2.7.1.1.7.3.2　Modified [redacted] Procedure（ATM-2220）

Modified [redacted] Procedure（ATM-2220）（バリデーション発効：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に従い、酸性化 K_2-EDTA 血漿検体を用いて血漿中アドレナリン濃度を分析した。本分析法は、ヒト酸性化血漿 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。アドレナリン及び内標準物質アドレナリン-D6 を含むヒト酸性化血漿は、固相抽出を行い、誘導体化した後、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムによる液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS-MS、Sciex API 4000）を用いて分析した。アドレナリンの m/z 352.2→208.1 のイオンのピーク面積を、内標準物質アドレナリン-D6 の m/z 358.2→214.1 のイオンのピーク面積を対照として測定した。抽出日に調製した検量線用標準試料から得られた値から、$1/x^2$ 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。

2.7.1.1.7.3.3　Modified [redacted] Procedure（ATM-2394）

Procedure ATM-2220 を改訂して ATM-2394 を作成した。ATM-2394 は LC-MS-MS（Sciex API 4000）の代わりに LC-MS-MS（Sciex API 5000）を用いる点を除いて ATM-2220 と同様の分析法であった。

分析法のバリデーションは [redacted] DCN 1004490（Amendments 4、6、7 及び 8）に基づいて実施及び報告された。酸性化 K_2-EDTA 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。

2.7.1.1.7.3.4　Modified [redacted] Procedure（ATM-2662）

ATM-2394 を改訂して ATM-2662 を作成した。ATM-2394 からの変更点は、抽出手順、抽出試薬、再構成溶媒、カラム、移動相、グラジエントパラメータ及びモニタリングするイオンであり、これらの変更を支持する追加試験も実施された。

分析法のバリデーションは [redacted] DCN 1004490（Amendments 10）に基づいて実施及び報告された。酸性化 K_2-EDTA 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。

2.7.1.1.7.3.5　[redacted] Procedure（E21 Version 00）

アドレナリン及び内標準物質アドレナリン-D6 は、緩衝化したヒト血漿から固相抽出法により抽出した。血漿サンプルを事前に冷却した 0.5%ギ酸含有アセトニトリル（v/v）溶液で処理して遠心分離した。上清を Agilent Captiva ND^{LIPIDS} カートリッジに移して 10 分間加圧により採取管に回収し、採取したサンプルに 100 mM リン酸二水素アンモニウム緩衝液 pH 10.0 を添加した。アセトニトリル、溶出液、100 mM リン酸二水素アンモニウム緩衝液 pH 10.0 の順でコンディショニングした Agilent BondElut PBA SPE カートリッジ（100 mg/3 mL）に調製したサンプルを添加した。次にカートリッジを洗浄液で洗浄し、溶出液で溶出した。続いて、溶出物を窒素ガス下で 35°C で乾燥させ、再構成溶液で再構成し、ボルテックスミキサーで混合した。その後、分析のために検体を移し、遠心分離してからオートサンプラーに入れた。

2.7.1.1.7.3.6 [redacted] Procedure（E23 Version 02）

EPI 10 試験（パート 2）及び EPI 14 試験では、[redacted] Procedure E23 Version 02 を用いた。この方法は上記[redacted] Procedure E21 Version 00 で説明した方法と同様の方法であるが、血漿サンプルを 0.5 M ピロ亜硫酸ナトリウム溶液（w/v）及び事前に冷却した 0.5%ギ酸含有アセトニトリル：メタノール（90：10）で処理し、各品質管理（QC）サンプルには、血漿にアドレナリンを添加して最終容量を調製した後、5%の 2.4 N 塩酸溶液（v/v）を添加した。これらの分析法の変更についてバリデーションを実施した（MV(C)-150-20 及び MV(C)-179-22 Validation Report）。

アドレナリン及び内標準物質アドレナリン-D6 は、固相抽出法によりヒト血漿から抽出した。0.5 M ピロ亜硫酸ナトリウム溶液（w/v）及び事前に冷却した 0.5%ギ酸含有アセトニトリル：メタノール（90：10）溶液（v/v）で処理した検体を遠心分離した。上清を Agilent Captiva ND^{LIPIDS} カートリッジに移し、加圧により採取管に回収した。その後採取したサンプルに 100 mM リン酸二水素アンモニウム緩衝液 pH 10.0（± 0.1）を添加した。アセトニトリル、溶出液、100 mM リン酸二水素アンモニウム緩衝液 pH 10.0（± 0.1）溶液の順でコンディショニングした Agilent BondElut PBA SPE カートリッジ（100 mg/3 mL）に調製したサンプルを添加した。次に、カートリッジを洗浄液で洗浄し、溶出液で溶出した。続いて、溶出物を窒素ガス下で 35°C で乾燥させ、再構成溶液で再構成し、ボルテックスミキサーで混合した。その後、分析のために検体を移し、遠心分離してからオートサンプラーに入れた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

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

EPI 01 試験は、第 I 相、非盲検、無作為化、単回投与、2 投与、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期間、ベースライン期間及び非盲検投与期間で構成された。本試験の主要目的は、絶食条件下の健康被験者を対象に ARS-1 及びエピペン®（アドレナリン注射液）投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較することであった。

男性の健康被験者 12 例を、Day 0 に ARS-1 又はエピペンによりアドレナリン 0.3 mg の単回投与を受ける群に無作為に割り付けた。Day 1 に同用量のアドレナリンを異なる経路（ARS-1 又はエピペン）で投与した。アドレナリンの血漿中濃度を測定するため、投与前（0 時間）及び投与 360 分後までの各時点で血液検体を採取した。各投与の間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。ARS-1 及びエピペン投与時の血漿中アドレナリン濃度－時間プロットを図 2.7.1-2 に示す。

ARS-1 投与及びエピペン投与の両方について、アドレナリンの最高血漿中濃度（C_{max}）、t_{max}、及び検体採取最終時点までの投与後ゼロ時間から最終観測時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）を算出した（表 2.7.1-4）。ARS-1 を用いてアドレナリンを IN 投与したときのアドレナリン曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、エピペン投与に比べて著しく低かった。

本試験で使用した ARS-1 製剤は、その後の PK 試験で使用した製剤と大きく異なる。用量が低く（0.3 mg）、本パイロット試験の製剤で使用した強力な緩衝液（10 mM 酢酸ナトリウム）は薬

物吸収を遅延させると考えられ、現行の緩衝剤非含有 ARS-1 製剤と比べて PK プロファイルが不良であった。

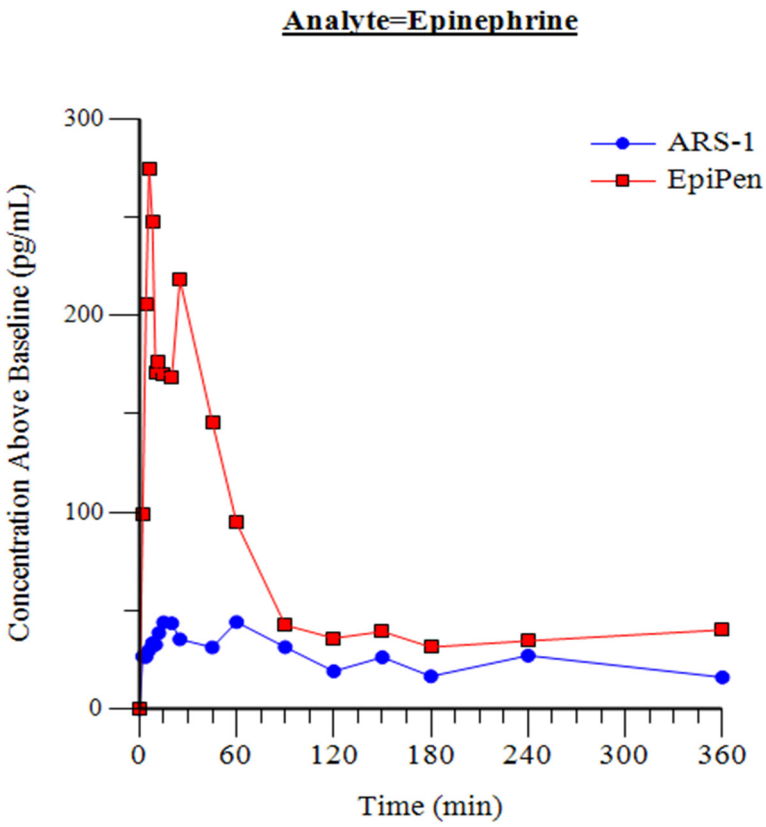


図 2.7.1-2　投与法別のベースラインを上回る平均アドレナリン濃度（pg/mL）ー時間（分）（EPI 01 試験）

Source: EPI 01 CSR, Figure 5

表 2.7.1-4　投与法別の未変化体の PK パラメータ（EPI 01）

Treatment	Mean (%CV)		Median
	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (min*pg/mL)	T_{max} (min)
ARS-1	83 (64)	8932 (71)	23
EpiPen	333 (59)	19878 (30)	20

Source: EPI 01 Pharmacokinetic Report, Table 1, Table 2, and Table 3

2.7.1.2.2　EPI 02 試験ー健康被験者に 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

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

評価であり、パート 2 及びパート 3 で使用する ARS-1 の至適用量を決定することであった。本試験のパート 2 及びパート 3 の主要目的は、健康被験者を対象に、絶食条件下で ARS-1 IN 投与とアドレナリン IM 投与のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較することであった。パート 2 では 0.025% DDM を含有する緩衝液非含有 ARS-1 製剤、パート 3 は 0.25% DDM を含有する緩衝液非含有 ARS-1 製剤を用いた。DDM を開発した [redacted] の試験では、吸収は約[redacted]% DDM で最大化され、DDM を追加しても吸収に対する追加的なベネフィットは得られなかった。安定性の低下及び剤形におけるばらつきの可能性を考慮し、ARS-1 では DDM の濃度の目標を[redacted]%とした。EPI 02 試験のパート 1 では同一鼻孔に ARS-1 を 24 時間のみの間隔で反復投与したため、5 mg/mL（0.5 mg）製剤の初回投与を除き、PK の結果は、臨床使用時に予測される ARS-1 の PK プロファイルを代表するものではないと考えられる。本試験のパート 2 及びパート 3 では、ARS-1 及びアドレナリン IM をそれぞれ単回投与したため、持ち越し効果を考慮する必要はなかった。

パート 1：用量漸増

EPI 02 試験のパート 1 において、3 例が 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg の用量で 0.25% DDM 含有 ARS-1 の IN 投与を受けた（図 2.7.1-3 及び表 2.7.1-5）。パート 1 の結果より、パート 2 の用量として 1 mg を選択した。

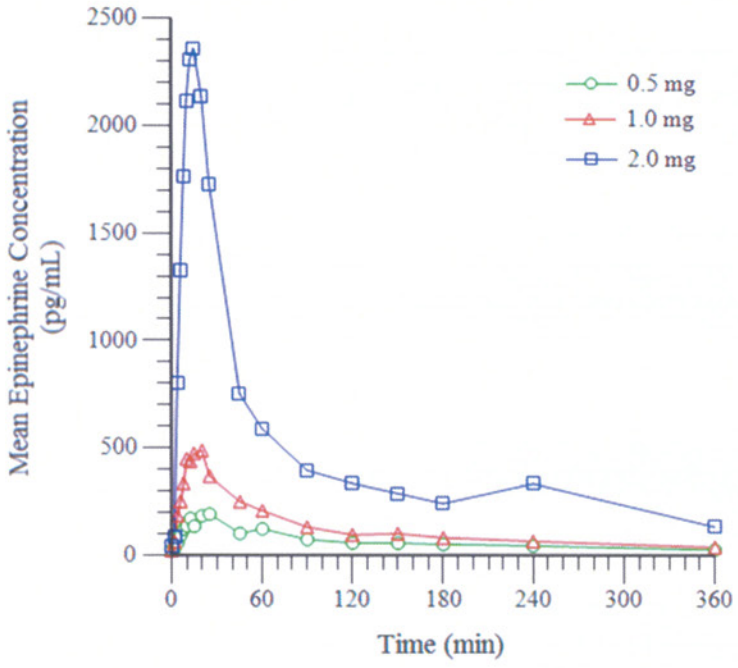


図 2.7.1-3　ARS-1 の PK プロファイル（EPI 02 試験、パート 1）

Source: EPI 02 CSR, Figure 2

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）

ARS-1 Dose	PK Parameter		
	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{0-t} (min·pg/mL) mean (%CV)	T_{max} (min) mean
0.5 mg	234 (9.55)	24000 (21.2)	28.3
1 mg	586 (63)	43900 (41.8)	12.7
2 mg	2470 (55.4)	166000 (48.7)	12.5

Source: EPI 02 Preliminary Analysis of Intranasal Adrenaline for three Subjects Administered a 0.5-mg, 1.0-mg and 2.0-mg Dose, Table 1

パート 2：2 投与クロスオーバー投与

EPI 02 試験のパート 2 では、0.025% DDM 含有 ARS-1 1 mg を IN 投与したときの PK をアドレナリン 0.3 mg を大腿外側前部に IM 投与したときと比較した。その結果、ARS-1 IN 投与時の吸収はアドレナリン 0.3 mg IM 投与時に比べ不良であった（図 2.7.1-4 及び表 2.7.1-6）。この結果は IN 投与で注射と同様の PK を得るためには DDM 濃度が重要であることを示した。

パート 2 を目標濃度 0.25%の DDM 製剤を用いて再度実施したところ（パート 3）、0.025%製剤を上回る吸収の改善（C_{max} の上昇及び t_{max} の改善）が示された。

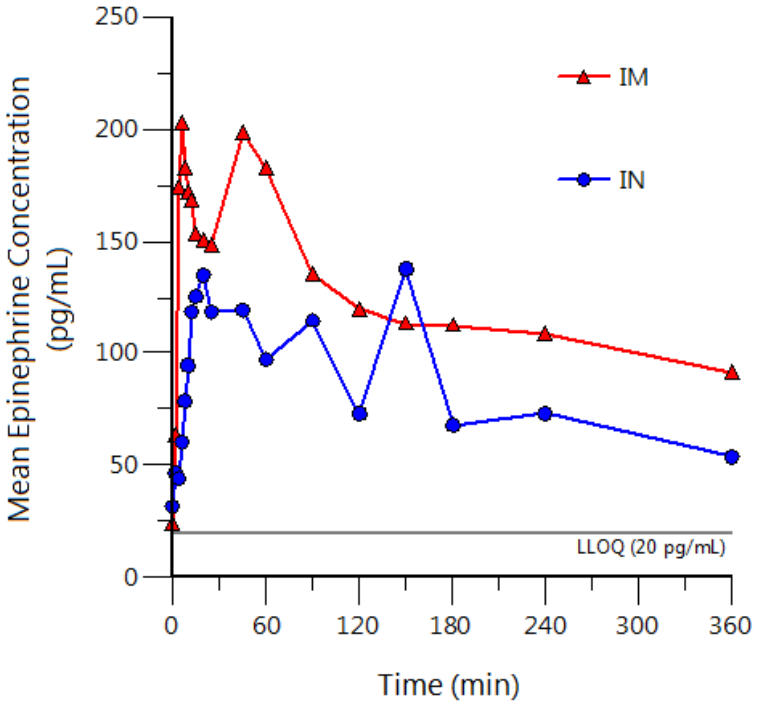


図 2.7.1-4　投与法別の平均アドレナリン濃度－時間プロファイル（EPI 02 試験、パート 2）

Source: EPI 02 CSR, Figure 4

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）

ARS-1 Dose	N	PK Parameter		
		C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{0-t} (min·pg/mL) mean (%CV)	t_{max} (min) median (min-max)
Intranasal ARS-1	12	261 (56)	29225 (41)	75 (13 – 240)
Adrenaline 0.3 mg IM	12	301 (61)	43991 (17)	45 (4 – 60)

Source: EPI 02 Preliminary Analysis Part 2: Intranasal Adrenaline for Subjects Administered Intramuscular and Intranasal Dose, Table 1

パート 3：2 投与クロスオーバー投与

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

IN 投与及び IM 投与でのアドレナリンの平均濃度－時間曲線を図 2.7.1-5 に、PK パラメータを表 2.7.1-7 に示す。

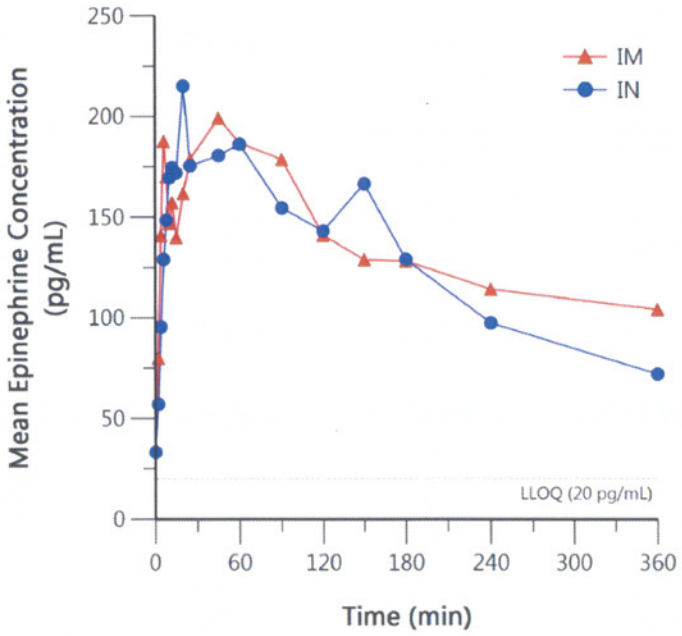


図 2.7.1-5　投与法別の平均アドレナリン濃度－時間プロファイル（EPI 02 試験、パート 3）

Source: EPI 02 CSR, Figure 5

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）

Treatment	N	PK Parameter		
		C_{max} (pg/mL) Geo. mean (%CV)	AUC_{0-t} (min·pg/mL) Geo. mean (%CV)	t_{max} (min) (median)
Intranasal ARS-1	12	305 (30)	44221 (28)	20
Adrenaline 0.3 mg IM	12	236 (64)	45294 (48)	35

Source: EPI 02 Analysis of Intranasal Epinephrine for Subjects Administered Intranasal Formulation (ARS-1) and Intramuscular Injection, Table 1, Table 2

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

EPI 06 試験は、健康被験者を対象に ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの PK を検討する第 I 相、無作為化、5 期、5 投与、クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、アドレナリン注射液 0.15 mg 及び 0.5 mg IM 投与に近い血中濃度が得られる ARS-1 の濃度を検討することであった。5 種類のアドレナリン用量（0.50 mg、0.65 mg、0.80 mg、1.0 mg 及び 1.3 mg）の ARS-1 製剤のバイオアベイラビリティを評価した。一晩絶食後、適格な成人男女被験者 12 例を各群 6 例ずつ無作為に割り付けた。治験薬投与後 480 分間にわたり PK 用血液検体を採取した。各投与の間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

EPI 06 試験では、同一鼻孔に ARS-1 を 24 時間間隔で反復投与したため、本試験の結果は、臨床使用時に予測される ARS-1 の PK プロファイルを反映していないと判断した。

血漿中濃度

全検体採取期間（480 分間）における用量別の平均血漿中アドレナリン濃度を図 2.7.1-6 に示す。

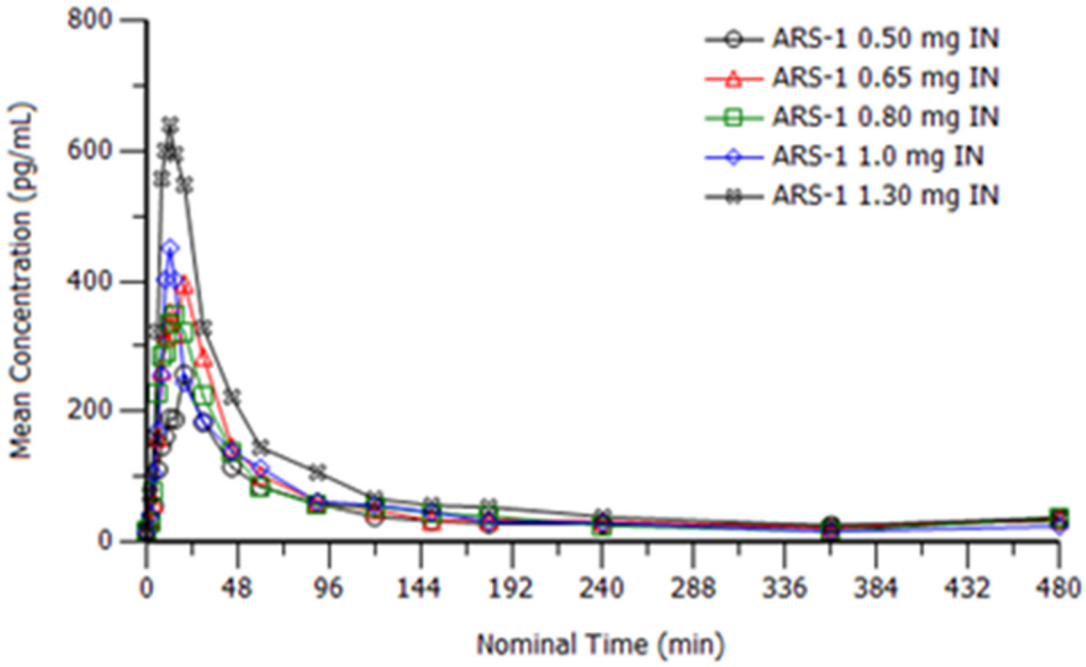


図 2.7.1-6　ARS-1 鼻腔内投与後の平均アドレナリン濃度-時間プロファイル（480 分）

Source: EPI 06 CSR, Figure 15

PK パラメータ

用量別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.1-8 に示す。

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

Treatment	N	T_{max} (min) median	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	$pAUC_{0-45}$ (min·pg/mL) mean (%CV)	$pAUC_{0-60}$ (min·pg/mL) mean (%CV)	AUC_{last} (min·pg/mL) mean (%CV)
ARS-1 0.50 mg IN	12	20.0	272 (65.5%)	7330 (62.4%)	8830 (59.0%)	22800 (53.9%)
ARS-1 0.65 mg IN	11	15.0	452 (61.2%)	11600 (58.1%)	13500 (56.5%)	29200 (41.5%)
ARS-1 0.80 mg IN	12	17.5	511 (85.7%)	11100 (78.7%)	13100 (76.6%)	28900 (55.3%)
ARS-1 1.0 mg IN	12	12.0	504 (103%)	10600 (79.6%)	12500 (74.0%)	25700 (59.9%)
ARS-1 1.30 mg IN	12	15.0	793 (107%)	16300 (79.5%)	19100 (76.2%)	39300 (70.3%)

Source: EPI 06 Pharmacokinetic Study Report, Table 3

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

EPI 11 試験は、健康被験者に ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの PK を検討する第 I 相、無作為化、クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、健康被験者を対象として空腹時に異なる濃度の DDM を含有する 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ことであった。

一晩絶食後、健康被験者 12 例を無作為に割り付けた。

- 0.20% DDM 含有 ARS-1 1.0 mg（pH [redacted]）を単回 IN 投与
- 0.25% DDM 含有 ARS-1 1.0 mg（pH [redacted]）を単回 IN 投与
- 0.30% DDM 含有 ARS-1 1.0 mg（pH [redacted]）を単回 IN 投与
- 0.50% DDM 含有 ARS-1 1.0 mg（pH [redacted]）を単回 IN 投与
- 0.30% DDM、[redacted]含有 ARS-1 1.0 mg（pH [redacted]）を単回 IN 投与

EPI 11 試験では、同じ鼻孔に ARS-1 を 24 時間のみの間隔で反復投与したため、PK の結果は、臨床使用時に予測される ARS-1 の PK プロファイルを代表するものではないと考えられる。

血漿中濃度

DDM 濃度別の平均血漿中アドレナリン濃度を図 2.7.1-7 に示す。

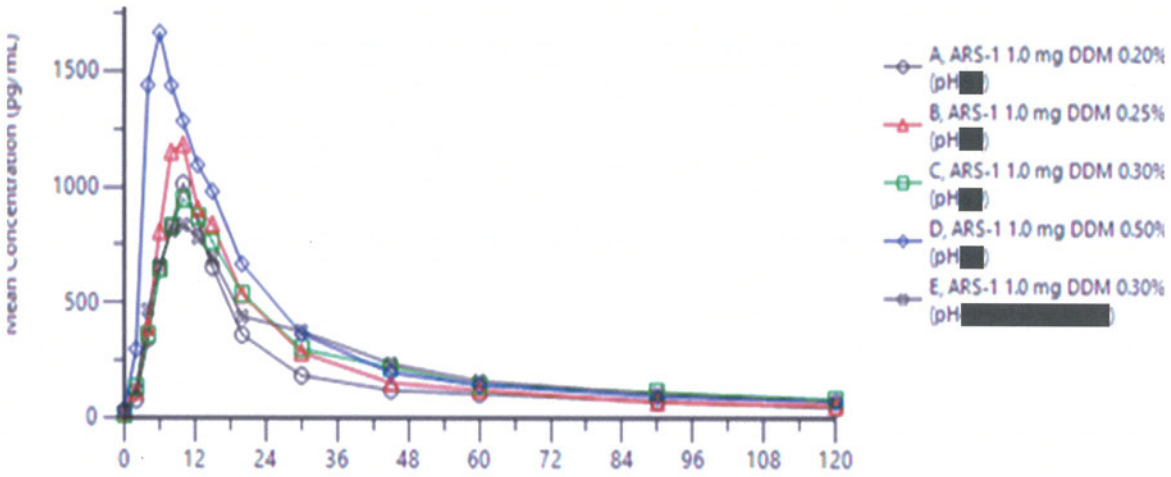


図 2.7.1-7　DDM（0.20%、0.25%、0.30%、0.50%及び 0.30%と[redacted]）含有 ARS-1 1.0 mg を IN 投与したときの平均アドレナリン濃度-時間プロファイル－線形スケール

Source: EPI 11 CSR, Figure 24

PKパラメータ

DDM濃度別のPKパラメータを表2.7.1-9に示す。

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

DDM Concentration	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{last} (min*pg/mL) mean (%CV)
0.20%	11	10.0 (6.00 – 45.0)	1170 (92.3)	24200 (67.9)
0.25%	11	10.0 (8.00 – 32.0)	1410 (105)	29200 (57.5)
0.30%	10	11.0 (3.00 – 20.0)	1170 (114)	31200 (83.9)
0.50%	12	9.00 (5.00 – 20.0)	2220 (116)	40600 (65.7)
0.30%+[redacted]	11	12.0 (5.00 – 45.0)	953 (79.9)	30200 (74.2)

Source: EPI 11 Pharmacokinetic Study Report, Table 3

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

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

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

健康被験者26例（各Group 13例）を以下のとおり無作為に割り付けた。

Group 1：

- Symjepi（アドレナリン注射液0.3 mg）を単回IM投与
- 0.25% DDM含有ARS-1 1.3 mg（pH[redacted]）を単回IN投与
- 0.25% DDM含有ARS-1 1.5 mg（pH[redacted]）を単回IN投与
- 0.30% DDM含有ARS-1 1.5 mg（pH[redacted]）を単回IN投与
- 0.30% DDM含有ARS-1 1.8 mg（pH[redacted]）を単回IN投与

Group 2：

- エピペン（アドレナリン注射液0.3 mg）を単回IM投与
- 0.25% DDM含有ARS-1 1.0 mg（ロット190932）を単回IN投与
- 0.25% DDM含有ARS-1 1.0 mg（ロット202130）を単回IN投与
- 0.30% DDM、[redacted]含有ARS-1 1.5 mg（pH[redacted]）を単回IN投与

- 0.30% DDM 含有 ARS-1 2.0 mg（pH[redacted]）を単回 IN 投与

全ての投与で、左右の鼻孔に交互に IN 投与を行い、同一鼻孔への投与は 12 日間以上の間隔を確保したため、初期の試験で認められた持ち越し効果は排除された。

PK 及び PD データの要約及びプロット、並びに統計解析について、以下の集団を定義した。

- 主要解析対象集団：予定されている投与の少なくとも 1 つを完了した被験者を対象とした。ただし、血管内投与の可能性がある被験者及び PK の統計学的外れ値と特定された被験者を除く。
- 副次解析対象集団：予定されている投与の少なくとも 1 つを完了した被験者を対象とした。他に除外した被験者はいなかった。

血漿中濃度

血漿中アドレナリン濃度-時間データを図 2.7.1-8（Group 1）及び図 2.7.1-9（Group 2）に示す。Group 1 におけるアドレナリン濃度-時間プロファイルに一貫した傾向は認められなかった。Group 2 では、エピペン投与後 10 分以内に C_{max} が認められ、その後は C_{max} が高い順に DDM 0.30%含有 ARS-1 2.0 mg、DDM 0.30%含有 ARS-1 1.5 mg、DDM 0.25%含有 ARS-1 1.0 mg（ロット 202130）、DDM 0.25%含有 ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）であった。ARS-1（Group 2）投与後の濃度はおおむね用量とともに増加したが、平均濃度-時間プロファイルは ARS-1 の 2 つのロット間で類似していた。

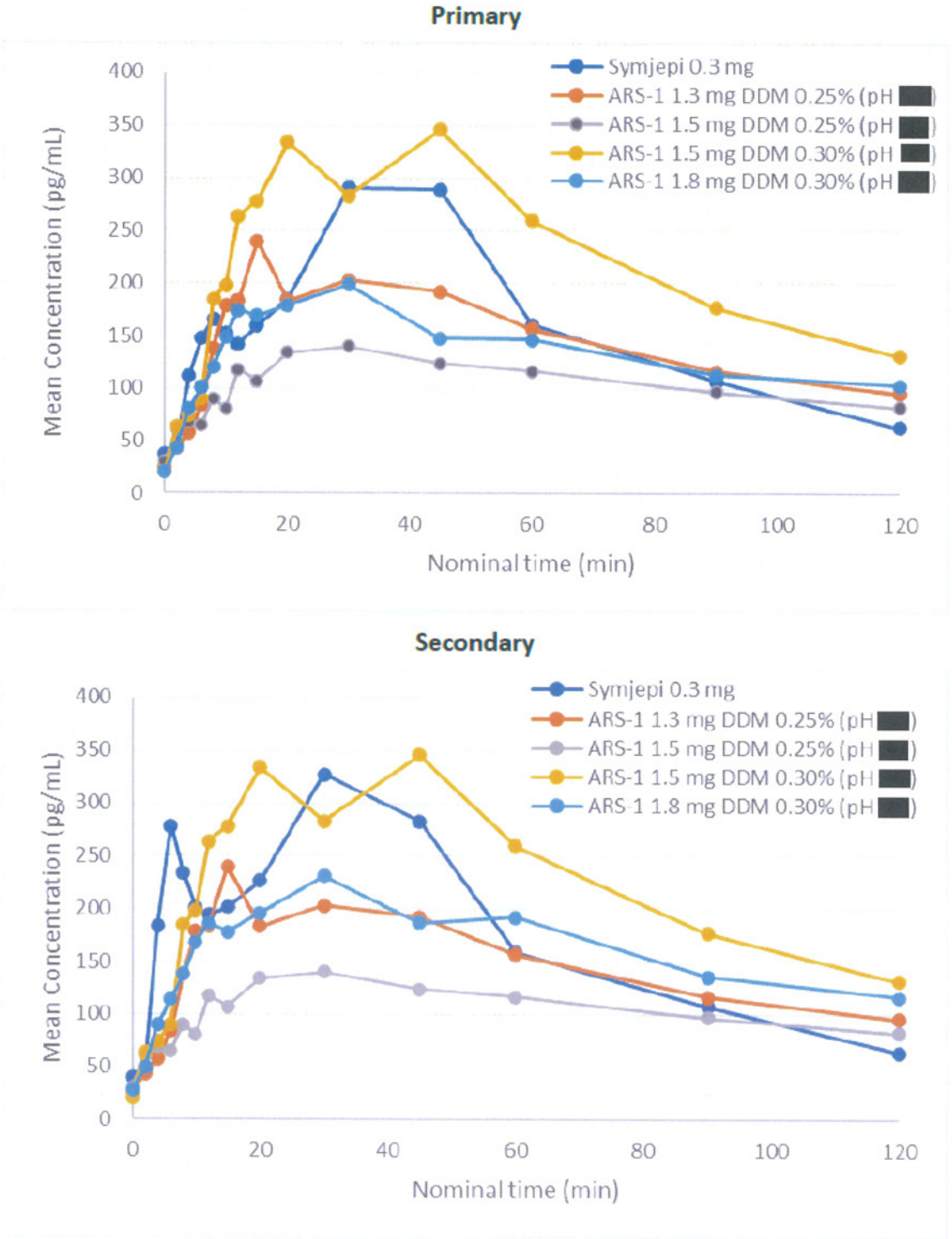
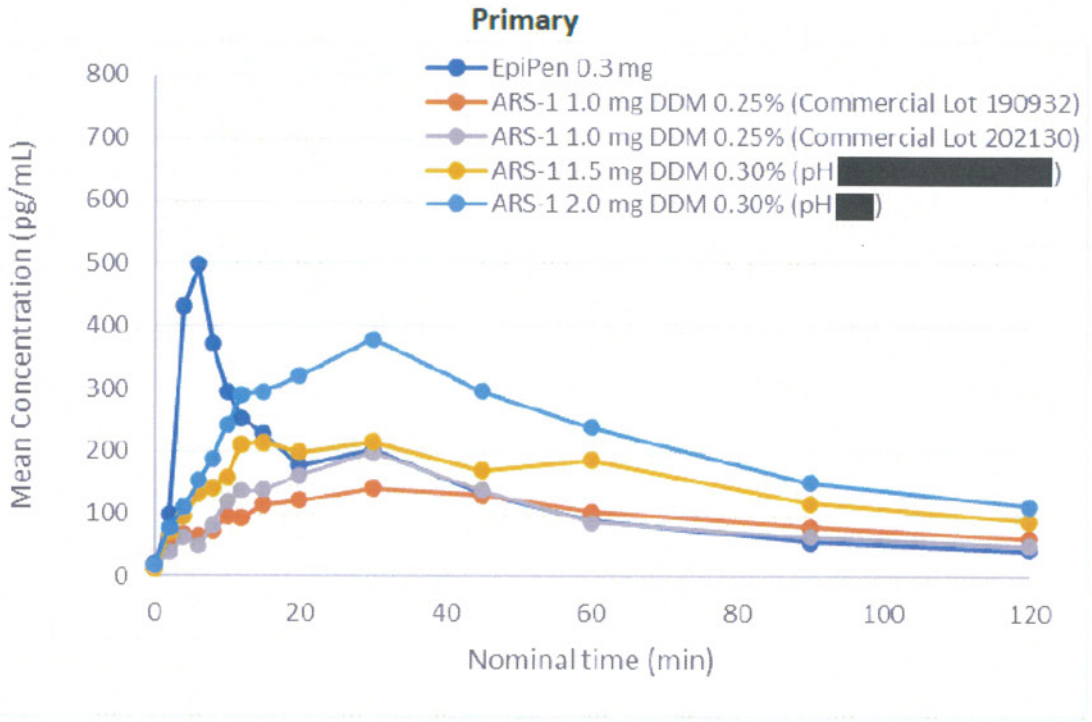


図 2.7.1-8　ARS-1 及び Symjepi 投与後の平均アドレナリン濃度-時間プロファイル（Group 1）



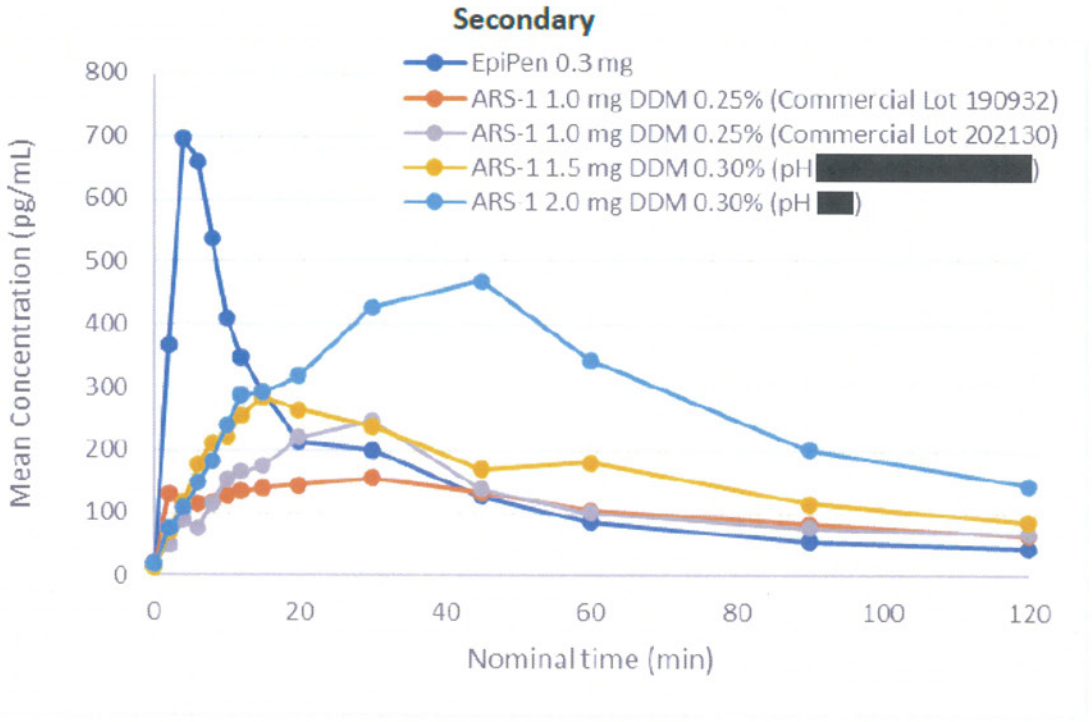


図 2.7.1-9　ARS-1 及びエピペン投与後の平均アドレナリン濃度-時間プロファイル（Group 2）

PK パラメータ

製剤別の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.1-10（Group 1）及び表 2.7.1-11（Group 2）に示す。Group 1 では、アドレナリンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM が最も高く、続いて Symjepi 0.3 mg であった。他の ARS-1 群では、用量に関係なく曝露量がわずか

に低かった。Group 2 では、エピペン 0.3 mg の C_{max} が最も高く、ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM の AUC_{last} が最も高かった。ARS-1 の C_{max} 及び AUC の平均値は用量によって異なった。全体として、ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM は、Symjepi 及びエピペンと比較して最適な曝露量をもたらすと考えられる。

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (CV%)	AUC_{last} (min*pg/mL) mean (CV%)
Primary Population				
Symjepi 0.3 mg	12	30.0 (6.00 – 45.0)	365 (54.6)	19500 (48.2)
ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM	13	30.0 (15.0 – 120)	320 (87.0)	17800 (83.3)
ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM	13	20.0 (2.00 – 90.0)	208 (65.2)	13000 (62.8)
ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM	13	20.0 (13.0 – 60.0)	507 (73.8)	27500 (81.2)
ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM	12	25.0 (6.00 – 60.0)	273 (66.2)	16500 (52.4)
Secondary Population				
Symjepi 0.3 mg	13	30.0 (6.00 – 45.0)	479 (94.3)	21100 (50.8)
ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM	13	30.0 (15.0 – 120)	320 (87.0)	17800 (83.3)
ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM	13	20.0 (2.00 – 90.0)	208 (65.2)	13000 (62.8)
ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM	13	20.0 (13.0 – 60.0)	507 (73.8)	27500 (81.2)
ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM	13	30.0 (6.00 – 60.0)	309 (69.9)	19700 (72.1)

Source: EPI 11b Pharmacokinetic Study Report, Table 3a and Table 3b

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (CV%)	AUC_{last} (min*pg/mL) mean (CV%)
Primary Population				
EpiPen 0.3 mg	9	6.00 (2.00 – 6.00)	574 (34.6)	15200 (36.2)
ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 190932	12	25.0 (2.00 – 120)	180 (69.5)	11700 (62.8)
ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 202130	11	12.0 (2.00 – 45.0)	235 (70.0)	12100 (68.5)
ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM [redacted]	12	15.0 (2.00 – 60.0)	319 (65.5)	18100 (78.2)
ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	12	20.0 (4.00 – 60.0)	464 (68.9)	26700 (74.8)
Secondary Population				
EpiPen 0.3 mg	13	4.00 (2.00 – 6.00)	820 (52.9)	17700 (34.7)
ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 190932	13	20.0 (2.00 – 120)	240 (102)	12800 (63.6)
ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 202130	12	16.0 (2.00 – 45.0)	287 (83.3)	14900 (85.2)
ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM [redacted]	13	15.0 (2.00 – 60.0)	381 (78.5)	19500 (74.0)
ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	13	20.0 (4.00 – 60.0)	611 (100)	33900 (95.3)

Source: EPI 11b Pharmacokinetic Study Report, Table 3a and Table 3b

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学に関連する試験の最初の目標は、現在の標準治療用量（アドレナリン 0.3 mg IM）と最も類似した曝露プロファイルを示す ARS-1 の用量を決定することであった。最初の PK 試験（EPI 01 試験）では、強力な緩衝能を有する酢酸緩衝液（pH [redacted]）を含有する ARS-1 IN 0.3 mg の単回投与とエピペンによる投与における PK を比較した。EPI 01 試験の結果から、用量 0.3 mg の ARS-1 による総曝露量はエピペンよりも低いことが示された（平均 C_{max} 値は ARS-1 で 83 pg/mL、エピペンで 333 pg/mL）。EPI 01 試験では製剤中のアドレナリン濃度が低すぎたことに加えて 10 mmol/L の酢酸ナトリウム緩衝液を使用したことで、アドレナリンの吸収が遅延したと考えられる。

EPI 02 試験は、0.25% DDM を含有し、酢酸ナトリウム緩衝液を含有しない ARS-1 製剤を含めて実施した。本試験のパート 1 は、健康被験者を対象に実施した用量漸増試験であった。各投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けて被験者に ARS-1 を 3 回（0.5 mg、1 mg 及び 2 mg）投与した。平均血漿中アドレナリン濃度－時間曲線に基づき、標準的な注射針及びシリンジを用いたアドレナリン 0.3 mg IM 注射との比較には ARS-1 1 mg IN を選択した。しかし、その後の試験で、同一鼻孔へ ARS-1 を投与する場合、24 時間のウォッシュアウト期間では持ち越し効果が生じることが示された。ARS-1 投与後の鼻粘膜の微細な変化（24 時間以内に完全には回復しない）により、2 回目以降の投与での曝露量が不自然に高くなった可能性が考えられた。したがって、EPI 02 試験のパート 1 における ARS-1 の 2 回目（1 mg）及び 3 回目（2 mg）投与の結果は、ARS-1 の正確な PK プロファイルを反映するものではなく、臨床的に単回投与で同様の曝露量が得られることはまれであると考えられた。

EPI 02 試験のパート 2 及びパート 3 は 2 期クロスオーバー試験であり、0.025% DDM（パート 2）及び 0.25% DDM（パート 3）を含有する ARS-1 1 mg とアドレナリン 0.3 mg IM 投与を比較した。パート 2 及びパート 3 では ARS-1 の単回投与しか行われなかったため、これらのデータは持ち越し効果の影響を受けなかった。パート 2 及びパート 3 から得られた 2 つの重要な所見は次のとおりであった。

- 1）ARS-1 の DDM 濃度（0.025%）が低い（パート 2）と、0.25% DDM 濃度（DDM を使用する他の市販薬の至適濃度と考えられる）と比較して C_{max} が低くなり、t_{max} が大幅に延長する。
- 2）0.25% DDM 含有 ARS-1 1 mg（パート 3）は、0.025% DDM よりも t_{max} の中央値が速く（20 分 vs. 75 分）、アドレナリンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）が大きくなり、アドレナリン 0.3 mg IM と同程度であった。

EPI 06 試験は、国際ガイドラインに基づき、アドレナリン IM の安全な投与範囲（0.15 mg［小児患者］から 0.5 mg［成人患者］の範囲）を考慮して、様々な濃度の ARS-1 IN の PK パラメータから、ARS-1 の用量を決定するために実施した。ARS-1 投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けたところ、吸収促進剤の持ち越し効果が原因で曝露量が不自然に増加した。同様に、EPI 11 試験では 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したが、ウォッシュアウト期間として 24 時間を設定したため、持ち越し効果の影響を受けた。

EPI 11b 試験は、持ち越し効果の判明後に実施された。EPI 11b 試験では、ARS-1 投与を左右の鼻孔に交互に行い、同一鼻孔への投与間隔は 12 日間以上を確保したため、初期の試験で認められた持ち越し効果は排除された。EPI 11b 試験の目的は、エピペン及び Symjepi の曝露量の範囲内となる ARS-1 の用量及び DDM 濃度を決定することであった。アドレナリンのアナフィラキシーに対する有効性が注射製剤（例：IM とエピペン）の PK プロファイルの範囲内で区別できないことを考慮すると、最適な ARS-1 の PK プロファイルは、有効性確保の観点から IM よりもアドレナリンの曝露量が多く、より早く C_{max} に到達し、最大曝露量は安全上の観点からエピペンを超えないことと判断した。EPI 11b 試験の結果から、0.30% DDM 含有 ARS-1 2.0 mg によって、既承認注射製剤の範囲内の最適な曝露量が得られることが示された。

EPI 11b 試験の結果と、EPI 03 試験及び EPI 07 試験で実施された初回投与での PK 解析を併せて検討した結果、成人及び体重 30 kg 以上の小児を対象としたその後の ARS-1 の試験では、2.0 mg を用量として選択することとした。また、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児には 1.0 mg の用量が最適であると判断した（2.7.2 項）。

2.7.1.4 付録

付録 1：生物薬剤学試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	Mean Parameters (Adrenaline)		
					Median T_{max} (min)*	Mean C_{max} (pg/mL)	Mean AUC_{0-t} (min·pg/mL)
EPI 01	To assess the comparative BA of Adrenaline after IN administration as ARS-1 and IM administration as adrenaline injection	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 2-treatment crossover study	ARS-1 0.3 mg, single dose	12	23	83	8932
			EpiPen 0.3 mg, single dose	12	20	333	19878
EPI 02	To determine the optimal dose of ARS-1 and assess the comparative BA of adrenaline after IN administration as ARS-1 and IM administration as adrenaline injection	Phase 1, randomized, open-label dose-escalation followed 2 randomized, open-label, single-dose, 2-treatment, 2-period crossover studies	Part 1: ARS-1:				
			0.5 mg, single dose	3	28.3*	234	24000
			1 mg, single dose	3	12.7*	586	43900
			2 mg, single dose	3	12.5*	2470	166000
			Part 2: ARS-1 + 0.025%DDM:				
			ARS-1 1 mg IN	12	75	261	29225
			Adrenaline 0.3 mg IM	12	45	301	43991
			Part 3: ARS-1 + 0. 25%DDM:				
			ARS-1 1 mg IN	12	20	305**	44221**
			Adrenaline 0.3 mg IM	12	35	236**	45294**
EPI 06	To assess the comparative BA of 5 different doses of ARS-1	Phase 1, randomized, 5-period, 5-treatment crossover study	ARS-1:				
			0.5 mg, single dose	12	20.0	272	22800
			0.65 mg, single dose	11	15.0	452	29200
			0.8 mg, single dose	12	17.5	511	28900
			1 mg, single dose	12	12.0	504	25700
			1.3 mg, single dose	12	15.0	793	39300

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	Mean Parameters (Adrenaline)		
					Median T_{max} (min)*	Mean C_{max} (pg/mL)	Mean AUC_{0-t} (min·pg/mL)
EPI 11	To assess the comparative bioavailability of five formulations of ARS-1 with different DDM (dodecylmaltoside) levels in healthy volunteers under fasted conditions	Phase 1, five-period, five treatment, randomized crossover study	ARS-1 1 mg:				
			0.20% DDM	11	10.0	1170	24200
			0.25% DDM	11	10.0	1410	29200
			0.30% DDM	10	11.0	1170	31200
			0.50% DDM	12	9.00	2220	40600
			0.30% DDM + [redacted]	11	12.0	953	30200
EPI 11b	To assess the comparative bioavailability of four pharmacy compounded formulations of ARS-1 with 0.25% or 0.30% DDM and different adrenaline concentrations in healthy volunteers To assess the comparative bioavailability of two commercially manufactured formulations of ARS-1 with different manufacturing dates, as well as two pharmacy compounded formulations in healthy volunteers	Phase 1, five-period, five-treatment, randomized, crossover study conducted in two groups	Group 1 (Primary population)				
			Symjepi 0.3 mg	12	30.0	365	19500
			ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM	13	30.0	320	17800
			ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM	13	20.0	208	13000
			ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM	13	20.0	507	27500
			ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM	12	25.0	273	16500
			Group 1 (Secondary population)				
			Symjepi 0.3 mg	13	30.0	479	21100
			ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM	13	30.0	320	17800
			ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM	13	20.0	208	13000
			ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM	13	20.0	507	27500
			ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM	13	30.0	309	19700
			Group 2 (Primary population)				
			EpiPen 0.3 mg	9	6.00	574	15200
			ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 190932	12	25.0	180	11700
			ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 202130	11	12.0	235	12100

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments Dose; Route	Subjects	Mean Parameters (Adrenaline)		
					Median T_{max} (min)*	Mean C_{max} (pg/mL)	Mean AUC_{0-t} (min·pg/mL)
			ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM [redacted]	12	15.0	319	18100
			ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	12	20.0	464	26700
			Group 2 (Secondary population)				
			EpiPen 0.3 mg	13	4.00	820	17700
			ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 190932	13	20.0	240	12800
			ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM Lot 202130	12	16.0	287	14900
			ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM [redacted]	13	15.0	381	19500
			ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	13	20.0	611	33900

*= Mean T_{max}, **=geometric mean

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）

2.7.2　臨床薬理の概要

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.2　臨床薬理の概要 23
2.7.2.1　背景及び概観 25
2.7.2.1.1　背景 25
2.7.2.1.2　原薬 25
2.7.2.1.3　作用機序 26
2.7.2.1.4　様々な投与経路でのアドレナリン投与の臨床経験 26
2.7.2.1.5　[redacted]社製ユニットドーズ噴霧器を使用する背景 27
2.7.2.1.6　臨床開発プログラム 28
2.7.2.1.7　ARS-1 で実施した臨床試験 28
2.7.2.1.8　臨床薬理プログラム 28
2.7.2.2　個々の試験の結果の要約 30
2.7.2.2.1　医療従事者による投与：非対照試験 31
2.7.2.2.2　医療従事者による投与：比較試験、単回投与試験 84
2.7.2.2.3　医療従事者による投与：比較試験、単回及び 2 回投与試験 175
2.7.2.2.4　生理学的 PK モデリング 268
2.7.2.2.5　自己投与試験 278
2.7.2.2.6　自己投与及び医療従事者による投与試験 312
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 333
2.7.2.3.1　統合 PK 及び PD 解析の対象集団 333
2.7.2.3.2　PPK 及び PK/PD 解析 432
2.7.2.4　特別な試験 451
2.7.2.5　付録 452

表一覧

表 2.7.2-1　アドレナリン注射剤の PK パラメータ 24
表 2.7.2-2　投与群別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量 35
表 2.7.2-3　投与群別のアドレナリンの pAUC 36
表 2.7.2-4　1.0 mg IN（15～30 kg）と 0.65 mg IN（15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 37
表 2.7.2-5　2.0 mg IN（30 kg 以上）と 1.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 38
表 2.7.2-6　1.0 mg IN（15～30 kg）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 39
表 2.7.2-7　t_{max} が ARS-1 投与後の特定の時間範囲内に入っていた被験者の割合 40
表 2.7.2-8　アドレナリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する体重の影響 42

表 2.7.2-9　アドレナリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する BMI の影響 45
表 2.7.2-10　投与群別の SBP に対する PD パラメータ 51
表 2.7.2-11　投与群別の DBP に対する PD パラメータ 52
表 2.7.2-12　投与群別の PR に対する PD パラメータ 53
表 2.7.2-13　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg の比較（15～30 kg）：SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差 54
表 2.7.2-14　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg の比較（15～30 kg）：SBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI 55
表 2.7.2-15　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg の比較（30 kg 以上）：SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差 55
表 2.7.2-16　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg の比較（30 kg 以上）：SBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI 56
表 2.7.2-17　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg の比較（15～30 kg）：DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差 57
表 2.7.2-18　ARS-1 0.65 mg と ARS-1 1.0 mg の比較（15～30 kg）：DBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI 57
表 2.7.2-19　ARS-1 1.0 mg と ARS-1 2.0 mg の比較（30 kg 以上）：DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差 58
表 2.7.2-20　1.0 mg IN と 2.0 mg IN の比較（30 kg 以上）：DBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI 58
表 2.7.2-21　0.65 mg IN（15～30 kg）と 1.0 mg IN（15～30 kg）の比較：PR に対する PD パラメータの LS 平均値の差 59
表 2.7.2-22　0.65 mg IN（15～30 kg）と 1.0 mg IN（15～30 kg）の比較：PR に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI 59
表 2.7.2-23　1.0 mg IN（30 kg 以上）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PR に対する PD パラメータの LS 平均値の差 60
表 2.7.2-24　1.0 mg IN（30 kg 以上）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PR に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI 60
表 2.7.2-25　ベースライン時の鼻腔の評価 65
表 2.7.2-26　鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量 66
表 2.7.2-27　鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC 67
表 2.7.2-28　正常な鼻腔状態と URTI 状態での総アドレナリン C_{max} 及び pAUC の比較 68
表 2.7.2-29　鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ 72
表 2.7.2-30　鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ 73
表 2.7.2-31　鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ 74
表 2.7.2-32　SBP に対する PD パラメータ：正常な鼻腔状態と URTI 状態の比較 75
表 2.7.2-33　DBP に対する PD パラメータ：正常な鼻腔状態と URTI 状態の比較 75
表 2.7.2-34　PR に対する PD パラメータ：正常な鼻腔状態と URTI 状態の比較 76
表 2.7.2-35　全症状回復までの時間（Grade 2 から Grade 0） 80

表 2.7.2-36　器官別及び用量別の症状回復までの時間（Grade 2 から Grade 0）.....80
表 2.7.2-37　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：総アドレナリン値.....87
表 2.7.2-38　投与法別のアドレナリンの pAUC：総アドレナリン値.....88
表 2.7.2-39　アドレナリン 0.3 mg IM、アドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg SC に対する ARS-1 1.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比.....89
表 2.7.2-40　投与法別の SBP に対する PD パラメータ.....91
表 2.7.2-41　投与法別の DBP に対する PD パラメータ.....91
表 2.7.2-42　投与法別の PR に対する PD パラメータ.....91
表 2.7.2-43　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（主要解析対象集団）.....97
表 2.7.2-44　投与法別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量（副次解析対象集団）.....97
表 2.7.2-45　投与法別のアドレナリンの pAUC（主要解析対象集団）.....98
表 2.7.2-46　投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団）.....99
表 2.7.2-47　ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg 投与後のアドレナリンの PK パラメータの比較（主要解析対象集団）.....100
表 2.7.2-48　ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg 投与後のアドレナリンの PK パラメータの比較（副次解析対象集団）.....101
表 2.7.2-49　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（主要解析対象集団）.....105
表 2.7.2-50　投与法別の SBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）.....105
表 2.7.2-51　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（主要解析対象集団）.....106
表 2.7.2-52　投与法別の DBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）.....106
表 2.7.2-53　投与法別の PR に対する PD パラメータ（主要解析対象集団）.....107
表 2.7.2-54　投与法別の PR に対する PD パラメータ（副次解析対象集団）.....107
表 2.7.2-55　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）.....108
表 2.7.2-56　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）.....109
表 2.7.2-57　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）.....110
表 2.7.2-58　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）.....111
表 2.7.2-59　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）.....112
表 2.7.2-60　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）.....113
表 2.7.2-61　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：0～360 分.....122
表 2.7.2-62　投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：0～60 分.....122
表 2.7.2-63　投与法別のアドレナリンの pAUC.....123
表 2.7.2-64　ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の投与後の PK パラメータの比較.....125
表 2.7.2-65　t_{max} 時間カテゴリー別の被験者の割合.....126
表 2.7.2-66　投与法別の SBP に対する PD パラメータ.....132
表 2.7.2-67　投与法別の DBP に対する PD パラメータ.....132
表 2.7.2-68　投与法別の PR に対する PD パラメータ.....133
表 2.7.2-69　投与法間の SBP に関する PD パラメータの比較.....134
表 2.7.2-70　投与法間の DBP に関する PD パラメータの比較.....134
表 2.7.2-71　投与法間の PR に関する PD パラメータの比較.....135

表 2.7.2-72 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：主要解析対象集団 140
表 2.7.2-73 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：副次解析対象集団 141
表 2.7.2-74 投与法別のアドレナリンの pAUC：主要解析対象集団 142
表 2.7.2-75 投与法別のアドレナリンの pAUC：副次解析対象集団 143
表 2.7.2-76 ARS-1 2.0 mg IN（正常の鼻腔状態）及びアドレナリン IM（0.3 mg 及び 0.5 mg）の投与後の PK パラメータの統計解析：主要解析対象集団 144
表 2.7.2-77 ARS-1 2.0 mg IN（正常の鼻腔状態）及びアドレナリン IM（0.3 mg 及び 0.5 mg）の投与後の PK パラメータの統計解析：副次解析対象集団 145
表 2.7.2-78 ARS-1 2.0 mg IN（鼻炎状態）及びアドレナリン IM（0.3 mg 及び 0.5 mg）の投与後の PK パラメータの統計解析：主要解析対象集団 146
表 2.7.2-79 ARS-1 2.0 mg IN（鼻炎状態）及びアドレナリン IM（0.3 mg 及び 0.5 mg）の投与後の PK パラメータの統計解析：副次解析対象集団 147
表 2.7.2-80 鼻炎及び正常な鼻腔状態における ARS-1 2.0 mg IN 投与後の PK パラメータの統計解析（主要解析対象集団） 148
表 2.7.2-81 鼻炎及び正常な鼻腔状態における ARS-1 2.0 mg IN 投与後の PK パラメータの統計解析（副次解析対象集団） 149
表 2.7.2-82 投与法別の SBP に対する PD パラメータ（主要解析対象集団） 152
表 2.7.2-83 投与法別の SBP に対する PD パラメータ（副次解析対象集団） 153
表 2.7.2-84 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：主要解析対象集団 154
表 2.7.2-85 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：副次解析対象集団 155
表 2.7.2-86 投与法別の PR に対する PD パラメータ：主要解析対象集団 156
表 2.7.2-87 投与法別の PR に対する PD パラメータ：副次解析対象集団 157
表 2.7.2-88 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 158
表 2.7.2-89 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 159
表 2.7.2-90 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態）：主要解析対象集団 160
表 2.7.2-91 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態）：副次解析対象集団 161
表 2.7.2-92 鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態及び正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 162
表 2.7.2-93 鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態及び正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 162
表 2.7.2-94 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 163
表 2.7.2-95 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 164

表 2.7.2-96 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態）：主要解析対象集団 165
表 2.7.2-97 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態）：副次解析対象集団 166
表 2.7.2-98 鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態及び正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 167
表 2.7.2-99 鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態及び正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 167
表 2.7.2-100 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 168
表 2.7.2-101 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 169
表 2.7.2-102 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態）：主要解析対象集団 170
表 2.7.2-103 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態）：副次解析対象集団 171
表 2.7.2-104 鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態及び正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 172
表 2.7.2-105 鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎状態及び正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 172
表 2.7.2-106 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ） 179
表 2.7.2-107 投与法別のアドレナリンの pAUC（ARS-1 初回投与のみ） 180
表 2.7.2-108 投与法別の SBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与） 182
表 2.7.2-109 投与法別の DBP に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与） 182
表 2.7.2-110 投与法別の PR に対する PD パラメータ（ARS-1 初回投与） 182
表 2.7.2-111 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ） 186
表 2.7.2-112 投与法別のアドレナリンの pAUC（ARS-1 初回投与のみ） 187
表 2.7.2-113 投与法別の DDM の PK パラメータの要約統計量 190
表 2.7.2-114 投与法別の SBP に対する PD パラメータの要約統計量（ARS-1 の初回投与） 191
表 2.7.2-115 投与法別の DBP に対する PD パラメータの要約統計量（ARS-1 の初回投与） 191
表 2.7.2-116 投与法別の PR に対する PD パラメータの要約統計量（ARS-1 の初回投与） 192
表 2.7.2-117 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 1（主要解析対象集団） 199
表 2.7.2-118 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 1（副次解析対象集団） 199
表 2.7.2-119 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 2（主要解析対象集団、再解析） 199
表 2.7.2-120 投与法別のアドレナリンの PK パラメータ：パート 2（副次解析対象集団） 199
表 2.7.2-121 投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 1（主要解析対象集団） 201
表 2.7.2-122 投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 1（副次解析対象集団） 202
表 2.7.2-123 投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 2（主要解析対象集団、再解析） 203

表 2.7.2-124 投与法別のアドレナリンの pAUC：パート 2（副次解析対象集団）.....204
表 2.7.2-125 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与後の PK パラメータの統計解析：パート 1（主要解析対象集団）.....205
表 2.7.2-126 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与後の PK パラメータの統計解析：パート 1（副次解析対象集団）.....206
表 2.7.2-127 ARS-1 2×2.0 mg IN（R/R）、エピペン 2×0.3 mg（L/R）及び ARS-1 2×2.0 mg IN（L/R）投与後の PK パラメータの統計解析：パート 2（主要解析対象集団）.....207
表 2.7.2-128 ARS-1 2×2.0 mg IN（R/R）、エピペン 2×0.3 mg（L/R）及び ARS-1 2×2.0 mg IN（L/R）投与後の PK パラメータの統計解析：パート 2（副次解析対象集団）.....208
表 2.7.2-129 投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 1（主要解析対象集団）.....218
表 2.7.2-130 投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団）.....218
表 2.7.2-131 投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 2（主要解析対象集団、再解析）.....219
表 2.7.2-132 投与法別の SBP に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団）.....219
表 2.7.2-133 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 1（主要解析対象集団）.....220
表 2.7.2-134 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団）.....220
表 2.7.2-135 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 2（主要解析対象集団、再解析）.....221
表 2.7.2-136 投与法別の DBP に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団）.....221
表 2.7.2-137 投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 1（主要解析対象集団）.....222
表 2.7.2-138 投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 1（副次解析対象集団）.....222
表 2.7.2-139 投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 2（主要解析対象集団、再解析）.....223
表 2.7.2-140 投与法別の PR に対する PD パラメータ：パート 2（副次解析対象集団）.....223
表 2.7.2-141 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 1（主要解析対象集団）.....224
表 2.7.2-142 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg、並びに IM アドレナリン投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 1（副次解析対象集団）.....225
表 2.7.2-143 ARS-1 2 × 2.0 mg IN（R/R）、ARS-1 2 × 2.0 mg IN（L/R）及び EpiPen 2 × 0.3 mg（L/R）投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 2（主要解析対象集団）.....226
表 2.7.2-144 ARS-1 2×2.0 mg IN（R/R）、ARS-1 2×2.0 mg IN（L/R）及びエピペン 2×0.3 mg（L/R）投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 2（副次解析対象集団）.....227
表 2.7.2-145 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg、並びにアドレナリン IM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 1（主要解析対象集団）.....228
表 2.7.2-146 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 1（副次解析対象集団）.....229

表 2.7.2-147　ARS-1 2×2.0 mg IN（R/R）、ARS-1 2×2.0 mg IN（L/R）及びエピペン 2×0.3 mg（L/R）投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 2（主要解析対象集団）..... 230
表 2.7.2-148　ARS-1 2×2.0 mg IN（R/R）、ARS-1 2×2.0 mg IN（L/R）及びエピペン 2×0.3 mg（L/R）投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析：パート 2（副次解析対象集団）..... 231
表 2.7.2-149　ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析：パート 1（主要解析対象集団）..... 232
表 2.7.2-150　ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析：パート 1（副次解析対象集団）..... 233
表 2.7.2-151　ARS-1 2×2.0 mg IN（R/R）、ARS-1 2×2.0 mg IN（L/R）及びエピペン 2×0.3 mg（L/R）投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析：パート 2（主要解析対象集団）..... 234
表 2.7.2-152　ARS-1 2×2.0 mg IN（R/R）、ARS-1 2×2.0 mg IN（L/R）及びエピペン 2×0.3 mg（L/R）投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析：パート 2（副次解析対象集団）..... 235
表 2.7.2-153　鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータ..... 244
表 2.7.2-154　鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC..... 245
表 2.7.2-155　PK パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－正常な鼻腔状態、全被験者..... 247
表 2.7.2-156　PK パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－鼻炎状態、全被験者..... 248
表 2.7.2-157　PK パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－鼻炎状態..... 249
表 2.7.2-158　鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ..... 254
表 2.7.2-159　鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ..... 254
表 2.7.2-160　鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ..... 254
表 2.7.2-161　鼻腔状態別の SBP に対する pAUEC..... 255
表 2.7.2-162　鼻腔状態別の DBP に対する pAUEC..... 256
表 2.7.2-163　鼻腔状態別の PR に対する pAUEC..... 257
表 2.7.2-164　SBP に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－正常な鼻腔状態、全被験者..... 259
表 2.7.2-165　SBP に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－鼻炎状態、全被験者..... 260
表 2.7.2-166　SBP に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－鼻炎状態、全被験者..... 261
表 2.7.2-167　DBP に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－正常な鼻腔状態、全被験者..... 262

表 2.7.2-168　DBP に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－鼻炎状態、全被験者 263
表 2.7.2-169　DBP に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－鼻炎状態、全被験者 264
表 2.7.2-170　PR に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－正常な鼻腔状態、全被験者 265
表 2.7.2-171　PR に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/L）の比較－鼻炎状態、全被験者 266
表 2.7.2-172　PR に対する PD パラメータの統計解析：ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回（R/R）の比較－鼻炎状態、全被験者 267
表 2.7.2-173　健康成人被験者に ARS-1 を単回 IN 投与したときの t_{max} の中央値、C_{max} 及び AUC_{0-t} のシミュレーション値及び実測値並びにその比 272
表 2.7.2-174　EPI 10 試験の小児における ARS-1 の単回投与後の t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t} のシミュレーション値及び実測値並びに比率 275
表 2.7.2-175　投与法別の総アドレナリンの PK パラメータ 283
表 2.7.2-176　投与法別のアドレナリンの pAUC（主要解析対象集団） 284
表 2.7.2-177　投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団） 285
表 2.7.2-178　エピペン 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM の PK パラメータの比較 287
表 2.7.2-179　Symjepi 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM 投与後の PK パラメータの比較 289
表 2.7.2-180　ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM の PK パラメータの比較 291
表 2.7.2-181　被験者における重大な投与過誤の有無別の総アドレナリンの PK パラメータ 293
表 2.7.2-182　SBP に対する PD パラメータの要約 296
表 2.7.2-183　DBP に対する PD パラメータの要約 297
表 2.7.2-184　PR に対する PD パラメータの要約 298
表 2.7.2-185　エピペン 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 300
表 2.7.2-186　Symjepi 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 301
表 2.7.2-187　ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 302
表 2.7.2-188　エピペン 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 304
表 2.7.2-189　Symjepi 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 305
表 2.7.2-190　ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 306

表 2.7.2-191 エピペン 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 308
表 2.7.2-192 Symjepi 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 309
表 2.7.2-193 ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 310
表 2.7.2-194 投与法別の総アドレナリンの PK パラメータ 317
表 2.7.2-195 投与法別のアドレナリンの pAUC（主要解析対象集団） 318
表 2.7.2-196 投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団） 319
表 2.7.2-197 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後の PK パラメータの統計解析：主要解析対象集団 321
表 2.7.2-198 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の投与後の PK パラメータの統計解析：副次解析対象集団 322
表 2.7.2-199 SBP に対する PD パラメータ：主要解析対象集団 326
表 2.7.2-200 SBP に対する PD パラメータ：副次解析対象集団 326
表 2.7.2-201 DBP に対する PD パラメータ：主要解析対象集団 327
表 2.7.2-202 DBP に対する PD パラメータ：副次解析対象集団 327
表 2.7.2-203 PR に対する PD パラメータ：主要解析対象集団 328
表 2.7.2-204 PR に対する PD パラメータ：副次解析対象集団 328
表 2.7.2-205 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 329
表 2.7.2-206 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 330
表 2.7.2-207 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 330
表 2.7.2-208 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 331
表 2.7.2-209 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団 331
表 2.7.2-210 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団 332
表 2.7.2-211 総アドレナリンの PK パラメータの要約統計量：1 回投与 336
表 2.7.2-212 総アドレナリンの PK パラメータの要約統計量：2 回投与 337
表 2.7.2-213 アドレナリンの pAUC：1 回投与 338
表 2.7.2-214 アドレナリンの pAUC：2 回投与 339
表 2.7.2-215 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 341
表 2.7.2-216 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 342

表 2.7.2-217 ARS-1 2.0 mg IN 及びエピペン 0.3 mg の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 344
表 2.7.2-218 ARS-1 2.0 mg IN 及びエピペン 0.3 mg の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 345
表 2.7.2-219 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.5 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 347
表 2.7.2-220 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.5 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 348
表 2.7.2-221 ARS-1 2.0 mg IN 及び ARS-1 1.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 350
表 2.7.2-222 ARS-1 2.0 mg IN 及び ARS-1 1.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 351
表 2.7.2-223 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 353
表 2.7.2-224 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 354
表 2.7.2-225 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 356
表 2.7.2-226 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 357
表 2.7.2-227 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 359
表 2.7.2-228 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 360
表 2.7.2-229 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 362
表 2.7.2-230 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 363
表 2.7.2-231 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度 365
表 2.7.2-232 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度 366
表 2.7.2-233 ARS-1 2.0 mg IN のバイオアベイラビリティの比較－ベースライン未補正及び補正アドレナリン濃度 368
表 2.7.2-234 pAUC が 0 であった被験者数（ベースライン補正アドレナリン濃度を使用） 369
表 2.7.2-235 アドレナリン濃度が 100 pg/mL に到達するまでの時間 374
表 2.7.2-236 アドレナリン濃度が 100 pg/mL 超を維持する時間 375
表 2.7.2-237 投与法別のアドレナリンの Ln（C_{max}）及び Ln（$AUC_{0\text{-}240\ min}$）と体重（kg）の線形回帰（総濃度及びベースライン補正濃度） 380

表 2.7.2-238　投与法別の SBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）.....393
表 2.7.2-239　投与法別の DBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）.....394
表 2.7.2-240　投与法別の PR に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）.....395
表 2.7.2-241　ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....397
表 2.7.2-242　ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....397
表 2.7.2-243　ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....398
表 2.7.2-244　ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値398
表 2.7.2-245　ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....398
表 2.7.2-246　ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....399
表 2.7.2-247　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....399
表 2.7.2-248　ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....399
表 2.7.2-249　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....400
表 2.7.2-250　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....400
表 2.7.2-251　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....400
表 2.7.2-252　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....401
表 2.7.2-253　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....401
表 2.7.2-254　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....401
表 2.7.2-255　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....402
表 2.7.2-256　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....402
表 2.7.2-257　ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較.....402
表 2.7.2-258　ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値.....403

表 2.7.2-259 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 403
表 2.7.2-260 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値 403
表 2.7.2-261 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 404
表 2.7.2-262 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値 404
表 2.7.2-263 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 404
表 2.7.2-264 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値 405
表 2.7.2-265 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 405
表 2.7.2-266 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値 405
表 2.7.2-267 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 406
表 2.7.2-268 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値 406
表 2.7.2-269 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 406
表 2.7.2-270 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値 407
表 2.7.2-271 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 407
表 2.7.2-272 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値 407
表 2.7.2-273 ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 408
表 2.7.2-274 ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 408
表 2.7.2-275 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 408
表 2.7.2-276 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 409
表 2.7.2-277 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 409
表 2.7.2-278 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 409

表 2.7.2-279 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 410
表 2.7.2-280 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 410
表 2.7.2-281 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 410
表 2.7.2-282 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 411
表 2.7.2-283 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 411
表 2.7.2-284 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 411
表 2.7.2-285 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 412
表 2.7.2-286 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 412
表 2.7.2-287 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較 412
表 2.7.2-288 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値 413
表 2.7.2-289 平均アドレナリン濃度に対する SBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析の結果 424
表 2.7.2-290 平均アドレナリン濃度に対する DBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析の結果 425
表 2.7.2-291 平均アドレナリン濃度に対する PR のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析の結果 426
表 2.7.2-292 E_{max} モデルのために算出したパラメータ：SBP 及び PR の変化量 432
表 2.7.2-293 E_{max} モデルのために算出したパラメータ：DBP の変化量 432
表 2.7.2-294 PPK モデルのパラメータ 434
表 2.7.2-295 PK モデルー人口統計学的特性の要約 435
表 2.7.2-296 PK モデル：共変量に伴う MOFV の変化 437
表 2.7.2-297 PK モデル：PK パラメータ（クリアランス及び分布容積） 438
表 2.7.2-298 PK モデル：PK パラメータ（吸収） 438
表 2.7.2-299 PK/PD モデル（SBP）に伴う MOFV の変化 442
表 2.7.2-300 PK/PD モデル（PR）に伴う MOFV の変化 445
表 2.7.2-301 上限値 1.4 及び下限値 0.6 で 80%の検出力を得るための症例数 446
表 2.7.2-302 上限値 1.4 で 80%の検出力を得るための被験者数 446
表 2.7.2-303 ブリッジング解析のための PK モデルに伴う MOFV の変化 449

図一覧

図 2.7.2-1　アドレナリンの化学構造 25
図 2.7.2-2　投与群別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール） 35
図 2.7.2-3　1.0 mg IN（15～30 kg）と 0.65 mg IN（15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 37
図 2.7.2-4　2.0 mg IN（30 kg 以上）と 1.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 38
図 2.7.2-5　1.0 mg IN（15～30 kg）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI 39
図 2.7.2-6　t_{max} が ARS-1 投与後の特定の時間範囲内に入っていた被験者の割合 41
図 2.7.2-7　回帰分析：アドレナリンの C_{max} に対する体重の影響 43
図 2.7.2-8　回帰分析：アドレナリンの AUC_{0-t} に対する体重の影響 44
図 2.7.2-9　回帰分析：C_{max}（総アドレナリン）に対する BMI の影響 46
図 2.7.2-10　回帰分析：AUC_{0-t}（総アドレナリン）に対する BMI の影響 47
図 2.7.2-11　投与群別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 49
図 2.7.2-12　投与群別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 49
図 2.7.2-13　投与群別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移 50
図 2.7.2-14　鼻腔状態別の平均（SE）アドレナリン濃度の経時的推移 66
図 2.7.2-15　正常な鼻腔状態に対する URTI 状態でのアドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比及び 90% CI 68
図 2.7.2-16　鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ SE） 70
図 2.7.2-17　鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ SE） 70
図 2.7.2-18　鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ SE） 71
図 2.7.2-19　Grade 2 症状の回復までの経時的推移 79
図 2.7.2-20　器官症状の総合 Grade の経時的推移 79
図 2.7.2-21　投与群別の SBP の測定値及びベースラインからの変化量の経時的推移 82
図 2.7.2-22　投与群別の DBP の測定値及びベースラインからの変化量の経時的推移 82
図 2.7.2-23　投与群別の PR の測定値及びベースラインからの変化量の経時的推移 83
図 2.7.2-24　ARS-1 IN 投与後 480 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 96
図 2.7.2-25　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移（360 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 102
図 2.7.2-26　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 103
図 2.7.2-27　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移（360 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 103
図 2.7.2-28　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 103

図 2.7.2-29 投与法別の PR の平均変化量の経時的推移（360 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左） 104
図 2.7.2-30 投与法別の PR の平均変化量の経時的推移(最初の 60 分):主要解析対象集団(右)及び副次解析対象集団（左） 104
図 2.7.2-31 外れ値評価 119
図 2.7.2-32 投与後 360 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移 120
図 2.7.2-33 投与後 60 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移 121
図 2.7.2-34 投与後 360 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く） 122
図 2.7.2-35 SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分 127
図 2.7.2-36 SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：最初の 60 分 128
図 2.7.2-37 SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分 （被験者[redacted]を除く） 128
図 2.7.2-38 DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分 129
図 2.7.2-39 DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：最初の 60 分 129
図 2.7.2-40 DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分 （被験者[redacted]を除く） 130
図 2.7.2-41 PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分 130
図 2.7.2-42 PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移：最初の 60 分 131
図 2.7.2-43 PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移:120 分(被験者[redacted]を除く） 131
図 2.7.2-44 投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移：主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右） 140
図 2.7.2-45 投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移:主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右） 150
図 2.7.2-46 投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右） 151
図 2.7.2-47 投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移：主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右） 151
図 2.7.2-48 DDM の血漿中濃度の平均値（±SD）の推移－線形スケール 189
図 2.7.2-49 投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 1（主要解析対象集団） 197
図 2.7.2-50 投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団） 197
図 2.7.2-51 投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析） 198
図 2.7.2-52 投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団） 198
図 2.7.2-53 SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（主要解析対象集団） ...210
図 2.7.2-54 SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（副次解析対象集団） ...211
図 2.7.2-55 SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析） 211

図 2.7.2-56　SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（副次解析対象集団）...212
図 2.7.2-57　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（主要解析対象集団）...212
図 2.7.2-58　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（副次解析対象集団）...213
図 2.7.2-59　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析）...213
図 2.7.2-60　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（副次解析対象集団）...214
図 2.7.2-61　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（主要解析対象集団）...214
図 2.7.2-62　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（副次解析対象集団）...215
図 2.7.2-63　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析）...215
図 2.7.2-64　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（副次解析対象集団）...216
図 2.7.2-65　鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移 ...243
図 2.7.2-66　鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移（最初の 60 分間）...244
図 2.7.2-67　鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分）...251
図 2.7.2-68　鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分）...252
図 2.7.2-69　鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分）...253
図 2.7.2-70　EPI 03 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較 ...270
図 2.7.2-71　EPI 04 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較 ...271
図 2.7.2-72　EPI 07 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較 ...271
図 2.7.2-73　EPI 16 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較 ...272
図 2.7.2-74　EPI 10 試験の小児における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較 ...274
図 2.7.2-75　成人及び小児における AUC 及び C_{max} の推定値と実測値の比較 ...275
図 2.7.2-76　$AUC_{0\text{-}120}$ 推定値の比較 ...276
図 2.7.2-77　C_{max} 推定値の比較 ...277
図 2.7.2-78　ARS-1、エピペン 0.3 mg、Symjepi 0.3 mg 投与後の平均アドレナリン濃度の経時的推移...283
図 2.7.2-79　重大な投与過誤の有無別の平均アドレナリン濃度の経時的推移 ...292
図 2.7.2-80　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 ...294
図 2.7.2-81　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移...295
図 2.7.2-82　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移...295
図 2.7.2-83　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後の平均アドレナリン濃度の経時的推移：線形スケール（主要解析対象集団）...316
図 2.7.2-84　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後の平均アドレナリン濃度の経時的推移：線形スケール（副次解析対象集団）...316
図 2.7.2-85　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 ...324
図 2.7.2-86　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移...324

図 2.7.2-87 投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移.....325
図 2.7.2-88 投与法別の 1 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）： 480 分（左）及び 60 分（右）.....335
図 2.7.2-89 投与法別の 2 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：480 分（左）及び 60 分（右）.....335
図 2.7.2-90 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較.....343
図 2.7.2-91 ARS-1 2.0 mg IN 及びエピペン 0.3 mg の C_{max} 及び AUC の比較.....346
図 2.7.2-92 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.5 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較.....349
図 2.7.2-93 ARS-1 2.0 mg IN 及び ARS-1 1.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較.....352
図 2.7.2-94 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較.....355
図 2.7.2-95 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較.....358
図 2.7.2-96 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較.....361
図 2.7.2-97 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較.....364
図 2.7.2-98 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較.....367
図 2.7.2-99 投与法別の総アドレナリンの C_{max} の Box Plot.....371
図 2.7.2-100 投与法別の総アドレナリンの AUC_{0-t} の Box Plot.....372
図 2.7.2-101 投与法別の総アドレナリンの t_{max} の Box Plot.....373
図 2.7.2-102 投与法別のアドレナリンの血漿中濃度の 100 pg/mL 到達時間の Box Plot 及び外れ値.....376
図 2.7.2-103 投与法別のアドレナリンの血漿中濃度が 100 pg/mL に達するまでの時間の Box Plot 及び外れ値.....377
図 2.7.2-104 投与法別のアドレナリンの血漿中濃度の 100 pg/mL 超を維持する時間の Box Plot 及び外れ値.....378
図 2.7.2-105 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN.....381
図 2.7.2-106 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）.....381
図 2.7.2-107 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）.....382
図 2.7.2-108 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM.....382
図 2.7.2-109 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）.....383
図 2.7.2-110 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg.....383

図 2.7.2-111　アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R） 384
図 2.7.2-112　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 384
図 2.7.2-113　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R） 385
図 2.7.2-114　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R） 385
図 2.7.2-115　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM 386
図 2.7.2-116　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R） 386
図 2.7.2-117　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg 387
図 2.7.2-118　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R） 387
図 2.7.2-119　試験別の 1 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 389
図 2.7.2-120　試験別の 2 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 390
図 2.7.2-121　試験別の 1 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 390
図 2.7.2-122　試験別の 2 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移 391
図 2.7.2-123　試験別の 1 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移 391
図 2.7.2-124　試験別の 2 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移 392
図 2.7.2-125　投与法別の SBP に対する E_{max} の Box Plot 414
図 2.7.2-126　投与法別の SBP に対する t_{Emax} の Box Plot 415
図 2.7.2-127　投与法別の SBP に対する $AUEC_{0\text{-}t}$ の Box Plot 416
図 2.7.2-128　投与法別の DBP に対する E_{max} の Box Plot 417
図 2.7.2-129　投与法別の DBP に対する t_{Emax} の Box Plot 418
図 2.7.2-130　投与法別の DBP に対する $AUEC_{0\text{-}t}$ の Box Plot 419
図 2.7.2-131　投与法別の PR に対する E_{max} の Box Plot 420
図 2.7.2-132　投与法別の PR に対する t_{Emax} の Box Plot 421
図 2.7.2-133　投与法別の PR に対する $AUEC_{0\text{-}t}$ の Box Plot 422
図 2.7.2-134　E_{max} モデル：ARS-1 での C_{max} に対する SBP の最大変化量 427
図 2.7.2-135　E_{max} モデル：アドレナリン IM 投与での C_{max} に対する SBP の最大変化量 428
図 2.7.2-136　E_{max} モデル：エピペンでの C_{max} に対する SBP の最大変化量 428
図 2.7.2-137　E_{max} モデル：ARS-1 での C_{max} に対する DBP の最大変化量 429
図 2.7.2-138　E_{max} モデル：アドレナリン IM 投与での C_{max} に対する DBP の最大変化量 429
図 2.7.2-139　E_{max} モデル：エピペンでの C_{max} に対する DBP の最大変化量 430
図 2.7.2-140　E_{max} モデル：ARS-1 での C_{max} に対する PR の最大変化量 430
図 2.7.2-141　E_{max} モデル：アドレナリン IM 投与での C_{max} に対する PR の最大変化量 431

図 2.7.2-142 E_{max} モデル：エピペンでの C_{max} に対する PR の最大変化量 431
図 2.7.2-143 適合度解析（1 回投与データのみ）：ベースモデル 434
図 2.7.2-144 共変量（連続）と個体間変動（ω）の関連性 436
図 2.7.2-145 共変量（離散）と個体間変動（ω）の関連性 437
図 2.7.2-146 適合度解析（単回投与データのみ）：共変量 439
図 2.7.2-147 PK/PD データ：アドレナリン濃度と SBP のヒステリシスグラフ 440
図 2.7.2-148 PK/PD データ：適合度（SBP） 441
図 2.7.2-149 PK/PD モデル及びパラメータ（SBP） 441
図 2.7.2-150 PK/PD データ：適合度（SBP） 442
図 2.7.2-151 PK/PD データ：アドレナリン濃度と PR のヒステリシスグラフ 443
図 2.7.2-152 PK/PD データ：適合度（PR） 444
図 2.7.2-153 PK/PD モデル及びパラメータ（PR） 444
図 2.7.2-154 PK/PD データ：適合度（PR） 445
図 2.7.2-155 小児集団における C_{max}、AUC、SBP、PR のシミュレーション 447
図 2.7.2-156 ブリッジング解析：MOVF 進行 450

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARS	ARS Pharmaceuticals, Inc.	－
ARS-1	adrenaline nasal spray	アドレナリン点鼻液
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-x}	area under the concentration-time curve from time zero to x minuites	投与後ゼロ時間から x 分後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	投与後ゼロ時間から最終観測時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	area under the effect time curve	効果－時間曲線下面積
$AUEC_{0-x}$	area under the effect time curve from time zero to x min post dose	投与後ゼロ時間から x 分後までの効果時間曲線下面積
$AUEC_{last}$	area under the effect time curve from time zero to the time of the last reported PD measurement	投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマス指数
CDE	critical dosing errors	重大な投与過誤
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	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
EC_{50}	adrenalin concentration producing half the E_{max} effect	最大効果の 50%の効果を発揮するアドレナリン濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
E_{max}	maximum observed effect	観察された最大効果
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IFU	Instructions for Use	－
IM	intramuscular	筋肉内
IN	intranasal	鼻腔内
KA	absorption rate from the epithelial cell to the blood	上皮細胞から血液への吸収率
LS	least squares	最小二乗
MOFV	model objective function value	モデル目的関数
NAC	nasal allergen challenge	鼻粘膜アレルゲン誘発

略語・略号	英名	和名
OFC	oral food challenge	食物経口負荷試験
pAUC	partial AUC	部分 AUC
pAUEC	partial AUEC	部分 AUEC
PBAM	Physiologically Based Absorption Model	生理学的吸収モデル
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	pulse rate	脈拍数
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QRG	Quick Reference Guide	－
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
T2gi	mucociliary clearance	粘液毛様体クリアランス
t_{Emax}	time of maximum observed effect	最大効果到達時間
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNSS	Total Nasal Symptom Score	総合鼻症状スコア
UDS	Unit Dose Sprayer	ユニットドーズ噴霧器
URTI	upper respiratory tract infection	上気道感染症
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
Vc	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
Vd	volume of distribution	分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2　臨床薬理の概要

申請者は、アナフィラキシー反応に対する補助治療を目的とした針を使用しないアドレナリン投与デバイスとしてアドレナリン点鼻液（ARS-1）を開発した。アドレナリンを投与する際に、このような針を使用しない代替手段があることは、投与に関する懸念や遅延を少なくし、投与過誤を減少させ、常に製品を携帯することを容易にするため、患者に大きな臨床的ベネフィットをもたらすことが期待される。

本モジュールは ARS-1 で得られた主要な臨床薬理データの解析結果を提示することを目的としている。ARS-1 の臨床試験は、アドレナリンについてこれまでに実施された試験の中で最も広範な薬力学（PD）試験及び薬物動態（PK）試験を代表するものである。また、ARS Pharmaceuticals, Inc.（ARS 社）はデータを評価し、PK 及び PD を 4 歳以上の小児を含む他の集団に外挿するために、母集団薬物動態（PPK）評価及び生理学的吸収モデル（PBAM）を含む統合 PK 解析を実施した。これらのモデルは小児を対象とした EPI 10 試験の結果とともに、ARS-1 1.0 mg 及び ARS-1 2.0 mg が成人及び 4 歳以上の小児の両方で安全かつ有効であり、アドレナリンの曝露量が目標治療域にあることを裏付けている。

アドレナリン注射剤（アドレナリン筋肉内［IM］投与、Symjepi、EpiPen［エピペン］、Auvi-Q）での PK のばらつきが大きいため、単純な PK の同等性だけでは ARS-1 を既承認注射剤と比較することは難しいと考えられる（表 2.7.2-1）。アドレナリン注射剤の間で認められた PK の大きなばらつきの原因は、使用したデバイス、注射部位、注射方法、被験者の体重によるものと考えられる。現行の注射剤の PK のばらつきが大きく、PK の結果に幅があるにもかかわらず、全ての注射剤は同様の臨床転帰及び有効性をもたらす。注射剤とは対照的に、ARS-1 は試験間及び体重が異なる様々な民族集団で極めて一貫性の高い結果を示している。

注射剤での PK のばらつきが大きいため、ARS-1 は既承認の注射剤のいずれか一つと生物学的に同等であることの評価を意図しておらず、生物学的同等性を示すことは承認の根拠とはならない。ARS-1 の PK の経時的推移は、申請適応症において安全かつ有効であることが知られている針及びシリンジによる IM 投与及びエピペン等のアドレナリンオートインジェクターによる IM 投与の PK の経時的推移の範囲内に一貫して入っている。ARS-1 の臨床試験において ARS-1 は針及びシリンジを用いた IM 投与より最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が早く、最高血漿中濃度（C_{max}）が高い。ARS-1 の C_{max} は IM 投与と比較して高く、エピペンと比較して低いが、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は針及びシリンジによる IM 投与及びエピペンのいずれとも非常に近い。このように、ARS-1 は安全性及び有効性が検証された他の既承認医薬品（IM 注射剤及びエピペン）の範囲内の PK を示すが、標準的な評価基準に従った場合、いずれの製剤とも生物学的に同等ではない。一方で、ARS-1 は一貫した PD 反応性を示しており、血行動態（血圧、脈拍）に基づく反応においては IM 注射剤及びエピペンより常に優れている。

表 2.7.2-1　アドレナリン注射剤の PK パラメータ

Treatment/ Data Source	N	C_{max} (pg/mL) Mean or Geo.Mean	t_{max} (minutes) Median or Mean	t_{max} min-max (individuals)
IM Adrenaline 0.3 mg (ARS data)	104	207 – 232	45	4 - 360
Symjepi 0.3 mg (ARS data)	78	305 – 359	30	3 - 90
EpiPen 0.3 mg (ARS data)	168	311 – 729	6 – 24	2 – 154
EpiPen 0.3 mg (Literature)	296	308 – 649*	5 – 30	1 – 120
Auvi-Q 0.3 mg (Literature)	67	484	20	5 - 360
Min～Max		207 - 729	5 - 45	1 - 360

*Baseline corrected

オートインジェクターによるアドレナリン投与は有効であり、地域社会で重度の I 型アレルギーの治療を可能とするため、救急車を呼ぶよりも早くアレルギー反応の症状を緩和する助けになるが、患者や介助者は、特に針に対する恐怖、痛みに対する恐怖、救急治療室を受診しなければならないことに対する懸念、安全性に対する懸念、デバイス使用の複雑さ、携帯しにくいサイズのため、適切かつ早期にアドレナリンオートインジェクターを使用しているとは言い難い。そのため、文献及び ARS 社の調査研究では、実際にオートインジェクターを携帯している患者又は介助者は、わずか約 50%であることが示されている（Brooks-2017）。重度のアレルギー反応の発現時にオートインジェクターを携帯している患者のうち、約 2/3 はオートインジェクターによる投与を行わないか、その症状が極めて重度となるまで投与を著しく遅らせている（Brooks-2017）。これはアレルギー反応の症状が発現した直後の早期の投与により、はるかに良好な臨床転帰が得られることが処方情報及び実臨床において示されていることとは対照的である。患者を対象とした ARS-1 の臨床評価によれば、緊急時に治療濃度のアドレナリンを迅速に投与できる使いやすい無針製剤は、より頻繁に携帯及び使用され、重度のアレルギー反応の症状が発現後により迅速に使用されるようになり、単にアレルギー反応の初期段階で投与することができるだけでなく、臨床転帰がはるかに改善することが示されている。

現在、地域社会（すなわち、院外）で使用されている標準治療、すなわちアドレナリンのオートインジェクターと比較すると、ARS-1 は、医療従事者以外の人が迅速かつ容易に投与でき、携帯も容易で、利便性が高い。また、ARS-1 は、針なしで投与できるために患者及び介助者の投与への不安を軽減することから、より迅速に投与されると予想される。ARS-1 は、鼻腔内（IN）経路により投与したときの薬物のバイオアベイラビリティを改善する独自の機能性添加剤ドデシルマルトシド（DDM、商標名 Intravail®A3）を含有するアドレナリンの新規水性製剤である。DDM は、米国における 3 種類の承認医薬品（Tosymra® Nasal Spray、Valtoco® Nasal Spray 及び OPVEE® Nasal Spray）で使用されている。

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　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、かゆみ、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。アナフィラキシーはアレルギー反応又は過敏症反応の最も重篤な状態であり、ほとんどの場合予測不能で、生命を脅かすことがある（Tang-2009）。臨床診断及び治療の遅れは、気道閉塞又は血管虚脱により死亡に至る可能性がある（Joint Task Force on Practice Parameters-2015）。米国では、重度のアレルギー反応が発現し、アナフィラキシーのリスクがある患者が 2000 万人いると推定されている。米国における実際のアナフィラキシーの発現割合は 10 万人年当たり 49.8 例であり（Tang-2009）、年間約 15 万件に相当する。生涯におけるアナフィラキシー事象の有病率は最大 2%であり、死亡率は約 1%である（Kemp-2007、Tang-2009、Arnold-2011）。

アドレナリンが入院及び死亡を減少させる唯一の薬剤であることから、国際ガイドラインではアドレナリンが重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療の第一選択薬である。

2.7.2.1.2　原薬

アドレナリン（図 2.7.2-1）は交感神経刺激性カテコールアミンであり、α及びβアドレナリン作動活性を有する。アドレナリン原薬は白色～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。アドレナリン溶液は、空気又は光によって徐々に褐色となる。

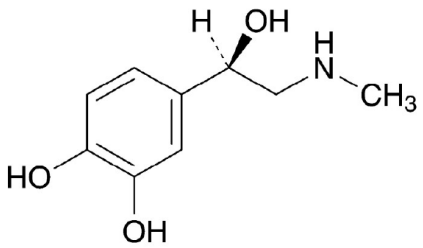


図 2.7.2-1　アドレナリンの化学構造

アドレナリンは *in vivo* で広範に代謝され、少量が未変化体として排泄される。ヒトにおける主要代謝物は、肝臓、腎臓及びその他の神経外組織に豊富に発現するモノアミン酸化酵素及びカテコール-O-メチルトランスフェラーゼによる不活性代謝物のバニリルマンデル酸である。体内における生体外由来のアドレナリンの代謝・排泄に最も寄与している組織は、肝臓（32%）、腎

臓（25%）、骨格筋（20%）、腸間膜器官（12%）である。アドレナリンは、鼻粘膜に存在することが知られている酵素では代謝されない（Hogan-2020、Dhamankar-2013、Oliveira-2016）。

β_2受容体（骨格筋の血管に存在する）の活性化も血管拡張につながる可能性がある。血管拡張により末梢血管抵抗が減少し、骨格筋への血流量が増加する。この血流増加の結果として、アドレナリン投与後当初は拡張期血圧（DBP）が低下することがあり、収縮期血圧（SBP）も抑制する可能性がある。しかし、アドレナリンの血漿中濃度が上昇するに従い、α_1受容体作動性が上昇し、β_2介在性血管拡張に拮抗する血管収縮反応を引き起こし、最終的に血圧を上昇させる（Westfall-2011）。アドレナリンがβ_2受容体を活性化する作用を有することは、アドレナリンがアナフィラキシーの治療に有効である理由を示している。一方、ノルアドレナリンはβ_2受容体を刺激する作用がないことから、ショック時の血圧サポートには最適な薬剤となるが、アナフィラキシーなどの重度のI型アレルギーの治療に理想的な治療とはいえない。

アドレナリン溶液は酸素及び光に曝露すると劣化し、最初に微量のアドレノクロムへの酸化によりピンク色を呈した後、メラニンの形成によりわずかに褐色を呈する。これらの濃い色の物質は極めて少量であり、毒性はないと考えられるが、注射剤の変色を避けるため、現在市販されている製剤には多量のピロ亜硫酸ナトリウムが使用されている。ピロ亜硫酸ナトリウムは、これらの濃い色の分解物による変色を防止するが、ピロ亜硫酸ナトリウム自体が1ヵ月あたり約0.3%～1.0%の割合でアドレナリンと反応し、非活性のアドレナリンスルホン酸塩を形成する。注射剤で変色防止に用いる多量のピロ亜硫酸ナトリウムは、酸素の存在下でもアドレナリン製剤の著しい分解を引き起こす（18ヵ月間で最大15%の分解）。また、ピロ亜硫酸ナトリウムは患者を亜硫酸塩アレルゲンに曝し、アレルギー反応の原因になることもある。また、アドレナリン製剤は熱に対する感受性が極めて高く、熱はアドレナリンスルホン酸塩への分解を指数関数的に加速させる。

2.7.2.1.3　作用機序

アドレナリンの作用機序は、アドレナリンαおよびβ受容体の刺激によることがよく知られている（Hoffmann-2002）。アドレナリンα受容体は皮膚、粘膜、腎臓の前毛細血管細動脈領域における血管収縮や静脈血管床における平滑筋収縮を担い、末梢血管抵抗の増加及び血圧の上昇を引き起こす。アドレナリンβ受容体を刺激すると脈拍数（PR）及び心筋収縮性が増加する一方で、同時に冠動脈が拡張する。また、βアドレナリン受容体は気管支及び骨格筋動脈を拡張させ、呼吸及び筋肉への血流を改善する。最後に、βアドレナリン受容体はマスト細胞を安定化させ、全身反応の進行を阻止する他の有益な作用を有すると考えられている。そのような作用の結果、心拍出量が増加し、呼吸が改善して酸素消費量が増加し、反応の進行が停止する。心拍出量が増加するとSBPが上昇する。アドレナリン投与がアドレナリンαおよびβ受容体に及ぼす予測可能な作用によりPR及びSBPが上昇することを考慮すると、これらのPDマーカーはアナフィラキシー治療薬としての有効性の信頼性が高い予測因子になると考えられる。

2.7.2.1.4　様々な投与経路でのアドレナリン投与の臨床経験

全身投与したアドレナリンの肺からの吸収は既に検討されている（Heilborn-1986）。この試験では、ヒトを対象として高用量のアドレナリンの肺吸入（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）の作用を皮下（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）でアナフィラキシー患者への使用の可否を検討した結果、特に小児においては必要な吸入回数、閾値濃度への到達時間、不快な味のため、肺吸入の投与経路はアナフィラキシーの治療には許容できないと結論された。

Srisawat ら（Srisawat-2016）は、健康被験者を対象に高用量アドレナリン（最大 5 mg）を含有する点鼻液を投与し、IN 投与時の PK とアドレナリン 0.3 mg を IM 投与したときの PK を比較した。その結果、2.5 mg 未満の IN 投与では検出可能な吸収は認められなかった。5 mg の IN 投与で測定可能な吸収が認められ、C_{max} の平均値は 386 pg/mL であった。これに対してアドレナリン 0.3 mg IM 投与後の C_{max} の平均値は 309 pg/mL であった。

2.7.2.1.5 [redacted]社製ユニットドーズ噴霧器を使用する背景

ARS-1 は、米国食品医薬品局（FDA）承認の鼻腔用噴霧器である[redacted]社製のユニットドーズ噴霧器（UDS）を用いて鼻腔内に投与する。[redacted]社製 UDS は Narcan® Nasal Spray（及び後発品）、Valtoco® Nasal Spray、Nayzilam® Nasal Spray、Imitrex® Nasal Spray、Tosymra® Nasal Spray 及び OPVEE® Nasal Spray などの様々な既承認医薬品の自己投与及び介助者による投与の両方で FDA に承認されている。また、[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及び急性反復発作の緊急治療など、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のいずれによる投与でも、[redacted]社製 UDS は非常に良好な使用成績を示しており、これまで注射や直腸投与が行われてきた複数の製剤にとってより望ましい投与経路になっている。

[redacted]社製 UDS は、使用者による重大な過誤を引き起こすことなく、米国で約 20 年間市販されている。しかし、このようなデバイスでは単発的な過誤が常に起こり得る。[redacted]社製 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で投与した年齢は 6 歳以上である（Valtoco® Nasal Spray 及び Imitrex® Nasal Spray）。本申請では EPI 10 試験で評価した 4 歳以上の小児を対象とした試験成績を提示する。

現在市販されている[redacted]社製 UDS を用いた製品の承認プロセスの一環として、それぞれの製剤での使用指示に基づいて多くの人的要因バリデーション試験が実施されている。ARS 社もラベル表示及び ARS-1 を正しく投与する能力を裏付けるために、1 つの形成的な人的要因バリデーション試験、それに続く独立した人的要因バリデーション試験と実際に自己投与を実施する臨床薬理試験 4 試験（EPI 09 試験、EPI 12 試験、EPI 13 試験及び EPI 17 試験）を実施した。ARS-1 の 3 つ目の人的要因バリデーション試験は、EPI 13 試験で使用した投与方法の説明及びイラストを改善（米国で販売用の製品ラベルとしても採用）した試験であり、ブリッジング試験として実施した。4 番目の人的要因バリデーション試験は、2 回目の投与を同じ鼻孔にするためのラベルを更新するための補足研究として実施された。

2.7.2.1.6　臨床開発プログラム

2.7.2.1.6.1　アドレナリン点鼻液

本申請においては、成人、体重 30 kg 以上及び体重 15～30 kg の小児を対象にアナフィラキシーなどの重度のアレルギー反応の治療を目的として ARS-1 1.0 mg 及び ARS-1 2.0 mg を評価した。ARS-1 は、アナフィラキシー反応発現時の現行の標準治療であるアドレナリン注射剤の IM 又は SC 投与よりも使いやすい代替製剤である。

ARS-1 は機能性添加剤である Intravail® A3（ドデシルマルトシド：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添加剤であり、低濃度（[redacted]%未満）で評価されている。DDM のようなアルキルグリコシド界面活性剤の吸収促進作用は、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）。EPI 12 試験で示されたように、ARS-1 では DDM を [redacted]%以上添加した場合に最適なバイオアベイラビリティが得られ、DDM を [redacted]%まで添加しても吸収は同程度であった。

2.7.2.1.6.2　DDM

2.7.2.1.6.2.1　アドレナリンの PK に対する DDM 含量の影響

アドレナリンの PK に対する DDM 含量の影響は EPI 07 試験で評価した。結果を 2.7.2.2.3.2 項に示す。

2.7.2.1.7　ARS-1 で実施した臨床試験

健康被験者を対象として ARS-1 のバイオアベイラビリティの評価及び IM 投与（大腿）とバイオアベイラビリティを比較するため、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に適合する一連の PK 試験及び安全性試験を実施した。

2.7.2.1.8　臨床薬理プログラム

ARS-1 の臨床プログラムでは、本申請の裏付けとなる臨床薬理試験 20 試験を実施した。このうち 2 試験（EPI 09 試験及び EPI 13 試験）は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック時の試験実施上の不備（EPI 09 試験）、並びに治験薬製造施設でのラベル表示エラー及び実施施設での試験実施上の不備（EPI 13 試験）が発生したことより、安全性評価には利用可能であるが、PK 及び PD 評価の結果は利用できないと判断した。なお、EPI 09 試験の代わりとして、成人での ARS-1 1.0 mg 自己投与を評価する EPI 12 試験を実施し、成人での ARS-1 2.0 mg の自己投与の評価を目的に EPI 17 試験を実施した。

ARS-1 の初期の用量漸増 PK 試験では、アドレナリン 1.0 mg を IN 投与（容量 100 µL）したときの PK が、病院内での標準的な針及びシリンジを用いたアドレナリン 0.3 mg の IM 投与とほぼ一致することが示された。その後の試験では、同一鼻孔に ARS-1 を反復投与したときのアドレナリンの吸収が、特に ARS-1 の投与間隔が 24 時間と短かった場合に、前回の ARS-1 投与により増強されることが示された。この「持ち越し効果」は、ARS-1 による鼻粘膜の微細な変化が 24 時間では完全には消失しなかったために、2 回目投与以降の鼻腔内吸収が増加したためと考え

られた。この持ち越し効果を見出す前は、アドレナリンの急速なクリアランスを考慮し、標準として 24 時間のウォッシュアウト期間を設定して試験を実施していた。

ARS-1 の同一鼻孔への反復投与は、アドレナリン曝露量を不自然に増加させるように思われた。この持ち越し効果の結果として、EPI 02 試験、EPI 06 試験、EPI 11 試験の各試験の PK の結果は、不自然に高値のアドレナリン曝露レベルを表しており、実際の臨床現場で予想される曝露量を表すものではないと判断した。この問題には EPI 11b 試験及び統合 PK 解析で対応した。EPI 11b 試験では、2 回目投与前に鼻粘膜がベースラインの状態に戻るように ARS-1 の同一鼻孔への 2 回目投与を 12 日間以上の間隔を空けて行った。統合 PK 解析では、持ち越し効果の影響を避けるため、成人を対象とした ARS-1 1.0 mg 投与の主要な試験のデータについて、ARS-1 の初回投与に限定した PK データを用いて解析した。また、EPI 02 試験のパート 3 では、ARS-1 の 1 回投与及び大腿部への単回 IM 投与を対象とした。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 プロファイルを評価した。最終的に、ARS-1 2.0 mg を投与した全ての試験は、この持ち越し効果の影響を避けるために十分なウォッシュアウト期間を設けて実施した（2.7.1 項）。

初回投与時の曝露量の解析では、ARS-1 1.0 mg 投与は依然として針及びシリンジを用いる IM 投与より t_{max} が早く、C_{max} が同程度の PK を示し、より優れた心血行動態反応が認められたが、様々なアドレナリン製剤から広範囲の PK 及び PD 作用が得られていることを考慮し、ARS 社は鼻炎や投与過誤等の悪条件下でも ARS-1 の鼻腔内投与による曝露量が注射剤による曝露量の範囲内にあることを保証するために、DDM を含有する ARS-1 でアドレナリン用量を上げた場合を検討した。

EPI 11b 試験の結果と、EPI 03 試験及び EPI 07 試験で実施した初回投与時の解析を併せて検討した結果、成人及び小児の両方を対象としたその後の ARS-1 の試験では 2.0 mg の用量を選択した。これらの試験では投与液量として 100 µL を使用した。この液量の IN 投与では鼻粘膜に十分に分布し、滴下は最小限であり、嚥下による薬物の吸収が回避される。

2.7.2.1.8.1　用量の選択

アナフィラキシーに進行する可能性がある I 型アレルギー反応に対する標準的な緊急治療は、症状発現後にできる限り迅速にアドレナリンを投与することである。成人被験者を対象とした ARS-1 の臨床試験では、PK 試験を 5 試験（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI JP01 試験、及び EPI 12 試験）実施し、アドレナリン 1.0 mg を含有する ARS-1 の単回 IN 投与のバイオアベイラビリティを、針とシリンジ又はオートインジェクターを用いたアドレナリンの単回 IM 投与と比較した。EPI 03 試験及び EPI 07 試験の結果を用いて、上述の持ち越し効果のない有効な結果を示すため、初回投与時の曝露量について再解析を実施した。EPI 04 試験及び EPI JP01 試験では、反復投与をする際に発現していた鼻炎以外の症状はなく、EPI 12 試験は持ち越し効果を回避する十分なウォッシュアウト期間を設けて実施した。

EPI 11b 試験は、健康被験者を対象に ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの PK を評価する第 I 相、無作為化、クロスオーバー試験（2 群）であった。本試験の目的は、ARS-1 2.0 mg 投与時の曝露量が、針及びシリンジを用いた IM 投与及びエピペンによる投与の範囲内であることを示すことであり、本試験の結果から、ARS-1 は他の注射剤と比較して最適な曝露量をもた

らすことが示された。ARS-1 2.0 mg 投与の主要な試験である EPI 15 試験、EPI 16 試験、EPI 17 試験は、ARS-1 2.0 mg の単回投与時のバイオアベイラビリティを、針／シリンジ又はオートインジェクターを介したアドレナリンの単回 IM 投与と比較することを目的とした。これらの ARS-1 の試験の結果は、ARS-1 2.0 mg の単回投与が針及びシリンジを用いた IM 投与と比較してアドレナリンの曝露量（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}）に優れ、あらゆる状況下での有効性を保証することを示している。また、安全性を評価するために ARS-1 2.0 mg をエピペンと比較した。エピペンはその投与方法によって大半のケースで吸収（t_{max}）が最も速やかであり、注入の力及び高頻度の血管への注射（投与機会の 14%超）によって C_{max} が最も高かった。ARS-1 使用時の曝露量は、アドレナリン IM 投与時及びエピペン投与時の PK の範囲内であり、全ての PK パラメータはこれらの既承認製剤の範囲内にあった。さらに、鼻浮腫及び鼻閉をシミュレートした条件下で ARS-1 の単回投与を追加的に試験した結果（EPI 16 試験）、針及びシリンジを用いた IM 投与よりも優れた PK プロファイルが示された。また、EPI 10 試験の結果より、体重 30 kg 以上の小児アレルギー患者の PK が成人と同じであったことが示されている。

I 型アレルギー反応が発現した患者に対して最初の反応を治療するため、又は再発（二相性アナフィラキシーなど）した場合に追加治療を行うため、アドレナリンの 2 回目の投与が必要になることがある。EPI 03 試験及び EPI 07 試験の 2 試験では、ARS-1 1.0 mg を 2 回 IN 投与したときの PK を検討した。また、EPI 15 試験では ARS-1 2.0 mg の 2 回投与を行い、針及びシリンジを用いた IM 投与又はエピペンの 2 回投与と比較した。ARS-1 の 2 回投与は、1 回投与と同様にエピペンと類似することが示された。EPI 15 試験の 2 回投与は、各鼻孔（R/L）に各 1 回投与、又は同じ鼻孔（R/R）に 2 回投与した。EPI 15 試験の結果から、R/L 投与と R/R 投与の間に意味のある PK の差はなかったことが示されたため、1 回目又は 2 回目のいずれの投与でも、どちらの鼻孔に投与すべきか患者に指示する必要はないと判断した。

臨床薬理試験の PK データから、ARS-1 として投与されたアドレナリンは速やかに吸収され、針及びシリンジを用いた IM 投与及びオートインジェクターを用いた投与（エピペン）で得られる範囲内の、注射剤に類似した PK プロファイルが得られた。臨床薬理プログラムの一環として投与経路別の PD を検討した結果、ARS-1 は少なくとも IM 投与と同程度に迅速にアドレナリンを全身に送達し、α及びβアドレナリン受容体を速やかに刺激し、その結果として全身性アレルギー反応の治療における有効性の代替マーカーである PR 及び SBP を上昇させることが示された。血行動態に及ぼす平均的な作用は、注射剤で認められる作用より大きい可能性があるが、個々の被験者における PR 又は SBP の最大変化量は剤型間で類似しており、ARS-1 によるより速やかで平均して大きな PD 作用が重度の全身性アレルギー反応を呈している患者に対して安全上のリスクをもたらす兆候は認められなかった。実際に ARS-1 による血行動態に及ぼす作用は、発現までの時間及び反応の最大値の観点からより安定した改善効果の可能性を示している。

2.7.2.2 個々の試験の結果の要約

ARS-1 の臨床試験一覧を 5.2 項に示す。

2.7.2.2.1　医療従事者による投与：非対照試験

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

2.7.2.2.1.1.1　試験計画

本試験の主要目的は、アレルギーを有する小児被験者を対象に ARS-1 を 0.65 mg、1.0 mg、又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときの、1）アドレナリンの PK を評価すること、2）自由行動下血圧測定（ABPM）装置を用いて PR 及び血圧（SBP 及び DBP）を指標とする PD 反応を評価することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、非対照、PK 試験であり、スクリーニング期間及び投与期間から構成された。アレルギーを有する小児被験者を対象に、ARS-1 を体重に応じて 0.65 mg、1.0 mg、2.0 mg の用量で IN 投与し、バイオアベイラビリティ及び PD 反応を評価した。

各被験者に、体重に基づき ARS-1 を 1 回投与した。

パート 1：

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に、ARS-1 を 0.65 mg/100 µL の用量で左鼻孔に単回 IN 投与した。
- 体重 30 kg 以上の被験者に、ARS-1 を 1.0 mg/100 µL の用量で左鼻孔に単回 IN 投与した。

パート 2：

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者に、ARS-1 を 1.0 mg/100 µL の用量で左鼻孔に単回 IN 投与した。
- 体重 30 kg 以上の被験者に、ARS-1 を 2.0 mg/100 µL の用量で左鼻孔に単回 IN 投与した。

スクリーニング期間：被験者に対し、試験登録前 28 日以内にスクリーニング検査を行った。所見及び適格性を電子症例報告書（eCRF）に記録した。総合鼻症状スコア（TNSS）の評価方法を小児に説明した。同意取得プロセスの一環として、小児に ARS-1 プラセボ噴霧器を用いて IN 投与のトレーニングを行った。トレーニングには右鼻孔を使用した。

ベースライン及び投与前評価：ベースライン及び投与前評価は投与前に実施した。鼻閉及び鼻炎が ARS-1 の吸収に及ぼす影響を評価する副次目的を考慮し、投与前 TNSS 及び鼻刺激性評価（浮腫及び紅斑を含む）に特に注意した。小児に ARS-1 プラセボ噴霧器を渡し、Day 0 投与の 1 時間以上前に IN 投与のトレーニングを行った。トレーニングには右鼻孔を使用した。

非盲検投与期間：被験者を投与前に 30 分間以上半仰臥位で安静とした後、体重に応じて ARS-1 を投与した。被験者は、投与後 120 分間は刺激を最小限に抑えながら半仰臥位を維持した。

2.7.2.2.1.1.2 PK の測定及び解析

2.7.2.2.1.1.2.1 PK の測定

末梢静脈又は中心静脈に留置したカテーテルから血液を採取した（1 回に 3 mL）。各投与期間の投与前 10 及び 5 分及び投与後 2.5、5、7.5、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120 分に血漿中アドレナリン濃度測定用の検体を採取した。

ノンコンパートメント解析を用いて以下に示すアドレナリンの PK パラメータを算出した。

- C_{max}：個々の濃度－時間データから直接求めた最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{0\text{-}x\ min}$：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。ただし、x は投与 60 分後までの全ての時点
- AUC_{last}：投与後ゼロ時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積。線形台形法を用いて算出

以下の探索的 PK 評価項目を設定した。

- 一定時点までを切り取った PK データ：投与後 60 分以内の PK-PD 関係を確立するため、投与後 60 分までのデータセットを用いて、測定された濃度－時間データの探索的 PK 解析を実施した。
- ベースラインで調整した PK データ：ベースラインで調整した濃度－時間データを用いて副次 PK 解析を実施した。ベースライン調整のため、各投与後濃度からゼロ時間の濃度を差し引いた。

2.7.2.2.1.1.2.2 PK の解析

バイオアベイラビリティの比較

投与順序、投与順序内の被験者、投与期、及び投与群を固定効果とし、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、自然対数変換した PK パラメータである C_{max}、部分 AUC（pAUC）（2.5～60 分まで）、$AUC_{0\text{-}120\ min}$、AUC_{last} を投与群間で解析した。

以下の被験群と比較対照群の比較について、線形混合効果を用いて統計解析を実施した。

- 0.65 mg/100 μL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 1）
- 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 2）vs. 2.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 2）
- 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 2）

最高濃度到達時間

ノンパラメトリック解析（Wilcoxon など）を用いて t_{max} を比較した。以下の被験群と対照群の比較を実施した。

- 0.65 mg/100 μL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 1）
- 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 2）vs. 2.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 2）
- 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 μL の ARS-1（パート 2）

PK に対する体重及び BMI の影響

アドレナリンの曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{0-60}、AUC_{0-120}、AUC_{last}）に対する被験者の体重及びボディマス指数（BMI）の影響を、各投与群の体重又は BMI に対して PK パラメータを図示して検討した。アドレナリンの曝露に対する体重及び BMI の影響を判定するために回帰分析を実施した。

回帰分析で体重又は BMI が有意である場合、体重又は BMI を共変量とする共分散分析を用いてバイオアベイラビリティの比較を繰り返すこととした。

PK パラメータ、体重、BMI の統計解析は、主要解析対象集団及び副次解析対象集団（該当する場合）に基づいて行うこととした。

解析時に、PK 結果の追加的な比較／解釈を検討することとした。

2.7.2.2.1.1.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.1.1.3.1　PD の測定

PD 評価として ABPM を用いて PR 及び血圧（SBP 及び DBP）を測定した。PR 及び血圧の測定はベースライン、投与前（投与の約 10 及び 5 分前の 2 回）、投与後 5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）、120 分（±5 分）の時点に行った。PD データは、1）実測値（生データ）及び 2）ベースラインからの変化量として示した。

以下の PD パラメータを算出した。

- E_{max}：観察された最大効果
- t_{Emax}：最大効果到達時間
- $AUEC_{0-xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分後までの効果時間曲線下面積（x = 5、10、15、20、25、30、45、60 分）。線形台形法を用いて算出した。必要に応じて外挿／内挿を許容した。
- $AUEC_{last}$：投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果時間曲線下面積。線形台形法を用いて算出した。

2.7.2.2.1.1.3.2　PD の解析

PD パラメータ

未変換の PD パラメータである E_{max}、部分 AUEC（pAUEC）（投与後 5～60 分まで）、並びに $AUEC_{0-120}$ 及び $AUEC_{last}$ を、投与群間で線形混合効果モデルを用いて解析した。以下の比較を行った。

- 0.65 mg/100 µL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 1）
- 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 2）vs. 2.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 2）
- 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 2）

最小二乗（LS）平均値、LS 平均値の差（被験群－対照群）、90%信頼区間（CI）、p 値を報告した。

最大効果発現までの時間

ノンパラメトリック解析（Wilcoxon など）を用いて t_{Emax} を比較した。以下の被験群と対照群の比較を実施した。

- 0.65 mg/100 µL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 1）
- 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 2）vs. 2.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 2）
- 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 1）vs. 1.0 mg/100 µL の ARS-1（パート 2）

時点別の PD

各評価時点の PD データを投与群間で比較した。

2.7.2.2.1.1.4 安全性の評価

ARS-1 の安全性及び忍容性を評価するために有害事象を調査した。スクリーニング時に完全な身体的検査を実施し、ベースライン時及び退院時は一部の項目について身体的検査を実施した。その他の安全性評価項目としてバイタルサインを測定した。

2.7.2.2.1.1.5 PK の結果

本試験は治験薬を 1 回以上投与した全身性アレルギーを有する 4～17 歳の小児 80 例を対象とした。このうち 17 例は再スクリーニングを受けて再登録されたため、被験者の人数は合計 63 例であった。さらに別に被験者 2 例が登録されたが、治験薬投与は行われなかった。

体重 15～30 kg の被験者（n = 29）

体重 15～30 kg の被験者は 29 例であった。このうち 12 例に ARS-1 0.65 mg を投与し、17 例に ARS-1 1.0 mg を投与した。全体では被験者 29 例に ARS-1 0.65 mg を 12 回、1.0 mg を 21 回投与した。

体重 30 kg 以上の被験者（n = 34）

体重 30 kg 以上の被験者は 34 例であった。このうち 25 例に ARS-1 1.0 mg を投与し、9 例に ARS-1 2.0 mg を投与した。全体では被験者 34 例に ARS-1 1.0 mg を 26 回、2.0 mg を 21 回投与した。

2.7.2.2.1.1.5.1 血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

投与群別及び体重別の平均血漿中アドレナリン濃度を図 2.7.2-2 に示す。投与法別の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-2 に示す。投与群別のアドレナリンの pAUC の要約統計量を表 2.7.2-3 に示す。

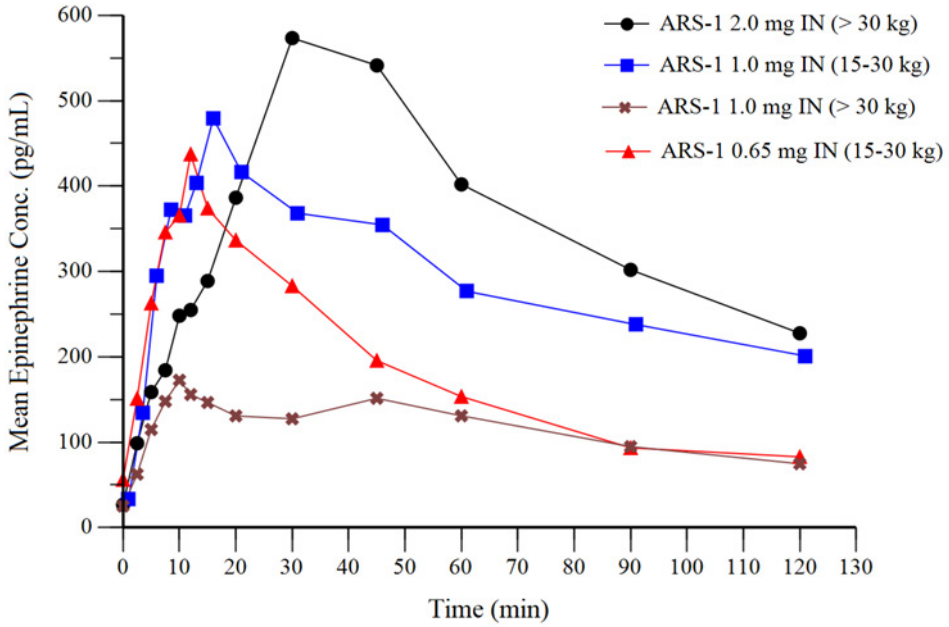


図 2.7.2-2　投与群別の平均アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）

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

Source: EPI 10 CSR, Figure 10

表 2.7.2-2　投与群別のアドレナリンの PK パラメータの要約統計量

Treatment	N	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	t_{max} (min) median (min-max)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) mean (%CV)
15 – 30 kg				
ARS-1 0.65 mg	11	534 (58.7)	12.5 (2.50 – 30.3)	21800 (49.8)
ARS-1 1.0 mg	21	651 (64.2)	20.0 (2.50 – 61.5)	35100 (57.3)
≥ 30 kg				
ARS-1 1.0 mg	25	253 (66.2)	20.1 (7.50 – 122)	14000 (52.9)
ARS-1 2.0 mg	21	690 (100)	29.5 (2.90 – 120)	40200 (92.8)

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

表 2.7.2-3 投与群別のアドレナリンの pAUC

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		AUC 0-2.5 min	AUC 0-5 min	AUC 0-7.5 min	AUC 0-10 min	AUC 0-12 min	AUC 0-15 min
15 – 30 kg							
ARS-1 0.65 mg	11	245 (60.5)	750 (50.2)	1500 (47.3)	2390 (50.0)	3190 (53.9)	4420 (57.6)
ARS-1 1.0 mg	21	210 (48.9)	727 (57.2)	1540 (63.5)	2470 (66.9)	3260 (68.7)	4630 (70.0)
≥ 30 kg							
ARS-1 1.0 mg	25	114 (80.1)	346 (82.6)	681 (82.1)	1080 (82.7)	1410 (83.7)	1870 (83.6)
ARS-1 2.0 mg	21	148 (112)	468 (106)	901 (83.8)	1440 (70.3)	1940 (68.5)	2750 (68.2)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		AUC0-20 min	AUC0-30 min	AUC0-45 min	AUC0-60 min	AUC0-90 min	AUC0-118 min
15 – 30 kg							
ARS-1 0.65 mg	11	6210 (57.7)	9290 (54.1)	12900 (50.6)	15500 (50.6)	19200 (49.9)	21700 (49.7)
ARS-1 1.0 mg	21	6890 (67.5)	10800 (59.9)	16200 (54.9)	21000 (53.7)	28700 (54.6)	34900 (57.0)
≥ 30 kg							
ARS-1 1.0 mg	25	2560 (77.5)	3860 (62.3)	5960 (51.9)	8080 (52.5)	11400 (54.6)	13800 (53.2)
ARS-1 2.0 mg	21	4400 (66.1)	9350 (72.9)	17800 (89.4)	25100 (92.3)	36300 (89.2)	44500 (86.7)

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

2.7.2.2.1.1.5.2 **バイオアベイラビリティの比較**

ARS-1 1.0 mg IN（15～30 kg）及び ARS-1 0.65 mg IN（15～30 kg）の用量／体重群を比較した。自然対数変換したアドレナリンの PK パラメータ（C_{max} 及び pAUC）の群間比及び 90% CI を表 2.7.2-4 及び図 2.7.2-3 に示す。同様に ARS-1 2.0 mg IN（30 kg 以上）及び 1.0 mg IN（30 kg 以上）を比較した結果を表 2.7.2-5 及び図 2.7.2-4 に、ARS-1 1.0 mg IN（15～30 kg）及び 2.0 mg IN（30 kg 以上）を比較した結果を表 2.7.2-6 及び図 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-4　1.0 mg IN（15～30 kg）と 0.65 mg IN（15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

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

Source: EPI 10 PK Report, Table 20

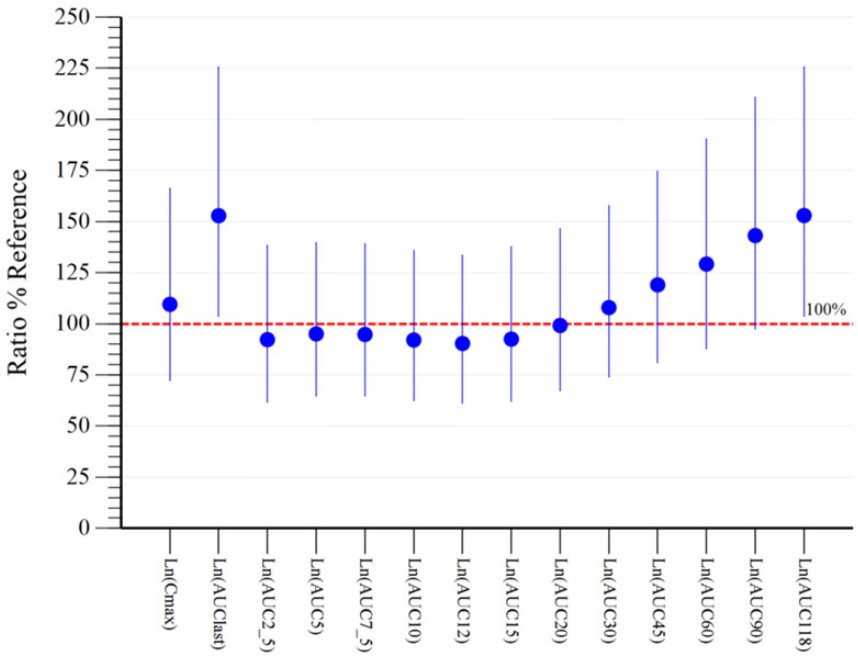


図 2.7.2-3　1.0 mg IN（15～30 kg）と 0.65 mg IN（15～30 kg）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Source: EPI 10 CSR, Figure 12

表 2.7.2-5　2.0 mg IN（30 kg 以上）と 1.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

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

Source: EPI 10 PK Report, Table 21

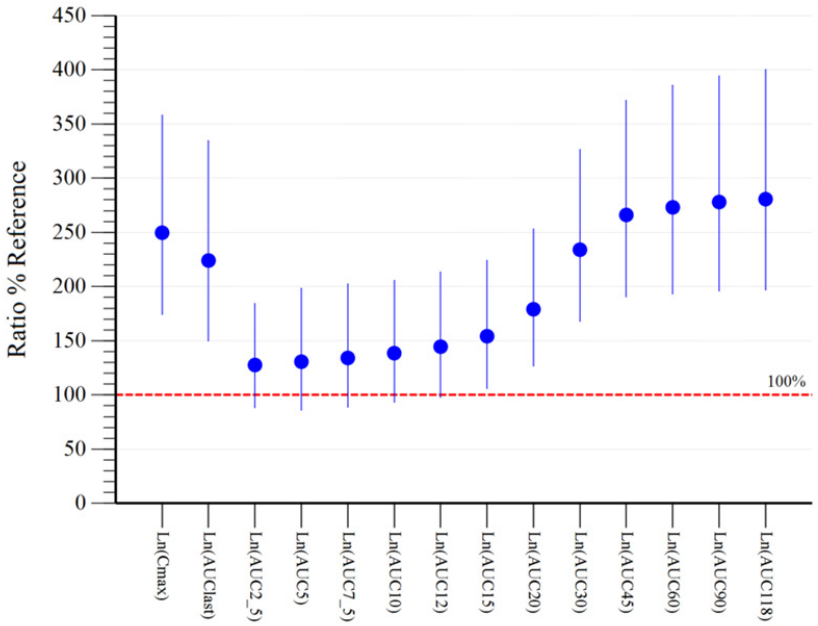


図 2.7.2-4　2.0 mg IN（30 kg 以上）と 1.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Source: EPI 10 CSR, Figure 13

表 2.7.2-6 1.0 mg IN（15～30 kg）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

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

Source: EPI 10 PK Report, Table 22

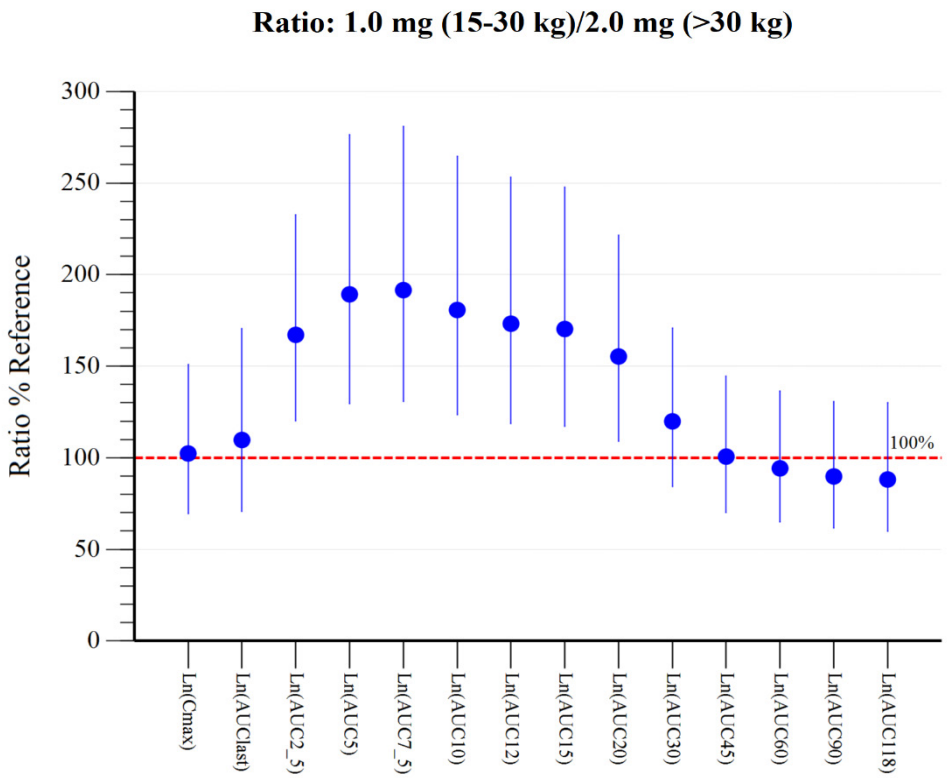


図 2.7.2-5 1.0 mg IN（15～30 kg）と 2.0 mg IN（30 kg 以上）の比較：PK パラメータの群間比及び 90% CI

Source: EPI 10 CSR, Figure 14

2.7.2.2.1.1.5.3　**探索的 PK 解析**

以下の探索的 PK 解析を実施した。

- ベースラインで補正した PK パラメータの算出
- ARS-1 投与 60 分以内に収集したデータのみを用いたアドレナリンの t_{max} の解析
- アドレナリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する体重及び BMI の影響

ベースラインで補正した PK パラメータの算出

ベースラインのアドレナリン濃度で補正した PK パラメータを算出した。ベースライン補正によって血漿中濃度が負の値となった場合はゼロ（0）としてベースライン補正 AUC を算出した。全ての主要な PK パラメータは、総アドレナリン値とベースライン補正値間で一致していた。主要解析は、内因性アドレナリンの通常のばらつき及び変動を含んだ未補正の血漿中濃度に基づいて実施した。

ベースライン補正 PK パラメータを EPI 10 PK Report Table 16、17、18、19 に示す。

ARS-1 投与 60 分以内に収集したデータのみを用いたアドレナリンの t_{max} の解析

用量／体重群別の t_{max} が ARS-1 投与後の特定の時間範囲内に入っていた被験者の割合を表 2.7.2-7 及び図 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-7　t_{max} が ARS-1 投与後の特定の時間範囲内に入っていた被験者の割合

Dose/Weight Group	Time Range of t_{max} (minutes)				
	≤ 20	> 20 to ≤ 30	> 30 to ≤ 45	> 45 to ≤ 60	> 60
	Percent (%) of Subjects				
15 – 30 kg					
ARS-1 0.65 mg	82	9	9	0	0
ARS-1 1.0 mg	57	14	10	14	5
≥ 30 kg					
ARS-1 1.0 mg	48	8	20	20	4
ARS-1 2.0 mg	38	19	19	10	14

Source: EPI 10 PK Report, Table 76

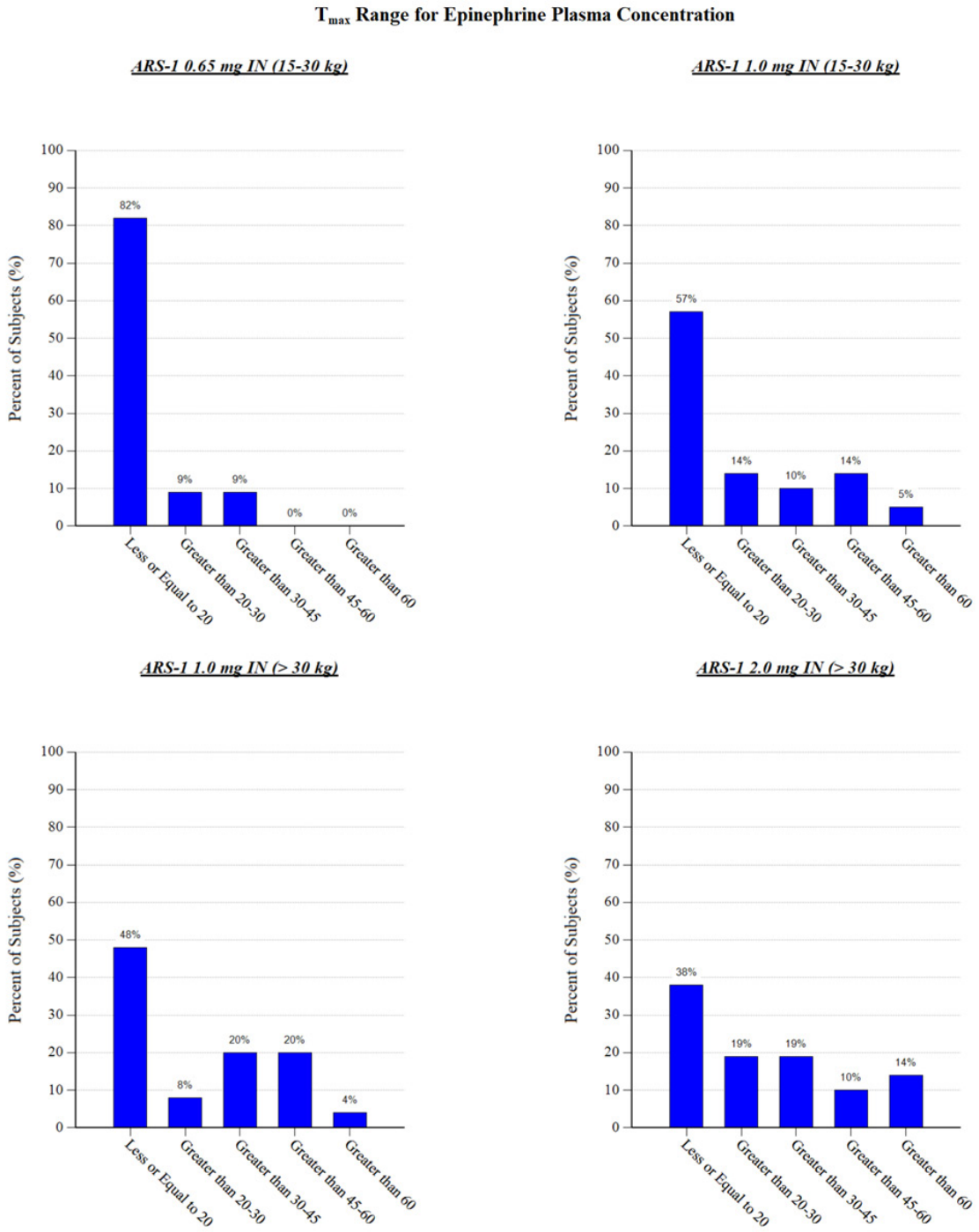


図 2.7.2-6　t_{max} が ARS-1 投与後の特定の時間範囲内に入っていた被験者の割合

Source: EPI 10 PK Report, Figure 15

アドレナリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する体重及び BMI の影響

用量／体重群別のアドレナリンの PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）に対する体重の影響を表 2.7.2-8 に要約する。総アドレナリンの C_{max} に対する体重の影響を示す回帰分析の結果を図 2.7.2-7 に、AUC_{0-t} に対する体重の影響を示す回帰分析の結果を図 2.7.2-8 に示す。

用量／体重群別の総アドレナリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する BMI の影響を表 2.7.2-9 に要約する。総アドレナリンの C_{max} に対する BMI の影響を示す回帰分析の結果を図 2.7.2-9 に、AUC_{0-t} に対する BMI の影響を示す回帰分析の結果を図 2.7.2-10 に示す。

ベースライン補正アドレナリン曝露パラメータの影響は EPI 10 PK Report 7.4 項に示す。

表 2.7.2-8　アドレナリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する体重の影響

Dose/Weight Group	Ln(AUC_{0-t})		Ln(C_{max})	
	Slope	P value	Slope	P value
15 – 30 kg				
ARS-1 0.65 mg	-0.09967	0.073	-0.06005	0.258
ARS-1 1.0 mg	-0.005444	0.898	-0.03579	0.452
≥ 30 kg				
ARS-1 1.0 mg	0.002257	0.765	-0.0005800	0.947
ARS-1 2.0 mg	-0.005374	0.755	-0.01659	0.196

Source: EPI 10 PK Report, Table 74

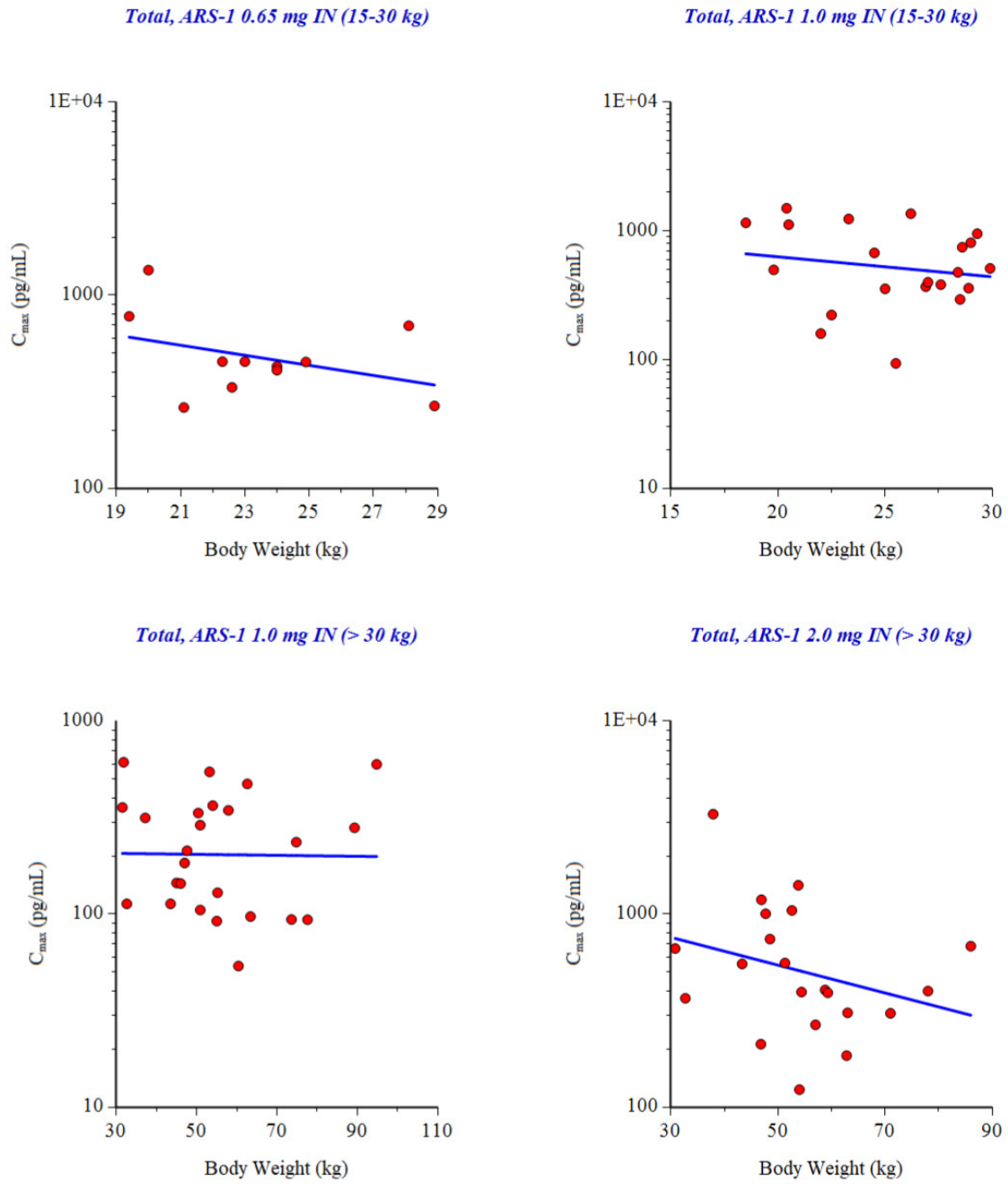


図 2.7.2-7 回帰分析：アドレナリンの C_{max} に対する体重の影響

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

Source: EPI 10 PK Report, Figure 16

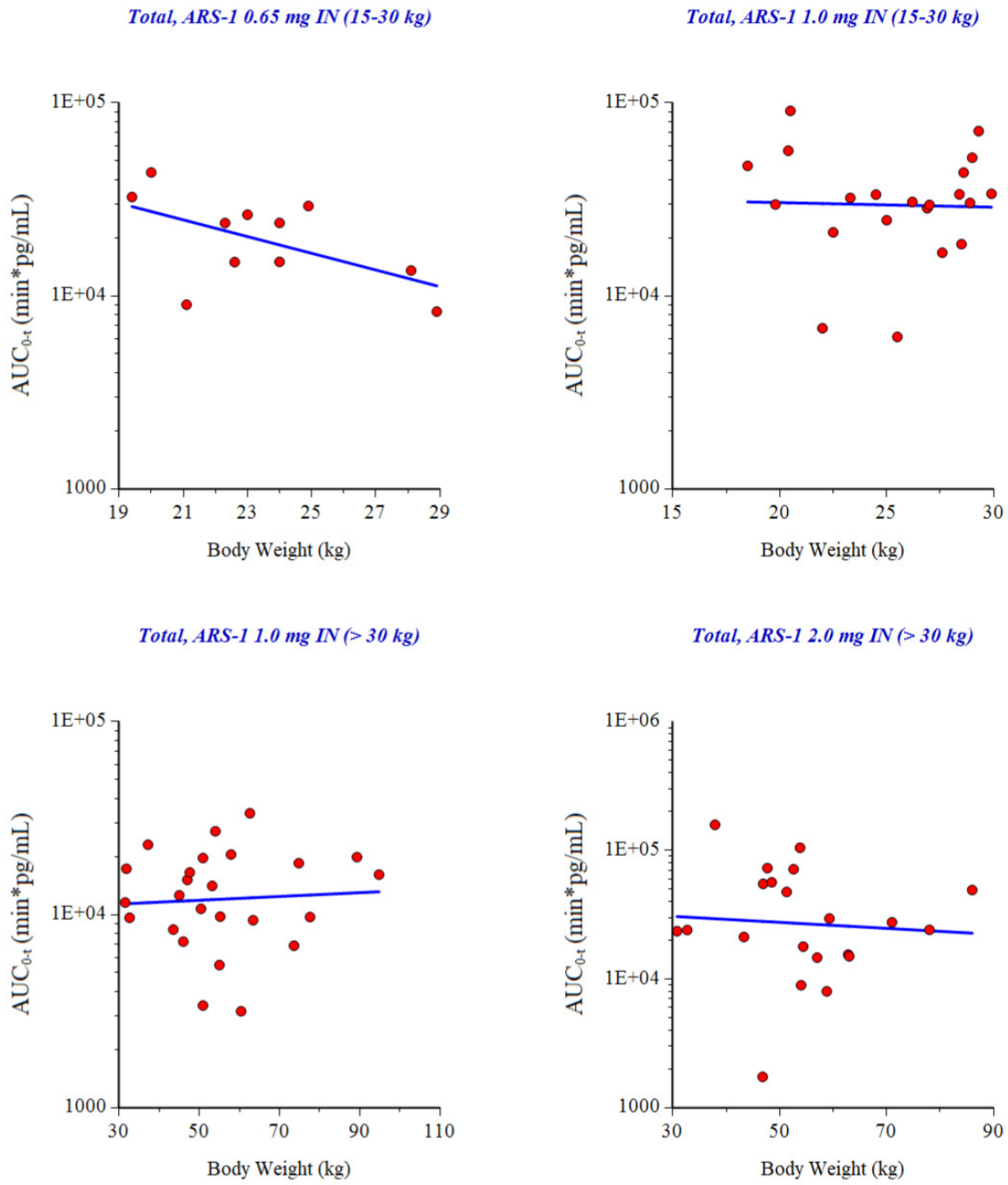


図 2.7.2-8 回帰分析：アドレナリンの AUC_{0-t} に対する体重の影響

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

Source: EPI 10 PK Report, Figure 17

表 2.7.2-9 アドレナリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する BMI の影響

Dose/Weight Group	$Ln(AUC_{0-t})$		$Ln(C_{max})$	
	Slope	P value	Slope	P value
15 – 30 kg				
ARS-1 0.65 mg	-0.1635	0.313	-0.06358	0.672
ARS-1 1.0 mg	0.04171	0.698	0.06056	0.615
≥ 30 kg				
ARS-1 1.0 mg	0.01107	0.656	0.02238	0.436
ARS-1 2.0 mg	-0.04410	0.545	-0.08000	0.139

Source: EPI 10 PK Report, Table 75

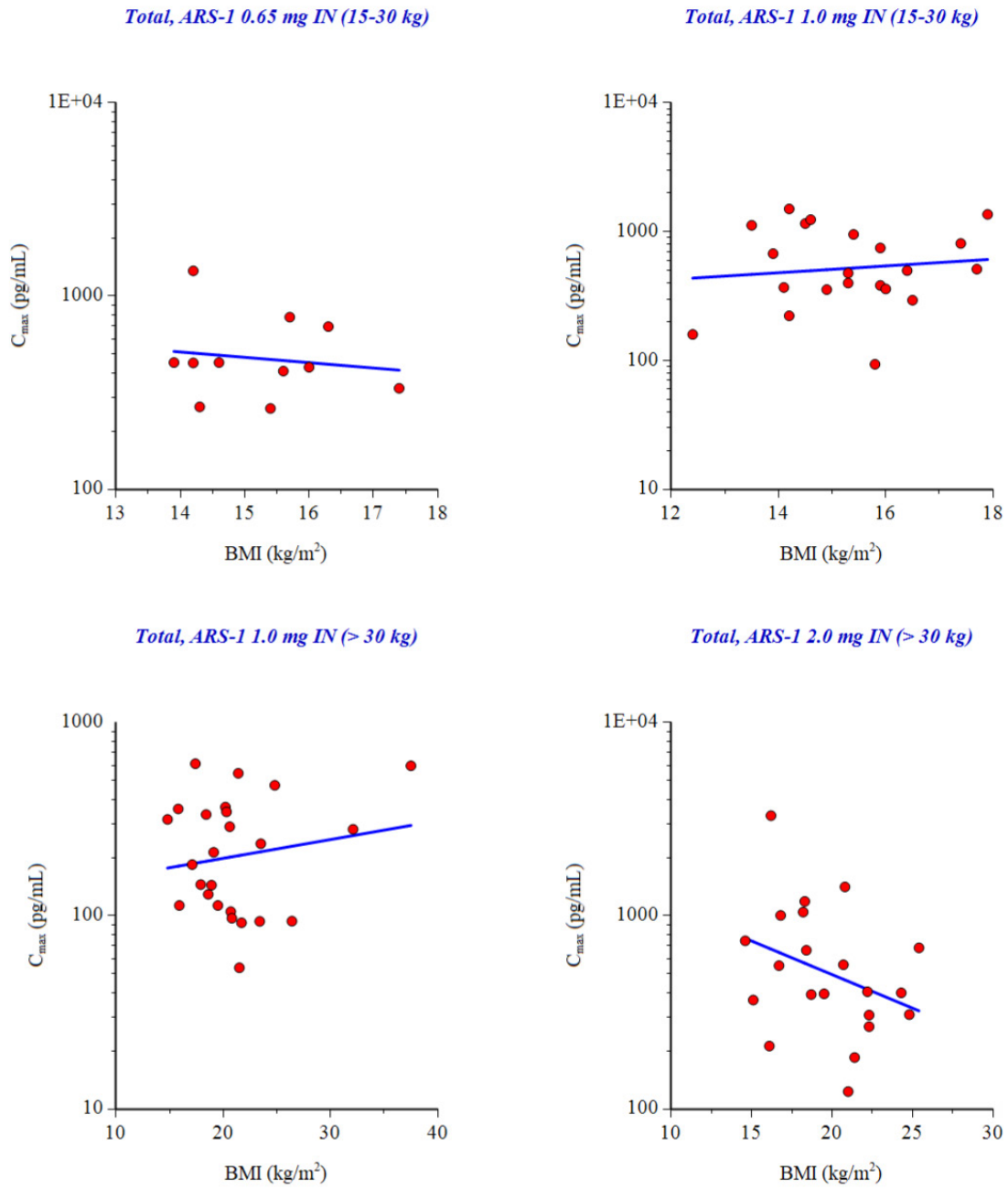


図 2.7.2-9 回帰分析：C_{max}（総アドレナリン）に対する BMI の影響

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

Source: EPI 10 PK Report, Figure 126

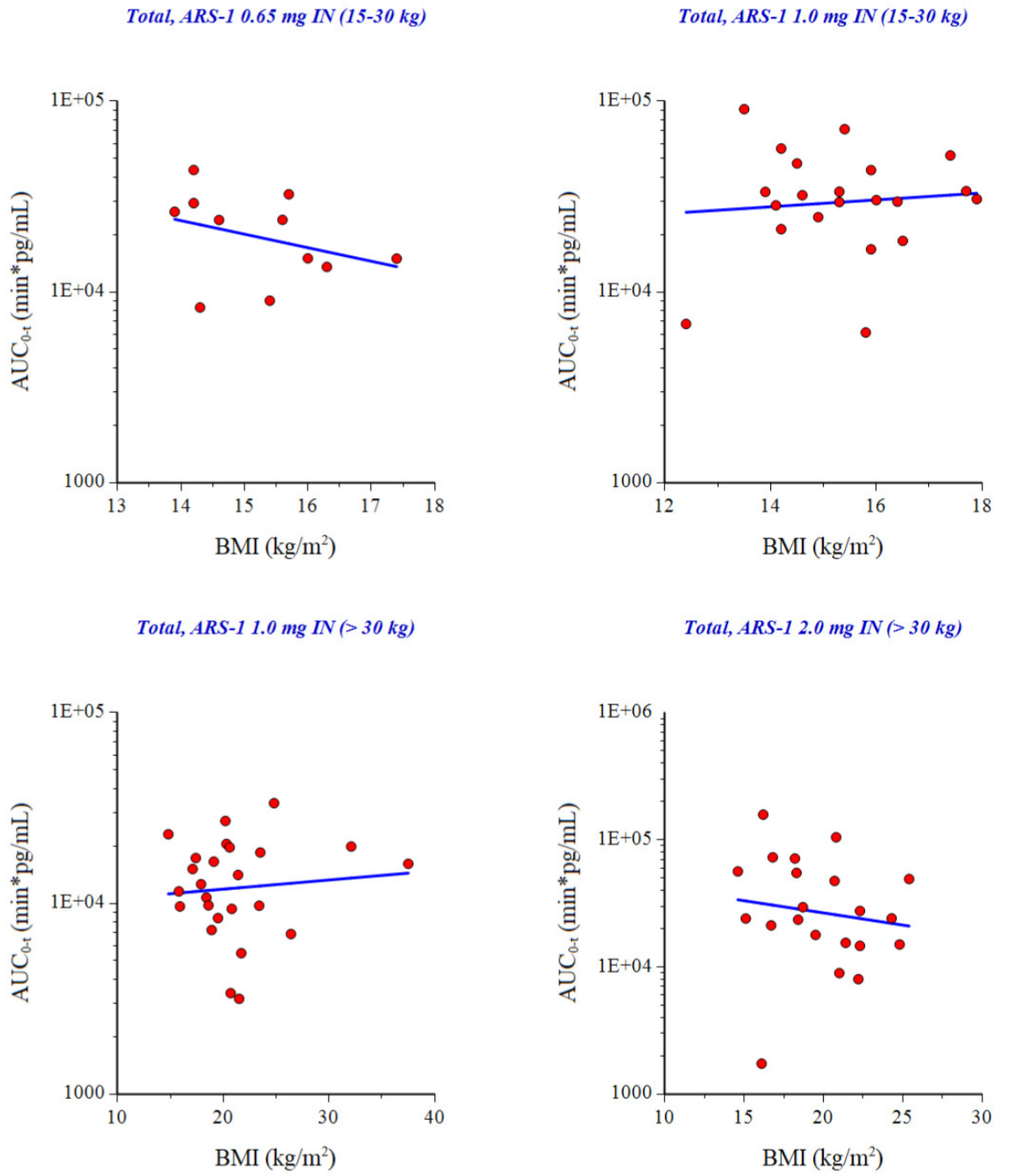


図 2.7.2-10 回帰分析：AUC_{0-t}（総アドレナリン）に対する BMI の影響

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

Source: EPI 10 PK Report, Figure 128

2.7.2.2.1.1.5.4　PK の要約

血漿中濃度の推移

- 体重 30 kg 以上の被験者：体重 30 kg 以上の被験者の血漿中濃度の推移は、ARS-1 の用量が 1.0 mg から 2.0 mg に増えるに従ってアドレナリン濃度が上昇したことを示している。
- 体重 15～30 kg の被験者：体重 15～30 kg の被験者の血漿中濃度の推移では、投与後初期のアドレナリン濃度は類似しており、ARS-1 1.0 mg については t_{max} 後に顕著に高い濃度が認められた。

PK パラメータ

体重 30 kg 以上の被験者

- C_{max}：C_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg を投与した被験者で 253 pg/mL、ARS-1 2.0 mg を投与した被験者で 690 pg/mL であった。
- t_{max}：t_{max} の中央値は、ARS-1 1.0 mg を投与した被験者では 20.1 分、ARS-1 2.0 mg を投与した被験者では 29.5 分であった。
- $AUC_{0\text{-}t}$：$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は、ARS-1 1.0 mg を投与した被験者で 14000 min*pg/mL、ARS-1 2.0 mg を投与した被験者で 40200 min*pg/mL であった。

体重 15～30 kg の被験者

- C_{max}：C_{max} の平均値は、ARS-1 0.65 mg を投与した被験者で 534 pg/mL、ARS-1 1.0 mg を投与した被験者で 651 pg/mL であった。
- t_{max}：t_{max} の中央値は、ARS-1 0.65 mg を投与した被験者で 12.5 分、ARS-1 1.0 mg を投与した被験者で 20.0 分であった。
- $AUC_{0\text{-}t}$：$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は、ARS-1 0.65 mg を投与した被験者で 21800 min*pg/mL、ARS-1 1.0 mg を投与した被験者で 35100 min*pg/mL であった。

バイオアベイラビリティの比較及び用量の比例性

- 様々な PK パラメータの比とその 90% CI を用いた比較では、体重 15～30 kg の被験者における ARS-1 1.0 mg の PK は体重 30 kg 以上の被験者における ARS-1 2.0 mg の PK と同様であることが示された。
- 用量比例性の検定から、体重 30 kg 以上の被験者では、ARS-1 2.0 mg は ARS-1 1.0 mg と比較して用量に比例した値をわずかに上回っており、pAUC の比の 90% CI は 128%（$pAUC_{0\text{-}2.5}$）～281%（$pAUC_{0\text{-}118}$）、C_{max} の比の 90% CI は 250%であった。
- 体重 30 kg 以上の被験者に対する体重 15～30 kg の被験者の pAUC 及び t_{max} を比較した結果、体重 15～30 kg の小児では吸収がやや速いことが示された。