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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　背景 5
2.7.1.1.2　原薬 7
2.7.1.1.3　作用機序 8
2.7.1.1.4　様々な投与経路でのアドレナリン投与の臨床経験 8
2.7.1.1.5　[redacted]社の UDS を使用する背景 9
2.7.1.1.6　臨床開発プログラム 9
2.7.1.1.7　生物薬剤学開発プログラム 10
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1　EPI 01 試験：健康被験者に ARS-1 及びエピペンを投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討する 2 期、2 投与、無作為化クロスオーバー試験 13
2.7.1.2.2　EPI 02 試験－健康被験者に ARS-1 及びアドレナリン IM を投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討する用量漸増パイロット試験とそれに続く 2 期、2 投与、無作為化クロスオーバー試験 14
2.7.1.2.3　EPI 06 試験：健康被験者を対象に ARS-1 を鼻腔内投与したときのアドレナリンの PK を検討する 5 期、5 投与、無作為化、クロスオーバー試験 18
2.7.1.2.4　EPI 11 試験：健康被験者に ARS-1 を鼻腔内投与したときのアドレナリンの PK を検討する 5 期、5 投与、無作為化、クロスオーバー試験 20
2.7.1.2.5　EPI 11b 試験：健康被験者を対象に ARS-1 を鼻腔内投与したときのアドレナリンの PK を検討する 2 群での 5 期、5 投与、無作為化、クロスオーバー試験 21
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.1.4　付録 28

表目次

表 2.7.1-1　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシー反応の割合－IM 注射針／シリンジ又はアドレナリン自己注射器の使用が 80%以上の試験 6
表 2.7.1-2　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシー反応の割合－IM 注射針／シリンジ又はアドレナリン自己注射器の使用がいずれも 80%未満の試験 7
表 2.7.1-3　IM 注射針／シリンジ又はアドレナリン自己注射器の使用率が 80%以上であった試験に基づく製剤別の 2 回目投与の加重平均値 7
表 2.7.1-4　投与法別の未変化体の PK パラメータ（EPI 01） 14
表 2.7.1-5　ARS-1 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg の PK パラメータの比較（EPI 02 試験、パート 1） 16
表 2.7.1-6　0.025% DDM 含有 ARS-1 と IM 注射液と PK パラメータ（EPI 02 試験、パート 2） 17

表 2.7.1-7　0.25% DDM 含有 ARS-1 と IM 注射液の PK パラメータ（EPI 02 試験、パート 3）....18
表 2.7.1-8　用量別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量....19
表 2.7.1-9　DDM 濃度別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量....21
表 2.7.1-10　製剤別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量（Group 1）....25
表 2.7.1-11　製剤別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量（Group 2）....25

図目次

図 2.7.1-1　アドレナリンの化学構造....7
図 2.7.1-2　投与法別のベースラインを上回る平均アドレナリン濃度（pg/mL）－時間（分）（EPI 01 試験）....14
図 2.7.1-3　ARS-1 の PK プロファイル（EPI 02 試験、パート 1）....15
図 2.7.1-4　投与法別の平均アドレナリン濃度－時間プロファイル（EPI 02 試験、パート 2）....16
図 2.7.1-5　投与法別の平均アドレナリン濃度－時間プロファイル（EPI 02 試験、パート 3）....17
図 2.7.1-6　ARS-1 鼻腔内投与後の平均アドレナリン濃度-時間プロファイル（480 分）....19
図 2.7.1-7　DDM（0.20%、0.25%、0.30%、0.50%及び 0.30%と [redacted]）含有 ARS-1 1.0 mg を IN 投与したときの平均アドレナリン濃度-時間プロファイル－線形スケール....20
図 2.7.1-8　ARS-1 及び Symjepi 投与後の平均アドレナリン濃度-時間プロファイル（Group 1）....23
図 2.7.1-9　ARS-1 及びエピペン投与後の平均アドレナリン濃度-時間プロファイル（Group 2）....24

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ARS	ARS Pharmaceuticals, Inc.	－
ARS-1	adrenaline nasal spray	アドレナリン点鼻液
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-x}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to x minutes	投与後ゼロ時間から投与 x 分後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last} AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	投与後ゼロ時間から最終観測時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDM	dodecylmaltoside	ドデシルマルトシド
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GRAS	Generally Recognized As Safe	一般に安全とみなされている
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IM	intramuscular	筋肉内
IN	intranasal	鼻腔内
IV	intravenous	静脈内
LC-MS-MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
pAUC	partial area under the plasma concentration-time curve	部分血漿中濃度－時間曲線下面積
$pAUC_{0-x}$	partial area under the plasma concentration-time curve from time zero to x minutes	投与後ゼロ時間から投与 x 分後までの部分血漿中濃度－時間曲線下面積
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	pulse rate	脈拍数
QC	quality control	品質管理
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	subcutaneous	皮下
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDS	Unit Dose Sprayer	ユニットドーズ噴霧器
[redacted]	[redacted]	[redacted]社

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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）の生物薬剤学及び関連する分析法の概要を示す。

アドレナリンは100年以上使用されており、アナフィラキシー、喘息などの重度のアレルギー及びショックの治療において広範な臨床実績がある。アナフィラキシーに対するアドレナリン使用は、複数の動物モデルでの薬理学的及び生理学的実験、並びに臨床経験に基づく報告によって裏付けられており、アナフィラキシー治療の標準的な第一選択薬として使用されている（Lieberman-2015、Simons-2011）。アドレナリンは、静脈内（IV）、筋肉内（IM）及び皮下（SC）の複数の投与経路で、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使用されている。アドレナリンは1 mgまでの注射用量（すなわち、0.5 mgのIM投与を2回まで）でおおむね良好な安全性プロファイルを示し、ヒトにおいて長期的又は重篤な副作用は認められていない。

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た針を用いない代替製剤として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器と比べて、ARS-1は早く投与でき、持ち運びが容易で、使用しやすい。また、患者及び介助者は針を用いない投与方法に対して、注射と比較して投与への不安が少ないため、ARS-1はより迅速に投与されると予想される。ARS-1は、鼻腔内（IN）投与したときに薬剤のバイオアベイラビリティを向上させる機能性添加剤としてドデシルマルトシド（DDM、商標名 Intravail®A3）を含有する新規のアドレナリン水性製剤である。

ARS-1は、単回用量がタイプ[redacted]ガラスバイアルに充填され、灰色の[redacted]ゴム栓で施栓された後、[redacted]社製ユニットドーズ噴霧器（UDS）に取り付けられる。このデバイスは加圧されていない噴霧器であり、定量の有効成分を含有する溶液をスプレーする。投与される容量は1回あたり100 µLである。

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

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）。

国際的なガイドラインでは、アドレナリンを迅速に大腿前外側にIM投与することが、重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの第一選択治療とされている（Shaker-2020、Muraro-2022）。また、初回投与後10～15分以内に症状が十分に回復しない場合には、2回目投与の適応

になるとされている。レトロスペクティブなメタアナリシスによると、アナフィラキシー反応の約 10%がアドレナリンの 2 回目投与を必要とすることが示唆されている（Patel-2021）。

治療ガイドライン（Muraro-2022）では注射方法は区別されておらず、現在のガイドラインでは針とシリンジを用いた IM 注射は、自己注射器を用いた注射と臨床的に違いがないとみなされている。また、薬物動態（PK）プロファイルに顕著な差がみられる場合があるにも関わらず、これらの製剤間の臨床的類似性に関するコンセンサスに変化はない。製剤間の臨床的な有効性を定量的に比較することは困難であり、その理由の 1 つとして、致死的なアナフィラキシーによる病院／救急（ED）受診が 0.33%未満と、比較的まれな現象であることがあげられる（Shaker-2020）。しかし、患者の約 10%がアドレナリンの 2 回目投与を必要とすることを考慮すると、2 回目投与の頻度は有効性の合理的な代替指標であり、製剤間のより堅牢な比較が可能である。

Patel ら（Patel-2021）は、36557 件のアナフィラキシー（このうち 50.4%にアドレナリンが投与）を対象とした 88 試験のメタアナリシスを実施した。このメタアナリシスの個々の試験を評価し、アナフィラキシー治療で 2 回目投与を必要とする割合について、製剤に関連した差があるか検討した。使用した注射製剤の種類と 2 回目投与の割合の両方が明記されている試験を解析対象とした。注射針／シリンジによる IM 投与又は自己注射器による投与が 80%以上であった試験を表 2.7.1-1 に、いずれかの製剤の使用が 80%未満であった試験を表 2.7.1-2 に示す。いずれかの製剤の使用率が 80%以上であった試験における 2 回目投与割合の加重平均は、主要な製剤が自己注射器である場合に、2 回目投与の割合がわずかに高いことを示した（表 2.7.1-3）。

表 2.7.1-1　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシー反応の割合－IM 注射針／シリンジ又はアドレナリン自己注射器の使用が 80%以上の試験

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

Study	Number of Reactions Treated	Percent of Reactions Treated with IM Needle/Syringe	Percent of Reactions Requiring a Second Dose
Gold-2000	13	0%	15.4%
Webb-2006	14	0%	28.6%
Noimark-2012	41	0%	31.7%
Kondo-2018	3	0%	66.7%
Cardona-2017	21	0%	14%

表 2.7.1-2　アドレナリンの 2 回目投与を必要としたアナフィラキシー反応の割合－IM 注射針／シリンジ又はアドレナリン自己注射器の使用がいずれも 80%未満の試験

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

表 2.7.1-3　IM 注射針／シリンジ又はアドレナリン自己注射器の使用率が 80%以上であった試験に基づく製剤別の 2 回目投与の加重平均値

Product	Absolute Number of Events	Percent of Patients Requiring a Second Dose
Autoinjector	96	9.4%
IM Needle/Syringe	216	6.8%

2.7.1.1.2　原薬

アドレナリン（図 2.7.1-1）は交感神経刺激性カテコールアミンであり、α及びβアドレナリン受容体刺激性を有する。アドレナリンは白色～灰白色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けにくい。分子式は $C_9H_{13}NO_3$、分子量は 183.20 g/mol、化学名は 4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol [化合物抄録サービス番号 51-43-4]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。

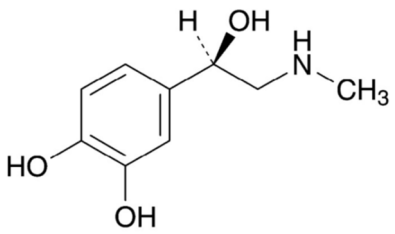


図 2.7.1-1　アドレナリンの化学構造

アドレナリンは、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長年使用されてきた。米国で 1987 年 12 月 22 日、アドレナリン自己注射器がアナフィラキシーを含む I 型過敏症反応の治療薬として初めて承認されて以降、アドレナリン注射液に許容できない安全性上のプロファイルは認められておらず、アナフィラキシーの管理に有効である。しかし、緊急時には患者又は介護者により IM 又は SC 投与する必要があるため、特に小児患者にとっては使いにくく、利便性が低いと考えられる。痛み、コスト及び公共の場で使用することへの躊躇から来る自己注射器使用への不安は治療の遅れにつながることが想定され、重症化や死亡率の上昇をもたらす。自己注射器使用に対する躊躇は、治療転帰不良につながる緊急時のアドレナリン不使用の理由としてよく挙げられる（Simons-2010、Campbell-2014）。さらに、アドレナリン自己注射器は血管内への誤投与のリスクを伴い、特に高リスク患者において重篤な心血管事象を引き起こす可能性がある。

2.7.1.1.3　作用機序

アドレナリンの作用機序は、アドレナリン α 及び β 受容体の刺激によるものであることがよく知られている（Hoffmann-2002）。α アドレナリン受容体は、皮膚、粘膜、腎臓の前毛細血管細動脈領域での血管収縮や静脈血管床での平滑筋収縮を担い、末梢血管抵抗の増加及び血圧の上昇を引き起こす。β アドレナリン受容体は、刺激により脈拍数（PR）及び心筋収縮性が増加するとともに冠動脈が拡張する。その結果、心拍出量が増加し、それに伴って酸素消費量が増加する。心拍出量が増加すると収縮期血圧（SBP）が上昇する。アドレナリンの作用で PR 及び SBP が上昇することが想定されることから、PR 及び SBP の上昇は抗アナフィラキシー薬としての有効性の信頼できる予測因子になると考えられる。

2.7.1.1.4　様々な投与経路でのアドレナリン投与の臨床経験

アドレナリンを経肺投与したときの成績が報告されている（Heilborn-1986）。この試験では、ヒト被験者を対象に高用量のアドレナリンを経肺投与（すなわち、定量噴霧式エアゾール剤からの数分間に及ぶ 1.5～4.5 mg 及び 10～30 回の吸入）したときの効果を SC 投与と比較した。その結果、アドレナリン 2～3 mg の吸入は血漿中アドレナリン濃度を徐々に上昇させ、夜間喘息における気管支収縮の影響を抑制する上で有益な可能性があることが示された。米国では Broncho Mist™が、この適応に対してアドレナリン吸入薬として承認された。しかし、同様の試験（Simons-2000）でこれをアナフィラキシー患者に使用できるか検討した結果、特に小児について必要な吸入回数、有効濃度に達するまでの所要時間、不快な味のため、アナフィラキシーの治療には経肺吸入は許容できないと結論された。

最近の試験では、5 mg までの高用量のアドレナリン点鼻液が健康被験者に投与され、アドレナリン IM 投与と比較された（Srisawat-2016）。本試験におけるアドレナリン点鼻液の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 70 ± 17 分であった。高用量のアドレナリン投与でも t_{max} が 70 ± 17 分の場合はアナフィラキシーショックの治療に有用ではない。一方、アドレナリン IM 投与時の t_{max} は 69 ± 19 分であり、注射液の PK プロファイルも許容できない。試験期間中に一過性の振戦が 1 例に、動悸が 2 例に認められた。大部分の被験者で t_{max} 時点における PR、拡張期血圧（DBP）

及びSBPの上昇が認められたが、これらの症状と血漿中アドレナリン濃度との間に相関は認められなかった。アドレナリン投与後、被験者に重篤な副作用は認められなかった。

2.7.1.1.5　[redacted]社のUDSを使用する背景

ARS-1は、FDA承認の鼻腔用噴霧器である[redacted]社のUDSを用いてIN投与する。[redacted]社製UDSはNarcan® Nasal Spray（及びその後発品）、Valtoco® Nasal Spray、Nayzilam® Nasal Spray、Imitrex® Nasal Spray、Tosymra® Nasal Spray及びOPVEE® Nasal Spray等、様々な既承認製品で自己投与及び介助者による投与の両方に対してFDAに承認されている。UDSは日本においても、既承認医薬品のイミグラン点鼻液で用いられている。[redacted]社製UDSを使用した医薬品の用途として、オピオイドの過量投与、急性反復発作の緊急治療等、複数の緊急用途の適応で承認されている。実生活における使用では、自己投与、介助者又は医療従事者による投与のいずれの場合でも、[redacted]社のUDSは非常に良好な使用成績を示しており、過去に注射又は直腸投与されていた複数の薬剤に対してより望ましい代替製剤になっている。

[redacted]社のUDSは、使用者に起因する大きな過誤はなく、米国で約20年間市販されている。ただし、このようなデバイスでは常に単発的な過誤が起こり得る。[redacted]社のUDSは全ての年齢での使用が承認されているが（例：Narcan® Nasal Spray）、承認のための臨床試験は6歳以上の小児で実施されているにすぎない（Valtoco® Nasal Spray及びImitrex® Nasal Spray）。本申請資料に提示するARS社が実施した臨床試験では、EPI 10試験で4歳以上の被験者を対象とした。

現在市販されている製剤では、承認プロセスの一環として様々な使用マニュアルを用いて[redacted]社のUDSの人的要因バリデーション試験が実施されている。ARS社も同様に、使用マニュアルの適切性の確認及び使用者の製剤を適切に投与できることをサポートするために、人的要因バリデーション試験及びデバイスを実際に使用する複数の臨床薬理試験を実施した。ARS-1の人的要因バリデーション試験の1つは、デバイスを実際に使用したEPI 13試験の結果から得られた使用手順に対するいくつかの改善及び市販後の使用説明書に使用するイラストの変更を理由とするブリッジング試験であった。

2.7.1.1.6　臨床開発プログラム

2.7.1.1.6.1　アドレナリン点鼻液

ARS社は、アナフィラキシー反応発現時にIM又はSC投与する現行の標準治療（アドレナリン注射液）よりも使用しやすい代替治療薬として、アドレナリン点鼻液（ARS-1）を開発した。

ARS-1は、独自の機能性添加剤であるDDMを含有する新規製剤である。DDMは、IN経路で投与する薬剤のバイオアベイラビリティを改善するGRAS（一般に安全と認められる）添加剤であり、低濃度（[redacted]%未満）で評価した。DDMのようなアルキルグリコシド界面活性剤の吸収促進特性は、タイトジャンクションの弛緩（傍細胞経路）と細胞膜の流動化及び透過（経細胞経路）による細胞内への薬物の移動の増加を介して発現すると考えられている（Arnold-2004）。ARS-1は、[redacted]% DDMの添加により最適なバイオアベイラビリティが得られることが示されている。

2.7.1.1.6.2　DDM

2.7.1.1.6.2.1　ARS-1 に含まれる DDM の PK

ARS-1 に含まれる DDM の PK は EPI 07 試験で評価した。結果は 2.7.2.2.3.2 項に示す。

2.7.1.1.7　生物薬剤学開発プログラム

2.7.1.1.7.1　「持ち越し効果」による ARS-1 の PK への影響

EPI 02 試験、EPI 06 試験及び EPI 11 試験は、同一鼻孔への投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けて ARS-1 を反復投与する完全又は部分クロスオーバー試験であった。アドレナリンのほとんどの試験では一般的に 24 時間のウォッシュアウト期間が設定されているが、様々な情報源から得られたデータの追加解析の結果から、ウォッシュアウト後の ARS-1 投与では、ARS-1 の初回投与と比較してアドレナリンの吸収が上昇する可能性が示唆され、特に投与間隔が 24 時間の場合に顕著であった。この「持ち越し効果」は、ARS-1 による鼻粘膜の変化が 24 時間では完全には解消せず、2 回目以降の投与で鼻腔内の吸収が増加したためと考えられた。したがって、ARS-1 を同一鼻孔に反復投与すると、アドレナリンの曝露量が不自然に増大すると考えられた。この持ち越し効果の結果として、EPI 02 試験、EPI 06 試験及び EPI 11 試験の PK の結果は、不自然に増加したアドレナリン曝露量を示しており、臨床現場で予想される曝露量を代表するものではない。

この問題には EPI 11b 試験及び統合解析によって対処した。EPI 11b 試験では同一鼻孔に ARS-1 を反復投与するときは 12 日間以上の間隔を空け、鼻粘膜がベースラインに戻るまでの時間を確保した上で 2 回目投与を行った。統合解析には ARS-1 の初回投与に限定した PK データを含めた。さらに EPI 02 試験のパート 3 では、ARS-1 単回投与及びアドレナリン注射液の大腿部への単回 IM 投与を実施した。この試験で ARS-1 を単回投与することにより、ARS-1 の正確な PK プロファイルが得られた。

2.7.1.1.7.2　生物薬剤学開発プログラムの概要

EPI 01 試験及び EPI 02 試験

EPI 01 試験及び EPI 02 試験は、ARS-1 製剤開発中に実施した初期のパイロット試験である。最初の生物薬剤学試験（EPI 01 試験）における ARS-1 製剤の濃度（アドレナリン 3 mg/mL）は、申請製剤である 10 mg/mL 及び 20 mg/mL よりも低かった。さらに、10 mM 酢酸ナトリウム緩衝液を用い、使用の 48 時間前に治験実施施設で調製した。この初期製剤の ARS-1 100 µL（アドレナリン 0.3 mg）を IN 投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティをエピペン® 自己注射器（アドレナリン 0.3 mg）と比較した。

ARS-1 製剤は、生物薬剤学試験（EPI 02 試験）の前に品質を改善するために最適化された。具体的には、鼻粘膜と接触したときのより迅速な中和を可能とするため、EPI 01 試験で使用されている 10 mM 酢酸ナトリウム緩衝液を除去した。製剤の投与前又は投与中に鼻粘膜の酸性化が生じた場合、鼻腔内吸収速度は顕著に遅くなる可能性がある。ARS-1 の至適用量を決定するために、本剤のアドレナリン濃度を全体的に増加させた 3 種類の製剤（5 mg/mL、10 mg/mL、20 mg/mL）を調製した。なお、ARS-1 の点鼻液の容量は 100 µL のままとした。

アドレナリン濃度が 10 mg/mL（アドレナリン 1 mg）の場合、0.3 mg IM 注射（注射針及びシリンジ）と一致する曝露量及び PK が得られることが示された。そのため EPI 02 試験のパート 2 及びパート 3 では、最初に 10 mg/mL 製剤を使用した。EPI 02 試験のパート 2 では 0.025% DDM 溶液を使用し、パート 3 では 0.25% DDM 溶液を使用した。健康被験者を対象に IN 投与とアドレナリン 0.3 mg IM 投与（注射針及びシリンジ）を比較した。このパイロット試験の一環として、本剤の最終的な pH も評価した。

EPI 06 試験、EPI 11 試験及び EPI 11b 試験

EPI 06 試験はパイロット試験であり、健康被験者を対象に異なる 5 濃度の ARS-1 IN 投与（アドレナリン 0.5～1.3 mg）を評価した。本試験の目的は ARS-1 の用量反応性を評価し、小児患者での適切な用量を推定することであった。EPI 11 試験は、DDM 濃度の異なる 5 種類の ARS-1 製剤のバイオアベイラビリティを比較するパイロット試験であった。

ARS-1 を用いた初期の用量漸増 PK 試験で、アドレナリン 1 mg IN 投与は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与と PK が類似した。その後の試験では、ウォッシュアウト後の ARS-1 投与では、ARS-1 の初回投与と比較してアドレナリンの吸収が上昇する「持ち越し効果」の可能性が示され、特に投与間隔が 24 時間の場合に顕著であった。この持ち越し効果は、鼻粘膜の微細な変化が 24 時間では完全には解消せず、2 回目以降の投与では鼻腔内吸収が増加したためと考えられる。したがって、ARS-1 を同じ鼻孔に反復投与すると、アドレナリンの曝露量が不自然に増大すると考えられた。この持ち越し効果の結果として EPI 06 試験及び EPI 11 試験の PK の結果は、不自然に増加したアドレナリン曝露量の程度を示しており、臨床現場で予想される曝露量を代表するものではない。

この問題には EPI 11b 試験及び統合解析によって対処した。EPI 11b 試験では、同じ鼻孔に ARS-1 を反復投与するときは 12 日間以上の間隔を空け、鼻粘膜がベースラインに戻るまでの時間を確保した上で 2 回目投与を行った。統合解析では ARS-1 の初回投与に限定した PK データを対象に評価した。さらに、EPI 02 試験のパート 3 では、ARS-1 単回投与及び大腿部への単回 IM 投与を実施した。本試験で ARS-1 を単回投与することにより、ARS-1 の正確な PK プロファイルが示された。

2.7.1.1.7.3　生物薬剤学的分析法

2.7.1.1.7.3.1　[redacted] Procedure（ATM-2220）

[redacted] Procedure（ATM-2220）に従い、酸性化 K_2-エチレンジアミン四酢酸（EDTA）血漿検体を用いて健康被験者にアドレナリンを IN 又は IM 投与したときの血漿中アドレナリン濃度を分析した。分析法のバリデーションは [redacted] DCN 1004490 に基づいて実施及び報告された。血漿 0.250 mL を用いて 20.0～4000 pg/mL の範囲でバリデーションを行った分析法を使用し、$1/x^2$ 重み付き最小二乗法を用いて作成した検量線を用いて定量した。