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）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1　まとめ 5
2.6.4.2　分析法 8
2.6.4.3　吸収 11
2.6.4.4　分布 38
2.6.4.5　代謝 39
2.6.4.6　排泄 42
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 43
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 44
2.6.4.9　考察及び結論 51
2.6.4.10　図表 54
2.6.4.11　参考文献 55

表目次

表 2.6.4-1 LC/MS/MS 法によるラット血漿中アドレナリン濃度測定法のバリデーション結果.....8
表 2.6.4-2 LC/MS/MS 法によるイヌ血漿中アドレナリン濃度測定法のバリデーション結果.....10
表 2.6.4-3 WIL-285501 試験の試験デザイン.....11
表 2.6.4-4 WIL-285501 試験の薬物動態結果.....12
表 2.6.4-5 WIL-285503 試験の試験デザイン.....14
表 2.6.4-6 WIL-285503 試験の薬物動態結果.....15
表 2.6.4-7 検討製剤の要約.....18
表 2.6.4-8 2555-003 試験の試験デザイン.....18
表 2.6.4-9 2555-003 試験の薬物動態結果.....19
表 2.6.4-10 WIL-285502 試験の試験デザイン.....24
表 2.6.4-11 WIL-285502 試験の薬物動態結果.....25
表 2.6.4-12 2021-4052 試験の試験デザイン.....27
表 2.6.4-13 2021-4052 試験の投与体系デザイン（覚醒及び麻酔下のイヌ）.....28
表 2.6.4-14 2021-4052 試験の薬物動態結果（覚醒動物）.....30
表 2.6.4-15 2021-4052 試験の薬物動態結果（麻酔下動物）.....31
表 2.6.4-16 1021-4072 試験の試験デザイン.....33
表 2.6.4-17 1021-4072 試験の投与体系デザイン.....33
表 2.6.4-18 投与前アドレナリン濃度.....35
表 2.6.4-19 ARS-1 1 mg 投与後のアドレナリンの薬物動態パラメータ.....36
表 2.6.4-20 投与群におけるアドレナリン濃度-時間推移.....36
表 2.6.4-21 群及び投与量の割り当て.....44

図目次

図 2.6.4-1　DDM の構造式 6
図 2.6.4-2　WIL-285501 試験の血漿中アドレナリン濃度推移、AUC 及び C_{max}（平均値±SD） 13
図 2.6.4-3　WIL-285503 試験の血漿中アドレナリン濃度推移（平均値±SD） 16
図 2.6.4-4　2555-003 試験の平均アドレナリン濃度推移 21
図 2.6.4-5　WIL-285502 試験の平均アドレナリン濃度推移 26
図 2.6.4-6　アドレナリン濃度-時間曲線（動物 1101A 除外） 37
図 2.6.4-7　アドレナリン濃度-時間曲線（全動物） 37
図 2.6.4-8　カテコールアミン生合成経路 39

2.6.4　薬物動態試験の概要文

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）の非臨床薬物動態試験の概要を示す。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年以上にわたって使用されており、アナフィラキシー、喘息、敗血症性ショックなどの重度のアレルギー反応の治療に使用されてきた豊富な臨床経験がある。アナフィラキシーに対するアドレナリンの使用は、動物を用いた多くの薬理学試験及び生理学的試験、並びに臨床使用経験に関する報告によって裏付けられており、アナフィラキシーの標準的な第一選択治療として採用されている（Lieberman-2015、Simons-2011）。アドレナリンは、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応の緊急治療薬として静脈内（IV）、筋肉内（IM）、皮下（SC）及び吸入などの様々な投与経路で使用されている。アドレナリンは一般に最高1 mg（表示量0.5 mgの筋肉内注射を2回まで）の注射量で良好な安全性プロファイルが確認されており、ヒトにおいて慢性的な又は重篤な副作用との関連は認められていない。

2.6.4.1　まとめ

2.6.4.1.1　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を適応症として、注射針を使用しない救急治療の代替薬としてARS-1を開発した。現在の標準治療薬であるアドレナリン自己注射器と比較して、ARS-1は迅速な投与、容易な持ち運び、かつより簡便な使用が可能となっている。また、ARS-1は注射針を必要としない投与経路にすることで患者や介護者が投与するときの不安を減少させ、より迅速に投与することが期待できる。ARS-1は、IN投与したときに投与薬物のバイオアベイラビリティを向上させる独自の機能性添加剤Intravail® A3［ドデシルマルトシド（DDM）］を含むアドレナリンの新規水性製剤である（2.6.4.1.2項参照）。DDMは、日本では医薬品添加剤として使用実績はないが、欧州及び米国において医薬品添加剤として使用されている。

ARS-1は、単位用量（ユニットドーズ）を充填したタイプ[redacted]ガラスバイアルを灰色の[redacted]ゴム栓で密閉した後、単位投与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、一回の作動で100 μLを噴霧する。

2.6.4.1.2　ドデシルマルトシド（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の技術は刺激が少ない界面活性剤の分子構造に基づいており、細胞間及び経細胞経路による経粘膜輸送を促進するために極めて低濃度で使用される。DDMはアルキルグリコシドとして知られる非イオン性界面活性剤に分類される。アルキルグリコシドは多様な長さのアルキル鎖が糖成分に結合して構成されており、経鼻、経口及び点眼投与における薬物のバイオアベイラビリティ向上を目的として広く研究されている。

DDMはマルトースと長鎖アルコールであるドデカノールの配糖体である。DDMの化学名は

1-O-n-ドデシル-β-D-マルトピラノシド［化合物抄録サービス番号 69227-93-6］であり、別名はドデシル-4-O-α-D-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-マルトシドである。DDM の分子式は $C_{24}H_{46}O_{11}$ で分子量は 510.62 である。構造式を以下に示す（図 2.6.4-1）。

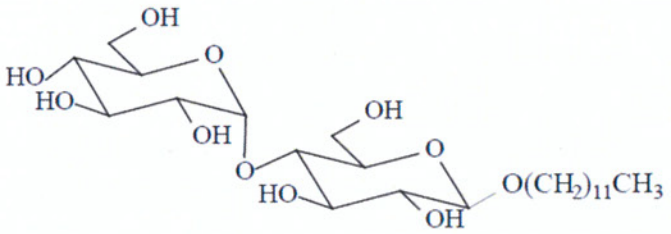


図 2.6.4-1　DDM の構造式

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基づいて詳細に検討されている。経口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、代謝の過程で有毒な中間体が生成されることはないと考えられる。

DDM の薬物動態学的及び毒性学的評価は[redacted]社がスポンサーとなり、ICH M3 及び機能性添加剤としての使用をサポートする適用可能なガイドラインに従って実施した。

2.6.4.1.3　薬物動態非臨床開発計画

2.6.4.1.3.1　薬物動態試験計画　ARS-1

ARS-1 の薬物動態を評価するため、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法のバリデーションを実施した。

ARS-1 の薬物動態プロファイルを決定するための非臨床試験戦略は以下の通りである。

- ラット及びイヌにおける ARS-1 の各種製剤を検討するバイオアベイラビリティ試験
- ラットにおける ^{14}C 製剤の薬物動態及びシトクロム P450 代謝試験
- イヌにおけるアナフィラキシー症状の有無による薬物動態評価

試験結果は以降の項にまとめ、薬物動態試験の概要表はモジュール 2、2.6.5 項に記載する。試験報告書はモジュール 4 に格納する。

アナフィラキシー反応の補助治療を目的としたアドレナリンの投与で得られるアドレナリン血漿中濃度の変動幅は、内因性アドレナリン濃度の変動幅よりも小さく、仮に新たな分布及び排泄に関する試験を実施したとしても新規の科学的知見が得られる可能性は低いと考えられたため、分布及び排泄に関する試験は実施しなかった。臨床薬物動態データの概要はモジュール 2、2.7.1 項及び 2.7.2 項に記載する。

2.6.4.1.3.2　薬物動態試験計画　DDM

DDM の薬物動態評価は、ICH M3 及び機能性添加剤としての使用をサポートする適用可能な

ガイドラインに従い [redacted] 社が実施した。DDM の薬物動態プロファイル決定のための非臨床試験戦略には、吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験が含まれる。米国環境保護庁（EPA-2005）が発行した薬物動態データにもまとめられている。

2.6.4.2　分析法

ラット及びイヌの血漿中アドレナリン濃度分析法には、バリデートされたLC/MS/MS法を使用した（試験番号4008066及び5036486）。全ての分析及びバリデーションは、[redacted]研究所で実施した。

2.6.4.2.1　LC/MS/MS法によるSprague Dawleyラットの酸性化K_2-EDTA血漿中アドレナリン濃度の測定（試験番号4008066、資料番号4.2.2.1-1、評価資料）

Sprague Dawleyラットの酸性化K_2-EDTA（エチレンジアミン四酢酸）血漿中アドレナリン濃度を測定した（試験番号4008066）。この方法は、Sprague Dawleyラット血漿50.0 µLを用いて0.100～50.0 ng/mLの範囲でバリデートした。アドレナリン及び内標準物質アドレナリン-D_6を含有する酸性化ラット血漿を固相抽出法で前処理し、超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）カラムを連結したLC/MS/MSで分析した。アドレナリンのイオンm/z 352.2→250.4のピーク面積と内標準であるアドレナリン-D_6のイオンm/z 358.2→256.4のピーク面積との面積比を算出し、抽出日に調製した検量線用標準試料から$1/x^2$重み付け最小二乗法により検量線（直線）を作成して定量した。

アドレナリンは内因性ホルモンであるので、本法に使用する血漿は安定化前に少なくとも48時間、約37°Cでインキュベートしアドレナリンを除去した。血漿中からアドレナリンが除去されたことを確認したのち、血漿を酸性化及び安定化した。

試験試料と可能な限り近い条件で低濃度及び高濃度のQC試料を用いて凍結融解安定性、短期保存安定性及び長期保存安定性を評価した。これらのQC試料は、塩酸水溶液（2.4 N水溶液）で処理をした。融解条件は使用前に実験台上に約2時間静置とし、凍結条件は約−20°Cで保存とした。

バリデーションでは各濃度で少なくとも2試料のQC試料を分析し、測定したQC試料の少なくとも3分の2が理論値の±15.0%以内であり、各濃度のQC試料の少なくとも50%がこの判断基準を満たすことを確認した。

各濃度の真度及び精度の測定において、定量下限（LLOQ）試料における真度及び精度は0.100 ng/mL（検量線の定量下限）の6試料を分析して評価した。分析単位内及び分析単位間の真度及び精度の判定基準は理論値の±15.0%以内である。全ての試料が判定基準を満たした。結果は表2.6.4-1にまとめた。

表2.6.4-1　LC/MS/MS法によるラット血漿中アドレナリン濃度測定法のバリデーション結果

Matrix	Analyte	LLOQ (ng/mL)	ULOQ (ng/mL)	Precision	Accuracy	Benchtop Stability	Freeze/Thaw Stability
Rat Plasma	Adrenaline	0.100	50	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria

LLOQ: lower limit of quantitation, ULOQ: upper limit of quantitation.

LC/MS/MS 法によるバリデーションの結果は判定基準を満たしておりラット血漿試料の分析に適していることが示された。

試験番号 4008066 はモジュール 4、4.2.2.1-1 に添付する。

2.6.4.2.2　LC/MS/MS 法によるビーグル犬の酸性化 K_2-EDTA 血漿中アドレナリン濃度の測定（試験番号 5036486、資料番号 4.2.2.1-2、参考資料）

ビーグル犬の酸性化 K_2-EDTA 血漿中アドレナリン濃度を測定した（試験番号 5036486）。本方法は、酸性化 K_2-EDTA 血漿 0.100 mL の分析結果に基づき 0.100～20.0 ng/mL の範囲でバリデートした。ビーグル犬の血漿中アドレナリン及び内標準物質アドレナリン-D_6 を液-液抽出（LLE）法で前処理して誘導体化した。抽出後の試料は、HPLC カラムを連結した Sciex API 4000 LC/MS/MS を使用して分析した。アドレナリンのイオン m/z 496.5→105.0 のピーク面積と内標準アドレナリン-D_6 のイオン m/z 502.5→105.0 のピーク面積との面積比を算出し、抽出日に調製した検量線用標準試料から $1/x^2$ 重み付け最小二乗法により検量線（直線）を作成して定量した。

バリデーションでは各濃度（低濃度、中濃度及び高濃度）の少なくとも 2 試料の QC 試料を分析し、測定した QC 試料の少なくとも 3 分の 2 が理論値の±15.0%以内であり、各濃度の QC 試料の少なくとも 50%がこの判断基準を満たすことを確認した。

各濃度の真度及び精度の測定において、LLOQ 試料における真度及び精度は 0.100 ng/mL（検量線の定量下限）の 6 試料を分析して評価した。分析単位内及び分析単位間の真度及び精度の判定基準は理論値の±15.0%以内である。結果は全ての試料が判定基準を満たしていた。

ビーグル犬の血漿中の凍結融解安定性及び短期保存安定性並びに前処理後試料中安定性を新たに調製した検量線を使用して低濃度及び高濃度 QC 試料で評価した。安定性は試験方法で指定した容器を使用して評価した。QC 試料は融解後、実験台上又は氷上に 24 時間静置した。凍結融解（−70°C から氷上）を 5 回繰り返して別々の QC 試料を採取した。各濃度の安定性は QC 試料の少なくとも 3 分の 2 及び平均値が理論値の±15.0%以内であることを確認した。これらの判定基準に基き、本試験条件下でアドレナリンが安定であることが示された。

結果は表 2.6.4-2 にまとめた。

表 2.6.4-2　LC/MS/MS 法によるイヌ血漿中アドレナリン濃度測定法のバリデーション結果

Matrix	Analyte	LLOQ (ng/mL)	ULOQ (ng/mL)	Precision	Accuracy
Dog Plasma	Adrenaline	0.100	20	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria
		Dilution Integrity	Benchtop Stability	Freeze/Thaw Stability	Reinjection Reproducibility
		Met acceptable criteria	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria
		Extraction Recovery	Matrix Effect	Assay Selectivity	Detection Specificity
		Met acceptable criteria	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria	Met acceptable criteria
		Interference of Common Medications	Carryover		
		Met acceptable criteria	Met acceptable criteria		

LLOQ: lower limit of quantitation, ULOQ: upper limit of quantitation.

LC/MS/MS 法によるバリデーションの結果は判定基準を満たしておりイヌ血漿試料の分析に適していることが示された。

試験番号 5036486 はモジュール 4、4.2.2.1-2 に添付する。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ラットにおける薬物動態試験

2.6.4.3.1.1　雄性 Sprague Dawley ラットに 3 種類のアドレナリン製剤を鼻腔内投与したときの薬物動態評価（試験番号 WIL-285501、資料番号 4.2.2.2-1、参考資料）

雄性 Sprague Dawley ラットを使用して、DDM 含有又は非含有の 3 種類の ARS-1（鼻腔内アドレナリン投与）製剤を鼻腔内投与したときの薬物動態プロファイルを比較するために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 WIL-285501）。さらに、市販のアドレナリン注射剤を使用した単回静脈内投与群との絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

本試験では以下の ARS-1 製剤を検討した。

ARS-1 製剤 1:　アドレナリン、[redacted] mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、塩化ベンザルコニウム（BZK）

ARS-1 製剤 2:　アドレナリン、[redacted] mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK 及び [redacted]% DDM

ARS-1 製剤 3:　アドレナリン、[redacted] mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK 及び [redacted]% DDM

本試験は 4 投与群による無作為化試験であり、ARS-1 製剤 1、2 及び 3（n=12/群）の 0.025 mg を鼻腔内投与、並びにアドレナリン 0.025 mg を静脈内投与（n=4）した。本試験デザインを表 2.6.4-3 に示す。

表 2.6.4-3　WIL-285501 試験の試験デザイン

Group	Test Article	Route of Administration	DDM Level (%)	Adrenaline Dose Concentration (mg/mL)	Adrenaline Dose (mg)	Total Volume Administered (µL)	Number of Males
1	Adrenaline Injection	IV	0	1	0.025	25	4
2	ARS-1 Formulation 1	IN	0	1	0.025	25	12 [1]
3	ARS-1 Formulation 2	IN	[redacted]	1	0.025	25	12 [1]
4	ARS-1 Formulation 3	IN	[redacted]	1	0.025	25	12 [1]

[1] The same animals were used for each intranasal administration.

群 1 は外側尾静脈から単回静脈内投与した。群 2～4 は、イソフルラン麻酔下、背臥位で右鼻孔に適切なマイクロピペットを使用して単回鼻腔内投与した。各投与間隔は少なくとも 2 日間の休薬期間を設けて、各鼻腔内投与群は同じ動物を使用した。

投与後、各動物から経時的に血液を採取した。血液試料（500 µL）は、頸静脈（又は麻酔下ラット後眼窩洞）から抗凝固剤 K_2-EDTA を添加した採血管で投与後 0（投与前）、2、5、10、15、30、60 及び 90 分に採取した。

すべての動物は選択日及び投与日の投与前に身体検査を行い、臨床観察は投与後 1、4 及び 24 時間に実施した。

薬物動態及びバイオアベイラビリティの要約を表 2.6.4-4 に、血漿中アドレナリンの薬物動態プロファイルを図 2.6.4-2 に示す。

表 2.6.4-4　WIL-285501 試験の薬物動態結果

Group	Test Article	AUC_{last} (min•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	Absolute Bioavailability (%)
1	Adrenaline Injection	120	16.9	2	NA
2	ARS-1 Formulation 1	118	8.56	15	87.4
3	ARS-1 Formulation 2	63.2	1.44	10	46.9
4	ARS-1 Formulation 3	222	12.0	5	165

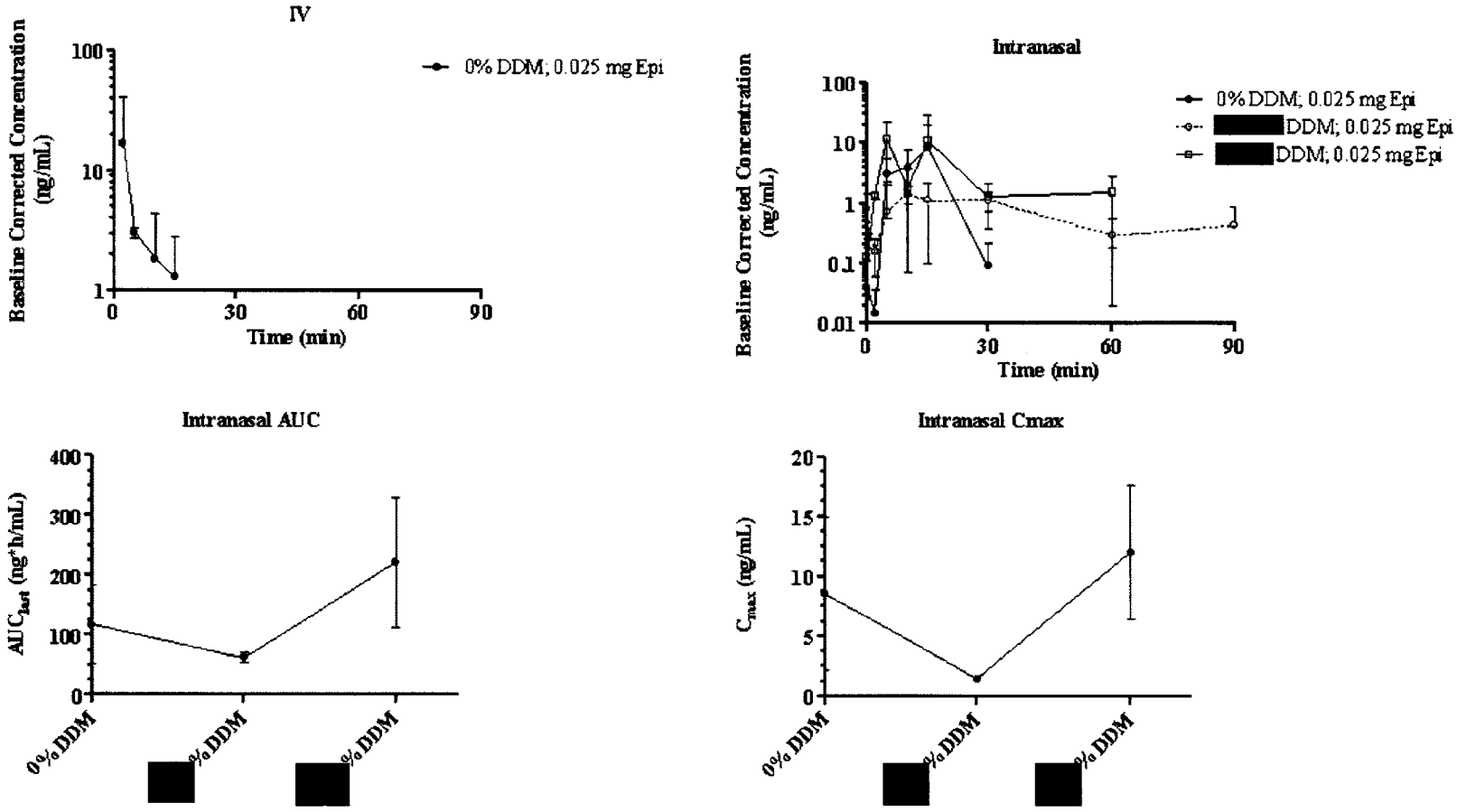


図 2.6.4-2　WIL-285501 試験の血漿中アドレナリン濃度推移、AUC 及び C_{max}（平均値±SD）

ラットに鼻腔内投与した ARS-1 製剤 3（[redacted]% DDM 含有アドレナリン）は検討した 3 製剤中最大の吸収を示し、C_{max} 12.0 ng/mL、T_{max} 5 分、及び AUC_{last} 222 min•ng/mL であった。また、良好なバイオアベイラビリティを示した。ただし、吸収が最も高かった ARS-1 製剤 3（[redacted]% DDM 含有アドレナリン）での結果は、その前に投与に用いられた ARS-1 製剤 2（Group 3）に DDM（[redacted]%）が含まれていたため、当初把握していなかった持ち越し効果（CTD 2.5.5.1.1）により吸収が過大評価された可能性がある。

試験番号 WIL-285501 はモジュール 4、4.2.2.2-1 に添付する。

2.6.4.3.1.2　雄性 Sprague Dawley ラットに ARS-1 の水性及び非水性アドレナリン製剤を鼻腔内投与したときの薬物動態評価（試験番号 WIL-285503、資料番号 4.2.2.2-2、参考資料）

雄性 Sprague Dawley ラットを使用して、DDM 含有又は非含有の 3 種類の ARS-1（鼻腔内アドレナリン投与）製剤（水性製剤 2 種、非水性製剤 1 種）を鼻腔内投与したときの薬物動態プロファイルを比較するために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 WIL-285503）。さらに、相対的バイオアベイラビリティを市販のアドレナリン注射剤を単回筋肉内投与した群をコントロールにおいて評価した。

本試験では以下の ARS-1 製剤を検討した。

ARS-1 製剤 1:　アドレナリン、注射用水、[redacted]mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK

ARS-1 製剤 2:　アドレナリン、注射用水、[redacted]mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK、[redacted]% DDM

ARS-1 製剤 3:　アドレナリン、[redacted]、[redacted]% DDM

本試験は 4 投与群による無作為化試験であり、ARS-1 製剤 1、2 及び 3（n=12/群）の 1 mg/mL を鼻腔内投与、並びにアドレナリン注射 1 mg/mL を筋肉内投与（n=4）した。本試験デザインを表 2.6.4-5 に示す。

表 2.6.4-5　WIL-285503 試験の試験デザイン

Group	Test Article	Route of Administration	DDM Level (%)	Adrenaline Dose Conc. (mg/mL)	Total Volume Administered (µL)	Number of Males
1	Adrenaline Injection	IM	0	1	25	4
2	ARS-1 Formulation 1	IN	0	1	25	12[1]
3	ARS-1 Formulation 2	IN	[redacted]	1	25	12[1]
4	ARS-1 Formulation 3	IN	[redacted]	1	25	12[1]

[1] The same animals were used for each intranasal administration.

群 1 は単回筋肉内投与、群 2～4 はイソフルラン麻酔下、背臥位で右鼻孔に適切なマイクロピペットを使用して単回鼻腔内投与した。各投与間隔には少なくとも 2 日間の休薬期間を設けて、各鼻腔内投与群は同じ動物を使用した。

投与後、各動物から経時的に血液を採取した。血液試料（500 μL）は頸静脈（又は麻酔下ラット後眼窩洞）から抗凝固剤 K_2-EDTA を添加した採血管で投与後 0（投与前）、2、5、7.5、10、15、20、30 及び 60 分に採取した。

すべての動物は選択日及び投与日の投与前に身体検査を行い、臨床観察は投与後 1、4 及び 24 時間に実施した。試験期間中、死亡／瀕死について、すべての動物を 1 日 2 回観察した。

薬物動態及びバイオアベイラビリティの要約を表 2.6.4-6 に、血漿中アドレナリンの薬物動態プロファイルを図 2.6.4-3 に示す。

表 2.6.4-6　WIL-285503 試験の薬物動態結果

Group	Test Article	AUC_{last} (min•ng/mL)	AUC_{last} Dose (min•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}_D (g•ng/mL/mg)	T_{max} (min)	Relative Bioavailability (%)
1	Adrenaline Injection	543	21700	27.0	1080	5	NA
2	ARS-1 Formulation 1	398	15900	39.6	1590	10	73.3
3	ARS-1 Formulation 2	436	17400	16.4	656	2	80.2
4	ARS-1 Formulation 3	47	1880	2.55	102	20	8.66

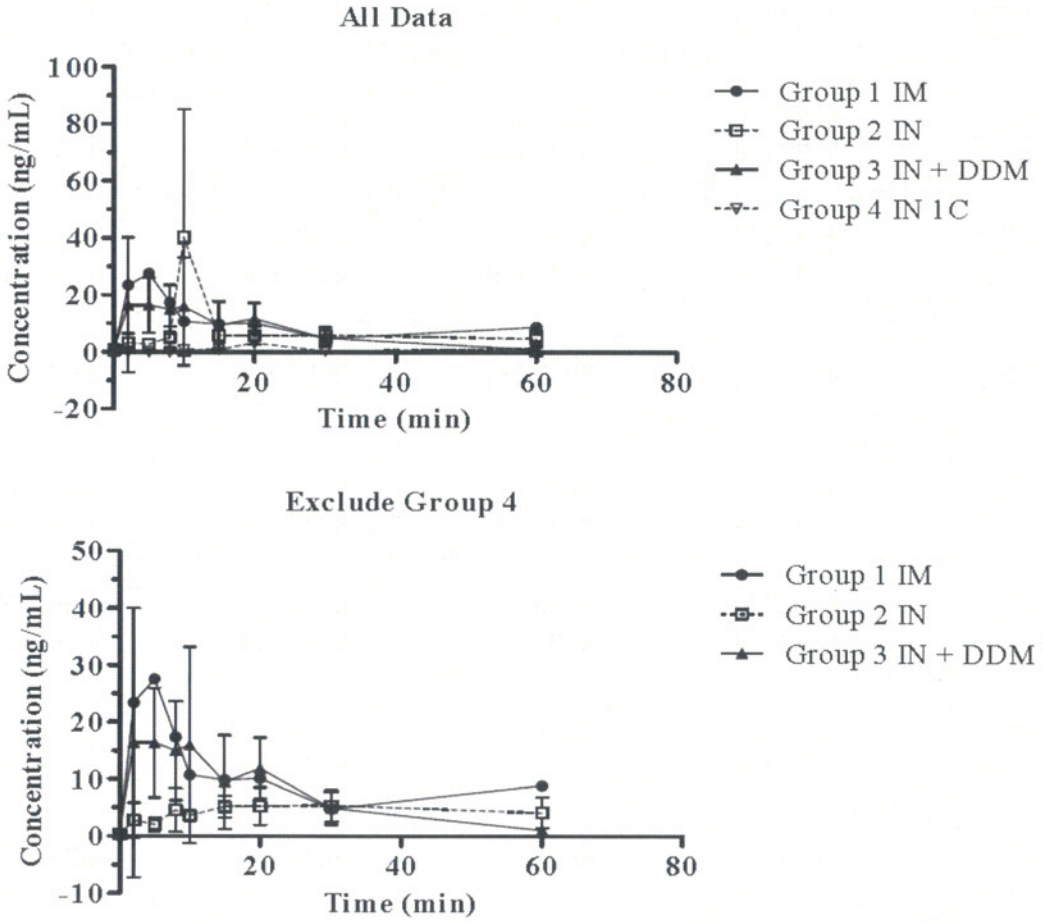


図 2.6.4-3　WIL-285503 試験の血漿中アドレナリン濃度推移（平均値±SD）

本試験結果は、ARS-1 製剤 2［アドレナリン、注射用水、[redacted]mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK 及び[redacted]% DDM］をラットに鼻腔内投与したときに検討した 3 製剤のうちで最も高い相対的バイオアベイラビリティ（80.2%）を示した。最適な製剤は Group 3 の ARS-1 製剤 2 と評価されたが、この製剤での結果はその前に投与された ARS-1 製剤 1［アドレナリン、注射用水、[redacted]mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK］に DDM が含まれていなかったため、持ち越し効果の影響を受けていない。Group 4 の ARS-1 製剤 3［アドレナリン、[redacted]% DDM］での結果は、その前に投与された ARS-1 製剤 2 に DDM（[redacted]%）が含まれていたため、当初把握していなかった持ち越し効果により吸収が過大評価された可能性がある。

試験番号 WIL-285503 はモジュール 4、4.2.2.2-2 に添付する。

2.6.4.3.1.3　Sprague Dawley ラットに各種溶媒の ^{14}C-アドレナリンを経鼻投与した GLP 非適用薬物動態試験（試験番号 2555-003、資料番号 4.2.2.2-3、参考資料）

Sprague Dawley ラットに 11 種類の異なる ^{14}C-アドレナリン製剤を単回鼻腔内投与したときの血漿中放射能標識アドレナリン濃度推移を検討するために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 2555-003）。

本試験は 11 投与群による無作為化試験であり（表 2.6.4-7 参照）、各投与群は雄性ラット 8 例で ^{14}C-アドレナリン 11 mg/mL を鼻腔内滴下投与した。本試験デザインを表 2.6.4-8 に示す。

表 2.6.4-7 検討製剤の要約

Group No.	Formulation Code	Formulation
1	ARS-1	0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL [redacted]% Sodium Chloride for Injection (vehicle), [redacted] mg DDM, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS（ピロ亜硫酸ナトリウム）
2	ARS-1-WOE	0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1 and 0.42 mL vehicle
3	ARS-1-WOD	0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS
4	ARS-1-WOB	0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg DDM, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, and [redacted] mg MBS
5	ARS-1-WST	0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, [redacted] mg BZK, [redacted] mg MBS, [redacted] mg [redacted], and [redacted] mg [redacted]
6	ARS-1-WDA	0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, [redacted] mg BZK, [redacted] mg MBS, and [redacted] mg [redacted]
7	ARS-1-WBA	Group 7 was dropped due to issues with the formulation
8	ARS-1-WMT	0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, [redacted] mg BZK, [redacted] mg MBS, and [redacted] mg [redacted]
9	ARS-1R	300 µL (dried down) radiolabeled ARS-1, 5.9 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.6 mL vehicle, [redacted] mg DDM, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS
10	ARS-1R-D-B (minus DDM&BZK)	300 µL (dried down) radiolabeled ARS-1, 5.9 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.6 mL vehicle, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, and [redacted] mg MBS
11	ARS-1R-D (minus DDM)	300 µL (dried down) radiolabeled ARS-1, 5.9 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.6 mL vehicle, [redacted] mg EDTA 二ナトリウム, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS

表 2.6.4-8 2555-003 試験の試験デザイン

Group No.	Formulation	Target Dose Volume (µL)	Target Dose Level		No. of Male Animals
			(mg)	(µCi/animal)	
1	ARS-1	40	0.44	[redacted]	8
2	ARS-1-WOE	40	0.44	[redacted]	8
3	ARS-1-WOD	40	0.44	[redacted]	8
4	ARS-1-WOB	40	0.44	[redacted]	8
5	ARS-1-WST	40	0.44	[redacted]	8
6	ARS-1-WDA	40	0.44	[redacted]	8
7[a]	ARS-1-WBA	40	0.44	[redacted]	8
8	ARS-1-WMT	40	0.44	[redacted]	8
9	ARS-1R	40	0.44	[redacted]	8
10	ARS-1R-D-B (minus DDM&BZK)	40	0.44	[redacted]	8
11	ARS-1R-D (minus DDM)	40	0.44	[redacted]	8

[a] Group 7 animals were not dosed due to issues with the formulation.

投与後、各動物から血液試料（0.35 mL）を頸静脈から抗凝固剤 K_2-EDTA を添加した採血管で投与後 0（投与前）、2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、180 及び 240 分に採取した。

すべての動物は選択日、投与前日及び投与日に身体検査を行い、試験期間中、すべての動物を死亡／瀕死について 1 日 2 回観察した。本試験では、以下のパラメータ及びエンドポイントで評価した（臨床観察及び体重、トキシコキネティックパラメータ、並びに血漿中放射能分析）。

放射能濃度及び均一性分析の結果は、投与前及び投与後の濃度に顕著な差はみられず、平均放射化学濃度の変化がわずかで相対標準偏差（RSD）が小さいことから、投与期間全体を通じて製剤中放射能濃度は均一であったことが示された。

最高血漿中濃度を表 2.6.4-9 に示す。2 例の動物（動物番号 9101 及び 9102）では、留置頸静脈カニューレが故障し舌下静脈から血液試料を採取したことにより、口腔咽頭腔と舌下血液供給（舌動脈）の解剖学的接続による血液試料の相互汚染が明らかであったため、これらの動物を本解析から除外した。

全般的に、群 1、2、4 及び 9 の動物は放射能の吸収が迅速であり、投与後 30～90 分で C_{max} が 70.2～90.7 ng/mL に達した。群 5 は初期に高い曝露を示しているが、濃度-時間曲線を精査したところベースラインから有意な変動はなく、15 分の時点は異常値であった可能性がある。

表 2.6.4-9　2555-003 試験の薬物動態結果

Group	Treatment	C_{max} (ng eq./g)	T_{max} (min)	AUC_{0-20} (min•ng eq./g)	AUC_{0-240} (min•ng eq./g)
1	ARS-1	70.2	90	448	13300
2	ARS-1-WOE	80.0	90	311	14400
3	ARS-1-WOD	54.3	180	255	9720
4	ARS-1-WOB	90.7	60	644	15300
5	ARS-1-WST	90.9	15	738	11100
6	ARS-1-WDA	49.8	90	240	9710
8	ARS-1-WMT	46.3	30	211	7210
9	ARS-1R	82.5	30	839	15800
10	ARS-1R-D-B (minus DDM&BZK)	62.0	120	236	11400
11	ARS-1R-D (minus DDM)	64.5	90	771	12500

名目投与量のアドレナリン 0.44 mg を投与したとき、投与後 15～180 分に最高血漿中濃度 46.3～90.9 ng equiv/g に到達した。^{14}C-アドレナリンはすべての投与群で投与後 240 分まで定量下限濃度以上であった。

各群の平均血漿中濃度推移を図 2.6.4-4 に示す。投与後 240 分までの血漿中濃度-時間推移プロットを精査したところ、アドレナリン投与製剤の群 1、群 2、群 4 及び群 9 が投与後にベースラインからの増加が顕著であることが定性的に示された。群 5 は最も早い T_{max} を示したがベースラインからの変化は僅かで、群 5 で投与後 15 分に観察されたピークはばらつきによる可能性が考えられた。そのため、予想された吸収曲線を示さなかった。したがって、ベースラインから

の変化及び予想された吸収曲線を考慮すると、優秀な機能を示した製剤は ARS-1 製剤、ARS-1 マイナス EDTA、及び ARS-1 マイナス BZK であった。すなわち、EDTA 及び BZK は投与製剤の吸収にとって重要な成分ではないと考えられた。DDM 非含有製剤（群 3、6、10 及び 11）は吸収（ベースラインからの変化）が良好でないか、DDM 含有製剤より吸収が遅延することが示された。血漿中濃度-時間推移から算出した AUC の定量的検討では、群 9 の雄性ラットで ^{14}C-アドレナリンの $AUC_{0\text{-}20}$ が最も高く、839 min•ng equiv/g であった。

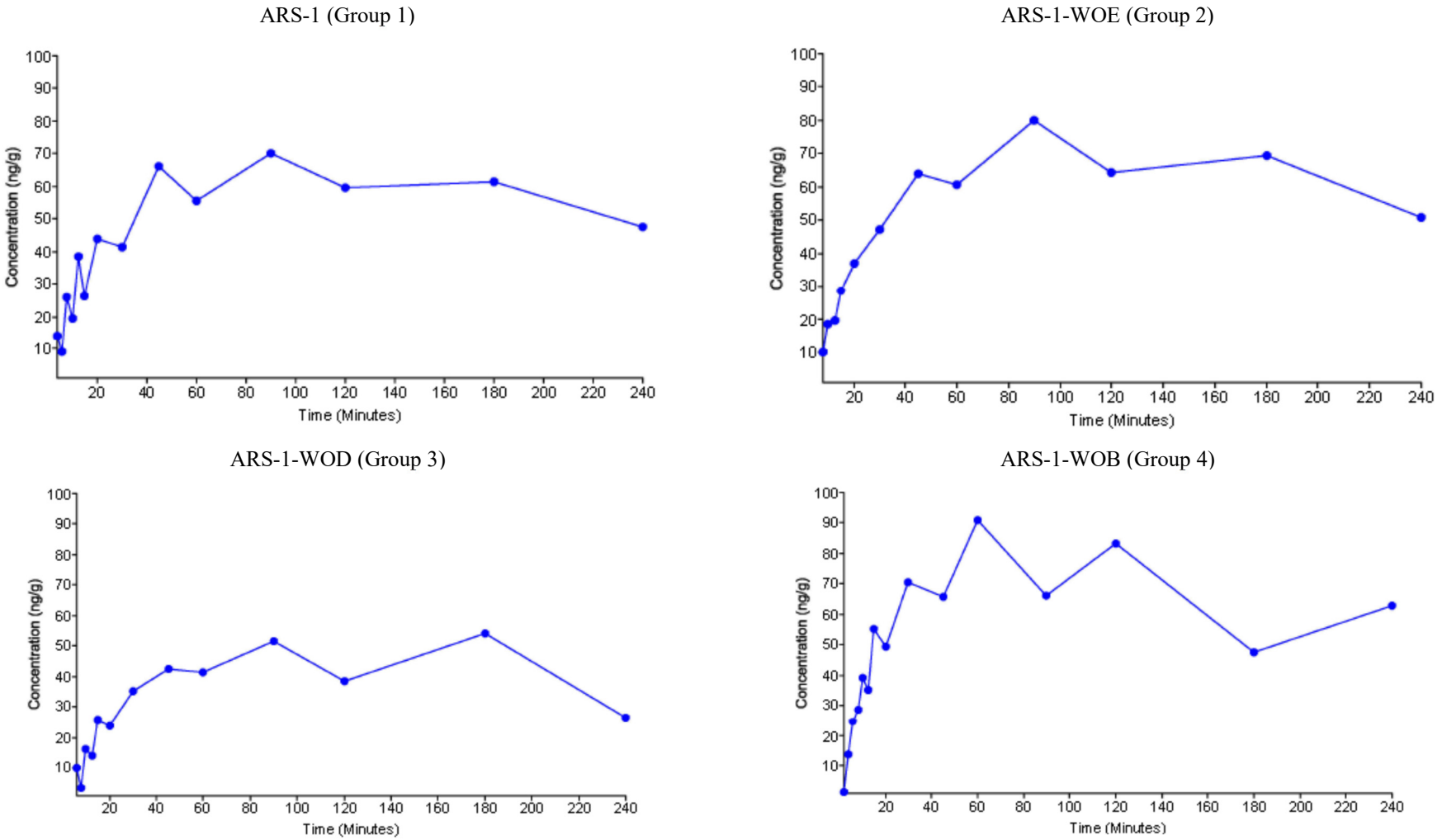
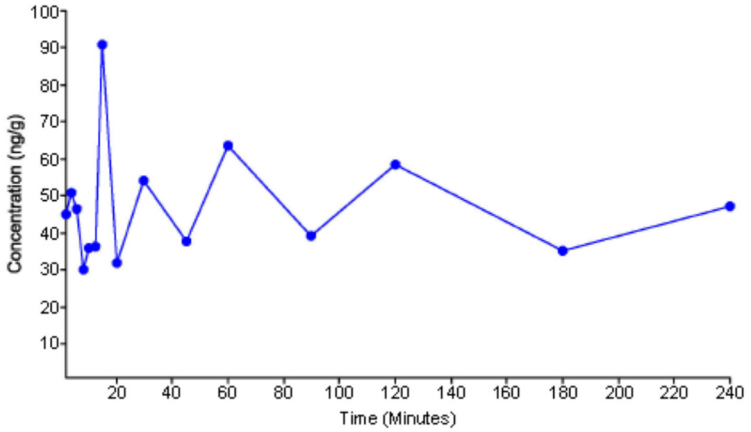
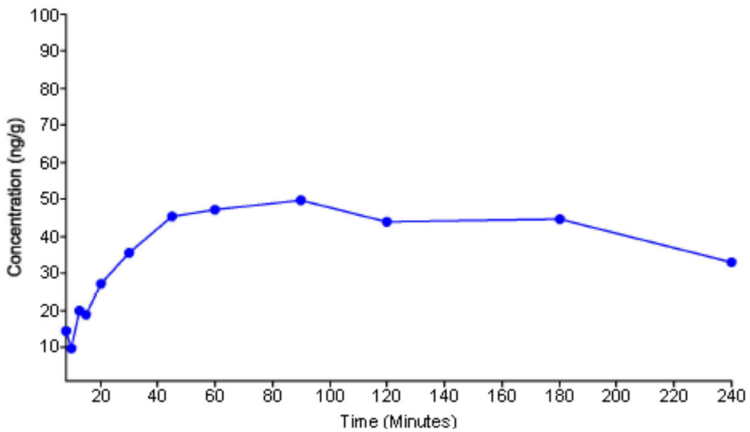


図 2.6.4-4 2555-003 試験の平均アドレナリン濃度推移

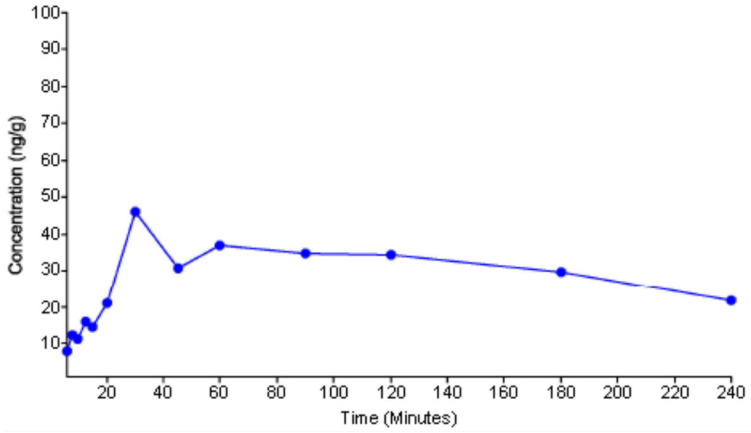
ARS-1-WST (Group 5)



ARS-1-WDA (Group 6)



ARS-1-WMT (Group 8)



ARS-1R (Group 9)

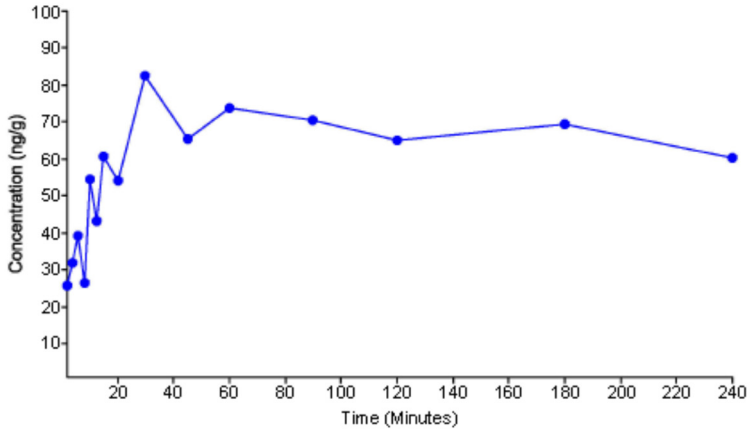


図 2.6.4-4　2555-003 試験の平均アドレナリン濃度推移（続き）

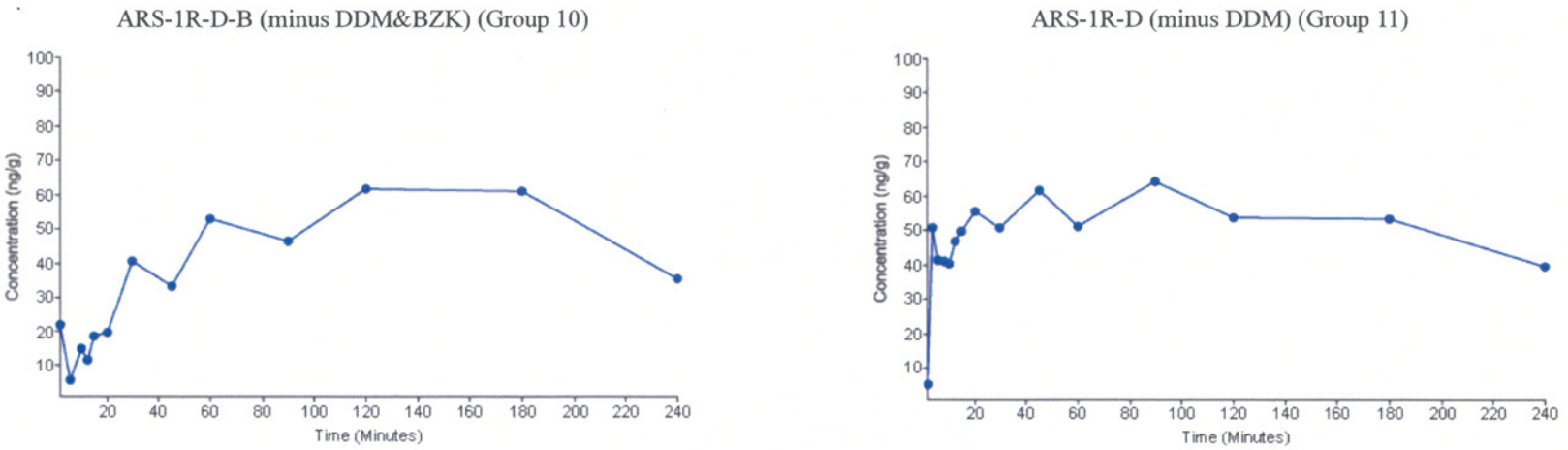


図 2.6.4-4　2555-003 試験の平均アドレナリン濃度推移（続き）

Formulations:

Group 1: ARS-1 - 0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL [redacted]% Sodium Chloride for Injection (vehicle), [redacted] mg DDM, [redacted] mg EDTA, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS

Group 2: ARS-1-WOE - 0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1 and 0.42 mL vehicle

Group 3: ARS-1-WOD - 0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS

Group 4: ARS-1-WOB - 0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg DDM, [redacted] mg EDTA, and [redacted] mg MBS

Group 5: ARS-1-WST - 0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA, [redacted] mg BZK, [redacted] mg MBS, [redacted] mg [redacted], and [redacted] mg [redacted]

Group 6: ARS-1-WDA - 0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA, [redacted] mg BZK, [redacted] mg MBS, and [redacted] mg [redacted]

Group 8: ARS-1-WMT - 0.5 mg radiolabeled ARS-1, 4.2 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.42 mL vehicle, [redacted] mg EDTA, [redacted] mg BZK, [redacted] mg MBS, and [redacted] mg [redacted]

Group 9: ARS-1R - 300 µL (dried down) radiolabeled ARS-1, 5.9 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.6 mL vehicle, [redacted] mg DDM, [redacted] mg EDTA, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS

Group 10: ARS-1R-D-B (minus DDM&BZK) - 300 µL (dried down) radiolabeled ARS-1, 5.9 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.6 mL vehicle, [redacted] mg EDTA, and [redacted] mg MBS

Group 11: ARS-1R-D (minus DDM) - 300 µL (dried down) radiolabeled ARS-1, 5.9 mg non-radiolabeled ARS-1, 0.6 mL vehicle, [redacted] mg EDTA, [redacted] mg BZK, and [redacted] mg MBS

11 種類の異なる製剤の血漿中 ^{14}C-アドレナリン濃度-時間推移から、アドレナリンは鼻腔内投与後に迅速に吸収されることが確認された。名目投与量のアドレナリン 0.44 mg を投与したとき、投与後 15～180 分に最高血漿中濃度 46.3～90.9 ng equiv/g が観察された。

試験番号 2555-003 はモジュール 4、4.2.2.2-3 に添付する。

2.6.4.3.2　イヌにおける薬物動態試験

2.6.4.3.2.1　雄性ビーグル犬に 3 種類のアドレナリン製剤を鼻腔内投与したときの薬物動態評価（試験番号 WIL-285502、資料番号 4.2.2.2-4、参考資料）

雄性ビーグル犬に DDM 含有又は非含有の 3 種類の異なる ARS-1（鼻腔内アドレナリン投与）製剤を鼻腔内投与したときの薬物動態プロファイルを比較するために GLP 非適用薬物動態試験を実施した（試験番号 WIL-285502）。さらに、絶対的バイオアベイラビリティを ARS-1 の単回静脈内投与群で評価した。

本試験では以下の ARS-1 製剤を検討した。

ARS-1 製剤 1（静脈内投与）：　アドレナリン、[redacted] mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK

ARS-1 製剤 2（鼻腔内投与）：　アドレナリン、[redacted] mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK

ARS-1 製剤 3（鼻腔内投与）：　アドレナリン、[redacted]mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK、[redacted]% DDM

ARS-1 製剤 4（鼻腔内投与）：　アドレナリン、[redacted]mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、BZK、[redacted]% DDM

本試験は 4 投与群による無作為化試験であり、ARS-1 製剤 2、3 及び 4 の 0.3 mg を鼻腔内投与（n=3/群）、並びにアドレナリン注射 0.1 mg を筋肉内投与（n=3）した。本試験デザインを表 2.6.4-10 に示す。

表 2.6.4-10　WIL-285502 試験の試験デザイン

Group	Test Article	Route of Administration	DDM Level (%)	Adrenaline Dose Concentration (mg/mL)	Adrenaline Dose (mg)	Total Volume Administered (µL)	Number of Males[a]
1	ARS-1 Formulation 1	IV	0	1	0.1	100	3
2	ARS-1 Formulation 2	IN	0	3	0.3	100	3
3	ARS-1 Formulation 3	IN	[redacted]	3	0.3	100	3
4	ARS-1 Formulation 4	IN	[redacted]	3	0.3	100	3

[a] The same animals were used for each intranasal administration.

群 1 は橈側皮（又はその他適切な）静脈から単回静脈内投与した。群 2～4 は、手動保定し、背臥位で右鼻孔に [redacted] 社の液体スプレー装置を使用して単回鼻腔内投与した。各投与間隔には少なくとも 2 日間の休薬期間を設けた。各鼻腔内投与群には同じ動物を使用した。

投与後、各動物から血液試料（1 mL）を頸静脈（又は橈側皮静脈又は伏在静脈）から抗凝固剤 K_2-EDTA を添加した採血管で投与後 0（投与前）、2、5、10、15、30、60 及び 90 分に採取した。

すべての動物は選択日及び投与日の投与前に身体検査を行い、臨床観察は投与後 1、4 及び 24 時間、並びに非投与日に 1 日 1 回実施した。薬物動態及びバイオアベイラビリティの要約を表 2.6.4-11 に、血漿中アドレナリンの薬物動態プロファイルを図 2.6.4-5 に示す。

表 2.6.4-11　WIL-285502 試験の薬物動態結果

Group	Test Article	AUC_{last} (min•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	Absolute Bioavailability (%)
1	ARS-1 Formulation 1 (Injection)	36.8	8.99	2	N/A
2	ARS-1 Formulation 2 (Intranasal)	16.8	0.413	5	18.5
3	ARS-1 Formulation 3 (Intranasal)	23.6	0.376	7.3	23.3
4	ARS-1 Formulation 4 (Intranasal)	23	0.554	60.7	26.0

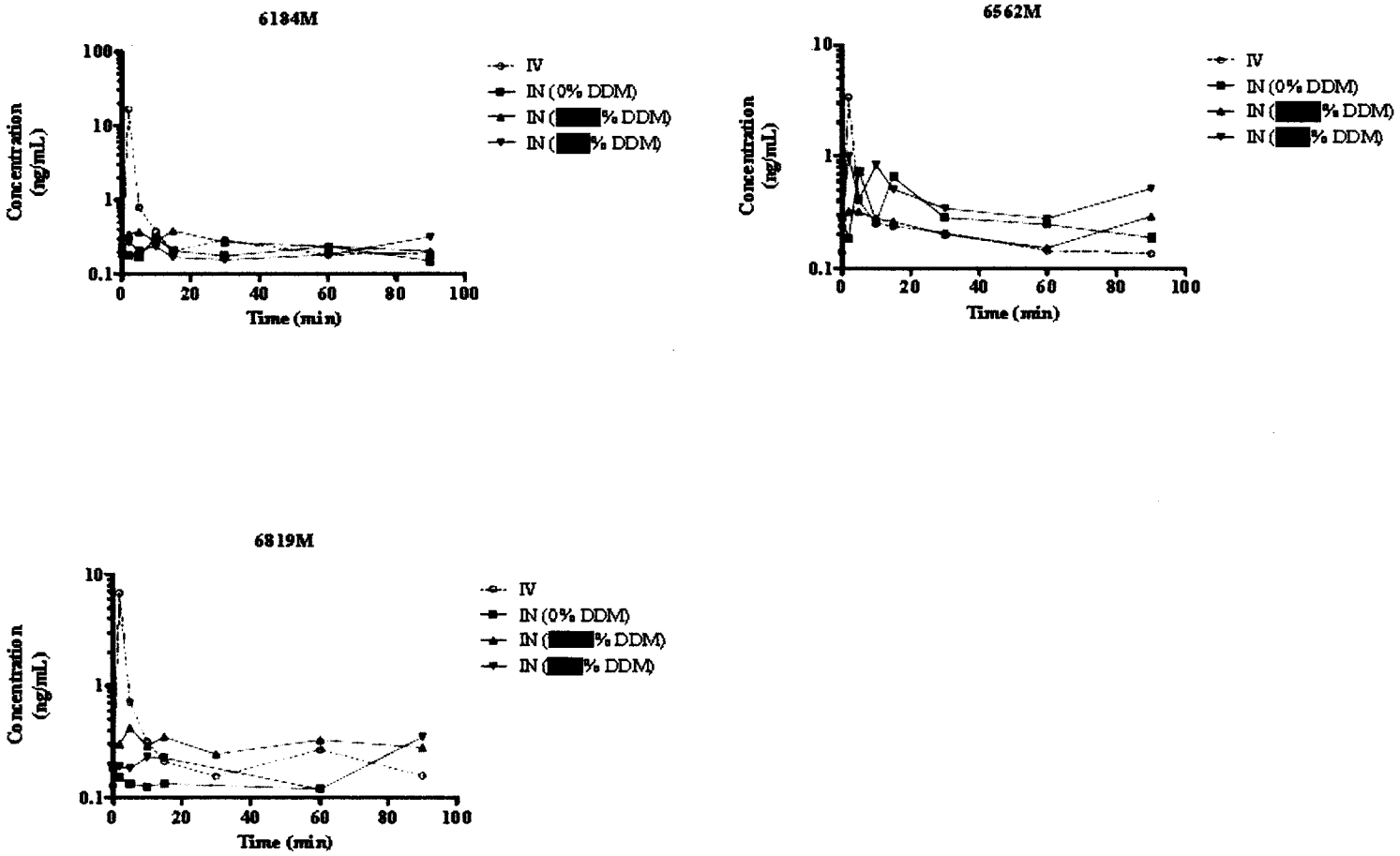


図 2.6.4-5　WIL-285502 試験の平均アドレナリン濃度推移

ARS-1 製剤 3 及び 4（[redacted]%及び[redacted]% DDM 含有アドレナリン）をイヌに鼻腔内投与したときに検討した 3 つの鼻腔内投与製剤のうちで高い吸収を示した。製剤 4 は、C_{max} 0.554 ng/mL、T_{max} 60.7 分、AUC_{last} 23 min•ng/mL であった。絶対的バイオアベイラビリティは 26%であった。ARS-1 製剤 3 での結果は、その前に投与された製剤（ARS-1 製剤 2）に DDM が含まれていなかったため、持ち越し効果の影響を受けていないが、ARS-1 製剤 4 での結果は、その前に投与された ARS-1 製剤 3 に DDM（[redacted]%）が含まれていたため、当初把握していなかった持ち越し効果により吸収が過大評価された可能性がある。持ち越し効果の可能性に加え、イヌの内因性アドレナリンが大きく変動する可能性があるため、本試験の結果及び解釈が複雑になっている。しかしながら、全般的に DDM を添加したことでアドレナリンの吸収が増大することが示された。

試験番号 WIL-285502 はモジュール 4、4.2.2.2-4 に添付する。

2.6.4.3.2.2　覚醒時及び麻酔下非ナイーブ・ビーグル犬における左心圧（LVP）モニタリングによる心血管系テレメトリー試験（試験番号 2021-4052、資料番号 4.2.1.1-1、参考資料）

アナフィラキシー症状を発症又は未発症の雄性ビーグル犬を用いて、ARS-1 製剤を投与後の薬物動態を評価する GLP 非適用薬物動態パイロット試験を実施した（試験番号 2021-4052）。副次目的は、Tween 80 誘発アナフィラキシーモデルにおける筋肉内又は鼻腔内投与によるアドレナリンの効果を評価することである。薬理試験結果の概要は、モジュール 2、2.6.2.2.1 項に記載する。

本試験は、14 匹のイヌを用いた 7 回投与の無作為化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 ARS-1 の 0.5、1.0 及び 1.5 mg を鼻腔内投与及びアドレナリンの 0.15 及び 0.30 mg を筋肉内投与した群と、Tween 80（3 mg/kg 静脈内）によりアナフィラキシー症状を誘発した条件下で ARS-1 の 1.0 mg を鼻腔内投与及びアドレナリンの 0.3 mg を筋肉内投与した群とを比較した。本試験は覚醒及び麻酔下非覚醒のイヌで実施した。試験デザイン及び投与体系のデザインをそれぞれ表 2.6.4-12 及び表 2.6.4-13 に示す。

表 2.6.4-12　2021-4052 試験の試験デザイン

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	-		

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 2.6.4-13 2021-4052 試験の投与体系デザイン（覚醒及び麻酔下のイヌ）

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.

各動物から血液（血漿）試料（2.5 mL）を投与前 1 時間及び 3 分、投与後 2.5、5、7.5、10、15、20、30 及び 45 分に採取した。Tween 80 処置試料は、Tween 80 投与前 3 分及び投与後 2 分に採取した。

覚醒動物において、C_{max} が最も高いのは ARS-1（1.0 mg）+Tween 80 投与群（3710 pg/mL）であり、次いでプラセボ+Tween 80 投与群（1860 pg/mL）であった。T_{max} はそれぞれ 7.5 分及び 10 分であった。アナフィラキシー惹起物質である Tween 80（チャレンジ剤）がない場合、C_{max} が最も高いのは ARS-1（1.5 mg）+生理食塩水投与群が 942 pg/mL であり、次いでアドレナリン 0.3 mg 筋肉内投与群（928 pg/mL）、ARS-1（1.0 mg）投与群（728 pg/mL）、ARS-1（0.5 mg）投与群（626 pg/mL）、アドレナリン 0.15 mg 筋肉内投与群（618 pg/mL）であった。T_{max} は 7.5～30 分の範囲であった。

麻酔下動物では、C_{max} が最も高いのは ARS-1（1.0 mg）+Tween 80 投与群（1840 pg/mL）であり、次いで ARS-1（1.5 mg）+生理食塩水投与群（1760 pg/mL）、ARS-1（0.5 mg）+生理食塩水投与群（900 pg/mL）、ARS-1（1.0 mg）+生理食塩水投与群（644 pg/mL）であった。T_{max} は 5 分～20 分の範囲であった。アドレナリン筋肉内投与群のアドレナリン濃度のピークは低値であった［アドレナリン（0.3 mg）+生理食塩水投与群で 517 pg/mL、アドレナリン（0.15 mg）+生理食塩水投与群で 370 pg/mL］。Tween 80（チャレンジ剤）+プラセボ投与群の最高濃度は 473 pg/mL であった。

薬物動態パラメータは表 2.6.4-14（覚醒動物）及び表 2.6.4-15（麻酔下動物）に示す。

表 2.6.4-14 2021-4052 試験の薬物動態結果（覚醒動物）

Treatment	Pharmacokinetic Parameter									
	T_{max} (min) median (range)	C_{max} (pg/mL) geo. mean (geo. CV%)	AUC (h•pg/mL) geo. mean (geo. CV%)							
			AUC $_{0-2.5}$	AUC $_{0-5}$	AUC $_{0-7.5}$	AUC $_{0-10}$	AUC $_{0-15}$	AUC $_{0-20}$	AUC $_{0-30}$	AUC $_{0-45}$	AUC $_{last}$
ARS-1 0.5 mg + Saline	20.0 (2.50 - 45.0)	626 (173)	9.52 (156)	21.1 (127)	33.3 (99.4)	45.5 (84.4)	72.5 (72.0)	99.8 (65.2)	157 (60.3)	244 (70.1)	244 (70.1)
ARS-1 1.0 mg + Saline	7.5 (15.0- 30.0)	728 (109)	7.79 (58.5)	18.8 (67.5)	33.2 (76.3)	49.6 (84.2)	95.0 (78.5)	133 (73.2)	201 (64.1)	300 (64.8)	300 (64.8)
ARS-1 1.5 mg + Saline	10.0 (30.0 – 45.0)	942 (415)	6.96 (33.1)	14.7 (35.3)	23.0 (38.4)	31.7 (39.4)	63.7 (97.1)	131 (167)	250 (270)	384 (226)	384 (226)
IM Adrenaline 0.15 mg + Saline	30.0 (2.50 - 45.0)	618 (72.2)	8.63 (74.6)	19.7 (81.1)	30.8 (80.2)	41.9 (82.1)	65.4 (79.4)	94.4 (75.4)	161 (70.6)	267 (56.8)	267 (56.8)
IM Adrenaline 0.3 mg + Saline	30.0 (7.50 - 45.0)	928 (77.4)	8.41 (46.1)	20.2 (48.3)	34.2 (44.4)	50.3 (46.5)	86.0 (49.7)	123 (49.9)	223 (53.2)	405 (61.0)	405 (61.0)
ARS-1 1.0 mg + Challenge Agent	7.5 (2.50 - 45.0)	3710 (41.1)	43.2 (152)	111 (178)	184 (190)	282 (145)	493 (88.3)	682 (71.0)	987 (57.0)	1380 (38.6)	1380 (38.6)
Challenge Agent + Placebo	10.0 (2.50- 45.0)	1860 (35.4)	24.9 (48.6)	66.3 (37.4)	116 (31.4)	177 (33.2)	296 (38.6)	399 (36.1)	568 (32.5)	756 (35.5)	756 (35.5)

表 2.6.4-15 2021-4052 試験の薬物動態結果（麻酔下動物）

Treatment	Pharmacokinetic Parameter									
	T_{max} (min) median (range)	C_{max} (pg/mL) geo. mean (geo. CV%)	AUC (h•pg/mL) geo. mean (geo. CV%)							
			AUC 0-2.5	AUC 0-5	AUC 0-7.5	AUC 0-10	AUC 0-15	AUC 0-20	AUC 0-30	AUC 0-45	AUC last
ARS-1 0.5 mg + Saline	10.0 (2.50 - 45.0)	900 (52.1)	8.70 (41.1)	24.7 (40.4)	44.8 (34.8)	67.9 (32.4)	117 (27.7)	163 (26.6)	245 (28.4)	371 (35.3)	371 (35.3)
ARS-1 1.0 mg + Saline	5.00 (0.00- 45.0)	644 (171)	8.61 (54.4)	24.4 (106)	43.9 (137)	62.1 (145)	94.7 (134)	123 (126)	185 (125)	286 (123)	286 (123)
ARS-1 1.5 mg + Saline	10.00 (0.00- 45.0)	1760 (343)	10.1 (73.0)	32.6 (129)	71.4 (191)	121 (230)	231 (253)	329 (247)	494 (226)	745 (215)	745 (215)
IM Adrenaline 0.15 mg + Saline	45.0 (20.0 - 45.0)	370 (47.6)	5.40 (22.1)	11.5 (30.9)	17.7 (34.7)	23.8 (35.5)	37.0 (38.9)	53.0 (43.0)	94.1 (44.0)	172 (39.5)	172 (39.5)
IM Adrenaline 0.3 mg + Saline	45.0 (10.0 - 45.0)	517 (56.3)	8.62 (65.1)	18.3 (78.0)	27.8 (78.8)	38.3 (82.5)	59.1 (84.1)	79.6 (80.1)	129 (68.1)	236 (56.7)	236 (56.7)
ARS-1 1.0 mg + Challenge Agent	20.0 (2.50 - 45.0)	1840 (69.1)	19.9 (99.7)	54.2 (106)	93.7 (93.5)	133 (89.0)	213 (90.5)	295 (91.3)	491 (76.8)	840 (65.7)	840 (65.7)
Challenge Agent + Placebo	15.0 (2.50- 45.0)	473 (91.3)	9.87 (48.0)	22.3 (61.3)	34.8 (74.3)	47.7 (79.8)	72.5 (77.3)	96.5 (77.3)	138 (73.8)	200 (67.9)	200 (67.9)

薬理の結果の概要はモジュール 2、2.6.2.2.1 項に記載する。
試験番号 2021-4052 はモジュール 4、4.2.1.1-1 に添付する。

2.6.4.3.2.3　麻酔下非ナイーブ・ビーグル犬における左心圧（LVP）モニタリングによる心血管系テレメトリー試験（試験番号 1021-4072、資料番号 4.2.1.1-2、参考資料）

アナフィラキシー症状を発症又は非発症の雄性ビーグル犬を用いて、ARS-1 を投与したときの薬物動態を評価する GLP 適用薬物動態試験を実施した（試験番号 1021-4072）。副次目的は、Tween 80 誘発アナフィラキシーモデルにおける筋肉内又は鼻腔内投与によるアドレナリンの効果を評価することである。薬理試験結果の概要は、モジュール 2、2.6.2.2.2 項に記載する。

本試験は、2 投与群による無作為化クロスオーバー試験である。ARS-1 の 1.0 mg を投与する 7 分前に 0.9%生理食塩水（投与群 1）又は Tween 80（0.25%）（投与群 2）を 1.2 mL/kg 静脈内投与した。Tween 80（0.25%）はアナフィラキシー誘発剤として 3 mg/kg（1.2 mL/kg）を静脈内投与した。

試験デザイン及び治療セッションのデザインをそれぞれ表 2.6.4-16 及び表 2.6.4-17 に示す。

表 2.6.4-16 1021-4072 試験の試験デザイン

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		

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 2.6.4-17 1021-4072 試験の投与体系デザイン

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.

投与前 1 時間及び 3 分に血液（血漿）試料（2.5 mL）を採取した。投与後試料は、2.5、5、7.5、10、15、20、30 及び 45 分に採取した。Tween 80 処置試料は、Tween 80 投与前 3 分及び投与後 2 分に採取した。

内因性アドレナリン濃度は日内周期及び刺激の両方で変化するため、経時的アドレナリン濃度は実測値（総濃度）及びベースライン補正値の両方で示した。-3～45 分のすべての経時的実測値（総濃度）から-3 分の値を減算することでベースライン補正値とした。表及び図ではゼロ時点（0 分）濃度をベースライン補正後の-3 分の値（定義上 0 pg/mL）として示す。アナフィラキシーにより内因性アドレナリン濃度が大幅に上昇することを考慮し、本試験の結論は主にベースライン補正後の薬物動態結果に基づいて評価した。

動物 1101A はアナフィラキシー発現時の投与後 2.5 分の時点で著しい乖離、すなわち異常高値がみられ、その値は他動物の平均値より約 10 倍高値であった。この動物のその後の採血時点の濃度は平均値と一致しており、2.5 分時点の 1 試料に影響を与える実験上の逸脱があったことが示唆された。そのため、アナフィラキシー発現時の分析はこの動物の PK データを使用した場合と使用しない場合の両方で実施した。本試験の PK パラメータデータは、この被験動物を含む場合と含まない場合の両方で示した。

投与前のアドレナリン濃度を表 2.6.4-18 に、投与後ベースライン補正したアドレナリン濃度の PK パラメータを表 2.6.4-19 に、各時点のアドレナリン濃度を表 2.6.4-20 に示す。アナフィラキシー誘発群及び ARS-1 投与群の投与前 1 時間のアドレナリン濃度のベースライン値は 2 群間で類似していた（56.4 pg/mL vs 56.2 pg/mL）。投与前 1 時間のベースライン値から誘発前の両群が同等であることが示された。

アナフィラキシー誘発後、アドレナリン濃度は顕著に上昇し、この上昇はアナフィラキシーによるストレスに起因すると考えられる。アナフィラキシー誘発によりアドレナリン濃度の上昇が認められることを考慮して、投与前 3 分のベースライン値をすべてのベースライン比較のベースライン値として使用した。アナフィラキシー誘発群（投与群 2）は 0.9%生理食塩水（投与群 1）と比較して吸収が明らかに高かった（ベースライン補正濃度の C_{max}：1930 pg/mL vs 998 pg/mL）。表 2.6.4-20 に示すように、アナフィラキシーによる吸収の増大は初期の時点で最も顕著であり、アナフィラキシーがアドレナリンの吸収速度を増加させることが示唆された。なお、アナフィラキシーによるアドレナリンの吸収速度への影響は、異常高値を示した動物番号 1101A を解析に含めるか否かにかかわらず、認められた。

アドレナリン濃度-時間曲線を図 2.6.4-6（動物 1101A を除外）及び図 2.6.4-7（全動物）に示す。

表 2.6.4-18 投与前アドレナリン濃度

Group	Pre-Dose Adrenaline Concentrations (pg/mL) Geo. mean	
	-60.0 minutes[1]	-3.00 minutes[2]
Normal State	56.2	50.0
Anaphylaxis	56.4	274

[1] -60 minutes was in normal state without anaphylaxis which demonstrates that the groups were similar before induction of anaphylaxis.

[2] -3 minutes was the true baseline for pharmacokinetics after induction of anaphylaxis. It was used for baseline correction as it is after induction of anaphylaxis and the anaphylaxis causes endogenous adrenaline levels to increase.

表 2.6.4-19 ARS-1 1 mg 投与後のアドレナリンの薬物動態パラメータ

Group	Pharmacokinetic Parameter										
	T_{max} (min) median (range)	C_{max} (pg/mL) geo. mean (geo. CV%)	AUC (h•pg/mL) geo. mean (geo. CV%)								
			AUC 0-2.5	AUC 0-5	AUC 0-7.5	AUC 0-10	AUC 0-15	AUC 0-20	AUC 0-30	AUC 0-45	AUC last
Baseline Adjusted Parameters											
Anaphylaxis	5.00 (2.50 – 45.0)	2420 (169)	NC	NC	4840 (730)	8810 (354)	15500 (179)	25900 (116)	37800 (91.8)	59400 (58.0)	28900 (267)
Anaphylaxis, excluding Animal 1101A	10.0 (2.50 – 45.0)	1930 (107)	NC	NC	3710 (527)	6660 (244)	12200 (117)	20800 (72.1)	31500 (60.2)	51800 (34.5)	24600 (239)
Normal State	7.50 (2.50 – 45.0)	998 (126)	NC	1600 (141)	3190 (124)	4680 (120)	7970 (114)	11400 (114)	17400 (118)	25300 (121)	24300 (144)

表 2.6.4-20 投与群におけるアドレナリン濃度-時間推移

Group	Adrenaline Concentration (pg/mL) Mean (SD)								
	0.00 minutes	2.50 minutes	5.00 minutes	7.50 minutes	10.0 minutes	15.0 minutes	20.0 minutes	30.0 minutes	45.0 minutes
Baseline Adjusted Parameters									
Anaphylaxis	0.00 (0.00)	3430 (9380)	1960 (2430)	1610 (2520)	1630 (3370)	833 (830)	872 (913)	449 (508)	1010 (1380)
Anaphylaxis, excluding Animal 1101A	0.00 (0.00)	929 (858)	1620 (2160)	1030 (1310)	764 (966)	818 (862)	831 (937)	486 (512)	1080 (1420)
Normal State	0.00 (0.00)	480 (347)	822 (546)	864 (676)	753 (547)	933 (626)	825 (688)	827 (641)	641 (488)

Baseline Corrected

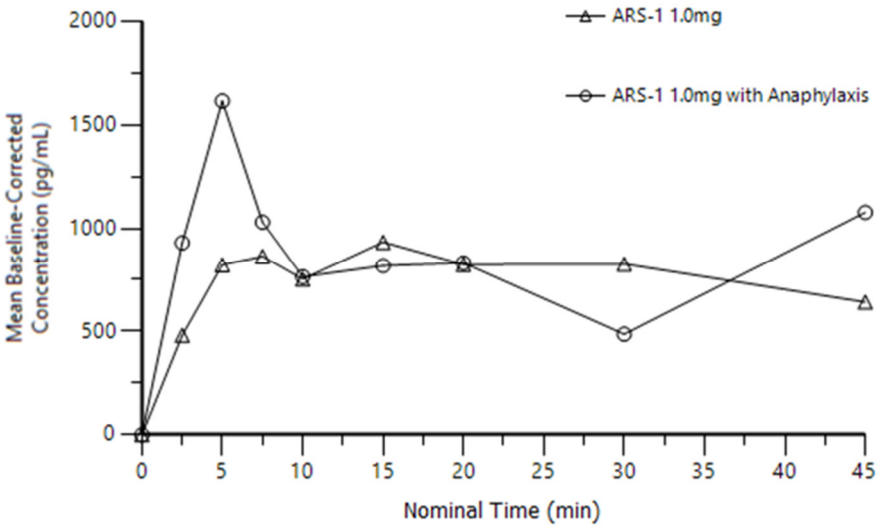


図 2.6.4-6　アドレナリン濃度-時間曲線（動物 1101A 除外）

Baseline Corrected

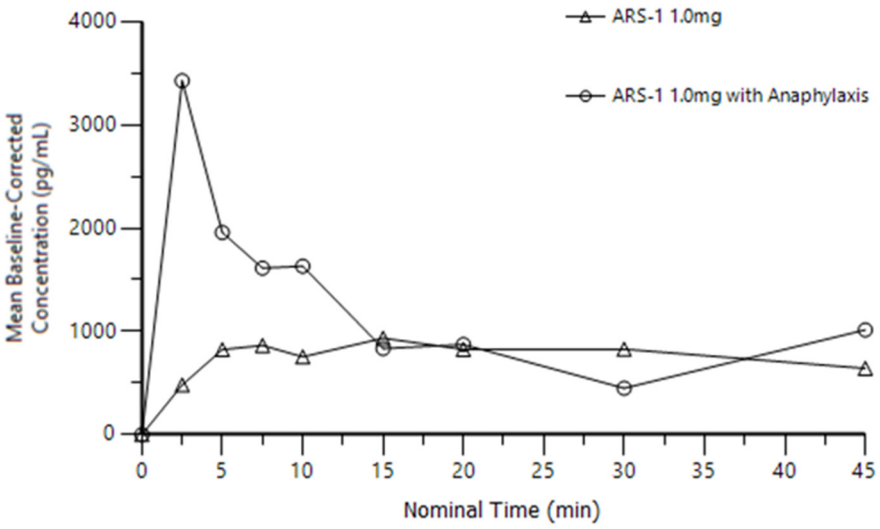


図 2.6.4-7　アドレナリン濃度-時間曲線（全動物）

ARS-1（1.0 mg）を鼻腔内投与したときのアドレナリンの吸収は、アナフィラキシー誘発後の初期の時点で明らかに高くなった。全体的な曝露量（AUC_{0-45}）もアナフィラキシー誘発中に増加した。動物では顕著な低血圧、ヒスタミンレベル上昇、顔面浮腫などのアナフィラキシー症状が観察されており、アナフィラキシー発症による重篤な低血圧状態であっても ARS-1 製剤の鼻腔内投与により有効なアドレナリンの送達が確認された。一部の動物では、アナフィラキシーによりアドレナリンの吸収率の上昇がみられたが、これはアナフィラキシー関連事象の顔面浮腫が原因であると考えられた。

薬理試験結果の概要はモジュール 2、2.6.2.2.2 項に記載する。試験番号 1021-4072 はモジュール 4、4.2.1.1-2 に添付する。

2.6.4.4　分布

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

2.6.4.5　代謝

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

カテコールアミンの生合成経路を以下に示す（Daubner-2011）：

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

カテコールアミン生合成経路を図 2.6.4-8 に示す。

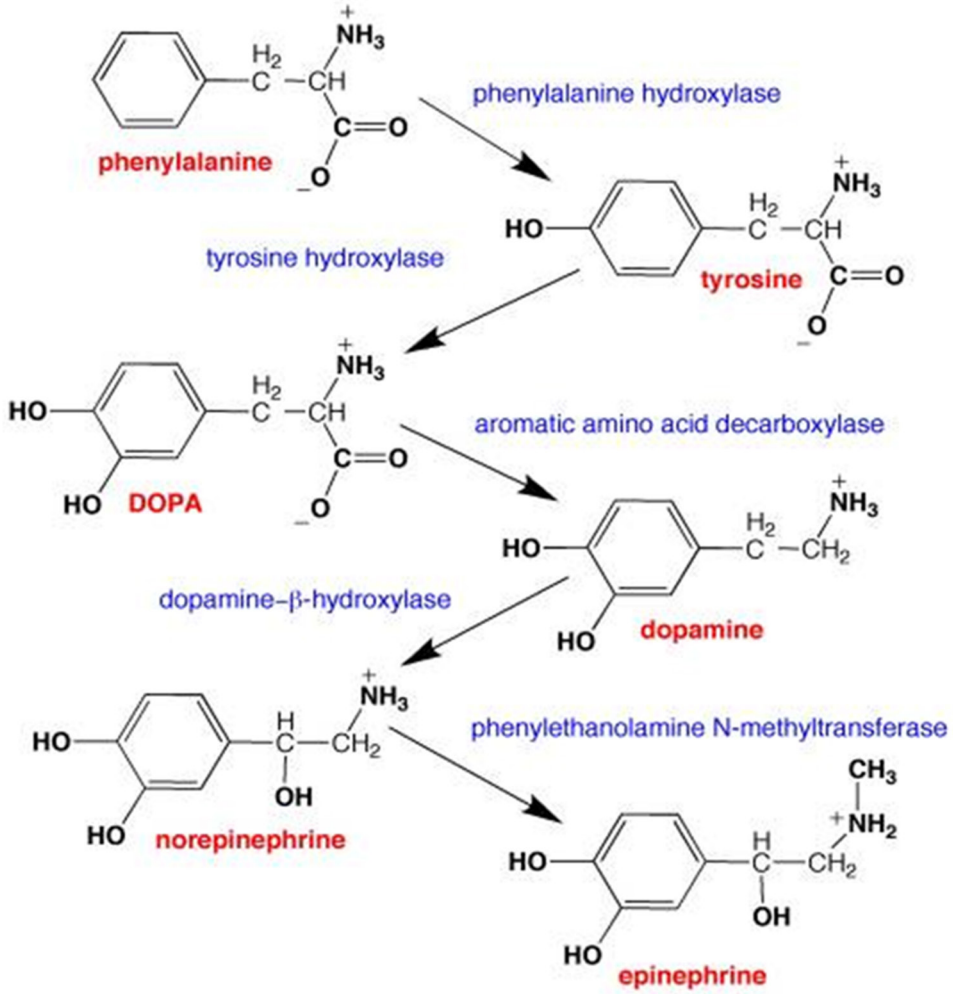


図 2.6.4-8　カテコールアミン生合成経路

カテコールアミンの分解経路を以下に示す：

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

したがって、いずれの場合にもMAOが必要である。アドレナリンの代謝についてはモジュール2、2.5項に詳説する。

2.6.4.5.1　シトクロムP450（1A2、2C9及び3A4）によるアドレナリンの反応表現型解析：既知のCYP阻害剤存在下及び非存在下におけるアドレナリン減少及びノルアドレナリン産生の定量（試験番号CYP0986-R23、資料番号4.2.2.4-1、参考資料）

鼻粘膜に豊富に存在することが知られている3種類のシトクロムP450アイソフォーム（CYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4）を使用するGLP非適用試験（試験番号CYP0986-R23）を実施し、これらのヒトシトクロムP450アイソフォームがアドレナリン代謝に関与しているかを評価した。さらに、既知のシトクロムP450阻害剤を2濃度（IC_{50}の10倍及び50倍）で使用し、これら3種類のシトクロムP450アイソフォームがアドレナリン代謝に寄与していることを確認した。

質量分析法を最適化したのち、試料をLC/MS/MSで分析した。分析試料（triplicate）を市販の組み換えCYP酵素を含む[redacted]（[redacted]社）と37°Cでインキュベートした。反応液は一定量のタンパク質（[redacted]pmol/mL）を含む、[redacted]mMリン酸カリウム、[redacted]mM NADPH、[redacted]mM $MgCl_2$（pH[redacted]）の組成とした。CYP非依存的分解を検出するため、mock Supersomes（CYP非含有）を各試験薬剤のコントロールとした。試料のインキュベート時間は0、10、20、40及び60分間とした。反応表現型阻害試験では、阻害剤濃度が下記の2濃度になるように使用した。

- CYP1A2については、α-ナフトフラボンの最終濃度が0.07及び0.35 μM（IC_{50} = 0.007 μM）となるようにした。
- CYP2C9については、スルファフェナゾールの最終濃度が1.6及び8.0 μM（IC_{50} = 0.16 μM）となるようにした。
- CYP3A4については、ケトコナゾールの最終濃度が0.2及び1.0 μM（IC_{50} = 0.02 μM）となるようにした。

親化合物残存率は、指定した時点のピーク面積比（分析対象物／内標準物質）をゼロ時点のピーク面積比で除して算出した。このデータを一次減衰モデルに当て嵌めて半減期を推定した。CYP依存性の消失速度定数及び半減期（$t_{1/2}$）は経時的な傾き（CYP存在下化合物ピーク／CYP非存在下化合物ピーク）から決定し、CYP依存性の固有クリアランスは次式から算出した。

$CL_{int} = \ln(2) / (t_{1/2}$ [concentration of CYP])

CYP 反応表現型の生データは試験報告書 CYP0986-R23 の 4.3 章から 4.15 章に記載した。また、代表的なクロマトグラムを試験報告書 CYP0986-R23 の付録 5 に記載した。

アドレナリンは主に生体内の COMT により代謝されるが、アドレナリンの代謝における CYP の影響を確認するために酵素阻害剤を使用した場合と使用しない場合の分解の違いを検討した。アドレナリンは酸素及び温度に敏感であることがよく知られており、結果からは実験条件下でアドレナリンが分解されることが示唆された。アドレナリンは迅速に分解されたが、阻害剤による明確な影響はみられなかった。これは、アドレナリンの分解が CYP 酵素によるものではなく、実験系によるものである可能性が高いことを示している。3 種類の酵素アイソフォームを単独及び CYP 酵素アイソフォームの選択的阻害剤の存在下で検討したとき、いずれの時点の試料においてもノルアドレナリンの産生は観察されなかった（理論的には CYP3A4 から生成可能）。したがって、アドレナリンは実験条件下で分解されたが酵素阻害の影響が全く無く、理論的にこれらの鼻粘膜酵素から産生されると考えられる代謝物が存在しなかったことから、本試験の総合的な結論としては、アドレナリンは実験条件下で分解されたが、このアドレナリンの消失は CYP 代謝によるものではなく実験系での分解による可能性が高いと考えられた。

2.6.4.6　排泄

アドレナリンの排泄はよく知られている。アドレナリンの臨床研究の歴史を考えると、この新医薬品製造販売承認申請のための排泄データは文献及びこれまでの臨床使用経験から得られている。したがって、追加試験によりアドレナリンの排出経路の新規知見を得る可能性が低いと判断した。以下に文献概要の参照先を示す。

2.6.4.5 項に要約したように、投与したアドレナリンの多くは代謝物として尿中に排泄される。代謝は主に肝臓及び交感神経終末で行われ、少量の未変化体と共に尿中に排泄される（Dalal-2020）。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

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

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　添加剤

この項では、[redacted]社（[redacted]）で製造された添加剤 DDM 及び EPA（米国環境保護庁）の薬物動態データの概要を示す。

2.6.4.8.1.1　吸収

放射性同位体標識 ^{14}C-DDM を単回鼻腔内投与したときの排泄物、肝臓、腎臓及び血漿における代謝プロファイル、並びに組織分布を評価するために GLP 適用薬物動態試験を実施した（試験番号[redacted]30542.001）。^{14}C-DDM は放射化学純度[redacted]%の[redacted]として入手した。試験に使用した溶媒対照は、[redacted]% EDTA 含有[redacted]mM 酢酸ナトリウム緩衝液（pH[redacted]）である。表 2.6.4-21 に示すように、雄性 Sprague Dawley ラットに[redacted]μg/kg の ^{14}C-DDM を投与した。[redacted]を鼻腔内に投与した。動物に投与した実際の投与量は、比放射能、動物の体重及び投与した固定容量（[redacted]μL）から算出した。

表 2.6.4-21　群及び投与量の割り当て

Phase number	Investigation	Dose route	Dose level (μg/kg)	Radioactive dose (μCi/kg)*	Dose volume (μL/rat)	Number of animals
1	Metabolite profiling	Intranasal	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	Tissue distribution	Intranasal	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Assuming a 250 g rat

総放射能のパラメータは、フェーズ 1 から適切に採取した試料から得られた 0.083、0.25、0.5、1、2、8 及び 24 時間の全血、血漿、腎臓及び肝臓の平均濃度-時間推移から算出した。

動物の生存期間中に ^{14}C-DDM 投与に起因すると考えられる臨床徴候の観察は実施しなかった。全血、血漿、腎臓及び肝臓の最大総放射能濃度（C_{max}）はそれぞれ投与後[redacted]分、[redacted]時間、[redacted]時間及び[redacted]時間にみられ、それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] ng equiv/g であった。全血、血漿及び肝臓中総放射能の見かけの最終相半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間であり、すべてのパラメータ推定値は信頼できると考えられた。腎臓中総放射能の $t_{1/2}$ の推定値は算出できなかった。[redacted]中総放射能の曝露量（AUC_{0-24}）は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]で観察されたものよりもかなり大きく、[redacted]への総放射能の取り込みが大きいことが示された。

薬物動態パラメータはモジュール 2、2.6.5.16.2 項に要約した。

2.6.4.8.1.2　分布

放射能標識 ^{14}C-DDM を単回鼻腔内投与したときの排泄物、肝臓、腎臓及び血漿における代謝プロファイル、並びに組織分布を評価するために GLP 適用薬物動態試験を実施した（試験番号[redacted]30542.001）。この試験の試験計画は、2.6.4.8.1.1 項に記載した。投与後、7 時点（投与後 5、15、30 分、1、2、8 及び 24 時間）で雄性ラット各 1 例を安楽死させた。

投与後[redacted]時間の初期時点では、分布は進行中でありいくつかの組織で測定可能な濃度の放射能が観察された。特に、この時点での最高濃度は鼻粘膜で観察された（[redacted]ng equiv/g）。定量限界をわずかに超える測定可能な濃度を示した組織は[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g）であり、心血中濃度は[redacted]ng equiv/g であった。

投与後[redacted]時間の時点では、[redacted]と[redacted]を除いたすべての組織で測定可能な濃度の放射能が観察された。心血中濃度[redacted]ng equiv/g と比較して、放射能濃度が高かったのは鼻粘膜、胃内容物、小腸内容物、肝臓、腎皮質及び腎髄質（それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g）であった。

投与後[redacted]時間では、大部分の組織で組織濃度は最大値となった。最高放射能濃度は鼻粘膜、肝臓、腎皮質及び腎髄質（それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g）で観察された。この時点での心血中濃度は[redacted]ng equiv/g で、最高濃度に達した。

投与後[redacted]時間では、[redacted]からの放射能濃度の低下に示されるように、ほぼすべての組織で消失が始まった。心血中濃度[redacted]ng equiv/g と比較して、放射能濃度が高かったのは肝臓、腎皮質及び腎髄質（それぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g）であった。

投与後[redacted]時間では、まだ消失過程にあった。放射能濃度は、ほぼすべての組織で投与後[redacted]時間に観察された濃度よりさらに低下した。心血中濃度[redacted]ng equiv/g と比較して、放射能濃度が高かったのは肝臓、腎皮質及び腎髄質（それぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g）であった。

投与後[redacted]時間では、組織中濃度は最高値から低下した。多くの組織において組織中濃度は前の[redacted]時点で観察された濃度より高値であったが、これは主に個体間変動によるものと考えられた。心血中濃度[redacted]ng equiv/g と比較して、放射能濃度が高かったのは肝臓、腎皮質及び腎髄質（それぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g）であった。

投与後[redacted]時間では、分布相（投与後[redacted]及び[redacted]時間）での値を除き多くの組織で最低濃度まで低下した。[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng equiv/g）を除外した多くの組織で組織中濃度は定量限界以下であった。この時点での心血中濃度は[redacted]ng equiv/g であった。

ラットにおいて、算出可能となった組織／全血比は[redacted]、[redacted]及び[redacted]でそれぞれ投与後[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間に[redacted]～[redacted]の範囲であった。投与後[redacted]時間までは、多くの組織の比率は[redacted]であった。その後、組織／全血比は多くの組織で増大して[redacted]を超えた。高い比率を示したのは、投与後[redacted]時間で[redacted]、投与後[redacted]時間で[redacted]及び[redacted]、並びに投与後[redacted]時間で[redacted]、[redacted]及び[redacted]であった。顕著な例外である[redacted]を除き、全般に組織／全血比は[redacted]では[redacted]であり、その後、[redacted]～[redacted]時間の時点で[redacted]が認められた。この組織／全血比の[redacted]は、^{14}C-DDM 及び代謝物が[redacted]するためと考えられた。

全身オートラジオグラフィーによる組織分布試験の結果から、鼻腔に DDM を投与した直後に鼻腔内に非常に高濃度の放射能の存在が示唆された。投与後[redacted]分以内に、放射能濃度は血液中に分布し、胃内容物中に顕著な放射能の存在がみられた。これは、[redacted]を示唆している。[redacted]投与後[redacted]分では、[redacted]の放射能濃度は急速に低下し、主に肝臓及び腎臓で放射能が確認された。投与後

[redacted]時間までに[redacted]及び[redacted]が始まり、全血中放射能濃度が低下し始めるとともに肝臓及び腎臓では高濃度となった。投与後[redacted]時間までに、ほとんどの放射能は主に腎臓を介して組織及び血液中から除去された。

薬物動態パラメータはモジュール2、2.6.5.16.3項に要約した。

2.6.4.8.1.3　代謝

放射能標識^{14}C-DDMの単回鼻腔内投与したときの排泄物、肝臓、腎臓及び血漿における代謝物プロファイル、並びに組織分布を評価するためにGLP適用薬物動態試験を実施した（試験番号[redacted]30542.001）。この試験の試験計画は、2.6.4.8.1.1項に記載した。

雄性ラットに[redacted]μg/kgの目標濃度で^{14}C-DDMを単回鼻腔内投与したときの血漿、尿、糞、肝臓及び腎臓中放射能代謝物プロファイルを検討した。分析前にプール血漿、プール尿、プール糞、プール肝臓及びプール腎臓の試料から放射性物質を抽出した。代謝試験結果は、モジュール2、2.6.5.16.4項に詳細に要約した。

2.6.4.8.1.3.1　血漿中代謝物プロファイル

ラット血漿試料のRadio-HPLC分析結果は、[redacted]で[redacted]した試料で検討した[redacted]種類のプール血漿試料でそれぞれ合計[redacted]ピーク及び[redacted]ピークが確認された。各時点のそれぞれの試料には、[redacted]種類又は[redacted]種類の対象ピークが含まれていたが、[redacted]ピークはみられなかった。

[redacted]した試料において、主要ピークは保持時間[redacted]分に認められ、それぞれ[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間プール試料の総ピーク面積の[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。このピークは[redacted]時間及び[redacted]時間プール血漿試料にもみられ、それぞれ総ピーク面積の[redacted]%及び[redacted]%であった。[redacted]時間プール血漿試料を除き、[redacted]試料で平均保持時間[redacted]分にピークが認められ、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]時間試料で総ピーク面積のそれぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。[redacted]時間プール血漿試料を除き、[redacted]の試料は平均保持時間[redacted]分にピークが認められ、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間試料で総ピーク面積のそれぞれ約[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。このピークはラウリン酸の保持時間と一致した。[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間プール血漿試料に[redacted]ピークが平均溶出時間[redacted]分にみられ、総ピーク面積の[redacted]%～[redacted]%の範囲であった。[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間プール血漿試料に[redacted]ピークが平均溶出時間[redacted]分にみられ、総ピーク面積の[redacted]%～[redacted]%の範囲であった。[redacted]時間血漿試料において、溶出時間[redacted]分に認められる総ピーク面積の[redacted]%である[redacted]ピークがみられた。[redacted]時間血漿試料において、保持時間[redacted]分に[redacted]ピーク（総ピーク面積の[redacted]%）がみられた。全般的に残余ピークは[redacted]であった。

[redacted]試料には[redacted]ピークはみられなかった。ラウリン酸のピークは[redacted]投与後[redacted]から確認され投与後[redacted]まで検出可能であり、DDMが[redacted]代謝され[redacted]分で[redacted]種類の代謝物が存在することを示唆している。[redacted]プール血漿試料において、[redacted]で平均溶出時間[redacted]分（ラウリン酸）に[redacted]ピークが観察され、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間試料で総ピーク面積がそれぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。[redacted]時間プール血漿試料において、[redacted]ピークは[redacted]

分の保持時間で溶出し総ピーク面積の■%であった。このピークは、■、■、■及び■時間プール血漿試料でも確認され、総ピーク面積のそれぞれ■%、■%、■%及び■%と■した。■時間プール血漿試料において、総ピーク面積の■%のピークが平均溶出時間■分に認められた。全般的に、保持時間■分のピークは■であった。

血漿中代謝物プロファイリング解析結果は、■試料に検出され、投与後■分では■が存在しており、投与後■分までにラウリン酸を含む様々な代謝物に迅速に代謝されることを示した。これらの結果は、投与後■分の試料中に■未変化体 DDM が存在しており、鼻上皮を介して放射能標識 DDM が直接吸収された結果である可能性も示している。

2.6.4.8.1.3.2　尿中代謝物プロファイル

ラット尿試料の Radio-HPLC 分析結果は、検討した■種類のプール試料で■ピークが確認され、それぞれの試料には■（投与後■時間の試料）で■種類の対象ピークが含まれていた。^{14}C-DDM を鼻腔内投与したときの雄性ラットの尿代謝物プロファイルには、■種類のプール試料に■ピークはみられなかった。■、■及び■時間尿試料の分析結果にみられる主要成分は、平均保持時間■分（ラウリン酸）に認められ、総ピーク面積のそれぞれ■%、■%及び■%であった。このピークは■時間及び■時間尿試料で■し、■時間尿試料では明確に確認できなかった。■時間尿試料だけでみられた■ピークは、平均保持時間■分及び■分（■）に認められ、総ピーク面積のそれぞれ■%及び■%であった。■時間及び■時間尿試料の■ピークは平均■分に認められ、総ピーク面積のそれぞれ■%及び■%であった。■ピークは、■時間尿試料で■分（総ピーク面積の■%）、■分（総ピーク面積の■%）及び■分（総ピーク面積の■%）、■時間尿試料で■分（総ピーク面積の■%）、■分（総ピーク面積の■%）及び■分（総ピーク面積の■%）、並びに■時間尿試料で■分（総ピーク面積の■%）に確認された。HPLC 分析で■ピークは、■時間■試料だけで確認された。■HPLC で複数の代謝物が同定され、ラウリン酸が主要代謝物であると考えられた。

2.6.4.8.1.3.3　糞中代謝物プロファイル

ラット糞試料の Radio-HPLC 分析結果は、■で■糞試料で検討した■種類のプール試料で■ピーク及び■ピークが確認された。それぞれの試料には■種類（■投与後■時間試料）の対象ピークが含まれていた。

雄性ラットに ^{14}C-DDM を鼻腔内投与したとき、糞中代謝物プロファイルは■種類の■試料プロファイルに■種類のピーク及び■試料プロファイルに■種類のピークがみられた。■種類のピークは■のプロファイルの■保持時間■分に認められ、■試料プロファイルのピーク面積は■時間及び■時間でそれぞれ■%及び■%、■試料プロファイルのピーク面積は■時間及び■時間でそれぞれ■%及び■%であった。■試料プロファイルの保持時間■分に認められ

たピークの面積は[redacted]時間及び[redacted]時間でそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%、[redacted]試料プロファイルの保持時間[redacted]分に認められたピークの面積は[redacted]時間及び[redacted]時間でそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった。

[redacted]種類の代謝物が糞中プロファイル（ピーク[redacted]、[redacted]及び[redacted]）で[redacted]確認され、保持時間は[redacted]分、[redacted]分及び[redacted]分であり、[redacted]試料におけるピーク[redacted]のピーク面積は[redacted]時間で[redacted]%、[redacted]試料におけるピーク[redacted]は[redacted]時間で[redacted]%及びピーク[redacted]は[redacted]時間で[redacted]%であった。放射能標識 DDM を鼻腔内投与したとき、HPLC でいくつかの糞中代謝物が確認されたが非常に低濃度で DDM の主要消失経路が糞排泄ではないことが示唆された。DDM の未変化体は確認されず、糞中主要代謝物としてラウリン酸が確認された。

2.6.4.8.1.3.4　肝代謝物プロファイル

ラット肝臓の Radio-HPLC 分析結果は、[redacted]で[redacted]肝試料で検討した[redacted]種類のプール試料でそれぞれ[redacted]ピーク及び[redacted]ピークが確認された。各時点のそれぞれの[redacted]試料では[redacted]種類（投与後[redacted]時間）及び[redacted]試料では[redacted][redacted]種類（[redacted]時間及び[redacted]時間）の対象ピークが含まれていた。[redacted]種類の[redacted]試料プロファイルに[redacted]ピークはなかった。[redacted]種類の[redacted]試料に[redacted]ピークが[redacted]種類あり、ラウリン酸に対応していた。

[redacted]試料では、[redacted]ピークは[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の試料で平均保持時間[redacted]分に認められ、ピーク面積はそれぞれ約[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。[redacted]時間及び[redacted]時間の[redacted]ピークは平均保持時間[redacted]分に認められ、ピーク面積はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった。また、平均保持時間[redacted]分のピークは[redacted]時間の肝試料に総ピーク面積の[redacted]%の[redacted]ピークとして検出された。[redacted]時間の試料では[redacted]分（ラウリン酸）、[redacted]分及び[redacted]分に[redacted]ピークが溶出し、ピーク面積はそれぞれ[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。また、[redacted]分に[redacted]ピークがみられピーク面積は[redacted]%であった。残余ピークは総ピーク面積の[redacted]であった。

[redacted]試料において、すべてのプールされた肝試料に[redacted]ピークは保持時間[redacted]分（ラウリン酸）に認められ、ピーク面積は[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の試料でそれぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。また、[redacted]ピークは[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の肝試料で保持時間[redacted]分（[redacted]）に認められピーク面積は総ピーク面積のそれぞれ[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であり、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の肝試料における[redacted]分のピーク面積は総ピーク面積のそれぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。[redacted]のピークが[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の試料で[redacted]分（ピーク面積範囲[redacted]%～[redacted]%）及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の試料で保持時間[redacted]分（ピーク面積範囲[redacted]%～[redacted]%）に認められた。[redacted]ピークが保持時間[redacted]分に認められ、ピーク面積は[redacted]%（[redacted]時間）、[redacted]%（[redacted]時間）及び[redacted]%（[redacted]時間）であった。

肝試料の[redacted]試料プロファイルでは[redacted]種類の代謝物（ピーク[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）が独自に確認され、保持時間は[redacted]分、[redacted]分、[redacted]分及び[redacted]分であり、ピーク面積はそれぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。ピーク[redacted]及び[redacted]に対応するピークは[redacted]。

大部分の放射能は、投与後[redacted]時間の T_{max} に肝臓の[redacted]試料中で確認された。ラウリン酸を含む[redacted]種類の[redacted]代謝物が確認された。これらの結果は、肝臓が主要代謝組織である可能性を示唆している。代謝物の多くが水溶性であり、腎臓が DDM の主要排出経路であると考えられた。

2.6.4.8.1.3.5　腎代謝物プロファイル

ラット腎臓の Radio-HPLC 分析結果は、[redacted]腎試料で検討した[redacted]種類のプール試料でそれぞれ[redacted]ピーク及び[redacted]ピークが確認された。各時点のそれぞれの[redacted]試料には[redacted]種類の対象ピーク（投与後[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間）が含まれ、[redacted]試料には[redacted]種類（投与後[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間）の対象ピークが含まれていた。

保持時間[redacted]分及び[redacted]分に認められた[redacted]種類の[redacted]試料プロファイルに[redacted]ピークがあった。[redacted]分の[redacted]ピークは、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の試料でそれぞれ総ピーク面積の[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%を占めた。[redacted]分の溶出ピークは、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]時間の試料でそれぞれ総ピーク面積の[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%を占めた。[redacted]時間の腎試料を除き、ピーク（ラウリン酸）は保持時間[redacted]分に認められ、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の腎試料でそれぞれ総ピーク面積の[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。残余ピークは[redacted]%～[redacted]%の範囲であった。

[redacted]種類の[redacted]プール試料に[redacted]種類の[redacted]ピークがあり、ピーク（ラウリン酸）は保持時間[redacted]分に認められ、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の試料それぞれのピーク面積は[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。また、[redacted]ピークは[redacted]時間及び[redacted]時間の腎試料の平均[redacted]分にみられ、それぞれ総ピーク面積の[redacted]%及び[redacted]%であった。[redacted]時間を除くすべての試料に[redacted]ピークは保持時間[redacted]分に認められ、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間の試料のピーク面積は[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%であった。[redacted]試料プロファイル（ピーク[redacted]及び[redacted]）において、保持時間が[redacted]分及び[redacted]分の[redacted]種類の代謝物が独自に確認され、ピーク面積は[redacted]時間及び[redacted]時間の試料でそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%であった。DDM は主に腎臓で消失し、主要代謝物はラウリン酸及び他の[redacted]種類の[redacted]代謝物であると考えられた。

2.6.4.8.1.4　排泄

放射能標識 ^{14}C-DDM の単回鼻腔内投与したときの排泄物、肝臓、腎臓及び血漿における代謝プロファイル、並びに組織分布を評価するために GLP 適用薬物動態試験を実施した（試験番号[redacted]30542.001）。この試験計画は 2.6.4.8.1.1 項に記載した。雄性ラットに[redacted]μg/kg の目標濃度で ^{14}C-DDM を単回鼻腔内投与したときの放射能の排泄を測定した。投与後、ラットを[redacted]した。投与後 5、15、30 分、1、2、8 及び 24 時間後に定量的に尿及び糞試料を採取した。

その結果から、鼻腔内投与後の主要排泄経路は尿であり、投与後[redacted]時間の概算の平均排泄量は投与量の[redacted]%であることが示された。投与後[redacted]時間の糞中排泄率は平均[redacted]%であった。したがって、^{14}C-DDM の鼻腔内投与後の総放射能の排泄は主に腎臓に依存していた。

排泄試験の結果はモジュール 2、2.6.5.16.5 項に詳細に要約した。

2.6.4.8.1.5　その他の薬物動態データ

米国環境保護庁（EPA-2005）が公表した追加の PK プロファイルデータは、前項で要約した検討結果と連携している。EPA は、^{14}C-DDM を投与したマウス代謝試験では投与後 2 時間でほとんどの放射能が胃、腸、肝臓及び腎臓で検出されたことを発表した。試験物質は加水分解されて糖と長鎖アルコールを産生し、これらは哺乳類の生体内の炭水化物及び脂質の代謝経路で処理される。ほとんどの代謝物は尿から排泄され水溶性であると考えられた。

2.6.4.9　考察及び結論

2.6.4.9.1　ARS-1（アドレナリン点鼻薬）

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 ARS-1 を開発した。ARS-1 は、鼻腔内投与したときに薬物のバイオアベイラビリティを増大させる DDM という独自の機能性添加剤を含有するアドレナリンの新規水性製剤である。DDM は米国では 4 種類の FDA 承認製品に使用されている。

ARS-1 の様々な DDM 含有・非含有製剤（水性及び非水性）を、ラット及びイヌに経鼻投与したときの薬物動態プロファイルを比較する動物試験を実施した。その結果、アドレナリン、注射用水、[redacted] mM 酢酸緩衝液（pH[redacted]）、EDTA 二ナトリウム、塩化ベンザルコニウム及び[redacted]%DDM からなる ARS-1 製剤が、検討した製剤中で最も高い相対的バイオアベイラビリティ（80.2%）を示すことが確認された。ただし、アドレナリンの内因性血漿中濃度の急速な変動の影響でイヌのモデルでは評価することが困難であった。

さらに、放射性同位体標識したアドレナリンを用いた薬物動態試験では、DDM 含有・非含有に加え異なる添加剤を含む 11 種類の製剤をラットに鼻腔内投与し、静脈内投与のアドレナリンと比較して評価した。この試験では、すべての製剤において ^{14}C-アドレナリンが鼻腔内投与後に比較的迅速に吸収されることが示された。名目投与量 0.44 mg のアドレナリンを投与したときの最高血漿中濃度は 46.3～90.9 ng equiv/g であり、投与後 15～180 分に観察された。最も優れた配合は、ARS-1 から EDTA を差し引いたもの及び ARS-1 から BZK を差し引いたものであった。したがって、製剤中の EDTA 及び BZK はアドレナリンの吸収にとって重要な成分ではないと考えられた。血漿中濃度-時間プロットの AUC の定量的検討では ^{14}C-アドレナリンの $AUC_{0\text{-}20}$ が群 9（ARS-1R 製剤）の雄性ラットで最も高く、$AUC_{0\text{-}20}$ は 839 min•ng equiv/g であった。

ARS-1 アドレナリン点鼻薬の薬物動態は、覚醒状態又は麻酔下のビーグル犬における 7 回の治療セッション計画の無作為化試験期間中に GLP 非適用パイロット試験で評価した。治療セッション 1、2 及び 5 では、雄性動物に 0.5、1.0 及び／又は 1.5 mg の ARS-1 を IN 投与した。治療セッション 3 及び 4 では、雄性動物に 0.15 mg 及び／又は 0.30 mg のアドレナリンを筋肉内投与した。治療セッション 6 及び 7 では、Tween 80 投与でアナフィラキシーを誘発した雄性動物に、それぞれプラセボ点鼻液及び 1.0 mg の ARS-1 を IN 投与した。血漿中アドレナリン濃度の薬物動態解析では、ARS-1 及びアドレナリン筋肉内投与の両群で血漿中アドレナリン濃度の用量依存的増加がみられ、ARS-1 のすべての投与量でアドレナリン筋肉内投与と比較して T_{max} が短縮されることが示された。覚醒動物において、C_{max} は ARS-1（1.0 mg）+ Tween 80 を投与した動物が最も高く、次に Tween 80+プラセボが続き、T_{max} はそれぞれ 7.5 分及び 10 分であった。麻酔下動物において、C_{max} は ARS-1（1.0 mg）+Tween 80 を投与した動物で最も高く、次いで ARS-1（1.5 mg）+生理食塩水、ARS-1（0.5 mg）+生理食塩水、ARS-1（1.0 mg）+生理食塩水と続き、T_{max} は 5～30 分の範囲であった。アドレナリン筋肉内投与をしたときには、最高血漿中アドレナリン濃度の低下が観察された。

全般的に、ARS-1 及びアドレナリン筋肉内投与の両方で血漿中アドレナリン濃度の用量依存的増加がみられ、ARS-1 のすべての投与量でアドレナリン筋肉内投与と比較して T_{max} が速やかであった。アナフィラキシー誘発後に用量依存的なアドレナリンの増加が観察されたことは重要であり、アナフィラキシーに起因する重篤な血圧低下時にも ARS-1 によってアドレナリンの送

達が可能であることが確認された。麻酔下動物及び覚醒動物の両方において、アナフィラキシー誘発動物の方がアナフィラキシー非誘発動物よりアドレナリンの吸収が増大した。全般的にアドレナリン濃度は麻酔下動物よりも覚醒動物の方が高く、よりばらつきが大きかった。これは、覚醒動物の内因性アドレナリン濃度が高値であることに関連している可能性がある。この変動を最小限にするため、麻酔下動物で GLP 適用薬物動態試験を実施した。

GLP 適用試験において、ARS-1 アドレナリン点鼻薬の薬物動態は無作為化試験デザインにより麻酔下ビーグル犬で評価した。治療セッション 1 及び 2 では、アナフィラキシー誘発のため雄性及び雌性動物にそれぞれ Tween 80（0.25%）存在下又は非存在下で ARS-1 の 1.0 mg を投与した。アナフィラキシー誘発後にアドレナリン濃度が顕著に増加したが、この増加はアナフィラキシーによるストレスによる可能性が最も高い。アナフィラキシー誘発群（投与群 2）では、0.9%生理食塩水群（投与群 1）と比較して吸収が高く（C_{max}：1930 pg/mL vs 998 pg/mL、ベースライン補正濃度）、総曝露量も増加した（AUC_{0-45}：51800 min•pg/mL vs 25300 min•pg/mL）。アナフィラキシー時の吸収の増大は初期の時点で最も顕著であり、アナフィラキシーによるアドレナリンの吸収速度の増加が示唆された。

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

さらに、in vitro 代謝試験において、アドレナリンはシトクロム P450 アイソフォーム CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 の存在下で迅速に分解されたが、阻害剤による明確な影響はなく、CYP 酵素によるものではないと考えられた。また、ノルアドレナリン産生は観察されなかった。

2.6.4.9.2 ドデシルマルトシド（DDM）

DDM は治療薬の吸収促進剤として使用されている。放射性同位体標識 ^{14}C-DDM を単回鼻腔内投与したときの排泄物、肝臓、腎臓及び血漿中代謝プロファイル、並びに組織分布を評価するために GLP 適用薬物動態試験を実施した。雄性アルビノラットに放射能標識 ^{14}C-DDM を鼻腔内投与したとき、ラットのほとんどの組織に検出可能な放射能濃度で分布していることが観察された。

全血、血漿、腎臓及び肝臓中最高総放射能濃度（C_{max}）はそれぞれ、投与後[redacted]分、[redacted]時間、[redacted]時間及び[redacted]時間に[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] ng equiv/g であった。全血、血漿及び肝臓中総放射能濃度の見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ[redacted]、[redacted]及び[redacted]時間であり、すべての PK パラメータ推定値は信頼できると考えられた。腎臓中総放射能濃度の $t_{1/2}$ 推定値は算出できなかった。[redacted]における総放射能濃度の曝露量（AUC_{0-24}）は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]で観察されたものより大きく、[redacted]での総放射能濃度の多くの取り込みが示唆された。

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

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

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

DDM は粘膜表面透過促進剤として有効であることが示されており、非臨床薬物動態特性は治療薬製剤の吸収促進剤としての DDM の使用目的を支持するのに必要十分であると考えられた。

2.6.4.9.3 結論

現在の標準治療であるアドレナリン自己注射器と比較して、ARS-1 は迅速な投与が可能で持ち運びが容易であり利便性が高い。また、注射針を必要としない投与経路であることから、投与に対する患者や介護者の不安が減少し ARS-1 をより迅速に投与することが期待できる。既知及び得られたデータから、ARS-1 はアナフィラキシー反応に対する補助治療を適応症とした有望な点鼻治療薬であると考えられる。

2.6.4.10 図表

本文中に記載。

2.6.4.11 参考文献

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

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

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

EPA; Environmental Protection Agency (EPA; EPA-2005). Alkyl (C10-C16) Polyglycosides; Exemptions from the Requirement of a Tolerance. Federal Register, September 14, 2005; 70(177): 54281-54286.

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

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.

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）

2.6.5　薬物動態試験概要表

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 5
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 10
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 12
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 12
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 12
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 12
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo 12
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro 12
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 12
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 13
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 14
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 14
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 14
2.6.5.16　薬物動態試験：その他の薬物動態 15

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

			Test Article: ARS-1			
Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Absorption						
Pharmacokinetic Assessment	Rat	Intranasal	[redacted]	No	WIL-285501	4.2.2.2 (Reference material)
Pharmacokinetic Assessment	Rat	Intranasal	[redacted]	No	WIL-285503	4.2.2.2 (Reference material)
Pharmacokinetic Study of ^{14}C-Epinephrine	Rat	Intranasal	[redacted]	No	2555-003	4.2.2.2 (Reference material)
Pharmacokinetic Assessment	Dog	Intranasal	[redacted]	No	WIL-285502	4.2.2.2 (Reference material)
Pilot Pharmacokinetic Assessment with and without Anaphylaxis	Dog	Intranasal	[redacted] Canada	No	2021-4052	4.2.1.1 (Reference material)
Pharmacokinetic Assessment with and without Anaphylaxis	Dog	Intranasal	[redacted] Canada	Yes	1021-4072	4.2.1.1 (Reference material)
Distribution - Data in support of this marketing application is derived from prior clinical use.						
Metabolism						
Cytochrome P450 Reaction Phenotyping	CYP 1A2, 2C9, 3A4	In vitro	[redacted]	No	CYP0986-R23	4.2.2.4 (Reference material)
Excretion - Data in support of this marketing application is derived from literature and prior clinical use.						
Pharmacokinetic Drug Interactions - Data in support of this marketing application is derived from prior clinical use.						
Other - No studies were conducted.						

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

ICH M4S「非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン」の第二部（モジュール 2）非臨床概要文及び概要表の記載に基づき、分析法報告書及びバリデーション報告書の概要をモジュール 2、2.6.5 項に記載する必要はないと判断した。分析法報告書及びバリデーション報告書の概要はモジュール 2、2.6.4 項に記載する。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　ラットにおける各種 ARS-1 製剤の薬物動態評価

Study No.: WIL-285501	Location: 4.2.2.2 (Reference material)		Test Article: Adrenaline	
Species:	Rat	Rat	Rat	Rat
Gender (M/F)/Number of animals:	M4	M12	M12	M12
Feeding condition:	Standard	Standard	Standard	Standard
Vehicle/Formulation:	[redacted] mM acetate buffer (pH [redacted]), EDTA-2Na, BZK	[redacted] mM acetate buffer (pH [redacted]), EDTA-2Na, BZK	DDM [redacted]%, [redacted] mM Acetate (pH [redacted]), EDTA-2Na, BZK	DDM [redacted]%, [redacted] mM Acetate (pH [redacted]), EDTA-2Na, BZK
Method of administration:	Intravenous	Intranasal	Intranasal	Intranasal
Dose (mg/mL):	1	1	1	1
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Adrenaline	Adrenaline	Adrenaline	Adrenaline
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK parameters:				
AUC_{last} (min•ng/mL)	120	118	63.2	222
AUC_{last} dose (min•ng/mL)	NC	4710	2530	8900
C_{max} (ng/mL)	16.9	8.56	1.44	12.0
T_{max} (min)	2	15	10	5
Absolute bioavailability (%)	N/A	87.4	46.9	165

BZK: benzalkonium chloride, DDM: dodecylmaltoside, EDTA: disodium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry, N/A: not applicable, NC: not calculated

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラットにおける各種 ARS-1 製剤の薬物動態評価（続き）

Study No.: WIL-285503	Location: 4.2.2.2 (Reference material)		Test Article: Adrenaline	
Species:	Rat	Rat	Rat	Rat
Gender (M/F)/Number of animals:	M4	M12	M12	M12
Feeding condition:	Standard	Standard	Standard	Standard
Vehicle/Formulation:	NaCl, 0.5% chlorobutanol, sodium metabisulfite, NaOH/HCl	[redacted]mM Acetate (pH[redacted]), EDTA-2Na, BZK	DDM[redacted]%, [redacted] mM Acetate (pH[redacted]), EDTA-2Na, BZK	DDM[redacted]%, [redacted]
Method of administration:	Intramuscular	Intranasal	Intranasal	Intranasal
Dose (mg/mL):	1	1	1	1
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Adrenaline	Adrenaline	Adrenaline	Adrenaline
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK parameters:				
AUC_{last} (min•ng/mL)	543	398	436	47
AUC_{last} dose (min•ng/mL)	21700	15900	17400	1880
C_{max} (ng/mL)	1050	1590	656	102
T_{max} (min)	5	10	2	20
Relative bioavailability (%)	N/A	73.3	80.2	8.66

BZK: benzalkonium chloride, DDM: dodecylmaltoside, EDTA: disodium ethylenediaminetetraacetic acid, HCl: hydrogen chloride, LC/MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry, N/A: not applicable, NaCl: sodium chloride, NaOH: sodium hydroxide

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラットにおける各種 ARS-1 製剤の薬物動態評価（続き）

Study No.: 2555-003	Location: 4.2.2.2 (Reference material)			Test Article: Adrenaline		
Species:	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
Gender (M/F)/Number of animals:	M8	M8	M8	M8	M8	M8
Feeding condition:	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum
Group:	1	2	3	4	5	6
Vehicle/Formulation:	ARS-1	ARS-1-WOE	ARS-1-WOD	ARS-1-WOB	ARS-1-WST	ARS-1-WDA
Method of administration:	Intranasal	Intranasal	Intranasal	Intranasal	Intranasal	Intranasal
Dose (mg):	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44
Sample:	Blood	Blood	Blood	Blood	Blood	Blood
Analyte:	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline
Assay:	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC
PK parameters:						
C_{max} (ng equiv/g)	70.2	80.0	54.3	90.7	90.9	49.8
C_{max}/Dose (ng equiv/g/mg)	160	182	123	206	207	113
T_{max} (min)	90	90	180	60	15	90
T_{last} (min)	240	240	240	240	240	240
$AUC_{0\text{-}240\ min}$ (min•ng equiv/g)	13300	14400	9720	15300	11100	9710
$AUC_{0\text{-}240\ min}$/Dose (min•ng equiv/g/mg)	30300	32700	22100	34700	25300	22100

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラットにおける各種 ARS-1 製剤の薬物動態評価（続き）

Study No.: 2555-003	Location: 4.2.2.2 (Reference material)			Test Article: Adrenaline	
Species:	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
Gender (M/F)/Number of animals:	M8	M8	M8	M8	M8
Feeding condition:	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum	ad libitum
Group:	7	8	9	10	11
Vehicle/Formulation:	ARS-1-WBA	ARS-1-WMT	ARS-1R	ARS-1R-D-B	ARS-1R-D
Method of administration:	Intranasal	Intranasal	Intranasal	Intranasal	Intranasal
Dose (mg):	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44
Sample:	Blood	Blood	Blood	Blood	Blood
Analyte:	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline	^{14}C-Adrenaline
Assay:	LSC	LSC	LSC	LSC	LSC
PK parameters:					
C_{max} (ng equiv/g)	n.d.	46.3	82.5	62.0	64.5
C_{max}/Dose (ng equiv/g/mg)	n.d.	105	188	141	147
T_{max} (min)	n.d.	30	30	120	90
T_{last} (min)	n.d.	240	240	240	240
$AUC_{0\text{-}240\ min}$ (min•ng equiv/g)	n.d.	7210	15800	11400	12500
$AUC_{0\text{-}240\ min}$/Dose (min•ng equiv/g/mg)	n.d.	16400	35900	26000	28400

LSC: liquid scintillation counting, n.d.: not determined

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.2　イヌにおける各種 ARS-1 製剤の薬物動態評価

Study No.: WIL-285502	Location: 4.2.2.2 (Reference material)		Test Article: Adrenaline	
Species:	Dog	Dog	Dog	Dog
Gender (M/F)/Number of animals:	M3	M3	M3	M3
Feeding condition:	Standard	Standard	Standard	Standard
Vehicle/Formulation:	Water for injection, [redacted] mM acetate buffer (pH[redacted]), EDTA-2Na, BZK	Water for injection, [redacted] mM acetate buffer (pH[redacted]), EDTA-2Na, BZK	DDM [redacted]%, water for injection, [redacted] mM Acetate (pH[redacted]), EDTA-2Na, BZK	DDM [redacted]%, water for injection, [redacted] mM Acetate (pH[redacted]), EDTA-2Na, BZK
Method of administration:	Intravenous	Intranasal	Intranasal	Intranasal
Dose (mg/mL):	1	1	1	1
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Adrenaline	Adrenaline	Adrenaline	Adrenaline
Assay:	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
PK parameters:				
AUC_{last} (min•ng/mL)	36.8	16.8	23.6	23
AUC_{last} dose (min•ng/mL)	368	56.1	78.5	76.7
C_{max} (ng/mL)	8.99	0.413	0.376	0.554
T_{max} (min)	2	5	7.3	60.7
Absolute bioavailability (%)	N/A	18.5	23.3	26.0

BZK: benzalkonium chloride, DDM: dodecylmaltoside, EDTA: disodium ethylenediaminetetraacetic acid, LC/MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry, N/A: not applicable

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1 イヌにおけるアナフィラキシー状態の有無による予備的薬物動態評価

Study No.: 2021-4052	Location: 4.2.1.1 (Reference material)				Test Article: ARS-1		
Species:	Dog						
Gender (M/F)/Number of animals:	M/14						
Feeding condition:	Standard						
Vehicle/Formulation:	DDM [redacted]%, BZK, NaCl, Disodium Ethylenediaminetetraacetic acid, Sodium Metabisulfite, WFI						
Dosing frequency:	Once on Day 1 and again following at least a 3-day washout period. Total of 7 treatment sessions with minimum 3-day washout periods in between each session.						
Sample:	Plasma						
Assay:	LC/MS/MS						
Analyte:	Adrenaline + Saline	Adrenaline + Saline	Adrenaline+ Saline	Adrenaline + Saline	Adrenaline+ Saline	Adrenaline+ Challenge Agent	Challenge Agent + Placebo
Method of administration:	Intranasal	Intranasal	Intranasal	Intramuscular	Intramuscular	Intranasal	Intranasal
Dose (mg):	0.5	1.0	1.5	0.15	0.3	1.0	0
Anaphylaxis induction:[1]	No	No	No	No	No	Yes	Yes
PK parameters:							
AUC_{last} (h•pg/mL)	244	300	384	267	405	1380	756
C_{max} (pg/mL)	626	728	942	618	928	3710	1860
T_{max} (min)	20.0	7.5	10.0	30.0	30.0	7.5	10.0

BZK: benzalkonium chloride, DDM: dodecylmaltoside, LC/MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry, NaCl: sodium chloride, WFI: water for injection

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

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.2　イヌにおけるアナフィラキシー状態の有無による薬物動態評価

Study No.: 1021-4072	Location: 4.2.1.1 (Reference material)	Test Article: ARS-1
Species:	Dog	
Gender (M/F)/Number of animals:	M/10 and F/4	
Feeding condition:	Standard	
Vehicle/Formulation:	DDM[redacted]%, BZK, NaCl, Disodium Ethylenediaminetetraacetic acid, Sodium Metabisulfite, WFI	
Method of administration:	Intranasal	
Dosing frequency:	Once on Day 1 and again following at least a 3-day washout period. Total of 7 treatment sessions with minimum 3-day washout periods in between each session.	
Dose (mg):	1.0	
Assay:	LC/MS/MS	
Sample:	Plasma	
Analyte:	Adrenaline	
Anaphylaxis induction:[1]	Yes	No
PK Parameter (Baseline Adjusted):[2]		
AUC_{last} (min•ng/mL)	24600	24300
C_{max} (pg/mL)	1930	998
T_{max} (min)	5.00	7.50

BZK: benzalkonium chloride, DDM: dodecylmaltoside, LC/MS/MS: liquid chromatography tandem mass spectrometry, NaCl: sodium chloride, WFI: water for injection

[1] 0.25% Tween 80 was used at 3 mg/kg IV as challenge agent for anaphylaxis induction 5 minutes prior to dose administration.

[2] Under anaphylaxis conditions, animal 1101A was identified as having a significant deviation (i.e., outlier (high)) at the 2.5-minute time point, when the reported value was approximately ten-fold higher than the mean of other animals. Subsequent data points for this animal were consistent with the mean, suggesting there was a lab deviation affecting this one sample at 2.5-minute timepoint. The primary analyses presented in this summary were conducted excluding animal 1101A.

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

該当なし。

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

該当なし。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo

該当なし。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro

該当なし。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

Study No.: CYP0986-R23	Location: 4.2.2.4 (Reference material)	Test Article: Adrenaline

Type of Study: Cytochrome P450 Reaction Phenotyping

Method: Liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)

Experimental Conditions:

Test Article	Test Conc.	CYP Source	Protein Conc.	Inhibitor	Incubation	CYP Isozyme
Adrenaline	5 μM	Human recombinant supersomes	[redacted] pmol/mL	1A2 (α-naphthoflavone); 2C9 (Sulfaphenazole); 3A4 (Ketoconazole)	0, 10, 20, 40, 60 min 37°C	1A2, 2C9, 3A4

Results: Extremely rapid and extensive metabolism of adrenaline in all three isoforms tested, with no apparent effect by inhibitors.

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

該当なし。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他の薬物動態

本項では、[redacted]社[redacted]で製造された添加剤ドデシルマルトシド（DDM）の薬物動態データの概要を示す。

2.6.5.16.1　ドデシルマルトシドの薬物動態の概要

Overview		Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]		
Type of Study	Test System	Method of Admin.	Testing Facility	Study Number
Absorption:	Rat / Sprague Dawley	Intranasal	[redacted] (England)	[redacted]30542.001
Distribution:				
Metabolism:				
Excretion:				
Pharmacokinetic Drug Interactions: No studies conducted				
Other: No studies conducted				

2.6.5.16.2　ドデシルマルトシドの薬物動態：吸収：単回投与

Study No.: [redacted]30542.001	Location: 4.2.2.2 (Reference material)	Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]
Species:	Sprague Dawley Rat	
Gender (M/F)/No. of animals:	[redacted] males	
Feeding condition:	Rat maintenance diet No. 1 ad libitum	
Vehicle/Formulation:	[redacted]mM sodium acetate buffer (pH[redacted]) containing [redacted]% EDTA	
Method of Admin.:	Intranasal	
Dose (μg/kg):	[redacted]	
Sample:	Whole blood, Plasma	
Analyte:	^{14}C-DDM; specific activity [redacted] mCi/mmol	
Assay:	[redacted] phosphor imager system ([redacted]UK) to quantify radioactivity in whole body sections. [redacted] software ([redacted]) to calibrate individual scans and to quantify levels of radioactivity	

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.2 ドデシルマルトシドの薬物動態：吸収：単回投与（続き）

Study No.: [redacted]30542.001	Location: 4.2.2.2 (Reference material)			Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]			
	Concentration (ng equiv/g) Mean ± SD						
Time point (h):	0.083	0.25	0.5	1	2	8	24
Whole blood	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
Plasma	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
PK parameters:	C_{max} (ng equiv/g)	Tmax (h)	AUC_{0-24} (h•ng equiv/g)	AUC (h•ng equiv/g)	λz 1/h	$t_{1/2}$	-
Whole blood	[redacted]						
Plasma							
Kidney							
Liver							
Additional Information: EDTA: disodium ethylenediaminetetraacetic acid, [redacted] SD: standard deviation Source: Study [redacted]30542.001, Table 4~6							

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.3 ドデシルマルトシドの薬物動態：組織分布

Study No.: [redacted]30542.001	Location: 4.2.2.2 (Reference material)	Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]
Species: Sprague Dawley Rat		
Gender (M/F)/Number of animals: [redacted] males		
Feeding condition: Rat maintenance diet No. 1 ad libitum		
Vehicle/Formulation: [redacted] mM sodium acetate buffer (pH [redacted]) containing [redacted]% EDTA		
Method of Administration: Intranasal		
Dose (μg/kg): [redacted]		
Radionuclide: ^{14}C		
Specific Activity: [redacted] mCi/mmol		
Sampling time: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 8, and 24 hours		

	Concentration (ng equiv/g)						
Tissues/organs	0.083	0.25	0.5	1	2	8	24
LOQ	[redacted]						
Adrenal cortex							
Adrenal medulla							
Bone							
Bone marrow							
Brain							
Brown fat							
Caecum contents							
Caecum wall							

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.3 ドデシルマルトシドの薬物動態：組織分布（続き）

Study No.: [redacted]30542.001	Location: 4.2.2.2 (Reference material)			Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]			
	Concentration (ng equiv/g)						
Tissues/organs	0.083	0.25	0.5	1	2	8	24
LOQ	[redacted]						
Cardiac blood							
Cardiac muscle							
Epididymis							
Eye humour							
Eye lens							
Fur							
Harderian gland							
Kidney cortex							
Kidney medulla							
Large intestine contents							
Large intestine wall							
Liver							
Lung							
Nasal mucosa							
Pancreas							
Pineal body							
Pituitary gland							
Preputial gland							
Prostate							
Seminal vesicles							
Skeletal muscle							

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.3 ドデシルマルトシドの薬物動態：組織分布（続き）

Study No.: [redacted]30542.001	Location: 4.2.2.2 (Reference material)			Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]			
	Concentration (ng equiv/g)						
Tissues/organs	0.083	0.25	0.5	1	2	8	24
LOQ	[redacted]						
Skin							
Small intestine contents							
Small intestine wall							
Spinal cord							
Spleen							
Stomach contents							
Stomach wall							
Submaxillary salivary gland							
Testes							
Thymus							
Thyroid gland							
Urine							
White fat							
Additional information: EDTA: disodium ethylenediaminetetraacetic acid, LOQ: limit of quantification, [redacted]							
Source: Study [redacted]30542.001, Table 8							

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.4 ドデシルマルトシドの薬物動態：代謝：In Vivo

Study No.: [redacted]30542.001	Location: 4.2.2.2 (Reference material)	Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]
Species: Sprague Dawley Rat		
Gender (M/F)/Number of animals: [redacted] males		
Feeding condition: Rat maintenance diet No. 1 ad libitum		
Vehicle/Formulation: [redacted] mM sodium acetate buffer (pH[redacted]) containing [redacted]% EDTA		
Method of Administration: Intranasal		
Dose (μg/kg): [redacted]		
Radionuclide: ^{14}C		
Specific Activity: [redacted] mCi/mmol		
Sampling time: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 8, and 24 hours		

			Time point (h)													
			0.083		0.25		0.5		1		2		8		24	
Sample	Retention time	Region number	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g
Plasma [redacted]	[redacted]	[redacted]														

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.4 ドデシルマルトシドの薬物動態：代謝：In Vivo（続き）

Study No.: [redacted]30542.001			Location: 4.2.2.2 (Reference material)						Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]							
			Time point (h)													
			0.083		0.25		0.5		1		2		8		24	
Sample	Retention time	Region number	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g
Plasma [redacted]	[redacted]															

			Time point (h)											
			0.25		0.5		1		2		8		24	
Sample	Retention time	Region number	%*	% of dose	%*	% of dose	%*	% of dose	%*	% of dose	%*	% of dose	%*	% of dose
Urine [redacted]	[redacted]													

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.4　　ドデシルマルトシドの薬物動態：代謝：In Vivo（続き）

Study No.: [redacted]30542.001			Location: 4.2.2.2 (Reference material)				Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]									
			Time point (h)													
			8		24											
Sample	Retention time	Region number	%*	% of dose	%*	% of dose										
Feces [redacted]	[redacted]	[redacted]														
			Time point (h)													
			8		24											
Sample	Retention time	Region number	%*	% of dose	%*	% of dose										
Feces [redacted]	[redacted]	[redacted]														

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.4 ドデシルマルトシドの薬物動態：代謝：In Vivo（続き）

Study No.: [redacted]30542.001			Location: 4.2.2.2 (Reference material)						Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]							
			Time point (h)													
			0.083		0.25		0.5		1		2		8		24	
Sample	Retention time	Region number	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g
Liver [redacted]	[redacted]															
			Time point (h)													
			0.083		0.25		0.5		1		2		8		24	
Sample	Retention time	Region number	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g
Liver [redacted]	[redacted]															

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.4　　ドデシルマルトシドの薬物動態：代謝：In Vivo（続き）

Study No.: [redacted]30542.001 | Location: 4.2.2.2 (Reference material) | Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]

			Time point (h)													
			0.083		0.25		0.5		1		2		8		24	
Sample	Retention time	Region number	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g
Kidney [redacted]	[redacted]	[redacted]														

			Time point (h)													
			0.083		0.25		0.5		1		2		8		24	
Sample	Retention time	Region number	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g	%*	ng equiv/g
Kidney [redacted]	[redacted]	[redacted]														

Additional information: *: % of regions, EDTA: disodium ethylenediaminetetraacetic acid, [redacted]
Source: Study [redacted]30542.001, Table 13 through Table 21

2.6.5.16 薬物動態試験：その他の薬物動態

2.6.5.16.5 ドデシルマルトシドの薬物動態：排泄

Study No.: [redacted]30542.001	Location: 4.2.2.2 (Reference material)		Test Article: Intravail A3 (1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside) [DDM]
Species:	Sprague Dawley Rat		
Gender (M/F)/Number of animals:	[redacted] males		
Feeding condition:	Rat maintenance diet No. 1 ad libitum		
Vehicle/Formulation:	[redacted] mM sodium acetate buffer (pH [redacted]) containing [redacted]% EDTA		
Method of Admin.:	Intranasal		
Dose (µg/kg):	[redacted]		
Sample:	Urine, Feces		
Analyte:	^{14}C-DDM; specific activity [redacted] mCi/mmol		
Assay:	[redacted] phosphor imager system ([redacted] UK) and [redacted] software ([redacted])		
	% of dose		
Excretion route:	Urine	Feces	Total
Time (h)	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
0 – 0.083*	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
0 – 0.25*	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
0 – 0.53*	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
0 – 1	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
0 – 2	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
0 – 8	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
0 – 24	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]	[redacted] ± [redacted]
Additional Information: *: samples pooled at collection, EDTA: disodium ethylenediaminetetraacetic acid, [redacted], SD: standard deviation Source: Study [redacted]30542.001, Table 3			