ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.6.1　緒言

アルフレッサ ファーマ株式会社

目 次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 背景情報 3
2.6.1.2 薬理学的分類及び科学的背景 7
2.6.1.3 臨床での予定適応症 7
2.6.1.4 臨床での予定用法・用量 7
2.6.1.5 参考文献 8

図 目 次

図 2.6.1-1 アドレナリンの構造式 4
図 2.6.1-2 ドデシルマルトシド（DDM）の構造 6

2.6.1 緒言

ARS-1（アドレナリン点鼻液）は、アナフィラキシー反応に対する補助治療薬であり、100 µL のスプレー量で 1 mg または 2 mg のアドレナリン（有効成分）を経鼻投与することを目的とした単回使用の点鼻スプレー装置である。

非臨床モジュールでデータや試験報告書を提出しないものについて、本申請においては提出しないことを妥当と判断した科学的根拠を示す。

非臨床試験の概括評価には非臨床パート一覧を付録として添付したが（モジュール 2、2.4 項、Appendix 1）、各パートにおいてもデータや試験報告書を提出しない非臨床試験については、本申請においてこれらを提出しない妥当性について簡潔な説明を述べた。

2.6.1.1 背景情報

2.6.1.1.1 アレルギー疾患とアナフィラキシー

花粉症、食物・薬物アレルギー、蕁麻疹、湿疹、喘息、アナフィラキシーなどのアレルギー性疾患は劇的に増加しており（Pawankar-2020）、先進国の人口の約 25%が罹患していると考えられている（Galli-2008）。全身性アレルギー反応の初期症状には、皮膚反応（蕁麻疹、痒み、皮膚の潮紅又は蒼白、発疹／蕁麻疹）、呼吸器合併症、舌や喉の腫れ、悪心、嘔吐、下痢、脈拍の低下、並びにめまいや失神の原因となりうる低血圧などがある。場合によっては、これらの症状がアナフィラキシーに進行する可能性もある。重度のアレルギー反応やアナフィラキシーが致死的となることはまれであるが、特に迅速な治療が必要となる場合は、治療が遅れると重症化率及び死亡率が高くなる（Sampson-1992、Søreide-1988、Pumphrey-2000）。早期治療はアナフィラキシー後の入院リスクを有意に低下させる（Brooks-2017）。

アレルギー反応や過敏反応のうち、アナフィラキシーは最も重篤なものであり、通常はほとんどが予期せずに発症し、生命を脅かす可能性がある（Tang-2009）。また、診断や治療の遅れが気道閉塞や血管虚脱による死亡につながる可能性がある（Joint Task Force on Practice Parameters-2015）。重篤なアレルギー反応を有し、アナフィラキシーを発症するリスクのある人は米国では 2,000 万人に達すると推定されている。米国における年間のアナフィラキシーの発生率は、10 万人当たり 49.8 件（Tang-2009）であり、年間約 150,000 件にのぼる。アナフィラキシーの生涯有病率は最大 2%で、死亡率は約 1%である（Kemp-2007、Tang-2009、Arnold-2011）。一方、日本におけるアナフィラキシーショックによる死亡例は、厚生労働省の人口動態統計によると 46~77 人/年で推移しており、大きな変化は認められていない（一般社団法人日本アレルギー学会-2022）。

2.6.1.1.2 アドレナリン（エピネフリン）

アドレナリン（エピネフリン）は、アナフィラキシーによる入院や死亡を減少させる唯一の治療薬であるため、国際的なガイドラインで第一選択薬とされている。図 2.6.1-1 に示すように、アドレナリンは交感神経刺激性のカテコールアミンで化学名は 4- [(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol である。アドレナリンは空気又は光によって徐々に褐色となる。

アドレナリンは白色～灰白色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けにくい。分子式は $C_9H_{13}NO_3$ で、分子量は 183.20 である。

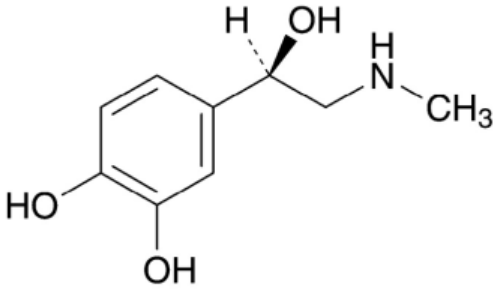


図 2.6.1-1　アドレナリンの構造式

アドレナリンの投与量は国・地域により異なるが、初回用量は体重 30 kg 以上の人では通常 0.3～0.5 mg で、必要に応じて繰り返し注射する。一般に、1.0 mg までの用量でほとんどの症例が寛解するが、より高用量が必要となる場合もある（Järvinen-2008、Noimark-2012）。欧州では、アレルギーの緊急治療時におけるアドレナリンの投与量は、体重が 25～30 kg を超える成人患者に対して通常 0.3 mg が筋肉内注射される。この時、症状の改善が見られない又は悪化が見られる場合は、初回投与から 5～15 分後に追加で 0.3 mg を注射することもある。欧州の治療ガイドラインでは、アドレナリンを自己注射する場合、体重 7.5～25 kg の患者には 0.15 mg を投与し、体重 25～30 kg の患者には 0.3 mg を投与することを推奨している（Muraro-2014、Gloaguen-2017）。このガイドラインでは、0.5 mg の自己注射用装置が使用可能な場合に、0.5 mg を投与する適切なタイミングについては明確に推奨している箇所はない（Muraro-2014）。

米国では、院外使用時の推奨用量は、30 kg 以上の患者では 0.3 mg、15～30 kg の患者では 0.15 mg であり、筋肉内又は皮下投与を行い、重篤なアレルギー反応に対しては必要に応じて反復注射も可能としている（Par Pharmaceutical-2019、Resuscitation Council (UK)-2008、Sicherer-2017）。筋肉内投与と皮下投与が認められているが、国際的なガイドラインでは通常大腿部の前外側への筋肉内投与が推奨されている。

アナフィラキシー症状に対して救急治療部到着前にアドレナリンを速やかに注射すると、救急治療部到着後に注射を開始する場合と比べて入院率を大幅に減少させることができる。アナフィラキシー関連の死亡例の多くでアドレナリン注射の遅れが報告されており、心停止前に投与を受けたのは 92 例中 23%のみであった。しかし、アドレナリンの投与が早ければ、全身性アレルギー反応が重篤化しにくいこと、アナフィラキシーに進展する可能性も低下し、進展しても重篤化はしにくいことはよく知られている（Simons-2010、Simons-2001）。

市販のアドレナリン自己注射用装置は、院外治療で現在使用されており、アナフィラキシー反応の既往歴を持つ患者やアナフィラキシーのリスクを有する患者に処方されている場合がある。これを適切に使用することで、アドレナリンを速やかに投与し、難治性アナフィラキシーに進展する前に全身性アレルギー反応を予防あるいは軽減することができる。アドレナリンは長きにわたり、アナフィラキシーなどの I 型の過敏反応の治療に使われてきた。

アドレナリン注射は、市販後の安全性プロファイルに優れ、アナフィラキシーの症状を抑えるのに非常に効果的ではあるが、自己注射用装置は不便で扱いづらいと考えられている。患者が自己注射用装置を持ち運ぶことが難しいために、必要な時に使用できないという点は、医療専門家からも懸念されている。更に、痛み、費用、公共での装置の使用をためらうなどの理由で自己注射用装置を使用することへの不安があると治療の遅れにつながることが多い。治療の遅延は重篤化や死亡に繋がることが知られている。このように緊急時にアドレナリンを使用しない一般的な理由は自己注射用装置にあり、治療成績の悪化につながっている（Simons-2010、Campbell-2014）。小児患者にアドレナリン注射を効果的に使用する際に特に障害となるのは、初回投与後に3秒間は注射針を投与部位から動かせないことである。この点が守られないと治療失敗の重大な原因となるため、注射以外での投与方法が必要と考えられている。

2.6.1.1.3　ARS-1（アドレナリン点鼻液）

アナフィラキシー反応に対する補助治療のために、注射針を必要としない製剤としてARS-1を開発した。現在の標準治療であるアドレナリン自己注射と比較して、ARS-1は投与までの時間が短く、持ち運びが容易であるため、使用上の利便性が高い。また、注射針を使用しない投与のため、患者や介護者の投与に対する不安が軽減され、より迅速に投与できる様になることが期待される。ARS-1は新規のアドレナリン水溶液製剤であり、経鼻投与時のバイオアベイラビリティを向上させる機能性添加剤であるIntravail® A3（ドデシルマルトシド、以下DDM）を含有する（2.6.1.1.4項参照）。DDMは欧州で医薬品添加剤として承認されている。米国では、米国食品医薬品局（FDA）によりARS-1を含む4製品がDDM含有医薬品として承認されている。

ARS-1は[redacted]型ガラスバイアルに単位用量を充填したものを灰色の[redacted]ゴム栓で閉栓し、単位用量スプレー装置に取り付けた製剤である。この装置は非加圧式ディスペンサーで、単位用量の有効成分をスプレーする（1回作動時のスプレー量は100 µL）。

2.6.1.1.4　DDM

米国では、ARS-1（アドレナリン）の他に、TOSYMRA®（スマトリプタン）、VALTOCO®（ジアゼパム）、OPVEE®（ナルメフェン）の3製品が、DDMを添加剤として使用している鼻腔内投与用製剤としてFDAに承認されている。DDMを用いた製剤技術は、低刺激の界面活性剤の様な働きをする分子構造に基づいており、非常に低い濃度で使用することで傍細胞および経細胞ルートによる経粘膜輸送を促進する。DDMはアルキルグリコシドとして知られている非イオン性界面活性剤の一種である。アルキルグリコシドは糖鎖に結合した様々な長さのアルキル鎖からなり、経鼻、経口及び点眼投与時の薬物のバイオアベイラビリティを高める作用が詳細に検討されてきた。

DDMはマルトース及び長鎖アルコールであるドデカノールの配糖体で、化学名はDodecyl-4-O-α-D-glucopyranosyl-β-D-glucopyranoside (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-(Dodecyloxy)-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol（CAS登録番号：69227-93-6）であり、 CDOD4、DDM、Lauryl-β-D-maltoside、1-O-n-Dodecyl-β-D-Maltopyranoside、Dodecylmaltoside、*n*-Dodecyl β-D-Maltosideとも称される。

分子式は $C_{24}H_{46}O_{11}$、分子量は 510.62 である。DDM の構造を図 2.6.1-2 に示す。

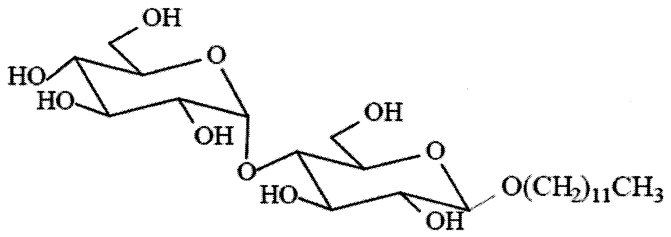


図 2.6.1-2　ドデシルマルトシド（DDM）の構造

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

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

2.6.1.1.5　非臨床試験計画

臨床でのアドレナリンの使用実績に基づき、非臨床データは申請用に実施した試験と公表文献から構成した。これらは ARS-1 の臨床試験データや過去の広範な臨床使用実績からも裏付けられている。アドレナリンは内因性物質であり、ヒトに ARS-1 を投与した時のアドレナリンは、正常な生理的濃度範囲内であること、重篤なアレルギー反応に対して緊急治療に使用されること、これ以上の試験を実施しても、アドレナリンの薬理学的プロファイルに関する新たな科学的知見が得られる可能性は低いことから、標準的な非臨床試験の一部を実施する必要はないと判断した。非臨床試験の概括評価で考察しているように、アドレナリンの有効性及び安全性は臨床成績により十分に確認されているため、標準的な非臨床評価の一部を実施しなくても問題ないと判断した。このことは、アドレナリンの薬理学的分類や臨床経験から考えて、安全性に関する懸念がないことからも妥当であると考えられる。

アドレナリンは長きにわたって臨床使用されてきたことから、アドレナリンの安全性及び有効性に関する多くのデータを公表文献や過去の臨床成績から引用することが可能である。公表文献情報に加えて、イヌを用いた試験を実施し、アナフィラキシー症状がある、またはない条件下でアドレナリンの作用を筋肉内投与及び経鼻投与で評価した（Tween 80 で誘発したアナフィラキシーモデル）。本申請をサポートする薬理に関する文献及び薬理試験の要約をモジュール 2、2.6.2 項（薬理試験の概要文）及び 2.6.3 項（薬理試験概要表）に示す。薬理をサポートする文献をモジュール 2、2.4 項（非臨床試験の概括評価）に示す。

ARS-1 の薬物動態を評価するため、ラットとイヌを用いて異なる製剤（DDM 含有製剤及び非含有製剤）の薬物動態をアドレナリン筋肉内投与時と比較する生物薬剤学試験を 3 試験、^{14}C-アドレナリンを用いたラット薬物動態試験、シトクロム P450 代謝試験を実施した。Tween 80 を投与してアナフィラキシーを誘発したイヌを用いて、アナフィラキシー症状がある場合とない場合のアドレナリンの薬物動態（筋肉内投与及び経鼻投与）を評価した。ARS-1 の薬物動態の要約はモジュール 2、2.6.4 項（薬物動態試験の概要文）及び 2.6.5 項（薬物動態試験概要表）に示す。

アドレナリンは世界中で承認されている医薬品であり、その毒性は文献的によく知られている。DDM を[redacted]%含有する ARS-1 製剤をラットに 0.8 mg までの用量で経鼻投与、ウサギに点眼投与した場合の毒性を評価した。また、DDM を[redacted]%含有する製剤をイヌに 1.5 mg までの用量で経鼻投与した場合も評価した。なお、DDM の毒性試験についてもモジュール 2、2.6.6 項（毒性試験の概要文）及び 2.6.7 項（毒性試験概要表）に示す。

ARS-1 を用いた非臨床試験は OECD 加盟国である米国で実施した。

2.6.1.2　薬理学的分類及び科学的背景

アドレナリンは、虫による咬傷・刺傷、食物、医薬品などに起因する生命を脅かすアレルギー反応に対する救急治療として使用されている。アドレナリンは交感神経作動薬に分類される。筋肉内又は皮下投与した場合、作用発現は早く、作用持続時間は短い。

アドレナリンの作用機序は α-及び β-アドレナリン受容体の刺激作用によるものであることはよく知られている。皮膚、粘膜及び腎臓の前毛細動脈領域の血管収縮並びに静脈血管床の平滑筋収縮は、α-アドレナリン受容体への作用によるものであり、結果として末梢血管抵抗及び血圧が上昇する。また、β-アドレナリン受容体の刺激作用により、心拍数及び心筋収縮性が増加すると同時に冠動脈が拡張する。その結果、心拍出量が増加し、それに伴い酸素消費量も増加する。心拍出量の増加により、収縮期血圧も上昇する。アドレナリン投与により心拍数及び収縮期血圧に対する作用が予測されることから、心拍数の増加と収縮期血圧の上昇は、アナフィラキシー治療薬の有効性を予測する因子として信頼できると考える。

2.6.1.3　臨床での予定適応症

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

2.6.1.4　臨床での予定用法・用量

通常、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には、アドレナリンとして 1.0 mg を、体重 30 kg 以上の患者には、アドレナリンとして 2.0 mg を鼻腔内投与する。

2.6.1.5 参考文献

Arnold JJ, Williams PM. Anaphylaxis: recognition and management. American family physician. 2011;84 (10):1111-8.

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.

Campbell RL, MD, PhD, et al. Emergency Department Diagnosis and Treatment of Anaphylaxis: a practice parameter. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2014; (113):599-608.

Galli SJ1, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. Nature. 2008 Jul 24;454 (7203):445-54.

Gloaguen A, Pouessel G, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, et. al. Management of Anaphylaxis in Emergency Medicine. French Society of Emergency Medicine (SFMU) guidelines with the contribution. of French Allergology Society (SFA) and the French Speaking Group in Pediatric Intensive Care and Emergency (GFRUP) Med Emergency, MJEM.2017;25:4-24.

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

Joint Task Force on Practice Parameters. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Nov;115 (5):341-84.

Kemp SF. Navigating the updated anaphylaxis parameters. Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2007;3 (2):40-9.

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bil MB, Brockow K, et. al. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014(69):1026–1045.

Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. Clin Exp Allergy. 2012 Feb;42 (2):284-92.

Pawankar, R., Canonica, G., Holgate, S. and Lockey, R., 2020. World Allergy Organization (WAO) White Book On Allergy. [online] Worldallergy.org. Available at: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf> [Accessed 16 March 2020].

Par Pharmaceutical. Adrenalin (epinephrine injection) 1 mg/mL for intramuscular, subcutaneous, and intravenous use Prescribing Information. January 2019.

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

Resuscitation Council (UK). Emergency Treatment of Anaphylactic Reactions. Guidelines for healthcare providers. 2008;1-50.

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.

Sicherer SH, Simons FER. Section on Allergy and Immunology. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. Pediatrics. 2017 Mar;139 (3).
Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:871-3.
Simons KJ1, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Aug;10 (4):354-61.
Søreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. Acta Anaesthesiol Scand. 1988 May;32(4):339-42.
Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009;9 (4):351-6.
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

ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.6.2　薬理試験の概要文

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.6.2　薬理試験の概要文 3
2.6.2.1　まとめ 3
2.6.2.2　効果を裏付ける試験 5
2.6.2.3　副次的薬理試験 17
2.6.2.4　安全性薬理試験（試験番号 2021-4052、資料番号：4.2.1.1-1〔参考資料〕及び試験番号 1021-4072、資料番号：4.2.1.1-2〔参考資料〕） 18
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 19
2.6.2.6　考察及び結論 20
2.6.2.7　図表 23
2.6.2.8　参考文献 24

図

図 2.6.2-1　ドデシルマルトシド（DDM）の構造式 4
図 2.6.2-2　生理的ヒツジ検体における心血管パラメータに対するアドレナリン、ノルアドレナリン及びドパミンの効果 7
図 2.6.2-3　麻酔下のイヌでの Tween 80 及びプラセボ又は ARS-1 投与後のヒスタミン濃度推移 11
図 2.6.2-4　覚醒下のイヌでの Tween 80 及びプラセボ又は ARS-1 投与後のヒスタミン濃度推移 11

表

表 2.6.2-1　アドレナリンの主な薬理作用 5
表 2.6.2-2　試験番号 2021-4052 の試験デザイン 8
表 2.6.2-3　各投与セッションデザイン 9
表 2.6.2-4　試験番号 1021-4072 の試験デザイン 13
表 2.6.2-5　投与セッションデザイン 13

2.6.2　薬理試験の概要文

本モジュールでは、アナフィラキシー反応に対する補助治療を適応症として申請する ARS-1（アドレナリン点鼻液）の薬理試験の概要を示す。ARS-1 には 1 mg 製剤及び 2 mg 製剤があり、1 回 100 µL の噴霧量で 1 mg 又は 2 mg のアドレナリンを鼻腔内（IN）に投与することができる単回投与の点鼻液である。

アドレナリンは 100 年以上臨床使用されており、アナフィラキシー、喘息及び敗血症性ショックなどの重症アレルギーの治療に広く臨床応用されている。アナフィラキシーに対するアドレナリンの使用は、標準的な第一選択の治療法として受け入れられており、種々の動物を用いた薬理学的試験、生理学的試験、並びに臨床の報告から裏付けられている（Lieberman-2015、Simons-2011）。アドレナリンは、様々な投与経路、すなわち、静脈内、筋肉内、皮下及び吸入として、アナフィラキシーなどの重症アレルギー反応に対する救急処置として使用されている。一般に、1 mg までの投与量（すなわち、0.5 mg 筋肉内注射の 2 回までの投与）で良好な安全性プロファイルを示しており、ヒトにおいて慢性的な又は重篤な副作用は認められていない。

2.6.2.1　まとめ

2.6.2.1.1　ARS-1（アドレナリン点鼻液）

ARS 社は、蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応を適応症として、注射針を必要としない救急治療薬として ARS-1 を開発した。現在、標準治療として使われているアドレナリン自己注射と比較して、ARS-1 は投与までの時間が短く、持ち運びが容易であるため、使用上の利便性が高い。また、注射針を使用しない投与経路であることから、患者や介護者の投与に対する不安が軽減され、ARS-1 を用いることで、投与までの時間がより迅速になることが期待される。ARS-1 は、経鼻投与時のバイオアベイラビリティを向上させる機能性添加剤である Intravail®A3(ドデシルマルトシド、DDM)（2.6.2.1.2 項参照）を含有する新規の水溶性アドレナリン製剤である。DDM は現在、欧州では医薬品添加剤として承認されていない。しかし、米国では FDA（アメリカ食品医薬品局）で承認された 3 製品に使用されている。

ARS-1 は単位用量[redacted]型ガラスバイアルに充填され、灰色の[redacted]ゴム栓で閉栓した後、単位用量噴霧装置に取り付けた製剤である。この装置は、単位用量の有効成分を噴霧する非加圧式ディスペンサーであり、1 回の作動で 100 µL 量を吐出する。

2.6.2.1.2　ドデシルマルトシド（DDM）

米国では、FDA が承認した TOSYMRA®（スマトリプタン点鼻液）、VALTOCO®（ジアゼパム点鼻液）及び OPVEE®（ナルメフェン点鼻液）の 3 製品に、DDM が添加剤として使用されている。DDM を用いた技法は、マイルドな作用を持つ界面活性剤に類似した分子をベースとしており、非常に低濃度で、傍細胞経路および経細胞経路における粘膜輸送を促進する。DDM はアルキルグリコシドとして知られる非イオン系界面活性剤の一種である。アルキルグリコシドは、多様な長さのアルキル鎖が結合した糖分子であり、経鼻、経口及び点眼経路を介した薬物のバイオアベイラビリティを高める機能について多くの研究がなされている。

DDM は長鎖アルコールであるドデカノールのマルトース配糖体で、化学名は 1-O-n-ドデシル-β-D-マルトピラノシド（CAS 番号 69227-93-6）である。また、ドデシル-4-O-α-グルコピラノシル-β-D-グルコピラノシド、ドデシルマルトシド及び n-ドデシル-β-D-マルトシドの別名がある。化学式は $C_{24}H_{46}O_{11}$ であり、分子量は 510.62 である。DDM の構造式を図 2.6.2-1 に示す。

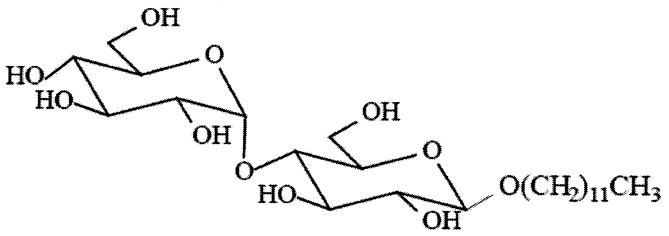


図 2.6.2-1　ドデシルマルトシド（DDM）の構造式

アルキルグリコシドのトキシコキネティクス及び代謝は、経済協力開発機構の化学物質試験ガイドラインに従って詳細に検討されている。経口投与及び経鼻投与されたアルキルグリコシドは、グルコース及び対応する長鎖アルコールに加水分解される。代謝中に毒性中間体は生成されなかった。

DDM の薬物動態及び毒性評価は、[redacted]社がスポンサーとなり医薬品規制調和国際会議（ICH）M3 及び機能性添加剤としての使用を裏付ける適用ガイドラインに従って実施した。

2.6.2.1.3　薬理学的非臨床開発プログラム

アドレナリンは臨床で長期に使用されてきたことから、大部分の薬理データは、公表文献からの引用であり、予定している適応症に対する多くの臨床成績並びに ARS-1 の臨床試験データから裏付けられている。

ARS 社は、これらに加えて、アナフィラキシーが経鼻投与されたアドレナリンの吸収に与える影響を評価するために、イヌモデルを用いた 2 つの非臨床試験を実施した。麻酔下のイヌを用いて、アナフィラキシーモデルが機能することを確認する予備試験を実施した（試験番号 2021-4052）。麻酔下のアナフィラキシーイヌモデルを用いてアドレナリン濃度が正確に測定できることを予備試験で確認した後に、16 匹のイヌを用いて本試験を実施した（試験番号 1021-4072）。本試験では、イヌ 8 匹をクロスオーバーでアナフィラキシー発症又は未発症の状態で ARS-1 を投与した。この試験の主要な目的は、薬物動態の測定及びアナフィラキシー症状が経鼻投与により投与されたアドレナリンの吸収に与える影響を評価することである。また、本試験では、8 匹のイヌでアナフィラキシー誘発後の筋肉内注射又は ARS-1 を投与した場合の心拍出量も並行 2 群間で評価した。

これらの試験の結果の概要を以下に示す。薬理試験の概要表はモジュール 2、2.6.3 項に示す。試験報告書はモジュール 4 に示す。

更に、非臨床モジュールのうち ARS 社が実施していない試験データ又は試験報告書は、full-mixed marketing authorization application で要求されているように、提出しない正当な理由の概略を付した一覧を作成して APPENDIX 1 に示す。

参考文献はモジュール 4、4.3 項に示す。

なお、ARS-1、neffy（アドレナリン点鼻液）、Neffy（エピネフリン点鼻液）、Neffy（アドレナリン点鼻液）、neffy、Neffy、エピネフリン及びアドレナリン並びに Intravail A3、ドデシルマルトシド及び DDM は、非臨床試験の概要文と試験報告書においてそれぞれ同義的に使用している。

2.6.2.2　効果を裏付ける試験

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

アドレナリンの作用機序は α-及び β-アドレナリン受容体の刺激作用によるものであることはよく知られている。アナフィラキシーの病態生理は、主に抗原特異的免疫グロブリン E（IgE）の活性化及びそれに続く肥満細胞及び好塩基球の活性化に起因し、最終的には広範囲にわたるヒスタミン及びその他のメディエーター（サイトカインなど）放出につながる。このヒスタミンの遊離により、全身性の血管拡張、心拍数の上昇及び血管透過性の亢進が起こり（Peavy-2008）、心血管虚脱に至る可能性がある。

アドレナリンは非特異的なアドレナリン神経作動薬であり、重症アレルギー反応及びアナフィラキシーの治療に選択される薬剤である。この治療の有効性は、α-及び β-アドレナリン受容体への直接的なアゴニスト作用に由来し（表 2.6.2-1）、ヒスタミンカスケードの病理学的反応を逆行させる。

表 2.6.2-1　アドレナリンの主な薬理作用

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

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

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

α_1-アドレナリン受容体

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

β_1-アドレナリン受容体

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

β_2-アドレナリン受容体

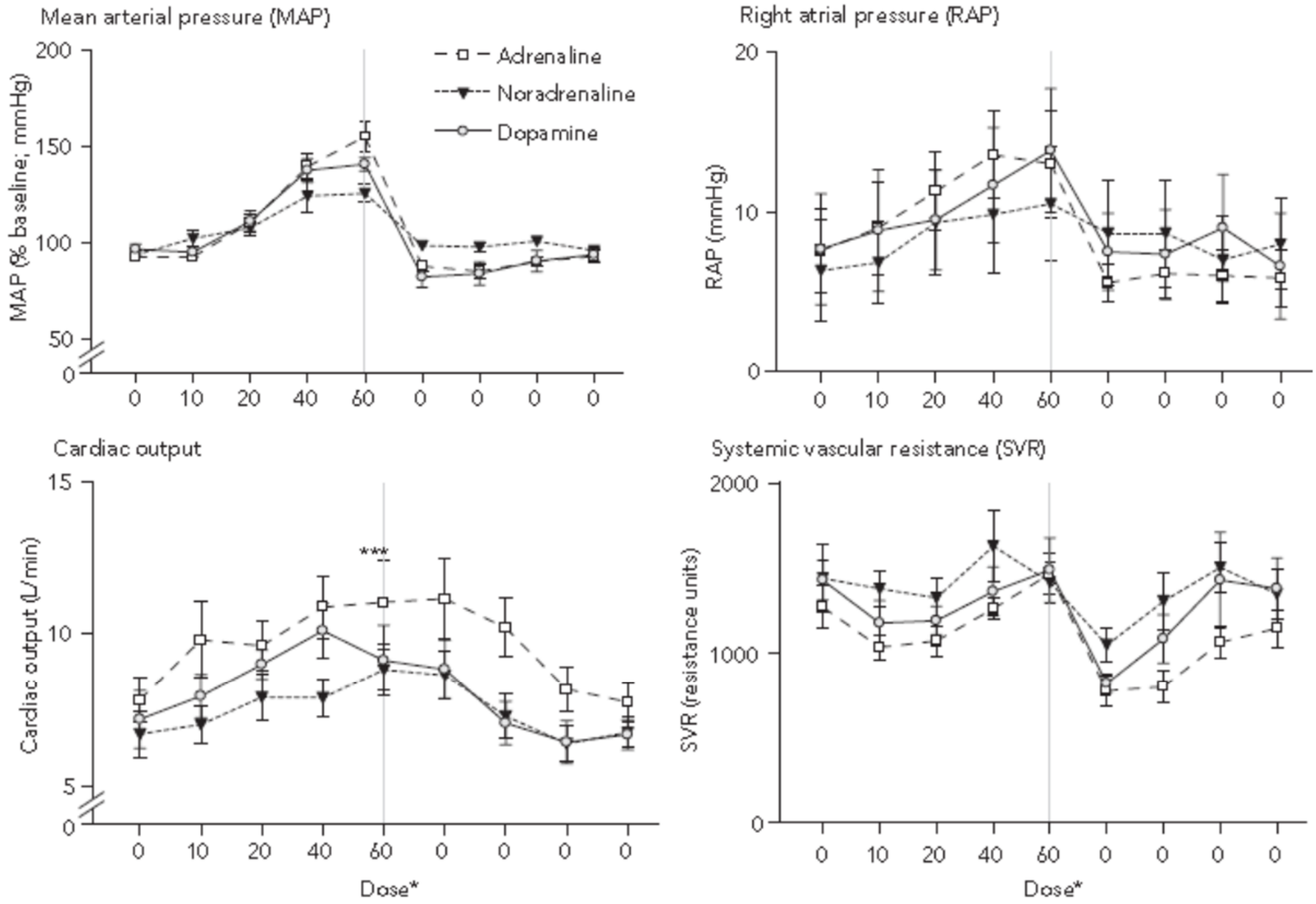
β_2-アドレナリン受容体アゴニストの主な作用に気管支平滑筋の弛緩があり、これにより気管支内の気流を増加させる。β_2-アドレナリン受容体アゴニストは強力な気管支拡張作用を示すため、アナフィラキシー及び喘息などの疾患により気管支平滑筋が収縮した際に、その作用は顕著にあらわれる。後毛細血管細静脈内皮細胞に分布する β_2-アドレナリン受容体は、後毛細血管細静脈の内皮細胞剥離を防ぐことにより血漿滲出を抑制する（Baluk-1994、Barnes-1999）。また、β_2-アドレナリン受容体は、膜結合型アデニル酸シクラーゼの活性化及び cAMP の上昇を介して、肥満細胞及び好塩基球からのヒスタミン、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

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

骨格筋の血管にも β_2-アドレナリン受容体は分布しており、強力な血管拡張作用を誘発する。血管拡張作用により末梢血管抵抗が低下し、骨格筋への血流量が増加する。そのため、通常拡張期血圧が低下する。しかしながらアドレナリンが一定の濃度に達すると、α_1-アドレナリン受容体と結合し、α_1-アドレナリン受容体の活性化による血管収縮作用により拡張期血圧の低下作用が相殺される（Westfall-2011）。

β_2-アドレナリン受容体刺激作用を示すことが、アドレナリンがアナフィラキシーの治療に最適である理由であり、一方、β_2-アドレナリン受容体の刺激作用を示さないノルアドレナリンは、ショック時の血圧の補助薬としては適しているものの、アナフィラキシー治療には適していない。

また、Myburgh ら（Myburgh-1998）は、脳血流自動調節能が維持されているモデル動物を用いて、アドレナリン、ノルアドレナリン及びドパミンの投与による、脳血流、頭蓋内圧、動静脈酸素含有量差及び脳酸素利用率への影響を検討した。慢性的にカテーテルを挿入したヒツジ（n＝5）の全身の血液動態に対するアドレナリン及びノルアドレナリン（0～60 μg/min）並びにドパミン（0～60 μg/kg/min）の漸増投与の影響を覚醒下で評価した。3 種類の薬剤はいずれも、ベースラインから用量依存的に、平均動脈圧、心拍出量及び右心房圧を同様に顕著に上昇させたが、全身の血管抵抗及び心拍数に明らか変化は認められなかった（図 2.6.2-2）。β_2-アドレナリン受容体作用は低用量で発現する傾向があり、α_1-アドレナリン受容体作用は高用量で発現した（Myburgh-2006）。生理学的モデルを用いた本試験では、アドレナリン及びノルアドレナリン誘発による血圧の上昇は、脳血流、頭蓋内圧の全般的変化及び一定に保たれた脳酸素利用率と関連していないと結論づけている（Myburgh-1998）。



*Dose is expressed as µg/min for adrenaline and noradrenaline, and µg/kg/min for dopamine.　Data are expressed as mean ± SEM. ***=P<0.0001.

図 2.6.2-2　生理的ヒツジ検体における心血管パラメータに対するアドレナリン、ノルアドレナリン及びドパミンの効果

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

アドレナリン点鼻液投与後の薬物動態及び心血管への影響を評価するために、アナフィラキシー症状又は非発症のビーグル犬を用いて非 GLP 下の予備試験を実施した（試験番号 2021-4052）。薬理作用を評価するために、Tween 80 により誘発されたアナフィラキシーモデルを用いた。薬物動態の結果概要はモジュール 2、2.6.4.3.2.2 項に示す。

本試験は無作為、14 匹のイヌを用いた 7 回投与のクロスオーバー試験である：アナフィラキシーを誘発しない条件下で 0.5、1.0 又は 1.5 mg の ARS-1 経鼻投与セッション、0.15 又は 0.30 mg のアドレナリン筋肉内投与セッション、プラセボ（水）経鼻投与セッション、比較セッションとして、Tween 80（3 mg/kg 静脈内投与）誘発アナフィラキシー発症条件下で 1.0 mg の ARS-1 経鼻投与セッション、又はプラセボの経鼻投与セッションで実施した。本試験は覚醒下及び麻酔下のイヌで実施した。

投与セッション 1、2 及び 5 では、0.5、1.0 及び／又は 1.5 mg の ARS-1 を雄に投与した。投与セッション 3 及び 4 では 0.15 又は 0.30 mg のアドレナリンを筋肉内投与した。投与セッション 6 及び 7 では、1.0 mg の ARS-1（セッション 6）及びプラセボの点鼻液（セッション 7）投与下で、Tween 80 によりアナフィラキシーを誘発させた。この試験の試験デザイン及び各投与デザインをそれぞれ表 2.6.2-2 及び表 2.6.2-3 に示す。

表 2.6.2-2　試験番号 2021-4052 の試験デザイン

Treatment	Route of Admin.	Dose Level (mg)	Dose Volume (µL)	Dose Conc. (mg/mL)	Challenge Agent[1] (mg/kg)	0.9% Saline Solution (mg/kg)	Main Study No. of Males	
							Conscious	Anesthetized
ARS-1	IN	0.5	100	5	0	3	7	7
ARS-1	IN	1.0	100	10	0	3		
Adrenaline	IM	0.15	150	1	0	3		
Adrenaline	IM	0.30	300	1	0	3		
ARS-1	IN	1.5	100	15	0	3		
ARS-1	IN	1.0	100	10	3	-		
Placebo	IN	-	100	0	3	-		

Definitions: Admin. = Administration, Conc. = Concentration, IN = Intranasal, IM = Intramuscular injection

1　Tween 80 will be used at 3 mg/kg IV as challenge agent for anaphylaxis induction 5 minutes prior to dose administration.

表 2.6.2-3 各投与セッションデザイン

Treatment Session	Dose [1, 2]						
	Males 1001/2001	Males 1002/2002	Males 1003/2003	Males 1004/2004	Males 1005/2005	Males 1006/2006	Males 1007/2007
1	ARS-1 Right (0.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.5 mg) + Saline	ARS-1 Right (1.0 mg) + Saline	ARS-1 Left (0.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.0 mg) + Saline	ARS-1 Right (0.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.5 mg) + Saline
2	ARS-1 Left (1.0 mg) + Saline	ARS-1 Right (0.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.5 mg) + Saline	ARS-1 Right (1.0 mg) + Saline	ARS-1 Right (1.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.0 mg) + Saline	ARS-1 Right (0.5 mg) + Saline
3	Adrenaline Right (IM) 0.15 mg + Saline	Adrenaline Left (IM) 0.3 mg + Saline	Adrenaline Right (IM) 0.15 mg + Saline	Adrenaline Left (IM) 0.3 mg + Saline	Adrenaline Right (IM) 0.15 mg + Saline	Adrenaline Left (IM) 0.3 mg + Saline	Adrenaline Right (IM) 0.15 mg + Saline
4	Adrenaline Left (IM) 0.3 mg + Saline	Adrenaline Right (IM) 0.15 mg + Saline	Adrenaline Left (IM) 0.3 mg + Saline	Adrenaline Right (IM) 0.15 mg + Saline	Adrenaline Left (IM) 0.3 mg + Saline	Adrenaline Right (IM) 0.15 mg + Saline	Adrenaline Left (IM) 0.3 mg + Saline
5	ARS-1 Right (1.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.0 mg) + Saline	ARS-1 Right (0.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (0.5 mg) + Saline	ARS-1 Right (1.5 mg) + Saline	ARS-1 Left (1.0 mg) + Saline
6	ARS-1 Left (1.0 mg) + Challenge Agent	ARS-1 Right (1.0 mg) + Challenge Agent	ARS-1 Left (1.0 mg) + Challenge Agent	ARS-1 Right (1.0 mg) + Challenge Agent	ARS-1 Right (1.0 mg) + Challenge Agent	ARS-1 Left (1.0 mg) + Challenge Agent	ARS-1 Right (1.0 mg) + Challenge Agent
7	Challenge Item (3 mg/kg) + Placebo (Right)	Challenge Item (3 mg/kg) + Placebo (Left)	Challenge Item (3 mg/kg) + Placebo (Right)	Challenge Item (3 mg/kg) + Placebo (Left)	Challenge Item (3 mg/kg) + Placebo (Left)	Challenge Item (3 mg/kg) + Placebo (Right)	Challenge Item (3 mg/kg) + Placebo (Left)

1 The same treatment pattern is used for both conscious and anesthetized dogs.

2 A washout period of at least 3 days will be applied between treatment sessions.

一般症状、体重、体重増加量、摂餌量及び心血管パラメータを評価した。臨床病理パラメータ（血液学、凝固及び生化学）の検査は、健康状態のスクリーニングに用いて投与前にのみ実施し、評価はしなかった。Tween 80 を投与したセッション 6（ARS-1（1.0 mg））及び 7（プラセボ）では、ヒスタミンのバイオアナリシスのために試料を採取した。各投与日における投与前 1 時間の約 15 分ごと（グループ 1）及び投与前 15 分（グループ 2）並びに投与後 1、2、4、5、6、8、10、15、20、25、30、35、45、60、90 及び 120 分に心血管機能パラメータを測定した。薬物動態評価のための血液試料の採取はモジュール 2、2.6.4.3.2.2 項に示す。

試験期間中のすべてのイヌが生存した。覚醒下及び麻酔下のイヌにおいて、摂餌量への影響又は正味の体重増減量への有害な影響は認められなかった。覚醒下及び麻酔下のイヌで、試験 14 日目に ARS-1（0.5～1.5 mg）の投与による、一過性の外耳道、前肢及び／又は歯肉の皮膚の発赤がみられ、試験 15 日目までに回復した。

覚醒下及び麻酔下のいずれも ARS-1（1.0 mg）又はプラセボを投与した雄で、試験 14～32 日目及び試験 25/26～32/33 日目に、アナフィラキシー惹起物質である Tween 80 の投与に関連した一般症状を観察した。Tween 80 の投与で、全身性の軽微～中等度の発赤（外耳道、歯肉、下顎、頸部、前肢及び／又は眼窩周囲）及び全身性の腫脹（頭蓋、鼻口部、顎、眼窩周囲、耳介、前足及び後足）の一般症状が認められた。これらの所見は、Tween 80 を投与されたイヌで観察される典型的なヒスタミン様反応と判断された。

ARS-1 又はプラセボとの併用で Tween 80 を投与したすべての覚醒下及び麻酔下のイヌで、投与 1 時間前から投与後 5～10 分に、ヒスタミン濃度が上昇した。ARS-1 又はプラセボとの併用で Tween 80 を投与した覚醒下のイヌのヒスタミン濃度の平均最大値は、それぞれ 862 ng/mL 及び 271 ng/mL であった。ARS-1 又はプラセボとの併用で Tween 80 を投与した麻酔下の雄のヒスタミン濃度の平均最大値は、それぞれ 918 ng/mL 及び 295 ng/mL であった。

短い休薬期間でヒスタミン濃度がベースラインに戻ることが想定されていたが（図 2.6.2-3）、覚醒下及び麻酔下の両方のイヌで、試験 25/26 日目（セッション 6）と比較して試験 32/33 日目（セッション 7）の血漿中ヒスタミン濃度が低値となった。これは Tween 80 の再投与による脱感作作用又はヒスタミン遊離に対する ARS-1 による効果の可能性が考えられた（図 2.6.2-4）。

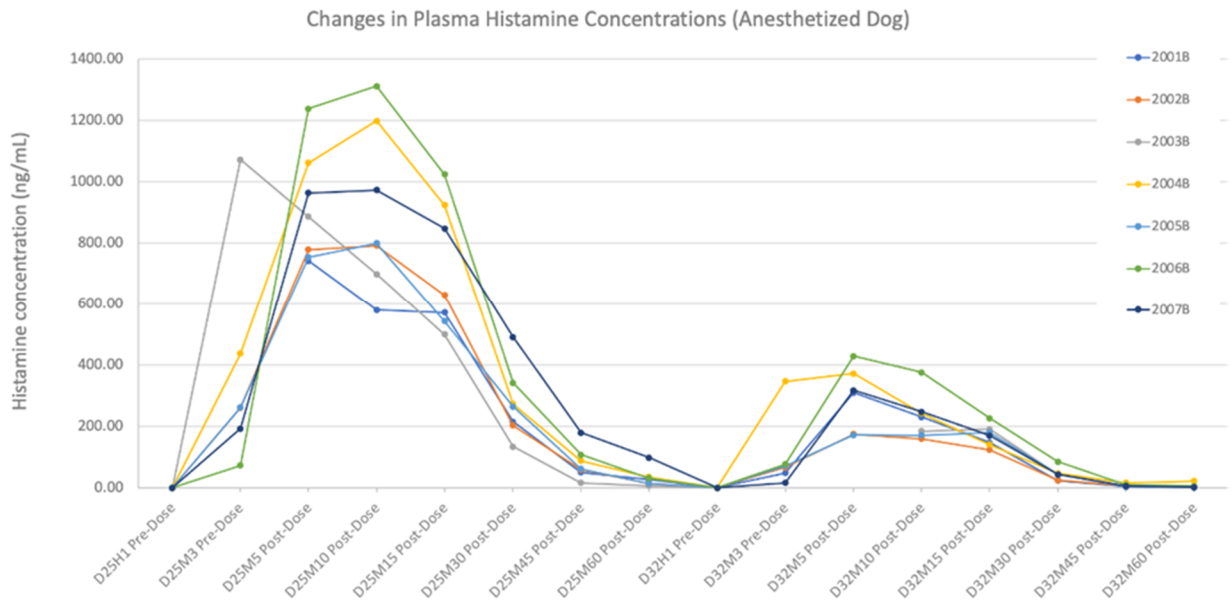


図 2.6.2-3　麻酔下のイヌでの Tween 80 及びプラセボ又は ARS-1 投与後のヒスタミン濃度推移

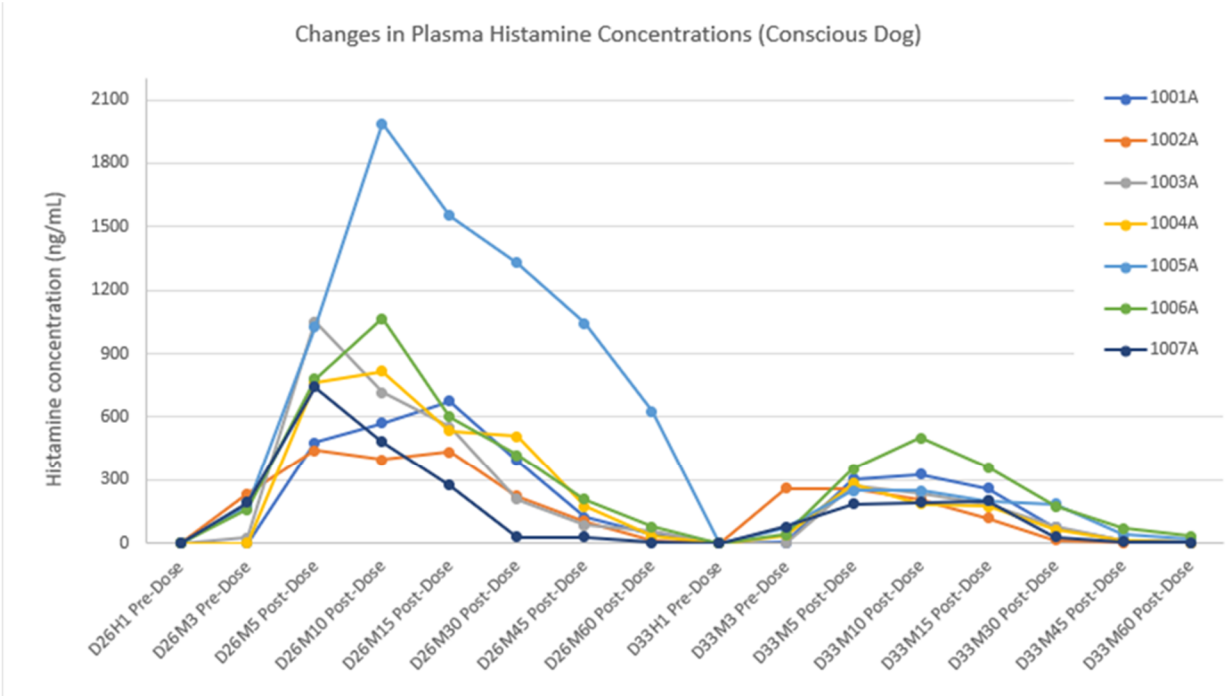


図 2.6.2-4　覚醒下のイヌでの Tween 80 及びプラセボ又は ARS-1 投与後のヒスタミン濃度推移

アナフィラキシー惹起セッションでは、収縮期血圧（SBP）の顕著な低下が Tween 80 投与後に観察され、約 35 分間継続した。動脈血圧の低下作用は、先行する惹起セッションで顕著に大きくなり、これは脱感作によるものと考えられた。ヒスタミンの測定値と血圧低下作用は相関関係を示し、惹起の順番による影響が認められた。ARS-1 投与とプラセボ投与との間で、Tween 80 投与後の収縮性及び最大変化率（dP/dt_{max}）に有意な生理学的差異は認められなかった。

覚醒下の条件下における心血管パラメータは、ARS-1 を投与したセッションのイヌで、心拍数（HR）、動脈血圧及び心室血圧の上昇が認められた。本剤 1.5 mg を投与したときの左室拡張末期圧は 2 分間のうち一部でしか上昇していないものの、左室収縮期圧については上昇が認められた。すべての ARS-1 投与セッションの平均動脈血圧（MABP）はアドレナリン筋肉内投与セッションと比較して高値となり、ARS-1 投与量間（0.5、1.0 及び 1.5 mg）に差はみられなかった。ARS-1 投与セッションでは投与後に dP/dt_{max} は上昇を示したが、投与量の差による顕著な違いは認められなかった。ARS-1 投与セッションの結果も、アドレナリン筋肉内投与セッションと同様であった。Tween 80 投与後にみられた動脈血圧の低下作用は、先行する惹起セッションで顕著に大きくなり、これは脱感作によるものと考えられた。麻酔下のイヌで、1.0 及び 1.5 mg の ARS-1 投与後にすみやかに回復する軽微～中等度の HR 減少がみられた。低用量（0.5 及び 1.0 mg）の ARS-1 投与群では動脈血圧低下が認められた。中用量及び高用量の ARS-1 投与後にみられた HR の変化は、アドレナリンの筋肉内投与後にも同様に認められた。Tween 80 の投与では、中等度～重度の HR 及び動脈血圧の低下が認められた。収縮性パラメータに認められた変化は、変時作用として予期される変化と一致していた。Tween 80 の投与後に、中等度～重度の収縮性指数の上昇が認められた。すべてのグループで体温の相対的な変動（対ベースライン比）が認められた。

これらの結果から、アナフィラキシー誘発時のイヌでは、血圧低下、ヒスタミン濃度の上昇、並びに全身性発赤及び腫脹などのアナフィラキシーによる典型的な種々の症状を発現した。また、これらの結果から、アナフィラキシーで重度の血圧低下が起きている状態でも、ARS-1 によりアドレナリンを経鼻で送達することが可能であることを示した。

薬物動態の結果の概要はモジュール 2、2.6.4.3.2.2 項に示す。試験番号 2021-4052 はモジュール 4、4.2.1.1 項に示す。

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

アドレナリン点鼻液投与後の薬物動態及び心血管への影響を評価するために、アナフィラキシー症状を発症又は非発症のビーグル犬を用いて GLP 試験を実施した（試験番号 1021-4072）。薬理作用を評価するために、Tween 80 により誘発されたアナフィラキシーモデルを用いた。

本試験は無作為、2 回投与のクロスオーバー法により実施した。ARS-1（1.0 mg）の投与前 7 分に、1.2 mL/kg の 0.9% 生理食塩液（投与セッション 1）又は 0.25% Tween 80（投与セッション 2）を静脈内投与した。アナフィラキシーを誘発させるために Tween 80（0.25%）は 3 mg/kg（1.2 mL/kg）を静脈内投与した。この試験の試験デザイン及び投与セッションデザインをそれぞれ表 2.6.2-4 及び表 2.6.2-5 に示す。

表 2.6.2-4 試験番号 1021-4072 の試験デザイン

Treatment[1]	Test Material	Route of Admin.[2]	Dose Level (mg)	Dose Volume (μL)	Dose Conc. (mg/mL)	Challenge Agent[3] (mg/kg)	Main Study	
							M	F
1	ARS-1	IN	1	100	10	0	10	4
2	ARS-1[3]	IN	1	100	10	3		

Definitions: Admin. = Administration, Conc. = Concentration, No. = Number.

1 At least a 7-day washout period was permitted between the end of one dose and the start of a subsequent dose.

2 IN = Intranasal; IV = Intravenous Bolus.

3 1.2 mL/kg of 0.9% Saline Solution (Treatment 1) or Tween-80 (0.25%) (Treatment 2) was administered by IV 7 minutes prior to dose administration of ARS-1. Tween-80 (0.25%) was used at 3 mg/kg (1.2 mL/kg) IV as challenge agent for anaphylaxis induction.

表 2.6.2-5 投与セッションデザイン

Dose Session (Day)	Dose[1]						
	Group 1 Rep A[2]						
	Male 1101	Male 1102	Male 1003	Male 1004	Male 1005	Male 1006	Male 1107
1 (1)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)
2 (14)[3]	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)
Dose Session (Day)	Dose[1]						
	Group 1 Rep B[2]						
	Male 1008	Male 1009	Male 1110	Female 1501	Female 1502	Female 1603	Female 1504
1 (1)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)
2 (8)[3]	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)	ARS-1 (left)	ARS-1 (right)

1 At least a 7-day washout period was permitted between the end of one dose and the start of a subsequent dose.

2 Group 1 animals are represented by Rep A (Males 1101, 1102, 1003-1006 and 1107) and Rep B (Males 1008-1110; Females 1501, 1502, 1603 and 1504)

3 1.2 mL/kg of Tween-80 (0.25%) was administered by IV 7 minutes prior to dose administration of ARS-1. Tween-80 (0.25%) was used at 3 mg/kg (1.2 mL/kg) IV as challenge agent for anaphylaxis induction.

一般症状、体重、体重増加量、摂餌量及び心血管パラメータを評価した。臨床病理パラメータ（血液学、凝固及び生化学）の検査は、健康状態のスクリーニングに用いて投与前にのみ実施し、評価は行わなかった。ヒスタミンのバイオアナリシス用の試料も採取した。心血管機能パラメータは初回投与前の 24 時間の期間について測定し、QT 及び RR 間隔を 1 時間ごとに計算（個々のレート補正係数を用いて QTca 算出）して、報告はしなかった。各投与日の投与前 1 時間の 15 分ごと並びに投与後 1、5、10、15、20、25、30、35、45、60、90 及び 120 分に心血管機能パラメータを報告した。異常なテレメトリーデータ又は欠測値がない限り、15 秒間以上での平均値を算出した。

薬物動態評価のための血液試料も採取した。薬物動態の結果の概要はモジュール 2、2.6.4.3.2.3 項に示す。

試験 9 日目、0.25%の Tween 80 及び ARS-1（1.0 mg）投与後、雌 1 匹を、瀕死のため試験終了前に安楽死させた。食道、消化管（胃、空腸、回腸、結腸及び直腸）、気道（肺及び気管）、投与部位、一部のリンパ節（鼠径部、縦隔、腸間膜及び膵臓）の観察された一般症状及び肉眼的所見は、惹起物質（すなわち Tween 80）に誘発されたアナフィラキシーショックの影響と考えられた。

0.25%の Tween 80 投与を行わず ARS-1（1.0 mg）のみを投与した雄では、外耳道、眼窩周囲、歯肉及び鼻口部での一過性の発赤並びに左右耳介及び上唇の腫脹がみられた。0.25%の Tween 80 投与を行わず ARS-1（1.0 mg）のみを投与した雌では、一過性の流涎並びに外耳道及び耳介の皮膚発赤がみられた。0.25%の Tween 80 及び ARS-1（1.0 mg）を投与後の雄で、耳介、眼窩周囲、腹部、鼻口部及び下顎の皮膚発赤；眼窩周囲、頭蓋骨、耳介及び鼻口部の腫脹、並びに歯肉の変色がみられた。雌では、耳介、眼窩周囲、腹部及び鼻口部の皮膚発赤、眼窩周囲、頭蓋骨、耳介及び鼻口部の腫脹並びに歯肉の変色がみられた。これらの一般症状所見は、ビーグル犬の Tween 80 に対する典型的なヒスタミン反応と考えられた。

試験期間中、雌雄の体重、体重増減量及び摂餌量には、ARS-1 及び Tween 80 の投与に関連した変化は認められなかった。

一部のイヌのヒスタミン濃度は定量上限値を超えた（ULOQ = 10.00 mg/mL）。そのため、アナフィラキシー誘発条件下のヒスタミン濃度の分析に影響を及ぼした。アナフィラキシーを誘発させる惹起物質（Tween 80）投与後のヒスタミン濃度は、ベースラインと比較して、雄で 57.9～230.5 倍、雌で 102.3 倍上昇した。

すべての雌で、アナフィラキシー誘発後、ヒスタミン濃度の上昇はプラトーに達し（102.3 倍）、ARS-1 投与後 15 分間高値が維持された。本来、これらの測定時点で、ヒスタミン濃度は低下していたと推察されるが、試験方法においてヒスタミン測定用サンプルの希釈過程で、内因性ヒスタミン濃度の影響もあり適切な希釈ができずに、本来の測定値がマスクされ高値を示した可能性が考えられた。投与後 30 分で、雌 3 例のヒスタミン濃度がベースラインと比較して 71.3～94.9 倍になり、軽微な低下が認められた。すべての雌のヒスタミン濃度は、ARS-1 投与後 45 及び 60 分に継続して低下しながらベースラインに接近し、投与後 60 分にはベースラインと比較して 1.9～13.6 倍になった。

雄では、雌と比較して個体間の変動が認められた。すべての雄で、アナフィラキシー誘発後のヒスタミン濃度は 57.9～230.5 倍の範囲で上昇していることが認められた。ARS-1（1.0 mg）投

与後 5 分に、ヒスタミン濃度がベースライン濃度の 224.3 倍から 230.5 倍までの範囲で継続的に上昇した。投与後 10 分で、4 例の雄のヒスタミン濃度が低下した。これ以降の測定時点に関しても、この傾向が続いた。ARS-1 投与後 45 分に、すべての雄のヒスタミン濃度が低下したが、個体間の変動（5.9～198.3 倍）がみられた。投与後 60 分に、ヒスタミン濃度は継続して低下し、ほとんどのイヌのヒスタミン濃度はほぼベースライン値に戻った。

アナフィラキシーは、0～4 のスコアを付けてその重症度を評価した。Tween 80 の投与後期間の設定をせずに、重症度スコアに基づきイヌを評価した。

5 例の雄では、惹起物質（Tween 80）の投与後 15 分に重症度スコアの中央値は 2 となり、投与後 30 分～1 時間 20 分の間に、重症度スコアは 0 又は 1 に低下した。3 例の雌では、Tween 80 の投与後 20～30 分にアナフィラキシー重症度スコアは 4 に上昇した。1 例の雌では、Tween 80 の投与後 2 分にアナフィラキシー重症度スコアは 4 となった。1 例の雌（Tween 80 の投与後 25 分にスコアが 1 に低下）を除いたすべての雌のアナフィラキシー重症度スコアは、Tween 80 の投与後 1～2 時間に 0 又は 1 に低下した。

ARS-1 は P-QRS-T 複合波の形態に影響しなかった。心電図（ECG）の波形は正常であり、異常なリズム又は伝導は認められなかった。ECG パラメータには、試験物質に関連した影響は認められなかった。ECG パラメータにおける変化は偶発的で、予期される心拍数変動の影響と考えられた。

ARS-1 を投与した雌で、収縮期及び平均動脈血圧の値が上昇傾向を示し、投与後 35 分に最大作用を示した。同時に拡張期血圧は、軽度～中等度の低下を示し、投与後 5 分に最低平均値が観察された。脈拍は投与後 35 分に最大値に達した。雄では投与後 0 分に収縮期及び平均動脈血圧の値の一過性の上昇がみられたが、その後、比較的安定した値を示した。拡張期血圧は中等度の低下を示した。雄でも HR が上昇傾向を示したが、最大作用は投与後 15 分となった。惹起物質（Tween 80）を投与しない雌雄で、ARS-1（1.0 mg）投与直後に軽微～中等度の HR 増加がみられたが、2 時間のモニタリング期間に部分的に回復した。

ARS-1 投与後に収縮性パラメータに変化がみられたが、変時作用による予期される変化に一致していた。雌雄の収縮性指数は上昇し、投与後 25～45 分に最大作用を示した。

体温の相対的変動（対ベースライン比較）が ARS-1 投与後に観察されたが、偶発的な事象であり、麻酔下のイヌでの正常な変動と考えられた。

惹起セッションでは、ARS-1 及び Tween 80 の投与による P-QRS-T 複合波の形態への影響はみられなかった。ECG の波形は正常であり、リズム又は伝導の異常は認められなかった。ECG パラメータには、HR 関連以外の影響は認められなかった。ARS-1 及び Tween 80 の投与後の ECG パラメータにおける変化は、偶発的な事象であり、予想される範囲の心拍数変動と考えられた。

各測定時点の平均 SBP は ARS-1 投与後の初期に低下を示した。SBP は ARS-1 投与後に回復し、アドレナリン投与後 30～60 分以内に誘発前値にまで戻った。

雌雄の収縮性パラメータに変化がみられたが、予期される範囲の変時作用と考えられた。ARS-1 及び Tween 80 の投与後に、中等度～重度の収縮性指数の上昇が雌雄でみられ、それぞれ投与後 15 又は 20 分に最大作用を示した。

ARS-1 及び Tween 80 の投与後の雌雄の体温の相対的変動（対ベースライン比較）は、偶発的な事象であり、麻酔下のイヌでの正常な変動と考えられた。

これらの結果から、アナフィラキシー誘発時のイヌでは、顕著な血圧低下、ヒスタミン濃度の上昇及び顔面浮腫（すなわち鼻粘膜浮腫）などの、アナフィラキシーによる典型的な種々の症状を発現した。また、これらの結果から、アナフィラキシーで重度の血圧低下が起きている状態においても、ARS-1 によりアドレナリンを経鼻で送達することが可能であることを示した。一部のイヌではアナフィラキシーによるアドレナリンの吸収率増加がみられたが、アナフィラキシーに関連した顔面（すなわち鼻の）浮腫に起因する可能性がある。

薬物動態の結果の概要はモジュール 2、2.6.4.3.2.3 項に示す。試験番号 1021-4072 はモジュール 4、4.2.1.1 項に示す。

2.6.2.3　副次的薬理試験

アドレナリンは臨床的に長期に使用されてきたことから、薬理データは文献から引用したものであり、予定している適応症に対するこれまでの臨床における使用経験と、ARS-1 で得られた臨床データから裏付けられている。そのため、ARS-1 の副次的薬理試験は実施しなかった。

CHMP ガイドライン Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorisation Applications（CPMP/SWP/799/95）に従っていること、及び新たな試験によりアドレナリンの薬理学的プロファイルに関する科学的知見が追加される可能性が低いことから、新たな副次的薬理試験のデータの追加は必要ないと判断した。

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

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

2.6.2.4　安全性薬理試験（試験番号 2021-4052、資料番号：4.2.1.1-1〔参考資料〕及び試験番号 1021-4072、資料番号：4.2.1.1-2〔参考資料〕）

アドレナリンは臨床的に長期に使用されてきたことから、安全性薬理試験のデータは、ARS-1 で得られた臨床試験データに加え、公表文献及び過去の臨床成績から得ることが可能である。そのため、正式な安全性薬理試験は ARS-1 で実施しなかった。しかし、覚醒下又は麻酔下で、アナフィラキシー症状を発症及び非発症のイヌを用いた薬物動態評価を主目的とした非臨床試験の中で、心血管テレメトリー試験を実施した。試験及びその結果の概要は前述の 2.6.2.2.1 項及び 2.6.2.2.2 項に示す。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

アドレナリンの薬力学的薬物相互作用はすでに確立されている。アドレナリンは臨床的に長期に使用されてきたことから、薬力学的薬物相互作用試験のデータは、公表文献及び過去の臨床成績並びに ARS-1 で得られた臨床試験データから裏付けられている。そのため、ARS-1 の薬力学的薬物相互作用試験を実施しなかった。

CHMP ガイドライン Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorisation Applications（CPMP/SWP/799/95）に従っていること、及び新たな試験によりアドレナリンの薬理学的プロファイルに関する科学的知見が追加される可能性が低いことから、薬力学的薬物相互作用試験のデータの追加は必要ないと判断した。

アドレナリンの作用機序から、アドレナリンの作用が、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAO 阻害薬）、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬（COMT 阻害薬）、甲状腺ホルモン、テオフィリン、オキシトシン、副交感神経遮断薬、特定の抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン）、レボドパ及びアルコールによって、増強される可能性がある（Dalal-2020、Simons-1998）。

2.6.2.6　考察及び結論

ARS 社は、アナフィラキシー反応に対する補助治療を適応症として、注射針を必要としない救急治療薬として ARS-1 を開発した。ARS-1 は、経鼻投与時のバイオアベイラビリティを向上させる機能性添加剤である Intravail® A3（DDM）を含有する、新規のアドレナリン水溶性製剤である。DDM は、米国では FDA に承認された 3 製品に使用されている。

ARS-1 の心血管への影響を評価するため、覚醒下及び麻酔下のビーグル犬を用いて無作為、7 回投与セッションのデザインで非 GLP の予備試験を実施した。投与セッション 1、2 及び 5 では ARS-1（0.5、1.0 及び／又は 1.5 mg）を雄に投与した。投与セッション 3 及び 4 では 0.15 又は 0.30 mg のアドレナリンを筋肉内投与した。投与セッション 6 及び 7 では、アナフィラキシーを誘発させる Tween 80 の投与と併用で、ARS-1（1.0 mg）又はプラセボ点鼻液をそれぞれ投与した。

ARS-1 と Tween 80 の併用投与では、一過性で散発的な全身性発赤及び／又は腫脹の一般症状が認められた。ARS-1 の投与の有無に関わらず、Tween 80 の投与後に、これらの発症頻度及び重症度は高まる傾向を示し、ビーグル犬における Tween 80 の投与による典型的なヒスタミン様反応と考えられた。覚醒下及び麻酔下のイヌで、有害とは判断されないが、軽微な体重減少及び体重減少に関連する事象が認められ、アナフィラキシー及び／又は麻酔により誘発されたストレス反応と考えられた。

ARS-1 又はプラセボと併用して Tween 80 を投与したすべての覚醒下及び麻酔下のイヌで、ヒスタミン濃度が上昇した。覚醒下及び麻酔下の両方のイヌで、試験 25/26 日目（プラセボ点鼻液）と比較して試験 32/33 日目（ARS-1（1.0 mg））の血漿中ヒスタミン濃度が低値を示したが、これは、試験 25/26 日目以降に、Tween80 の再投与によるアナフィラキシー誘発を繰り返したことによる脱感作効果に起因する可能性がある。

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

GLP 試験では、無作為投与デザイン試験で麻酔下のビーグル犬を用いてアドレナリン点鼻液の心血管への影響及び薬物動態を評価した。投与セッション 1 及び 2 では、それぞれアナフィラキシーを誘発する Tween 80（0.25%）の投与の有無の条件下で、ARS-1（1.0 mg）を雌雄のイヌに投与した。

アナフィラキシー惹起物質（Tween 80）の投与後に、すべてのイヌで、個々の個体のベースライン値と比較して、ヒスタミン濃度の顕著な変化が観察された。一部のイヌでヒスタミン濃度は定量上限値を超えた。そのため、アナフィラキシー誘発時のヒスタミン濃度の分析に影響を及ぼした。すべての雌で、アナフィラキシー誘発後、ヒスタミン濃度の上昇はプラトーに達し、ARS-1（1.0 mg）投与後 15 分間、高値が維持された。投与後 30 分で 4 例中 3 例の雌のヒスタミ

ン濃度に、ベースラインと比較して軽微な低下がみられた。すべての雌で、ヒスタミン濃度は、ARS-1 投与後 45 及び 60 分に経時的に低下し、ほぼベースライン値に戻った。雄では、雌よりも個体間の変動が大きかった。すべての雄で、アナフィラキシー誘発後のヒスタミン濃度の上昇が認められた。 ARS-1（1.0 mg）投与後 5 分間で、ヒスタミン濃度は経時的に上昇した。投与後 10 分では、雄の 10 例中 4 例でヒスタミン濃度の低下が認められた。ARS-1 投与後 45 分で、すべての雄のヒスタミン濃度の低下が認められたが、ヒスタミン濃度の変化は、個体間で差が認められた。投与後 60 分に、ヒスタミン濃度は経時的に低下し、10 例中 7 例の雄のヒスタミン濃度は、ほぼベースライン値に戻った。

ARS-1 由来の経鼻アドレナリンの吸収は、全測定値及びベースライン補正後の測定値のいずれにおいても、アナフィラキシー誘発後により顕著となり、特に先行する誘発時の測定時点のアドレナリン濃度が、より高値となった。アナフィラキシー誘発時は、全身曝露量（AUC_{0-45}）の上昇もみられた。アナフィラキシー誘発時のイヌは、顕著な血圧低下、ヒスタミン濃度の上昇及び顔面浮腫などの、アナフィラキシーによる典型的な種々の症状を発現した。これらの結果から、アナフィラキシーで重度の血圧低下が起きている状態でも、ARS-1 により経鼻でアドレナリンを送達することが可能であることを示した。一部のイヌではアナフィラキシーによるアドレナリンの吸収率増加がみられたが、アナフィラキシー発現による顔面（すなわち鼻の）浮腫に起因する可能性が考えられた。

アドレナリン投与に対する心血管応答では、収縮期左室機能（収縮性指数である dP/dt+）の上昇に加えて、HR 及び動脈血圧が上昇した。動脈血圧が低下しないまま、心拍数応答が上昇した個体は、雄（動物番号 1008、1009 及び 1110）及び雌（動物番号 1501、1502、1603 及び 1504）であった。一般的に、心室機能は dP/dt+の上昇を示すが、これらの雄（動物番号 1008、1009 及び 1110）及び雌（動物番号 1501、1502、1603 及び 1504）では、dP/dt+の低下が認められた。拡張機能は、左室拡張末期圧（LVEDP）の上昇並びに拡張期左室機能（dP/dt-）及び Tau の低下から、その一因とは考えられなかった。

ARS-1 は、アナフィラキシー惹起物質の投与の有無に関わらず、P-QRS-T 複合波の形態に影響を与えなかった。Tween 80 を投与後に ARS-1 を投与した場合、初期には SBP の低下に伴いヒスタミン濃度の顕著な上昇が認められた。ARS-1 投与により、想定通り SBP が回復し、アドレナリン投与後 30 及び 60 分以内にアナフィラキシー誘発前の値に戻った。ARS-1 及び生理食塩液の投与後に収縮性パラメータに変化がみられたが、変時作用によりに予期される変化と一致していた。

惹起物質（Tween 80）の投与後 15 分に、雄（動物番号 1102、1003、1004、1008 及び 1009）のアナフィラキシー重症度スコアの中央値は 2 となり、投与後 30 分及び 1 時間 20 分の間に重症度スコアは 0 又は 1 に低下した。雌では Tween 80 の投与後 20～30 分にアナフィラキシー重症度スコアが 4 に上昇した（動物番号 1501、1502 及び 1603）。動物番号 1504 の雌は Tween 80 の投与後 2 分にアナフィラキシー重症度スコア 4 が観察された。動物番号 1504 の雌（Tween 80 の投与後 25 分にスコア 1 に低下）を除くすべての雌で、Tween 80 の投与後 1 及び 2 時間の間に、アナフィラキシー重症度スコアは 0 又は 1 に低下した。

ARS-1 をボランティア被験者に投与後、アドレナリンは速やかに吸収され、約 20 分で最高血漿中濃度に到達した。これは 0.3 mg のアドレナリンを自己注射した場合と同様であり、筋肉内

投与（45 分）よりも速やかに吸収された。鼻炎（鼻閉及び鼻粘膜浮腫）を持つ被験者では、アドレナリンは、より速く吸収され、最高血漿中濃度に約 10 分で到達した。さらに、ARS-1 の薬物動態プロファイル（最高血漿中濃度及び血漿中濃度時間曲線下面積）は、検討したアドレナリンの他の製剤のバイオアベイラビリティと同様であった。アドレナリンは投与後急速に作用が現れる。血漿中濃度の半減期は約 2～3 分である。

ヒトでのバイオアベイラビリティのデータに加えて、アドレナリンが承認された 1939 年以降の非臨床文献レビュー並びに追加の毒性試験及び眼に対する安全性試験を実施した。その結果、アドレナリンの安全性及び有効性、並びに添付文書に関連する重要な新たな情報は得られず、偶発的に曝露された場合の眼に対するリスクはないと考えられた。

現在の標準治療であるアドレナリン自己注射と比較して、ARS-1 は投与までの時間が短く、持ち運びが容易で使用上の利便性が高い。また、注射針を使わない投与経路であることから、患者や介護者の投与に対する不安が軽減され、ARS-1 により、投与までの時間がより迅速になることも期待される。既知及び得られたデータから、ARS-1 は、アナフィラキシーなどの I 型アレルギー反応に対する有用な経鼻治療薬である。

2.6.2.7 図表

本文中に記載。

2.6.2.8 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lindbeck GH, Burns DM, Rockwell DD. Out-of-hospital provider use of epinephrine for allergic reactions: pilot program. Acad Emerg Med. 1995 Jul;2(7):592-6.

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

Mink SN, Bands C, Becker A, Elkin J, Sharma S, Unruh H, Kepron W. Effect of bolus epinephrine on systemic hemodynamic in canine anaphylactic shock. Cardiovascular Research. 1998(4):546-556.

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

Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Costello R, Csako G, Eichacker PQ, Danner RL, Natanson C, Solomon SB. Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Dec;287(6):H2545-54.

Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. A comparison of the effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine on cerebral blood flow and oxygen utilization. Acta Neurochir Suppl. 1998;71:19-21.

Myburgh JA. An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock - old becomes new again. Crit Care Resusc. 2006 Dec;8(4):353-60.

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

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

Sarkar MS, Gvalani S editors. Cardiac Anesthesia - Practical Aspects. The Health Sciences Publisher. 2015; 1:78.

Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J. Anaphylactic shock: Is vasopressin the drug of choice. Anesthesiology. Oct 2004;101:1025-1027.

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

Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10(4):354-361.

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

Smith PL, Permutt S, Lichtenstein LM. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. J. Clin Invest. 1980;66(5):1072-1080.

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.

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

APPENDIX 1: 公表文献及び独自の試験データにより裏付けられた薬理試験の概要文

Information provided	*Source of information* *Prospective study (proprietary data)* *Published literature*
Pharmacology	
Pharmacodynamics of Proposed Indications	Proprietary studies and Published literature (see Section 2.6.2.2 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.1)
Secondary Pharmacodynamics	Published literature (see Section 2.6.2.3 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.2)
Safety Pharmacology	Proprietary studies and Published literature (see Section 2.6.2.4 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.3)
Pharmacodynamic Drug Interactions	No data (see Section 2.6.2.5 and justification in nonclinical summary Module 2, Section 2.4.2.4)

ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.6.3　薬理試験概要表

アルフレッサ ファーマ株式会社

目 次

2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 薬物動態評価を主目的とした試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 7
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

			Test Article: neffy			
Type of study	Test system	Method of Administration	Testing Facility	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Pharmacokinetics-focused study						
Pilot pharmacokinetic assessment with and without anaphylaxis condition	Dog	Intranasal	[redacted], Canada	No	2021-4052	4.2.1.1-1 (Reference material)
Pharmacokinetic assessment with and without anaphylaxis condition	Dog	Intranasal	[redacted], Canada	Yes	1021-4072	4.2.1.1-2 (Reference material)
Secondary Pharmacodynamics - Data in support of this marketing application is derived from prior clinical use.						
Safety Pharmacology - Cardiovascular telemetry studies in conscious and anesthetized dogs with and without anaphylaxis conditions were conducted as part of the pharmacokinetic assessment.						4.2.1.1-1 (Reference material) 4.2.1.1-2 (Reference material)
Pharmacodynamic Drug Interactions - Data in support of this marketing application is derived from literature and prior clinical use.						

2.6.3.2 薬物動態評価を主目的とした試験

Type of study	Species/Strain	Method of administration	Doses (mg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Pilot pharmacokinetic with and without anaphylaxis condition	Dog/Beagle	Intranasal	0.5, 1.0, 1.5	Histamine concentrations increased for all conscious and anesthetized animals following Tween 80 administration with ARS-1 or placebo. In conscious animals administered ARS-1 or placebo and Tween 80, histamine concentrations reached average peak values of 862 ng/mL and 271 ng/mL, respectively. In anesthetized males administered ARS-1 or Placebo together with Tween 80, histamine concentrations reached average peak values of 918 ng/mL and 295 ng/mL, respectively. Notably, histamine levels in blood plasma were lower on Days 32/33 (Session 7) when compared to Days 25/26 (Session 6) in both conscious and anesthetized animals most likely due to desensitization effect after repeated predisposition to Tween 80 during Day 25/26. Cardiovascular monitoring in conscious animals in the absence of Tween 80 showed an increase in HR and arterial and ventricular blood pressures for ARS-1 treated groups. Although the left ventricular endodiastolic pressure of animals administered 1.5 mg of ARS-1 was only partially elevated within 2 minutes, an increase in left ventricular systolic pressure was observed. Mean arterial blood pressure values for all ARS-1 treated groups were higher than epinephrine IM treated sessions with no consistent difference observed between ARS-1 dose levels (0.5, 1.0 and 1.5 mg). dP/dt_{max} showed an increase immediately postdose in ARS-1 treated sessions without remarkable differences between dose levels. When compared to epinephrine IM, ARS-1 results were comparable. Following Tween 80 administration, arterial blood pressure decreases were notably higher in earlier challenge sessions likely resulting from desensitization. Histamine values correlated with hypotensive effect and appeared to be sequence dependent. No physiologically significant difference was observed for contractility and dP/dt_{max} between ARS-1 and Placebo following administration of Tween 80. Cardiovascular parameters in anesthetized animals showed a slight to moderate decrease followed by a rapid recovery in HR following the administration of	No	2021-4052

Type of study	Species/Strain	Method of administration	Doses (mg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
				1.0 and 1.5 mg ARS-1 with minimal HR variations observed in animals administered 0.5 mg ARS-1 in the absence of Tween 80.		
				A decrease in arterial blood pressure resulted at ARS-1 dose levels of 0.5 and 1.0 mg. Similar HR changes were observed from intramuscular epinephrine. Moderate to severe decreases in HR and arterial blood pressures were observed following Tween 80 administration. Changes in contractility parameters were present and corresponded to the expected effects following chronotropic alterations.		
Pharmacokinetic with and without anaphylaxis condition	Dog/Beagle	Intranasal	1.0	Notable changes in histamine levels following administration of Tween 80 were observed in all animals when compared to respective baseline levels. In all females, following anaphylaxis induction, histamine levels increased to a plateau followed by slight decreases in histamine when compared to baseline. In males, increased histamine levels were noted followed by a decrease closer to baseline following administration of Tween 80. Notable anaphylaxis evaluations following administration of the challenge agent (Tween 80) were observed in both males and females. Low scoring was noted in all males postdose; however, higher scores was observed in females for a short period following administration of Tween 80. Administration of ARS-1 had no effect on ECG parameters and body temperature but induced an immediate and transient increase in heart rate and in systolic and mean arterial blood pressure. In males and females, heart rate was slightly to moderately increased and remained elevated for the duration of the monitoring period. As expected for epinephrine, diastolic arterial blood pressure decreased initially followed by a progressive recovery over the 2-hour period. Increases in contractility parameters were also noted and were expected effects of chronotropic changes. In males and females, co-administration of the challenge agent, Tween 80 with ARS-1 was associated with lower increase in heart rate changes compared to ARS-1 with saline. Given the induced anaphylaxis and significant histamine increase after induction, the SBP decreased initially at time of dosing ARS-1. As expected SBP recovered after	Yes	1021-4072

Type of study	Species/Strain	Method of administration	Doses (mg)	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
				dosing ARS-1 and were back to pre-induction levels within 30 to 60 minutes of dosing epinephrine.		
				As noticed for ARS-1 with saline, changes in contractility when ARS-1 was co-administered with the challenge agent were considered normal given the chronotropic effects present in an anaphylactic shock model. Absorption of intranasal epinephrine following administration of ARS-1 (1.0 mg) was greater following anaphylaxis induction, particularly at earlier timepoints. Overall exposure (AUC_{0-45}) was also increased during anaphylaxis. Since animals experienced symptoms of anaphylaxis induction including significant hypotension, increased histamine levels, and facial edema, this confirms effective intranasal epinephrine delivery by ARS-1 formulation, even during the severe hypotension that occurs with anaphylaxis. Anaphylaxis also appeared to increase the rate of epinephrine absorption in some animals, which may be due to the facial (i.e., nasal) edema that is associated with the anaphylactic event.		

2.6.3.3　副次的薬理試験

概要文中に記載。

2.6.3.4　安全性薬理試験

覚醒下及び麻酔下のアナフィラキシー発症又は未発症イヌを用いた心血管テレメトリー試験結果を「概要表 2.6.3.2　薬物動態評価を主目的とした試験」の項に示す。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

概要文中に記載。