

Demographics	EPI JP01 (N = 36) n (%)	EPI JP02 (N = 13) n (%)	EPI JP03 (N = 15) n (%)
Age			
Mean (SD)	39.5 (9.24)	42.9 (7.41)	10.4 (3.31)
Median	39.0	46.0	11
Minimum, Maximum	24, 55	29, 54	6, 17
Gender			
Male	23 (63.9)	9 (69.2)	7 (46.7)
Female	13 (36.1)	4 (30.8)	8 (53.3)
Race			
Asian	36 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Not Hispanic or Latino	36 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)

Definitions: N = total number of subjects; n = percent of subjects, SD = Standard Deviation
Source: Table 2.7.4-7

2.5.8.6.2.2.3　他の臨床試験での人口統計学的特性及びその他の特性

他の臨床試験での被験者の人口統計学的特性を表 2.5-112 に示す。

EPI 01 試験では、合計 12 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19～29 歳であった。12 例全例（100%）が男性であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人が 10 例（83.3%）、アジア人が 1 例（8.3%）、その他が 1 例（8.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系が 1 例（8.3%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 11 例（91.7%）であった。

EPI 02 試験では、合計 27 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 18～30 歳であった。27 例全例（100%）が男性であった。白人が 23 例（85%）、アジア人が 3 例（11%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例（4%）であった。本試験では、民族に関する情報は収集しなかった。

EPI 06 試験では、合計 12 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21～54 歳であった。男性が 10 例（83.3%）、女性が 2 例（16.7%）であった。白人が 3 例（25.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 7 例（58.3%）、その他が 2 例（16.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 3 例（25.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 9 例（75.0%）であった。

EPI 09 試験では、合計 55 例の被験者が試験に登録された。登録された 55 例のうち、合計 47 例が本試験の自己投与パートに登録された。被験者の年齢は 18～54 歳であった。男性が 25 例（53.2%）、女性が 22 例（46.8%）であった。白人が 35 例（74.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 8 例（17.0%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民及びその他が各 2 例（4.3%）であった。ヒスパニック又はラテン系は 26 例（55.3%）、非ヒスパニック又は非ラテン系は 21 例（44.7%）であった。本試験の治験責任医師が投与するパートには、計 8 例が登録された。被験者の年齢は 30～44 歳であった。男性が 6 例（75.0%）、女性が 2 例（25.0%）であった。白人が 4 例（50.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 例（37.5%）、アメリカ先住民又はアラスカ先

住民が 1 例（12.5%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 2 例（25.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 6 例（75.0%）であった。

EPI 11 試験では、合計 12 例の被験者が登録された。被験者の年齢は 19～54 歳であった。男性は 7 例（58.3%）、女性は 5 例（41.7%）であった。白人が 10 例（83.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 例（16.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 8 例（66.7%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 4 例（33.3%）であった。

EPI 11b 試験では、合計 26 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21～54 歳であった。男性が 16 例（61.5%）、女性が 10 例（38.5%）であった。白人が 22 例（84.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 例（7.7%）、アジア人が 1 例（3.8%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（3.8%）であった。非ヒスパニック系又は非ラテン系は 13 例（50.0%）であり、ヒスパニック系又はラテン系は 13 例（50.0%）であった。

EPI 13 試験では、合計 42 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 22～53 歳であった。男性が 19 例（45.2%）、女性が 23 例（54.8%）であった。白人が 16 例（38.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 例（14.3%）、アジア人が 12 例（28.6%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.4%）であり、7 例（16.7%）がその他に分類された。ヒスパニック系又はラテン系は 13 例（31.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 29 例（69.0%）であった。

表 2.5-112 他の臨床試験での人口統計学的データ

Demographics	EPI 01 (N = 12) n (%)	EPI 02 (N = 27) n (%)	EPI 06 (N = 12) n (%)	EPI 09 (N = 47)[1] n (%)	EPI 09 (N = 8)[2] n (%)	EPI 11 (N = 12) n (%)	EPI 11b (N = 26) n (%)	EPI 13 (N = 42) n (%)
Age								
Mean (SD)	24.3 (3.75)	24.0 (3.8)	37.8 (13.56)	36.2 (9.45)	36.3 (5.42)	36.9 (9.84)	37.8 (9.38)	36.7 (9.20)
Median	24.0	24.0	38.0	36.0	35.0	35.0	36.0	37.5
Minimum, Maximum	19, 29	18, 30	21, 54	18, 54	30, 44	19, 54	21, 54	22, 53
Gender								
Male	12 (100.0)	27 (100.0)	10 (83.3)	25 (53.2)	6 (75.0)	7 (58.3)	16 (61.5)	19 (45.2)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	22 (46.8)	2 (25.0)	5 (41.7)	10 (38.5)	23 (54.8)
Race								
White	0 (0.0)	23 (85)	3 (25.0)	35 (74.5)	4 (50.0)	10 (83.3)	22 (84.6)	16 (38.1)
Black or African American	10 (83.3)	1 (4)	7 (58.3)	8 (17.0)	3 (37.5)	2 (16.7)	2 (7.7)	6 (14.3)
Asian	1 (8.3)	3 (11)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	12 (28.6)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (2.4)
Other	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.7)
Ethnicity								
Hispanic or Latino	1 (8.3)	NC	3 (25.0)	26 (55.3)	2 (25.0)	8 (66.7)	13 (50.0)	13 (31.0)
Not Hispanic or Latino	11 (91.7)	NC	9 (75.0)	21 (44.7)	6 (75.0)	4 (33.3)	13 (50.0)	29 (69.0)

NC = Not collected

[1] Self-Administration

[2] Investigator-Administration

Source: Table 2.7.4-8

2.5.8.6.3　全体的な有害事象の発現状況

2.5.8.6.3.1　比較的よく見られる有害事象

2.5.8.6.3.1.1　主な臨床試験での比較的よく見られる有害事象

本項では、主な臨床試験（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）を対象とした安全性統合解析での有害事象を評価した。

2 例以上かつ 10%以上に認められた主な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）

ARS-1 投与

体重 15 kg 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻閉（19.0%）、上気道うっ血（14.3%）

体重 30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻部不快感（22.0%）
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2 mg 及び 1 mg 反復投与）：鼻部不快感（17.3%）、血圧上昇（11.2%）
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2 mg 反復投与）：咽喉刺激感（18.8%）、頭痛（17.6%）、鼻部不快感（12.9%）、びくびく感（10.6%）

アドレナリン注射剤投与

エピペン 0.6 mg 投与以外では 2 例以上かつ 10%以上に認められた TEAE はなかった。

- エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：血圧上昇（12.8%）

2 例以上かつ 1%以上 10%未満に認められたその他の TEAE

ARS-1 投与

体重 15 kg 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：咽喉乾燥（9.5%）、鼻乾燥（9.5%）、錯感覚（9.5%）

体重 30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：血圧上昇（8.0%）、鼻浮腫（6.0%）、鼻閉（5.0%）、頭痛（4.5%）、動悸（4.0%）、鼻漏（4.5%）、咽喉刺激感（3.5%）、振戦（3.5%）、鼻粘膜障害（3.0%）、鼻痛（3.0%）、鼻そう痒症（2.5%）、副鼻腔不快感（2.5%）、浮動性めまい（2.5%）、流涙増加（2.5%）、びくびく感（2.0%）、錯感覚（1.5%）及び悪心（1.0%）
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2 mg 及び 1 mg 反復投与）：頭痛（7.9%）、びくびく感（7.6%）、動悸（7.2%）、咽喉刺激感（4.0%）、鼻漏（4.0%）、心拍数増加（3.6%）、悪心（3.2%）、浮動性めまい（2.5%）、流涙増加（2.2%）、鼻腔内異常感覚（1.4%）、鼻出血（1.1%）、鼻痛（1.1%）、くしゃみ（1.1%）及び錯感覚（1.1%）
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2 mg 反復投与）：振戦（8.2%）、鼻漏（7.1%）、鼻そう痒症（3.5%）、歯肉痛（3.5%）、口の感覚鈍麻（3.5%）、腹痛（3.5%）、鼻閉（2.4%）、浮動性めまい（2.4%）

アドレナリン注射剤投与

- アドレナリン 0.3 mg IM 投与後：動悸（3.0%）、悪心（2.1%）、浮動性めまい（2.1%）、頭痛（1.7%）、多汗症（1.7%）、びくびく感（1.3%）
- エピペン 0.3 mg 投与後：血圧上昇（6.6%）、不安（2.5%）、動悸（1.6%）、注射部位疼痛（1.6%）
- アドレナリン 0.3 mg SC 投与後：動悸（5.7%）及び心拍数増加（5.7%）
- Symjepi 0.3 mg 注射後：頭痛（8.3%）、動悸（5.6%）
- アドレナリン 0.5 mg IM 投与後：びくびく感（7.1%）、動悸（3.9%）、注射部位疼痛（2.4%）、頭痛（1.6%）
- アドレナリン 0.6 mg IM 投与後（0.3 mg 反復投与）：びくびく感（8.0%）、動悸（6.2%）、注射部位疼痛（4.4%）、頭痛（4.4%）、鼻部不快感（4.4%）、咽喉刺激感（4.4%）、振戦（2.7%）、及び錯感覚（1.8%）
- エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：動悸（6.4%）、心拍数増加（5.1%）、びくびく感（3.8%）

その他の TEAE（1%未満）又は 1 例の被験者に発現した TEAE

ARS-1 投与

体重 15 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻部不快感、咽喉刺激感、鼻そう痒症、口腔咽頭痛、鼻痛、鼻漏、上気道咳症候群

体重 30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻乾燥、口腔咽頭痛、期外収縮、結膜充血、歯肉不快感、流涎過多、歯痛、熱感、体温上昇、心拍数増加、味覚異常、頭部不快感、不安、神経過敏、末梢冷感
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2 mg 及び 1 mg 反復投与）：鼻閉、鼻浮腫、鼻そう痒症、口腔咽頭痛、咽頭異常感覚、頻脈、眼瞼痙攣、眼部不快感、羞明、口唇炎、口内乾燥、歯肉不快感、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、流涎過多、嘔吐、疲労、熱感、体温低下、体温上昇、心拍数減少、高血糖、頚部痛、顎関節症候群、味覚異常、頭部不快感、感覚鈍麻、失神、振戦、不安、多幸気分、神経過敏、多汗症、そう痒症、低血圧
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2 mg 反復投与）：咽喉乾燥、上気道分泌増加、口腔咽頭痛、咽頭感覚鈍麻、咽頭異常感覚、鼻痛、くしゃみ、動悸、耳不快感、耳そう痒症、流涙増加、歯肉不快感、悪心、嚥下痛、口腔内不快感、流涎過多、歯痛、嘔吐、悪寒、冷感、熱感、粘膜障害、分泌物分泌、体温上昇、失神寸前の状態、傾眠、皮膚変色、ほてり

アドレナリン注射剤投与

- アドレナリン 0.3 mg IM 投与後：下痢、口内乾燥、嘔吐、適用部位疼痛、無力症、疲労、熱感、注射部位疼痛、血圧低下、失神寸前の状態、失神、不安、神経過敏、鼻浮腫、鼻粘膜障害、口腔咽頭痛、低血圧
- エピペン 0.3 mg 投与後：冷感、注射部位不快感、心拍数増加、頭痛、振戦、多幸気分

- アドレナリン 0.3 mg SC 投与後：適用部位疼痛、適用部位そう痒感、注射部位疼痛、頭痛、神経過敏、鼻閉
- Symjepi 0.3 mg 投与後：なし
- アドレナリン 0.5 mg IM 投与後：胸部不快感及び鼻閉
- アドレナリン 0.6 mg IM 投与後（0.3 mg 反復投与）：心粗動、悪心、流涎過多、胸痛、悪寒、冷感、注射部位不快感、分泌物分泌、心拍数増加、四肢不快感、筋痙縮、浮動性めまい、不安、神経過敏、鼻出血、鼻そう痒症、咽頭感覚鈍麻、鼻痛、冷汗、多汗症
- エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：注射部位疼痛、頭痛

治験薬と関連のある TEAE

ISS での治験薬と関連のある TEAE を用量別及び投与経路別に表 2.5-113（ARS-1 投与群）及び表 2.5-114（アドレナリン注射剤投与群）に示す。

表 2.5-113　治験薬と関連のある TEAE の発現割合：ARS-1 投与

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
Subjects with at least One Adverse Event	2 (16.7)	10 (47.6)	95 (47.5)	118 (42.6)	40 (47.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	9 (42.9)	67 (33.5)	64 (23.1)	34 (40.0)
鼻部不快感	1 (8.3)	1 (4.8)	44 (22.0)	48 (17.3)	11 (12.9)
咽喉刺激感	1 (8.3)	1 (4.8)	6 (3.0)	10 (3.6)	16 (18.8)
鼻漏	0 (0.0)	1 (4.8)	7 (3.5)	8 (2.9)	6 (7.1)
鼻腔内異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	1 (4.8)	6 (3.0)	3 (1.1)	1 (1.2)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (1.2)
鼻閉	0 (0.0)	4 (19.0)	9 (4.5)	1 (0.4)	2 (2.4)
鼻浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻そう痒症	0 (0.0)	1 (4.8)	5 (2.5)	1 (0.4)	3 (3.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
咽頭異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
上気道分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
鼻乾燥	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (8.5)	37 (13.4)	1 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (8.0)	31 (11.2)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	10 (3.6)	0 (0.0)
体温低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (9.5)	21 (10.5)	30 (10.8)	20 (23.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.5)	22 (7.9)	15 (17.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	5 (1.8)	2 (2.4)
錯感覚	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (1.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	1 (0.4)	7 (8.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	24 (8.7)	12 (14.1)
びくびく感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	21 (7.6)	9 (10.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
分泌物分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.5)	21 (7.6)	1 (1.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.0)	20 (7.2)	1 (1.2)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	14 (5.1)	8 (9.4)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	8 (2.9)	1 (1.2)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (1.2)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯肉不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (3.5)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	7 (2.5)	1 (1.2)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (1.4)	1 (1.2)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (1.2)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.4)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(1.2)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
耳そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

N = Unique subjects per treatment received

Note: MedDRA version 22 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose and subjects that received two 1.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: Table 2.7.4-23

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

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
Subjects with at least One Adverse Event	24 (10.3)	16 (12.6)	38 (33.6)	8 (22.9)	20 (16.4)	19 (24.4)	8 (22.2)
神経系障害	9 (3.9)	2 (1.6)	10 (8.8)	1 (2.9)	2 (1.6)	1 (1.3)	4 (11.1)
浮動性めまい	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	4 (1.7)	2 (1.6)	5 (4.4)	1 (2.9)	1 (0.8)	1 (1.3)	3 (8.3)
失神寸前の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (8.3)
心臓障害	7 (3.0)	5 (3.9)	8 (7.1)	2 (5.7)	2 (1.6)	5 (6.4)	2 (5.6)
動悸	7 (3.0)	5 (3.9)	7 (6.2)	2 (5.7)	2 (1.6)	5 (6.4)	2 (5.6)
心粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.0)	12 (9.4)	17 (15.0)	3 (8.6)	4 (3.3)	4 (5.1)	0 (0.0)
びくびく感	3 (1.3)	9 (7.1)	9 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
適用部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.4)	3 (2.4)	5 (4.4)	1 (2.9)	2 (1.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
分泌物分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (2.9)	4 (3.3)	0 (0.0)	3 (8.3)
不安	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (8.3)
神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)	1 (0.8)	9 (8.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	5(4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
鼻そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (5.7)	8 (6.6)	12 (15.4)	0 (0.0)
血圧低下	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.6)	10 (12.8)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (5.7)	1 (0.8)	4 (5.1)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Unique subjects per treatment received

Note: MedDRA version 22 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

[1] Adrenaline IM 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] EpiPen 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: Table 2.7.4-24

重症度別の TEAE

報告された TEAE のほとんどが軽度であった。重症度別の TEAE の発現状況を以下に示し、中等度及び重度の TEAE については詳細を示した。

グレード 4（生命を脅かす）及びグレード 5（死亡）の TEAE は報告されなかった。

ARS-1 投与

体重 15 kg 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）10 例（47.6%）
  - 中等度（グレード 2）1 例（4.8%）：鼻部不快感、咽喉刺激感及び上気道咳症候群

体重 30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）100 例（50.0%）
  - 中等度（グレード 2）2 例（1.0%）：鼻浮腫
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2.0 mg 及び 1.0 mg 反復投与）：
  - 軽度（グレード 1）116 例（41.9%）
  - 中等度（グレード 2）7 例（2.5%）：鼻部不快感、頭痛（各 3 例、1.1%）、浮動性めまい、悪心（各 2 例、0.7%）、くしゃみ、心拍数減少、嘔吐、高血糖（各 1 例、0.4%）
  - 重度（グレード 3）1 例（0.4%）：失神及び低血圧
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2.0 mg 反復投与）：
  - 軽度（グレード 1）42 例（49.4%）

アドレナリン注射剤投与

- アドレナリン 0.3 mg IM 投与後：
  - 軽度（グレード 1）22 例（9.4%）
  - 中等度（グレード 2）2 例（0.9%）：頭痛（2 例、0.9%）、失神寸前の状態、嘔吐、低血圧（各 1 例、0.4%）
  - 重度（グレード 3）2 例（0.9%）：失神、無力症、血圧低下（各 1 例、0.4%）
- エピペン 0.3 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）22 例（18.0%）
- アドレナリン 0.3 mg SC 投与後：
  - 軽度（グレード 1）9 例（25.7%）
- Symjepi 0.3 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）8 例（22.2%）
- アドレナリン 0.5 mg IM 投与後：
  - 軽度（グレード 1）23 例（18.1%）
- アドレナリン 0.6 mg IM 投与後（0.3 mg 反復投与）：
  - 軽度（グレード 1）41 例（36.3%）
  - 中等度（グレード 2）1 例（0.9%）：嘔吐

● エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：
- 軽度（グレード 1）：20 例（25.6%）

2.5.8.6.3.1.2　日本人集団を対象とした試験での比較的よく見られる有害事象

2.5.8.6.3.1.2.1　EPI JP01 試験

EPI JP01 試験では、36 例中 8 例（22.2%）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の 6 例（16.7%）、エピペン 0.3 mg 投与後の 3 例（8.3%）、及び鼻炎を誘発した被験者に対する ARS-1 1.0 mg IN 投与後の 2 例（5.7%）に認められた。アドレナリン 0.3 mg IM 投与では、有害事象は報告されなかった。

TEAE はいずれも軽度と判断され、生命を脅かす事象及び死に至る事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象も認められなかった。

ARS-1 1.0 mg IN 投与後に多く認められた TEAE は、鼻部不快感、咽喉刺激感及び頭痛（各 2 例、5.6%）、並びに口腔咽頭不快感及びそう痒症（各 1 例、2.8%）であった。エピペン 0.3 mg の IM 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（2 例、5.6%）及び頭痛（1 例、2.8%）であった。鼻炎誘発後の ARS-1 1.0 mg IN 投与後に多く認められた TEAE は、頭痛及びそう痒症（各 1 例、2.9%）であった。アドレナリン 0.3 mg IM 投与後には、TEAE は報告されなかった。

治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合を投与法別に表 2.5-115 に示す。

表 2.5-115 TEAE の発現割合：EPI JP01 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg IN (N = 36) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN with Rhinitis (N = 36) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	Total (N = 36) n(%)
Subjects with at least One Adverse Event	6 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (8.3)	8 (22.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
鼻部不快感	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
咽喉刺激感	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
口腔咽頭不快感	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
神経系障害	2 (5.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.3)
頭痛	2 (5.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.3)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
そう痒症	1 (2.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

N = Unique subjects

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: Table 2.7.4-25

2.5.8.6.3.1.2.2　EPI JP02 試験

EPI JP02 試験では、ARS-1 2.0 mg 投与後に認められた TEAE は、鼻部不快感（3 例、23.1%）、頭痛（2 例、15.4%）、鼻出血、咽喉刺激感、浮動性めまい、動悸及び熱感（各 1 例、7.7%）であった。アドレナリン 0.3 mg IM 投与後には、TEAE は報告されなかった。TEAE はいずれも軽度と判断された。中等度及び重度の TEAE はなく、生命を脅かす事象及び死亡に至った事象は認められなかった。また、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象も認められなかった。

EPI JP02 試験での治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合を投与法別に表 2.5-116 に示す。

表 2.5-116　TEAE の発現割合：EPI JP02 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 2.0 mg (N = 13) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 12) n(%)	Total (N = 13) n(%)
Subjects with at least one TEAE	6 (46.2)	0 (0.0)	6 (46.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	0 (0.0)	4 (30.8)
鼻部不快感	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (23.1)
鼻出血	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
咽喉刺激感	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
神経系障害	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
頭痛	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
浮動性めまい	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
心臓障害	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
動悸	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
熱感	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: Table 2.7.4-26

2.5.8.6.3.1.2.3　EPI JP03 試験

EPI JP03 試験では、TEAE を、全ての TEAE、OFC によって誘発された TEAE 及び OFC に起因しない TEAE に分類した。重篤な有害事象、並びに中止及び死亡に至った TEAE は認められなかった。EPI JP03 試験での治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合を投与群別に表 2.5-117 及び表 2.5-118（OFC に起因しない TEAE）に示す。

OFC との因果関係を問わない 2 例以上に認められた TEAE（表 2.5-117）は、振戦（3 例、20.0%）、並びに咳嗽、鼻粘膜障害、紅斑、及び発疹（各 2 例、13.3%）であった。

ARS-1 1.0 mg 投与後（6 例）

- 発疹（2 例、33.3%）

ARS-1 2.0 mg 投与後（9 例）

- 咳嗽（2 例、22.2%）
- 振戦（3 例、33.3%）

表 2.5-117　TEAE の発現割合–全ての TEAE：EPI JP03 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg (N = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 9) n(%)	Total (N = 15) n(%)
Subjects with at least one TEAE	4 (66.7)	6 (66.7)	10 (66.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (33.3)
咳嗽	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
鼻粘膜障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻腔内感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
神経系障害	0 (0.0)	4 (44.4)	4 (26.7)
振戦	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (20.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	1 (11.1)	3 (20.0)
紅斑	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
発疹	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
腹痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
悪寒	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
疼痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
頻脈	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
眼障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼瞼浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼充血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: Table 2.7.4-27

2 例以上に認められた OFC に起因しない TEAE は、振戦（3 例、20.0%）及び鼻粘膜障害（2 例、13.3%）であった（表 2.5-118）。

ARS-1 1.0 mg 投与後（6 例）

- ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者 2 例以上に認められた、OFC によって誘発された TEAE は発現しなかった。

ARS-1 2.0 mg 投与後（9 例）

- 振戦（3 例、33.3%）

OFC に起因しなかった TEAE（重症度別）は以下のとおりであり、5 例（33.3%）に軽度の TEAE、2 例（13.3%）に中等度の TEAE が発現した。ARS-1 1.0 mg 投与後、1 例（16.7%）に OFC に起因しない中等度の TEAE（腹痛）が 1 件発現し、ARS-1 2.0 mg 投与後、1 例（11.1%）に OFC に起因しない中等度の TEAE（頭痛）が 1 件発現した。

表 2.5-118　TEAE の発現割合–OFC に起因しない TEAE：EPI JP03 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg (N = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 9) n(%)	Total (N = 15) n(%)
Subjects with at least one TEAE	2 (33.3)	5 (55.6)	7 (46.7)
神経系障害	0 (0.0)	4 (44.4)	4 (26.7)
振戦	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (20.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (26.7)
鼻粘膜障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
咳嗽	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻腔内感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
腹痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
悪寒	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
疼痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
頻脈	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: Table 2.7.4-28

2.5.8.6.3.1.3　他の臨床試験での比較的よく見られる有害事象

2.5.8.6.3.1.3.1　EPI 01 試験

EPI 01 試験では、全体で 12 例中 1 例（8.3%）に TEAE が 1 件認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。重篤な有害事象が発現した被験者はいなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

12 例中 1 例（8.3%）に軽度（グレード 1）と判断された TEAE が 1 件認められた。重度又は中等度の TEAE は報告されなかった。

本試験で報告された TEAE は傾眠（アドレナリン 0.3 mg IM 投与）のみであり、重症度は軽度（グレード 1）で、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.5.8.6.3.1.3.2　EPI 02 試験

EPI 02 試験で発現した TEAE を表 2.5-119 に示す。EPI 02 試験全体（パート 1、2 及び 3 の併合）では、27 例中 26 例（96.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。26 例（96.3%）で、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した。

パート 1 では、重度及び中等度の TEAE は報告されなかった。3 例全例（100%）に軽度（グレード 1）と判断された計 13 件の TEAE が認められた。パート 2 では、重度及び中等度の TEAE は報告されなかった。12 例中 12 例（100%）に軽度（グレード 1）と判断された計 20 件の TEAE が認められた。パート 3 では、重度の TEAE は報告されなかった。12 例中 1 例（8.3%）に中等度（グレード 2）の TEAE が 1 件認められた。12 例中 10 例（83.3%）に、軽度（グレード 1）と判断された TEAE が計 23 件認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。最もよく見られた事象は、投与部位刺激感（20 例 24 件）であった。3 例に 3 件の動悸が発現した。各 2 例に 2 件の投与部位疼痛、頭痛及び鼻閉が発現した。残りの事象は 1 件のみ発現した。56 件の事象は軽度（グレード 1）と判断され、1 件（投与部位刺激感）は中等度と判定された。これらの事象の大部分（23 例 40 件）は、ARS-1 と「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定され、3 例 5 件は ARS-1 と「おそらく関連なし」と判定された。「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された事象のほとんどは、投与部位刺激感（20 例 24 件）であった。

血圧上昇及び高血圧はそれぞれ 1 例で 1 件ずつ報告された。血圧上昇は ARS-1 2.0 mg を投与された被験者で認められた。高血圧は ARS-1 1.0 mg を投与された被験者で認められた。いずれの事象も軽度（グレード 1）で、約 20～30 分で回復した。ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg を投与された 3 例に動悸が 3 件発現した。

表 2.5-119　TEAE の発現割合：EPI 02 試験（パート 1、2、3 の併合）

System Organ Class Preferred Term	0.3 mg (IM) N=24	0.5 mg (IN) N=3	1.0 mg (IN) N=27	2.0 mg (IN) N=3
Subjects with at least 1 TEAE	11 (46)	3 (100)	22 (81)	2 (67)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (33)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (33)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (38)	2 (67)	21 (78)	1 (33)
投与部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
投与部位刺激感	0 (0.0)	2 (67)	19 (70)	1 (33)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	5 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
神経系障害	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
頭痛	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
錯感覚	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (33)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (33)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
高血圧	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: Table 2.7.4-29

2.5.8.6.3.1.3.3　EPI 06 試験

EPI 06 試験で発現した TEAE を表 2.5-120 に示す。12 例中 11 例（91.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。11 例に認められた TEAE はいずれも、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

ARS-1 0.50 mg、ARS-1 0.65 mg 及び ARS-1 1.0 mg の投与後に各 6 例（50.0%）に TEAE が発現し、ARS-1 0.80 mg の投与後には 5 例（41.7%）、ARS-1 1.30 mg の投与後には 3 例（25.0%）に TEAE が発現した。TEAE はいずれも軽度（グレード 1）と判断され、生命を脅かす事象や死亡に至った事象は発現しなかった。また、重篤と判断された TEAE 及び試験中止に至った TEAE も発現しなかった。

ARS-1 0.50 mg 投与後に多く認められた TEAE は、びくびく感（3 例、25.0%）であった。ARS-1 0.65 mg 投与後に多く認められた TEAE は、血圧上昇（5 例、41.7%）及びびくびく感（2 例、16.7%）であった。ARS-1 0.80 mg 投与後に多く認められた TEAE は、血圧上昇（3 例、25.0%）であった。ARS-1 1.0 mg 投与後に多く認められた TEAE は、血圧上昇（4 例、33.3%）及びびくびく感（3 例、25.0%）であった。ARS-1 1.30 mg 投与後に多く認められた TEAE は、血圧上昇（2 例、16.7%）であった。

表 2.5-120　TEAE の発現割合：EPI 06 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 0.50 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 0.65 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 0.80 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 1.0 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 1.30 mg IN (N = 12) n (%)	Total (N = 12) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	11 (91.7)
臨床検査	2 (16.7)	5 (41.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	10 (83.3)
血圧上昇	1 (8.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	9 (75.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
呼吸数増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)
びくびく感	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)
活力増進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
動悸	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
胃腸障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
悪心	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
歯の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
浮動性めまい	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
精神障害	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
不安	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
多幸気分	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: Table 2.7.4-30

2.5.8.6.3.1.3.4　EPI 09 試験

EPI 09 試験で 2 例以上に発現した投与法別の TEAE の要約を表 2.5-121 に示す。

55 例中 31 例（56.4%）に 1 件以上の有害事象が発現し、30 例に治験薬と関連のある有害事象が発現した。計 83 件の TEAE が報告され、73 件は治験薬と関連ありと判断され、10 件は関連なしと判断された。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ARS-1 1.0 mg の投与後では 53 例中 14 例（26.4%）、エピペン 0.3 mg の投与後では 54 例中 18 例（33.3%）、Symjepi 0.3 mg の投与後では 54 例中 13 例（24.1%）に発現した。

中等度の TEAE（ARS-1 1.0 mg 投与後の血管迷走神経性エピソード）が 1 件発現した。その他の TEAE はいずれも軽度と判断され、生命を脅かす事象及び死亡に至った事象は発現しなかった。また、重篤と判断された有害事象及び試験中止に至った有害事象も発現しなかった。

ARS-1 1.0 mg IN 投与後に 2 例以上に発現した TEAE は、鼻部不快感（7 例、13.2%）、頭痛（5 例、9.4%）、失神寸前の状態（3 例、5.7%）、口の錯感覚（2 例、3.8%）であった。

エピペン 0.3 mg 投与後に 2 例以上に発現した TEAE は、動悸（5 例、9.3%）、浮動性めまい及び注射部位疼痛（各 4 例、7.4%）、振戦、悪心、びくびく感、不安（各 3 例、5.6%）、頭痛（2 例、3.7%）であった。

Symjepi 0.3 mg 投与後に 2 例以上に発現した有害事象は、振戦（4 例、7.4%）、頭痛、浮動性めまい、悪心（各 3 例、5.6%）、動悸（2 例、3.7%）であった。

表 2.5-121　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 09 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg IN (N = 53) n (%)	EpiPen 0.3 mg (N = 54) n (%)	Symjepi 0.3 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 55) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	15 (28.3)	19 (35.2)	13 (24.1)	31 (56.4)
神経系障害				
頭痛	5 (9.4)	2 (3.7)	3 (5.6)	9 (16.4)
振戦	0 (0.0)	3 (5.6)	4 (7.4)	7 (12.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (7.4)	3 (5.6)	6 (10.9)
失神寸前の状態	3 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (7.3)
胃腸障害				
悪心	0 (0.0)	3 (5.6)	3 (5.6)	6 (10.9)
口の錯感覚	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
びくびく感	1 (1.9)	3 (5.6)	0 (0.0)	4 (7.3)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (7.4)	0 (0.0)	4 (7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻部不快感	7 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.7)
心臓障害				
動悸	0 (0.0)	5 (9.3)	2 (3.7)	7 (12.7)
精神障害				
不安	1 (1.9)	3 (5.6)	0 (0.0)	3 (5.5)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: Table 2.7.4-31

2.5.8.6.3.1.3.5 EPI 11 試験

EPI 11 試験で 2 例以上に発現した TEAE の製剤別の要約を表 2.5-122 に示す。12 例中 12 例（100%）に 1 件以上の有害事象が認められた。

- DDM 0.20%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 7 例（63.6%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 7 例（63.6%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.30%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 10 例（100%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.50%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 12 例（100%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.30%及び[redacted]を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 7 例（63.6%）に有害事象が発現した。

中等度の TEAE が 1 件（DDM 0.50%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後の呼吸困難）発現した。他の TEAE はいずれも軽度と判断され、生命を脅かす TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

重篤と判断された有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

DDM 0.20%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（3 例、27.3%）、不安、流涙増加、振戦（各 2 例、18.2%）であった。

DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（3 例、27.3%）、鼻部不快感、口腔咽頭痛（各 2 例、18.2%）であった。

DDM 0.30%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（5 例、50.0%）、鼻部不快感（4 例、40.0%）、流涙増加（3 例、30.0%）、口腔咽頭痛（2 例、20.0%）であった。

DDM 0.50%を含有する ARS-1 1.0 mg IN 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（7 例、58.3%）、鼻部不快感、流涙増加、振戦（各 3 例、25.0%）、不安（2 例、16.7%）であった。

DDM 0.30%及び[redacted]を含有する ARS-1 1.0 mg IN 投与後に多く認められた TEAE は、鼻部不快感（4 例、36.4%）、不安（3 例、27.3%）、動悸、胸部不快感（各 2 例、18.2%）であった。

表 2.5-122　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 11 試験

System Organ Class Preferred Term	DDM Concentration					
	0.20% N = 11 n (%)	0.25% N = 11 n (%)	0.30% N = 10 n (%)	0.50% N = 12 n (%)	0.30% +[redacted] N = 11 n (%)	Total N = 12 n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	7 (63.6)	7 (63.6)	10 (100.0)	12 (100.0)	7 (63.6)	12 (100.0)
心臓障害						
動悸	3 (27.3)	3 (27.3)	5 (50.0)	7 (58.3)	2 (18.2)	10 (83.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻部不快感	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (40.0)	3 (25.0)	4 (36.4)	5 (41.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (41.7)
精神障害						
不安	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (27.3)	6 (50.0)
眼障害						
流涙増加	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (30.0)	3 (25.0)	1 (9.1)	5 (41.7)
神経系障害						
振戦	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸部不快感	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害						
多汗症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: Table 2.7.4-32

2.5.8.6.3.1.3.6　EPI 11b 試験

EPI 11b 試験で発現した TEAE の要約を表 2.5-123（第 1 群）及び表 2.5-124（第 2 群）に示す。

第 1 群

第 1 群の 13 例中 2 例（15.4%）に、DDM 0.3%を含有する ARS-1 1.8 mg 及び DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.3 mg の投与後に 1 件以上の TEAE が認められた。これ以外の投与後に TEAE は報告されなかった。第 1 群では 2 例以上に報告された TEAE は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。

重篤と判断された TEAE、並びに試験中止及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

第 2 群

第 2 群の 13 例中 4 例（30.8%）に 1 件以上の TEAE が認められた。ARS-1 1.0 mg（市販ロット番号 190932）投与後に 2 例（15.4%）、ARS-1 1.0 mg（市販ロット番号 202130）投与後に 1 例

（8.3%）、DDM 0.3%を含有する ARS-1 2.0 mg 投与後に 2 例（15.4%）、エピペン 0.3 mg 投与後に 1 例（7.7%）に TEAE が発現した。

DDM 0.3%を含有する ARS-1 2.0 mg の投与後に 1 例（7.7%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。これ以外に、治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。

第 2 群で 2 例以上に発現した TEAE は頭痛のみであった。頭痛は、ARS-1 1.0 mg（市販ロット番号 190932）投与後に 2 例（15.4%）、DDM 0.3%を含有する ARS-1 2.0 mg 投与後に 1 例（7.7%）に報告された。

重篤と判断された TEAE、並びに試験中止及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

表 2.5-123　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 1 群）

System Organ Class Preferred Term	ARS-1				Symjepi 0.3 mg (N = 13) n(%)	Total (N = 13) n(%)
	1.3 mg DDM 0.25% (pH [redacted]) (N = 13) n(%)	1.5 mg DDM 0.25% (pH [redacted]) (N = 13) n(%)	1.5 mg DDM 0.30% (pH [redacted]) (N = 13) n(%)	1.8 mg DDM 0.30% (pH [redacted]) (N = 13) n(%)		
Subjects with at least One Adverse Event	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
胃腸障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
便秘	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
悪心	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: Table 2.7.4-33

表 2.5-124　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 2 群）

System Organ Class Preferred Term	ARS-1					EpiPen 0.3 mg (N = 13) n(%)	Total (N = 13) n(%)
	1.0 mg (commercial lots) Total (N = 25) n(%)	1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 190932) (N = 13) n(%)	1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 202130) (N = 12) n(%)	1.5 mg DDM 0.30% + [redacted] (N = 13) n(%)	2.0 mg DDM 0.30% (N = 13) n(%)		
Subjects with at least One Adverse Event	3 (12.0)	2 (15.4)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	4 (30.8)
神経系障害	2 (8.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
頭痛	2 (8.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
生殖系および乳房障害	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
月経困難症	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: Table 2.7.4-34

2.5.8.6.3.1.3.7　EPI 13 試験

EPI 13 試験で 2 例以上に発現した TEAE の要約を表 2.5-125 に示す。42 例中 9 例（21.4%）に 1 件以上の有害事象が認められた。

- ARS-1 2.0 mg 投与後に 4 例（10.0%）に有害事象が発現した。
- エピペン 0.3 mg 投与後に 1 例（2.5%）に有害事象が発現した。
- Symjepi 0.3 mg 投与後に 6 例（15.0%）に有害事象が発現した。

TEAE はいずれも軽度と判断され、生命を脅かす TEAE 及び死亡に至った TEAE は発現しなかった。また、重篤と判断された有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

ARS-1 2.0 mg 投与後に発現した主な有害事象は、鼻出血及び鼻痛（各 2 例、5.0%）であった。

Symjepi 0.3 mg 投与後に発現した主な有害事象は頭痛（5 例、12.5%）であった。

エピペン 0.3 mg 投与後に 2 例を超える被験者に認められた有害事象はなかった。

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

System Organ Class Preferred Term	Treatment			
	ARS-1 2.0 mg IN (N = 40) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 40) n(%)	Symjepi 0.3 mg (N = 40) n(%)	Total (N = 42) n(%)
Subjects with at least One Adverse Event	4 (10.0)	1 (2.5)	6 (15.0)	9 (21.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
鼻痛	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
神経系障害				
頭痛	1 (2.5)	1 (2.5)	5 (12.5)	7 (16.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more AEs in the same SOC (or with the same preferred term) are counted only once for that SOC (or preferred term).

Source: Table 2.7.4-35

2.5.8.6.3.2　比較的よく見られる有害事象に関する考察

重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療における ARS-1 の安全性は、単回投与後及び反復投与後のいずれでも十分に明らかにされている。また、15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する ARS-1 1.0 mg の安全性も示されている。

全体として、試験で発現した主な副作用（血圧上昇、心拍数増加、びくびく感、動悸）は、アドレナリンの薬理学的特性に関連していた。ARS-1 は SBP に影響を及ぼすため、ARS-1 投与後は血圧上昇の発現割合が増加する。しかし、これらの有害事象の発現割合は、ARS-1 とエピペンで同程度であった。血圧に関連する有害事象はいずれも軽度と判断され、無治療で回復した。血圧上昇はアドレナリンの治療効果の 1 つであることから予測されるものであり、有害ではないと考えられる。

さらに、ARS-1 投与後に鼻関連の有害事象の発現割合も増加した。これらの有害事象には、鼻部不快感、鼻浮腫、鼻閉、鼻痛、鼻漏、鼻そう痒症、鼻乾燥、副鼻腔不快感が含まれた。鼻事

象の大部分は軽度の鼻部不快感にコーディングされたが、鼻の疼痛（視覚的アナログスケール［VAS］）及び鼻刺激感の両方を検証済みの尺度を用いて評価したところ、ARS-1 投与後に報告された疼痛（100 mm スケール中 10 mm 未満）又は刺激感は極めてわずかであった。したがって、ARS-1 が疼痛又は刺激を引き起こすことは考え難く、報告された鼻部不快感は全点鼻薬に共通する事象である可能性がある。鼻関連の有害事象は、中等度の鼻部不快感 4 件及び中等度の鼻浮腫（EPI 04 試験でアレルゲン点鼻による鼻炎誘発後に発現）2 件を除いて全て軽度と判断され、治療することなく消失した。

その他の有害事象は、ARS-1 と臨床試験で使用したアドレナリン注射剤で類似していた。

安全性統合解析のデータに基づくと、ARS-1 1.0 mg の投与後に発現した主な有害事象は、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児では鼻閉（19.0%）、上気道うっ血（14.3%）であり、体重 30 kg 以上の小児及び成人では鼻部不快感（22.0%）であった。

ARS-1 2.0 mg の投与後に発現した主な有害事象は、鼻部不快感（17.3%）及び血圧上昇（11.2%）であり、2 回目投与後に認められた事象のうち未知又は発現割合の高かった事象は、咽喉刺激感（18.8%）、頭痛（17.6%）、鼻部不快感（12.9%）及びびくびく感（10.6%）であった。

安全性プロファイルについて、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児と体重 30 kg 以上の小児及び成人との間に臨床的に意味のある予期されない差は認められなかった。

2.5.8.6.3.3　試験間の有害事象の類似点及び相違点

2.5.7.3 項で考察したように、試験間の類似点として、注射剤に比べて ARS-1 の方が SBP により大きな影響を及ぼすため、ARS-1 投与後の血圧上昇の発現割合が増加した。しかし、これらの有害事象の発現割合は、ARS-1 とエピペンの単回投与及び 2 回投与（L/R）で同程度であった。血圧に関連する有害事象はいずれも軽度と判断され、無処置で回復した。血圧上昇はアドレナリンの治療効果の 1 つであることから予測されるものであり、有害事象ではないと考えられる。

さらに、ARS-1 投与後に鼻関連の有害事象の発現割合も増加した。これらの有害事象には、鼻部不快感、鼻閉、鼻そう痒症、鼻浮腫、鼻痛、鼻漏及び副鼻腔不快感が含まれた。鼻事象の大部分は軽度の鼻部不快感にコーディングされたが、鼻の疼痛（VAS）及び鼻刺激感の両方を検証済みの尺度を用いて系統的に評価したところ、ARS-1 投与後に報告された疼痛（100 mm スケール中 10 mm 未満）又は刺激感は極めてわずかであった。したがって、ARS-1 が疼痛又は刺激を引き起こすことは考え難く、報告された鼻部不快感は全点鼻薬に共通する事象である可能性がある。EPI 04 試験でアレルゲン点鼻による鼻炎誘発後に発現した中等度の鼻浮腫の 2 件及び ARS-1 2.0 mg 投与後に発現した鼻部不快感の 4 件を除き、鼻関連の有害事象は全て軽度と判断され、治療することなく消失した。

試験間では、ARS-1 の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.5.8.6.3.4　部分集団での有害事象の発現割合の差

2.5.8.6.3.4.1　小児患者

小児へアドレナリン IM 時を投与した際に重篤な事象はなく、発現した有害事象も成人で発現した有害事象と同様の事象であり（Simons-1998、Simons-2002）、小児と成人ではアドレナリンの安全性プロファイルに大きな差はないと考えられる。EPI 10 試験で示されているように、4 歳以上の体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には ARS-1 1.0 mg を安全に使用することが可能であり、30 kg 以上の小児には ARS-1 2.0 mg を使用することができる。EPI 10 試験実施中に、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に対する ARS-1 1.0 mg 投与後に中等度の TEAE が 3 件（咽喉刺激感［咽喉灼熱感］、鼻部不快感［咽喉灼熱感］及び上気道咳症候群［後鼻漏］）、並びに体重 30 kg 以上の被験者に対する ARS-1 2.0 mg 投与後に中等度の TEAE が 2 件（鼻部不快感［左鼻孔灼熱感］及びくしゃみ）認められた。その他の TEAE は全て軽度と判断され、重篤な事象、生命を脅かす事象及び死亡に至った事象は認められなかった。

2.5.8.6.3.4.2　高齢患者

アナフィラキシー治療において、65 歳以上の患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかを検討する臨床試験は行われていない。しかし、アナフィラキシー治療にアドレナリンを使用した臨床経験が報告されており、高齢患者はアドレナリンの作用に対して特に感受性が高い可能性があることが確認されている（Wood-2013、Kawano-2017）。したがって、アナフィラキシー治療の際には、合併症や他の薬物療法の可能性を考慮し、低用量の使用を検討する必要がある。

2.5.8.6.3.5　有害事象と用量、用法及び投与期間との関係

体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する ARS-1 1.0 mg 投与と体重 30 kg 以上の被験者に対する ARS-1 1.0 mg 投与との間では、有害事象プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合はそれぞれ 52.4%及び 51.0%）。ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg（単回及び反復投与）を投与した被験者間の差はわずかであった（1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合はそれぞれ 51.0%、44.8%及び 49.4%）。予想したとおり、血圧上昇及び心拍数増加に関連した有害事象は、ARS-1 を 1 回投与時と比較して 2 回投与時の方が高かった。

2.5.8.6.3.6　死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象

20 の臨床試験で ARS-1 の安全性を評価した。いずれの試験でも重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

試験中止に至った TEAE は 3 例（いずれも EPI 17 試験）で認められた。試験中止に至った TEAE の簡潔な叙述の要約を以下に示す。

- 被験者[redacted]：本被験者はアドレナリン 0.3 mg の IM 投与後に試験を中止した。被験者は針の挿入（IM 注射）直後に重度の失神、中等度の低血圧及び重度の無力症を呈した。その他に報告された有害事象は軽度の悪心、軽度の疲労及び軽度の多汗症であった。投与直後に重度の失神及びそれに関連する有害事象が発現したため、試験関連の手順（例：採血やそ

の他の評価）は実施しなかった。治験責任医師は、この事象に基づいて本被験者の試験を中止した。

- 被験者[redacted]: 本被験者はARS-1 2.0 mg投与後に試験を中止した。投与直後及び採血開始直後に、重度の失神、重度の低血圧、中等度の浮動性めまい及び中等度の心拍数減少が発現した。その他に報告された有害事象は軽度の多汗症及び軽度の体温低下であった。事象発現後、治験責任医師は本被験者の試験中止を決定した。
- 被験者[redacted]: 本被験者はアドレナリン0.3 mgのIM投与後に試験を中止した。投与後、中等度の失神寸前の状態が発現した。報告されたその他の有害事象は、軽度の口内乾燥、軽度の口腔咽頭痛、軽度の多汗症及び軽度の低血圧であった。失神が治験薬又は治験手順（すなわち採血）によって引き起こされたものかどうか、また、事象が中等度であったかどうかを判断することは困難であるが、治験責任医師は本被験者の試験中止を決定した。治験依頼者は、評価の結果、本事象はTEAEによる中止と判断した。

被験者[redacted]、[redacted]及び[redacted]では、失神及び関連事象の少なくとも一部は治験手順（IM注射のための針の挿入又は採血）が原因であった可能性があるが、これらの被験者が治験薬の投与を受け、試験中止前に有害事象が発現していたことを考慮し、各事象を試験中止に至ったTEAEとした。

これら3例の症例報告書を第5部に示す。

2.5.8.6.4　臨床試験から得られた追加の安全性所見

2.5.8.6.4.1　鼻症状及び疼痛

鼻症状（認められた場合）は、全ての投与法及び用量でおおむね軽度であった。ARS-1の試験で認められた鼻痛は軽度であり、VASスコアは100 mm中5～8 mmであった。

2.5.8.6.4.2　嗅覚への影響

いずれの試験でも嗅覚に対する影響は認められなかった。

2.5.8.6.5　長期安全性

ARS-1は現在治験薬であるため、長期有害事象データは得られていない。アドレナリンの長期安全性が研究されており、アドレナリンの長期的影響に関するエビデンスに基づく重要なデータが得られている。

国際的なガイドラインは、アドレナリンがアナフィラキシー治療の第一選択薬とみなされていることに同意し、ほとんどの副作用は軽度で一過性であることを認めている。

2.5.8.6.6　依存性又は乱用の可能性

ARS-1による依存や乱用の可能性はないと考えられる。アドレナリンの曝露は急性であり、激しい活動や運動によってもたらされる正常な内因性曝露の範囲内である。内因性アドレナリンは常に存在するため、重大な依存又は乱用の可能性は大きくない。

2.5.8.6.7　反跳現象

アドレナリンを投与し、アレルギー事象が消失したように見えた後に症状が再発するリスクがある。本邦において病院外でのアナフィラキシーへの初期対応としてアドレナリン自己注射液を使用した際にはその後直ちに医療機関を受診することとされており、ARS-1 投与時においても同様の対応が必要である。海外では、患者及び介助者は、症状再発の徴候を認識し適切な措置をとるための訓練を受ける。米国の ARS-1 の添付文書では、アレルギー反応の治療に 2 回目の投与が必要になった場合又は症状が再発した場合に備えて、患者と介助者は常に 3 つの噴霧器を携行することを推奨している。米国の ARS-1 の添付文書では、まれではあるが、臨床的改善が見られない場合、または最初の治療後に症状が悪化した場合、最初の投与から 5 分後に 2 回目の ARS-1 を投与してもよいこと、また、アナフィラキシーエピソードを注意深く観察し、さらなる治療が必要な場合には、救急医療機関にいつ連絡すべきかを患者に助言することが記載されている。

2.5.8.7　DDM 併用時の安全性

ARS-1 は、鼻腔内投与したときに本剤のバイオアベイラビリティを向上させる機能的添加剤である DDM を含有する新規のアドレナリン水性製剤である。DDM は、EU 及び日本では新規の添加剤であるが、米国では 2 つの FDA 承認製剤で使用されている。DDM は、FDA 食品安全・応用栄養センター及び環境保護庁により Generally Recognized As Safe（一般に安全とされる食品添加物）に指定されており、ヒトに対する経口又は局所曝露の制限がない、FDA 承認製剤の添加剤である。

DDM は、治療薬の製剤化のための吸収促進剤として評価されている。片頭痛治療薬のスマトリプタン及び発作治療薬のジアゼパムを用いて、DDM 製剤の安全性及び有効性に関する臨床試験が実施されている。

DDM を鼻腔内投与したときの安全性は、動物毒性試験及び他の化合物と併用投与した臨床試験の成績に基づいて確立されている。アドレナリン 0.3 mg、0.5 mg、1.0 mg 及び 2.0 mg と DDM の併用は、健康被験者 39 例を対象とした第 I 相試験 2 試験で既に検討されている。ARS-1 の忍容性は良好であった。

2.5.8.8　海外における市販後安全性情報

海外における市販後の neffy Experience Program で得られた有害事象の自発報告として、ARS 社は個別安全性報告（Individual Case Safety Reports、ICSR）の初回 15 日報告書を 1 件提出し、非重篤の初回 ICSR を 1 件受領した。副作用報告（2024ARP00005、2024ARP00010、2024ARP00011）の 3 件は、ネフィーの薬理作用の欠如や減弱が関与しているとは考えられず、むしろ、臨床的改善が認められない場合に初回投与から 5 分後にネフィーの 2 回目の投与を開始しないこと又は処方情報に従った初回治療後に症状が悪化したことが、効果の欠如に対する最も可能性の高い説明と考える。2 件の医療機器の不具合報告（機器接続問題および製品配送機構問題）は患者に危害を及ぼすことはなかった。市販後安全性報告の完全な要約については Periodic Adverse Drug Experience Reports（PADERs）として FDA へ提出している。

2.5.9　ベネフィットとリスクに関する結論

アドレナリンは、IV、IM 及び SC など複数の投与経路により、ヒトで 100 年以上使用されている。注射針及びシリンジによるアドレナリン注射のヒトでの安全性プロファイルは全体的に良好であり、慢性的又は重篤な副作用は報告されていないが、0.3 mg という低用量の急速 IV 投与や、2.5 mg を超える高用量の IM 注射では、重篤な心血管系の副作用発現や死亡につながる可能性がある。アドレナリンは広範に評価されており、ヒトにおける PK 及び代謝は十分に解明されている。IV 投与されたアドレナリンは血漿中から速やかに消失し、半減期は 5 分未満である。アドレナリンの毒性は十分に検討され、公表文献で報告されている。

アドレナリンの IN 投与は、注射針を使用しない投与経路であることから I 型アレルギー反応治療におけるアドレナリンの総合的な安全性プロファイルの改善が期待される。ARS-1 を用いた投与では、急速 IV 投与のようにアドレナリンを急速に吸収することはできない。また、介助者が偶発的に自己注射してしまう事例など、注射針に関連するトラブルのリスクが回避される。アドレナリンの急速 IV 投与によって SBP が急激に変化して重篤な心血管系有害事象が発生する可能性を考慮すると、注射製剤には血管内注射のリスクがあり、オートインジェクターでは特に増加すると考えられる。実際にエピペンでは血管内に投与された根拠として、投与の約 14%で t_{max} が 4 分以下又は C_{max} が 1000 pg/mL 超の早期スパイクが認められた。ARS-1 には注射針がなく、急速 IV 投与を行うことができないため、安全性上の大きなベネフィットを有する可能性がある。

文献では、アドレナリンに特定の臓器毒性はなく、予期しない蓄積毒性もないことが示唆されている。アドレナリンは発がん性を示さず、ヒトにおいて他の変異原性の懸念はない。IV 投与されたアドレナリンは血漿から速やかに消失し、半減期は約 5 分である。持続点滴静注したときの PK は 10～15 分以内に定常状態に達する。敗血症性ショック患者において、アドレナリンは 0.03～1.7 μg/kg/分の範囲で用量比例的な PK を示す。

ARS-1 の PK 及び安全性を評価した試験は、健康被験者を対象とした EPI 03 試験、EPI 06 試験、EPI 07 試験、EPI 11 試験、EPI 11b 試験、EPI 15 試験及び EPI JP02 試験、I 型アレルギー患者を対象とした EPI 09 試験、EPI 12 試験、EPI 13 試験及び EPI 17 試験、アレルギー性鼻炎患者を対象とした EPI 04 試験、EPI 16 試験、EPI JP 01 試験及び EPI 18 試験、上気道感染を有する患者を対象とした EPI 14 試験、食物アレルギーを有する患者を対象とした EPI JP03 試験、並びに I 型アレルギーを有する小児患者を対象とした EPI 10 試験であり、安全性を評価した補助的な試験として EPI 01 試験及び EPI 02 試験を実施した。これらの試験は、これまでに臨床試験で得られたアドレナリン投与に関する最も意義のあるデータである。最初に、アドレナリンを単回投与又は 5 分以内（EPI 03 試験）若しくは 10 分以内（EPI 07 試験、EPI 15 試験及び EPI 18 試験）に 2 回投与し、PK 評価用検体採取（最初は 2 分ごと）及び広範な血行動態評価を実施した。

I 型アレルギーを有する小児患者を対象とした EPI 10 試験では、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曝露量は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときよりやや高かったが、曝露量の増加に伴う有害事象の増加は認められなかった。ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg を投与した臨床薬理試験では、ARS-1 が速やかに吸収され、注射針及びシリンジを用いた IM 投与及びオートインジェクター（エピペン 0.3 mg）を用いた投与で得られる範囲内の、注射したときと類似の PK プロファイルが確認された。

臨床薬理プログラムの一環として、投与製剤別の PD を評価した。季節性鼻炎を有する I 型アレルギー患者を対象に ARS-1 2.0 mg を 2 回 IN 及びアドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与した EPI 18 試験の結果から、アレルギー性鼻炎状態下で 2 回の ARS-1 投与（R/R 又は R/L）を行ったときのアドレナリン濃度はアドレナリン 0.3 mg IM 投与時より高いことが示された。さらに、正常な鼻腔状態では、ARS-1 は SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量が大きかった。この差は全ての時点及びアレルギー性鼻炎状態時でも認められ、いずれの時点でも ARS-1（R/R）の PD 反応はアドレナリン 0.3 mg IM 投与より高かった。投与後 60 分間にわたり、ARS-1（R/L）投与時の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量はアドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて大きかった。

初期の用量漸増 PK 試験では、ARS-1 2.0 mg 投与時のアドレナリンの曝露量は現在承認されている注射製剤の範囲内であることが確認された（アドレナリン 0.3 mg IM 投与との比較では曝露量が高く、吸収は速やかであり、エピペン 0.3 mg との比較では曝露量が低かった）（2.7.1 項）。ARS-1 2.0 mg IN 投与は、血行動態を代替エンドポイントとする評価で成人におけるアナフィラキシーの緊急治療薬としてアドレナリン 0.3 mg IM 投与又はエピペン 0.3 mg 投与と同程度の有効性を示すことが期待された。これらの試験で使用した 100 μL の容量は鼻粘膜に適切に分布し、滴りは最小限であり、経口送達プロファイルを回避することが報告されている。

アナフィラキシーに至る可能性のある I 型アレルギー反応の標準的な緊急治療は、アドレナリンの固定用量を 1 回、できるだけ速やかに投与することである。PK 試験 5 試験（EPI 10 試験、EPI 15 試験、EPI 16 試験、EPI 17 試験及び EPI 18 試験）における ARS-1 2.0 mg IN 投与時のバイオアベイラビリティの比較から、アドレナリンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）及び PD は、既承認の注射製剤と同程度かそれ以上であった。鼻炎誘発状態（鼻腔内投与における悪条件と考えられる）で ARS-1 を単回投与した EPI 16 試験の結果、鼻炎誘発状態でのアドレナリンの PK（最初の 20 分間のアドレナリン曝露量が大きく、吸収が速くなる）及び PD 反応が許容可能であることが示され、あらゆる鼻腔状態の患者でも有効性及び安全性が得られると考えられた。

I 型アレルギー反応が発現した患者では、最初に発現した反応の治療又は再発した反応（二相性アナフィラキシー等）の治療のためにアドレナリンの 2 回目投与が必要な場合がある。EPI 15 試験で ARS-1 の 2 回投与時の PK をアドレナリン IM 投与及びエピペン 0.3 mg の 2 回投与と比較した。また、EPI 15 試験では 2 回目投与を反対側鼻孔に行う L/R 投与と同じ鼻孔に行う R/R 投与を比較し、投与する鼻腔を変えることによる潜在的な誤投与のリスクについて検討した。ARS-1 の 2 回（L/R）投与時のアドレナリンの曝露量は、アドレナリン IM 投与又はエピペン 0.3 mg の 2 回投与と同程度であり、ARS-1 の 2 回（R/R）投与では吸収がわずかに増加するが、血行動態データに基づく重大な安全性の懸念はないことが示された。

主な臨床試験から得られた血行動態データでは、ARS-1 は注射製剤と少なくとも同程度の速度で全身にアドレナリンを送達するため、速やかにα及びβアドレナリン受容体を刺激し、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である PR の増加及び SBP の上昇をもたらす。血行動態への影響の平均値は注射時よりも大きいが、被験者ごとの PR 又は SBP の最大変化量は製剤間で類似しており、血行動態への影響の平均値がより速く大きいことによる、重度の全身性アレルギー反応を有する患者に対する安全上のリスクは示唆されなかった。より優れた平

均血行動態反応は、発現までの時間及び最大変化量に基づく効果改善の可能性を示し、投与後に速やかに良好な反応を示す患者の割合が高い可能性がある。

PPK 解析及び PBAM 解析の結果、並びに公表文献による公知の情報より、ARS-1 の用量は体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には 1.0 mg、体重 30 kg 以上の 12 歳以上の小児には 2.0 mg が適切であると判断した。

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、6 例に ARS-1 1.0 mg、9 例に ARS-1 2.0 mg が投与され、15 例全例（100%）が ARS-1 の投与に反応し、臨床的に意味のある症状の軽減が認められた。さらに、ARS-1 投与から 15 分以内にアドレナリンの追加投与を必要とした患者はいなかった。ARS-1 投与後の速やかな症状改善は、現在承認されているアドレナリン注射療法で観察及び期待されている臨床反応と一致しており、大部分の患者は投与から 5 分以内に顕著な症状緩和を示した。また、安全性上のリスクは示唆されなかった。これらのことより、体重 15 kg 以上 30 kg 未満には 1.0 mg、体重 30 kg 以上には 2.0 mg が適切であると判断した。

以上、品質及び非臨床データ、並びに臨床データは、アナフィラキシーを含む I 型アレルギー反応の治療薬としての ARS-1 の有効性及び安全性を裏付けている。

なお、本剤を体重 15 kg 未満の患者に投与した臨床試験は実施していないが、EPI 10 試験において本剤 1.0 mg を投与した体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者を年齢別で比較した結果、低年齢でわずかに C_{max} が高い傾向がみられており、より低年齢（4 歳未満および体重 15 kg 未満）になるとより C_{max} が高くなり過量投与となる可能性が示唆される。一方で、実臨床では体重 15 kg 未満の患者へもエピペンが投与されており、重篤な副作用は認められていない（海老澤元宏-2013）。

アナフィラキシーは症状が急速に進行し死に至ることもある重篤な全身性の過敏反応であり、アドレナリンはアナフィラキシーショックの救急治療の第一選択薬となる。体重 15 kg 未満の患者に本剤 1.0 mg を投与すると過量となるおそれがあるため、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮したうえで、救命を最優先し、患者ごとに慎重に判断することが必要である。そのため、添付文書の 7.用法及び用量に関連する注意として、体重 15 kg 未満の患者への投与について注意喚起したうえで、本剤を体重 15 kg 未満の患者へ投与することは可能と考えた。

2.5.10 参考文献

1) Adrenalin – Epinephrine Injection Prescribing Information. Par Pharmaceutical, Inc. Jan 2019.
2) Al-Gindan YY, Hankey C, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean ME. Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data. Am J Clin Nutr. 2014 Oct;100(4):1041-51.
3) Asthma and Allergy Foundation of America. My Life with Food Allergy Parent Survey Report. Asthma and Allergy Foundation of America. 2019.
4) Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. Arch Dis Child. 2018 Jun 16.
5) Andre M, Hammer J. Life-Threatening Accidental Intravenous Epinephrine Overdose in a 12-Year-Old Boy. Pediatric Emergency Care. 2019; Vol 35: No 6: e110-e112.
6) Arkwright PD. Automatic epinephrine device use in children with food allergies. J Allergy Clin Immunol. 2009 Jan;123(1):267-8; author reply 268.
7) Armstrong M, Kerndt CC, Moore RA. Physiology, Baroreceptors. 2022 Mar 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30844199.
8) Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. Am J Physiol. 1994;266(4 Pt 1):L461-L468.
9) Barach EM, Nowak RM, Lee TG. Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. JAMA 1984;251(16):2118-2122.
10) Baraniuk JN. Neural control of human nasal secretion. Pulm Pharmacol. 1991;4(1):20-31.
11) Barnes PJ. Effect of β-agonists on inflammatory cells. J Allergy Clin Immunol Pract. 1999;104(2):10-17.
12) Bautista E, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K, Tillett M, Kepron W, Mink SN. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128:151-164.
13) Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. Clin Exp Allergy. 2003 Apr;33(4):475-82.
14) Ben-Shoshan M, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, Mill C, Perkins E, Joseph L, Morris J, Clarke A. Anaphylaxis treated in a Canadian pediatric hospital: Incidence, clinical characteristics, triggers, and management. J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep;132(3):739-741.e3.
15) Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. The New England Journal of Medicine. 1991;324(25):1785-1790.
16) Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M. Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans. Am J Physiol. 1996 Sep;271(3 Pt 2):H1139-44.
17) Breuer C, Wachall B, Gerbeth K, Abdel-Tawab M, Fuhr U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist inhalation adrenaline using a mobile inhaler. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jun;69(6):1303-10.
18) Brooks C, Coffman A, Erwin E, Mikhail I. Diagnosis and treatment of food allergic reactions in pediatric emergency settings. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Nov;119(5):467-468.
19) Brown AFT. Therapeutic controversies in the managment of acute anaphylaxis. Accid Emerg Med 1998;15:89-95.

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

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

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

23) Calmet H, Inthavong K, Eguzkitza B, Lehmkuhl O, Houzeaux G, Vázquez M. Nasal sprayed particle deposition in a human nasal cavity under different inhalation conditions. PLOS One. 2019 Sep 6;14(9):e0221330.

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

25) Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, Hess EP. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015a Jan-Feb;3(1):76-80.

26) Campbell RL, Bashore CJ, Lee S, Bellamkonda VR, Li JT, Hagan JB, Lohse CM, Bellolio MF. Predictors of Repeat Epinephrine Administration for Emergency Department Patients with Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015b Jul-Aug;3(4):576-84.

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

28) Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020 Oct 30;13(10):100472.

29) Carlson JN, Cook S, Djarv T, Woodin JA, Singletary E, Zideman DA. Second Dose of Epinephrine for Anaphylaxis in the First Aid Setting: A Scoping Review. Cureus. 2020 Nov 9;12(11):e11401.

30) Casale TB, Wang J, Oppenheimer J, Nowak-Wegrzyn A. Acute At-Home Management of Anaphylaxis: 911: What Is the Emergency? J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May 13:S2213-2198(22)00485-8.

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

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

33) Chung M, Costello R, Symchowicz S. Comparison of netilmicin and gentamicin pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1980 Feb;17(2):184-7.

34) Christensen ML, Mottern RK, Jabbour JT, Fuseau E. Pharmacokinetics of sumatriptan nasal spray in children. J Clin Pharmacol. 2004 Apr;44(4):359-67.

35) Clutter WE, Bier DM, Shah SD, Cryer PE. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. J Clin Invest. 1980 Jul;66(1):94-101.

36) Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, Foletti G. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. Eur Neurol. 2003;49(3):173-7.

37) Dave H, Agarwal V, Maseeh A, Patel KR. Novel Methylcobalamin Nasal Spray versus Intramuscular Injection: A Randomized, Crossover Comparative Bioavailability Study. Int J Endocrinol Metab Disord. 2021. 7(1).

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

39) De Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. Eur J Pediatr. 2008 Nov;167(11):1251-61

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

41) Dietz D. NTP toxicology and carcinogenesis studies of l-epinephrine hydrochloride (CAS No. 55-31-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990 Mar;380:1-205.

42) Dinakar C. Anaphylaxis in Children:　Current Understanding and Key Issues in Diagnosis and Treatment. Curr Allergy Asthma Rep.2012; 12:641-649

43) Dodd A, Hughes A, Turner PJ. Anaphylaxis management - Why are guidelines inconsistent?: A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis. Resuscitation. 2021 Feb;159:165-167.

44) Druce HM, Kaliner MA. Allergic rhinitis. JAMA. 1988 Jan 8;259(2):260-3.

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

46) El Turki A, Smith H, Llewellyn C, Jones CJ. A systematic review of patients', parents' and healthcare professionals' adrenaline auto-injector administration techniques. Emerg Med J. 2017 Jun;34(6):403-416.

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

48) Ellis AK, Day JH. The role of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep. 2003 Jan;3(1):11-4.

49) Ensinger H, et al. Relationship between arterial and peripheral venous catecholamine plasma catecholamine concentrations during infusion of noradrenaline and adrenaline in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1992: 43: 245-249.

50) EpiPen - epinephrine injection. Mylan Specialty. L.P. June 2020.

51) Fisher M. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. Anaesth Intens Care. 1986;14:17-21.

52) Fisher M. Anaphylaxis. DM. August 1987:438-479.

53) Fisher M. Treating anaphylaxis with sympathomimetic drugs. BMJ. 1992;305:1107.

54) Fisher DA. Adverse Effects of topical corticosteroid use. West J Med. 1995;162:123-126.

55) Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, Henning AK, Stablein D, Sampson HA, Sicherer SH. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. Pediatrics. 2012 Jul;130(1):e25-32.

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

57) Frank DO, Kimbell JS, Pawar S, Rhee JS. Effects of anatomy and particle size on nasal sprays and nebulizers. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Feb;146(2):313-9.

58) Freedman BJ. Accidental adrenaline overdosage and its treatment with piperoxan. Lancet. 1955 Sep 17;269(6890):575-8.

59) Gandia P, Saivin S, Le-Traon AP, Guell A, Houin G. Influence of simulated weightlessness on the intramuscular and oral pharmacokinetics of promethazine in 12 human volunteers. J Clin Pharmacol. 2006 Sep;46(9):1008-16.

60) Główka FK. Stereoselective pharmacokinetics of indobufen from tablets and intramuscular injections in man. Chirality. 2000 Jan;12(1):38-42.

61) Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). J Allergy Clin Immunol. 2000 Jul;106(1 Pt 1):171-6.

62) Golden DBK, Wang J, Waserman S, et. al. Anaphylaxis: A 2023 Practice Parameter Update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024;132:124−176.

63) Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Koehli A, Mahler V, Spindler T, Lange L, Bilò MB, Papadopoulos NG, Hourihane JOB, Lang R, Fernández-Rivas M, Christoff G, Cichocka-Jarosz E, Worm M. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Nov-Dec;6(6):1898-1906.e1.

64) Hansen I, Klimek L, Mösges R, Hörmann K. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Jun;4(3):159-63.

65) Hasunuma T, Tohkin M, Kaniwa N, Jang IJ, Yimin C, et. a. Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians. Br J Clin Pharmacol. 2016 Jun;81(6):1078-90.

66) Hekkala AM, Swan H, Viitasalo M, Vaananen H, Toivonen L. Epinephrine bolus test in detecting long QT syndrome mutation carriers with indeterminable electrocardiographic phenotype. Ann Noninvasive Electrocardiol 2011;16(2):172–179.

67) Hill RL, Wilmot JG, Belluscio BA, Clear K, Lindisch D, et. a. Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh. Medical Devices: Evidence and Research. 2016;9:257-266.

68) Hogan RE, Gidal BE, Koplowitz B, Koplowitz LP, Lowenthal RE, Carrazana E. Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. Epilepsia. 2020;61:455–464.

69) Hosseini S, Golshahi L. An in vitro evaluation of importance of airway anatomy in sub-regional nasal and paranasal drug delivery with nebulizers using three different anatomical nasal airway replicas of 2-, 5- and 50-Year old human subjects. Int J Pharm. 2019 May 30;563:426-436.

70) Hu W, Kemp A, Kerridge I. Ethics in practice - Making clinical decisions when the stakes are high and the evidence unclear. BMJ. 2004;329:852-4.

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

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

73) Jern S, Pilhall M, Jern C. Infusion of Epinephrine Augments Pressor Responses to Mental Stress. Hypertension. 1991; Vol 18, No 4: 467-474.

74) Johnson J, Malinovschi A, Alving K, Lidholm J, Borres MP, Nordvall L. Ten-year review reveals changing trends and severity of allergic reactions to nuts and other foods. Acta Paediatr. 2014 Aug;103(8):862-7.

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

76) Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis. World Allergy Organ J. 2018 Aug 15;11(1):19.

77) Jung D, Mroszczak E, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. Eur J Clin Pharmacol. 1988;35(4):423-5.

78) Kahveci M, Akarsu A, Koken G, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE. Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Nov;31(8):954-961.

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

80) Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. Journal of Controlled Release. 2016; 237: 147-159.

81) Kawano T, et al. Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: Clinical outcomes and cardiovascular complications. Resuscitation. 2017; 112: 53-58 - 2017.

82) Kelso JM. A second dose of adrenaline for anaphylaxis: how often needed and how to carry. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):464-5.

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

84) Klabundel, R PhD. Cardiovascular Physiology Concepts (Lippincott Connect) (Third ed.). 2021. LWW.

85) Kondo A, Ishikawa K, Nagasawa H, Takeuchi I, Jitsuiki K, Ohsaka H, Omori K, Yanagawa Y. An Analysis of Patients with Anaphylaxis Treated by a Physician-Staffed Helicopter. Air Med J. 2018 Jul-Aug;37(4):259-263.

86) Korenblat P, Lundie MJ, Dankner RE, Day JH. A retrospective study of adrenaline administration for anaphylaxis: how many doses are needed? Allergy Asthma Proc. 1999 Nov-Dec;20(6):383-6.

87) Krieter P, Chiang N, Gyaw S, Skolnick P, Crystal R, Keegan F, Aker J, Beck M, Harris J. Pharmacokinetic Properties and Human Use Characteristics of an FDA-Approved Intranasal Naloxone Product for the Treatment of Opioid Overdose. J Clin Pharmacol. 2016 Oct;56(10):1243-53.

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

89) Lee S, Harris ND, Robinson RT, Yeoh L, Macdonald IA, Heller SR. Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man. Eur J Clin Invest. 2003 Feb;33(2):93-8.

90) Lee M, Stukus DR. Pre-hospital use of epinephrine for treatment of anaphylaxis in children and adolescents [abstract]. J Allergy Clin Immunol 2015;(suppl 1): 205.

91) Levine RD, Orkin LR. Epinephrine overdose; a continuing problem. N Y State J Med. 1981 Oct;81(11):1669-70.

92) Lichtwarch-Achoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intensive Care Med. 1992;18:142-147.

93) Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis - a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115:341-384.

94) Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight R, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C, Westfal RE. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. J Allergy Clin Immunol 2000;106:65-71.

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

96) Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. DFN-02 (sumatriptan 10 mg with a permeation enhancer) nasal spray vs placebo in the acute treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2018;58:676-687.

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

98) Maggio ET. Absorption enhancing excipients in systemic nasal drug delivery. IPEC-Americas Inc. 2014; J. Excipients and Food Chem.5(2): 100-112.

99) Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, Bloomfield DM, Garan H. Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization: the normative effects of adrenaline and isoproterenol in healthy subjects. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006 Sep;17(9):983-9.

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

101) Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW. Factors associated with repeated use of adrenaline for the treatment of anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Nov;103(5):395-400.

102) Maslov MY, Wei AE, Pezone MJ, Edelman ER, Lovich MA. Vascular dilation, tachycardia, and increased inotropy occur sequentially with increasing epinephrine dose rate, plasma and myocardial concentrations, and camp. Heart, Lung and Circulation (2015) 24, 912‑918.

103) McHugh K, Repanshek Z. Anaphylaxis: Emergency Department Treatment. Emerg Med Clin North Am. 2022 Feb;40(1):19-32.

104) Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 1998 Jan 5;29(1-2):13-38.

105) Miceli JJ, Wilner KD, Swan SK, Tensfeldt TG. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intramuscular ziprasidone in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2005 Jun;45(6):620-30.

106) Miller's Anesthesia 9th Edition. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, et. al (editors). Part II: Anesthetic Physiology - Epinephrine. 2014: 366.

107) Mink SN, et al. Effect of bolus epinephrine on systemic hemodynamics in canine anaphylactic shock. Cardiovascular Research. 1998; 40: 546-556.

108) Mink SN, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K. Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs. Clin Exp Allergy 2004; 34:1776–1783.

109) Moss J, Jani Y, Edwards B, Tomlin S, Rashed AN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence of adrenaline administered via auto-injector for anaphylactic reactions: A review of literature. British Journal of Clinical Pharmacology. 2021;87(3):816–824.

110) Munjal S, Brand-Schieber E, Allenby K, Spierings LH, Cady RK, Rapoport AM. A multicenter, open-label, long-term safety and tolerability study of DFN-02, an intranasal spray of sumatriptan 10 mg plus permeation enhancer DDM, for the actue treatment of episodic migraine. The Journal of Headache and Pain. 2017;18:31.

111) Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022 Feb;77(2):357-377.

112) Naclerio R. Clinical manifestations of the release of histamine and other inflammatory mediators. J Allergy Clin Immunol. 1999 Mar;103(3 Pt 2):S382-5. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70216-2. PMID: 10069897.

113) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5816, Epinephrine. Retrieved August 11, 2022 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epinephrine#section=Drug-Warnings.

114) Nara E, Masegi M, Hatono T, Hashida M. Pharmacokinetic analysis of drug absorption from muscle based on a physiological diffusion model: effect of molecular size on absorption. Pharm Res. 1992 Feb;9(2):161-8.

115) Nogic C, Belousoff J, Krieser D. The diagnosis and management of children presenting with anaphylaxis to a metropolitan emergency department: A 2-year retrospective case series. J Paediatr Child Health. 2016 May;52(5):487-92.

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

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

118) Oren E, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 Nov;99(5):429-32.

119) Oya S, Kinoshita K, Daya M, Kinoshita H. Characteristics of Anaphylactic Reactions: A Prospective Observational Study in Japan. J Emerg Med. 2020 Dec;59(6):812-819.

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

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

122) Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, Turner PJ. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2021 Nov;148(5):1307-1315.

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

124) Pöyhiä R, Seppälä T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 1992 Jun;33(6):617-21.

125) Prasad K. Chapter 3: Peripheral circulation and its control mechanism. J. B. Chang et al. (eds.), Textbook of Angiology. 2000:39-45.

126) Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. J Asthma Allergy. 2018 Jun 20;11:143-151.

127) Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy. 2000 Aug;30(8):1144-50.

128) Randall OS, Esler MD, Bulloch EG, Maisel AS, Ellis CN, Zweifler AJ, Julius S. Relationship of age and blood pressure to baroreflex sensitivity and arterial compliance in man. Clin Sci Mol Med Suppl. 1976 Dec;3:357 s-360 s.

129) Regents of University of Minnesota. Atlas of human cardiac anatomy - Cardiovascular function. 2020.

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

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

132) Rubin T, Clayton J, Adams D, Jou H, Vohra S. Systematic review of outcome measures in trials of pediatric anaphylaxis treatment. BMC Pediatrics. 2014;14:158.

133) Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of repeat adrenaline treatments for food-related anaphylaxis. Pediatrics. 2010 Apr;125(4):e711-8.

134) Samoliński BK, Grzanka A, Gotlib T. Changes in nasal cavity dimensions in children and adults by gender and age. Laryngoscope. 2007 Aug;117(8):1429-33.

135) Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J. Anaphylactic shock: Is vasopressin the drug choice? Anesthesiology 2004; 101:1025–7.

136) Schwirtz A, Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. J Asthma Allergy. 2012;5:39-49.

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

138) Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, et. al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr;145(4):1082-1123.

139) Shamji MH, Bellido V, Scadding GW, Layhadi JA, Cheung DK, Calderon MA, Asare A, Gao Z, Turka LA, Tchao N, Togias A, Phippard D, Durham SR. Effector cell signature in peripheral blood following nasal allergen challenge in grass pollen allergic individuals. Allergy. 2015 Feb;70(2):171-9.

140) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med. 1992 Aug 6;327(6):380-4.

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

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

143) Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. J allergy clin immunol. Jan 1998;101(1):33-37.

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

145) Simons FER, Xiaochen G, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:171-5.

146) Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010a Feb;125(2 Suppl 2):S161-81.

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

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

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

150) Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, et. al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J. 2015 Oct 28;8(1):32.

151) Smith PL, Permutt S, Lichtenstein LM. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. Journal of Clinical Investigation. 1980; 66(5): 1072-1080.

152) Soller L, Teoh T, Baerg I, Wong T, Hildebrand KJ, Cook VE, Biggs CM, Lee N, Yaworski L, Cameron SB, Chan ES. Extended analysis of parent and child confidence in recognizing anaphylaxis and using the epinephrine autoinjector during oral food challenges. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Feb;7(2):693-695.

153) Spack EF, Wehner NG, Winkelhake JL. Preclinical and Pharmacological Studies of AG284 a Soluble HLA-DR2: Myelin Basic Protein Peptide Complex for the Treatment of Multiple Sclerosis. CNS Drug Reviews. 1998; Vol 4: No3: 225-246.

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

155) Srisawat C, Nakponetong K, Benjasupattananun P, Suratannon C, Wachirutmanggur L, Boonchoo S, Pankaew D, Laocharoenkiat A, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Vichyanond P. A preliminary study of intranasal adrenaline administration as a potential route for anaphylaxis treatment. Asian Pac J Allergy Immunol. 2016 Mar;34(1):38-43.

156) Stratton JR, Malpall TW, Ritchie JL, Pfeifer MA, Harker LA. Studies of platelet factor 4 and beta thromboglobulin release during exercise: lack of relationship to myocardial ischemia. Circulation. 1982;66(1):33-43.

157) Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB. Hemodynamic effects of adrenaline: concentration-effect study in humans. J Appl Physiol. 1985 Apr;58(4):1199-206.

158) Struthers AD, Reid JL, Whitesmith R, Rodger JC. The effects of cardioselective and non-selective beta-adrenoceptor blockade on the hypokalaemic and cardiovascular responses to adrenomedullary hormones in man. Clin Sci (Lond). 1983b Aug;65(2):143-7.

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

160) Tanimoto S, Kaliner M, Lockey R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly: An integrated analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;130:508-514.

161) Turner PJ, Muraro A, Roberts G. Pharmacokinetics of adrenaline autoinjectors. Clin Exp Allergy. 2022 Jan;52(1):18-28.

162) Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warner J, Dick J, Briggs D, Clarke S, Reading D, Hourihane J. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. Clin Exp Allergy. 2005 Jun;35(6):746-50.

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

164) Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1456-62.

165) van der Heijden P, Korsten-Meijer AG, van der Laan BF, Wit HP, Goorhuis-Brouwer SM. Nasal growth and maturation age in adolescents: a systematic review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Dec;134(12):1288-93.

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

167) Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Jul;97(1):39-43.

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

169) White MV. The role of histamine in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 1990 Oct;(4 Pt 2):599-605.

170) White MV, Hogue SL, Bennett ME, Goss D, Millar K, Hollis K, Siegel PH, Wolf RA, Wooddell MJ, Silvia S. EpiPen4Schools pilot survey: Occurrence of anaphylaxis, triggers, and epinephrine administration in a U.S. school setting. Allergy Asthma Proc. 2015 Jul-Aug;36(4):306-12.

171) Whyte AF, Soar J, Dodd A, Hughes A, Sargant N, Turner PJ. Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance. Clin Med (Lond). 2022 Jul;22(4):332-339.

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

173) Wood JP, Traub SJ, Lipinski C. Safety of adrenaline for anaphylaxis in the emergency setting. World J Emerg Med. 2013;4(4):245-51.

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

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

176) Xi J, Kim JW, Si XA. Ultrafine and fine aerosol deposition in the nasal airways of a 9-month-old girl, a 5-year-old boy and a 53-year-old male. In: The Continuum of Health Risk Assessments, Ch. 4. IntechOpen. Rijeka. 2012.

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

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

179) Zakka K, Gadi S, Koshlelashvili N, Maleque NM. Acute myocardial injury after administration of intravenous epinephrine for allergic reaction. SAGE Open Med Case Rep. 2020;8:2050313X20933104.

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

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

182) Zhou HH, Chan YP, Arnold K, Sun M. Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy Chinese adults. Antimicrob Agents Chemother. 1985 Feb;27(2):192-6.

183) Ziegler MG. Atherosclerosis and Blood Pressure Variability. Hypertension. 2018 Mar;71(3):403-405.

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

185) 佐藤 さくら, 柳田 紀之, 伊藤 浩明, 岡本 美孝, 斎藤 博久, 谷口 正実, ほか. 日本のアナフィラキシーの実態：日本アレルギー学会認定教育研究施設におけるアナフィラキシー症例の集積調査. アレルギー. 2022;71(2),120-129.

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

187) 海老澤 元宏, 西間 三馨, 秋山 一男, ルビー・パワンカール. アナフィラキシー対策とエピペン®. アレルギー. 2013;62(2),144-154.