2.7.2.2.1.1.6　　PD の結果

2.7.2.2.1.1.6.1　　PD 評価項目のベースラインからの変化量

投与群別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.7.2-11（SBP）、図 2.7.2-12（DBP）、図 2.7.2-13（PR）に示す。

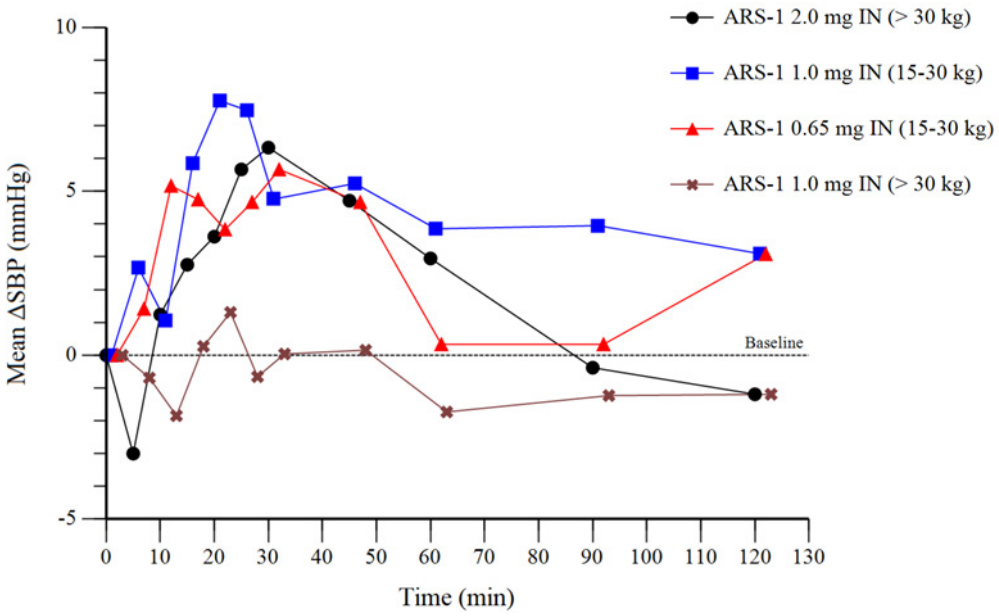


図 2.7.2-11　投与群別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Note: in this figure, > 30 kg = ≥ 30 kg group
Source: EPI 10 CSR, Figure 20

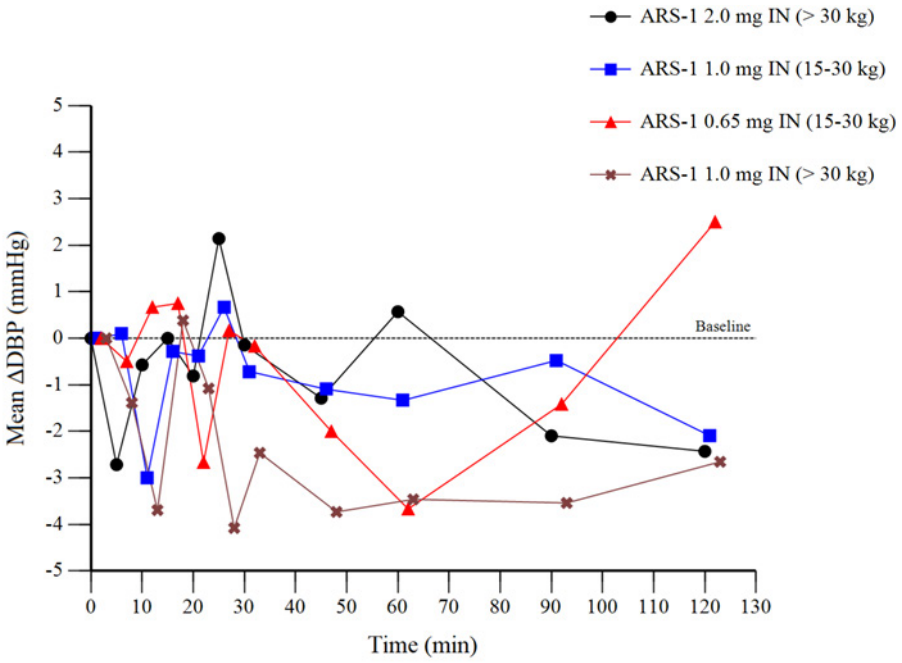


図 2.7.2-12　投与群別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Note: in this figure, > 30 kg = ≥ 30 kg group
Source: EPI 10 CSR, Figure 21

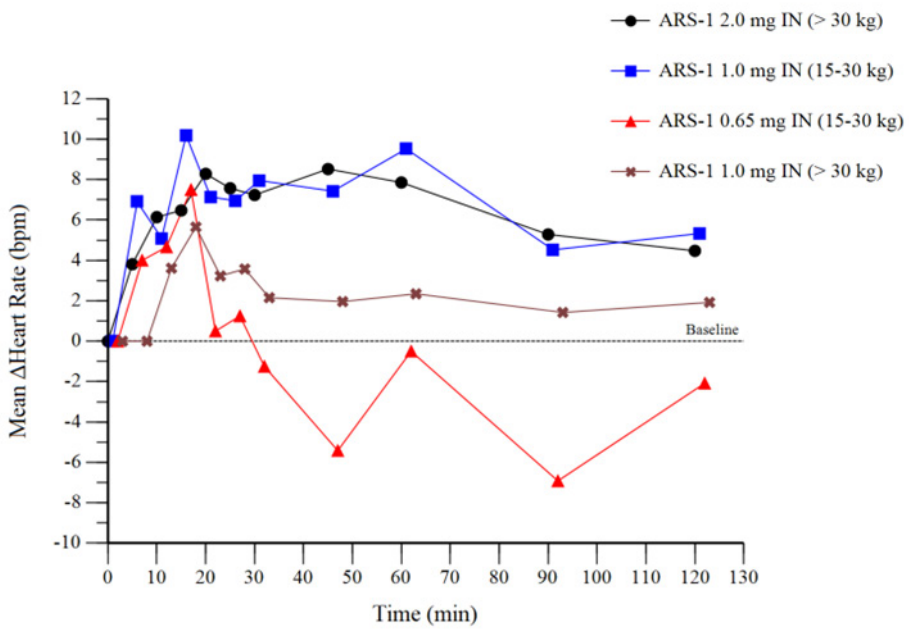


図 2.7.2-13 投与群別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Note: in this figure, > 30 kg = ≥ 30 kg group
Source: EPI 10 CSR, Figure 22

2.7.2.2.1.1.6.2 PD パラメータ

投与群別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-10（SBP）、表 2.7.2-11（DBP）、表 2.7.2-12（PR）に示す。

表 2.7.2-10 投与群別の SBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*mmHg									
				AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-90	AUEC 0-118
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	12.3 (43.5)	30.5 (10.0 – 120)	3.65 (357)	19.5 (208)	42.2 (153)	64.1 (128)	85.2 (113)	111 (104)	188 (101)	227 (98.4)	236 (119)	255 (169)
ARS-1 1.0 mg	21	13.4 (44.6)	20.0 (11.0 – 122)	5.88 (338)	13.8 (380)	35.3 (235)	72.1 (147)	111 (116)	140 (109)	215 (104)	284 (109)	396 (112)	644 (100)
≥ 30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	7.81 (97.7)	30.0 (5.00 – 124)	-1.79 (-947)	-8.36 (-647)	-10.8 (-830)	-6.67 (-1710)	-5.65 (-2420)	-6.67 (-2450)	-5.12 (-4910)	-16.5 (-2150)	-61.8 (-968)	-97.5 (-816)
ARS-1 2.0 mg	21	12.2 (67.4)	25.0 (14.0 – 90.0)	-7.52 (-217)	-12.3 (-382)	-0.936 (-8660)	14.4 (846)	37.3 (439)	66.4 (307)	149 (205)	207 (193)	246 (256)	223 (366)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 28, 29, 30, 31

表 2.7.2-11 投与群別の DBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*mmHg									
				AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-90	AUEC 0-118
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	9.50 (111)	28.0 (5.00 – 120)	-1.08 (-2090)	-1.42 (-5200)	0.536 (23100)	-4.58 (-3550)	-11.0 (-1780)	-10.7 (-2220)	-26.3 (-1370)	-68.2 (-671)	-146 (-475)	-178 (-542)
ARS-1 1.0 mg	21	7.00 (97.9)	15.0 (4.00 – 117)	0.112 (19200)	-9.66 (-620)	-15.7 (-626)	-14.7 (-909)	-13.0 (-1270)	-14.3 (-1380)	-29.0 (-969)	-47.1 (-791)	-76.7 (-746)	120 (472)
≥ 30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	4.54 (110)	17.5 (4.00 – 121)	-3.59 (-458)	-16.6 (-283)	-23.9 (-307)	-25.3 (-342)	-38.5 (-266)	-54.7 (-235)	-101 (-202)	-154 (-183)	-261 (-180)	-348 (-186)
ARS-1 2.0 mg	21	8.67 (108)	25.0 (9.00 – 120)	-6.79 (-219)	-15.2 (-252)	-17.0 (-358)	-18.5 (-451)	-15.6 (-640)	-11.0 (-1120)	-21.3 (-932)	-27.3 (-1000)	-50.8 (-885)	-114 (-512)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 40, 41, 42, 43

表 2.7.2-12 投与群別の PR に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	AUEC min*bpm									
				$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-90}$	$AUEC_{0-118}$
				Mean (%CV)									
15 – 30 kg													
ARS-1 0.65 mg	12	15.7 (118)	15.0 (5.00 – 91.0)	9.51 (345)	32.1 (316)	57.9 (276)	74.4 (272)	78.2 (313)	76.9 (370)	26.1 (1520)	-17.4 (-3080)	-129 (-706)	-328 (-390)
ARS-1 1.0 mg	21	18.5 (63.5)	25.0 (4.00 – 120)	17.1 (186)	45.3 (168)	87.6 (145)	126 (139)	162 (134)	201 (130)	316 (121)	447 (118)	654 (126)	806 (142)
≥ 30 kg													
ARS-1 1.0 mg	26	13.8 (73.0)	20.0 (5.00 – 124)	0.772 (3520)	9.81 (751)	32.1 (364)	54.5 (280)	71.8 (243)	85.7 (237)	115 (263)	149 (260)	204 (266)	256 (281)
ARS-1 2.0 mg	21	16.9 (64.1)	44.0 (5.00 – 120)	9.52 (223)	35.4 (159)	65.9 (138)	104 (123)	143 (119)	179 (119)	297 (129)	420 (132)	619 (130)	756 (131)

Source: EPI 10 PK Report, Tables 52, 53, 54, 55

2.7.2.2.1.1.6.3　**最小二乗解析**

PD 評価項目である E_{max} 及び pAUEC のベースラインからの変化量を、最小二乗法を用い ARS-1 の用量／体重群で比較した。

SBP

体重 15～30 kg 群

体重 15～30 kg 群における SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.2-13 に示し、SBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI を表 2.7.2-14 に示す。

体重 30 kg 以上群

体重 30 kg 以上群における SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.2-15 に示し、SBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI を表 2.7.2-16 に示す。

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

ARS-1 0.65 mg vs ARS-1 1.0 mg (15-30 kg):					
Variable	Unit	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-1.13	-4.66	2.39	0.590
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-2.23	-13.1	8.66	0.731
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	5.70	-24.1	35.5	0.748
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	6.91	-40.4	54.2	0.806
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-8.02	-68.2	52.2	0.823
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-26.0	-98.7	46.7	0.549
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-29.1	-115	57.0	0.570
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-27.2	-158	104	0.727
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-57.1	-230	115	0.579
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-160	-402	81.9	0.271
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-389	-787	8.93	0.107

Source: EPI 10 PK Report, Table 32

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

Variable	Units	ARS-1 Dose/Weight Group					
		0.65 mg IN (15-30 kg)			1.0 mg IN (15-30 kg)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	12.3	9.44	15.1	13.4	11.3	15.5
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	3.65	-5.04	12.3	5.88	-0.692	12.4
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	19.5	-4.29	43.3	13.8	-4.18	31.8
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	42.2	4.51	80.0	35.3	6.82	63.9
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	64.1	16.1	112	72.1	35.8	108
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	85.2	27.2	143	111	67.4	155
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	111	42.3	180	140	88.2	192
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	188	83.7	292	215	136	294
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	227	89.3	365	284	180	388
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	236	43.6	429	396	250	542
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	255	-32.3	543	644	369	920

Source: EPI 10 PK Report, Table 33

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

ARS-1 1.0 mg vs ARS-1 2.0 mg (≥ 30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-4.43	-8.33	-0.531	0.0627
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	5.73	-2.51	14.0	0.249
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	3.95	-21.2	29.1	0.793
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-9.88	-52.2	32.5	0.697
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-21.1	-79.1	36.9	0.544
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-42.9	-116	30.6	0.332
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-73.1	-163	16.9	0.179
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-154	-291	-17.9	0.0639
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-224	-409	-38.7	0.0482
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-308	-609	-6.06	0.0936
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-320	-716	75.9	0.181

Source: EPI 10 PK Report, Table 34

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

Dependent	Units	ARS-1 Dose/Weight Group					
		1.0 mg IN (≥ 30 kg)			2.0 mg IN (≥ 30 kg)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	7.81	5.20	10.4	12.2	9.34	15.1
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-1.79	-7.30	3.71	-7.52	-13.7	-1.40
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-8.36	-25.2	8.47	-12.3	-31.0	6.42
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-10.8	-39.1	17.5	-0.936	-32.4	30.6
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-6.67	-45.4	32.1	14.4	-28.7	57.6
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-5.65	-54.8	43.5	37.3	-17.4	92.0
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-6.67	-66.8	53.5	66.4	-0.480	133
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-5.12	-96.4	86.1	149	47.8	251
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-16.5	-140	107	207	69.7	345
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-61.8	-263	140	246	21.5	470
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-97.5	-362	167	223	-71.8	517

Source: EPI 10 PK Report, Table 35

DBP

体重 15～30 kg 群

体重 15～30 kg 群における DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.2-17 に示し、DBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI を表 2.7.2-18 に示す。

体重 30 kg 以上群

体重 30 kg 以上群における DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.2-19 に示し、DBP に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI を表 2.7.2-20 に示す。

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

ARS-1 0.65 mg vs ARS-1 1.0 mg (15-30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	2.50	-2.63	7.63	0.415
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-1.19	-14.6	12.2	0.881
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	8.24	-31.8	48.2	0.729
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	16.3	-50.1	82.6	0.680
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	10.1	-78.6	98.8	0.848
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	1.97	-107	110	0.976
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	3.61	-127	134	0.963
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	2.77	-188	194	0.981
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-21.1	-270	227	0.886
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-69.0	-448	310	0.759
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-298	-861	264	0.372

Source: EPI 10 PK Report, Table 44

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

Change From Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Variable	Units	ARS-1 Dose/Weight Group					
		0.65 mg IN (15-30 kg)			1.0 mg IN (15-30 kg)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	9.50	5.41	13.6	7.00	3.91	10.1
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-1.08	-11.8	9.61	0.112	-7.96	8.19
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-1.42	-33.3	30.5	-9.66	-33.8	14.5
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	0.536	-52.4	53.5	-15.7	-55.8	24.3
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-4.58	-75.3	66.1	-14.7	-68.1	38.8
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-11.0	-97.6	75.5	-13.0	-78.4	52.4
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-10.7	-115	93.5	-14.3	-93.1	64.4
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-26.3	-179	126	-29.0	-144	86.3
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-68.2	-266	130	-47.1	-197	103
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-146	-448	156	-76.7	-305	152
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-178	-584	228	120	-269	509

Source: EPI 10 PK Report, Table 45

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

ARS-1 1.0 mg vs ARS-1 2.0 mg (≥ 30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-4.13	-7.72	-0.539	0.0597
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	3.20	-4.59	11.0	0.494
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-1.42	-22.8	20.0	0.912
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-6.91	-40.4	26.6	0.731
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-6.85	-48.8	35.1	0.785
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-22.9	-72.8	26.9	0.444
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-43.7	-106	18.4	0.243
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-79.9	-179	19.4	0.183
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-126	-263	10.5	0.128
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-210	-437	17.3	0.128
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-234	-540	71.2	0.204

Source: EPI 10 PK Report, Table 46

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

Change From Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
		ARS-1 Dose/Weight Group					
		1.0 mg IN (≥ 30 kg)			2.0 mg IN (≥ 30 kg)		
Variable	Units	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	4.54	2.14	6.94	8.67	6.00	11.3
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*mmHg	-3.59	-8.80	1.61	-6.79	-12.6	-1.00
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-16.6	-30.9	-2.33	-15.2	-31.1	0.699
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-23.9	-46.3	-1.46	-17.0	-41.9	7.98
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-25.3	-53.4	2.73	-18.5	-49.7	12.7
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*mmHg	-38.5	-71.8	-5.16	-15.6	-52.6	21.5
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-54.7	-96.2	-13.2	-11.0	-57.1	35.2
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-101	-168	-34.8	-21.3	-95.1	52.6
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	-154	-245	-62.1	-27.3	-129	74.3
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*mmHg	-261	-413	-109	-50.8	-220	118
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	-348	-552	-144	-114	-341	113

Source: EPI 10 PK Report, Table 47

PR

体重 15～30 kg 群

体重 15～30 kg 群における PR に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.2-21 に示し、PR に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI を表 2.7.2-22 に示す。

体重 30 kg 以上群

体重 30 kg 以上群における PR に対する PD パラメータの LS 平均値の差を表 2.7.2-23 に示し、PR に対する PD パラメータの LS 平均値及び 90% CI を表 2.7.2-24 に示す。

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

Change from Baseline Pulse Rate (bpm) ARS-1 Dose/Weight Groups 0.65 mg IN (15-30 kg) vs 1.0 mg IN (15-30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	-2.86	-11.7	6.03	0.590
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	-7.63	-27.4	12.1	0.517
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-13.1	-65.8	39.5	0.675
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	-29.8	-115	56.0	0.560
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	-51.7	-166	62.2	0.447
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	-84.1	-224	55.4	0.315
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	-124	-289	41.3	0.213
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	-290	-528	-51.7	0.0475
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	-464	-790	-138	0.0219
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	-783	-1310	-259	0.0166
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	-1130	-2010	-264	0.0358

Source: EPI 10 PK Report, Table 56

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

Change From Baseline Pulse Rate (bpm)							
		ARS-1 Dose/Weight Group					
		0.65 mg IN (15-30 kg)			1.0 mg IN (15-30 kg)		
Variable	Units	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	15.7	8.58	22.8	18.5	13.2	23.9
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	9.51	-6.23	25.3	17.1	5.24	29.0
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	32.1	-9.89	74.1	45.3	13.5	77.0
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	57.9	-10.5	126	87.6	36.0	139
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	74.4	-16.4	165	126	57.5	195
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	78.2	-33.2	189	162	78.1	246
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	76.9	-54.9	209	201	101	301
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	26.1	-164	216	316	172	460
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	-17.4	-277	243	447	250	643
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	-129	-547	289	654	338	970
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	-328	-957	300	806	204	1410

Source: EPI 10 PK Report, Table 57

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

Change from Baseline Pulse Rate (bpm) ARS-1 Dose/Weight Groups 1.0 mg IN (≥ 30 kg) vs 2.0 mg IN (≥ 30 kg)					
Variable	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	-3.10	-8.23	2.04	0.317
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	-8.75	-20.9	3.44	0.234
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-25.6	-58.4	7.15	0.196
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	-33.9	-86.0	18.3	0.282
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	-49.3	-119	20.8	0.244
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	-70.9	-156	14.1	0.168
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	-93.3	-196	8.99	0.133
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	-182	-350	-14.2	0.0752
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	-271	-502	-39.6	0.0554
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	-415	-746	-83.4	0.0412
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	-500	-918	-81.9	0.0506

Source: EPI 10 PK Report, Table 58

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

Change From Baseline Pulse Rate (bpm)							
		ARS-1 Dose/Weight Group					
		1.0 mg IN (≥ 30 kg)			2.0 mg IN (≥ 30 kg)		
Dependent	Units	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	13.8	10.4	17.2	16.9	13.1	20.7
$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	min*bpm	0.772	-7.37	8.92	9.52	0.458	18.6
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	9.81	-12.1	31.7	35.4	11.0	59.8
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	32.1	-2.82	66.9	65.9	27.1	105
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	54.5	7.62	101	104	51.6	156
$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	min*bpm	71.8	15.0	129	143	79.4	206
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	85.7	17.3	154	179	103	255
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	115	2.51	227	297	172	422
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	149	-6.07	303	420	247	592
$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	min*bpm	204	-17.5	425	619	372	865
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	256	-24.0	535	756	445	1070

Source: EPI 10 PK Report, Table 59

2.7.2.2.1.1.6.4　探索的 PD 解析

投与後 60 分以内に収集したデータのみを用いて t_{Emax} の探索的解析を行った。探索的解析の結果は EPI 10 試験 CSR 11.2.4 項に示す。

2.7.2.2.1.1.6.5　PD の要約

SBP

ベースラインからの経時的推移：投与後の SBP は概ね投与後 20～30 分まで上昇した後、緩やかに低下した。しかし、体重 30 kg 以上群の ARS-1 1.0 mg IN 投与では、明らかな SBP の上昇は認められなかった。

ノンコンパートメント解析：

- 体重 15～30 kg 群：ARS-1 0.65 mg を IN 投与したときの E_{max} の平均値は 12.3 mmHg、t_{Emax} の中央値は 30.5 分であった。ARS-1 1.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 13.4 mmHg、t_{Emax} の中央値は 20.0 分であった。いずれの PD パラメータにも用量と関連した差は認められなかった。
- 体重 30 kg 以上群：ARS-1 1.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 7.81 mmHg、t_{Emax} の中央値は 30.0 分であった。ARS-1 2.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 12.2 mmHg、t_{Emax} の中央値は 25.0 分であった。45 分から 60 分の間でのみ用量と関連した差が認められ、これらの時点では 2.0 mg の用量で平均作用が大きくなった。

DBP

ベースラインからの経時的推移：ARS-1 は DBP に一貫した影響を及ぼさなかった。

ノンコンパートメント解析：

- 体重 15～30 kg 群：ARS-1 0.65 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 9.50 mmHg、t_{Emax} の中央値は 28.0 分であった。ARS-1 1.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 7.00 mmHg、t_{Emax} の中央値は 15.0 分であった。用量依存的な差は認められなかった。
- 体重 30 kg 以上群：ARS-1 1.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 4.54 mmHg、t_{Emax} の中央値は 17.5 分であった。ARS-1 2.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 8.67 mmHg、t_{Emax} の中央値は 25.0 分であった。用量依存的な差は認められなかった。

PR

ベースラインからの経時的推移：各体重群の高用量投与例（体重 30 kg 以上群の ARS-1 2.0 mg、体重 15～30 kg 群の ARS-1 1.0 mg）では PR の持続的な上昇が認められた。体重 30 kg 以上群の ARS-1 1.0 mg の投与後にも持続的な上昇が認められたが、体重 15～30 kg 群の ARS-1 0.65 mg では PR の上昇は投与後最初の 20 分間のみであった。

ノンコンパートメント解析：

- 体重 15～30 kg 群：ARS-1 0.65 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 15.7 bpm、t_{Emax} の中央値は 15.0 分であった。ARS-1 1.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 18.5 bpm、t_{Emax} の中央値は 25.0 分であった。投与 45 分後から用量に関連した有意差が認められ、1.0 mg の用量では 0.65 mg の用量に比べて PR が大きく上昇した。

- 体重 30 kg 以上群：ARS-1 1.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 13.8 bpm、t_{Emax} の中央値は 20.0 分であった。ARS-1 2.0 mg を投与したとき、E_{max} の平均値は 16.9 bpm、t_{Emax} の中央値は 44.0 分であった。投与後 90 分の時点で、用量と関連した有意差が認められた。

2.7.2.2.1.1.7　薬理に関する結論

PK の結論

体重 15～30 kg の小児に ARS-1 を 1.0 mg、体重 30 kg 以上の小児に ARS-1 を 2.0 mg とした小児向け用量を投与したとき、アドレナリンの曝露量（C_{max}：それぞれ 651 pg/mL 及び 690 pg/mL）は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与した場合の曝露量（C_{max}：485 pg/mL）よりもわずかに大きく、曝露量の増加による有害事象の増加は認められなかった。

体重の少ない被験者では吸収が多少速かったが、全体として体重 15～30 kg の被験者に ARS-1 1.0 mg を投与したときの PK は、体重 30 kg 以上の被験者に ARS-1 2.0 mg を投与したときの PK と同じであった。また、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 を投与したときに、ARS-1 1.0 mg と比較して用量に比例した値をやや上回ることが示された。

PD の結論

体重 30 kg 以上群における ARS-1 1.0 mg を除き、ARS-1 の投与により SBP が顕著に上昇したが、DBP は影響を受けないようであった。両体重群において、ARS-1 の両用量で PR の上昇が認められた。

2.7.2.2.1.2　EPI 14 試験：上気道感染（感染性鼻炎）を有する被験者を対象として ARS-1 投与後のアドレナリンの PK を検討する 2 投与、逐次、クロスオーバー試験

2.7.2.2.1.2.1　試験計画

本試験の主要目的は、正常な鼻腔を有する被験者とインフルエンザ、感冒、鼻感染などの上気道感染症（URTI）の被験者を対象に ARS-1 の PK を比較し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、2 期試験であり、スクリーニング及びベースライン併合期間及び非盲検投与期間から構成した。鼻閉及び浮腫を伴う URTI（インフルエンザ、感冒、鼻感染など）を発現した時点で被験者を登録した。被験者に ARS-1 2.0 mg を 2 回投与した。

- URTI による浮腫、鼻閉発現時に ARS-1 2.0 mg を左鼻孔に IN 投与
- 正常な鼻腔状態時に ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に IN 投与

最初の投与は URTI のときに行った（投与期間 1）。投与後、被験者を退院させ、基礎疾患の回復後に再来院するよう指示した。再来院時に、鼻腔が正常な状態にあることを確認して 2 回目の投与を行った（投与期間 2）。

ARS-1 の PK を被験者が、1）URTI を発現しているとき（すなわち鼻浮腫及び鼻閉が発現しているとき）及び 2）正常状態に回復したとき（明らかな鼻症状が認められない状態）の両時点で評価した。

19 歳以上 55 歳以下の URTI を有する適格な被験者 21 例を組み入れた。URTI が発現した状態で登録した被験者に対し、URTI の原因の検査を含むスクリーニング検査を行った。被験者の適格要件は、TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上であることとした。TNSS は標準化した患者報告型の質問票であり、4 症状（鼻閉、鼻汁、そう痒、くしゃみ）を 0（なし）から 3（重度）の尺度で測定する。

治験薬を投与せずに脱落した被験者、あるいは投与期間 1 に ARS-1 を投与された後、投与期間 2 に来院しなかった被験者については、被験者の入れ替えを許可した。

投与期間 1

被験者は、試験に登録後、最初に URTI を発現した状態で来院し、投与期間の Day -1 又は Day 0 にスクリーニング及びベースラインの検査を受けることとした。Day -1 に治験実施施設に入院し、10 時間以上の絶食の後に治験薬を投与した。

被験者は治験薬投与前に 10 時間以上絶食することを義務づけた。投与前に TNSS が≥ 5/12 点、鼻閉スコアが≥ 2/3 点であることを被験者の要件とした。標準化した検査のために呼吸器病原体検出キットによる検査を行い、URTI の原因を確認した。URTI の原因が確認されなくても、症状が季節性アレルギーによるものではないという臨床的判断に基づき被験者を登録することを許可した。

被験者は、60 分間まっすぐに座り、安静にした後、ARS-1 を 100 μL あたり 2.0 mg の用量で投与された。投与前及び投与後 240 分間にわたり採血を行い、バイタルサイン及び他の評価項目を記録した。被験者は投与後 4 時間以上施設内にとどまり、持続する有害事象が認められない場合に退院させた。

投与期間 2

被験者は URTI から回復した後に治験実施施設に再来院し、顕著な浮腫又は鼻閉のない正常な鼻腔状態を報告した。症状は 7～10 日間持続すると予想されたため、投与期間 1 と投与期間 2 の間に 1 週間以上の間隔を設けた。

投与期間 2 のベースライン評価は、投与期間の Day -1 又は Day 0 に実施した。Day -1 に治験実施施設に入院させた。被験者には治験薬投与前に 10 時間以上絶食することを義務づけた。被験者は治験薬投与前に臨床的に意味のある鼻浮腫及び鼻閉がないこと（TNSS スコア≤ 2 点/12 点及び鼻閉スコア≤ 1 点/3 点）とした。

被験者は、60 分間まっすぐに座り、安静にした後、ARS-1 を 100 μL あたり 2.0 mg の用量で投与された。投与前及び投与後 240 分間にわたり採血を行い、バイタルサイン及び他の評価項目を記録した。被験者は投与後 4 時間以上施設内にとどまり、持続する有害作用が認められない場合に退院させた。

PK、PD、安全性の評価

PK：試験の少なくとも投与期間 1 を完了した全ての被験者から血漿検体を採取し、分析した。過去に実施した試験に基づき、本試験の被験者数 20 例は主要評価項目の評価において十分な例数と判断した。各投与期間の投与前 10 及び 5 分、並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、

15、20、30、45、60、90、120、150、180、240 分に血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（1 回に 4 mL）を採取した。実際の採血時間は、1）-10 分から 20 分の検体については±1 分、2）30 分から 90 分の検体については±2 分、3）120 分から 240 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時刻を記録した。

PD：PD の測定項目としては、ベースライン時、投与前（20 分以上座位を保持した後に、背部を支え、脚を組まず、上腕を露出し、リラックスするために少しリクライニングした状態で、5 分間以上の間隔をあけて 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）の時点で血圧及び PR を測定した。評価の正確性及び一貫性を保証するため、結果を印刷できる校正済の自動血圧モニタリング装置を使用した。

安全性：安全性の評価として、バイタルサイン及び有害事象を評価した。併用薬を記録した。投与期間 2（正常粘膜期）の治験薬投与前後に鼻刺激性評価を実施した。標準的な有害事象の有無について被験者に質問した。

2.7.2.2.1.2.2　PK の測定

各投与期間において、投与前 10 及び 5 分、並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240 分に血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（1 回に 4 mL）を採取した。実際の採血時間は、1）-10 分から 20 分の検体については±1 分、2）30 分から 90 分の検体については±2 分、3）120 分から 240 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時刻及び投与時刻を記録した。投与時刻及び検体採取時刻は、分及び秒、あるいは 10 分の 1 秒、あるいはその両方の単位で記録した。

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

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{0\text{-}t}$：定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}60\ min}$：最初の 60 分間の曲線下面積
- 治験薬投与後最初の 20 分間の各時点における pAUC［$AUC_{0\text{-}10\ min}$、$AUC_{0\text{-}15\ min}$、$AUC_{0\text{-}20\ min}$］

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。ベースライン値を減算していない血漿中アドレナリン濃度の使用は、臨床及び PK の両方を考慮して判断した。内因性アドレナリン濃度は、日内周期及び刺激により変化する。臨床的には血漿中絶対濃度（例、100 pg/mL）は、有効な反応を誘導する上でより重要であると考えられる。

2.7.2.2.1.2.3　安全性の評価

ARS-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を収集した。完全な身体的検査をスクリーニング時点で実施し、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。

2.7.2.2.1.2.4 PK の結果

本試験には 21 例の被験者を組み入れ、21 例全例に少なくとも 1 回治験薬を投与した。16 例（76.2%）が両投与期間を完了し、5 例が完了前に試験を中止した（1 例は被験者による中止、2 例は医師の判断、2 例は追跡不能）。ARS-1 2.0 mg の合計投与回数は 38 回であった。17 例が投与期間 1 及び投与期間 2 の両方で 2 回 ARS-1 2.0 mg の投与を受けた。投与期間 1 の後に中止した 4 例は ARS-1 2.0 mg の投与を 1 回受けた。

投与期間 1 のベースラインの鼻腔評価項目（URTI の病態）を表 2.7.2-25 に示す。URTI を呈していたとき、全患者の TNSS の最低値は 5 点、鼻閉スコアの最低値は 2 点、鼻漏スコアの最低値は 1（軽度）であった。

表 2.7.2-25 ベースライン時の鼻腔の評価

Baseline Assessment/Score	Number (%) of Subjects
Total Nasal Symptom Score	
5	2 (9.5)
6 - 8	16 (76.2)
> 8	3 (14.3)
Congestion Score	
2	16 (76.2)
3	5 (23.8)
Rhinorrhea	
1	1 (4.8)
2	18 (85.7)
3	2 (9.5)

Source: EPI 14 CSR, Table 18

2.7.2.2.1.2.4.1 血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

鼻腔状態別の平均（標準誤差［SE］）濃度時間曲線を図 2.7.2-14 に示す。

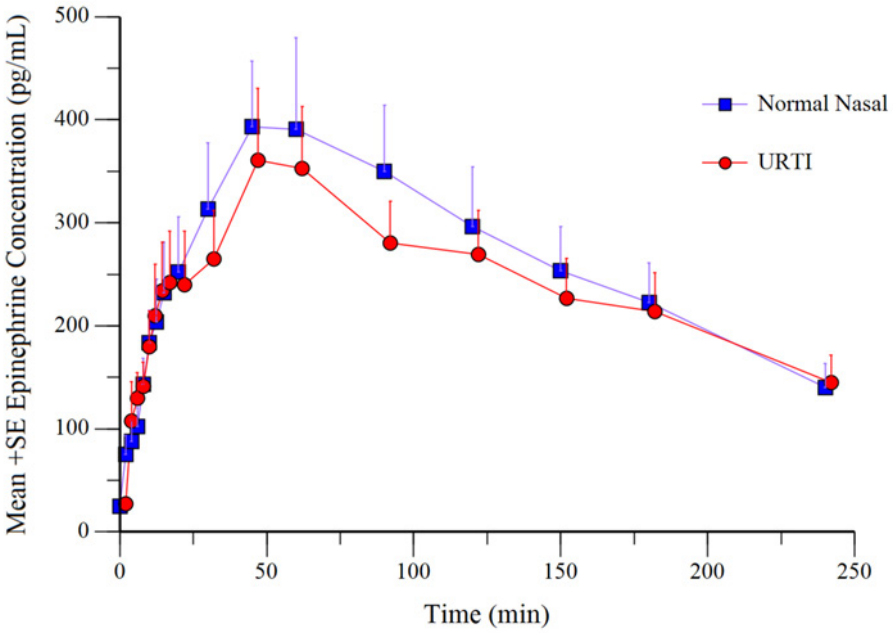


図 2.7.2-14 鼻腔状態別の平均（SE）アドレナリン濃度の経時的推移

Source: EPI 14 CSR, Figure 10

鼻腔状態別の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-26 に示し、鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC を表 2.7.2-27 に示す。

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

Nasal Condition	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_t (min*pg/mL) mean (%CV)
Normal	16	45.7 (9.90 – 150)	570 (56.1)	64400 (53.4)
URTI	21	45.0 (1.60 – 150)	490 (67.2)	58700 (60.9)

Source: EPI 14 PK Report, Table 8, Table 9

表 2.7.2-27 鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC

Nasal Condition	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$
Normal	16	85.7 (77.2)	225 (85.9)	406 (81.7)	654 (75.2)	982 (70.4)	1460 (66.1)
URTI	21	138 (147)	358 (126)	617 (98.4)	935 (86.3)	1310 (83.0)	1870 (81.7)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	$AUC_{0\text{-}20\ min}$	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	$AUC_{0\text{-}118\ min}$
Normal	16	2010 (66.2)	3210 (70.2)	6040 (72.4)	11300 (62.1)	17200 (58.9)	37400 (60.0)
URTI	21	2450 (81.3)	3680 (79.9)	6210 (76.7)	10800 (76.5)	16000 (77.1)	33200 (66.4)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)					
		$AUC_{0\text{-}240\ min}$	$AUC_{60\text{-}118\ min}$	$AUC_{60\text{-}240\ min}$			
Normal	16	64400 (53.4)	20200 (73.9)	47200 (62.7)			
URTI	21	58700 (61.0)	17200 (63.9)	42700 (66.0)			

Source: EPI 14 PK Report, Table 8, Table 9

2.7.2.2.1.2.4.2 バイオアベイラビリティの比較

正常な鼻腔状態と URTI 状態のアドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比較を表 2.7.2-28 に、正常な鼻腔状態に対する URTI 状態のアドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比及び 90% CI を図 2.7.2-15 に示す。

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

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent Variable	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	78	59	102
$Ln(AUC_{0-t})$	87	66	113
$Ln(AUC_{0-2\ min})$	122	87	171
$Ln(AUC_{0-4\ min})$	133	91	194
$Ln(AUC_{0-6\ min})$	134	92	194
$Ln(AUC_{0-8\ min})$	125	88	178
$Ln(AUC_{0-10\ min})$	113	81	157
$Ln(AUC_{0-12.5\ min})$	107	80	144
$Ln(AUC_{0-15\ min})$	105	81	137
$Ln(AUC_{0-20\ min})$	101	79	129
$Ln(AUC_{0-30\ min})$	93	71	122
$Ln(AUC_{0-45\ min})$	86	66	112
$Ln(AUC_{0-60\ min})$	85	65	111
$Ln(AUC_{0-118\ min})$	83	62	110
$Ln(AUC_{0-240\ min})$	87	66	113
$Ln(AUC_{60-118\ min})$	83	59	115
$Ln(AUC_{60-240\ min})$	90	68	119
Test: URTI Condition			
Reference: Normal Nasal Condition			

Abbreviations: CI = confidence interval, IM = intramuscular, IN = intranasal, pAUC = partial AUC, URTI = upper respiratory tract infection.

Source: EPI 14 PK Report, Table 12

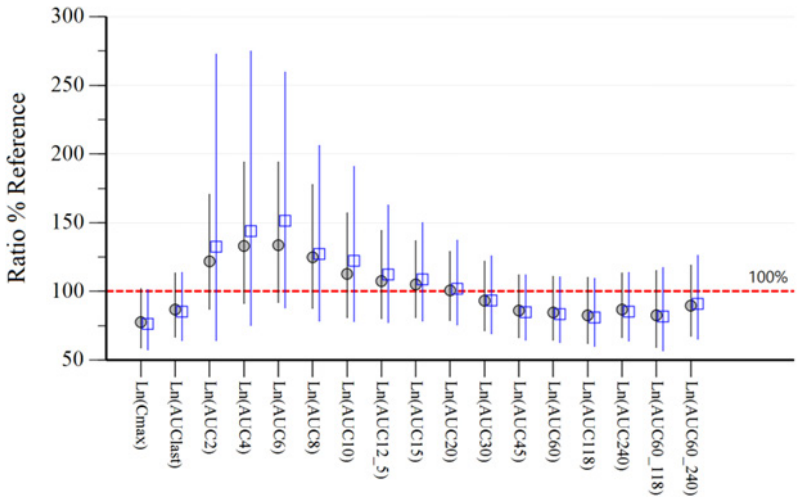


図 2.7.2-15　正常な鼻腔状態に対する URTI 状態でのアドレナリンの C_{max} 及び pAUC の比及び 90% CI

Source: EPI 14 CSR, Figure 12

2.7.2.2.1.2.4.3 PK の要約

濃度－時間曲線

全体として、URTI 状態では投与後 20 分間の吸収がわずかに速かったことを除き、アドレナリンの吸収にほとんど影響を及ぼさなかった。

PK パラメータ

- C_{max}：C_{max} の平均値は、正常な鼻腔状態で 570 pg/mL、URTI 状態で 490 pg/mL であった。
- t_{max}：t_{max} の中央値は、正常な鼻腔状態では 45.7 分、URTI 状態では 45.0 分であった。
- AUC_{0-t}：AUC_{0-t} の平均値は、正常な鼻腔状態で 64400 min*pg/mL、URTI 状態で 58700 min*pg/mL であった。

バイオアベイラビリティの比較

ARS-1 を用いて投与したアドレナリンのバイオアベイラビリティは、URTI が存在する場合でも明らかな影響を受けなかった。

2.7.2.2.1.2.5 PD の結果

2.7.2.2.1.2.5.1 統計解析の要約

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.7.2-16（SBP）、図 2.7.2-17（DBP）、図 2.7.2-18（PR）に示す。

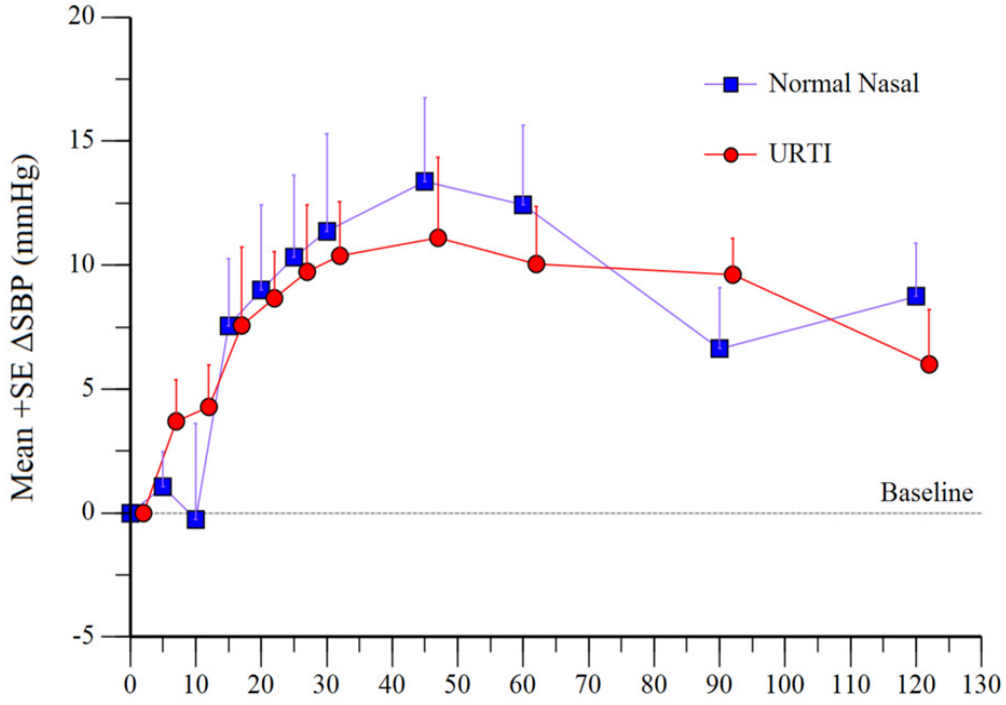


図 2.7.2-16　鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ SE）

Source: EPI 14 CSR, Figure 13

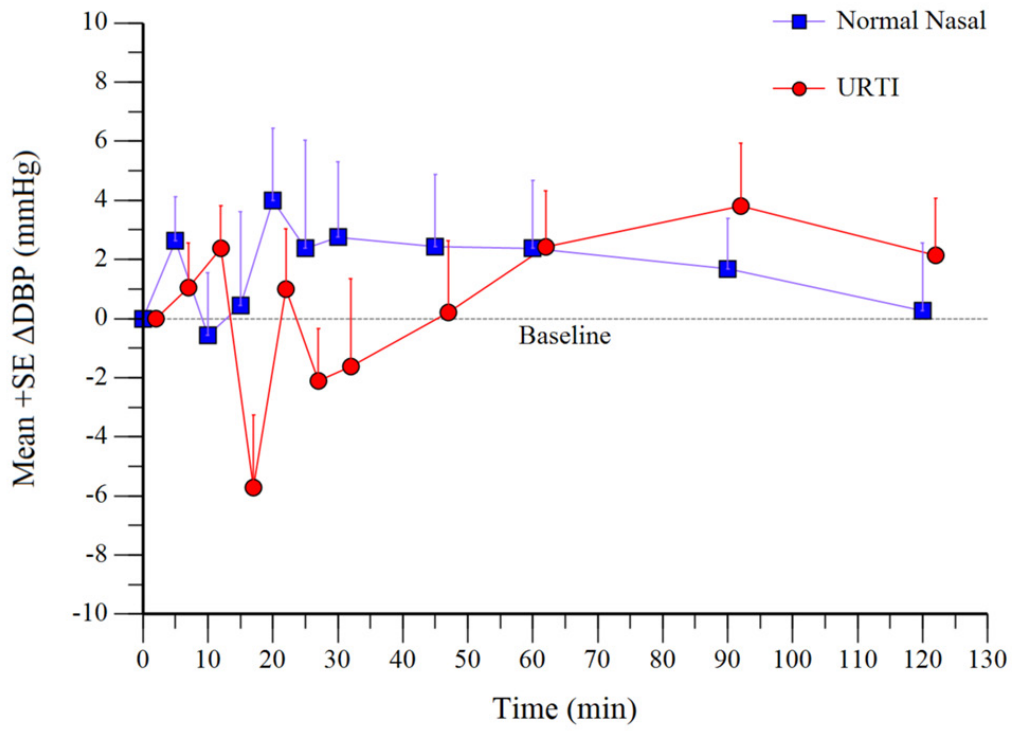


図 2.7.2-17　鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ SE）

Source: EPI 14 CSR, Figure 14

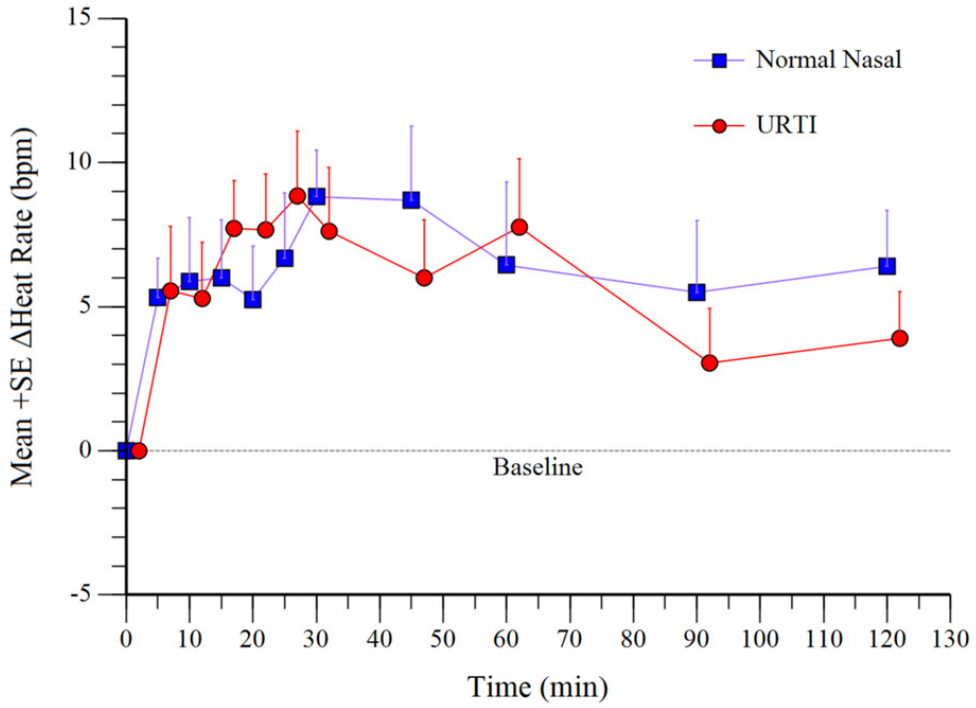


図 2.7.2-18 鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（+ SE）

Source: EPI 14 CSR, Figure 15

2.7.2.2.1.2.5.2 PD パラメータ

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-29（SBP）、表 2.7.2-30（DBP）及び表 2.7.2-31（PR）に示す。

表 2.7.2-29 鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-2	AUEC 0-4	AUEC 0-6	AUEC 0-8	AUEC 0-10	AUEC 0-12.5	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-30
					Mean (%CV)								
URTI	21	20.9 (64.1)	45.1 (10.2 – 90.6)	1880 (80.3)	1.38 (204)	5.50 (204)	12.1 (201)	19.5 (185)	27.9 (165)	40.5 (150)	56.9 (146)	97.9 (137)	193 (114)
Normal	16	19.9 (61.8)	45.2 (0.00 – 106)	2060 (89.4)	0.488 (444)	1.95 (444)	4.18 (457)	5.04 (643)	4.51 (1220)	8.53 (983)	20.4 (521)	60.2 (247)	162 (162)

Nasal Condition	N	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-118	AUEC 60-118
		Mean (%CV)			
URTI	21	357 (94.3)	518 (90.3)	1040 (78.0)	522 (74.6)
Normal	16	347 (132)	537 (116)	1040 (105)	500 (101)

Source: EPI 14 PK Report, Table 16 and Table 17

表 2.7.2-30 鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-2	AUEC 0-4	AUEC 0-6	AUEC 0-8	AUEC 0-10	AUEC 0-12.5	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-30
					Mean (%CV)								
URTI	21	11.7 (67.3)	30.1 (0.00 – 120)	266 (460)	0.300 (873)	1.20 (871)	2.91 (776)	5.93 (555)	10.2 (407)	12.5 (403)	5.05 (1120)	-10.3 (-849)	-15.8 (-944)
Normal	16	12.1 (81.8)	24.7 (0.00 – 91.0)	279 (535)	1.03 (223)	4.13 (223)	8.78 (227)	11.7 (258)	11.9 (345)	11.0 (537)	10.7 (767)	21.1 (623)	51.6 (452)

Nasal Condition	N	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-118	AUEC 60-118
		Mean (%CV)			
URTI	21	-25.2 (-1040)	-4.47 (-8090)	179 (361)	183 (213)
Normal	16	90.7 (370)	126 (364)	213 (354)	87.0 (384)

Source: EPI 14 PK Report, Table 23 and Table 24

表 2.7.2-31 鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ

Nasal Condition	N	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	t_{Emax} (min) median (min-max)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-2	AUEC 0-4	AUEC 0-6	AUEC 0-8	AUEC 0-10	AUEC 0-12.5	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-30
					Mean (%CV)								
URTI	21	17.2 (55.5)	25.4 (5.10 – 88.1)	1560 (84.3)	2.24 (171)	8.96 (171)	19.6 (170)	30.9 (160)	41.7 (152)	56.1 (142)	73.3 (129)	113 (111)	197 (98.8)
Normal	16	16.4 (50.2)	30.4 (5.00 – 106)	1820 (82.3)	2.07 (104)	8.29 (104)	18.2 (104)	29.3 (99.9)	40.9 (100)	55.7 (106)	70.5 (109)	99.2 (109)	168 (96.5)

Nasal Condition	N	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-118	AUEC 60-118
		Mean (%CV)			
URTI	21	303 (104)	407 (106)	665 (124)	258 (167)
Normal	16	300 (85.8)	413 (94.3)	754 (115)	340 (156)

Source: EPI 14 PK Report, Table 30 and Table 31

2.7.2.2.1.2.5.3　**最小二乗解析**

SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータの正常な鼻腔状態と URTI 状態の比較の結果を表 2.7.2-32（SBP）、表 2.7.2-33（DBP）及び表 2.7.2-34（PR）に示す。

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

Change from Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg): Normal Nasal - URTI					
Dependent	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-0.751	-6.94	5.44	0.836
$AUEC_{0\text{-}2\ min}$	min*mmHg	-0.629	-1.57	0.307	0.257
$AUEC_{0\text{-}4\ min}$	min*mmHg	-2.52	-6.26	1.23	0.257
$AUEC_{0\text{-}6\ min}$	min*mmHg	-5.54	-13.6	2.48	0.245
$AUEC_{0\text{-}8\ min}$	min*mmHg	-10.3	-21.5	0.942	0.129
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-18.2	-36.0	-0.379	0.0936
$AUEC_{0\text{-}12.5\ min}$	min*mmHg	-26.0	-54.4	2.31	0.128
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	-29.2	-66.2	7.80	0.187
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-29.0	-83.0	25.0	0.363
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	-24.1	-131	82.7	0.700
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-0.365	-175	174	0.997
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	38.7	-187	264	0.769
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	24.7	-413	462	0.923
$AUEC_{0\text{-}t}$	min*mmHg	211	-679	1100	0.687

Source: EPI 14 PK Report, Table 18

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

Change from Baseline Diastolic Blood Pressure: Normal Nasal- URTI					
Dependent	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	0.780	-3.58	5.14	0.759
$AUEC_{0\text{-}2\ min}$	min*mmHg	0.714	-0.623	2.05	0.367
$AUEC_{0\text{-}4\ min}$	min*mmHg	2.85	-2.49	8.20	0.368
$AUEC_{0\text{-}6\ min}$	min*mmHg	5.66	-5.74	17.1	0.401
$AUEC_{0\text{-}8\ min}$	min*mmHg	4.99	-10.8	20.8	0.591
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-0.103	-19.3	19.1	0.993
$AUEC_{0\text{-}12.5\ min}$	min*mmHg	-4.59	-28.8	19.6	0.745
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*mmHg	2.41	-27.9	32.7	0.892
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	27.6	-19.7	74.9	0.325
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	59.5	-29.8	149	0.263
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	111	-46.2	268	0.237
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*mmHg	127	-94.6	348	0.334
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*mmHg	39.6	-317	396	0.849
$AUEC_{0\text{-}t}$	min*mmHg	29.0	-686	744	0.945

Source: EPI 14 PK Report, Table 25

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

Change from Baseline Heart Rate: Normal Nasal - URTI					
Dependent	Units	LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	-0.716	-4.23	2.79	0.728
$AUEC_{0\text{-}2\ min}$	min*bpm	-0.0997	-1.59	1.40	0.909
$AUEC_{0\text{-}4\ min}$	min*bpm	-0.386	-6.36	5.59	0.912
$AUEC_{0\text{-}6\ min}$	min*bpm	-0.809	-13.8	12.2	0.915
$AUEC_{0\text{-}8\ min}$	min*bpm	-0.517	-19.9	18.9	0.964
$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	0.937	-23.9	25.8	0.949
$AUEC_{0\text{-}12.5\ min}$	min*bpm	2.32	-28.3	32.9	0.897
$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	min*bpm	0.593	-34.8	36.0	0.977
$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	-10.1	-56.0	35.8	0.707
$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	min*bpm	-24.7	-87.1	37.8	0.501
$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	-5.08	-107	96.6	0.932
$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	min*bpm	4.62	-143	152	0.957
$AUEC_{0\text{-}118\ min}$	min*bpm	105	-193	403	0.547
$AUEC_{0\text{-}t}$	min*bpm	254	-321	829	0.453

Source: EPI 14 PK Report, Table 32

2.7.2.2.1.2.5.4　PD の要約

SBP

投与後最初の約 15 分間では、正常状態と比較して URTI 状態の方が SBP の上昇が大きかった。投与後約 15～30 分間では、SBP の変化量は両状態間で同程度であり、約 30～60 分間では正常な鼻腔状態において SBP がわずかに高かった。これらの差に臨床的に意味はないと考えられる。

SBP に対する平均 E_{max} は、URTI 状態で 20.9 mmHg、正常状態で 19.9 mmHg であった。$AUEC_{last}$ の平均値は、URTI 状態で 1880 min*mmHg、正常な鼻腔状態で 2060 min*mmHg であった。t_{Emax} の中央値は、URTI 状態で 45.1 分、正常な鼻腔状態で 45.2 分であった。

DBP

両方の鼻腔状態で、投与直後に DBP の初期の上昇が認められ、その後ベースラインからの軽微かつ一過性の低下が認められた。ベースラインからの低下は URTI 状態の方がわずかに顕著であり、持続的であった。

DBP に対する平均 E_{max} は、URTI 状態では 11.7 mmHg、正常状態では 12.1 mmHg であった。$AUEC_{last}$ の平均値は、URTI 状態では 266 min*mmHg、正常な鼻腔状態では 279 min*mmHg であった。t_{Emax} の中央値は、URTI 状態では 30.1 分、正常な鼻腔状態では 24.7 分であった。

PR

両方の鼻腔状態について、PR のベースラインからの急速かつ同程度の上昇が認められた。この上昇は、その後の時点では、正常な鼻腔状態の方がわずかに顕著であるように思われた。

PR に対する平均 E_{max} は、URTI 状態では 17.2 bpm、正常な鼻腔状態では 16.4 bpm であった。$AUEC_{last}$ の平均値は、URTI 状態では 1560 min*bpm、正常な鼻腔状態では 1820 min*bpm であった。t_{Emax} の中央値は、URTI 状態では 25.4 分、正常な鼻腔状態では 30.4 分であった。

2.7.2.2.1.2.6　薬理に関する全般的結論

PK の結論

投与直後のわずかな増加を除き、URTI は全体的にアドレナリンの吸収に意味のある影響を及ぼさなかった。URTI 状態と正常な鼻腔状態の間で PK パラメータにいくつかの軽微な差があったが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

URTI の有無は、ARS-1 を用いて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に明らかな影響を及ぼさなかった。

PD の結論

本試験の URTI 状態で観察された PD 反応は、他の臨床試験で ARS-1 に観察された反応及び予想された反応と一致していた。

正常な鼻腔状態と URTI 状態との間にいくつかの軽微な PD の差が認められたが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

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

2.7.2.2.1.3.1　試験計画

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

副次目的は、1）OFC により誘発された症状（アナフィラキシーガイドラインに基づく Grade 2 以上）を有する患者における ARS-1 の安全性及び忍容性を評価すること、2）ARS-1 に対する PD を評価することであった。

本試験は第 III 相、1 期、単回投与試験であり、スクリーニング期間及び非盲検投与期間から構成された。OFC により誘発された症状を有する患者を対象に、ARS-1（アドレナリン 1.0 mg 又は 2.0 mg）の単回投与の有効性及び安全性を評価した。食物アレルギーの確定診断を受けた患者に対して、標準的な OFC を実施した。OFC により、日本アレルギー学会アナフィラキシーガイドラインに記載されている「アナフィラキシーにより誘発される器官症状の重症度分類」の臨床症状が誘発され、消化器症状、呼吸器症状又は循環器症状のいずれかが Grade 2 に達した時点で、体重に応じた用量（1.0 mg 又は 2.0 mg）の ARS-1 を投与した。

スクリーニング期間

標準的な OFC を行う予定の患者に対し、OFC 前 120 日以内に安全性評価、患者背景の聴取、アレルギー歴を含む病歴の聴取を含むスクリーニング検査を行った。

非盲検投与期間

OFC の対象となる被験者を、Day 1 に治験実施医療機関に入院させた。「食物経口負荷試験の手引き 2020」に従って OFC を実施した。OFC により、Grade 2 以上の消化器症状、呼吸器症状又は循環器症状が誘発された被験者 15 例を組み入れた。原因アレルゲンと判断された又は疑われた食物を単回又は複数回に分けて摂取させ、記録した。食物を分割して摂取させた場合、以下に従って各摂取の日時及び量を記録した。

- 摂取した食物名（鶏卵、小麦、牛乳、ピーナッツ、カシューナッツ、クルミ、そばなど）
- 摂取時間：摂食開始時刻
- 摂取量：実際の摂取量
- 摂取食品の現在の摂取状況（完全除去／可能であれば低又は中程度の摂取）。

OFC により臨床症状（皮膚・粘膜、消化器、呼吸器、循環器、神経系）が誘発された場合、治験責任医師はアナフィラキシーガイドラインに従って症状のグレードを判定した。各器官に複数の症状が発現した場合は、最も重い症状を用いた。Grade 2 以上の消化器、呼吸器又は循環器症状（臨床反応）が発現した時点で体重に応じて ARS-1 を投与した。

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には、ARS-1 を 1.0 mg の用量で鼻孔に単回投与した。
- 体重 30 kg 以上の被験者には、ARS-1 を 2.0 mg の用量で鼻孔に単回投与した。

アナフィラキシー症状に変化がないか、症状が悪化し、臨床的に代替治療が必要であると治験責任医師が判断した場合、標準治療を行い、その時刻及び治療内容を記録した。全ての観察及び検査を継続した。

2.7.2.2.1.3.2　有効性の結果

有効性は「日本アレルギー学会アナフィラキシーガイドライン 2022」に定義されているグレードを用いて評価した。

主要評価項目は、投与 15 分後、又は投与 15 分後より前に代替治療を開始した場合は代替治療開始前の最終評価時点における、主症状のベースラインからの変化量（改善率）とした。

「主症状」とは、OFC によって誘発されたアナフィラキシーガイドラインの Grade 2 以上の症状（消化器、呼吸器又は循環器症状）とした。同一 Grade の症状が複数の器官に認められた場合は、循環器症状＞呼吸器症状＞消化器症状の優先順に従って主症状を定めた。なお、循環器症状については Grade 1 のレベル設定がないため、Grade 2 の循環器症状が発現した被験者は当該事象が Grade 0 に回復するまで改善していないとみなした。

時点ごとの各器官症状の Grade

ARS-1 投与 5 分後から全ての器官のアナフィラキシー症状の評価を開始した。

全ての Grade 2 の症状の回復までの経時的推移を器官別に図 2.7.2-19 に示す。循環器症状を除き（n = 1）、ARS-1 投与後 5 分以内（最初の評価時点）に症状の平均 Grade が低下しはじめた。なお、アナフィラキシーガイドラインの重症度分類には Grade 1 の循環器症状は存在しないた

め、循環器症状は Grade 2（顔面蒼白、軽度の低血圧、頻脈）又は Grade 0（症状なし）のいずれかに分類した。

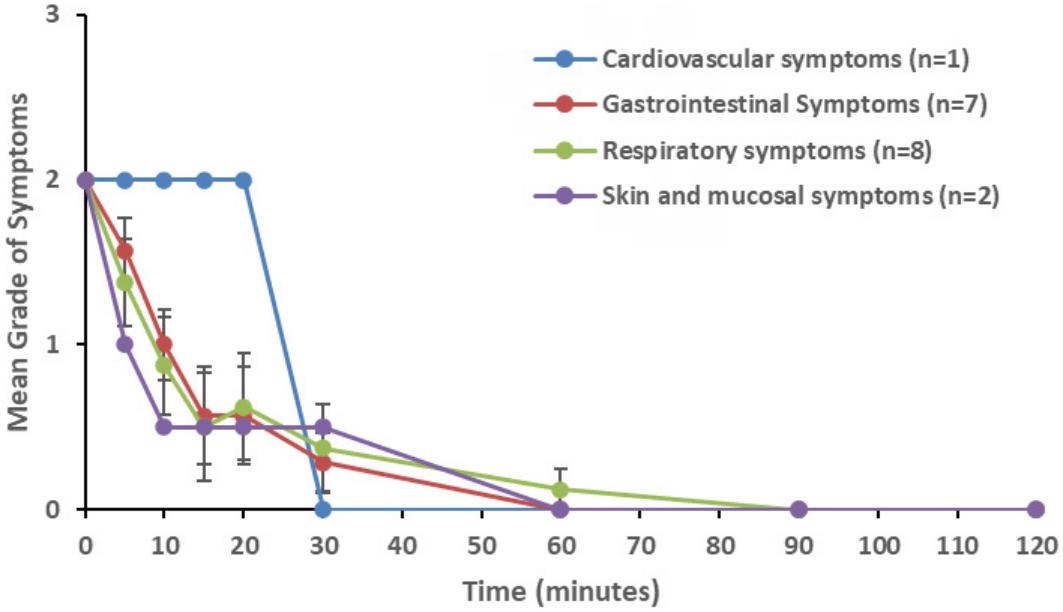


図 2.7.2-19　Grade 2 症状の回復までの経時的推移

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

Source: EPI JP03 CSR, Figure 11

各器官症状の総合 Grade

各器官症状の総合 Grade の経時的推移を図 2.7.2-20 に示す。両用量群で、総合 Grade の平均値は、ARS-1 投与後 5 分（最初の評価時点）以内に低下しはじめた。

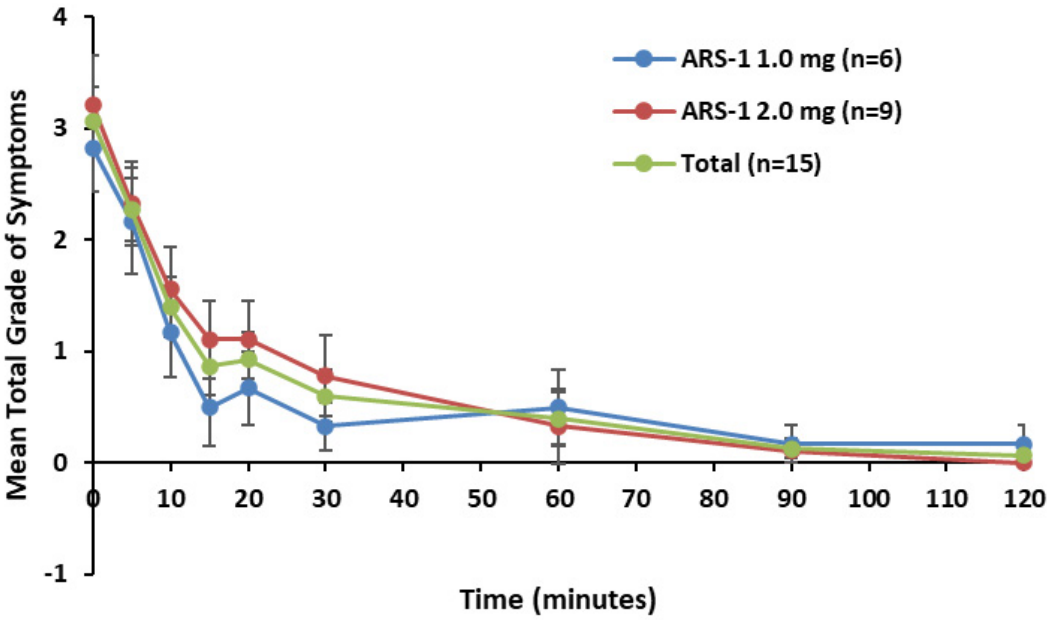


図 2.7.2-20　器官症状の総合 Grade の経時的推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 12

器官別の症状回復までの時間

全症状回復までの時間（Grade 2 から Grade 0）を表 2.7.2-35 に、器官別の症状回復までの時間を表 2.7.2-36 に示す。

表 2.7.2-35　全症状回復までの時間（Grade 2 から Grade 0）

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

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.5.1.1

表 2.7.2-36　器官別及び用量別の症状回復までの時間（Grade 2 から Grade 0）

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

a) N/A = Not Available（以下同様）

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.5.2.1

2.7.2.2.1.3.2.1　　**有効性の要約**

15 例全例（100.0%）が ARS-1 の投与に反応し、臨床的に意味のある症状軽減が認められた。ARS-1 投与後 15 分以内にアドレナリンの追加投与を必要とした患者はいなかったが、二相性反応のため投与 2 時間 45 分後にアドレナリン（IM）の追加投与を必要とした被験者が 1 例認められた。ARS-1 投与後の症状の速やかな改善は、現在承認されているアドレナリン注射療法で認

められ、期待されている臨床反応と一致しており、ほとんどの患者は投与から 5 分以内に顕著な症状緩和を示した。

2.7.2.2.1.3.3 PD の結果

SBP、DBP 及び PR の測定値及びベースラインからの変化量の平均値の経時的推移を図 2.7.2-21（SBP）、図 2.7.2-22（DBP）、図 2.7.2-23（PR）に示す。

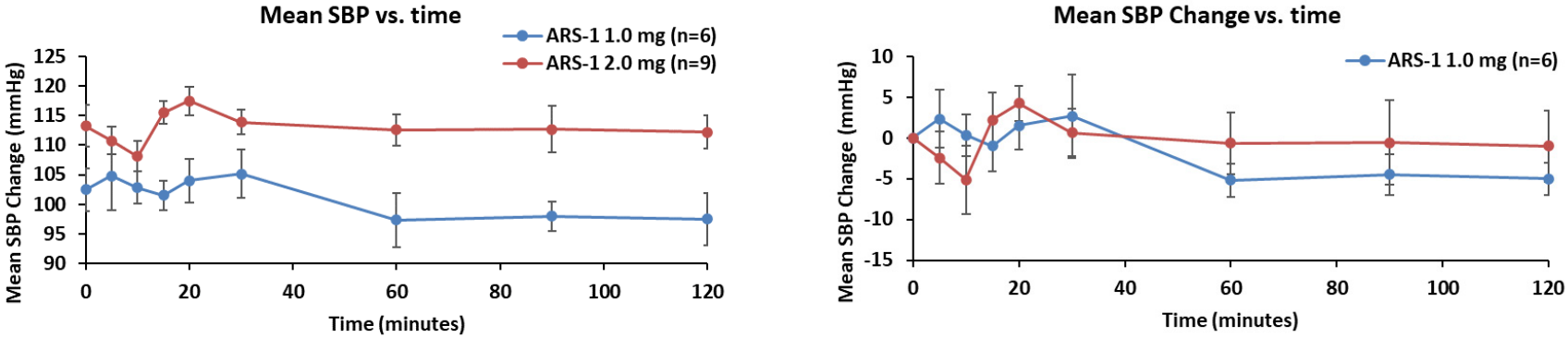


図 2.7.2-21 投与群別の SBP の測定値及びベースラインからの変化量の経時的推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 13

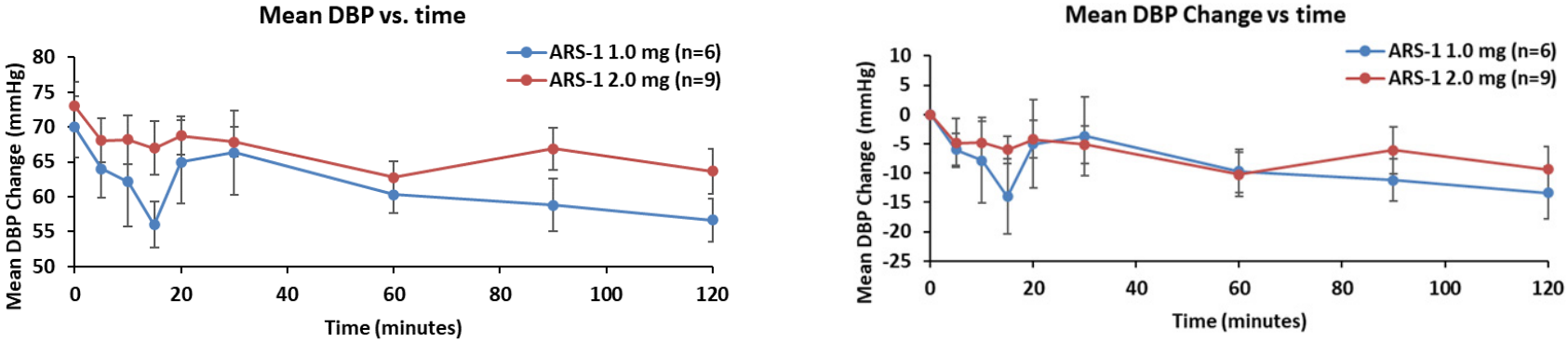


図 2.7.2-22 投与群別の DBP の測定値及びベースラインからの変化量の経時的推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 14

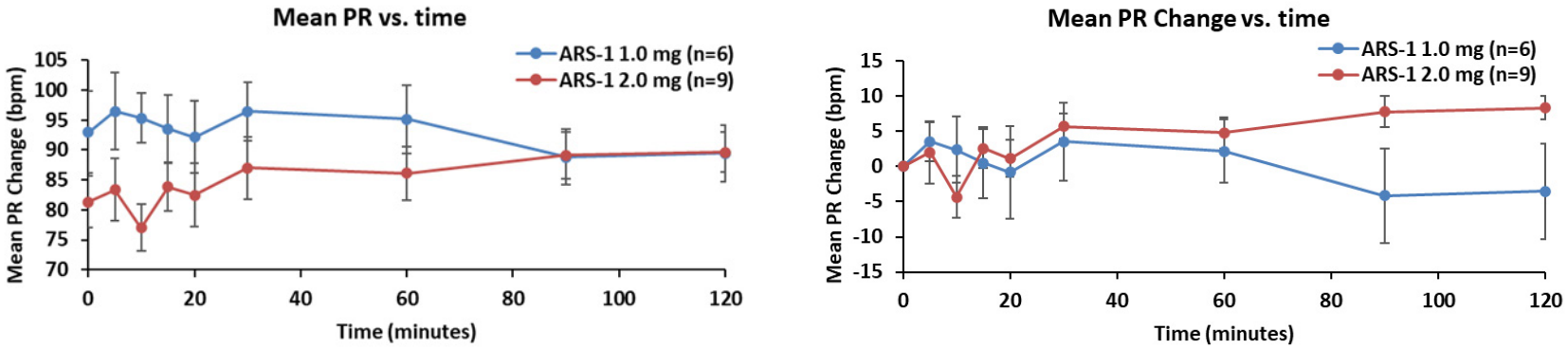


図 2.7.2-23　投与群別の PR の測定値及びベースラインからの変化量の経時的推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 15

2.7.2.2.1.3.3.1　PD の要約

ベースラインの SBP の平均値は ARS-1 1.0 mg 群に比べて ARS-1 2.0 mg 群で高かったが、ベースラインの PR の平均値は ARS-1 2.0 mg 群に比べて ARS-1 1.0 mg 群で高かった。これらの所見は、加齢による生理的な差に起因する可能性が最も高い。両用量群で β_2 アドレナリン受容体を介した血管拡張による DBP の初期の低下が認められた。予想されたとおり、DBP の初期低下により SBP の初期上昇が調節された。

2.7.2.2.1.3.4　薬理に関する全般的結論

15 例全例が ARS-1 投与に反応し、臨床的に意義のある症状軽減が認められ、ARS-1 投与後 15 分以内のアドレナリンの追加投与を必要とした患者はいなかった（1 例で二相性反応により投与 2 時間 45 分後にアドレナリン IM 投与の追加治療が必要になった）。

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

2.7.2.2.2　医療従事者による投与：比較試験、単回投与試験

2.7.2.2.2.1　EPI 04 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象に ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討した 5 投与、一部無作為化、クロスオーバー試験

2.7.2.2.2.1.1　試験計画

本試験の主要目的は、アレルギー性鼻炎を有する被験者に ARS-1 を IN 投与してアドレナリンのバイオアベイラビリティを評価し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。本試験の副次目的は、1）正常状態の被験者を対象にアドレナリン注射液の IM 投与と SC 投与での ARS-1 のバイオアベイラビリティを比較すること、2）ARS-1 IN 投与時の安全性及び忍容性をアドレナリン注射液の IM 及び SC 投与と比較することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、5 期、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検投与期から構成された。

スクリーニング期間：被験者に対し、治験薬投与の 14～60 日前に、樹木又は草の試験アレルゲン（標準化 HollisterStier アレルゲン溶液）のいずれかに対する季節性アレルギー性鼻炎の評価を行った。被験者は、スクリーニング時のアレルゲン投与中に少なくとも 1 種類の試験アレルゲンで TNSS が 12 点中 5 点以上及び鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上であることを要件とした。TNSS は標準化した患者報告型の質問票であり、4 症状（鼻閉、鼻汁、そう痒、くしゃみ）を 0（なし）から 3（重度）の尺度で測定する。投与期 1～4 については花粉シーズン外に被験者の検査を行った。

投与期 5 への登録は、投与期 1～4 に参加し、完了した 23 例を対象とした。全ての被験者に対し、治験薬投与前 60 日以内に安全性スクリーニング評価を受けることを義務づけた。

非盲検投与期間：第 1～3 期に明らかな鼻炎症状が認められない状態（TNSS スコアが≤ 2/12 点かつ鼻閉スコアが≤ 1/3 点）の男女被験者 36 例に対して、以下の治験薬を投与した。治験薬の投与順序については、無作為割付により決定した。

- ARS-1 1.0 mg IN 投与
- アドレナリン 0.3 mg の IM 投与
- アドレナリン 0.3 mg の SC 投与

第 4 期は逐次投与であり、アレルゲン投与後に明らかな鼻炎症状（TNSS スコア≥ 5/12 点及び鼻閉スコア≥ 2/3 点）が確認された被験者に ARS-1 1.0 mg を IN 投与した。

第 1～4 期に参加し、完了した被験者 23 例を第 5 期に組み入れた。これらの被験者に対し、アドレナリン 0.5 mg を IM 投与した。各投与の間には 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

2.7.2.2.2.1.2　PK の測定及び解析

2.7.2.2.2.1.2.1　PK の測定

Day 0、1、2、3 の投与前（-10 及び-5 分）及び投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360、480 分にアドレナリンの血漿中濃度測定用の血液検体（1 回に 4 mL）を採取した。実際の採血時間は、1）2 分から 20 分の検体については±1 分、2）30 分から 90 分の検体については±2 分、3）120 分から 480 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時間を記録し、全ての PK 解析に使用した。

アドレナリンについて以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}t}$：濃度が定量下限値以上であった最終時点までの曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}60\ min}$：最初の 60 分間の AUC
- $AUC_{0\text{-}10\ min}$、$AUC_{0\text{-}15\ min}$、$AUC_{0\text{-}20\ min}$：治験薬投与後 20 分間の pAUC
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

2.7.2.2.2.1.2.2　PK の解析

個々の被験者の血漿中濃度、実際の検体採取時刻、PK パラメータを、分析対象物別及び投与法別に一覧に示す。血漿中濃度及び PK パラメータについて、分析対象物別及び投与法別に要約統計量を算出した。被験者ごとの血漿中アドレナリン濃度及び投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を線形及び片対数軸で図示した。

血漿中アドレナリンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、pAUC を、投与法、期間、投与順序、投与順序内の被験者を分類変数とし、データの自然対数を用いた線形混合モデル解析により投与法間で比較した。対数変換データについて 2 つの片側 t 検定法を用い、PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI から、アレルギー性鼻炎発作時と正常状態での PK を比較した。点推定値及び信頼限界は真数に逆変換した。

正常状態での PK パラメータの幾何平均比及び 90% CI から、ARS-1 1.0 mg の IN 投与、アドレナリン 0.3 mg の IM 投与、並びにアドレナリン 0.3 mg の SC 投与の PK を比較した。さらに、鼻炎発現時の被験者を対象として、ARS-1 とアドレナリン 0.5 mg IM 投与の PK を比較した。

アレルギー性鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg の IN 投与又はアドレナリン 0.5 mg IM 投与のいずれかとの比較では、両投与が第 4 期（ARS-1 1.0 mg IN、アレルギー性鼻炎状態）又は第 5 期（0.5 mg IM）の 1 期間で投与されたため、投与期間及び投与順序を統計モデルに含めなかった。

2.7.2.2.2.1.3 PD の測定及び解析

2.7.2.2.2.1.3.1 PD の測定

全ての治験薬（投与期 1～5）について、PD の測定では血圧、PR、呼吸数を測定した。評価実施時点は、投与前、投与 15（±5 分）分後、30（±5 分）分後、1（±10 分）時間後、2（±15 分）時間後、4（±30 分）時間後、6（±30 分）時間後とした。

2.7.2.2.2.1.3.2 PD の解析

5 投与法間の PD 測定値（血圧、PR、呼吸数）の統計学的な比較を実施した。アドレナリンの血漿中濃度と PR 及び血圧との関連性を検討した。

2.7.2.2.2.1.4 安全性の評価

安全性の評価として、バイタルサイン及び有害事象を評価した。退院時に身体的診察を実施した。

鼻刺激性評価は、投与第 1～3 期の全ての治験薬の投与前後に実施した。投与第 1～3 期において、100 mm 視覚的アナログスケール（以下「VAS」）を使用して、鼻の急性疼痛を評価した。

退院時に身体的診察を実施した。

2.7.2.2.2.1.5 PK の結果

EPI 04 試験の最初の 3 投与期間では、被験者を ARS-1 1.0 mg、アドレナリン 0.3 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与のいずれかに無作為に割り付け、各投与の間に 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。最初の 3 期間では ARS-1 1.0 mg の単回投与のみを実施したため、ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは 2.7.2.1.8 項に示す持ち越し効果の影響を受けなかった。

第 4 期（アレルギー症状誘発後に ARS-1 1.0 mg を投与）も 24 時間のウォッシュアウト後に開始したが、これらの被験者の一部では 24 時間前に ARS-1 が投与されていたため、第 4 期のデータは持ち越し効果の影響を受け、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg の真の PK 及び PD を表すものではない。このことから、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは無効とみなし、本モジュールには示さなかった。なお、アレルギー性鼻炎の患者で実施した EPI 16 試験は持ち越し効果の影響を考慮してデザインされており、鼻炎が ARS-1 の PK 及び PD に及ぼす影響を正確に評価することができる。

主要な PK 解析は、ベースライン補正を行っていないアドレナリン血漿中濃度に基づいて実施した。全ての重要な PK パラメータ及び解析は、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。

2.7.2.2.2.1.5.1 血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

投与法別の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-37 に示す。投与法別のアドレナリンの pAUC の要約統計量を表 2.7.2-38 に示す。

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

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	35	20 (6.00 - 120)	286 (58.4)	243	28200 (47.6)	25200
Adrenaline 0.3 mg IM	36	45 (3.90 - 90)	270 (59.2)	232	26900 (35.9)	25500
Adrenaline 0.3 mg SC	35	45 (4.00 – 180)	246 (61.6)	214	30200 (34.9)	28400
Adrenaline 0.5 mg IM	23	45 (4.00 – 120)	389 (49.1)	347	45400 (35.8)	42500

Source: EPI 04 PK report Table 13, Table 17, Table 19, Table 21

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

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	35	65.4 (68.5)	53.8	184 (74.9)	146	350 (79.4)	271	559 (81.4)	422	828 (79.9)	644	1240 (77.2)	988	1650 (75.1)	1330
Adrenaline 0.3 mg IM	36	87.1 (132)	59.3	256 (148)	152	459 (138)	258	642 (126)	366	802 (115)	481	996 (104)	634	1180 (97.7)	785
Adrenaline 0.3 mg SC	35	52.4 (81.6)	40.2	129 (84.6)	96.0	232 (84.3)	170	356 (88.3)	254	511 (86.8)	370	731 (85.0)	534	939 (85.3)	686
Adrenaline 0.5 mg IM	23	81.0 (141)	52.1	242 (136)	145	445 (117)	284	667 (101)	449	928 (89.2)	650	1290 (81.7)	924	1630 (78.4)	1180

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)							
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	35	2550 (67.7)	2110	4640 (58.1)	3960	7590 (56.7)	6490	10000 (57.2)	8570
Adrenaline 0.3 mg IM	36	1600 (87.6)	1140	2770 (70.6)	2160	5290 (59.2)	4420	8060 (53.2)	7030
Adrenaline 0.3 mg SC	35	1360 (83.5)	1020	2590 (86.0)	2020	5080 (77.2)	4180	7690 (62.0)	6640
Adrenaline 0.5 mg IM	23	2450 (77.3)	1790	4670 (75.6)	3630	8800 (65.5)	7330	13000 (56.1)	11300

Source: EPI 04 PK report Table 13, 14, Table 17, 18, Table 19, 20, Table 21, 22

2.7.2.2.2.1.5.2　　バイオアベイラビリティの比較

アドレナリン 0.3 mg の IM 投与、アドレナリン 0.5 mg の IM 投与、アドレナリン 0.3 mg の SC 投与に対する ARS-1 1.0 mg の IN 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の比を表 2.7.2-39 に示す。

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

Test vs Ref	Dependent Variable	Ratio (%) (Test/Ref)	90% CI [c]	
			Lower	Upper
ARS-1 1.0 mg IN vs. Adrenaline 0.3 mg IM	C_{max}	104	85	129
	AUC_{0-2}	91	70	117
	AUC_{0-4}	96	73	126
	AUC_{0-6}	104	80	137
	AUC_{0-8}	115	87	150
	AUC_{0-10}	133	102	173
	$AUC_{0-12.5}$	155	120	200
	AUC_{0-15}	168	130	215
	AUC_{0-20}	184	145	234
	AUC_{0-30}	182	146	227
	AUC_{0-45}	145	120	176
	AUC_{0-60}	121	101	143
	AUC_{0-t}	98	86	112
ARS-1 1.0 mg IN vs. Adrenaline 0.3 mg SC	C_{max}	113	90	142
	AUC_{0-2}	135	112	163
	AUC_{0-4}	153	125	187
	AUC_{0-6}	160	132	193
	AUC_{0-8}	167	136	203
	AUC_{0-10}	173	144	208
	$AUC_{0-12.5}$	184	153	222
	AUC_{0-15}	192	158	233
	AUC_{0-20}	206	170	251
	AUC_{0-30}	196	162	236
	AUC_{0-45}	155	127	189
	AUC_{0-60}	128	104	158
	AUC_{0-t}	88	76	103
ARS-1 1.0 mg IN vs. Adrenaline 0.5 mg IM	C_{max}	68	55	85
	AUC_{0-2}	106	82	137
	AUC_{0-4}	104	78	138
	AUC_{0-6}	98	74	130
	AUC_{0-8}	96	72	129
	AUC_{0-10}	100	76	132
	$AUC_{0-12.5}$	108	82	142
	AUC_{0-15}	113	86	149
	AUC_{0-20}	117	90	153
	AUC_{0-30}	107	84	136
	AUC_{0-45}	87	69	109
	AUC_{0-60}	74	59	92
	AUC_{0-t}	58	48	69

Note: Test = Normal: IN 1.0 mg, Reference = IM/SC injection

Source: EPI 04 PK report Table 35, Table 39, Table 37

2.7.2.2.2.1.5.3 探索的 PK 解析

ベースライン補正解析

主要な PK パラメータは、いずれも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。

2.7.2.2.2.1.5.4 PK の要約

PK パラメータ

C_{max}：C_{max} の平均値は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後に最も高くなり、次いで ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM、アドレナリン 0.3 mg SC の順であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後が最も短かった。

AUC_{0-t}：平均 AUC_{0-t} 値は、アドレナリン 0.5 mg の IM 投与後に最も高くなり、ARS-1 1.0 mg IN 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与間で同じであった。

pAUC：pAUC の平均値は、初期の測定時点では ARS-1 1.0 mg IN 投与よりアドレナリン 0.3 mg IM 投与及び 0.5 mg IM 投与の方が高かったが、10 分後以降はアドレナリン 0.3 mg IM 投与より ARS-1 1.0 mg IN 投与の方が高くなった。全体的に、アドレナリン 0.3 mg SC 投与後の pAUC は、いずれの投与よりも低かった。

バイオアベイラビリティの比較

ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：C_{max} 及び AUC_{0-t} は同程度であった。pAUC は、早期時点では同程度であるか、ARS-1 1.0 mg IN の方が低かった。pAUC は、10 分以降は ARS-1 1.0 mg IN の方が高くなった。

ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg SC の比較：C_{max} 及び pAUC は、ARS-1 1.0 mg IN の方が高かった。AUC_{0-t} は、ARS-1 1.0 mg IN の方がわずかに低かった。

ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：C_{max} 及び AUC_{0-t} は ARS-1 1.0 mg IN の方が低かった。pAUC は同程度であった。

2.7.2.2.2.1.6 PD の結果

他の試験とは異なり、本試験は広範な血行動態データを収集することを目的としたものではなかったため、EPI 04 試験で検討した PD データの範囲は限られている。

投与後 2 時間までの SBP、DBP 及び PR を評価した。被験者を投与前 1 時間及び投与後 2 時間にわたり仰臥位で安静とし、投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間の時点でバイタルサインを測定した。2 時間後には被験者に通常の活動を再開することを許可したため、この時点以降はバイタルサインに変化が生じても薬物の影響によるものかどうか判定できなかった。

2.7.2.2.2.1.6.1 PD パラメータ

SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-40、表 2.7.2-41 及び表 2.7.2-42 に示す。

表 2.7.2-40　投与法別の SBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mm Hg)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg)
		Mean (%CV)	
ARS-1 1.0 mg IN	35	16.7 (79.5)	997 (125)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	9.69 (100)	279 (316)
Adrenaline 0.3 mg SC	35	11.8 (58.5)	421 (160)
Adrenaline 0.5 mg IM	23	14.9 (57.7)	794 (118)

Source: EPI 04 PK report Table 71

表 2.7.2-41　投与法別の DBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (mm Hg)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg)
		Mean (%CV)	
ARS-1 1.0 mg IN	35	8.26 (97.9)	398 (206)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	3.33 (205)	-224 (-270)
Adrenaline 0.3 mg SC	35	4.54 (128)	-125 (-426)
Adrenaline 0.5 mg IM	23	2.35 (347)	-319 (-242)

Source: EPI 04 PK report Table 72

表 2.7.2-42　投与法別の PR に対する PD パラメータ

Treatment	N	E_{max} (bpm)	$AUEC_{last}$ (min*bpm)
		Mean (%CV)	
ARS-1 1.0 mg IN	35	12.9 (54.1)	706 (95.9)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	8.89 (77.7)	337 (189)
Adrenaline 0.3 mg SC	35	10.9 (91.1)	490 (193)
Adrenaline 0.5 mg IM	23	11.2 (68.5)	761 (94.5)

Source: EPI 04 PK report Table 73

2.7.2.2.2.1.6.2　PD の要約

SBP

SBP に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg SC、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

DBP

DBP に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg SC 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与、アドレナリン 0.5 mg IM 投与の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg SC、アドレナリン 0.3 mg IM、アドレナリン 0.5 mg IM の順であった。

PR

PR に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、アドレナリン 0.5 mg IM の投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg SC、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

2.7.2.2.2.1.7　薬理に関する全般的結論

ARS-1 1.0 mg IN 投与による平均 C_{max} 及び AUC_{0-t} は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.3 mg SC と同程度であり、アドレナリン 0.5 mg IM よりも低かった。t_{max} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後が最も短かった。全般的に投与後早期には、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の pAUC はアドレナリン 0.3 mg IM 又は 0.5 mg IM 投与後と同程度かそれより小さく思われたが、10 分後にはアドレナリン 0.3 mg IM 投与より ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が大きくなった。AUC_{0-t} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM、アドレナリン 0.3 mg SC 投与間で同じであり、アドレナリン 0.5 mg IM 投与で最も高くなった。

SBP、DBP 及び PR に対する E_{max} 及び $AUEC_{last}$ の平均値は、概ね ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が注射後よりも高かった。

2.7.2.2.2.2　EPI JP01 試験：季節性アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象に ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンの PK を検討する 4 投与、一部無作為化、クロスオーバー試験

2.7.2.2.2.2.1　試験計画

本試験の主要目的は、1）正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎発現時の被験者を対象として、ARS-1 1.0 mg IN 投与後のアドレナリンの PK を評価し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価すること、2）正常な状態の被験者に ARS-1 1.0 mg を IN 投与したときの PK を、アドレナリンを注射針／シリンジ又はエピペンで IM 投与したときの PK と比較することであった。

本試験の副次目的は、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験は、第 I 相、単回投与、4 期試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検投与期から構成された。第 1～3 期は以下の治験薬を単回投与した。治験薬の投与順序については、無作為割付により決定した。

- ARS-1 1.0 mg の鼻腔内投与（左鼻孔）
- アドレナリン 0.3 mg を注射針／シリンジにより左大腿前外側に IM 投与
- アドレナリン 0.3 mg をエピペンにより左大腿前外側に IM 投与

安全性の観点から、注射針／シリンジによる IM 投与とエピペンによる IM 投与の注射部位をずらした。

スクリーニング期間：治験薬投与の 14～60 日前にスギ花粉に対する季節性アレルギー性鼻炎の有無を評価した。全被験者を花粉曝露室（OHIO Chamber）で 8000 個/m^3 のスギ花粉に 3 時間曝露させた。曝露中に OHIO Chamber から空気サンプルを採取し、レーザー粒子計数器で試料中

の粒子数を測定し、OHIO Chamber 内の実際の濃度を算出した。この結果に基づき、花粉を設置したターンテーブルの回転速度を調整し、OHIO Chamber 内のスギ花粉濃度を制御した。花粉曝露中は 30 分ごとに TNSS を記録し、曝露終了後は 30 分後に TNSS を評価した。30 分後に陽性反応（すなわち TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）に達した場合、被験者を適格とみなした。曝露後、治験実施施設の手順に従ってレスキュー薬を投与した。OHIO Chamber でスギ花粉曝露中の症状等で早期離脱が必要な被験者は登録しなかった。全ての被験者に対し、治験薬投与前 35 日以内に安全性スクリーニング評価を行った。

ベースライン／非盲検投与期：第 1～4 期に適格な被験者 36 例を組み入れた。ベースライン時及び投与第 1～3 期の ARS-1 投与前に、明白な鼻浮腫及び鼻閉は確認されなかった（TNSS スコア≤ 2/12 点及び鼻閉スコア≤ 1/3 点）。

第 4 期は、アレルギー性鼻炎症状を誘発するためのアレルゲン曝露後に ARS-1 を投与した。投与間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。最終投与後 24 時間、治験実施施設で被験者を観察した。第 4 期では、スクリーニング時と同様の方法でアレルギー性鼻炎を誘発させた。アレルギー性鼻炎誘発後（TNSS スコアが≥ 5/12 点及び鼻閉スコアが≥ 2/3 点）に ARS-1 1.0 mg を投与した。OHIO Chamber でスギ花粉に曝露中、被験者に症状等が発現した場合、早期に退室することを許可した。予定した時点で投与前の TNSS が陽性基準を満たしていた場合、被験者は投与を継続し、試験を中止しなかった。

PK 及び PD の主要な解析では、アドレナリンの血管内投与が疑われた 7 例を除外した主要解析対象集団を用いた（EPI JP01 CSR 10.3.2 項）。本モジュールでは副次解析対象集団として全被験者を対象とした PK 及び PD 解析の結果を併せて示す。

2.7.2.2.2.2 PK の測定及び解析

2.7.2.2.2.2.1 PK の測定

Day 0、1、2、3 の投与前（-10 及び-5 分）及び投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360、480 分に血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（1 回に 4 mL）を採取した。実際の採血時間は、1）2 分から 20 分の検体については±1 分、2）30 分から 90 分の検体については±2 分、3）120 分から 480 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時刻を記録した。

ノンコンパートメント解析を用いてアドレナリンの以下の 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
- $AUC_{0\text{-}xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分までの血漿中濃度時間曲線下面積。ただし、x は投与後 60 分までの各時点（すなわち 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45 及び 60 分）。線形台形法を用いて算出した。必要な場合は（予定された 2、4、6 分などの試料採取時点における試料採取時刻の逸脱に対して、定量可能な濃度が観察される時間内で）外挿／内挿を許容した。
- $AUC_{0\text{-}120}$：投与後ゼロ時間から 120 分までの濃度時間曲線下面積。線形台形法を用いて算出した。必要に応じて治験薬投与後 20 分間の各時点について、pAUC の外挿／内挿

を許容した［$AUC_{(0\text{-}2.5\ min)}$、$AUC_{(0\text{-}5\ min)}$、$AUC_{(0\text{-}7.5\ min)}$、$AUC_{(0\text{-}10\ min)}$、$AUC_{(0\text{-}12.5\ min)}$、$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$、$AUC_{(0\text{-}20\ min)}$］。

- 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した。

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

2.7.2.2.2.2.2　PK の解析

バイオアベイラビリティの比較（ARS-1 IN とアドレナリン IM 及びエピペンとの比較）

投与順序、投与順序内の被験者、投与期、及び投与法を固定効果とし、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}、pAUC（投与後 2～60 分まで）、$AUC_{0\text{-}120\ min}$、AUC_{last} を投与法間で解析した。

以下の投与法間の比較において SAS PROC MIXED を用いて統計解析を実施し、製剤間の幾何平均値の比とその 90% CI を算出した。

- ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM との比較
- ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg IM との比較

ARS-1 IN の PK に対するアレルゲン投与の影響（アレルギー性鼻炎発現時と正常状態の比較）

投与法を固定効果とし、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 C_{max}、pAUC（投与後 2～60 分まで）、$AUC_{0\text{-}120\ min}$、AUC_{last} を解析した。

アレルギー性鼻炎発現時と正常状態の比較を SAS PROC MIXED を用いて解析し、被験／対照の幾何平均値の比とその 90% CI を算出した。

- ARS-1 1.0 mg IN（アレルギー性鼻炎発現時）と ARS-1 1.0 mg IN（正常状態）の比較

2.7.2.2.2.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.2.3.1　PD の測定

SBP、DBP 及び PR のデータを、1）実測値、及び 2）ベースラインからの変化量（Δ ベースライン）として示した。なお、Δ ベースライン＝値（各時点）–値（ベースライン又は投与前）で算出した。SBP、DBP 及び PR のベースライン値は、投与前の 2 回の測定値（-10 及び-5 分）の平均値とした。予定した測定値のうち 1 つしか得られなかった場合は、得られた測定値をベースライン値（投与前）として使用した。

PD 時間データ

観察された測定値及び Δ ベースラインのデータを一覧表に示した。Δ ベースラインのデータは時点及び投与法別に要約統計量（算術平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値、最大値、変動係数［CV%］）を用いて要約した。データの集計及び要約統計量において、欠測値は欠測として取り扱った。

Δ ベースラインの平均値のデータは、投与法及び名目上の時点別に線形スケールで示した。平均値の図は、（1）全 3 投与法を併せて表示し、（2）ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM との比較及び ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg IM との比較により示した。

個々の被験者のΔベースラインデータ（全投与法のデータを被験者ごとに1つの図に表示）は、線形スケールでの実際の時刻を用いて示した。線形スケールで実時間を用いて投与法別にスパゲッティグラフ（全被験者のデータを投与法ごとに1つの図に表示）を作成した。

ノンコンパートメント解析

ノンコンパートメント解析はΔベースラインに基づき実施した。PDパラメータの算出では、欠測値は欠測として処理した。解析には投与時刻に対する実際の時刻を使用した。

ノンコンパートメント解析を用いて、SBP、DBP、PRについて以下の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
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与後ゼロ時間からx分後までの効果時間曲線下面積。ただし、xはPK解析における投与60分後までの全ての時点（すなわち、5、10、15、20、25、30、45及び60分後）。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。
- $AUEC_{0\text{-}120\ min}$：投与後ゼロ時間から120分後（最終PD測定時間）までの効果時間曲線下面積。線形台形法を用い、実際の試料採取時刻を用いて算出した。
- $AUEC_{last}$：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。

2.7.2.2.2.3.2　PDの解析

PDの比較（ARS-1 INとアドレナリンIM又はエピペンとの比較）

PDパラメータのE_{max}、pAUEC（投与後2～60分）、並びに$AUEC_{0\text{-}120}$（及び該当する場合は$AUEC_{last}$）の統計解析を、上述のPK解析と同様に線形混合効果モデルを用いて投与法間で実施した。

以下の被験群と比較対照群の比較において、SAS PROC MIXEDを用いて統計解析を実施し、被験群／対照群の幾何平均値の比とその90% CIを算出した。

- ARS-1 1.0 mg INとアドレナリン0.3 mg IMとの比較
- ARS-1 1.0 mg INとエピペン0.3 mg IMとの比較

2.7.2.2.2.4　安全性の評価

ARS-1の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を収集し、検討した。完全な身体的検査をスクリーニング時点で実施し、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。

2.7.2.2.2.5　PK の結果

EPI JP01 試験の最初の 3 投与期では、被験者に投与順序を無作為に割り付け、ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM 又はエピペン 0.3 mg IM をそれぞれ投与した。各投与の間に 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた。ARS-1 1.0 mg の投与は単回投与であったため、ARS-1 投与後の PK 及び PD データは持ち越し効果の影響を受けなかった（2.7.2.1.8 項）。

第 4 投与期（アレルギー症状誘発後に ARS-1 1.0 mg を投与）も 24 時間のウォッシュアウト後に開始したが、これらの被験者の一部では 24 時間前に ARS-1 が投与されていたため、投与第 4 期のデータは持ち越し効果の影響を受け、鼻炎症状発現時の ARS-1 1.0 mg の真の PK 及び PD を示していないと考えられたため、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは無効とみなし、本モジュールに含めなかった。なお、アレルギー性鼻炎の患者で実施した EPI 16 試験は持ち越し効果の影響を考慮してデザインしており、ARS-1 の PK 及び PD に及ぼす鼻炎の影響を正確に評価している。

主要な PK 解析は、ベースライン補正を行っていないアドレナリン血漿中濃度を用いて実施した。全ての重要な PK パラメータ及び解析結果は、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。

2.7.2.2.2.5.1　血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

検体採取期間（480 分間）での投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.7.2-24 に示す。

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-43（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-44（副次解析対象集団）に、投与法別のアドレナリンの pAUC を表 2.7.2-45（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-46（副次解析対象集団）に示す。

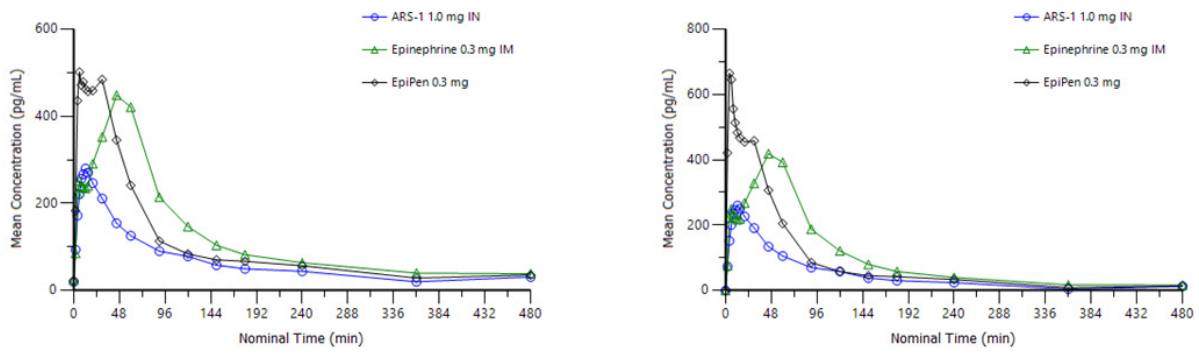


図 2.7.2-24　ARS-1 IN 投与後 480 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	12.5 (4.00 – 45.0)	364 (62.1)	306	30600 (45.4)	27100
Adrenaline 0.3 mg IM	35	45.0 (4.00 – 60.0)	549 (33.1)	518	56500 (19.7)	55300
EpiPen 0.3 mg	30	10.0 (2.00 – 45.0)	676 (46.4)	608	49400 (23.4)	48100

Source: EPI JP01 PK report, Table 3

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	12.5 (4.00 – 45.0)	364 (62.1)	306	30600 (45.4)	27100
Adrenaline 0.3 mg IM	36	45.0 (4.00 – 60.0)	563 (35.3)	529	56300 (19.6)	55100
EpiPen 0.3 mg	36	6.0 (2.00 – 45.0)	901 (82.6)	729	50200 (22.3)	49000

Source: EPI JP01 PK report, Table 3

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	113 (74.2)	91.6	379 (72.4)	307	770 (69.2)	623	1250 (70.1)	1010	1770 (69.3)	1440	2450 (66.4)	2030	3140 (64.4)	2620
Adrenaline 0.3 mg IM	35	109 (72.7)	81.8	417 (76.8)	296	891 (80.4)	628	1380 (77.8)	1000	1860 (74.5)	1390	2450 (71.2)	1890	3040 (68.9)	2390
EpiPen 0.3 mg	30	206 (83.2)	154	819 (63.0)	655	1750 (53.6)	1470	2720 (52.0)	2330	3680 (52.0)	3190	4850 (53.2)	4220	6000 (54.4)	5190

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)									
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	4430 (61.7)	3720	6720 (58.2)	5690	9460 (56.0)	8080	11600 (54.7)	9940	17400 (52.1)	15100
Adrenaline 0.3 mg IM	35	4370 (64.3)	3570	7590 (53.2)	6590	13600 (41.4)	12400	20100 (33.8)	18900	35000 (25.5)	33700
EpiPen 0.3 mg	30	8290 (54.5)	7120	13000 (51.0)	11300	19200 (44.7)	17300	23600 (40.1)	21800	31900 (34.0)	30100

Source: EPI JP01 PK report, Table 4

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	113 (74.2)	91.6	379 (72.4)	307	770 (69.2)	623	1250 (70.1)	1010	1770 (69.3)	1440	2450 (66.4)	2030	3140 (64.4)	2620
Adrenaline 0.3 mg IM	36	123 (92.7)	86.5	468 (94.3)	313	987 (92.4)	663	1520 (87.4)	1060	2020 (82.5)	1460	2630 (77.1)	1970	3230 (72.9)	2480
EpiPen 0.3 mg	36	468 (175)	219	1590 (149)	902	2950 (125)	1940	4200 (110)	2980	5310 (97.2)	3970	6620 (85.5)	5150	7860 (78.1)	6240

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)									
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN	36	4430 (61.7)	3720	6720 (58.2)	5690	9460 (56.0)	8080	11600 (54.7)	9940	17400 (52.1)	15100
Adrenaline 0.3 mg IM	36	4570 (65.9)	3680	7780 (53.3)	6740	13700 (40.8)	12600	20200 (33.2)	19000	34900 (25.3)	33600
EpiPen 0.3 mg	36	10300 (67.8)	8380	15100 (54.6)	12900	21200 (44.2)	19000	25300 (38.5)	23400	33200 (31.9)	31500

Source: EPI JP01 PK report, Table 4

2.7.2.2.2.2.5.2　**バイオアベイラビリティの比較**

投与法間の PK パラメータの解析結果を表 2.7.2-47（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-48（副次解析対象集団）に示す。

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	$\ln(C_{max})$	59.06	49.78	70.06	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	110.29	87.18	139.52	0.4894
	$\ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	102.56	80.00	131.48	0.8655
	$\ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	98.34	76.43	126.54	0.9121
	$\ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	99.59	77.93	127.27	0.9778
	$\ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	103.03	81.49	130.28	0.8322
	$\ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	107.14	85.50	134.25	0.6116
	$\ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	109.19	87.49	136.27	0.5101
	$\ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	104.24	84.29	128.91	0.7452
	$\ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	86.46	71.42	104.67	0.2086
	$\ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	65.25	55.33	76.95	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	52.90	45.49	61.51	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}120\ min})$	45.25	39.33	52.05	< 0.0001
	$\ln(AUC_{last})$	49.39	43.41	56.20	< 0.0001
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	$\ln(C_{max})$	48.66	40.65	58.26	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	59.39	46.32	76.15	0.0009
	$\ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	44.66	34.35	58.08	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	39.86	30.54	52.03	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	40.65	31.38	52.67	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	42.74	33.37	54.75	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	45.65	35.98	57.92	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	47.97	37.97	60.59	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	49.96	39.94	62.49	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	48.25	39.45	59.03	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	45.04	37.84	53.60	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	44.34	37.81	51.99	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}120\ min})$	49.25	42.49	57.09	< 0.0001
	$\ln(AUC_{last})$	56.06	48.93	64.23	< 0.0001

b) Ratio(%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_of estimates; Significant difference defined a priori as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 20

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	$\ln(C_{max})$	57.80	48.28	69.19	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	105.87	79.00	141.89	0.7462
	$\ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	98.02	74.79	128.47	0.9024
	$\ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	93.94	72.43	121.84	0.6899
	$\ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	95.29	74.25	122.29	0.7479
	$\ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	98.78	77.93	125.20	0.9312
	$\ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	103.03	82.18	129.16	0.8266
	$\ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	105.34	84.52	131.29	0.6950
	$\ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	101.10	81.99	124.65	0.9311
	$\ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	84.49	70.13	101.80	0.1363
	$\ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	64.26	54.82	75.33	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	52.35	45.32	60.48	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}120\ min})$	45.05	39.44	51.45	< 0.0001
	$\ln(AUC_{last})$	49.25	43.59	55.65	< 0.0001
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	$\ln(C_{max})$	41.94	35.04	50.21	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	41.88	31.25	56.13	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	34.04	25.97	44.61	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	32.18	24.81	41.74	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	33.82	26.35	43.40	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	36.28	28.63	45.99	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	39.41	31.44	49.41	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	41.93	33.64	52.25	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	44.43	36.03	54.78	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	44.19	36.68	53.25	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	42.49	36.25	49.81	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	42.50	36.79	49.10	< 0.0001
	$\ln(AUC_{0\text{-}120\ min})$	48.06	42.08	54.90	< 0.0001
	$\ln(AUC_{last})$	55.44	49.07	62.64	< 0.0001

a) Ratio(%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

b) 90% Confidence Interval

c) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined a priori as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 20

2.7.2.2.2.2.5.3　探索的 PK 解析

ベースライン補正解析

全ての重要な 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。

2.7.2.2.2.2.5.4　PK の要約

PK パラメータ

C_{max}：C_{max} の平均値は、エピペン 0.3 mg の投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg IM、ARS-1 1.0 mg IN の順であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、エピペン 0.3 mg で最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

AUC_{last}：総曝露量は、アドレナリン 0.3 mg IM で最も大きく、次いでエピペン 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN の順であった。

pAUC：最初の 30 分間の pAUC の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM で同程度であったが、同じ期間のエピペン 0.3 mg の pAUC は他の投与法と比較して大幅に高かった。

バイオアベイラビリティの比較

ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：C_{max} 及び AUC_{last} は ARS-1 1.0 mg IN 後に低下した。2～20 分間まで pAUC は同程度であった。それ以降の時点では、pAUC は、アドレナリン 0.3 mg IM より ARS-1 1.0 mg IN の方が小さかった。

ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：C_{max}、AUC_{last}、pAUC は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後の方が低かった。

2.7.2.2.2.6　PD の結果

標準的なバイタルサイン（血圧、PR、呼吸数及び体温）は、投与前、投与 5 分後（± 2 分）、10 分後（± 2 分）、15 分後（± 5 分）、30 分後（± 5 分）、1 時間後（± 10 分）、2 時間後（± 15 分）、4 時間後（± 30 分）、6 時間後（± 30 分）に評価した。

2.7.2.2.2.6.1　ベースラインからの経時的推移

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を、SBP は図 2.7.2-25（360 分）及び図 2.7.2-26（最初の 60 分）、DBP は図 2.7.2-27（360 分）及び図 2.7.2-28（最初の 60 分）、PR は図 2.7.2-29（360 分）及び図 2.7.2-30（最初の 60 分）に示す。

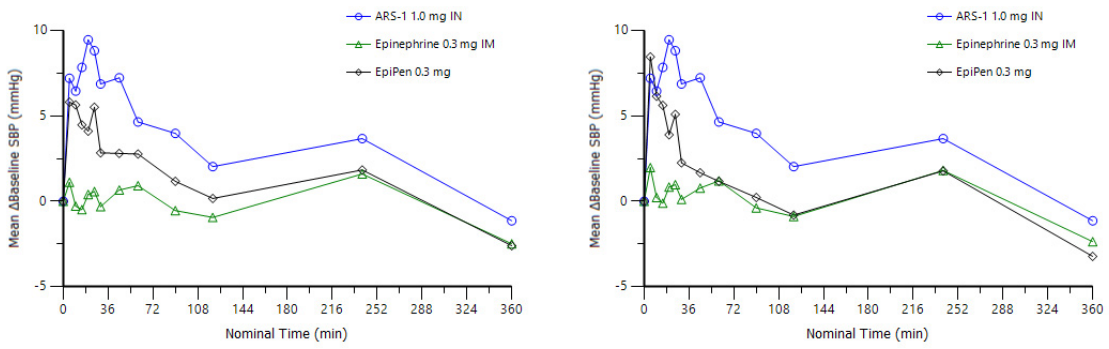


図 2.7.2-25　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移（360 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

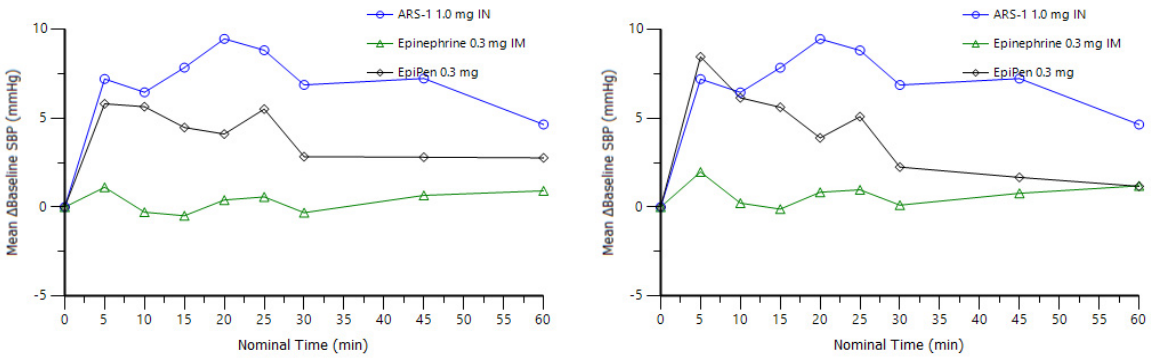


図 2.7.2-26　投与法別の SBP の平均変化量の経時的推移（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

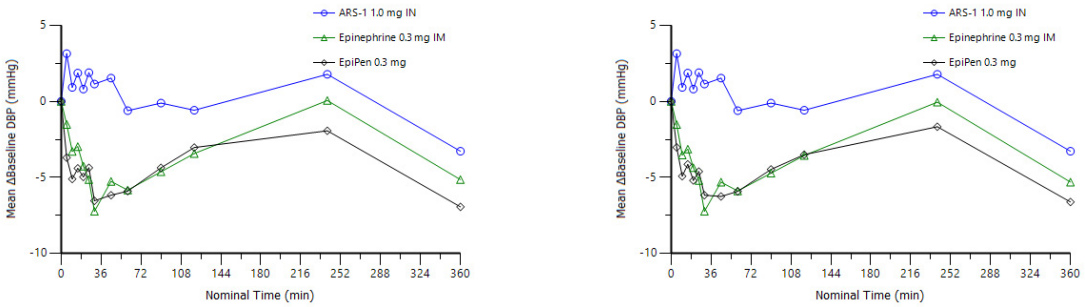


図 2.7.2-27　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移（360 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

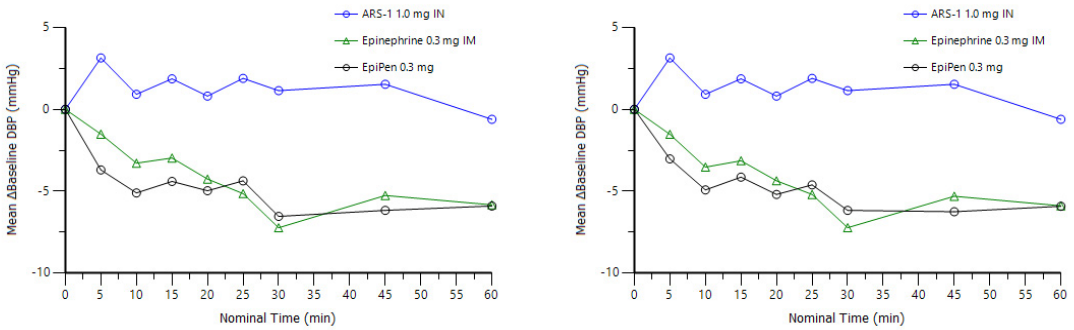


図 2.7.2-28　投与法別の DBP の平均変化量の経時的推移（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

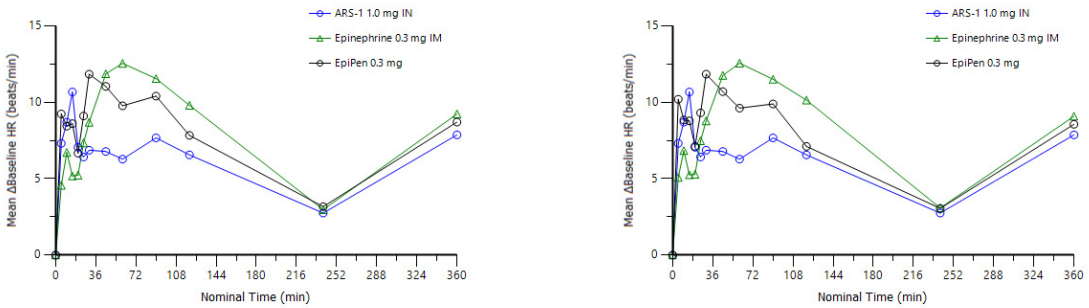


図 2.7.2-29　投与法別の PR の平均変化量の経時的推移（360 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

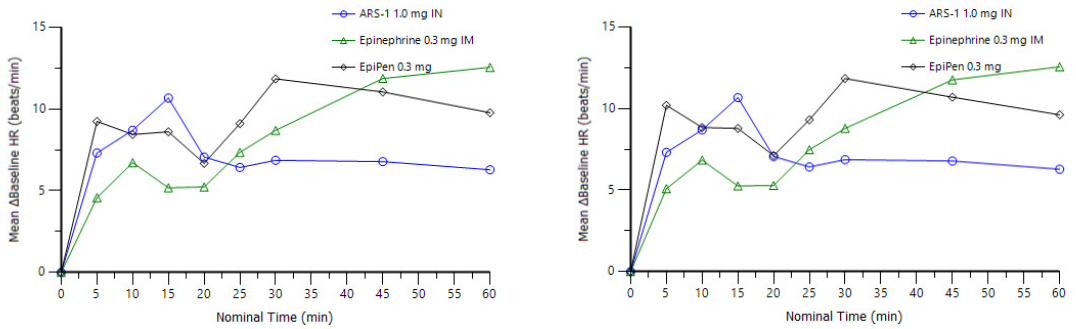


図 2.7.2-30　投与法別の PR の平均変化量の経時的推移（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

2.7.2.2.2.6.2　PD パラメータ

SBP に対する PD パラメータを表 2.7.2-49（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-50（副次解析対象集団）に示す。

DBP に対する PD パラメータを表 2.7.2-51（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-52（副次解析対象集団）に示す。

PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-53（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-54（副次解析対象集団）に示す。

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）

Treatment	n	t_{Emax} (min) Median (min-max)	E_{max} mmHg Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN	36	17.5 (5.00–240)	14.7 (46.5)	1120 (147)	18.0 (105)	52.1 (94.5)	87.8 (88.5)	131 (82.1)	177 (77.6)	216 (78.5)	321 (79.0)	410 (79.2)	630 (88.1)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	25.0 (0.00-240)	7.57 (58.7)	-10.3 (-15100)	2.79 (525)	4.86 (761)	2.93 (1750)	2.71 (2300)	5.14 (1510)	5.79 (1650)	8.36 (1980)	20.1 (1210)	3.43 (16200)
EpiPen 0.3 mg	30	22.5 (5.00-360)	11.9 (50.1)	372 (403)	14.5 (121)	43.1 (111)	68.3 (109)	89.8 (115)	114 (118)	135 (121)	177 (132)	219 (138)	298 (185)

Source: EPI JP01 PK report, Table 12, Table 15

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）

Treatment	n	t_{Emax} (min) Median (min-max)	E_{max} mmHg Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN	36	17.5 (5.00–240)	14.7 (46.5)	1120 (147)	18.0 (105)	52.1 (94.5)	87.8 (88.5)	131 (82.1)	177 (77.6)	216 (78.5)	321 (79.0)	410 (79.2)	630 (88.1)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	22.5 (0.00-240)	8.25 (72.5)	55.8 (2840)	4.93 (392)	10.4 (474)	10.7 (643)	12.5 (681)	17.0 (614)	19.7 (637)	26.4 (742)	41.2 (658)	34.1 (1690)
EpiPen 0.3 mg	36	15.0 (5.00-360)	13.8 (64.6)	186 (873)	21.1 (125)	57.6 (109)	86.9 (104)	111 (107)	133 (110)	151 (115)	181 (134)	202 (152)	214 (276)

Source: EPI JP01 PK report, Table 12, Table 15

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）

Treatment	n	t_{Emax} (min) Median (min-max)	E_{max} mmHg Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN	36	25.0 (0.00 – 240)	7.28 (55.1)	33.2 (2960)	7.85 (155)	18.0 (173)	24.9 (204)	31.6 (225)	38.3 (231)	45.9 (237)	65.9 (256)	72.8 (299)	51.5 (811)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	15.0 (0.00 – 360)	3.46 (118)	-1070 (-125)	-3.79 (-248)	-15.8 (-162)	-31.4 (-132)	-49.5 (-120)	-73.0 (-102)	-104 (-86.8)	-198 (-73.5)	-281 (-76.3)	-558 (-91.6)
EpiPen 0.3 mg	30	15.0 (0.00 – 240)	2.83 (117)	-1410 (-87.0)	-9.25 (-145)	-31.3 (-114)	-55.0 (-101)	-78.4 (-95.6)	-102 (-90.5)	-129 (-84.2)	-224 (-71.3)	-315 (-66.3)	-580 (-66.8)

Source: EPI JP01 PK report, Table 11, Table 14

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）

Treatment	n	t_{Emax} (min) Median (min-max)	E_{max} mmHg Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN	36	25.0 (0.00-240)	7.28 (55.1)	33.2 (2960)	7.85 (155)	18.0 (173)	24.9 (204)	31.6 (225)	38.3 (231)	45.9 (237)	65.9 (256)	72.8 (299)	51.5 (811)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	12.5 (0.00-360)	3.36 (121)	-1100 (-120)	-3.82 (-242)	-16.5 (-155)	-33.1 (-127)	-51.9 (-116)	-75.8 (-99.7)	-107 (-84.8)	-201 (-72.0)	-285 (-74.6)	-568 (-89.4)
EpiPen 0.3 mg	36	10.0 (0.00-240)	3.03 (112)	-1390 (-96.8)	-7.57 (-184)	-27.4 (-127)	-50.1 (-106)	-73.4 (-97.3)	-97.9 (-89.5)	-125 (-83.1)	-218 (-70.5)	-309 (-65.6)	-585 (-70.7)

Source: EPI JP01 PK report, Table 11, Table 14

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）

Treatment	n	t_{Emax} (min) Median (min-max)	E_{max} bpm Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN	36	15.0 (5.00-360)	14.5 (34.0)	2040 (63.0)	18.3 (80.8)	58.3 (64.6)	107 (51.4)	151 (45.5)	185 (42.6)	218 (40.8)	320 (41.8)	418 (45.1)	841 (48.5)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	60.0 (5.00-360)	16.7 (31.8)	2680 (47.6)	11.4 (104)	39.6 (85.6)	69.4 (81.8)	95.4 (83.9)	127 (79.9)	167 (71.8)	321 (56.9)	504 (48.2)	1190 (40.3)
EpiPen 0.3 mg	30	30.0 (5.00-360)	16.2 (45.4)	2520 (62.7)	23.1 (51.3)	67.3 (51.0)	110 (55.9)	148 (60.9)	187 (63.1)	240 (61.8)	411 (57.1)	567 (53.2)	1140 (46.0)

Source: EPI JP01 PK report, Table 13, Table 16

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）

Treatment	n	t_{Emax} (min) Median (min-max)	E_{max} bpm Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 1.0 mg IN	36	15.0 (5.00-360)	14.5 (34.0)	2040 (63.0)	18.3 (80.8)	58.3 (64.6)	107 (51.4)	151 (45.5)	185 (42.6)	218 (40.8)	320 (41.8)	418 (45.1)	841 (48.5)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	60.0 (5.00-360)	16.8 (31.6)	2720 (46.9)	12.7 (110)	42.5 (88.5)	72.7 (81.7)	99.0 (82.6)	131 (78.6)	172 (70.7)	325 (55.9)	508 (47.4)	1190 (39.6)
EpiPen 0.3 mg	36	30.0 (5.00-360)	16.8 (41.5)	2430 (65.5)	25.5 (53.1)	73.1 (51.4)	117 (54.1)	157 (58.1)	198 (60.1)	251 (58.7)	420 (53.6)	572 (49.8)	1120 (45.5)

Source: EPI JP01 PK report, Table 13, Table 16

2.7.2.2.2.2.6.3　最小二乗解析

SBP

投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-55（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-56（副次解析対象集団）に示す。

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	LSMean [a] Test	LSMean [a] Ref	Diff [b]	90% CI [c] Lower	90% CI [c] Upper	p-value[d]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	14.7	7.50	7.17	5.15	9.18	< 0.0001
	$AUEC_{0-5}$	18.0	2.71	15.3	9.78	20.77	< 0.0001
	$AUEC_{0-10}$	52.1	4.51	47.6	32.04	63.10	< 0.0001
	$AUEC_{0-15}$	87.8	2.07	85.7	60.31	111.10	< 0.0001
	$AUEC_{0-20}$	131	1.46	130	94.80	164.22	< 0.0001
	$AUEC_{0-25}$	177	3.38	173	128.65	217.77	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	216	3.54	212	157.60	266.85	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	321	5.32	316	234.30	397.83	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	410	16.6	394	287.88	499.69	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	630	-0.436	630	438.33	821.57	< 0.0001
	$AUEC_{0-last}$	1120	-12.3	1140	588.09	1682.30	0.0010
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	14.7	12.2	2.48	0.36	4.60	0.0551
	$AUEC_{0-5}$	18.0	15.6	2.41	-3.39	8.21	0.4902
	$AUEC_{0-10}$	52.1	45.3	6.76	-9.59	23.12	0.4924
	$AUEC_{0-15}$	87.8	71.0	16.8	-9.85	43.49	0.2964
	$AUEC_{0-20}$	131	93.6	37.3	0.91	73.76	0.0920
	$AUEC_{0-25}$	177	119	58.0	11.26	104.75	0.0425
	$AUEC_{0-30}$	216	141	75.0	17.75	132.33	0.0325
	$AUEC_{0-45}$	321	187	135	48.73	220.37	0.0111
	$AUEC_{0-60}$	410	230	181	69.42	292.09	0.0087
	$AUEC_{0-120}$	630	308	321	119.37	523.50	0.0101
	$AUEC_{0-last}$	1120	441	682	105.59	1258.85	0.0527

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 24

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	LSMean [a] Test	LSMean [a] Ref	Diff [b]	90% CI [c] Lower	90% CI [c] Upper	p-value[d]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	14.7	8.25	6.42	3.92	8.91	< 0.0001
	$AUEC_{0-5}$	18.0	4.93	13.1	6.32	19.80	0.0019
	$AUEC_{0-10}$	52.1	10.4	41.7	23.90	59.43	0.0002
	$AUEC_{0-15}$	87.8	10.7	77.1	49.01	105.16	< 0.0001
	$AUEC_{0-20}$	131	12.5	118	80.42	156.52	< 0.0001
	$AUEC_{0-25}$	177	17.0	160	111.04	208.13	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	216	19.7	196	136.84	255.24	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	321	26.4	295	206.85	383.15	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	410	41.2	369	255.34	483.00	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	630	34.1	595	391.76	799.07	< 0.0001
	$AUEC_{0-last}$	1120	55.8	1070	493.74	1640.42	0.0028
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	14.7	13.8	0.861	-1.63	3.36	0.5669
	$AUEC_{0-5}$	18.0	21.1	-3.13	-9.86	3.61	0.4421
	$AUEC_{0-10}$	52.1	57.6	-5.49	-23.25	12.28	0.6082
	$AUEC_{0-15}$	87.8	86.9	0.833	-27.24	28.91	0.9607
	$AUEC_{0-20}$	131	111	20.3	-17.77	58.33	0.3773
	$AUEC_{0-25}$	177	133	43.5	-5.07	92.02	0.1400
	$AUEC_{0-30}$	216	151	64.3	5.10	123.51	0.0745
	$AUEC_{0-45}$	321	181	141	52.40	228.71	0.0098
	$AUEC_{0-60}$	410	202	208	94.43	322.09	0.0033
	$AUEC_{0-120}$	630	214	415	211.69	619.00	0.0011
	$AUEC_{0-last}$	1120	186	937	363.67	1510.35	0.0082

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 24

DBP

投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-57（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-58（副次解析対象集団）に示す。

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	LSMean [a] Test	LSMean [a] Ref	Diff [b]	90% CI [c] Lower	90% CI [c] Upper	p-value[d]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	7.28	3.46	3.81	2.43	5.20	< 0.0001
	$AUEC_{0-5}$	7.85	-3.94	11.8	7.60	15.97	< 0.0001
	$AUEC_{0-10}$	18.0	-16.3	34.2	23.29	45.19	< 0.0001
	$AUEC_{0-15}$	24.9	-32.1	57.0	39.21	74.87	< 0.0001
	$AUEC_{0-20}$	31.6	-50.4	82.0	57.31	106.64	< 0.0001
	$AUEC_{0-25}$	38.3	-74.3	113	82.55	142.69	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	45.9	-106	151	115.36	187.59	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	65.9	-200	265	210.72	320.13	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	72.8	-283	356	284.79	426.71	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	51.5	-560	612	469.95	753.72	< 0.0001
	$AUEC_{0-last}$	33.2	-1070	1100	711.15	1497.68	< 0.0001
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	7.28	2.94	4.34	2.88	5.80	< 0.0001
	$AUEC_{0-5}$	7.85	-8.96	16.8	12.40	21.21	< 0.0001
	$AUEC_{0-10}$	18.0	-30.8	48.7	37.23	60.27	< 0.0001
	$AUEC_{0-15}$	24.9	-54.5	79.4	60.69	98.20	< 0.0001
	$AUEC_{0-20}$	31.6	-77.4	109	83.01	134.89	< 0.0001
	$AUEC_{0-25}$	38.3	-99.9	138	106.57	169.86	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	45.9	-126	172	134.09	210.07	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	65.9	-219	285	227.60	342.80	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	72.8	-309	382	306.66	456.35	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	51.5	-568	619	469.56	769.28	< 0.0001
	$AUEC_{0-last}$	33.2	-1350	1390	970.73	1800.50	< 0.0001

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 23

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	LSMean [a] Test	LSMean [a] Ref	Diff [b]	90% CI [c] Lower	90% CI [c] Upper	p-value[d]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	7.28	3.36	3.92	2.55	5.28	< 0.0001
	$AUEC_{0-5}$	7.85	-3.82	11.7	7.48	15.86	< 0.0001
	$AUEC_{0-10}$	18.0	-16.5	34.4	23.65	45.24	< 0.0001
	$AUEC_{0-15}$	24.9	-33.1	58.1	40.49	75.62	< 0.0001
	$AUEC_{0-20}$	31.6	-51.9	83.5	59.13	107.82	< 0.0001
	$AUEC_{0-25}$	38.3	-75.8	114	84.53	143.67	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	45.9	-107	153	117.39	188.03	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	65.9	-201	267	212.67	320.66	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	72.8	-285	358	286.51	428.49	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	51.5	-568	620	473.97	765.20	< 0.0001
	$AUEC_{0-last}$	33.2	-1110	1140	735.18	1543.98	< 0.0001
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	7.28	3.03	4.25	2.89	5.61	< 0.0001
	$AUEC_{0-5}$	7.85	-7.57	15.4	11.23	19.61	< 0.0001
	$AUEC_{0-10}$	18.0	-27.4	45.4	34.62	56.21	< 0.0001
	$AUEC_{0-15}$	24.9	-50.1	75.0	57.43	92.57	< 0.0001
	$AUEC_{0-20}$	31.6	-73.4	105	80.65	129.35	< 0.0001
	$AUEC_{0-25}$	38.3	-97.9	136	106.68	165.82	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	45.9	-125	171	135.44	206.09	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	65.9	-218	284	229.89	337.89	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	72.8	-309	382	311.02	453.00	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	51.5	-585	636	490.56	781.80	< 0.0001
	$AUEC_{0-last}$	33.2	-1390	1420	1020.11	1828.91	< 0.0001

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 23

PR

投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-59（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-60（副次解析対象集団）に示す。

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	LSMean [a] Test	LSMean [a] Ref	Diff [b]	90% CI [c] Lower	90% CI [c] Upper	p-value[d]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	14.5	16.7	-2.17	-3.97	-0.37	0.0487
	$AUEC_{0-5}$	18.3	11.6	6.64	2.75	10.53	0.0060
	$AUEC_{0-10}$	58.3	40.2	18.1	7.34	28.85	0.0066
	$AUEC_{0-15}$	107	70.1	36.6	18.79	54.41	0.0011
	$AUEC_{0-20}$	151	96.2	54.8	29.92	79.64	0.0005
	$AUEC_{0-25}$	185	128	56.9	25.91	87.86	0.0032
	$AUEC_{0-30}$	218	168	50.2	12.96	87.39	0.0279
	$AUEC_{0-45}$	320	321	-0.782	-59.85	58.29	0.9824
	$AUEC_{0-60}$	418	504	-85.5	-162.55	-8.50	0.0685
	$AUEC_{0-120}$	841	1190	-345	-496.54	-193.65	0.0003
	$AUEC_{0-last}$	2040	2690	-653	-1057.51	-249.23	0.0090
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	14.5	16.3	-1.77	-3.68	0.13	0.1250
	$AUEC_{0-5}$	18.3	23.9	-5.68	-9.80	-1.56	0.0247
	$AUEC_{0-10}$	58.3	69.1	-10.8	-22.19	0.56	0.1175
	$AUEC_{0-15}$	107	112	-4.86	-23.69	13.97	0.6678
	$AUEC_{0-20}$	151	149	1.50	-24.78	27.78	0.9245
	$AUEC_{0-25}$	185	189	-4.39	-37.13	28.35	0.8235
	$AUEC_{0-30}$	218	242	-24.3	-63.62	15.06	0.3067
	$AUEC_{0-45}$	320	414	-94.0	-156.41	-31.61	0.0145
	$AUEC_{0-60}$	418	566	-148	-229.45	-66.62	0.0035
	$AUEC_{0-120}$	841	1130	-291	-451.01	-130.90	0.0035
	$AUEC_{0-last}$	2040	2500	-463	-890.51	-35.04	0.0757

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 25

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）

Test vs. Ref	Dependent Variable	LSMean [a] Test	LSMean [a] Ref	Diff [b]	90% CI [c] Lower	90% CI [c] Upper	p-value[d]
ARS-1 1.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	14.5	16.8	-2.33	-4.09	-0.57	0.0304
	$AUEC_{0-5}$	18.3	12.7	5.56	1.04	10.07	0.0442
	$AUEC_{0-10}$	58.3	42.5	15.8	4.25	27.27	0.0255
	$AUEC_{0-15}$	107	72.7	34.0	15.86	52.06	0.0026
	$AUEC_{0-20}$	151	99.0	51.9	26.89	77.00	0.0009
	$AUEC_{0-25}$	185	131	53.8	22.52	84.98	0.0055
	$AUEC_{0-30}$	218	172	46.3	8.96	83.68	0.0425
	$AUEC_{0-45}$	320	325	-5.35	-63.00	52.30	0.8775
	$AUEC_{0-60}$	418	508	-89.7	-164.98	-14.47	0.0508
	$AUEC_{0-120}$	841	1190	-353	-500.81	-204.47	0.0002
	$AUEC_{0-last}$	2040	2720	-681	-1072.81	-289.13	0.0050
ARS-1 1.0 mg IN vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	14.5	16.8	-2.25	-4.01	-0.49	0.0366
	$AUEC_{0-5}$	18.3	25.5	-7.22	-11.74	-2.70	0.0096
	$AUEC_{0-10}$	58.3	73.1	-14.8	-26.30	-3.28	0.0357
	$AUEC_{0-15}$	107	117	-10.4	-28.51	7.68	0.3406
	$AUEC_{0-20}$	151	157	-5.83	-30.89	19.22	0.6991
	$AUEC_{0-25}$	185	198	-13.2	-44.42	18.03	0.4835
	$AUEC_{0-30}$	218	251	-32.8	-70.21	4.51	0.1472
	$AUEC_{0-45}$	320	420	-99.5	-157.16	-41.86	0.0053
	$AUEC_{0-60}$	418	572	-154	-229.14	-78.63	0.0011
	$AUEC_{0-120}$	841	1120	-279	-427.06	-130.72	0.0025
	$AUEC_{0-last}$	2040	2430	-391	-782.40	1.29	0.1011

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP01 PK report, Table 25

2.7.2.2.2.2.6.4　PD の要約

SBP

PD パラメータ

SBP に対する E_{max} の平均値は ARS-1 1.0 mg IN の投与後に最も高くなり、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM であった。

t_{Emax} の中央値が最も短かったのは、ARS-1 1.0 mg IN であり、次いでエピペン 0.3 mg 、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は ARS-1 1.0 mg IN で最も大きく、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：ARS-1 1.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、及び pAUEC の値が有意に上昇した。

ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN では、エピペン 0.3 mg と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度又はそれ以上となった。

DBP

PD パラメータ

DBP に対する E_{max} の平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでエピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM であった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM の投与後が短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN の順であった。

$AUEC_{last}$ 及び pAUEC の平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでエピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：ARS-1 1.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC の値が有意に上昇した。

ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN では、エピペン 0.3 mg と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC の値が有意に上昇した。

PR

PD パラメータ

PR に対する E_{max} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg 投与後に最も高くなり、次いで ARS-1 1.0 mg IN であった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN の投与後に最も短くなり、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値はアドレナリン 0.3 mg IM の投与後に最も大きくなり、次いでエピペン 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN の順であった。

pAUEC の平均値は、30 分後まではエピペン 0.3 mg 投与後に最も高くなり、次いで ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。30 分以降は、pAUEC はエピペン 0.3 mg 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg IM、ARS-1 1.0 mg IN の順であった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：ARS-1 1.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max} は有意に低くなったが、30 分後まで $AUEC_{last}$ 及び pAUEC は有意に高くなった。

ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg との比較：ARS-1 1.0 mg IN では、エピペン 0.3 mg と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC は同程度又はそれ以下になった。

2.7.2.2.2.7　薬理に関する全般的結論

ARS-1 1.0 mg IN の投与後の C_{max} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg の投与後より低かった。ARS-1 1.0 mg IN 投与後の t_{max} の中央値は、エピペン 0.3 mg とアドレナリン 0.3 mg IM の間であった。概して、pAUC は、30 分後まで ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間で同程度であった。AUC_{last} は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg の投与後よりも ARS-1 1.0 mg IN の投与後の方が低かった。

ARS-1 1.0 mg IN では、注射剤と比較して SBP 及び DBP に対する E_{max} が最も大きく上昇し、PR に対する E_{max} が最も低くなった。

2.7.2.2.2.3　EPI JP02 試験：日本人健康被験者を対象として IM 投与と比較した ARS-1 鼻腔内投与によるアドレナリンの PK 及び PD を検討する無作為化、2 投与法、2 期、クロスオーバー試験

2.7.2.2.2.3.1　試験計画

本試験は、第 I 相、無作為化、2 投与法、2 期、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検無作為化投与期で構成された。ARS-1 IN 投与（アドレナリン 2.0 mg）の単回投与によるバイオアベイラビリティを IM 投与（アドレナリン 0.3 mg）の単回投与と比較した。各投与の間には 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

各被験者に以下の投与を行った。

- ARS-1 を 2.0 mg の用量で左鼻孔に単回 IN 投与
- 0.3 mg アドレナリン注射剤（0.3 mL）を右大腿前外側に単回 IM 投与

被験者に対し、投与前 Day -28 から Day -1 にスクリーニング検査を行った。スクリーニング時に起立性低血圧の検査を実施した。被験者に 5 分間以上仰臥位をとらせた後に測定を行った。その後、被験者を立位とし、3 分以内に再測定を行った。所見を eCRF に記録した。

被験者に対し、Day-1 に治験実施施設に入院した時点でベースライン評価を行った。適格な被験者に以下の投与順序を無作為に割り付けた。

- ARS-1 → IM 投与
- IM 投与 → ARS-1

投与前 60 分間、投与時、及び投与後最初の 120 分間は、被験者にリラックスした状態で座位をとらせた（背もたれがある椅子に座らせ、脚を組まず、上腕を露出させた。快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）。ベースラインの PK 及び PD の評価のために、投与前の検体を採取し、バイタルサインを測定した。投与後、治験実施計画書及びイベントスケジュールに従って通常の PK 検体採取及び評価を実施した。投与の間に約 24 時間（±1 時間）のウォッシュアウト期間を設けた。

各投与期の投与 10 及び 5 分前、並びに投与 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360 分後にアドレナリンの血漿中濃度測定用の血液検体（各 6 mL 以上）を採取した。実際の採血時間は、1）-10 分から 20 分の検体については±1 分、2）30 分から 90 分の検体については±2 分、3）120 分から 360 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時刻を記録した。

PD 評価項目は、ABPM を用いて測定する Day 0 から Day 1 までの SBP、DBP 及び PR とした。

被験者は、投与前 60 分間及び投与後 120 分間、座位を維持することとした。ただし試験期間前に、投与の 30 分以上前にトイレに行くことを促した。これは PK サンプル採取及び血圧測定前の少なくとも 20 分間にわたり、被験者を背もたれのある椅子に、リラックスした状態で足を組まずに、上腕を露出した状態で座らせるためであった（快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）。

安全性評価項目は、バイタルサイン及び有害事象とした。併用薬を記録した。各試験日に安全性評価を実施した。Day 1 の PK 検体採取及び最終試験評価後に被験者に帰宅することを許可した。治験薬の最終投与後 6 時間以上被験者を追跡調査した。

2.7.2.2.2.3.2　PK の測定及び解析

2.7.2.2.2.3.2.1　PK の測定

各投与期に、投与 10 分及び 5 分前、並びに投与 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360 分後に血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（各 6 mL 以上）を採取した。実際の採血時間は、1）-10 分から 20 分の検体については±1 分、2）30 分から 90 分の検体については±2 分、3）120 分から 360 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時刻を記録した。

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

- $C_{max0\text{-}60}$：60 分までの最高血漿中濃度
- $C_{max0\text{-}360}$：360 分までの最高血漿中濃度
- $t_{max0\text{-}60}$：60 分までの最高血漿中濃度到達時間
- $t_{max0\text{-}360}$：360 分までの最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{0\text{-}x}$：60 分までの各時点（すなわち投与後ゼロ時間から x 分まで。ただし x = 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60 分）の部分的な血漿中濃度時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}120\ min)}$：最初の 120 分間の曲線下面積
- $AUC_{(60\text{-}360\ min)}$：60 分から 360 分までの曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}360\ min)}$：最初の 360 分間の曲線下面積

2.7.2.2.2.3.2.2　PK の解析

バイオアベイラビリティの比較

濃度－時間データ：アドレナリンのベースライン補正データ及びベースライン未補正データについて、濃度－時間データの要約統計量（N、算術平均、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、幾何平均）を算出した。

PK パラメータ：アドレナリンのベースライン補正後及びベースライン未補正データについて、PK 解析対象集団の PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、pAUC）の要約統計量（N、算術平均、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、幾何平均）を算出した。

アドレナリンのベースライン未補正データについて、PK 解析対象集団の自然対数変換した PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、pAUC）を用いて分散分析（ANOVA）モデルで解析した。ANOVA モデルでは、投与順序、製剤、投与期を固定効果、被験者（投与順序）を変量効果とした。被験者（投与順序）を誤差項として用い、投与順序の効果の検定を行った。ANOVA では、LS 平均、調整済み平均値の差、並びに差に関連する SE を算出した。F 検定を実施してモデルに含まれる効果の統計学的有意性を有意水準 5%（α = 0.05）で判定した。

アドレナリンのベースライン未補正データについて、自然対数変換した PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、pAUC）を用いて幾何 LS 平均比とその 90% CI を算出した。

以下の比較を行った。

- ARS-1 とアドレナリン IM 投与の比較

最高濃度到達時間

Wilcoxon 符号順位検定のノンパラメトリック分析を用いて、ARS-1 とアドレナリン IM 投与の t_{max} を比較した。ベースライン未補正の PK データを用いて PK 解析対象集団の t_{max} を解析した。

2.7.2.2.2.3.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.2.3.3.1　PD の測定

PD 評価項目は、ABPM を用いて測定した Day 0 から Day 1 までの SBP、DBP、PR とした。各投与期のベースライン時、投与 10 分前（±2 分）及び 5 分前（±2 分）、投与 1 分後（±1 分）、5 分後（±2 分）、10 分後（±2 分）、15 分後（±2 分）、20 分後（±2 分）、25 分後（±2 分）、30 分後（±2 分）、45 分後（±5 分）、60 分後（±5 分）、90 分後（±5 分）、120 分後（±5 分）に血圧及び PR を測定した。実際の測定時間を記録した。

PD 評価項目は被験者を座位にして投与後 120 分まで評価した。

SBP、DBP、PR のベースラインからの変化量について、以下の PD パラメータを算出した。

- $E_{max0-60}$：60 分までの最大効果
- $E_{max0-120}$：120 分までの最大効果
- $t_{Emax0-60}$：60 分までに観察された最大効果時間
- $t_{Emax0-120}$：120 分までに観察された最大効果時間
- $AUEC_{0-xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分後までの効果時間曲線下面積（ただし、x = 5、10、15、20、25、30、45、60 分）
- $AUEC_{0-120\,min}$：投与後ゼロ時間から 120 分までの効果時間曲線下面積
- $AUEC_{last}$：投与後ゼロ時間から最後の正の Δ ベースライン PD 測定時点までの効果時間曲線下面積

2.7.2.2.2.3.3.2　PD の解析

投与法間の比較

ベースライン変化量（Δ ベースライン）の経時的推移のデータについて、要約統計量（N、算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、幾何平均値）を算出した。

アドレナリンの PD データについて、測定値の経時的推移データの要約統計量（N、算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、幾何平均値）を算出した。

PD のベースラインからの変化量について、PD 解析対象集団の PD パラメータ（E_{max}、$AUEC_{0\text{-}120\ min}$、pAUC、$AUEC_{0\text{-}t}$）の要約統計量（N、算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、幾何平均値）を算出した。

SBP、DBP、PR について、PD 解析対象集団での PD パラメータ（E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC）の未変換値を用いて ANOVA を行った。ANOVA モデルでは、投与順序、製剤、投与期を固定効果、被験者（投与順序）を変量効果とした。被験者（投与順序）を誤差項として用い、投与順序の効果の検定を行った。ANOVA では、LS 平均、製剤間の調整済み平均値の差、並びにこの差に関連する SE を算出した。F 検定を実施してモデルに含まれる効果の統計学的有意性を有意水準 5%（$\alpha = 0.05$）で判定した。

アドレナリンの PD パラメータ（E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC）の未変換値の製剤間の LS 平均値の差の 90% CI を算出した。

探索的 PD 解析として、PD 解析対象集団での t_{Emax} が 10 分以下、10 分超 20 分以下、20 分超 30 分以下、30 分超 45 分以下、45 分超 60 分未満、並びに 60 分以上であった各投与法の被験者の割合を算出した。

2.7.2.2.2.3.4　安全性の評価

ARS-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を収集し、検討した。完全な身体的検査をスクリーニング時に実施し、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。

2.7.2.2.2.3.5　PK の結果

本試験の PK に関する主要目的は、日本人被験者を対象として ARS-1（アドレナリン 2.0 mg の IN 投与）と IM 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。

被験者の 1 例（[redacted]）は ARS-1 2.0 mg 投与後の C_{max} が 3358 pg/mL となり、事後評価で極度の外れ値と判断した（SPSS Statistics, version 29、図 2.7.2-31）。被験者数が少なかった（n = 13）ことを考慮し、副次解析を実施して、この被験者を含めた場合と含めなかった場合の両方で一部の PK 及び PD データを評価した。



図 2.7.2-31 外れ値評価

Source: EPI JP02 CSR, Figure 10

主要な PK 解析は、ベースライン補正を行っていないアドレナリン血漿中濃度を用いて実施した。ベースライン値を減算していないアドレナリンの血漿中濃度を使用したのは、臨床及び PK の両方を考慮して判断した結果であった。まず、内因性アドレナリン濃度は日内周期と刺激の両方によって変化する。次に、臨床的には絶対血漿中濃度（例、100 pg/mL）は、有効な反応を誘導する上でより重要であると考えられる。

2.7.2.2.2.3.5.1 血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

360 分間の試料採取範囲における平均濃度時間曲線（線形及び片対数）を図 2.7.2-32 に、最初の 60 分間の平均濃度時間曲線（線形及び片対数）を図 2.7.2-33 に、外れ値を示した被験者[redacted]を除外した ARS-1 2.0 mg 投与後の平均濃度時間曲線（線形）を図 2.7.2-34 に示す。

被験者[redacted]は ARS-1 2.0 mg 投与後の C_{max} が 3358 pg/mL であり、事後評価で極度の外れ値と判断された（SPSS Statistics, version 29）。被験者数が少なかった（n = 13）ことを考慮し、副次解析を実施して、この被験者を含めた場合と含めなかった場合の両方で一部の PK データを評価した。

ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を含めた場合と含めなかった場合の 360 分間の全試料採取範囲の投与法別 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-61 に、最初の 60 分間の投与法別 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-62 に、投与法別の pAUC を表 2.7.2-63 に示す。

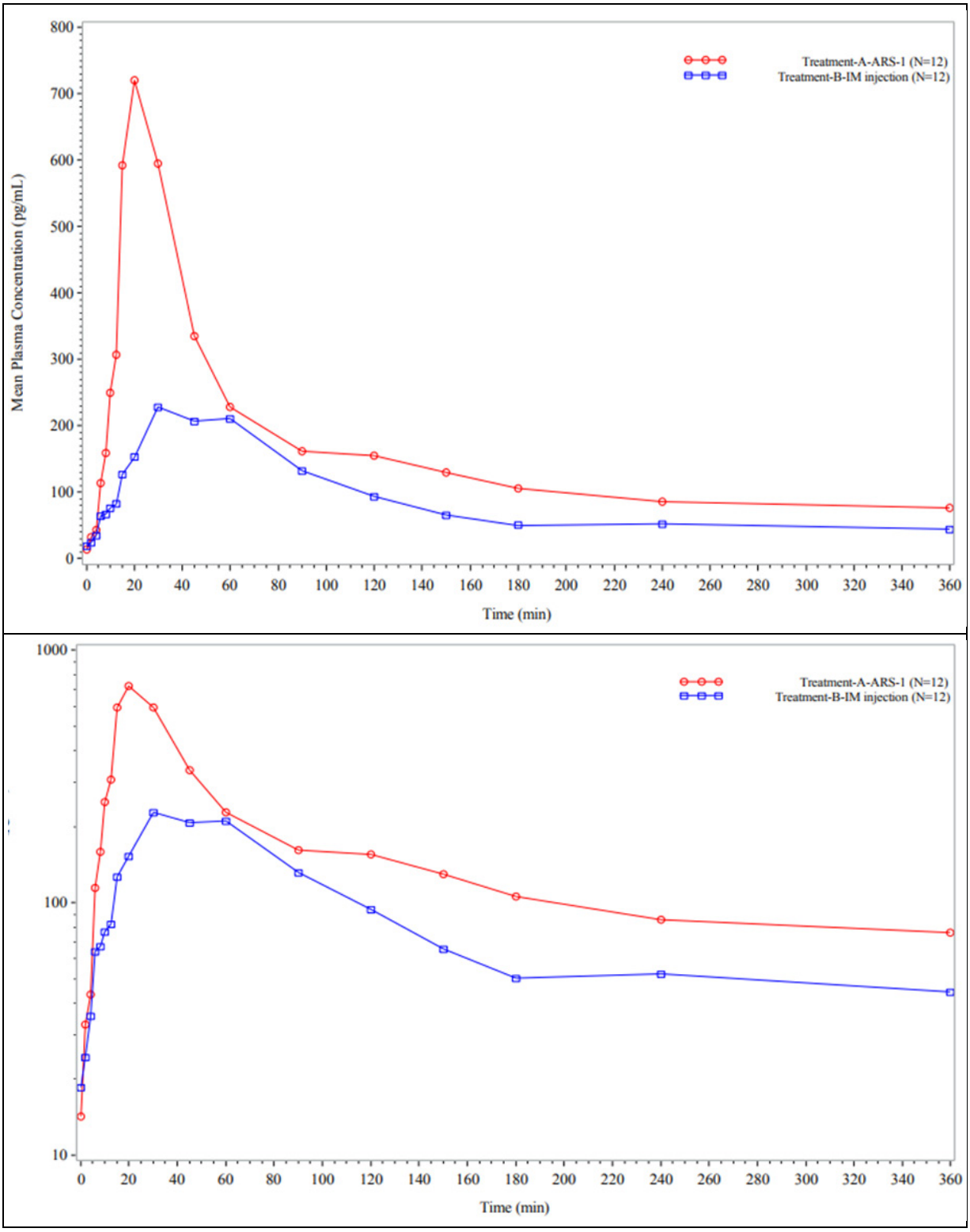


図 2.7.2-32　投与後 360 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移

Source: EPI JP02 CSR, Figure 11

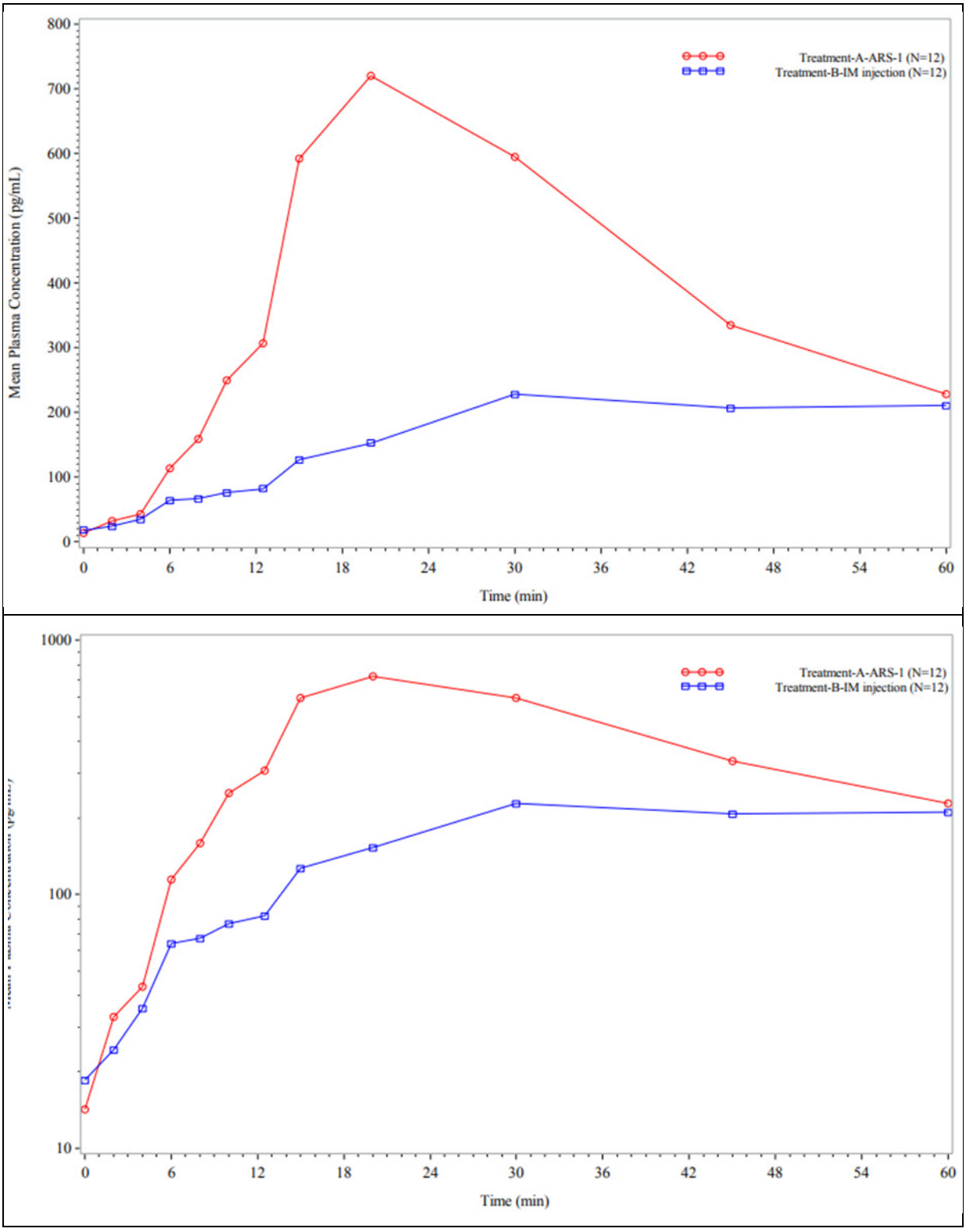


図 2.7.2-33 投与後 60 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移

Source: EPI JP02 CSR, Figure 12

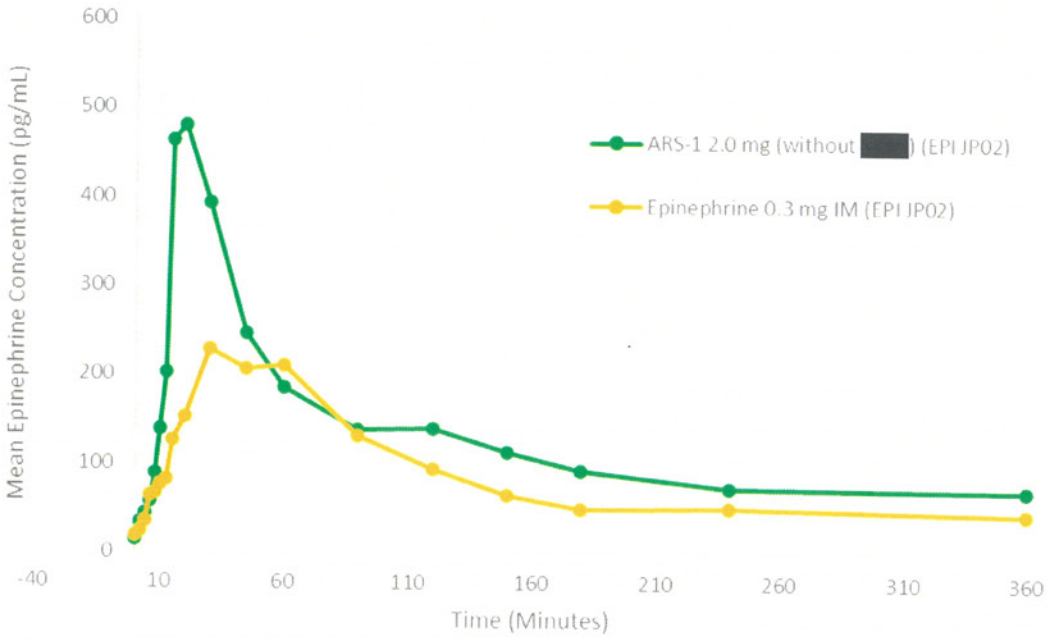


図 2.7.2-34　投与後 360 分までの平均アドレナリン濃度の経時的推移（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 13

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

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{total} (min*pg/mL) mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	12	20.0 (15.0 – 120.0)	814 (105.7)	56782 (79.6)
Adrenaline IM 0.3 mg	12	45.0 (15.0 – 360.0)	268 (31.5)	30644 (36.4)
ARS-1 2.0 mg without Subject [redacted]*	11	20.0 (15.0 – 120.0)	583 (56.5)	45573 (53.2)

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.2 and 14.2.1.2-1

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

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{0-60} (min*pg/mL) mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	12	20.0 (15.0 – 30.0)	800 (108.7)	23780 (107.0)
Adrenaline IM 0.3 mg	12	37.5 (15.0 – 61.0)	266 (32.5)	9870 (34.8)

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.1, and Table 14.2.1.2

表 2.7.2-63 投与法別のアドレナリンの pAUC

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)						
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	$AUC_{0\text{-}15\ min}$
		mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	12	47 (57.5)	145 (76.6)	313 (109.1)	572 (127.8)	981 (138.5)	1703 (135.3)	2860 (117.4)
Adrenaline IM 0.3 mg	12	46 (56.0)	110 (49.7)	208 (60.9)	337 (67.9)	481 (63.8)	683 (57.2)	946 (53.5)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)						
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	$AUC_{0\text{-}360\ min}$	$AUC_{60\text{-}360\ min}$
		mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)	mean (%CV)
ARS-1 2.0 mg	12	6011 (108.0)	12587 (114.5)	19560 (112.6)	23780 (107.0)	34284 (90.4)	57097 (78.8)	33318 (80.0)
Adrenaline IM 0.3 mg	12	1622 (52.5)	3477 (43.4)	6740 (36.4)	9870 (34.8)	18425 (38.9)	30987 (35.0)	21116 (39.4)

Source: EPI JP02 PK Report Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.1

2.7.2.2.2.3.5.2 バイオアベイラビリティの比較

投与法間の PK パラメータの比較結果を表 2.7.2-64 に示す。

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg vs Adrenaline 0.3 mg IM	$C_{max0-60}$	581.739	247.269	235.3	155.27	356.47	0.0044	60.1
	$C_{max0-360}$	612.583	251.940	243.1	169.83	348.12	0.0014	50.9
	AUC_{0-t}	46654.972	29222.720	159.7	128.96	197.65	0.0030	29.1
	AUC_{0-2}	40.772	38.685	105.4	73.94	150.24	0.7919	50.2
	AUC_{0-4}	115.731	93.475	123.8	86.54	177.14	0.2997	49.9
	AUC_{0-6}	219.466	168.656	130.1	84.86	199.53	0.2981	65.8
	AUC_{0-8}	370.273	266.624	138.9	87.52	220.36	0.2322	72.2
	AUC_{0-10}	608.286	387.046	157.2	96.45	256.09	0.1255	77.4
	$AUC_{0-12.5}$	1071.079	564.833	189.6	108.32	331.98	0.0632	92.9
	AUC_{0-15}	1906.491	808.115	235.9	136.58	407.50	0.0142	89.9
	AUC_{0-20}	4161.102	1419.615	293.1	174.05	493.62	0.0043	79.0
	AUC_{0-30}	8880.202	3163.942	280.7	182.11	432.56	0.0018	63.0
	AUC_{0-45}	14261.760	6263.853	227.7	159.50	325.02	0.0022	50.4
	AUC_{0-60}	17963.008	9215.311	194.9	143.66	264.48	0.0031	42.5
	AUC_{0-120}	27942.759	17197.231	162.5	136.65	193.20	0.0006	23.4
	AUC_{0-360}	47084.138	29651.116	158.8	127.81	197.29	0.0036	29.6
	AUC_{60-360}	26483.003	20128.321	131.6	96.19	179.96	0.1427	43.7

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline 0.3 mg IM

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.1

2.7.2.2.2.3.5.3　t_{max} の時間カテゴリー別の被験者の割合

個々の被験者をそれぞれの t_{max} 値で分類した。t_{max} カテゴリーごとの被験者の割合を表 2.7.2-65 に示す。

表 2.7.2-65　t_{max} 時間カテゴリー別の被験者の割合

t_{max} Category	Subjects in Each Category n(%)	
	ARS-1 2.0 mg (n = 12)	Adrenaline 0.3 mg IM (n = 12)
≤ 10 minutes	0 (0)	0 (0)
> 10 to ≤ 20 minutes	8 (66.7)	2 (16.7)
> 20 to ≤ 30 minutes	2 (16.7)	3 (25.0)
> 30 to ≤ 45 minutes	0 (0)	3 (25.0)
≥ 60 minutes	2 (16.7)	4 (33.3)

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.5

2.7.2.2.2.3.5.4　PK の要約

360 分間の全検体採取時間及び最初の 60 分間のアドレナリンの平均 C_{max} は、ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM 投与後より有意に高かった。アドレナリンの総曝露量（AUC_{0-t}）は、ARS-1 2.0 mg 投与後の方が高かった。15～360 分の pAUC 値は、ARS-1 2.0 mg 投与後の方が高かった。

アドレナリンの最大曝露量到達時間は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後より ARS-1 2.0 mg 投与後の方が早かった。

2.7.2.2.2.3.6　PD の結果

PD 評価項目は、ABPM を用いて測定した Day 0 から Day 1 までの SBP、DBP、PR とした。各投与期のベースライン時、投与 10 分前（±2 分）及び 5 分前（±2 分）、投与 1 分後（±1 分）、5 分後（±2 分）、10 分後（±2 分）、15 分後（±2 分）、20 分後（±2 分）、25 分後（±2 分）、30 分後（±2 分）、45 分後（±5 分）、60 分後（±5 分）、90 分後（±5 分）、120 分後（±5 分）に血圧及び PR を測定した。実際の測定時間を記録した。

PD は、被験者を座位にして投与後 120 分まで評価した。

被験者[redacted]の C_{max} が極度の外れ値であったため、E_{max} 及び t_{Emax} はこの被験者を含めた場合と含めなかった場合の両方を示す。

2.7.2.2.2.3.6.1　平均変化量のベースラインからの経時的推移

SBP

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を図 2.7.2-35（120 分の全評価範囲）、図 2.7.2-36（最初の 60 分）、図 2.7.2-37（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く 120 分の全評価範囲）に示す。

DBP

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を図 2.7.2-38（120 分の全評価範囲）、図 2.7.2-39（最初の 60 分）、図 2.7.2-40（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く 120 分の全評価範囲）に示す。

PR

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を図 2.7.2-41（120 分の全評価範囲）、図 2.7.2-42（最初の 60 分）、図 2.7.2-43（ARS-1 2.0 mg 投与後の被験者[redacted]を除く 120 分の全評価範囲）に示す。

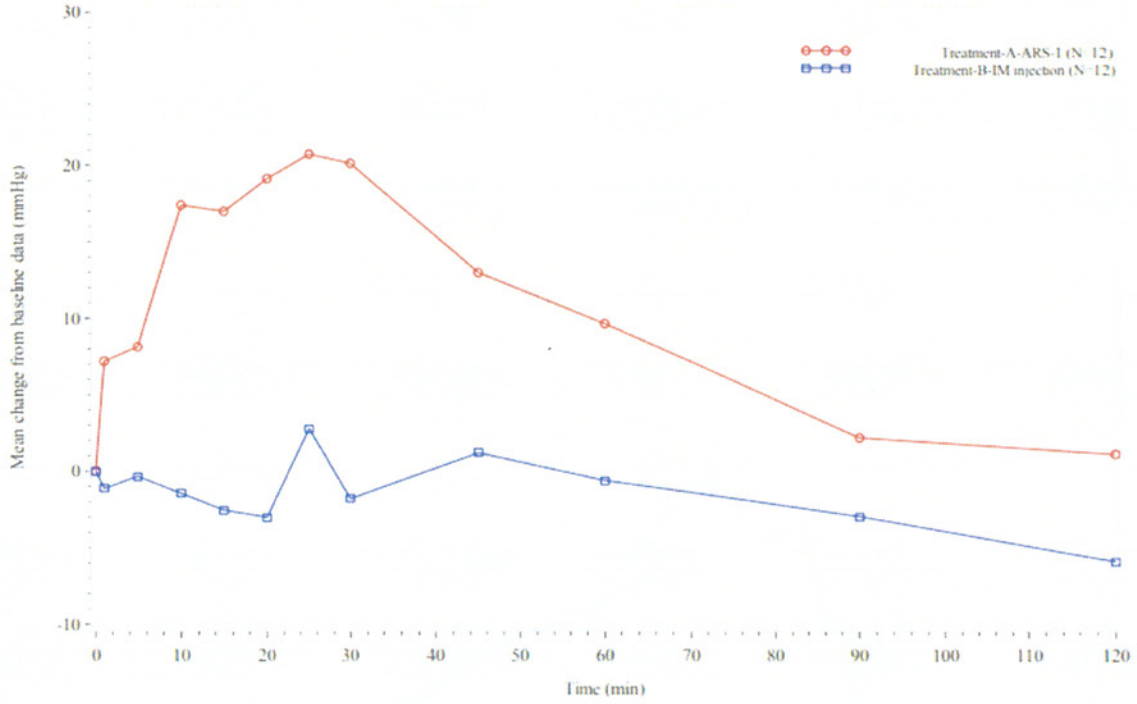


図 2.7.2-35　SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分

Source: EPI JP02 CSR, Figure 14

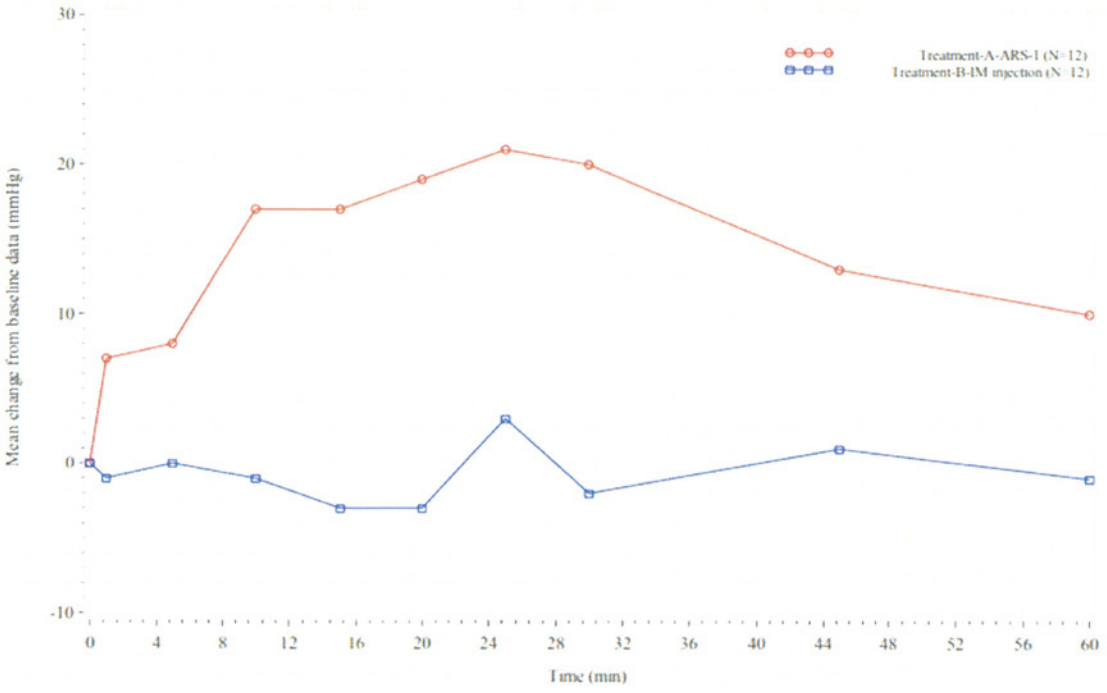


図 2.7.2-36　SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：最初の 60 分

Source: EPI JP02 CSR, Figure 15

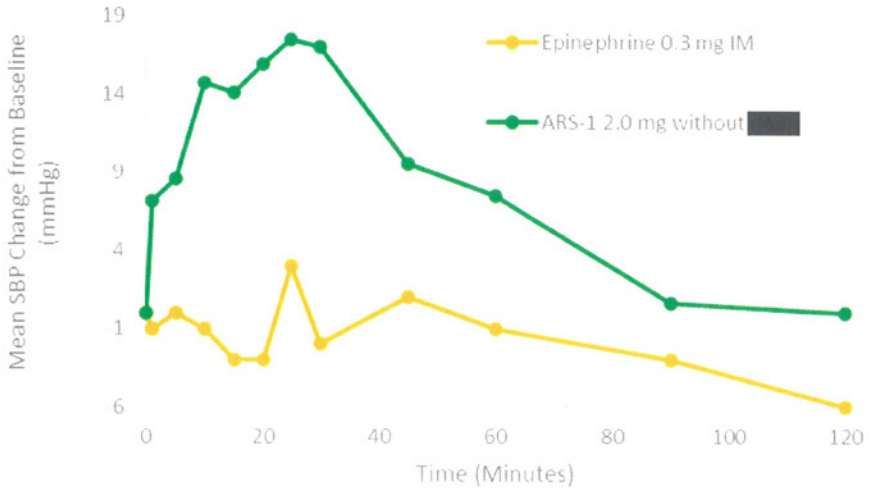


図 2.7.2-37　SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分
（被験者 [redacted] を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 16

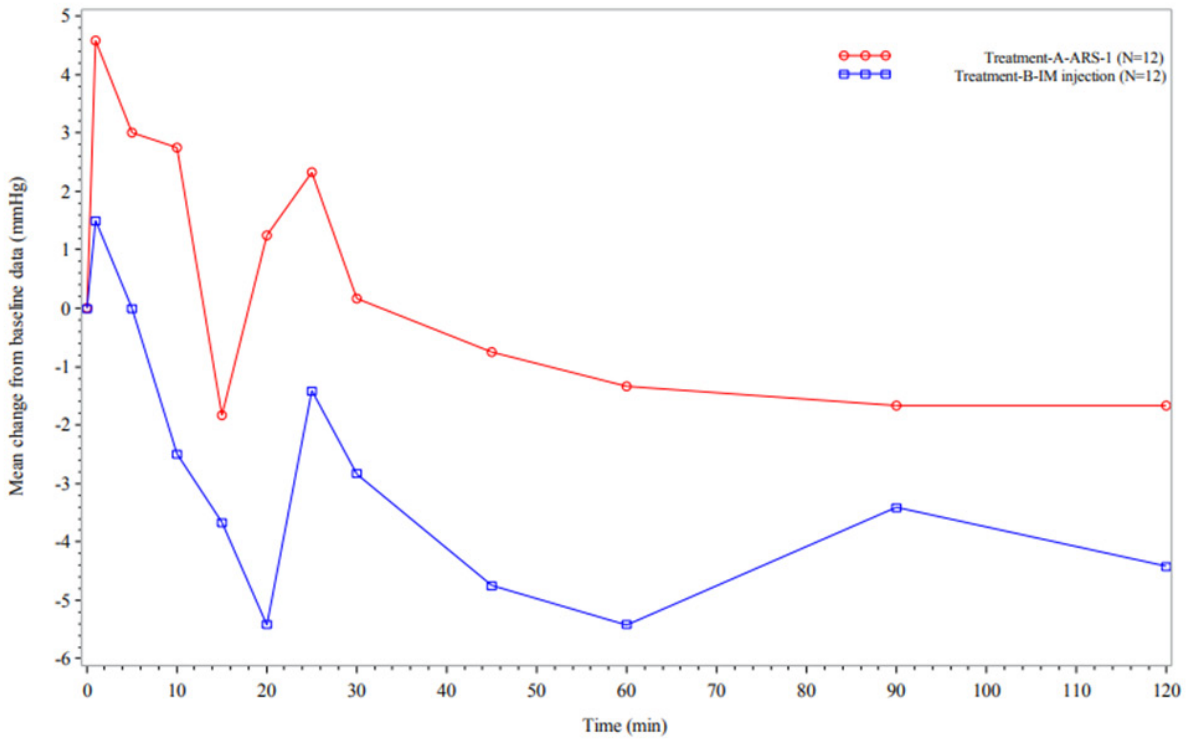


図 2.7.2-38　DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分

Source: EPI JP02 CSR, Figure 17

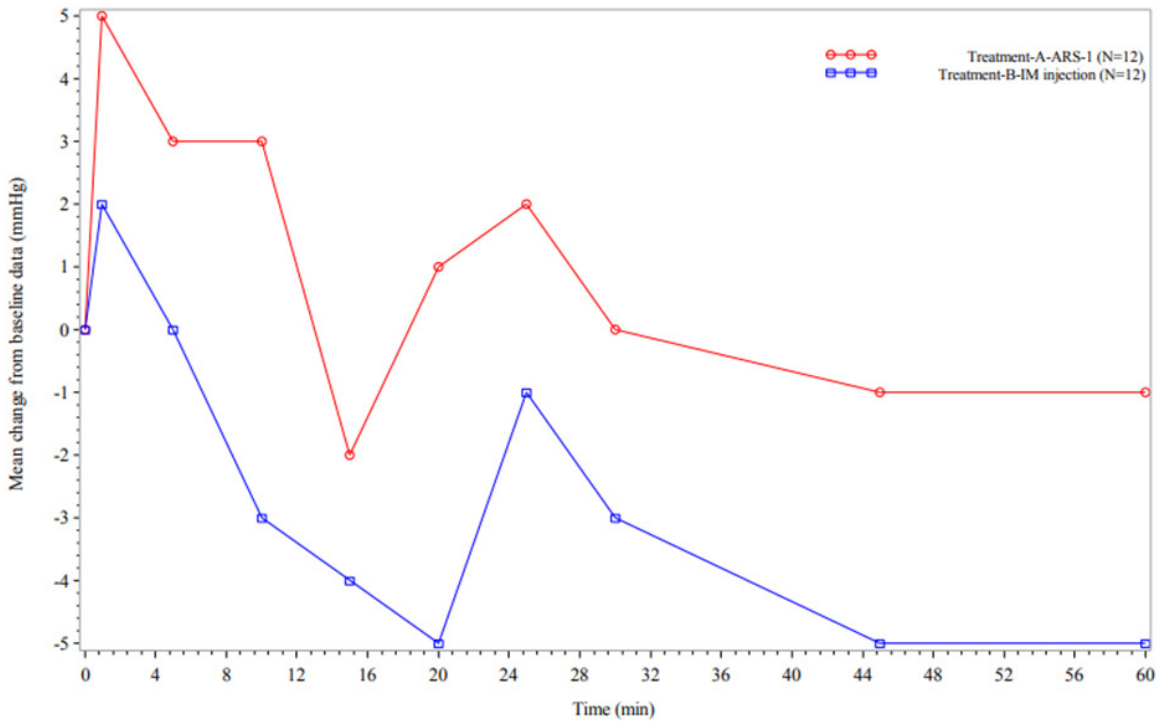


図 2.7.2-39　DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：最初の 60 分

Source: EPI JP02 CSR, Figure 18

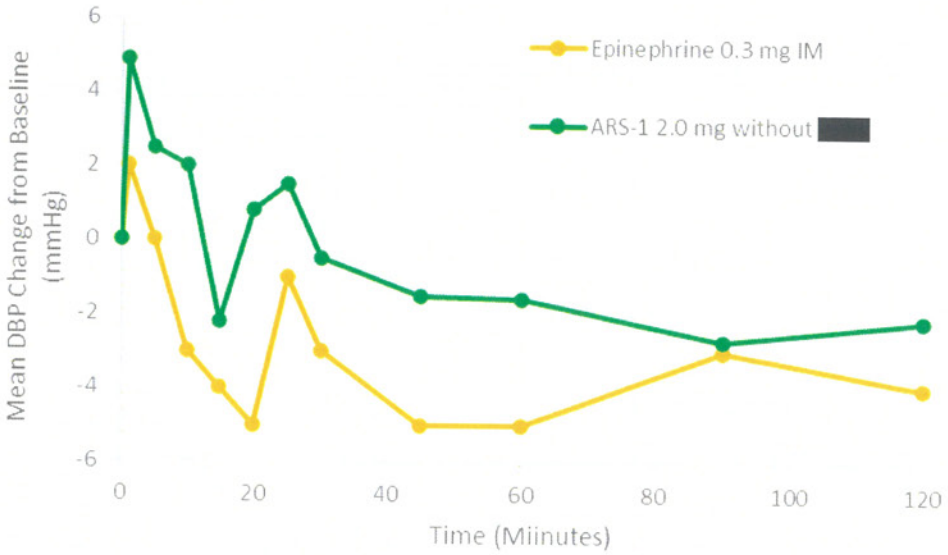


図 2.7.2-40　DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分
（被験者 [redacted] を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 19

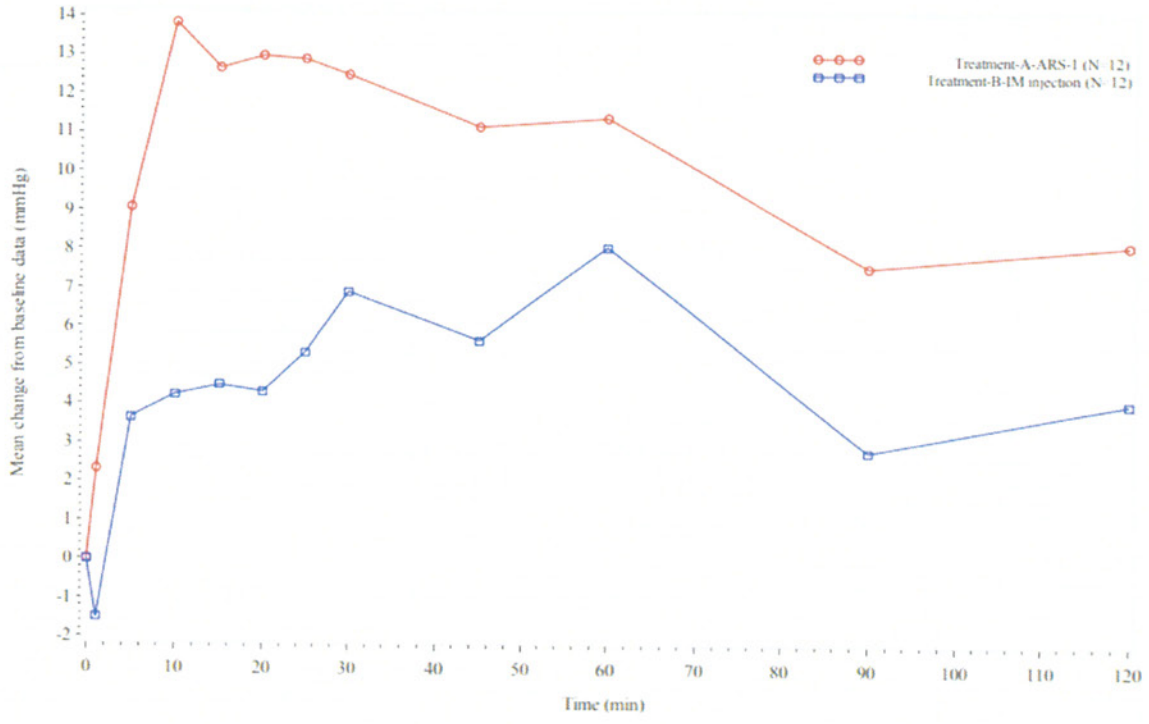


図 2.7.2-41　PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分

Source: EPI JP02 CSR, Figure 20

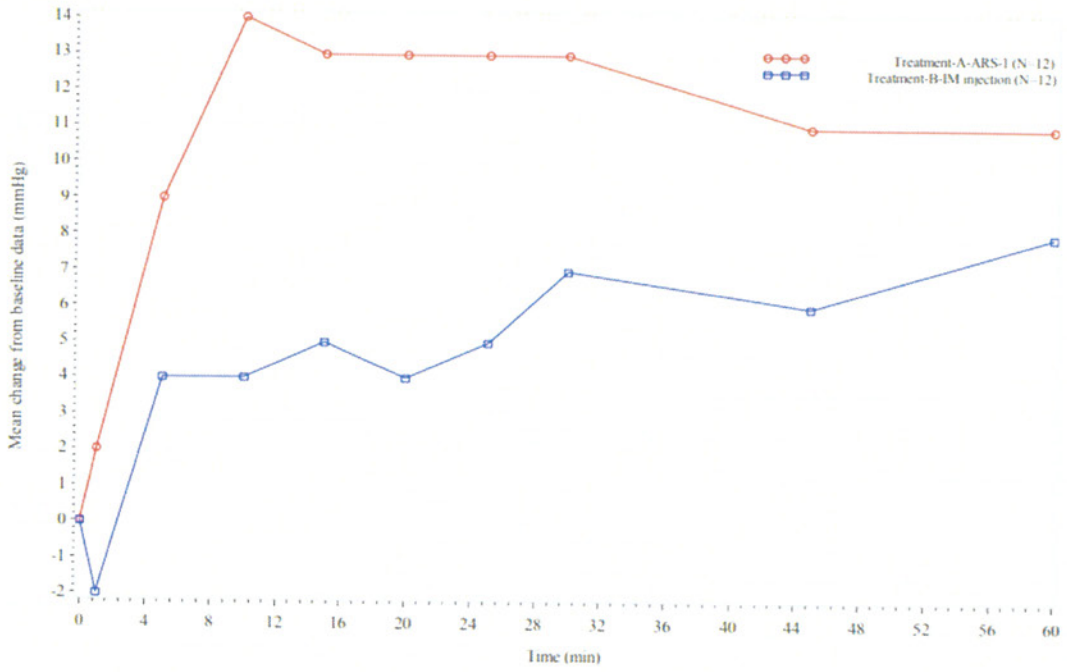


図 2.7.2-42　PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移：最初の 60 分

Source: EPI JP02 CSR, Figure 21

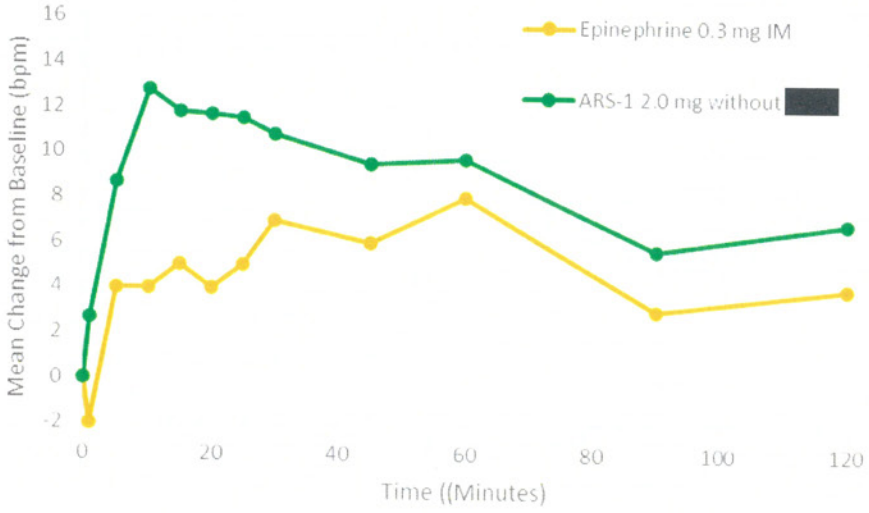


図 2.7.2-43　PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移：120 分（被験者 [redacted] を除く）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 22

2.7.2.2.2.3.6.2　　PD パラメータ

被験者 [redacted] を含む場合及び含まない場合の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-66（SBP）、表 2.7.2-67（DBP）、表 2.7.2-68（PR）に示す。

表 2.7.2-66　投与法別の SBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)		E_{max} (mmHg) Mean (%CV)		$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)								
		0-60 min	0-120 min	0-60 min	0-120 min		$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
ARS-1 2.0 mg	12	25 (1-55)	25 (1-55)	27 (42.1)	27 (42.1)	1080 (1070.3)	34 (99.6)	103 (60.2)	189 (59.1)	284 (59.8)	385 (56.8)	485 (55.3)	707 (62.7)	860 (66.6)	1074 (95.5)
ARS-1 2.0 mg without [redacted]*	11	25 (1-55)	25 (1-55)	25 (30.3)	25 (30.3)	NC	NC								
Adrenaline IM 0.3 mg	12	25 (1-40)	25 (1-85)	7 (89.3)	8 (79.1)	40 (1070.3)	-3 (-719.8)	-8 (-562.4)	-20 (-348.7)	-33 (-267.5)	-29 (-387.9)	-30 (-486.6)	-26 (-929.3)	-29 (-1095.0)	429 (152.9)

Source: EPI JP02 CSR, Table 28;

NC = not calculated

表 2.7.2-67　投与法別の DBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)		E_{max} (mmHg) Mean (%CV)		$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)								
		0-60 min	0-120 min	0-60 min	0-120 min		$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
ARS-1 2.0 mg	12	12 (1-55)	22 (1-85)	8 (61.1)	8 (59.4)	189 (146.7)	17 (105.7)	31 (101.2)	28 (126.9)	32 (148.7)	42 (166.4)	46 (205.1)	38 (434.2)	20 (1191.6)	317 (202.4)
ARS-1 2.0 mg without [redacted]*	11	5 (0-55)	18 (0-85)	8 (64.9)	8 (63.1)	NC	NC								
Adrenaline IM 0.3 mg	12	3 (1-28)	15 (1-115)	4 (107.2)	5 (87.6)	-49 (-426.6)	4 (379.8)	-4 (-651.9)	-22 (-177.6)	-46 (-118.1)	-60 (-110.4)	-73 (-109.9)	-136 (-94.5)	-215 (-96.2)	308 (N/A)

Source: EPI JP02 CSR, Table 29;

NC = not calculated

表 2.7.2-68　投与法別の PR に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)		E_{max} (bpm) Mean (%CV)		$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm Mean (%CV)								
		0-60 min	0-120 min	0-60 min	0-120 min		$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
ARS-1 2.0 mg	12	16 (1-55)	16 (1-85)	20 (44.4)	20 (40.7)	1141 (70.6)	24 (134.4)	84 (88.1)	148 (79.6)	213 (70.0)	278 (64.3)	341 (62.3)	514 (62.4)	683 (63.7)	1241 (67.3)
ARS-1 2.0 mg without [redacted]*	11	13 (1-55)	13 (1-85)	19 (45.0)	19 (41.1)	NC	NC								
Adrenaline IM 0.3 mg	12	25 (5-55)	27 (5-115)	12 (64.8)	13 (61.3)	565 (89.2)	4 (489.3)	24 (191.0)	46 (153.4)	68 (128.8)	93 (117.4)	125 (107.8)	217 (109.7)	328 (99.3)	802 (52.4)

Source: EPI JP02 CSR, Table 30;

NC = not calculated

2.7.2.2.2.3.6.3　最小二乗解析

投与法間の PD パラメータの比較を表 2.7.2-69（SBP）、表 2.7.2-70（DBP）、表 2.7.2-71（PR）に示す。

表 2.7.2-69　投与法間の SBP に関する PD パラメータの比較

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	$E_{max0-60}$	27	7	20.2	13.91	26.42	< 0.0001
	$E_{max0-120}$	27	8	19.3	12.92	25.74	< 0.0001
	$AUEC_{0-t}$	1080	40	1010.3	535.05	1485.47	0.0019
	$AUEC_{0-5}$	34	-3	37.8	20.05	55.61	0.0036
	$AUEC_{0-10}$	103	-8	111.4	70.96	151.87	0.0007
	$AUEC_{0-15}$	189	-20	209.2	140.41	278.06	< 0.0001
	$AUEC_{0-20}$	284	-33	316.5	220.71	412.20	0.0002
	$AUEC_{0-25}$	385	-29	413.6	295.64	531.61	0.0001
	$AUEC_{0-30}$	485	-30	515.5	358.17	672.86	0.0002
	$AUEC_{0-45}$	707	-26	732.7	483.39	982.09	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	860	-29	889.5	575.49	1203.44	0.0001
	$AUEC_{0-120}$	1074	429	NE [e]	NE	NE	NE

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) – LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

e) NE = Not Estimable（以下同様）

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.3.1

表 2.7.2-70　投与法間の DBP に関する PD パラメータの比較

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	$E_{max0-60}$	8	4	4.3	2.94	5.73	0.0003
	$E_{max0-120}$	8	5	3.9	2.43	5.40	0.0009
	$AUEC_{0-t}$	189	-49	244.8	72.34	417.31	0.0251
	$AUEC_{0-5}$	17	4	13.7	5.30	22.11	0.0152
	$AUEC_{0-10}$	31	-4	35.0	17.01	53.04	0.0035
	$AUEC_{0-15}$	28	-22	50.0	24.63	75.29	0.0032
	$AUEC_{0-20}$	32	-46	78.1	39.81	116.44	0.0046
	$AUEC_{0-25}$	42	-60	102.1	55.45	148.72	0.0031
	$AUEC_{0-30}$	46	-73	118.4	62.08	174.69	0.0039
	$AUEC_{0-45}$	38	-136	174.3	73.56	274.99	0.0113
	$AUEC_{0-60}$	20	-215	234.3	75.08	393.47	0.0245
	$AUEC_{0-120}$	317	308	NE	NE	NE	NE

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) – LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.5.1

表 2.7.2-71　投与法間の PR に関する PD パラメータの比較

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	$E_{max0-60}$	20	12	8.2	2.82	13.52	0.0208
	$E_{max0-120}$	20	13	7.4	1.83	13.01	0.0338
	$AUEC_{0-t}$	1141	565	575.7	99.97	1051.45	0.0505
	$AUEC_{0-5}$	24	4	20.4	4.02	36.82	0.0484
	$AUEC_{0-10}$	84	24	59.8	25.93	93.71	0.0102
	$AUEC_{0-15}$	148	46	102.5	48.92	155.98	0.0066
	$AUEC_{0-20}$	213	68	145.0	70.10	219.95	0.0062
	$AUEC_{0-25}$	278	93	184.9	89.85	279.90	0.0061
	$AUEC_{0-30}$	341	125	215.8	100.09	331.46	0.0076
	$AUEC_{0-45}$	514	217	296.8	98.12	495.52	0.0229
	$AUEC_{0-60}$	683	328	354.6	72.42	636.87	0.0467
	$AUEC_{0-120}$	1241	802	690.3	-460.22	1840.85	0.2931

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) – LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.7.1

2.7.2.2.2.3.6.4　PD の要約

SBP（主要解析対象集団）

ベースラインからの平均変化量の経時的推移：ARS-1 の投与により、SBP はベースラインから速やかかつ著明に上昇し、投与後約 25 分まで持続した後、ベースライン値に向かって徐々に低下した。アドレナリン IM 投与により、SBP は投与後初期に一過性の低下を示したが、その後投与 20～30 分の間はベースラインから上昇した。投与 30 分経過後は、SBP はベースライン又はベースラインをわずかに下回る値に戻った。

PD パラメータ：SBP に対する E_{max} の平均値は、アドレナリン IM 投与後（8 mmHg）より ARS-1 投与後（27 mmHg）の方が高かった。

$AUEC_{last}$ の平均値により測定した総曝露量は、アドレナリン IM 投与後（40 min*mmHg）より ARS-1 投与後（1080 min*mmHg）の方が大きかった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 及びアドレナリン IM 投与後のいずれも 25 分であった。

投与法間の比較：t_{Emax}、$AUEC_{0-t}$、pAUEC の平均値は、全ての時点で ARS-1 投与後の方がアドレナリン IM 投与後より有意に高かった。

DBP（主要解析対象集団）

ベースラインからの平均変化量の経時的推移：ARS-1 投与により、DBP は最初にベースラインから上昇した後、一時的に低下し、ベースラインに戻った。一方、アドレナリン IM 投与により、DBP は速やかにベースラインから低下した後、徐々にベースラインに向けて上昇した。アドレナリン IM 投与後、DBP は 120 分間の評価期間を通じてベースラインを下回ったままであった。

PD パラメータ：DBP に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 投与後（8 mmHg）の方がアドレナリン IM 投与後（5 mmHg）よりも高かった。

$AUEC_{last}$ の平均値を基準とすると、DBP はアドレナリン IM 投与後にマイナスに変化したが（-49 min*mmHg）、ARS-1 ではマイナスにはならなかった（189 min*mmHg）。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 の投与後は 12 分、アドレナリン IM 投与後は 1 分であった。

投与法間の比較：t_{Emax}、$AUEC_{0-t}$、pAUEC の平均値は、全ての時点で ARS-1 投与後の方がアドレナリン IM 投与後よりも有意に高かった。

PR（主要解析対象集団）

ベースラインからの変化量：ARS-1 投与により、PR はベースラインから速やかかつ顕著に増加し、120 分間の評価期間を通じて持続した。アドレナリン IM 投与により、PR は当初ベースラインから減少し、その後速やかに増加したが、PR の平均値は 120 分間の評価期間全体を通じてベースラインを下回ったままであった。

PD パラメータ：PR に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 投与後（20 bpm）の方がアドレナリン IM 投与後（12 bpm）より高かった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 投与後（1141 min*bpm）の方がアドレナリン IM 投与後（565 min*bpm）より大きかった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 投与後が 16 分、アドレナリン IM 投与後が 25 分であった。

投与法間の比較：t_{Emax} 及び pAUEC の平均値は、120 分を除く全ての時点で ARS-1 投与後の方がアドレナリン IM 投与後より有意に高かった。$AUEC_{0-t}$ 及び $AUEC_{0-120}$ に有意差は認められなかった。

2.7.2.2.2.3.7　薬理に関する全般的結論

PK の結論

ARS-1 2.0 mg の投与により全体の C_{max} の平均値は 814 pg/mL となり、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後の C_{max}（268 pg/mL）よりも有意に高かった。また、ARS-1 2.0 mg の投与により、投与後最初の 60 分間の C_{max} の平均値も有意に高くなった（800 pg/mL vs. 266 pg/mL）。

アドレナリン総曝露量（AUC_{0-t}）は、ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM 投与後よりも有意に高かった。t_{max} の中央値は、ARS-1 2.0 mg 投与後に 20.0 分、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後に 37.5 分であった。投与後 15～360 分のアドレナリン曝露量は、ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM 投与後より有意に高かった。

PD の結論

ARS-1 2.0 mg は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与と比較して SBP、DBP、PR について、より顕著で持続的な上昇が認められた。

2.7.2.2.2.4　EPI 16 試験：アレルギー性鼻炎の被験者を対象に ARS-1 又はアドレナリン IM 投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討する一部無作為化、4 投与、クロスオーバー試験

2.7.2.2.2.4.1　試験計画

本試験の主要目的は、誘発したアレルギー性鼻炎が存在する状態又は正常な鼻腔状態の被験者に ARS-1 2.0 mg を単回 IN 投与し、鼻腔状態別のバイオアベイラビリティを比較し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

副次目的は、1）正常状態の被験者に ARS-1 及びアドレナリン IM 投与したときのバイオアベイラビリティを比較すること、2）アドレナリン IN 投与後の ARS-1 の安全性及び忍容性をアドレナリン IM 投与と比較することであった。

本試験は、第 I 相、一部無作為化、単回投与、4 期、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検投与期から構成した。既知のアレルゲンによる季節性鼻炎と診断され、確認された被験者（1 型アレルギー患者）を登録した。

鼻粘膜アレルゲン誘発（NAC）によって鼻炎を誘発した状態又は正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を単回 IN 投与し、アドレナリンのバイオアベイラビリティを標準的な注射針／シリンジを用いたアドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg の単回 IM 投与と比較した。投与期の間には 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

各被験者に以下の各投与を行った。

- 正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を左鼻孔に単回 IN 投与
- 標準的な注射針／シリンジを用いてアドレナリン 0.3 mg を左大腿前外側に単回 IM 投与
- 標準的な注射針／シリンジを用いてアドレナリン 0.5 mg を右大腿前外側に単回 IM 投与
- NAC 後に ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に単回 IN 投与

潜在的な持ち越し効果の影響を避けるため、同一の鼻孔又は大腿での曝露を避けることを目的として、以下の 2 種類の無作為化順序に基づく一部無作為化スケジュールを使用した。

- ARS-1（正常な鼻腔状態）→0.3 mg IM→0.5 mg IM→ARS-1（鼻腔内アレルゲン投与後）
- ARS-1（正常な鼻腔状態）→0.5 mg IM→0.3 mg IM→ARS-1（鼻腔内アレルゲン投与後）

スクリーニング期間：被験者に対し、治験薬投与の 21～60 日前に、樹木又は草の試験アレルゲン（標準化 HollisterStier アレルゲン溶液）のいずれかに対する季節性アレルギー性鼻炎の評価を行った。全ての被験者に対し、治験薬投与前 60 日以内に安全性スクリーニング評価を行った。

ベースライン／非盲検投与期：適格な被験者 36 例を組み入れた。被験者に対し、一部無作為化手順に従って、ARS-1 2.0 mg の IN 投与（左鼻孔）、アドレナリン 0.3 mg の IM 投与（左大腿）、又はアドレナリン 0.5 mg の IM 投与（右大腿）のいずれかを行った。ベースライン時及び投与第 1 期の ARS-1 投与前に明らかな鼻浮腫及び鼻閉（TNSS スコア 2/12 点以下及び鼻閉スコア 1/3 点以下）がないことを規定した。投与第 4 期は順番にしたがって行う投与期であり、NAC により顕著な浮腫及び鼻閉を誘発した後（TNSS スコア≥ 5/12 点及び鼻閉スコア≥ 2/3 点）、被験者に ARS-1 2.0 mg/100 µL を投与した（右鼻孔）。投与第 4 期では、当初、スクリーニング時に確

定したものと同じアレルゲンを用いて NAC を実施した。アレルゲン投与前に TNSS を記録した。最初のアレルゲン投与の 15 分後に陽性反応（TNSS スコア≥ 5/12 点及び鼻閉スコア≥ 2/3 点）が誘発されなかった場合は、前回の最大 4 倍の濃度で 2 回目のアレルゲン投与を行うことを許可した（最大で 1：2 の希釈）。投与前及び各投与後 360 分間にわたり血液検体を採取した。投与間には 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

PK 及び PD データを要約し、グラフに表示するため、並びに統計解析のために、以下の集団を定義した。なお、これらの集団は、PK 及び PD データの両方の要約を標準化することを目的に、PD データの有無にかかわらず、PK 及び PD データの両方に使用した。

- 主要解析対象集団：治験薬を投与され、PK の経時的推移（すなわち、連続した複数の検体採取時点、特に推定される C_{max} までの時間内）の特徴を明らかにする上で重要な PK データの欠測がない被験者
- 副次解析対象集団：PK データが報告された全ての被験者（除外基準なし）

2.7.2.2.2.4.2 PK の測定及び解析

2.7.2.2.2.4.2.1 PK の測定

血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（各 4 mL）は、被験者を各投与期において背もたれのある椅子に、足を組まず、上腕を露出して 20 分以上座らせた後（快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）、投与 10 及び 5 分前、投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360 分に採取した。

ノンコンパートメント解析を用いて以下のアドレナリンの 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
- $AUC_{0\text{-}t}$：定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}60\ min}$：最初の 60 分間の AUC
- 治験薬投与後最初の 20 分間の各時点における pAUC（$AUC_{0\text{-}10\ min}$、$AUC_{0\text{-}15\ min}$、$AUC_{0\text{-}20\ min}$）

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

2.7.2.2.2.4.2.2 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、投与法を固定効果、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（C_{max}、投与後 2～60 分までの pAUC、$AUC_{0\text{-}120\ min}$、$AUC_{0\text{-}360\ min}$、AUC_{last}）を投与法間で解析した。

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。t_{max} 解析は、主要解析対象集団及び副次解析対象集団を対象に実施した。

探索的 PK 解析を、以下のデータを対象に実施した。

- 一定時点までを切り取った PK データ：一定時点までを切り取ったデータセットを用いて、観察された濃度－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的 PK 解析を実施した。ベースライン調整には投与後の各濃度からゼロ時間の濃度を差し引いた。

2.7.2.2.2.4.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.2.4.3.1　PD の測定

PD 評価項目は、ABPM を用いて測定した SBP、DBP 及び PR とした。血圧及び PR の測定は、ベースライン時及び各投与期で、背もたれのある椅子に、足を組まず、上腕を露出して 20 分以上座らせた後（快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）、投与 10 及び 5 分前、並びに投与 1 分後（+2 分）、5 分後（±2 分）、10 分後（±2 分）、15 分後（±2 分）、20 分後（±2 分）、25 分後（±2 分）、30 分後（±2 分）、45 分後（±5 分）、60 分後（±5 分）、90 分後（±5 分）、120 分後（±5 分）に実施した。

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
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分までの効果－時間曲線下面積（ただし、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 測定時点までの効果－時間曲線下面積。線形台形法を用いて算出。

2.7.2.2.2.4.3.2　PD の解析

投与法間の PD 的比較

主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、投与法間で PD を比較した。比較項目は、予定時点でのノンコンパートメント解析による PD パラメータ及び PD 測定値とした。

PD パラメータ：未変換の E_{max}、pAUEC（投与後 5～60 分）、$AUEC_{0\text{-}120}$、並びに $AUEC_{last}$ について解析を行った。対数変換を行わないこと以外は PK 解析と同様の方法で線形混合効果モデルを用い、投与法間の統計解析を実施した。LS 平均、LS 平均の差（被験－対照）、90% CI、p 値を算出した。

最大効果到達時間：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。t_{Emax} 解析は、主要解析対象集団及び副次解析対象集団を対象に実施した。

時点別の PD：各評価時点における PD の測定値（Δ ベースライン、非変換）を投与法間で比較した。投与法ごとに LS 平均、SE、95% CI、p 値を算出した。投与法間の比較では、LS 平均の差（被験－対照）を、差の SE、95% CI、p 値とともに示した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団の両方について、時点別の PD 解析を実施した。

2.7.2.2.2.4.4　　安全性の評価

ARS-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を収集し検討した。完全な身体的検査をスクリーニング時点で実施し、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。

2.7.2.2.2.4.5　　PK の結果

2.7.2.2.2.4.5.1　　血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.7.2-44 に示す。

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-72（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-73（副次解析対象集団）に、投与法別のアドレナリンの pAUC を表 2.7.2-74（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-75（副次解析対象集団）に示す。

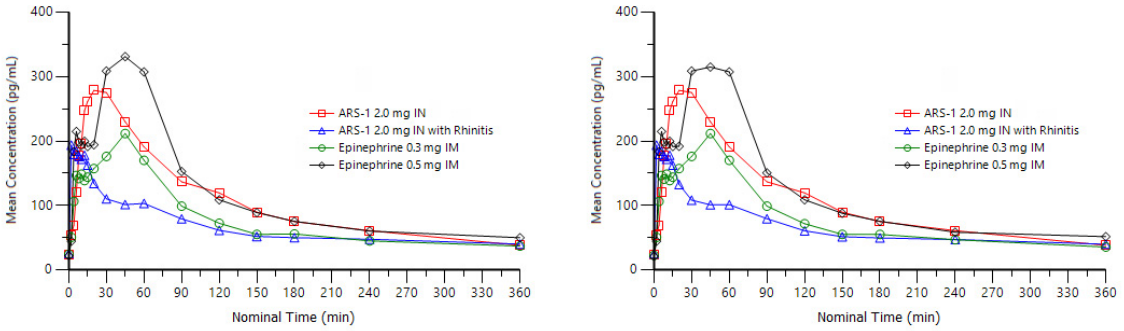


図 2.7.2-44　投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移：主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右）

Source: EPI 16 PK Report, Figure 1a and Figure 1b

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

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	36	20.0 (2.00-120)	491 (65.2)	386	37100 (66.1)	29400
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	33	6.00 (2.00-90.0)	309 (66.2)	260	23500 (69.1)	19700
Adrenaline 0.3 mg IM	31	45.0 (4.00 – 60.0)	283 (54.9)	245	27700 (37.5)	25900
Adrenaline 0.5 mg IM	31	45.0 (4.00 – 360)	452 (81.1)	346	42400 (40.2)	39400

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 1

表 2.7.2-73 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

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	36	20.0 (2.00-120)	491 (65.2)	386	37100 (66.1)	29400
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	34	7.00 (2.00 – 90.0)	303 (67.7)	252	23300 (69.0)	19600
Adrenaline 0.3 mg IM	35	45.0 (4.00 – 360)	259 (61.7)	213	26000 (41.9)	23800
Adrenaline 0.5 mg IM	34	45.0 (4.00 – 366)	420 (86.7)	308	40400 (43.4)	37000

Source: EPI 16 PK Report, Table 3b

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

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	36	77.1 (83.4)	56.4	201 (81.0)	149	391 (81.9)	284	688 (90.5)	476	1060 (92.8)	738	1630 (85.6)	1170	2270 (83.5)	1640
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	33	218 (76.6)	176	584 (66.6)	490	946 (57.5)	816	1300 (55.5)	1130	1660 (55.4)	1440	2100 (54.1)	1840	2520 (56.6)	2200
Adrenaline 0.3 mg IM	31	73.9 (64.9)	59.6	229 (63.3)	183	480 (71.8)	354	767 (75.7)	548	1060 (72.6)	763	1410 (70.2)	1030	1760 (70.5)	1280
Adrenaline 0.5 mg IM	31	69.5 (72.2)	54.2	293 (118)	202	679 (142)	436	1090 (139)	694	1480 (134)	957	1970 (126)	1310	2460 (119)	1680
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	36	3630 (78.7)	2700	6400 (67.1)	5120	10200 (62.4)	8240	13400 (62.1)	10700	22200 (65.7)	17600	38700 (62.2)	32100	25000 (76.8)	19800
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	33	3270 (64.3)	2800	4490 (69.6)	3800	6080 (72.1)	5140	7620 (75.8)	6380	12500 (77.6)	10300	24300 (66.1)	20700	16600 (65.1)	13900
Adrenaline 0.3 mg IM	31	2490 (72.4)	1820	4150 (69.0)	3250	7060 (61.7)	5900	9920 (57.9)	8530	16500 (46.5)	14900	28300 (36.0)	26600	18400 (36.4)	17200
Adrenaline 0.5 mg IM	31	3420 (107)	2450	5870 (84.6)	4480	10600 (70.4)	8310	15300 (64.8)	12300	26100 (54.8)	22400	42400 (40.1)	39500	27100 (39.3)	25500

Source: EPI 16 PK Report, In-Text Table 1 and Table 4a

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

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	36	77.1 (83.4)	56.4	201 (81.0)	149	391 (81.9)	284	688 (90.5)	476	1060 (92.8)	738	1630 (85.6)	1170	2270 (83.5)	1640
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	34	212 (78.9)	167	569 (69.1)	462	922 (60.1)	772	1270 (58.0)	1080	1610 (57.8)	1370	2050 (56.4)	1750	2460 (58.7)	2110
Adrenaline 0.3 mg IM	35	68.5 (69.6)	53.9	211 (69.7)	160	439 (78.7)	304	700 (82.7)	466	966 (79.8)	646	1290 (77.4)	868	1610 (77.7)	1080
Adrenaline 0.5 mg IM	34	65.5 (75.6)	50.5	272 (124)	181	628 (149)	381	1010 (146)	602	1370 (141)	830	1830 (133)	1140	2280 (126)	1460
Treatment	N	PAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	36	3630 (78.7)	2700	6400 (67.1)	5120	10200 (62.4)	8240	13400 (62.1)	10700	22200 (65.7)	17600	38700 (62.2)	32100	25000 (76.8)	19800
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	34	3200 (65.9)	2700	4400 (70.9)	3700	5970 (72.9)	5030	7500 (76.4)	6270	12400 (77.7)	10200	24000 (66.0)	20600	16500 (64.8)	13900
Adrenaline 0.3 mg IM	35	2280 (79.5)	1530	3790 (76.5)	2710	6430 (69.8)	4850	9030 (66.3)	7010	15200 (54.5)	12700	27000 (39.1)	25000	17800 (38.0)	16600
Adrenaline 0.5 mg IM	34	3170 (112)	2140	5460 (90.2)	3910	9810 (76.5)	7210	14200 (71.2)	10600	24400 (60.8)	19800	40500 (43.3)	37100	26300 (40.5)	24600

Source: EPI 16 PK Report, Table 4b

2.7.2.2.2.4.5.2　バイオアベイラビリティの比較

正常な鼻腔状態における投与法間の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-76（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-77（副次解析対象集団）に示す。鼻炎状態における投与法間の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-78（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-79（副次解析対象集団）に示す。鼻炎状態と比較した正常な鼻腔状態における ARS-1 2.0 mg の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-80（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-81（副次解析対象集団）に示す。

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

Test vs Ref	Dependent Variable	Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	C_{max}	386	248	155.64	124.36	194.80	0.0015	58.95
	AUC_{0-2}	56.4	59.1	95.39	74.85	121.55	0.7468	64.55
	AUC_{0-4}	149	181	82.00	62.72	107.21	0.2218	73.07
	AUC_{0-6}	284	353	80.46	59.68	108.49	0.2300	83.96
	AUC_{0-8}	476	546	87.09	63.28	119.86	0.4739	91.70
	AUC_{0-10}	738	763	96.63	70.19	133.03	0.8589	91.90
	$AUC_{0-12.5}$	1170	1040	112.97	82.81	154.13	0.5157	88.39
	AUC_{0-15}	1640	1290	126.60	93.58	171.28	0.1979	85.16
	AUC_{0-20}	2700	1840	146.49	110.61	194.00	0.0263	77.44
	AUC_{0-30}	5120	3290	155.68	123.63	196.03	0.0019	60.79
	AUC_{0-45}	8240	5940	138.58	113.07	169.86	0.0091	52.61
	AUC_{0-60}	10700	8560	125.28	103.31	151.93	0.0552	49.50
	AUC_{0-120}	17600	14800	118.97	99.03	142.93	0.1191	46.86
	AUC_{0-360}	31700	26300	120.75	102.42	142.35	0.0602	41.30
	AUC_{60-360}	19600	17000	115.59	95.38	140.08	0.2135	49.10
	AUC_{last}	29400	25600	115.03	95.82	138.10	0.2060	46.73
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	C_{max}	386	344	112.36	89.78	140.63	0.3903	58.95
	AUC_{0-2}	56.4	54.2	103.99	81.60	132.51	0.7893	64.55
	AUC_{0-4}	149	201	73.91	56.53	96.63	0.0641	73.07
	AUC_{0-6}	284	433	65.50	48.58	88.32	0.0208	83.96
	AUC_{0-8}	476	689	69.09	50.20	95.08	0.0574	91.70
	AUC_{0-10}	738	951	77.54	56.32	106.75	0.1894	91.90
	$AUC_{0-12.5}$	1170	1300	89.67	65.73	122.33	0.5611	88.39
	AUC_{0-15}	1640	1670	97.88	72.35	132.41	0.9063	85.16
	AUC_{0-20}	2700	2430	110.79	83.66	146.73	0.5459	77.44
	AUC_{0-30}	5120	4430	115.41	91.65	145.32	0.3043	60.79
	AUC_{0-45}	8240	8160	100.97	82.38	123.76	0.9372	52.61
	AUC_{0-60}	10700	12000	89.39	73.71	108.40	0.3364	49.50
	AUC_{0-120}	17600	21800	80.91	67.35	97.21	0.0582	46.86
	AUC_{0-360}	31700	38500	82.30	69.80	97.02	0.0523	41.30
	AUC_{60-360}	19600	25000	78.49	64.77	95.12	0.0390	49.10
	AUC_{last}	29400	38500	76.37	63.62	91.69	0.0161	46.73

a) Geometric Mean based on Least Squares (LS) Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 17a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	C_{max}	386	216	178.71	141.85	225.15	< 0.0001	63.84
	AUC_{0-2}	56.4	54.2	103.98	81.52	132.62	0.7906	67.93
	AUC_{0-4}	149	160	93.02	70.60	122.54	0.6638	79.29
	AUC_{0-6}	284	304	93.29	68.57	126.93	0.7088	91.57
	AUC_{0-8}	476	467	101.97	73.60	141.28	0.9210	98.99
	AUC_{0-10}	738	647	114.00	82.26	157.98	0.5064	99.08
	$AUC_{0-12.5}$	1170	873	133.93	97.50	183.96	0.1297	95.40
	AUC_{0-15}	1640	1090	150.23	110.29	204.64	0.0311	91.99
	AUC_{0-20}	2700	1550	174.01	130.22	232.52	0.0020	84.53
	AUC_{0-30}	5120	2740	186.56	145.25	239.61	< 0.0001	70.27
	AUC_{0-45}	8240	4910	167.79	133.19	211.38	0.0003	63.79
	AUC_{0-60}	10700	7080	151.54	121.41	189.14	0.0024	60.78
	AUC_{0-120}	17600	12800	137.79	113.17	167.76	0.0081	53.03
	AUC_{0-360}	31700	25000	126.74	108.12	148.57	0.0150	41.05
	AUC_{60-360}	19600	16500	118.88	99.15	142.53	0.1168	47.56
	AUC_{last}	29400	24000	122.67	103.01	146.09	0.0550	46.45
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	C_{max}	386	310	124.57	98.67	157.26	0.1207	63.84
	AUC_{0-2}	56.4	50.3	112.15	87.74	143.34	0.4398	67.93
	AUC_{0-4}	149	179	83.18	62.99	109.85	0.2743	79.29
	AUC_{0-6}	284	377	75.29	55.20	102.70	0.1323	91.57
	AUC_{0-8}	476	596	79.87	57.49	110.96	0.2590	98.99
	AUC_{0-10}	738	823	89.60	64.48	124.50	0.5807	99.08
	$AUC_{0-12.5}$	1170	1130	103.33	75.03	142.31	0.8654	95.40
	AUC_{0-15}	1640	1460	112.33	82.25	153.41	0.5370	91.99
	AUC_{0-20}	2700	2140	126.08	94.12	168.90	0.1912	84.53
	AUC_{0-30}	5120	3910	130.92	101.71	168.53	0.0795	70.27
	AUC_{0-45}	8240	7190	114.54	90.73	144.60	0.3357	63.79
	AUC_{0-60}	10700	10600	101.18	80.90	126.54	0.9307	60.78
	AUC_{0-120}	17600	19800	89.28	73.20	108.89	0.3454	53.03
	AUC_{0-360}	31700	37100	85.54	72.98	100.27	0.1059	41.05
	AUC_{60-360}	19600	24500	80.15	66.85	96.09	0.0456	47.56
	AUC_{last}	29400	37000	79.51	66.66	94.83	0.0332	46.45

a) Geometric Mean based on Least Squares (LS) Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 17b

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

Test vs Ref	Dependent Variable	Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg IN (Rhinitis) vs Adrenaline 0.3 mg IM	C_{max}	263	248	106.06	84.32	133.40	0.6711	58.95
	AUC_{0-2}	174	59.1	294.68	230.02	377.52	< 0.0001	64.55
	AUC_{0-4}	487	181	268.60	204.24	353.24	< 0.0001	73.07
	AUC_{0-6}	813	353	230.71	170.00	313.11	< 0.0001	83.96
	AUC_{0-8}	1130	546	207.16	149.49	287.08	0.0004	91.70
	AUC_{0-10}	1440	763	188.79	136.19	261.71	0.0017	91.90
	$AUC_{0-12.5}$	1840	1040	177.35	129.12	243.58	0.0035	88.39
	AUC_{0-15}	2200	1290	170.05	124.87	231.57	0.0053	85.16
	AUC_{0-20}	2800	1840	152.23	114.24	202.86	0.0169	77.44
	AUC_{0-30}	3830	3290	116.55	92.09	147.50	0.2829	60.79
	AUC_{0-45}	5190	5940	87.24	70.86	107.40	0.2781	52.61
	AUC_{0-60}	6450	8560	75.31	61.84	91.71	0.0189	49.50
	AUC_{0-120}	10400	14800	70.35	58.32	84.86	0.0024	46.86
	AUC_{0-360}	20800	26300	79.29	67.10	93.68	0.0230	41.30
	AUC_{60-360}	14000	17000	82.20	67.65	99.88	0.0979	49.10
	AUC_{last}	19800	25600	77.65	64.42	93.59	0.0268	46.73
ARS-1 2.0 mg IN (Rhinitis) vs Adrenaline 0.5 mg IM	C_{max}	263	344	76.57	60.87	96.30	0.0561	58.95
	AUC_{0-2}	174	54.2	321.25	250.76	411.56	< 0.0001	64.55
	AUC_{0-4}	487	201	242.09	184.08	318.38	< 0.0001	73.07
	AUC_{0-6}	813	433	187.81	138.39	254.89	0.0009	83.96
	AUC_{0-8}	1130	689	164.34	118.59	227.74	0.0131	91.70
	AUC_{0-10}	1440	951	151.50	109.29	210.01	0.0373	91.90
	$AUC_{0-12.5}$	1840	1300	140.76	102.49	193.34	0.0767	88.39
	AUC_{0-15}	2200	1670	131.46	96.54	179.03	0.1444	85.16
	AUC_{0-20}	2800	2430	115.14	86.41	153.43	0.4166	77.44
	AUC_{0-30}	3830	4430	86.40	68.27	109.34	0.3050	60.79
	AUC_{0-45}	5190	8160	63.56	51.63	78.25	0.0005	52.61
	AUC_{0-60}	6450	12000	53.73	44.12	65.44	< 0.0001	49.50
	AUC_{0-120}	10400	21800	47.84	39.66	57.71	< 0.0001	46.86
	AUC_{0-360}	20800	38500	54.04	45.74	63.85	< 0.0001	41.30
	AUC_{60-360}	14000	25000	55.81	45.93	67.82	< 0.0001	49.10
	AUC_{last}	19800	38500	51.55	42.77	62.14	< 0.0001	46.73

a) Geometric Mean based on Least Squares (LS) Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 17a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg IN (Rhinitis) vs Adrenaline 0.3 mg IM	C_{max}	257	216	118.86	94.05	150.22	0.2233	63.84
	AUC_{0-2}	167	54.2	307.60	240.38	393.62	< 0.0001	67.93
	AUC_{0-4}	465	160	290.76	219.86	384.54	< 0.0001	79.29
	AUC_{0-6}	777	304	255.38	186.88	348.98	< 0.0001	91.57
	AUC_{0-8}	1080	467	232.31	166.90	323.35	< 0.0001	98.99
	AUC_{0-10}	1390	647	214.19	153.85	298.20	0.0002	99.08
	$AUC_{0-12.5}$	1780	873	203.54	147.52	280.84	0.0004	95.40
	AUC_{0-15}	2140	1090	196.72	143.80	269.12	0.0005	91.99
	AUC_{0-20}	2760	1550	177.92	132.61	238.70	0.0015	84.53
	AUC_{0-30}	3790	2740	138.15	107.20	178.04	0.0369	70.27
	AUC_{0-45}	5150	4910	104.87	83.00	132.52	0.7363	63.79
	AUC_{0-60}	6420	7080	90.67	72.43	113.49	0.4705	60.78
	AUC_{0-120}	10400	12800	81.46	66.74	99.44	0.0909	53.03
	AUC_{0-360}	20800	25000	83.24	70.96	97.64	0.0591	41.05
	AUC_{60-360}	14000	16500	84.67	70.55	101.61	0.1330	47.56
	AUC_{last}	19900	24000	82.99	69.53	99.06	0.0834	46.45
ARS-1 2.0 mg IN (Rhinitis) vs Adrenaline 0.5 mg IM	C_{max}	257	310	82.85	65.42	104.92	0.1890	63.84
	AUC_{0-2}	167	50.3	331.77	258.72	425.46	< 0.0001	67.93
	AUC_{0-4}	465	179	260.03	196.16	344.70	< 0.0001	79.29
	AUC_{0-6}	777	377	206.11	150.44	282.37	0.0002	91.57
	AUC_{0-8}	1080	596	181.96	130.37	253.94	0.0036	98.99
	AUC_{0-10}	1390	823	168.34	120.59	235.00	0.0110	99.08
	$AUC_{0-12.5}$	1780	1130	157.04	113.52	217.25	0.0230	95.40
	AUC_{0-15}	2140	1460	147.09	107.24	201.75	0.0453	91.99
	AUC_{0-20}	2760	2140	128.91	95.85	173.39	0.1580	84.53
	AUC_{0-30}	3790	3910	96.95	75.06	125.22	0.8412	70.27
	AUC_{0-45}	5150	7190	71.59	56.54	90.65	0.0207	63.79
	AUC_{0-60}	6420	10600	60.54	48.27	75.93	0.0004	60.78
	AUC_{0-120}	10400	19800	52.78	43.17	64.54	< 0.0001	53.03
	AUC_{0-360}	20800	37100	56.18	47.90	65.90	< 0.0001	41.05
	AUC_{60-360}	14000	24500	57.08	47.57	68.51	< 0.0001	47.56
	AUC_{last}	19900	37000	53.79	44.99	64.31	< 0.0001	46.45

a) Geometric Mean based on Least Squares (LS) Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 17b

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）

Test vs Ref	Dependent Variable	Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg IN (Rhinitis) vs ARS-1 2.0 mg IN	C_{max}	263	386	68.14	54.69	84.90	0.0047	58.95
	AUC_{0-2}	174	56.4	308.93	243.62	391.77	< 0.0001	64.55
	AUC_{0-4}	487	149	327.56	251.83	426.06	< 0.0001	73.07
	AUC_{0-6}	813	284	286.73	213.83	384.47	< 0.0001	83.96
	AUC_{0-8}	1130	476	237.87	173.84	325.47	< 0.0001	91.70
	AUC_{0-10}	1440	738	195.38	142.73	267.45	0.0006	91.90
	$AUC_{0-12.5}$	1840	1170	156.98	115.72	212.96	0.0159	88.39
	AUC_{0-15}	2200	1640	134.32	99.84	180.69	0.1018	85.16
	AUC_{0-20}	2800	2700	103.92	78.90	136.89	0.8170	77.44
	AUC_{0-30}	3830	5120	74.86	59.73	93.83	0.0358	60.79
	AUC_{0-45}	5190	8240	62.95	51.58	76.83	0.0002	52.61
	AUC_{0-60}	6450	10700	60.11	49.77	72.60	< 0.0001	49.50
	AUC_{0-120}	10400	17600	59.13	49.41	70.76	< 0.0001	46.86
	AUC_{0-360}	20800	31700	65.66	55.89	77.15	< 0.0001	41.30
	AUC_{60-360}	14000	19600	71.11	58.90	85.86	0.0034	49.10
	AUC_{last}	19800	29400	67.50	56.44	80.73	0.0004	46.73

a) Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 17a

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）

Test vs Ref	Dependent Variable	Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg IN (Rhinitis) vs ARS-1 2.0 mg IN	C_{max}	257	386	66.51	52.68	83.97	0.0045	63.84
	AUC_{0-2}	167	56.4	295.83	231.45	378.12	< 0.0001	67.93
	AUC_{0-4}	465	149	312.59	236.72	412.79	< 0.0001	79.29
	AUC_{0-6}	777	284	273.75	200.68	373.41	< 0.0001	91.57
	AUC_{0-8}	1080	476	227.82	163.99	316.49	< 0.0001	98.99
	AUC_{0-10}	1390	738	187.88	135.21	261.07	0.0019	99.08
	$AUC_{0-12.5}$	1780	1170	151.98	110.35	209.31	0.0323	95.40
	AUC_{0-15}	2140	1640	130.94	95.88	178.83	0.1541	91.99
	AUC_{0-20}	2760	2700	102.25	76.32	136.97	0.8998	84.53
	AUC_{0-30}	3790	5120	74.05	57.53	95.32	0.0510	70.27
	AUC_{0-45}	5150	8240	62.50	49.51	78.90	0.0011	63.79
	AUC_{0-60}	6420	10700	59.83	47.84	74.83	0.0002	60.78
	AUC_{0-120}	10400	17600	59.12	48.47	72.11	< 0.0001	53.03
	AUC_{0-360}	20800	31700	65.68	56.03	76.98	< 0.0001	41.05
	AUC_{60-360}	14000	19600	71.22	59.41	85.39	0.0025	47.56
	AUC_{last}	19900	29400	67.65	56.72	80.69	0.0004	46.45

a) Geometric Mean based on Least Squares Mean
b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)
c) 90% Confidence Interval
d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$
Source: EPI 16 PK Report, Table 17b

2.7.2.2.2.4.5.3　探索的 PK 解析

一定時点までを切り取った PK データでの解析

一定時点までを切り取ったデータと全データの間に顕著な差は認められなかった。

ベースライン補正解析

全ての重要な 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。

2.7.2.2.2.4.5.4　PK の要約

PK パラメータ

C_{max}：C_{max} の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も短く、次いで正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg IM（同程度）の順であった。

AUC_{last}：総曝露量は、アドレナリン 0.5 mg の IM 投与後に最も大きく、次いで正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN の順であった。

pAUC：pAUC の平均値は、初期の測定時点では ARS-1 2.0 mg IN 投与よりアドレナリン 0.3 mg IM 投与及び 0.5 mg IM 投与の方が高かったが、10～15 分以降は ARS-1 2.0 mg の IN 投与

の方が高くなった。pAUC の平均値は、最初の 15 分間は鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、その後の 30 分間はアドレナリン 0.3 mg IM 投与の方が高くなった。

バイオアベイラビリティの比較

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：C_{max} は正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。AUC_{last} 及び pAUC は早期時点では同程度であったが、その後、pAUC は正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高くなった。

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：C_{max} 及び pAUC は同程度であった。AUC_{last} はアドレナリン 0.5 mg IM 投与後の方が高かった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：C_{max} は同程度であった。20～30 分までの pAUC は、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。AUC_{last} はアドレナリン 0.3 mg IM より高いか、同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：C_{max} は同程度であった。10～15 分までの早期時点の pAUC は、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。30～45 分以降の pAUC、及び AUC_{last} は、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が低かった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN と正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN との比較：C_{max} は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。12.5 分までの pAUC は、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。30～45 分以降の pAUC 及び AUC_{last} は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。

2.7.2.2.2.4.6　PD の結果

2.7.2.2.2.4.6.1　ベースラインからの経時的推移

投与法別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.7.2-45、図 2.7.2-46 及び図 2.7.2-47 に示す。

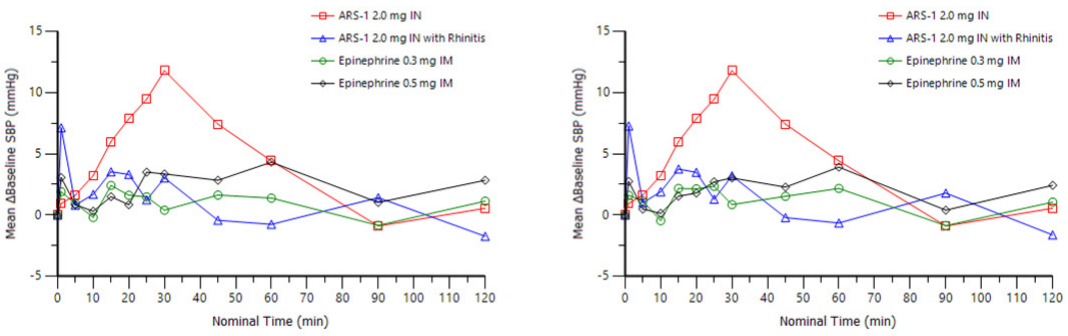


図 2.7.2-45　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右）

Source: EPI 16 PK Report, Figure 19a and Figure 19b

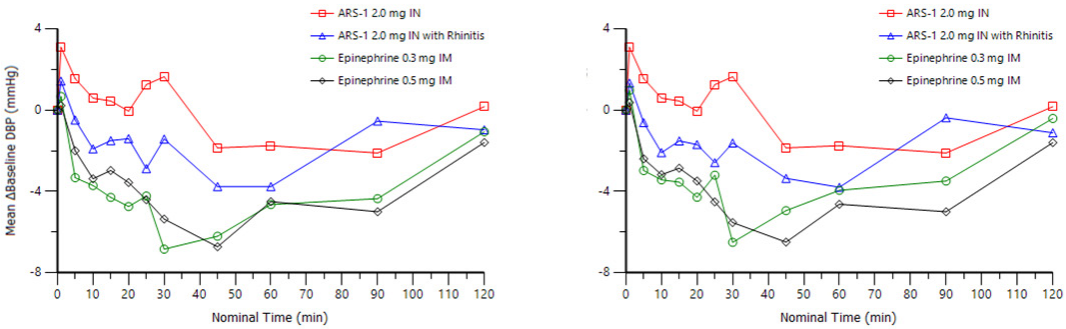


図 2.7.2-46　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移：主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右）

Source: EPI 16 PK Report, Figure 19a and Figure 19b

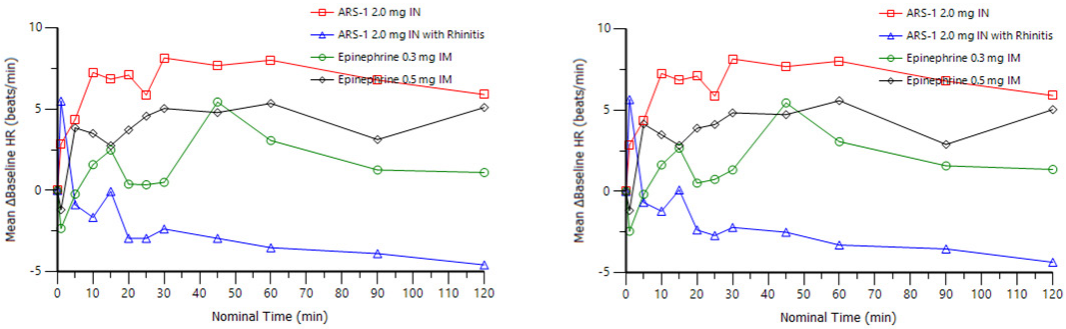


図 2.7.2-47　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移：主要解析対象集団（左）及び副次解析対象集団（右）

Source: EPI 16 PK Report, Figure 19a and Figure 19b

2.7.2.2.2.4.6.2　PD パラメータ

投与法別の SBP に対する PD パラメータを表 2.7.2-82（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-83（副次解析対象集団）に、投与法別の DBP に対する PD パラメータを表 2.7.2-84（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-85（副次解析対象集団）に、投与法別の PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-86（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-87（副次解析対象集団）に示す。

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	36	26.0 (1.00 – 120)	20.8 (80.6)	695 (115)	4.98 (626)	17.9 (404)	43.4 (282)	79.2 (225)	122 (196)	175 (175)	316 (161)	402 (165)	612 (212)
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	33	19.0 (1.00-120)	15.0 (84.5)	377 (145)	21.4 (208)	26.4 (278)	38.5 (273)	55.6 (255)	65.9 (273)	76.0 (287)	94.6 (362)	85.4 (522)	301 (296)
Adrenaline 0.3 mg IM	31	19.0 (1.00-123)	13.4 (70.9)	395 (188)	5.59 (531)	8.48 (744)	15.7 (615)	25.3 (505)	31.8 (515)	38.6 (525)	67.6 (505)	96.6 (489)	126 (767)
Adrenaline 0.5 mg IM	32	30.0 (1.00-120)	15.2 (62.3)	615 (110)	9.56 (359)	14.1 (535)	17.2 (664)	23.1 (639)	34.1 (540)	51.3 (440)	99.4 (383)	155 (352)	-34.0 (-3100)

Source: EPI 16 PK Report, Table 12a

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	36	26.0 (1.00-120)	20.8 (80.6)	695 (115)	4.98 (626)	17.9 (404)	43.4 (282)	79.2 (225)	122 (196)	175 (175)	316 (161)	402 (165)	612 (212)
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	34	19.0 (1.00-120)	15.0 (83.4)	395 (138)	22.0 (200)	28.0 (260)	41.2 (254)	59.3 (238)	70.3 (255)	80.9 (268)	102 (332)	95.8 (463)	329 (268)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	19.0 (1.00-123)	13.7 (71.1)	414 (175)	5.61 (617)	8.29 (834)	14.2 (692)	25.2 (509)	35.2 (469)	45.3 (450)	74.9 (435)	108 (420)	219 (441)
Adrenaline 0.5 mg IM	35	30.0 (1.00-120)	15.3 (62.3)	564 (120)	8.03 (417)	11.1 (672)	14.4 (782)	23.5 (602)	34.6 (510)	48.8 (446)	90.5 (410)	139 (383)	-18.0 (-5610)

Source: EPI 16 PK Report, Table 12b

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

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	36	25.0 (1.00-120)	10.0 (77.2)	156 (283)	10.3 (223)	15.2 (330)	17.6 (427)	18.8 (537)	21.2 (638)	28.4 (609)	24.0 (1140)	-3.07 (-11600)	-16.2 (-4590)
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	33	26.0 (1.00-119)	7.15 (92.8)	47.7 (1040)	2.46 (1030)	-3.44 (-1400)	-11.7 (-611)	-19.0 (-529)	-30.2 (-419)	-41.6 (-354)	-82.4 (-276)	-138 (-236)	-270 (-319)
Adrenaline 0.3 mg IM	31	14.0 (1.00-123)	5.26 (141)	-94.5 (-543)	-3.83 (-630)	-20.3 (-237)	-40.9 (-185)	-63.5 (-166)	-85.6 (-156)	-113 (-143)	-206 (-117)	-286 (-116)	-579 (-141)
Adrenaline 0.5 mg IM	32	26.0 (1.00-120)	5.69 (104)	-65.7 (-668)	-2.33 (-988)	-14.0 (-349)	-32.0 (-224)	-48.8 (-197)	-69.2 (-174)	-91.5 (-160)	-179 (-135)	-262 (-125)	-675 (-115)

Source: EPI 16 PK Report, Table 11a

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

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	36	25.0 (1.00-120)	10.0 (77.2)	156 (283)	10.3 (223)	15.2 (330)	17.6 (427)	18.8 (537)	21.2 (638)	28.4 (609)	24.0 (1140)	-3.07 (-11600)	-16.2 (-4590)
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	34	27.5 (1.00-119)	7.24 (90.6)	44.6 (1090)	2.15 (1160)	-4.24 (-1130)	-13.0 (-545)	-21.0 (-474)	-32.4 (-387)	-43.4 (-335)	-82.5 (-271)	-135 (-237)	-255 (-325)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	15.0 (1.00-123)	6.06 (128)	-42.4 (-1230)	-2.24 (-1150)	-16.9 (-291)	-34.8 (-217)	-54.4 (-190)	-72.8 (-181)	-96.2 (-167)	-178 (-138)	-244 (-143)	-511 (-162)
Adrenaline 0.5 mg IM	35	25.0 (1.00-120)	5.77 (106)	-64.2 (-664)	-2.78 (-850)	-15.2 (-336)	-32.1 (-238)	-48.6 (-214)	-68.8 (-192)	-91.8 (-172)	-179 (-139)	-261 (-128)	-617 (-126)

Source: EPI 16 PK Report, Table 11b

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

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	36	25.0 (1.00-178)	18.5 (75.9)	886 (108)	14.7 (254)	44.4 (153)	79.4 (119)	114 (109)	146 (110)	182 (111)	300 (116)	418 (120)	731 (124)
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	33	4.00 (1.00-119)	10.8 (114)	220 (179)	12.7 (341)	6.61 (1200)	3.46 (3510)	-3.36 (-4900)	-18.0 (-1120)	-31.2 (-765)	-70.9 (-505)	-119 (-405)	-179 (-542)
Adrenaline 0.3 mg IM	31	44.0 (2.00-120)	11.1 (73.3)	433 (109)	-6.39 (-325)	-4.05 (-1200)	6.87 (1050)	12.5 (811)	14.5 (908)	16.7 (970)	64.3 (390)	125 (276)	292 (258)
Adrenaline 0.5 mg IM	32	19.5 (1.00-122)	13.6 (54.0)	560 (93.9)	3.22 (639)	22.7 (225)	36.8 (217)	52.9 (215)	73.9 (200)	97.6 (177)	170 (143)	246 (136)	331 (189)

Source: EPI 16 PK Report, Table 13a

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

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	36	25.0 (1.00-178)	18.5 (75.9)	886 (108)	14.7 (254)	44.4 (153)	79.4 (119)	114 (109)	146 (110)	182 (111)	300 (116)	418 (120)	731 (124)
ARS-1 2.0 mg IN with rhinitis	34	9.00 (1.00-119)	11.0 (111)	241 (167)	13.5 (319)	8.68 (913)	6.95 (1750)	1.87 (8800)	-10.7 (-1910)	-22.8 (-1050)	-58.1 (-621)	-101 (-481)	-122 (-794)
Adrenaline 0.3 mg IM	35	44.0 (2.00-120)	11.0 (70.6)	433 (102)	-6.66 (-308)	-3.63 (-1300)	7.63 (902)	14.0 (683)	17.3 (721)	22.4 (684)	75.5 (317)	137 (241)	292 (258)
Adrenaline 0.5 mg IM	35	19.0 (1.00-122)	13.4 (56.0)	586 (89.0)	3.82 (553)	23.7 (226)	38.1 (223)	55.0 (216)	75.2 (203)	97.4 (184)	168 (152)	245 (141)	395 (159)

Source: EPI 16 PK Report, Table 13b

2.7.2.2.2.4.6.3　最小二乗解析

SBP

正常な鼻腔状態における投与別の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-88（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-89（副次解析対象集団）に、鼻炎状態における投与別の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-90（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-91（副次解析対象集団）に示す。鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-92（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-93（副次解析対象集団）に示す。

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	20.8	13.4	7.40	2.25	12.54	0.0189
	$AUEC_{0-5}$	4.98	5.59	-0.614	-15.02	13.79	0.9437
	$AUEC_{0-10}$	17.9	8.48	9.46	-19.61	38.54	0.5900
	$AUEC_{0-15}$	43.4	15.7	27.7	-17.14	72.55	0.3074
	$AUEC_{0-20}$	79.2	25.3	53.9	-7.62	115.42	0.1488
	$AUEC_{0-25}$	122	31.8	90.7	11.31	170.08	0.0608
	$AUEC_{0-30}$	175	38.6	136	37.09	235.63	0.0248
	$AUEC_{0-45}$	316	67.6	248	84.19	412.72	0.0137
	$AUEC_{0-60}$	402	96.6	306	84.62	527.03	0.0239
	$AUEC_{0-120}$	612	126	487	-52.71	1026.13	0.1368
	$AUEC_{last}$	695	395	300	5.02	595.36	0.0945
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	20.8	15.2	5.53	0.43	10.63	0.0748
	$AUEC_{0-5}$	4.98	9.56	-4.58	-18.87	9.71	0.5954
	$AUEC_{0-10}$	17.9	14.1	3.83	-25.01	32.66	0.8260
	$AUEC_{0-15}$	43.4	17.2	26.2	-18.27	70.66	0.3302
	$AUEC_{0-20}$	79.2	23.1	56.2	-4.84	117.16	0.1295
	$AUEC_{0-25}$	122	34.1	88.4	9.67	167.10	0.0653
	$AUEC_{0-30}$	175	51.3	124	25.25	222.12	0.0396
	$AUEC_{0-45}$	316	99.4	217	53.79	379.55	0.0296
	$AUEC_{0-60}$	402	155	248	28.39	467.06	0.0637
	$AUEC_{0-120}$	612	-34	646	88.23	1204.75	0.0580
	$AUEC_{last}$	695	615	80.0	-209.62	369.64	0.6471

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 20a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	20.8	13.7	7.06	2.14	11.99	0.0192
	$AUEC_{0-5}$	4.98	5.61	-0.634	-14.84	13.57	0.9411
	$AUEC_{0-10}$	17.9	8.29	9.66	-18.82	38.13	0.5747
	$AUEC_{0-15}$	43.4	14.2	29.2	-14.15	72.53	0.2662
	$AUEC_{0-20}$	79.2	25.2	54.0	-4.66	112.72	0.1296
	$AUEC_{0-25}$	122	35.2	87.2	11.23	163.19	0.0596
	$AUEC_{0-30}$	175	45.3	130	35.05	224.36	0.0250
	$AUEC_{0-45}$	316	74.9	241	85.59	396.78	0.0115
	$AUEC_{0-60}$	402	108	294	84.23	504.32	0.0220
	$AUEC_{0-120}$	612	219	394	-120.74	908.61	0.2056
	$AUEC_{last}$	696	412	283	2.34	564.38	0.0972
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	20.8	15.3	5.49	0.57	10.42	0.0671
	$AUEC_{0-5}$	4.98	8.03	-3.06	-17.27	11.15	0.7215
	$AUEC_{0-10}$	17.9	11.1	6.88	-21.60	35.35	0.6894
	$AUEC_{0-15}$	43.4	14.4	29.1	-14.27	72.40	0.2682
	$AUEC_{0-20}$	79.2	23.5	55.7	-3.01	114.37	0.1184
	$AUEC_{0-25}$	122	34.6	87.9	11.91	163.87	0.0576
	$AUEC_{0-30}$	175	48.8	126	31.52	220.83	0.0292
	$AUEC_{0-45}$	316	90.5	226	69.98	381.18	0.0179
	$AUEC_{0-60}$	402	139	264	53.78	473.87	0.0396
	$AUEC_{0-120}$	612	-18	630	100.32	1160.63	0.0517
	$AUEC_{last}$	696	565	131	-147.89	409.62	0.4374

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 20b

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	15.0	13.4	1.68	-3.58	6.93	0.5973
	$AUEC_{0-5}$	21.4	5.59	15.9	1.15	30.56	0.0766
	$AUEC_{0-10}$	26.4	8.48	17.9	-11.81	47.55	0.3198
	$AUEC_{0-15}$	38.6	15.7	22.8	-22.93	68.63	0.4091
	$AUEC_{0-20}$	55.6	25.3	30.3	-32.54	93.06	0.4255
	$AUEC_{0-25}$	66.1	31.8	34.3	-46.70	115.39	0.4832
	$AUEC_{0-30}$	76.0	38.6	37.3	-64.02	138.66	0.5421
	$AUEC_{0-45}$	94.6	67.6	27.0	-140.68	194.69	0.7896
	$AUEC_{0-60}$	85.4	96.6	-11.2	-237.01	214.61	0.9345
	$AUEC_{0-120}$	301	126	175	-397.11	747.65	0.6099
	$AUEC_{last}$	377	395	-17.8	-323.66	288.11	0.9232
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	15.0	15.2	-0.188	-5.40	5.02	0.0635
	$AUEC_{0-5}$	21.4	9.56	11.9	-2.70	26.48	0.0566
	$AUEC_{0-10}$	26.4	14.1	12.2	-17.21	41.67	0.6265
	$AUEC_{0-15}$	38.6	17.2	21.3	-24.07	66.75	0.8553
	$AUEC_{0-20}$	55.6	23.1	32.5	-29.78	94.80	0.5178
	$AUEC_{0-25}$	66.1	34.1	32.0	-48.36	112.42	0.2335
	$AUEC_{0-30}$	76.0	51.3	24.6	-75.87	125.16	0.0953
	$AUEC_{0-45}$	94.6	99.4	-4.78	-171.11	161.54	0.0251
	$AUEC_{0-60}$	85.4	155	-69.3	-293.28	154.68	0.0174
	$AUEC_{0-120}$	301	-34	335	-255.12	925.22	0.3171
	$AUEC_{last}$	377	615	-238	-538.53	62.62	0.0714

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 20a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	15.0	13.7	1.31	-3.68	6.31	0.6633
	$AUEC_{0-5}$	22.0	5.61	16.4	1.98	30.80	0.0619
	$AUEC_{0-10}$	28.0	8.29	19.7	-9.16	48.62	0.2596
	$AUEC_{0-15}$	41.2	14.2	27.0	-16.96	70.96	0.3103
	$AUEC_{0-20}$	59.3	25.2	34.1	-25.41	93.67	0.3435
	$AUEC_{0-25}$	70.3	35.2	35.1	-41.99	112.15	0.4516
	$AUEC_{0-30}$	80.9	45.3	35.6	-60.44	131.59	0.5399
	$AUEC_{0-45}$	102	74.9	27.6	-130.21	185.47	0.7720
	$AUEC_{0-60}$	95.8	108	-12.3	-225.39	200.75	0.9237
	$AUEC_{0-120}$	329	219	110	-432.00	652.28	0.7351
	$AUEC_{last}$	395	412	-17.1	-306.77	272.48	0.9218
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	15.0	15.3	-0.257	-5.25	4.74	0.0572
	$AUEC_{0-5}$	22.0	8.03	14.0	-0.45	28.38	0.0510
	$AUEC_{0-10}$	28.0	11.1	16.9	-11.94	45.84	0.5613
	$AUEC_{0-15}$	41.2	14.4	26.9	-17.09	70.84	0.9338
	$AUEC_{0-20}$	59.3	23.5	35.8	-23.75	95.32	0.5776
	$AUEC_{0-25}$	70.3	34.6	35.8	-41.31	112.84	0.2609
	$AUEC_{0-30}$	80.9	48.8	32.0	-63.97	128.06	0.1044
	$AUEC_{0-45}$	102	90.5	12.0	-145.81	169.86	0.0259
	$AUEC_{0-60}$	95.8	139	-42.8	-255.84	170.29	0.0180
	$AUEC_{0-120}$	329	-18	347	-210.18	903.54	0.3478
	$AUEC_{last}$	395	565	-170	-457.06	117.78	0.0814

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 20b

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs ARS-1 2.0 mg IN	E_{max}	15.0	20.8	-5.72	-10.78	-0.66	0.0635
	$AUEC_{0-5}$	21.4	4.98	16.5	2.30	30.64	0.0566
	$AUEC_{0-10}$	26.4	17.9	8.41	-20.19	37.01	0.6265
	$AUEC_{0-15}$	38.6	43.4	-4.86	-48.96	39.25	0.8553
	$AUEC_{0-20}$	55.6	79.2	-23.6	-84.15	36.86	0.5178
	$AUEC_{0-25}$	66.1	122	-56.4	-134.43	21.72	0.2335
	$AUEC_{0-30}$	76.0	175	-99.0	-196.68	-1.40	0.0953
	$AUEC_{0-45}$	94.6	316	-221	-383.01	-59.88	0.0251
	$AUEC_{0-60}$	85.4	402	-317	-534.60	-99.45	0.0174
	$AUEC_{0-120}$	301	612	-311	-828.16	205.28	0.3171
	$AUEC_{last}$	377	695	-318	-607.59	-28.33	0.0714

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 20a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs ARS-1 2.0 mg IN	E_{max}	15.0	20.8	-5.75	-10.71	-0.79	0.0572
	$AUEC_{0-5}$	22.0	4.98	17.0	2.71	31.34	0.0510
	$AUEC_{0-10}$	28.0	17.9	10.1	-18.62	38.76	0.5613
	$AUEC_{0-15}$	41.2	43.4	-2.19	-45.85	41.47	0.9338
	$AUEC_{0-20}$	59.3	79.2	-19.9	-79.02	39.23	0.5776
	$AUEC_{0-25}$	70.3	122	-52.1	-128.68	24.41	0.2609
	$AUEC_{0-30}$	80.9	175	-94.1	-189.48	1.23	0.1044
	$AUEC_{0-45}$	102	316	-214	-370.31	-56.80	0.0259
	$AUEC_{0-60}$	95.8	402	-307	-518.20	-95.00	0.0180
	$AUEC_{0-120}$	329	612	-284	-785.33	217.73	0.3478
	$AUEC_{last}$	395	696	-301	-583.92	-17.10	0.0814

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 20b

DBP

正常な鼻腔状態における投与別の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-94（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-95（副次解析対象集団）に、鼻炎状態における投与別の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-96（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-97（副次解析対象集団）に示す。鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-98（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-99（副次解析対象集団）に示す。

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	10.0	5.36	4.66	1.98	7.34	0.0048
	$AUEC_{0-5}$	10.3	-3.59	13.9	4.46	23.25	0.0161
	$AUEC_{0-10}$	15.2	-19.5	34.7	15.72	53.61	0.0031
	$AUEC_{0-15}$	17.6	-39.2	56.8	28.54	84.99	0.0012
	$AUEC_{0-20}$	18.8	-61.1	80.0	41.48	118.46	0.0008
	$AUEC_{0-25}$	21.2	-82.6	104	54.70	152.89	0.0007
	$AUEC_{0-30}$	28.4	-109	138	77.56	197.60	0.0003
	$AUEC_{0-45}$	24.0	-202	226	132.17	320.13	0.0001
	$AUEC_{0-60}$	-3.07	-279	276	151.51	400.66	0.0004
	$AUEC_{0-120}$	-39.2	-485	446	11.45	879.60	0.0918
	$AUEC_{last}$	156	-94.6	251	46.44	455.29	0.0445
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	10.0	5.61	4.42	1.77	7.08	0.0069
	$AUEC_{0-5}$	10.3	-2.46	12.7	3.42	22.04	0.0254
	$AUEC_{0-10}$	15.2	-14.3	29.5	10.75	48.30	0.0105
	$AUEC_{0-15}$	17.6	-32.5	50.1	22.10	78.04	0.0037
	$AUEC_{0-20}$	18.8	-49.4	68.3	30.14	106.41	0.0037
	$AUEC_{0-25}$	21.2	-70.3	91.5	42.89	140.17	0.0024
	$AUEC_{0-30}$	28.4	-93.1	121	61.96	180.90	0.0010
	$AUEC_{0-45}$	24.0	-182	206	112.93	299.15	0.0004
	$AUEC_{0-60}$	-3.07	-266	263	139.60	386.40	0.0006
	$AUEC_{0-120}$	-39.2	-648	609	164.99	1052.63	0.0269
	$AUEC_{last}$	156	-68.4	225	24.85	424.43	0.0650

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 19a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	10.0	6.08	3.95	1.41	6.48	0.0113
	$AUEC_{0-5}$	10.3	-2.22	12.5	3.61	21.37	0.0215
	$AUEC_{0-10}$	15.2	-16.8	32.0	13.95	49.98	0.0040
	$AUEC_{0-15}$	17.6	-34.4	52.0	25.30	78.66	0.0016
	$AUEC_{0-20}$	18.8	-53.8	72.6	36.20	109.07	0.0013
	$AUEC_{0-25}$	21.2	-72	93.3	46.68	139.86	0.0012
	$AUEC_{0-30}$	28.4	-95.4	124	67.01	180.52	0.0005
	$AUEC_{0-45}$	24.0	-177	201	112.82	289.91	0.0003
	$AUEC_{0-60}$	-3.07	-243	240	122.19	356.84	0.0010
	$AUEC_{0-120}$	-53.0	-386	333	-73.54	738.62	0.1750
	$AUEC_{last}$	156	-44.7	201	7.49	394.49	0.0877
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	10.0	5.80	4.23	1.69	6.77	0.0067
	$AUEC_{0-5}$	10.3	-2.76	13.0	4.16	21.91	0.0166
	$AUEC_{0-10}$	15.2	-15.1	30.3	12.29	48.32	0.0063
	$AUEC_{0-15}$	17.6	-31.7	49.3	22.62	75.98	0.0028
	$AUEC_{0-20}$	18.8	-47.9	66.8	30.32	103.19	0.0030
	$AUEC_{0-25}$	21.2	-68.1	89.3	42.71	135.88	0.0019
	$AUEC_{0-30}$	28.4	-91	119	62.64	176.14	0.0007
	$AUEC_{0-45}$	24.0	-178	202	113.72	290.81	0.0003
	$AUEC_{0-60}$	-3.07	-260	257	139.46	374.11	0.0004
	$AUEC_{0-120}$	-53.0	-575	522	107.45	936.02	0.0407
	$AUEC_{last}$	156	-68.8	225	31.41	418.86	0.0567

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 19b

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	7.26	5.36	1.89	-0.85	4.63	0.2541
	$AUEC_{0-5}$	2.55	-3.59	6.14	-3.45	15.74	0.2904
	$AUEC_{0-10}$	-3.23	-19.5	16.2	-3.11	35.59	0.1666
	$AUEC_{0-15}$	-11.2	-39.2	28.0	-0.85	56.82	0.1103
	$AUEC_{0-20}$	-18.1	-61.1	43.0	3.70	82.35	0.0724
	$AUEC_{0-25}$	-28.8	-82.6	53.7	3.58	103.90	0.0784
	$AUEC_{0-30}$	-39.7	-109	69.5	8.20	130.85	0.0627
	$AUEC_{0-45}$	-79.1	-202	123	26.96	219.00	0.0360
	$AUEC_{0-60}$	-133	-279	147	19.23	273.81	0.0589
	$AUEC_{0-120}$	-273	-485	212	-268.17	692.26	0.4591
	$AUEC_{last}$	47.1	-94.6	142	-68.92	352.24	0.2661
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	7.26	5.61	1.65	-1.06	4.36	0.0835
	$AUEC_{0-5}$	2.55	-2.46	5.01	-4.50	14.53	0.1683
	$AUEC_{0-10}$	-3.23	-14.3	11.1	-8.09	30.28	0.1032
	$AUEC_{0-15}$	-11.2	-32.5	21.3	-7.30	49.86	0.0878
	$AUEC_{0-20}$	-18.1	-49.4	31.3	-7.65	70.30	0.1077
	$AUEC_{0-25}$	-28.8	-70.3	41.5	-8.24	91.18	0.0878
	$AUEC_{0-30}$	-39.7	-93.1	53.4	-7.40	114.15	0.0581
	$AUEC_{0-45}$	-79.1	-182	103	7.71	198.03	0.0664
	$AUEC_{0-60}$	-133	-266	133	7.31	259.56	0.0816
	$AUEC_{0-120}$	-273	-648	375	-113.39	864.05	0.3707
	$AUEC_{last}$	47.1	-68.4	115	-90.40	321.26	0.3500

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 19a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	7.27	6.08	1.19	-1.38	3.76	0.4441
	$AUEC_{0-5}$	2.27	-2.22	4.49	-4.52	13.49	0.4099
	$AUEC_{0-10}$	-4.09	-16.8	12.7	-5.60	30.94	0.2524
	$AUEC_{0-15}$	-12.6	-34.4	21.8	-5.27	48.85	0.1843
	$AUEC_{0-20}$	-20.3	-53.8	33.5	-3.47	70.42	0.1357
	$AUEC_{0-25}$	-31.5	-72	40.5	-6.69	87.79	0.1573
	$AUEC_{0-30}$	-42.3	-95.4	53.1	-4.48	110.62	0.1289
	$AUEC_{0-45}$	-80.6	-177	96.7	6.92	186.50	0.0768
	$AUEC_{0-60}$	-132	-243	110	-8.85	229.06	0.1275
	$AUEC_{0-120}$	-271	-386	115	-327.55	556.76	0.6636
	$AUEC_{last}$	41.6	-44.7	86.3	-111.76	284.29	0.4707
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	7.27	5.80	1.48	-1.10	4.05	0.0768
	$AUEC_{0-5}$	2.27	-2.76	5.04	-3.97	14.04	0.1411
	$AUEC_{0-10}$	-4.09	-15.1	11.0	-7.26	29.28	0.0808
	$AUEC_{0-15}$	-12.6	-31.7	19.1	-7.95	46.16	0.0654
	$AUEC_{0-20}$	-20.3	-47.9	27.6	-9.35	64.55	0.0799
	$AUEC_{0-25}$	-31.5	-68.1	36.6	-10.67	83.82	0.0654
	$AUEC_{0-30}$	-42.3	-91	48.7	-8.86	106.24	0.0429
	$AUEC_{0-45}$	-80.6	-178	97.6	7.82	187.40	0.0545
	$AUEC_{0-60}$	-132	-260	127	8.42	246.33	0.0724
	$AUEC_{0-120}$	-271	-575	304	-142.19	749.79	0.3744
	$AUEC_{last}$	41.6	-68.8	110	-87.62	308.42	0.3174

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 19b

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs ARS-1 2.0 mg normal nasal conditions	E_{max}	7.26	10.0	-2.77	-5.40	-0.14	0.0835
	$AUEC_{0-5}$	2.55	10.3	-7.72	-16.95	1.52	0.1683
	$AUEC_{0-10}$	-3.23	15.2	-18.4	-37.04	0.18	0.1032
	$AUEC_{0-15}$	-11.2	17.6	-28.8	-56.50	-1.07	0.0878
	$AUEC_{0-20}$	-18.1	18.8	-36.9	-74.75	0.85	0.1077
	$AUEC_{0-25}$	-28.8	21.2	-50.1	-98.26	-1.85	0.0878
	$AUEC_{0-30}$	-39.7	28.4	-68.1	-126.99	-9.12	0.0581
	$AUEC_{0-45}$	-79.1	24.0	-103	-195.44	-10.89	0.0664
	$AUEC_{0-60}$	-133	-3.07	-130	-251.83	-7.30	0.0816
	$AUEC_{0-120}$	-273	-39.2	-233	-669.77	202.80	0.3707
	$AUEC_{last}$	47.1	156	-109	-302.62	84.20	0.3500

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 19a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs ARS-1 2.0 mg normal nasal conditions	E_{max}	7.27	10.0	-2.76	-5.31	-0.20	0.0768
	$AUEC_{0-5}$	2.27	10.3	-8.00	-16.95	0.95	0.1411
	$AUEC_{0-10}$	-4.09	15.2	-19.3	-37.46	-1.13	0.0808
	$AUEC_{0-15}$	-12.6	17.6	-30.2	-57.10	-3.29	0.0654
	$AUEC_{0-20}$	-20.3	18.8	-39.2	-75.90	-2.42	0.0799
	$AUEC_{0-25}$	-31.5	21.2	-52.7	-99.70	-5.74	0.0654
	$AUEC_{0-30}$	-42.3	28.4	-70.7	-127.92	-13.47	0.0429
	$AUEC_{0-45}$	-80.6	24.0	-105	-193.94	-15.36	0.0545
	$AUEC_{0-60}$	-132	-3.07	-129	-247.74	-11.08	0.0724
	$AUEC_{0-120}$	-271	-53	-218	-627.72	191.85	0.3744
	$AUEC_{last}$	41.6	156	-115	-304.48	75.02	0.3174

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 19b

PR

正常な鼻腔状態における投与別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-100（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-101（副次解析対象集団）に、鼻炎状態における投与別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-102（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-103（副次解析対象集団）に示す。鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-104（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-105（副次解析対象集団）に示す。

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	18.5	11.3	7.25	3.06	11.44	0.0050
	$AUEC_{0-5}$	14.7	-6.39	21.1	7.86	34.31	0.0095
	$AUEC_{0-10}$	44.4	-4.02	48.4	22.85	73.92	0.0022
	$AUEC_{0-15}$	79.4	7.17	72.2	34.82	109.55	0.0018
	$AUEC_{0-20}$	114	13.5	100	50.62	149.80	0.0011
	$AUEC_{0-25}$	146	16.3	130	67.24	192.45	0.0009
	$AUEC_{0-30}$	182	18.4	164	87.23	240.31	0.0006
	$AUEC_{0-45}$	300	66.4	233	112.34	354.09	0.0018
	$AUEC_{0-60}$	418	128	290	122.88	456.73	0.0049
	$AUEC_{0-120}$	732	312	420	3.35	836.66	0.0974
	$AUEC_{last}$	885	439	446	183.10	709.50	0.0060
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	18.5	13.6	4.93	0.78	9.08	0.0516
	$AUEC_{0-5}$	14.7	3.22	11.5	-1.64	24.59	0.1494
	$AUEC_{0-10}$	44.4	22.5	21.9	-3.45	47.19	0.1546
	$AUEC_{0-15}$	79.4	36.2	43.2	6.15	80.22	0.0558
	$AUEC_{0-20}$	114	51.3	62.4	13.25	111.52	0.0376
	$AUEC_{0-25}$	146	71.6	74.5	12.44	136.51	0.0490
	$AUEC_{0-30}$	182	95.3	86.9	11.08	162.78	0.0600
	$AUEC_{0-45}$	300	167	133	13.01	252.60	0.0687
	$AUEC_{0-60}$	418	241	177	11.32	342.18	0.0791
	$AUEC_{0-120}$	732	315	417	1.31	832.66	0.0990
	$AUEC_{last}$	885	554	331	77.83	584.41	0.0325

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 21a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	18.5	11.0	7.51	3.59	11.42	0.0020
	$AUEC_{0-5}$	14.7	-6.66	21.4	8.75	33.95	0.0059
	$AUEC_{0-10}$	44.4	-3.67	48.0	23.41	72.66	0.0016
	$AUEC_{0-15}$	79.4	7.59	71.8	35.74	107.80	0.0013
	$AUEC_{0-20}$	114	14.1	99.7	51.96	147.34	0.0008
	$AUEC_{0-25}$	146	17.3	129	68.57	189.01	0.0006
	$AUEC_{0-30}$	182	22.5	160	86.22	233.14	0.0005
	$AUEC_{0-45}$	300	75.7	224	107.96	339.76	0.0018
	$AUEC_{0-60}$	418	137	281	121.28	440.64	0.0043
	$AUEC_{0-120}$	729	309	420	0.32	839.89	0.0997
	$AUEC_{last}$	885	432	453	202.66	702.88	0.0034
ARS-1 2.0 mg IN vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	18.5	13.5	5.05	1.13	8.97	0.0348
	$AUEC_{0-5}$	14.7	3.82	10.9	-1.72	23.48	0.1548
	$AUEC_{0-10}$	44.4	23.6	20.8	-3.87	45.38	0.1648
	$AUEC_{0-15}$	79.4	38.1	41.3	5.23	77.28	0.0602
	$AUEC_{0-20}$	114	55.0	58.7	10.99	106.37	0.0437
	$AUEC_{0-25}$	146	75.3	70.8	10.63	131.07	0.0536
	$AUEC_{0-30}$	182	97.5	84.6	11.17	158.09	0.0586
	$AUEC_{0-45}$	300	168	132	15.66	247.46	0.0624
	$AUEC_{0-60}$	418	245	173	12.85	332.21	0.0759
	$AUEC_{0-120}$	729	388	342	-65.42	748.86	0.1655
	$AUEC_{last}$	885	583	302	56.04	548.07	0.0442

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 21b

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	10.8	11.3	-0.436	-4.72	3.84	0.8660
	$AUEC_{0-5}$	12.7	-6.39	19.1	5.64	32.64	0.0206
	$AUEC_{0-10}$	6.53	-4.02	10.5	-15.53	36.62	0.5033
	$AUEC_{0-15}$	3.35	7.17	-3.82	-41.98	34.34	0.8683
	$AUEC_{0-20}$	-3.43	13.5	-16.9	-67.60	33.71	0.5797
	$AUEC_{0-25}$	-18.2	16.3	-34.5	-98.48	29.45	0.3723
	$AUEC_{0-30}$	-31.3	18.4	-49.8	-127.95	28.43	0.2931
	$AUEC_{0-45}$	-71.3	66.4	-138	-261.16	-14.25	0.0670
	$AUEC_{0-60}$	-120	128	-248	-418.58	-77.57	0.0176
	$AUEC_{0-120}$	-194	312	-506	-950.86	-61.27	0.0625
	$AUEC_{last}$	208	439	-230	-508.24	47.26	0.1712
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	10.8	13.6	-2.76	-7.00	1.48	0.0025
	$AUEC_{0-5}$	12.7	3.22	9.53	-3.86	22.92	0.8042
	$AUEC_{0-10}$	6.53	22.5	-16.0	-41.83	9.89	0.0140
	$AUEC_{0-15}$	3.35	36.2	-32.8	-70.66	5.01	0.0009
	$AUEC_{0-20}$	-3.43	51.3	-54.8	-104.97	-4.56	0.0001
	$AUEC_{0-25}$	-18.2	71.6	-89.9	-153.28	-26.49	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	-31.3	95.3	-127	-204.11	-49.09	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	-71.3	167	-238	-360.51	-115.72	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	-120	241	-361	-530.15	-192.10	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	-194	315	-509	-952.70	-65.48	0.0008
	$AUEC_{last}$	208	554	-346	-614.17	-77.16	< 0.0001

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 21a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.3 mg IM	E_{max}	11.0	11.0	-0.0406	-4.01	3.93	0.9865
	$AUEC_{0-5}$	13.5	-6.66	20.1	7.33	32.89	0.0104
	$AUEC_{0-10}$	8.64	-3.67	12.3	-12.67	37.29	0.4152
	$AUEC_{0-15}$	6.84	7.59	-0.745	-37.29	35.80	0.9731
	$AUEC_{0-20}$	1.74	14.1	-12.3	-60.71	36.04	0.6729
	$AUEC_{0-25}$	-10.8	17.3	-28.2	-89.24	32.92	0.4458
	$AUEC_{0-30}$	-22.8	22.5	-45.3	-119.78	29.24	0.3156
	$AUEC_{0-45}$	-57.8	75.7	-134	-251.09	-15.97	0.0622
	$AUEC_{0-60}$	-101	137	-238	-399.87	-75.94	0.0165
	$AUEC_{0-120}$	-131	309	-440	-880.77	0.69	0.1005
	$AUEC_{last}$	233	432	-199	-461.87	63.57	0.2110
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs Adrenaline 0.5 mg IM	E_{max}	11.0	13.5	-2.50	-6.47	1.48	0.0020
	$AUEC_{0-5}$	13.5	3.82	9.64	-3.14	22.42	0.8717
	$AUEC_{0-10}$	8.64	23.6	-15.0	-39.95	10.01	0.0187
	$AUEC_{0-15}$	6.84	38.1	-31.3	-67.80	5.29	0.0013
	$AUEC_{0-20}$	1.74	55.0	-53.3	-101.68	-4.93	0.0002
	$AUEC_{0-25}$	-10.8	75.3	-86.1	-147.19	-25.03	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	-22.8	97.5	-120	-194.83	-45.81	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	-57.8	168	-226	-343.39	-108.27	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	-101	245	-346	-508.29	-184.37	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	-131	388	-518	-947.66	-89.19	0.0015
	$AUEC_{last}$	233	583	-350	-608.61	-91.11	< 0.0001

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 21b

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs ARS-1 2.0 mg IN normal nasal conditions	E_{max}	10.8	18.5	-7.68	-11.80	-3.57	0.0025
	$AUEC_{0-5}$	12.7	14.7	-1.95	-14.96	11.06	0.8042
	$AUEC_{0-10}$	6.53	44.4	-37.8	-62.95	-12.73	0.0140
	$AUEC_{0-15}$	3.35	79.4	-76.0	-112.73	-39.29	0.0009
	$AUEC_{0-20}$	-3.43	114	-117	-165.86	-68.45	0.0001
	$AUEC_{0-25}$	-18.2	146	-164	-225.84	-102.88	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	-31.3	182	-214	-288.72	-138.34	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	-71.3	300	-371	-489.70	-252.15	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	-120	418	-538	-701.88	-373.87	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	-194	732	-926	-1356.13	-496.01	0.0008
	$AUEC_{last}$	208	885	-677	-939.98	-413.60	< 0.0001

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 21a

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

Test vs Ref	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 2.0 mg IN with Rhinitis vs ARS-1 2.0 mg IN normal nasal conditions	E_{max}	11.0	18.5	-7.55	-11.50	-3.60	0.0020
	$AUEC_{0-5}$	13.5	14.7	-1.24	-13.93	11.45	0.8717
	$AUEC_{0-10}$	8.64	44.4	-35.7	-60.54	-10.92	0.0187
	$AUEC_{0-15}$	6.84	79.4	-72.5	-108.82	-36.21	0.0013
	$AUEC_{0-20}$	1.74	114	-112	-160.07	-63.91	0.0002
	$AUEC_{0-25}$	-10.8	146	-157	-217.67	-96.25	< 0.0001
	$AUEC_{0-30}$	-22.8	182	-205	-279.00	-130.91	< 0.0001
	$AUEC_{0-45}$	-57.8	300	-357	-474.21	-240.58	< 0.0001
	$AUEC_{0-60}$	-101	418	-519	-679.81	-357.92	< 0.0001
	$AUEC_{0-120}$	-131	729	-860	-1285.93	-434.36	0.0015
	$AUEC_{last}$	233	885	-652	-909.07	-394.77	< 0.0001

a) Least Squares Mean for the Test Treatment (Test) and the Reference Treatment (Ref)

b) Difference = LS Mean (Test) - LS Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 16 PK Report, Table 21b

2.7.2.2.2.4.6.4　PD の要約

SBP

PD パラメータ

SBP の E_{max} の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{Emax} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及び鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN で最も短く、次いで正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.5 mg IM の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も大きくなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN の順であった。

pAUEC の平均値は、最初の 10 分間は鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いで正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN の順であった。15～30 分の間では、pAUEC の平均値は正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いで鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.5 mg 及び 0.3 mg IM であった。

投与法間の比較

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して 30～60 分の E_{max} 及び pAUEC の値が有意に上昇した。

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.5 mg IM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC の値が同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.5 mg IM と比較して、45 及び 60 分時点を除き、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN と正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN と比較して、45 及び 60 分時点を除き、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

DBP

PD パラメータ

DBP の E_{max} の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いで鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{Emax} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM で最も短く、次いで正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.5 mg IM の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も大きくなり、次いで鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

pAUEC の平均値は、最初の 5 分間は正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いで鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN であった。10 分以降は、pAUEC の平均値は正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg、0.3 mg IM 又は鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN の順であった。

投与法間の比較

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して 60 分までの E_{max} 及び pAUEC の値が有意に高かった。$AUEC_{last}$ は ARS-1 2.0 mg IN の方が高いか、同程度であった。

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.5 mg IM と比較して E_{max} 及び pAUEC の値が高かった。$AUEC_{last}$ は同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.5 mg IM と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN と正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

PR

PD パラメータ

PR の E_{max} の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN の順であった。

t_{Emax} の中央値は、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN で最も短く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も大きくなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN の順であった。

pAUEC の平均値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も大きくなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM、鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN の順であった。

投与法間の比較

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC の値が有意に高かった。

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.5 mg IM と比較して、20～25 分を除き E_{max} 及び pAUEC の値が同程度であった。$AUEC_{last}$ 値は、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN の方がアドレナリン 0.5 mg IM より高かった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.5 mg IM と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC の値が低かった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN と正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN の比較：鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN では、正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC の値が低かった。

2.7.2.2.2.4.7　薬理に関する全般的結論

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与では、アドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg の IM 投与と比較して C_{max} の平均値が高くなり、t_{max} が短くなった。正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の pAUC は、早期時点では低かったが、10～15 分以降には高くなった。AUC_{last} は、アドレナリン 0.3 mg IM とアドレナリン 0.5 mg IM の値の間にあった。

鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後、C_{max} の平均値は正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN より低かったが、アドレナリン 0.3 mg IM とアドレナリン 0.5 mg IM の値の間にあり、t_{max} は短かった。pAUC は最初の 15～30 分では高かったが、AUC_{last} はアドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg IM より小さかった。

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与により SBP、DBP 及び PR に対する E_{max} の上昇が最も大きくなった。鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与により、アドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg の IM 投与と同程度の SBP、DBP 及び PR に対する E_{max} の増加が認められた。

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

2.7.2.2.3.1　EPI 03 試験：健康被験者を対象に ARS-1 及びアドレナリン IM 投与後のアドレナリンの PK 及び PD を検討する無作為化、5 期、5 投与、クロスオーバー試験

2.7.2.2.3.1.1　試験計画

本試験の目的は、ARS-1 1.0 mg IN 投与とアドレナリン 0.3 mg IM 投与が同様の PK を示すことを期待して、両製剤を比較することであった。アドレナリン 0.5 mg IM 投与は重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療にも承認されていることから、米国 FDA は、追加の安全性比較対照薬としてアドレナリン 0.5 mg IM 投与を含めることを推奨した。

EPI 03 試験の主要目的は、1）絶食下の健康被験者を対象として ARS-1 の IN 投与及びアドレナリンの IM 投与を 1 回及び 2 回行い、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、2）アドレナリンの IN 投与と IM 投与との間で、連続心電図（ECG）で測定した PR 及び ABPM により測定した血圧を指標とした PD を比較することであった。

副次目的は、健康被験者における ARS-1 の安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験は、第 I 相、無作為化、5 期、5 投与、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検無作為化投与期から構成した。ARS-1 1.0 mg IN の単回投与及び反復投与の両方のバイオアベイラビリティを、アドレナリン 0.3 mg IM の単回及び反復投与と比較した。

各被験者に以下の薬剤を投与した。治験薬の投与順序については、無作為割付により決定した。

- ARS-1 1.0 mg を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg を左右の鼻孔に 5 分間隔で 1 回ずつ IN 投与
- アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL（1 mg/mL）を左大腿前外側に単回 IM 投与
- アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL（1 mg/mL）を左右の大腿前外側に 5 分間隔で 1 回ずつ IM 投与
- アドレナリン 0.5 mg/0.5 mL（1 mg/mL）を左大腿前外側に単回 IM 投与

スクリーニング期間：被験者に対し、試験登録前 21 日以内にスクリーニング検査を行った。起立性低血圧の検査はスクリーニング時及びベースライン時に実施した。被験者に 5 分間以上仰臥位をとらせた後に測定を行った。その後、被験者を立位とし、3 分以内に再測定を行った。所見を eCRF に記録した。

非盲検投与期間：適格な被験者 70 例を、一晩絶食後に、各群 14 例ずつ、ARS-1 1.0 mg を単回 IN 投与、ARS-1 1.0 mg を 5 分間隔で 2 回 IN 投与（左右鼻孔に各 1 回）、アドレナリン 0.3 mg を単回 IM 投与、アドレナリン 0.3 mg を 5 分間隔で 2 回 IM 投与（左右大腿に各 1 回）、又はアドレナリン 0.5 mg を単回 IM 投与のいずれかに無作為に割り付けた。単回投与時のアドレナリン IM は 0.3 mL 又は 0.5 mL（1 mg/mL アドレナリン塩酸塩）を左大腿前外側に投与した。反復投与期では、ARS-1 1.0 mg を左右鼻孔に各 1 回 IN 投与し、アドレナリン 0.3 mg を左右大腿部に各 1 回 IM 投与した。

全被験者に対し、Day-1 にプラセボの IM 投与を行い、ベースライン及び IM 投与後 120 分までの規定の時点で継続的 ECG 及び ABPM 測定を行った。

2.7.2.2.3.1.2 PK の測定及び解析

2.7.2.2.3.1.2.1 PK の測定

各投与期間の投与前 10 分及び 5 分、投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360、480 分に血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（1 回に 4 mL）を採取した。実際の採血時間は、1）投与後 2 分から 20 分の検体については±1 分、2）30 分から 90 分の検体については±2 分、3）120 分から 480 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時間を記録し、全ての PK 解析に使用した。5 分間隔で 2 回目の投与

を規定した反復投与の場合の PK 評価用検体の採取時点は、治験薬の初回投与に基づき設定した。

アドレナリンについて以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}t}$：定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}2\ min}$、$AUC_{0\text{-}4\ min}$、$AUC_{0\text{-}6\ min}$、$AUC_{0\text{-}8\ min}$、$AUC_{0\text{-}10\ min}$、$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$、$AUC_{0\text{-}15\ min}$、$AUC_{0\text{-}20\ min}$、$AUC_{0\text{-}30\ min}$、$AUC_{0\text{-}45\ min}$：治験薬投与後 45 分までの pAUC
- $AUC_{0\text{-}60\ min}$：最初の 60 分間の AUC
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

2.7.2.2.3.1.2.2　PK の解析

被験者ごとの血漿中濃度、実際の検体採取時刻、PK パラメータを、分析対象物別及び投与法別に一覧で示した。血漿中濃度及び PK パラメータについて、分析対象物別及び投与法別に要約統計量を算出した。被験者ごと及び投与法ごとの平均血漿中濃度を線形及び片対数軸を用いて図で示した。PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

血漿中アドレナリンの自然対数変換した C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、pAUC を、投与法、期間、投与順序、投与順序内の被験者を固定効果とした線形混合モデル解析により投与法間で比較した。ベースラインを減算しない曝露量に対する対数変換した PK パラメータを用い、アドレナリン IM 投与に対する ARS-1 1.0 mg IN 投与の PK パラメータの幾何平均値の比とその 90% CI を算出した。実数に逆変換した幾何平均値の比の点推定値及びその CI を用いて 2 つの片側 t 検定によって ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン IM 投与の PK の類似性を評価した。

2.7.2.2.3.1.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.3.1.3.1　PD の測定

PD 評価項目である PR の測定には連続 ECG モニタリング、血圧の測定には ABPM を使用した。ABPM はアドレナリン投与の 30 分前に開始し、投与後 120 分間継続した。投与前 10 分及び 5 分、並びに投与後 1、5、9、13、17、21、25、30、45、60、90 及び 120 分に測定した。なお、PR と血圧の測定時点が PK の測定時点と一致するよう、ABPM の測定には約 1 分間をかけた。アドレナリン投与の 30 分前に連続 ECG を開始し、投与後 120 分間継続した。投与前 10 及び 5 分、並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90 及び 120 分の PK 評価時点の PR を測定した。

投与前及び投与後 15 分（±5 分）、30 分（±5 分）、1 時間（±10 分）、2 時間（±15 分）、4 時間（±30 分）、6 時間（±30 分）の時点で、PR、呼吸数、体温も評価した。4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）の時点で、標準的なバイタルサイン（血圧、PR、呼吸数及び体温）を測定した。SBP、DBP 及び PR についてベースラインからの変化量を算出した。

2.7.2.2.3.1.3.2 PD の解析

ARS-1 1.0 mg（試験製剤）IN 投与とアドレナリン（対照製剤）IM 投与をそれぞれ単回又は 2 回投与したときの PD 評価項目について、線形混合効果モデルを用いて AUEC を比較した。

2.7.2.2.3.1.4 安全性の評価

安全性の評価として、バイタルサイン及び有害事象を評価した。スクリーニング検査時点で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。

鼻刺激性評価、バリデーション済みの嗅覚検査（National Institutes of Health Toolbox Odor Identification Test）、自由記入式の VAS による評価も実施した。

2.7.2.2.3.1.5 PK の結果

EPI 03 試験はクロスオーバー試験であり、ARS-1 を同一鼻孔に繰り返し投与する場合は、投与間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。アドレナリンのほとんどの試験では 24 時間のウォッシュアウト期間が一般的であるが、様々な情報源から得られたデータのその後の解析では、特に ARS-1 投与の間隔が 24 時間のみであった場合、ARS-1 投与後のアドレナリン吸収がそれ以前の ARS-1 投与によって増強される可能性が示唆された。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。この持ち越し効果のために ARS-1 の同一鼻孔への反復投与は、人為的にアドレナリン曝露を増強すると判断されたことから、EPI 03 試験の PK の結果は人為的に増加されたアドレナリン曝露レベルを表しており、臨床で予想される曝露レベルを表すものではないと判断した。

この問題に対処するために初回投与のデータのみを対象として EPI 03 試験データを再解析した。無作為化の順序に従って ARS-1 1.0 mg 単回 IN 投与を先に実施した被験者は 42 例、ARS-1 1.0 mg の 2 回 IN 投与を他の経鼻投与前に実施した被験者は 28 例であり、「初回投与のみ」を対象に PK 及び PD の有効な再解析を実施する十分な被験者数が確保された。

2.7.2.2.3.1.5.1 PK パラメータ

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-106 及び表 2.7.2-107 に示す。

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) Mean (%CV)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) Mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg Single dose first only	42	30.0 (2.00 – 150)	284 (79.1)	25700 (59.6)
Adrenaline 0.3 mg IM	68	45.0 (4.00 – 360)	244 (58.4)	27300 (39.9)
Adrenaline 0.5 mg IM	69	45.0 (4.00 – 182)	378 (58.8)	43800 (30.5)
ARS-1 1.0 mg, twice Single dose first only	28	30.0 (10.0 – 60.0)	504 (78.4)	44900 (64.8)
Adrenaline 0.3 mg IM, twice	70	45.0 (6.00 – 180)	436 (48.8)	47500 (32.6)

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, Tables 18, 20, 22; EPI 03 PK Table, Table 1; EPI 03 Carry Over Effect Analysis Version 1, Table 5

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN Single dose first only	42	77.6 (95.8)	57.6	205 (105)	147	357 (106)	255	543 (112)	378	777 (109)	547	1110 (103)	802	1440 (103)	1050
Adrenaline 0.3 mg IM	68	75.1 (116)	56.9	206 (122)	151	369 (117)	267	545 (113)	388	743 (108)	530	1010 (102)	724	1260 (99.4)	910
Adrenaline 0.5 mg IM	69	90.0 (138)	61.8	262 (160)	164	478 (155)	290	698 (144)	423	943 (134)	594	1270 (125)	840	1570 (117)	1070
ARS-1 1.0 mg IN, twice Single dose first only	28	58.7 (44.4)	53.2	148 (47.6)	134	255 (46.7)	232	391 (44.7)	360	649 (45.5)	595	1120 (58.0)	984	1630 (61.4)	1410
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	70	80.5 (76.0)	62.3	232 (82.9)	169	438 (88.5)	306	675 (93.6)	457	989 (89.9)	688	1450 (87.4)	1030	1860 (86.7)	1330
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}118\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$*		$AUC_{60\text{-}360\ min}$*	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg IN Single dose first only	42	2210 (102)	1650	4150 (93.9)	3210	6840 (86.2)	5420	8940 (79.8)	7210	14500 (70.0)	12000	23700 (62.7)	20100	14700 (68.5)	12200
Adrenaline 0.3 mg IM	68	1800 (93.1)	1350	3260 (72.8)	2630	5840 (56.8)	4950	8270 (50.0)	7210	13700 (44.8)	12400	24000 (40.3)	22400	15700 (44.1)	14600
Adrenaline 0.5 mg IM	69	2270 (105)	1630	4200 (84.8)	3270	8120 (65.4)	6790	12500 (56.5)	10800	22800 (45.2)	20800	38800 (33.5)	36700	26300 (36.4)	24800
ARS-1 1.0 mg IN, twice Single dose first only	28	3010 (69.4)	2520	6760 (77.4)	5410	12400 (76.8)	9610	16800 (76.0)	12900	27200 (75.0)	20900	36500 (70.1)	29200	19700 (74.7)	15700
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	70	2750 (83.0)	2040	5190 (70.5)	4150	9610 (59.4)	8160	14100 (52.1)	12400	24500 (40.1)	22500	41600 (33.3)	39500	27500 (35.0)	26000

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, Tables 18, 19, 20, 21, 22, 23; EPI 03 Carryover Effect Analysis Version 1, Table 5

*240 min for ARS-1 1 IN, twice Single dose first only

2.7.2.2.3.1.5.2 探索的 PK 解析

ベースライン補正解析

全ての重要な 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。

2.7.2.2.3.1.5.3 PK の要約

PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

1 回投与

C_{max}：C_{max} の平均値は、アドレナリン 0.5 mg IM、ARS-1 1.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の投与後に最も高かった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後が最も短かった。

AUC_{last}：総曝露量は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後で最も大きく、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 投与後及び ARS-1 1.0 mg IN 投与後の順であった。

pAUC：pAUC は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後が最も高かった。最初の 30 分間の pAUC の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間で同程度であった。

2 回投与

C_{max}：C_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg の 2 回 IN 投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg IM の 2 回投与後であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、ARS-1 1.0 mg の 2 回 IN 投与後が最も短かった。

AUC_{last}：総曝露量は、アドレナリン 0.3 mg IM の 2 回投与後に最も大きくなり、次いで ARS-1 1.0 mg の 2 回 IN 投与後であった。

pAUC：pAUC の平均値は、最初の 15 分間はアドレナリン 0.3 mg IM の 2 回投与後の方が高く、それ以降は ARS-1 1.0 mg の 2 回 IN 投与後の方が高くなった。

2.7.2.2.3.1.6 PD の結果

すでに説明した通り（2.7.2.1.8 項）、初回投与のデータのみを対象とするように EPI 03 のデータを再解析した。無作為化の順序に従い、42 例には最初に ARS-1 1.0 mg を単回投与し、28 例には他の経鼻投与前に ARS-1 1.0 mg を 2 回 IN 投与したため、「初回投与のみ」の投与後の PK 及び PD の有効な再解析に十分な数の被験者が確保された。

2.7.2.2.3.1.6.1 PD パラメータ

SBP、DBP、及び PR に対する PD パラメータ（E_{max} 及び t_{Emax}）を、表 2.7.2-108、表 2.7.2-109 及び表 2.7.2-110（ARS-1 1.0 mg 初回投与のみ）に示す。

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）

Treatment	N	t_{Emax} (minutes) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN - first dose only	42	21.0 (0.00 - 90.0)	15.9 (45.2)
Adrenaline 0.3 mg IM	68	31.5 (0.00 – 121)	11.1 (66.3)
Adrenaline 0.5 mg IM	69	31.0 (0.00 – 129)	13.1 (78.2)
ARS-1 1.0 mg twice -- first dose only	28	21.0 (1.00 – 120)	24.7 (55.9)
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	70	21.5 (1.00 – 120)	13.4 (71.1)

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, Tables 59, 60, 61, EPI 03 PD Carryover Analysis 21MAY 2021 CORRECTED, Tables 5, 27

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）

Dosing/ Washout	N	t_{Emax} (minutes) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN - first dose only	42	8.90 (0.00 – 128)	10.6 (74.4)
ARS-1 1.0 mg twice -- first dose only	28	13.0 (0.00 – 126)	14.8 (76.6)

Source: EPI 03 PD Carryover Analysis 21MAY 2021 CORRECTED, Tables 12, 36

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）

Treatment	N	t_{Emax} (minutes) median (min-max)	E_{max} (bpm) mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN - first dose only	42	15.0 (2.00 – 120)	15.5 (53.4)
Adrenaline 0.3 mg IM	68	30.0 (2.00 – 120)	12.8 (59.5)
Adrenaline 0.5 mg IM	69	45.0 (2.00 – 120)	15.1 (60.5)
ARS-1 1.0 mg twice -- first dose only	28	30.0 (6.00 – 120)	21.2 (34.2)
Adrenaline 0.3 mg IM Twice	68	45.0 (2.00 – 120)	17.0 (45.2)

Source: EPI 03 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Report, In-Text Tables 64, 65, 66, EPI 03 PD Carryover Analysis 21MAY 2021 CORRECTED, Table 19, 45

2.7.2.2.3.1.6.2 PD の要約

SBP

【PD パラメータ（ARS-1 初回投与時のみ）】

1 回投与

SBP の E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後に最も短くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

2 回投与

SBP の E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の 2 回投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN の 2 回投与後に最も短くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg 2 回であった。

DBP

【PD パラメータ（ARS-1 初回投与時のみ）】

元の解析では DBP に対する PD パラメータを算出しなかったため、比較対照データはない。

PR

【PD パラメータ（ARS-1 初回投与時のみ）】

1 回投与

PR の E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.5 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後に最も短くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.5 mg IM の順であった。

2 回投与

PR の E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の 2 回投与後に最も高くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN の 2 回投与後に最も短くなり、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回であった。

2.7.2.2.3.1.7　薬理に関する全般的結論

ARS-1 1.0 mg IN 投与後の C_{max} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与とアドレナリン 0.5 mg IM 投与の値の間にあった。ARS-1 1.0 mg IN 投与後の t_{max} の中央値は、IM 投与よりも早かった。pAUC は、30 分までは ARS-1 1.0 mg IN 投与とアドレナリン 0.3 mg IM 投与で同程度であった。AUC_{last} は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方がアドレナリン 0.5 mg IM 投与後よりも低かったが、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度であった。ARS-1 1.0 mg IN 投与を 2 回実施したところ、C_{max} の平均値はアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与よりも高くなった。pAUC は、早い時点ではアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後より ARS-1 1.0 mg IN 2 回投与後の方が低かったが、20 分後には逆転した。AUC_{last} は、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後よりも ARS-1 1.0 mg IN 2 回投与後の方が低かった。

ARS-1 1.0 mg IN 投与により SBP 及び PR の E_{max} の上昇が最も大きくなった。

2.7.2.2.3.2　EPI 07 試験：健康被験者に ARS-1 鼻腔内投与又はエピペン投与後のアドレナリンの PK を検討する無作為化、5 期、5 投与、クロスオーバー試験

2.7.2.2.3.2.1　試験計画

EPI 07 試験の主要目的は、1）健康被験者を対象に絶食下で ARS-1 又はエピペン（アドレナリン 0.3 mg IM オートインジェクター）を用いて投与（1 回及び 2 回投与）したときのアドレナリ

ンのバイオアベイラビリティを比較すること、2）ABPM を用いて測定した血圧及び PR に対する PD を比較することであった。

副次目的は、1）ARS-1 1.0 mg を左右の鼻孔に各 1 回投与したときと左鼻孔に 2 回投与したときのバイオアベイラビリティを比較すること、2）健康被験者での ARS-1 1.0 mg IN 投与及びエピペン IM 投与の安全性及び忍容性を評価すること、3）投与法間の t_{max} 値の分布を評価することであった。

追加の探索的目的は、1）FDA の要請に基づき特定の PK 及び PD パラメータの平均値及び中央値を示すこと、2）血漿中アドレナリン濃度が 50 pg/mL、100 pg/mL、及び 200 pg/mL に達した被験者の割合を示すこと、3）総アドレナリン濃度とベースライン補正血漿中アドレナリン濃度の PK パラメータを比較することであった。

本試験は、第 I 相、無作為化、5 期、5 投与、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検無作為化投与期から構成された。ARS-1 1.0 mg IN の単回投与及び反復投与のバイオアベイラビリティを、エピペン（アドレナリンオートインジェクター）0.3 mg IM の単回及び反復投与と比較した。

各被験者に以下の薬剤を投与した。治験薬の投与順序は無作為割付により決定した。

- ARS-1 1.0 mg を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg を左右の鼻孔に 10 分間隔で各 1 回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg を左の鼻孔に 10 分間隔で 2 回 IN 投与
- エピペン（0.3 mg）を左大腿前外側に単回 IM 投与
- エピペン（0.3 mg）を左右の大腿前外側に 10 分間隔で各 1 回 IM 投与

スクリーニング期：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。起立性低血圧の検査はスクリーニング時及びベースライン時に実施した。被験者に 5 分間以上仰臥位をとらせた後に測定を行った。その後、被験者を立位とし、3 分以内に再測定を行った。結果を eCRF に記録した。

非盲検投与期：36 例の適格な被験者に上記 5 投与法の治験薬を投与した。治験薬の投与順序は無作為割付により決定した。本試験は複数のグループで実施することを許可した。

2.7.2.2.3.2.2 PK の測定及び解析

2.7.2.2.3.2.2.1 PK の測定

各投与期間の投与前 10 及び 5 分、並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360 及び 480 分に血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（1 回に 4 mL）を採取した。

実際の採血時間は、1）投与後 2～20 分の検体については±1 分、2）30～90 分の検体については±2 分、3）120～480 分の検体については±5 分の許容範囲を設定した。PK 解析には実際の検体採取時刻を使用した。

10 分間隔で 2 回目投与を行う反復投与時の PK 評価用検体の採取時点は治験薬の初回投与からの時間に基づき設定した。

アドレナリンについて以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}t}$：定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}2\ min}$、$AUC_{0\text{-}4\ min}$、$AUC_{0\text{-}6\ min}$、$AUC_{0\text{-}8\ min}$、$AUC_{0\text{-}10\ min}$、$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$、$AUC_{0\text{-}15\ min}$、$AUC_{0\text{-}20\ min}$、$AUC_{0\text{-}30\ min}$、$AUC_{0\text{-}45\ min}$：治験薬投与後 45 分までの pAUC
- $AUC_{0\text{-}60\ min}$：最初の 60 分間の AUC
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

2.7.2.2.3.2.2.2　PK の解析

主要な PK 解析は、ベースライン補正を行っていないアドレナリン血漿中濃度を用いて実施した。投与前濃度（0 分）は、投与前 10 分と 5 分の平均値とした。これらの予定した濃度のうち 1 つしか得られなかった場合は、報告された 1 回の投与前濃度を 0 分値として使用した。投与前濃度の算出において、投与前 10 分と 5 分の濃度が定量限界未満であった場合は定量下限値の 1/2（10.0 pg/mL）に設定した。PK 解析は投与時点に対する実際の検体採取時点に基づいて行った。

濃度－時間データは、時点及び投与法別に要約統計量（平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、幾何平均）を用いて要約した。濃度は有効数字 3 桁まで報告した。ただし、解析データセットの精度に応じて、濃度の報告精度を変更することとした。

2.7.2.2.3.2.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.3.2.3.1　PD の測定

PD の評価項目として Day 0 から Day 4 までの血圧（SBP 及び DBP）及び PR を測定した。

ABPM を用いて測定した血圧及び PR を、ベースライン時、投与前（5 分間以上の仰臥位又は半仰臥位の後、5 分以上の間隔をあけて 2 回測定）、投与後 5（±2）、10（±2）、15（±2）、20（±2）、25（±2）、30（±2）、45（±5）、60（±5）、90（±5）、120（±5）分に測定した。実際の測定時刻を記録した。投与前及び投与後 15 分（±5 分）、30 分（±5 分）、1 時間（±10 分）、2 時間（±15 分）、4 時間（±30 分）、6 時間（±30 分）の時点で、PR、呼吸数、体温を評価した。標準的なバイタルサイン（血圧、PR、呼吸数、体温）は 4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）の時点で評価した。バイタルサインは退院時にも測定した。

- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分後までの効果－時間曲線下面積を、線形台形法を用いて算出した。x は PK 解析における投与 60 分後までの各時点（2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60 分後）とした。必要に応じて外挿／内挿を許容した。
- $AUEC_{0\text{-}360\ min}$（$AUEC_{0\text{-}6\ h}$）：投与後ゼロ時間から 360 分（6 時間）までの効果－時間曲線下面積を、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。
- $AUEC_{60\text{-}360\ min}$（$AUEC_{1\text{-}6\ h}$）：投与後 60 分（1 時間）から 360 分（6 時間）までの効果－時間曲線下面積を、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。
- $AUEC_{last}$（$AUEC_{0\text{-}t}$）：投与後ゼロ時間から最終 PD 測定時点までの効果－時間曲線下面積を、線形台形法を用いて算出した。

2.7.2.2.3.2.3.2　PD の解析

PD パラメータは、要約統計量（n、算術平均、中央値、SD、最小値、最大値、CV%）を用いて投与法別に要約した。

2.7.2.2.3.2.4　安全性の評価

ARS-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を収集し検討した。完全な身体的検査をスクリーニング時点で実施し、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。

2.7.2.2.3.2.5　PK の結果

持ち越し効果に関して EPI 03 試験と同じ理由（2.7.2.2.3.1.5 項）により、初回投与のみのデータを対象として EPI 07 試験のデータを再解析した。無作為化の順序によって、先に ARS-1 1.0 mg を単回投与した被験者は 22 例、他の経鼻投与前に ARS-1 1.0 mg を 2 回投与した被験者は各 7 例であった。先に単回投与を行った被験者については「初回投与のみ」の PK 及び PD の有効な再解析に比較的十分な被験者数が確保されたが、先に 2 回投与を行った被験者については十分な被験者数が確保できなかった。したがって、ARS-1 1.0 mg 2 回投与時のデータは、参考データとして示した。

2.7.2.2.3.2.5.1　PK パラメータ

投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-111 及び表 2.7.2-112 に示す。

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) Mean (%CV)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) Mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg Single dose first only	22	25.0 (4.00 – 60.0)	247 (61.9)	22700 (40.4)
EpiPen 0.3 mg	35	24.0 (4.02 – 45.0)	375 (63.3)	30200 (48.7)
ARS-1 1.0 mg, twice (L/R) Single dose first only	7	20.0 (15.0 – 45.0)	357 (38.1)	34600 (51.3)
ARS-1 1.0 mg, twice (L/L) Single dose first only	7	21.0 (15.0 – 60.0)	544 (109)	34400 (79.2)
EpiPen 0.3 mg, twice	36	25.5 (4.02 – 60.0)	654 (68.7)	52400 (42.9)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 3; EPI 07 CSR Appendix 16.1.14 Carry Over Effect Analysis, Table 14, 17, 20

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg Single dose first only	22	45.6 (45.9)	40.9	118 (47.4)	104	217 (51.9)	186	348 (58.8)	291	532 (62.3)	441	807 (62.0)	674	1090 (59.9)	919
EpiPen 0.3 mg	35	118 (101)	77.0	370 (95.8)	242	737 (95.5)	480	1140 (91.8)	757	1590 (85.8)	1100	2140 (79.4)	1560	2610 (75.8)	1950
ARS-1 1.0 mg, twice (L/R) Single dose first only	7	49.0 (67.9)	40.9	127 (58.9)	109	225 (58.3)	190	336 (60.1)	278	494 (48.6)	439	755 (37.9)	706	1060 (35.7)	1000
ARS-1 1.0 mg, twice (L/L) Single dose first only	7	39.2 (39.6)	36.3	89.6 (41.3)	81.4	140 (44.5)	125	194 (47.8)	171	307 (58.6)	261	564 (73.9)	452	881 (73.3)	695
EpiPen 0.3 mg, twice	36	151 (168)	83.6	516 (165)	252	1030 (156)	496	1550 (147)	768	2060 (135)	1110	2780 (121)	1650	3630 (112)	2310
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}118\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 1.0 mg Single dose first only	22	1820 (57.3)	1560	3680 (55.0)	3120	6280 (56.3)	5250	8310 (56.0)	6980	13400 (52.0)	11500	20900 (41.1)	19000	12600 (42.9)	11400
EpiPen 0.3 mg	35	3700 (70.1)	2900	6350 (63.0)	5260	9580 (55.6)	8270	11700 (51.5)	10300	NA	NA	27500 (39.6)	25500	15700 (53.0)	14200
ARS-1 1.0 mg, twice (L/R) Single dose first only	7	2220 (29.0)	2140	5420 (31.7)	5180	9520 (35.2)	9000	12700 (39.4)	11900	20300 (44.5)	18600	31800 (49.6)	28600	19000 (57.3)	16600
ARS-1 1.0 mg, twice (L/L) Single dose first only	7	2090 (94.6)	1470	6150 (122)	3630	11500 (116)	6940	15100 (104)	9470	22400 (88.9)	15400	32300 (79.9)	24100	17100 (72.0)	13600
EpiPen 0.3 mg, twice	36	5780 (94.8)	4120	10400 (71.5)	8270	16500 (59.3)	13900	20900 (52.5)	18400	NA	NA	46800 (40.2)	43500	25800 (48.2)	23500

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 4; EPI 07 CSR Appendix 16.1.14 Carry Over Effect Analysis, Table 14, 17, 20

2.7.2.2.3.2.5.2 探索的 PK 解析

ベースライン補正解析

全ての重要な 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。

2.7.2.2.3.2.5.3 DDM の PK

検出可能な DDM 濃度が認められた被験者は全例ではなかった。

DDM の平均血漿中濃度の経時的推移を図 2.7.2-48 に示し、主要な PK パラメータを表 2.7.2-113 に示す。

提示したデータは初回投与を除外せず、全てのデータを含んでいる。

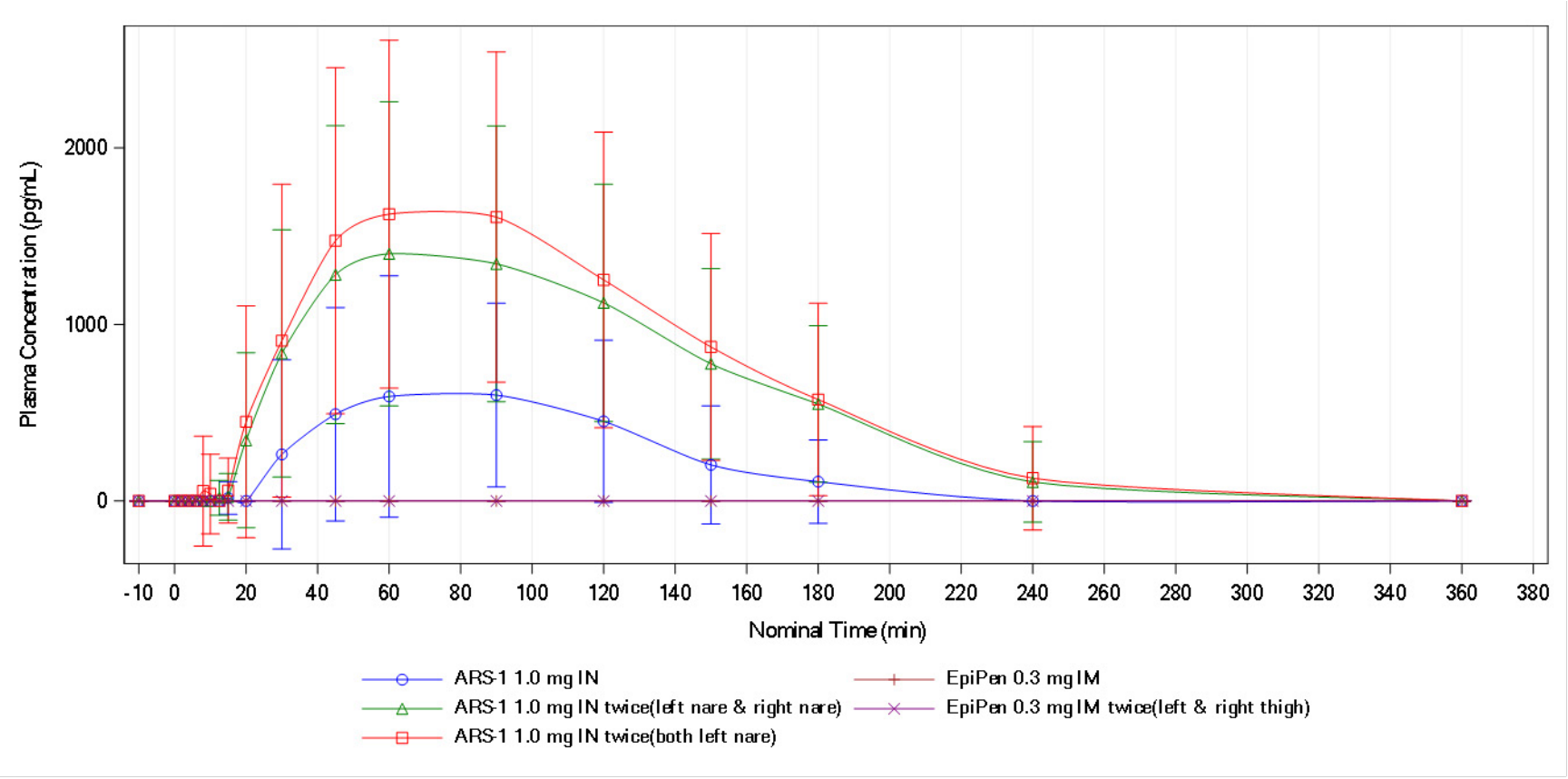


図 2.7.2-48 DDM の血漿中濃度の平均値（±SD）の推移－線形スケール

Source: EPI 07 PK report for DDM, Figure 1

表 2.7.2-113　投与法別の DDM の PK パラメータの要約統計量

Treatment	N	Median t_{max} (minutes)	C_{max} Mean (%CV)	AUC_{0-t} (min*pg/mL) Mean (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN	35	60.0	649.05 (101.53)	56439.23 (118.52)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	60.6	1459.74 (56.88)	173021.74 (70.23)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	36	60.7	1725.01 (58.02)	196941.03 (72.70)
EpiPen 0.3 mg	35	0.0	0.0	0.0
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	36	0.0	0.0	0.0

Source: EPI 07 PK report for DDM, Table 1

2.7.2.2.3.2.5.4　PK の要約

PK パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

1 回投与

C_{max}：C_{max} の平均値は、エピペン 0.3 mg 投与後で最も高くなり、次いで ARS-1 1.0 mg IN であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、エピペン 0.3 mg 投与後に最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN であった。

AUC_{last}：総曝露量は、エピペン 0.3 mg 投与後に最も大きくなり、次いで ARS-1 1.0 mg IN であった。

pAUC：pAUC の平均値は、エピペン 0.3 mg 投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN であった。

2 回投与

C_{max}：C_{max} の平均値は、エピペン 0.3 mg の 2 回投与後が最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/L）及び ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/L）及びエピペン 0.3 mg 2 回であった。

AUC_{last}：総曝露量は、エピペン 0.3 mg の 2 回投与後が最も大きく、次いで ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）及び ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/L）であった。

pAUC：pAUC の平均値は、エピペン 0.3 mg 2 回投与後が最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN（L/L）及び ARS-1 1.0 mg IN（L/R）であった。

PK パラメータ（DDM）

ARS-1 投与後、DDM 濃度は投与 60 分後（t_{max} 中央値）に最高値（C_{max}）に達した。用量で調整した AUC_{0-t} に関する総曝露量は、ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/R）と ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/L）間で同程度であったが、ARS-1 1.0 mg 1 回投与の方がわずかに低かった。DDM の吸収率（用量調整した C_{max}）は、ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/R）及び ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/L）と比較して ARS-1 1.0 mg 1 回投与でわずかに低く、その差はそれぞれ約 11%及び 24%であった。

DDM はエピペンには含まれていないため、エピペンを投与した被験者では検出可能な濃度は認められなかった。AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} は、いずれも 0 として報告した。

2.7.2.2.3.2.6　PD の結果

持ち越し効果に関して EPI 03 試験と同じ理由（2.7.2.2.3.1.5 項）により、初回投与のみのデータを対象として EPI 07 試験のデータを再解析した。無作為化の順序によって、先に ARS-1 1.0 mg を単回投与した被験者は 22 例、他の経鼻投与前に ARS-1 1.0 mg を 2 回投与した被験者は各 7 例であった。先に単回投与を行った被験者については「初回投与のみ」の PK 及び PD の有効な再解析に比較的十分な被験者数が確保されたが、先に 2 回投与を行った被験者については十分な被験者数が確保できなかった。したがって、ARS-1 1.0 mg 2 回投与時のデータは、参考データとして示した。

2.7.2.2.3.2.6.1　PD パラメータ

投与法別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-114、表 2.7.2-115 及び表 2.7.2-116 に示す。

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）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (mmHg) (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN - first dose only	22	21.0 (5.00 – 119)	22.3 (48.0)
EpiPen 0.3 mg	35	25.0 (4.98 – 235)	18.7 (46.9)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) - first dose only	7	21.0 (0.00 – 45.0)	19.4 (69.1)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) - first dose only	7	25.0 (16.0 – 119)	38.0 (63.7)
EpiPen 0.3 mg Twice	36	21.0 (4.98 – 375)	27.0 (47.7)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 12; EPI 07 CSR Appendix 16.1.15 PD Carry Over Effect Analysis, Table 4, 25, 46

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）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (mmHg) (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN - first dose only	22	25.0 (0.00 – 119)	12.7 (54.6)
EpiPen 0.3 mg	35	58.0 (0.00 – 235)	9.09 (68.3)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) - first dose only	7	11.0 (5.00 – 119)	14.0 (25.1)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) - first dose only	7	16.0 (5.00 - 88.0)	16.1 (59.9)
EpiPen 0.3 mg Twice	36	25.0 (0.00 – 376)	10.3 (82.7)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 10; EPI 07 CSR Appendix 16.1.15 PD Carry Over Effect Analysis, Table 11, 32, 53

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）

Treatment	N	Median t_{Emax} (minutes) (min-max)	Mean E_{max} (bpm) (%CV)
ARS-1 1.0 mg IN - first dose only	22	25.0 (5.00 – 119)	19.3 (42.4)
EpiPen 0.3 mg	35	45.0 (4.98 – 375)	18.9 (49.3)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) - first dose only	7	45.0 (16.0 - 88.0)	25.9 (50.1)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) - first dose only	7	31.0 (11.0 – 119)	25.3 (54.5)
EpiPen 0.3 mg Twice	36	38.0 (4.98 – 375)	23.6 (41.9)

Source: EPI 07 CSR Appendix 16.1.13, First Amendment to the PK PD report, Table 14; EPI 07 CSR Appendix 16.1.15 PD Carry Over Effect Analysis, Table 18, 39, 60

2.7.2.2.3.2.6.2 PD の要約

SBP

【PD パラメータ（ARS-1 初回投与時のみ）】

1 回投与

E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後が最も短く、次いでエピペン 0.3 mg であった。

2 回投与

E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の 2 回（L/L）投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 2 回、ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）の順であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回の投与後が最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/L）であった。

DBP

【PD パラメータ（ARS-1 初回投与時のみ）】

1 回投与

E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg の投与後が最も短く、次いでエピペン 0.3 mg であった。

2 回投与

E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の 2 回（L/L）投与後が最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）、エピペン 0.3 mg 2 回の順であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg 2 回（L/R）の投与後が最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg 2 回（L/L）、エピペン 0.3 mg 2 回の順であった。

PR

【PD パラメータ（ARS-1 初回投与時のみ）】

1 回投与

E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg であった。
t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後が最も短く、次いでエピペン 0.3 mg であった。

2 回投与
E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/L）及びエピペン 0.3 mg 2 回であった。
t_{Emax} の中央値は、ARS-1 1.0 mg 2 回（L/L）の投与後が最も短く、次いでエピペン 0.3 mg 2 回及び ARS-1 1.0 mg 2 回（L/R）であった。

2.7.2.2.3.2.7　薬理に関する全般的結論

ARS-1 1.0 mg の 2 回投与については解析対象例数が不十分であったため、そのデータは情報提供のみを目的に提示する。

ARS-1 1.0 mg IN を 1 回及び 2 回投与したときの C_{max}、pAUC、AUC_{last} の平均値は、エピペン 0.3 mg の投与時より低かった。t_{max} の中央値は両投与法間で同程度であった。

ARS-1 1.0 mg IN の 1 回及び 2 回投与により、注射剤と比較して SBP、DBP、PR の E_{max} 値に最大の上昇又は同程度の上昇が認められた。

ARS-1 投与後、DDM 濃度は投与 60 分後（t_{max} 中央値）に最高値（C_{max}）に達した。用量で調整した AUC_{0-t} に関する総曝露量は、ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/R）と ARS-1 1.0 mg 2 回投与（L/L）間で同程度であったが、ARS-1 1.0 mg 1 回投与の方がわずかに低かった。

2.7.2.2.3.3　EPI 15 試験：健康被験者を対象に ARS-1 又はアドレナリン注射剤の単回及び反復投与後のアドレナリンの PK を検討する 2 パート、6 期、6 投与、クロスオーバー試験

2.7.2.2.3.3.1　試験計画

EPI 15 試験の主要目的は、1）絶食下の健康被験者に ARS-1（2.0 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（0.3 mg）及びアドレナリン IM 投与（0.3 mg）と比較すること、2）ABPM を用いて測定した SBP、DBP 及び PR を指標として製剤及び用量間の PD を比較することであった。

本試験の副次目的は、1）ARS-1（2.0 mg）を左右の鼻孔に 1 回ずつ投与した場合と右鼻孔に 2 回投与したときのバイオアベイラビリティを比較すること、2）健康被験者での ARS-1 及びエピペンの安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験は、第 I 相、2 パート、6 期、6 投与、単回及び反復投与、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検無作為化投与期から構成した。本試験は 2 つのパートに分けて実施した。

PK 及び PD データの要約及びグラフ化、並びに統計解析については、以下の集団を規定した。

- 主要解析対象集団：計画した投与のうち少なくとも 1 つを完了した被験者。ただし、エピペン又はアドレナリン IM 投与が血管内に投与された可能性がある被験者及び統計学的に血中濃度が外れ値と特定された被験者を除く。

- 副次解析対象集団：計画した投与のうち少なくとも 1 つを完了した被験者（除外規定なし）。

パート 1：ARS-1（2.0 mg）IN 単回投与のバイオアベイラビリティを、エピペン（0.3 mg）単回投与及び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 の IM 投与と比較した。パート 1 では各投与期の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。パート 1 の投与法は以下のとおりであり、治験薬の投与順序は無作為割付により決定した。

- ARS-1 2.0 mg を左鼻孔に単回 IN 投与
- エピペン（オートインジェクター）0.3 mg を左大腿前外側に単回 IM 投与
- アドレナリン（標準的な針及びシリンジ）0.3 mg を右大腿前外側に単回 IM 投与

パート 2：パート 1 とパート 2 の間には 12 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。パート 2 で再来院した被験者は、初回投与の前夜の検査後に治験責任医師が必要と判断した場合を除き、ECG、起立性低血圧、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査以外のベースライン評価を再実施した。ARS-1（2.0 mg）IN 反復投与時のバイオアベイラビリティをエピペン（0.3 mg）2 回投与時と比較した。

パート 2 の投与法は以下のとおりであった。

- ARS-1 2.0 mg/100 μL を右鼻孔に 10 分間隔で 2 回 IN 投与
- ARS-1 2.0 mg/100 μL を左右の鼻孔に 10 分間隔で各 1 回 IN 投与
- エピペン（0.3 mg）を左右の大腿前外側に 10 分間隔で各 1 回 IM 投与

持ち越し効果の影響を避けるため部分的無作為化スケジュールを採用し、各投与間に 6 日間以上（鼻腔内投与の間は 12 日間以上）の十分なウォッシュアウト期間を確保した。各鼻孔あたりのウォッシュアウトを最大化するため、以下の 2 種類の投与順に無作為化した。

- ARS-1（L/R） → エピペン（L/R） → ARS-1（R/R）
- ARS-1（R/R） → エピペン（L/R） → ARS-1（L/R）

スクリーニング期間：Day 0 の 28 日前までにスクリーニング検査を行った。起立性低血圧の検査はスクリーニング時及びベースライン時に実施し、5 分間以上仰臥位の後に測定した。その後、立位で 3 分以内に再測定を行った。結果を eCRF に記録した。

非盲検投与期間：適格な被験者 42 例を登録し、パート 1 では 3 投与法の投与を行った。12 日間以上のウォッシュアウト期間後、パート 2 の 3 投与法の投与を行った。

2.7.2.2.3.3.2　PK の測定及び解析

2.7.2.2.3.3.2.1　PK の測定

血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（各 4 mL）は、各投与期において被験者を背もたれのある椅子に、足を組まず、上腕を露出して 20 分以上座らせた後（快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）、投与前 10 及び 5 分、並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、360 分に採取した。実際の採血時刻を記録した。

アドレナリンの以下の 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
- $AUC_{0\text{-}xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分（ただし、x = 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、及び 60 分）までの AUC。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。
- $AUC_{0\text{-}120\ min}$：投与後ゼロ時間から 120 分までの AUC。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。
- AUC_{last}：投与後ゼロ時間から最終定量可能時間までの AUC。線形台形法を用いて算出した。

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

2.7.2.2.3.3.2.2　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、投与法を固定効果とし、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 C_{max}、pAUC（投与後 2～360 分まで）、AUC_{last} を投与法間で解析した。以下の被験物質と対照物質の比較において線形混合効果モデル（SAS PROC MIXED）を用いて統計解析を実施した。

パート 1：

- ARS-1 2.0 mg IN（左鼻孔）とエピペン 0.3 mg（左大腿）との比較
- ARS-1 2.0 mg IN（左鼻孔）とアドレナリン 0.3 mg IM 投与（右大腿）との比較

パート 2：

- ARS-1 2.0 mg IN の 2 回投与（右/右鼻孔）とエピペン 0.3 mg の 2 回投与（左/右大腿）の比較
- ARS-1 2.0 mg IN の 2 回投与（右/左鼻孔）とエピペン 0.3 mg の 2 回投与（左/右大腿）の比較
- ARS-1 2.0 mg IN の 2 回投与（右/右鼻孔）と ARS-1 2.0 mg IN の 2 回投与（右/左鼻孔）の比較

幾何平均の被験物質／対照物質の比を 90% CI とともに示した。

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。

2.7.2.2.3.3.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.3.3.3.1　PD の測定

PD 評価項目は、ABPM を用いて測定した SBP、DBP、PR とした。血圧及び PR の測定は、ベースライン時、各投与期において被験者を背もたれのある椅子に、足を組まず、上腕を露出して 20 分以上座らせた後（快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）の投与前 10 及び 5 分、並びに投与 1 分後（+2 分）、5 分後（±2 分）、10 分後（±2 分）、15 分後（±2 分）、20 分後（±2 分）、25 分後（±2 分）、30 分後（±2 分）、45 分後（±5 分）、60 分後（±5 分）、90 分後（±5 分）、120 分後（±5 分）に実施した。

SBP、DBP、PR のベースラインからの変化量について、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
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分後までの効果時間曲線下面積。ただし、x は PK 解析における投与 60 分後までの各時点（5、10、15、20、25、30、45、60 分後）。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。
- $AUEC_{0\text{-}120\ min}$：投与後ゼロ時間から 120 分後（最終 PD 測定時点）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。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。

2.7.2.2.3.3.3.2　PD の解析

PD の結果を投与間で比較した。比較項目は 1）ノンコンパートメント解析で算出した PD パラメータ、2）各時点での血圧及び PR の測定値とした。

PD パラメータ：未変換の PD パラメータである E_{max}、pAUEC（投与後 2～90 分）、$AUEC_{0\text{-}120}$（該当する場合は $AUEC_{last}$）について、データ変換を行わないことを除き PK 解析と同様の方法で線形混合効果モデルを用いて投与法間の解析を実施した。LS 平均値、LS 平均値の差（被験－対照）、90% CI、並びに p 値を算出した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団について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。

時点別の PD：各時点における血圧及び PR の測定値（Δ ベースライン、未変換）を投与間で比較した。比較の各投与について、LS 平均値、95% CI、SE を算出した。投与間の比較では、LS 平均値の差（被験－対照）、95% CI、SE、p 値を算出した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団の両方について、時点別の PD 解析を実施した。

2.7.2.2.3.3.4　安全性の評価

ARS-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を収集し検討した。完全な身体的検査をスクリーニング時点で実施し、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。

2.7.2.2.3.3.5　PK の結果

2.7.2.2.3.3.5.1　血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

パート 1 での投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.7.2-49（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-50（副次解析対象集団）に、パート 2 での投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.7.2-51（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-52（副次解析対象集団）に示す。

パート 1 での投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-117（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-118（副次解析対象集団）に、パート 2 での投与法別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-119（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-120（副次解析対象集団）に示す。

パート 1 での投与法別のアドレナリンの pAUC を表 2.7.2-121（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-122（副次解析対象集団）に、パート 2 での投与法別のアドレナリンの pAUC を表 2.7.2-123（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-124（副次解析対象集団）に示す。

なお、パート 2（主要解析対象集団）の投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移、アドレナリンの PK パラメータ及び pAUC については、Possible IV Injection Subject として除外していた Subject[redacted] を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

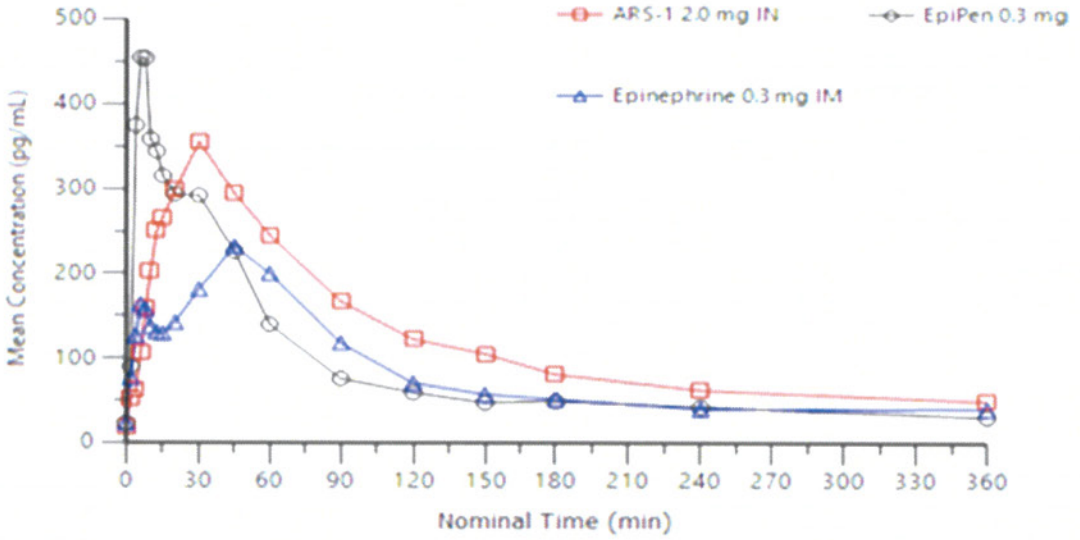


図 2.7.2-49　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 1（主要解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 10

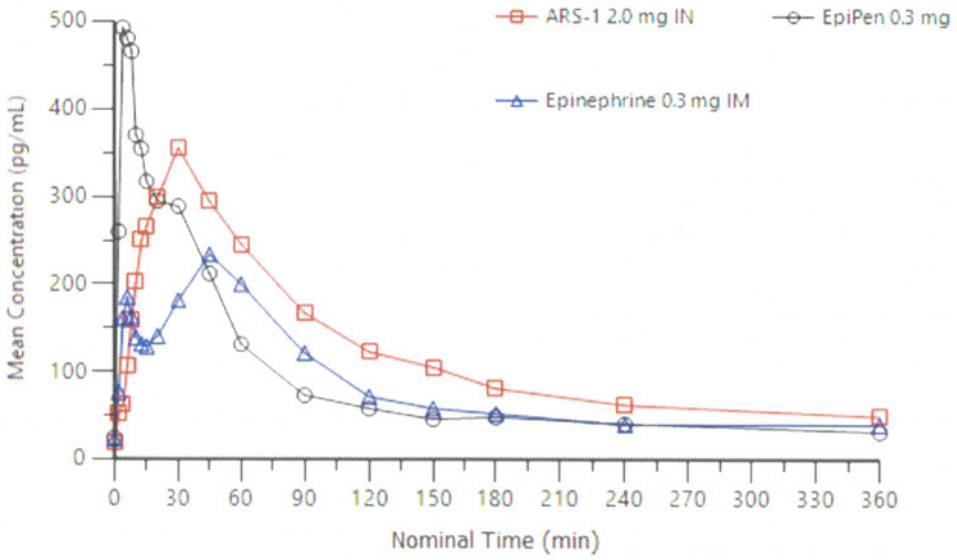


図 2.7.2-50　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 11

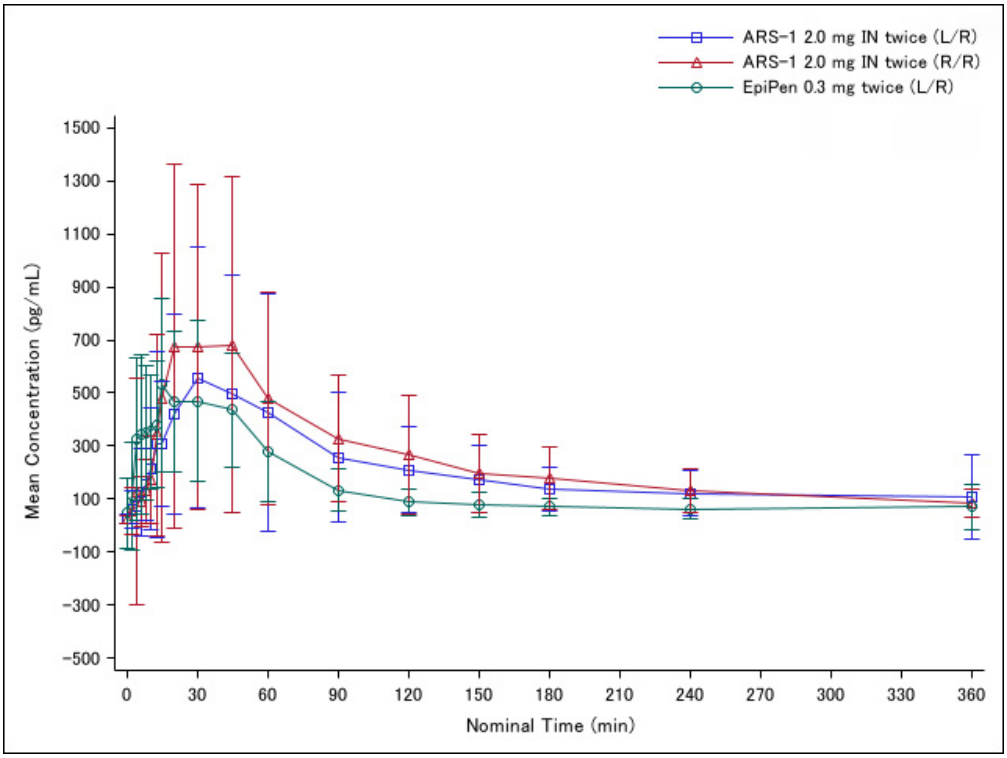


図 2.7.2-51　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析）

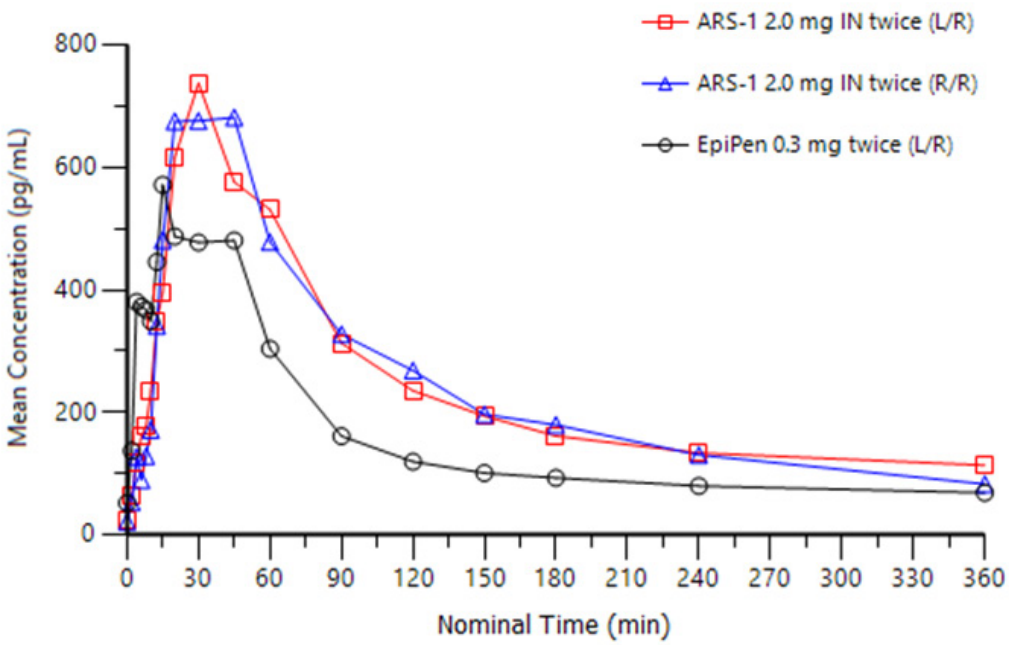


図 2.7.2-52　投与法別の平均アドレナリン濃度の経時的推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 13

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	42	30.0 (6.00 – 150)	481 (76.0)	340	43500 (69.4)	34400
EpiPen 0.3 mg	35	8.00 (2.00 – 45.0)	612 (58.4)	511	30900 (37.1)	28500
Adrenaline 0.3 mg IM	41	45.0 (4.00 – 90.0)	309 (53.2)	272	29000 (42.1)	26700

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 3a

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN	42	30.0 (6.00 – 150)	481 (76.0)	340	43500 (69.4)	34400
EpiPen 0.3 mg	42	7.50 (2.00 – 45.0)	753 (65.6)	604	31300 (35.0)	29100
Adrenaline 0.3 mg IM	42	45.0 (4.00 – 90.0)	339 (74.1)	283	29300 (41.7)	26900

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 3c

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	36	30.0 (6.00 - 150)	805 (69.2)	623	72500 (61.4)	60000
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	30.0 (4.00 - 150)	992 (75.3)	729	86000 (60.5)	69400
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	15.0 (0.00 - 360)	719 (43.3)	648	49900 (38.7)	46300

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）

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	39	30.0 (6.00 – 150)	1000 (93.1)	706	86000 (77.0)	66700
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	30.0 (4.00 – 150)	992 (75.3)	729	86000 (60.5)	69400
EpiPen 0.3 mg	42	15.0	840	721	56900	50800

(L/R)		(0.00 –360)	(60.6)		(52.1)	

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 3d

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	71.9 (98.5)	56.4	186 (116)	139	351 (113)	262	615 (110)	448	976 (106)	704	1550 (95.4)	1110	2200 (91.9)	1570
EpiPen 0.3 mg	35	118 (109)	81.3	563 (79.2)	398	1360 (73.9)	963	2250 (70.5)	1630	3040 (68.1)	2260	3890 (64.7)	3000	4690 (62.2)	3720
Adrenaline 0.3 mg IM	41	94.9 (95.6)	69.4	294 (105)	196	587 (100)	389	909 (95.6)	613	1210 (91.5)	837	1550 (86.8)	1120	1870 (83.6)	1390
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	3600 (89.3)	2590	6840 (84.5)	4880	11700 (83.2)	8160	15700 (82.7)	10900	26300 (80.3)	18900	43700 (68.9)	34700	27900 (69.7)	22400
EpiPen 0.3 mg	35	6190 (59.9)	5030	9040 (55.4)	7620	13000 (48.0)	11300	15800 (45.2)	13900	21200 (42.6)	19100	31400 (36.4)	29200	15600 (37.9)	14400
Adrenaline 0.3 mg IM	41	2550 (78.3)	1970	4140 (69.6)	3340	7210 (61.4)	6070	10500 (56.1)	9090	18200 (46.7)	16500	29400 (41.0)	27200	18900 (44.3)	17100

Source: EPI 15 PK Report, Table 4a

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	71.9 (98.5)	56.4	186 (116)	139	351 (113)	262	615 (110)	448	976 (106)	704	1550 (95.4)	1110	2200 (91.9)	1570
EpiPen 0.3 mg	42	280 (184)	116	1010 (128)	550	1990 (94.0)	1260	2990 (81.1)	2040	3870 (75.4)	2770	4830 (70.8)	3600	5700 (66.9)	4400
Adrenaline 0.3 mg IM	42	95.0 (94.3)	70.0	328 (115)	207	677 (121)	412	1030 (111)	646	1330 (101)	879	1670 (92.9)	1170	2000 (87.3)	1450
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg	42	3600 (89.3)	2590	6840 (84.5)	4880	11700 (83.2)	8160	15700 (82.7)	10900	26300 (80.3)	18900	43700 (68.9)	34700	27900 (69.7)	22400
EpiPen 0.3 mg	42	7260 (61.9)	5820	10100 (54.7)	8530	13900 (46.3)	12200	16600 (42.9)	14800	21700 (39.8)	19800	31800 (34.2)	29800	15200 (37.1)	14100
Adrenaline 0.3 mg IM	42	2670 (79.4)	2030	4260 (69.2)	3420	7340 (60.6)	6170	10600 (55.3)	9220	18400 (46.3)	16700	29700 (40.6)	27500	19000 (43.7)	17200

Source: EPI 15 PK Report, Table 4c

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg (L/R)	36	83.8 (88.8)	64.5	213 (91.1)	160	403 (92.0)	298	674 (92.2)	487	1030 (86.4)	746	1700 (89.3)	1200	2460 (83.4)	1750
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	78.0 (118)	58.2	261 (230)	148	476 (231)	258	690 (179)	413	988 (142)	625	1680 (106)	1110	2730 (95.5)	1800
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	156 (179)	85.3	596 (106)	381	1290 (84.4)	849	2010 (77.5)	1380	2710 (72.3)	1990	3650 (67.3)	2810	4830 (62.4)	3850
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg (L/R)	36	4260 (71.6)	3170	9110 (70.7)	6920	17000 (69.5)	13100	23900 (70.2)	18300	41300 (72.6)	31900	72900 (61.1)	60400	48900 (66.7)	40100
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	5610 (93.7)	3650	12300 (88.2)	8310	22500 (81.7)	15700	31200 (79.4)	22100	52700 (71.0)	39800	86800 (60.7)	70100	55700 (63.1)	44700
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	7350 (56.7)	6090	12000 (52.7)	10300	18800 (47.0)	16600	24200 (42.9)	21800	33600 (41.7)	30700	50000 (38.5)	46400	25900 (50.8)	22800

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg (L/R)	39	90.4 (97.5)	66.2	274 (164)	168	548 (186)	318	882 (165)	529	1290 (140)	816	2050 (120)	1320	2970 (106)	1950
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	78.0 (118)	58.2	261 (230)	148	476 (231)	258	690 (179)	413	988 (142)	625	1680 (106)	1110	2730 (95.5)	1800
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	188 (168)	95.9	707 (108)	431	1480 (89.4)	944	2230 (80.7)	1510	2940 (74.1)	2130	3980 (71.4)	2990	5300 (70.5)	4060
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}360\ min}$		$AUC_{60\text{-}360\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
ARS-1 2.0 mg (L/R)	39	5430 (98.7)	3630	12100 (105)	8020	22000 (97.3)	15000	30300 (91.7)	21000	51300 (90.0)	36200	86300 (76.6)	67100	56000 (80.0)	43600
ARS-1 2.0 mg (R/R)	39	5610 (93.7)	3650	12300 (88.2)	8310	22500 (81.7)	15700	31200 (79.4)	22100	52700 (71.0)	39800	86800 (60.7)	70100	55700 (63.1)	44700
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	7970 (64.3)	6400	12800 (55.9)	10800	19900 (48.5)	17400	25800 (44.0)	23100	36900 (44.0)	33300	57000 (51.8)	51000	31100 (78.6)	25400

Source: EPI 15 PK Report, Table 4d

2.7.2.2.3.3.5.2　**バイオアベイラビリティの比較**

パート 1 の投与法間の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-125（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-126（副次解析対象集団）に、パート 2 の投与法間の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-127（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-128（副次解析対象集団）に示す。

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI[c]		p-value[d]	ANOVA CV%
		Test	Ref	(Test/Ref)	Lower	Upper		
ARS-1 vs EpiPen	C_{max}	340	548	62.12	48.69	79.26	0.0017	68.98
	AUC_{0-2}	56.4	83.4	67.63	53.87	84.91	0.0055	63.59
	AUC_{0-6}	262	1020	25.71	19.39	34.09	< 0.0001	82.83
	AUC_{0-10}	704	2450	28.77	21.69	38.15	< 0.0001	82.87
	AUC_{0-30}	4880	8190	59.63	46.71	76.12	0.0007	69.18
	AUC_{0-60}	10900	14700	74.38	59.29	93.30	0.0328	63.32
	AUC_{0-120}	18900	19500	96.82	78.33	119.67	0.8001	58.52
	AUC_{last}	34400	29300	117.27	97.34	141.28	0.1586	50.57
ARS-1 vs Adrenaline 0.3 mg IM	C_{max}	340	270	126.21	100.38	158.69	0.0945	68.98
	AUC_{0-2}	56.4	68.8	81.93	66.16	101.47	0.1249	63.59
	AUC_{0-6}	262	391	66.99	51.38	87.34	0.0141	82.83
	AUC_{0-10}	704	837	84.12	64.51	109.69	0.2812	82.87
	AUC_{0-30}	4880	3310	147.62	117.34	185.71	0.0061	69.18
	AUC_{0-60}	10900	8980	121.65	98.31	150.55	0.1297	63.32
	AUC_{0-120}	18900	16300	115.93	94.99	141.48	0.2203	58.52
	AUC_{last}	34400	26400	130.42	109.47	155.38	0.0137	50.57

a) Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 17a

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI[c]		p-value[d]	ANOVA CV%
		Test	Ref	(Test/Ref)	Lower	Upper		
ARS-1 vs EpiPen	C_{max}	340	604	56.34	44.33	71.61	0.0001	73.92
	AUC_{0-2}	56.4	116	48.67	37.02	63.99	< 0.0001	87.46
	AUC_{0-6}	262	1260	20.81	15.65	27.67	< 0.0001	92.22
	AUC_{0-10}	704	2770	25.42	19.39	33.32	< 0.0001	86.27
	AUC_{0-30}	4880	8530	57.28	45.79	71.67	< 0.0001	68.06
	AUC_{0-60}	10900	14800	74.01	60.14	91.08	0.0181	62.15
	AUC_{0-120}	18900	19800	95.77	78.99	116.12	0.7100	57.02
	AUC_{last}	34400	29100	118.08	99.69	139.86	0.1063	49.27
ARS-1 vs Adrenaline 0.3 mg IM	C_{max}	340	283	120.24	94.61	152.82	0.2044	73.92
	AUC_{0-2}	56.4	70.0	80.53	61.25	105.89	0.1919	87.46
	AUC_{0-6}	262	412	63.52	47.78	84.46	0.0097	92.22
	AUC_{0-10}	704	879	80.14	61.12	105.06	0.1775	86.27
	AUC_{0-30}	4880	3420	143.01	114.30	178.92	0.0095	68.06
	AUC_{0-60}	10900	9220	118.54	96.32	145.87	0.1765	62.15
	AUC_{0-120}	18900	16700	113.11	93.29	137.15	0.2905	57.02
	AUC_{last}	34400	26900	127.66	107.78	151.21	0.0187	49.27

a) Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 17b

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI[c]		p-value[d]	ANOVA CV%
		Test	Ref	(Test/Ref)	Lower	Upper		
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	C_{max}	621	655	94.82	74.89	120.05	0.7082	65.30
	AUC_{0-2}	64.2	85.0	75.48	59.14	96.34	0.0587	67.74
	AUC_{0-6}	298	848	35.15	26.14	47.27	< 0.0001	86.79
	AUC_{0-10}	750	2020	37.11	28.21	48.81	< 0.0001	78.30
	AUC_{0-30}	6950	10500	66.33	51.02	86.24	0.0112	74.17
	AUC_{0-60}	18300	21900	83.44	65.06	107.01	0.2291	69.63
	AUC_{0-120}	31700	30800	102.77	81.58	129.48	0.8440	63.71
	AUC_{last}	59500	46700	127.42	104.31	155.64	0.0474	53.90
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	C_{max}	701	655	106.88	84.75	134.79	0.6338	65.30
	AUC_{0-2}	54.9	85.0	64.58	50.81	82.08	0.0034	67.74
	AUC_{0-6}	238	848	28.01	20.93	37.48	< 0.0001	86.79
	AUC_{0-10}	587	2020	29.03	22.17	38.01	< 0.0001	78.30
	AUC_{0-30}	8080	10500	77.14	59.60	99.84	0.0980	74.17
	AUC_{0-60}	21100	21900	96.09	75.24	122.73	0.7868	69.63
	AUC_{0-120}	38200	30800	124.02	98.82	155.65	0.1186	63.71
	AUC_{last}	67800	46700	145.29	119.35	176.88	0.0023	53.90
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	C_{max}	701	621	112.72	89.13	142.55	0.3980	65.30
	AUC_{0-2}	54.9	64.2	85.56	67.11	109.09	0.2881	67.74
	AUC_{0-6}	238	298	79.67	59.34	106.97	0.2026	86.79
	AUC_{0-10}	587	750	78.23	59.55	102.76	0.1380	78.30
	AUC_{0-30}	8080	6950	116.29	89.55	151.01	0.3388	74.17
	AUC_{0-60}	21100	18300	115.17	89.91	147.53	0.3449	69.63
	AUC_{0-120}	38200	31700	120.68	95.89	151.86	0.1772	63.71
	AUC_{last}	67800	59500	114.03	93.44	139.16	0.2754	53.90

a) Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 17c

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI[c]		p-value[d]	ANOVA CV%
		Test	Ref	(Test/Ref)	Lower	Upper		
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	C_{max}	694	721	96.25	76.27	121.48	0.7854	69.24
	AUC_{0-2}	66.1	95.9	69.00	53.48	89.04	0.0177	77.39
	AUC_{0-6}	317	944	33.61	24.50	46.10	< 0.0001	103.04
	AUC_{0-10}	812	2130	38.09	28.91	50.19	< 0.0001	85.60
	AUC_{0-30}	7870	10800	73.11	56.88	93.98	0.0412	75.95
	AUC_{0-60}	20600	23100	89.22	69.76	114.12	0.4429	74.17
	AUC_{0-120}	35700	33300	107.08	84.99	134.90	0.6236	68.66
	AUC_{last}	65500	50800	128.92	105.63	157.34	0.0370	57.66
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	C_{max}	720	721	99.90	79.16	126.08	0.9942	69.24
	AUC_{0-2}	58.0	95.9	60.51	46.90	78.08	0.0016	77.39
	AUC_{0-6}	259	944	27.48	20.03	37.69	< 0.0001	103.04
	AUC_{0-10}	628	2130	29.44	22.35	38.79	< 0.0001	85.60
	AUC_{0-30}	8320	10800	77.28	60.12	99.34	0.0916	75.95
	AUC_{0-60}	21900	23100	94.73	74.06	121.17	0.7151	74.17
	AUC_{0-120}	39400	33300	118.44	94.01	149.22	0.2262	68.66
	AUC_{last}	68600	50800	134.92	110.55	164.66	0.0145	57.66
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	C_{max}	720	694	103.79	81.79	131.70	0.7956	69.24
	AUC_{0-2}	58.0	66.1	87.69	67.55	113.83	0.4045	77.39
	AUC_{0-6}	259	317	81.75	59.19	112.92	0.3022	103.04
	AUC_{0-10}	628	812	77.30	58.29	102.50	0.1327	85.60
	AUC_{0-30}	8320	7870	105.70	81.74	136.69	0.7204	75.95
	AUC_{0-60}	21900	20600	106.17	82.54	136.56	0.6933	74.17
	AUC_{0-120}	39400	35700	110.62	87.34	140.09	0.4792	68.66
	AUC_{last}	68600	65500	104.65	85.35	128.32	0.7113	57.66

a) Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 17d

2.7.2.2.3.3.5.3 探索的 PK 解析

ベースライン補正解析

全ての重要な 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。

2.7.2.2.3.3.5.4 PK の要約

PK パラメータ：パート 1（単回投与）

C_{max}：C_{max} の平均値は、エピペン 0.3 mg の投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、エピペン 0.3 mg 投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

AUC_{last}：総曝露量は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も大きく、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

pAUC：pAUC の平均値は、初期の測定時点では ARS-1 2.0 mg IN 投与よりエピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM の方が高かったが、その後は ARS-1 2.0 mg IN の方が高くなり、15 分以降はアドレナリン 0.3 mg IM より、120 分以降はエピペン 0.3 mg より高くなった。

PK パラメータ：パート 2（2 回投与）

C_{max}：C_{max} の平均値は、主要解析対象集団では ARS-1 2.0 mg IN（R/R）の投与後が、副次解析対象集団では ARS-1 2.0 mg IN（L/R）の投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN（R/R）又は（L/R）、エピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

t_{max}：t_{max} の中央値は、エピペン 0.3 mg 投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN（L/R）の順であった。

AUC_{last}：総曝露量は、ARS-1 2.0 mg IN（R/R）の投与後が最も大きく、次いで ARS-1 2.0 mg IN（L/R）、エピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。ARS-1 は、1 回投与と 2 回投与の間で用量に比較的比例したが、エピペンは用量に比例する値を下回っていた。

pAUC：pAUC の平均値は、エピペン 0.3 mg（L/R）と比較して ARS-1 2.0 mg IN（R/R）又は ARS-1 2.0 mg IN（L/R）の投与後の方が低かった。120 分以降のアドレナリン曝露量は、ARS-1 2.0 mg IN の方がエピペン 0.3 mg（L/R）より高かった。

バイオアベイラビリティの比較：パート 1（単回投与）

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：60 分までの早期時点の C_{max} 及び pAUC は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後の方が低かった。AUC_{last} は、同程度であった。

ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：C_{max} 及び pAUC は、同程度であった。AUC_{last} は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後の方が高かった。

バイオアベイラビリティの比較：パート 2（2 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：30 分以降の C_{max} 及び pAUC は同程度であった。早期時点の pAUC はエピペン投与後の方が大きく、AUC_{last} は ARS-1 投与後の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：30 分以降の C_{max} 及び pAUC は同程度であった。早期時点の pAUC はエピペン投与後の方が大きく、AUC_{last} は ARS-1 投与後の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の比較：C_{max}、pAUC、AUC_{last} は同程度であった。

2.7.2.2.3.3.6　PD の結果

2.7.2.2.3.3.6.1　ベースラインからの変化量の経時的推移

SBP のベースラインからの平均変化量の推移を、パート 1 について図 2.7.2-53（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-54（副次解析対象集団）に、パート 2 について図 2.7.2-55（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-56（副次解析対象集団）に示す。

DBP のベースラインからの平均変化量の推移を、パート 1 について図 2.7.2-57（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-58（副次解析対象集団）に、パート 2 について図 2.7.2-59（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-60（副次解析対象集団）に示す。

PR のベースラインからの平均変化量の推移を、パート 1 について図 2.7.2-61（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-62（副次解析対象集団）に、パート 2 について図 2.7.2-63（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-64（副次解析対象集団）に示す。

なお、パート 2（主要解析対象集団）の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の推移については、Possible IV Injection Subject として除外していた Subject[redacted]を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

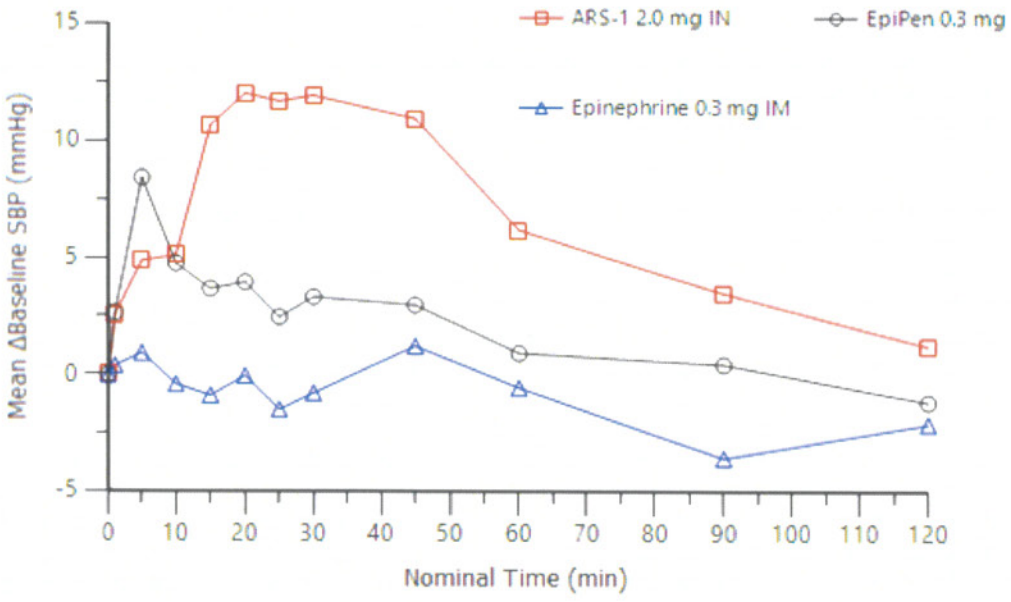


図 2.7.2-53　SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（主要解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 14

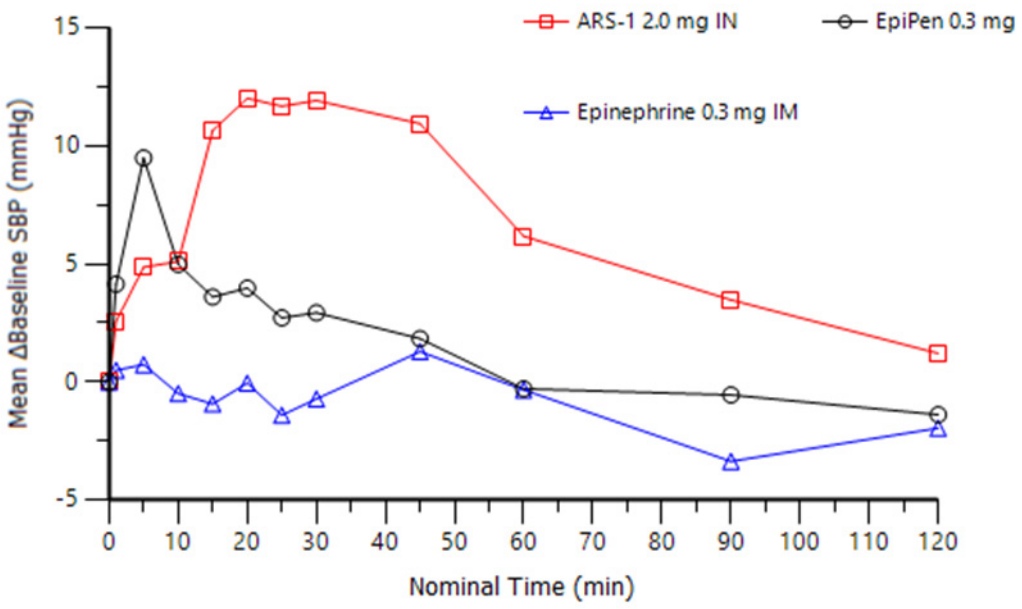


図 2.7.2-54 SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 15

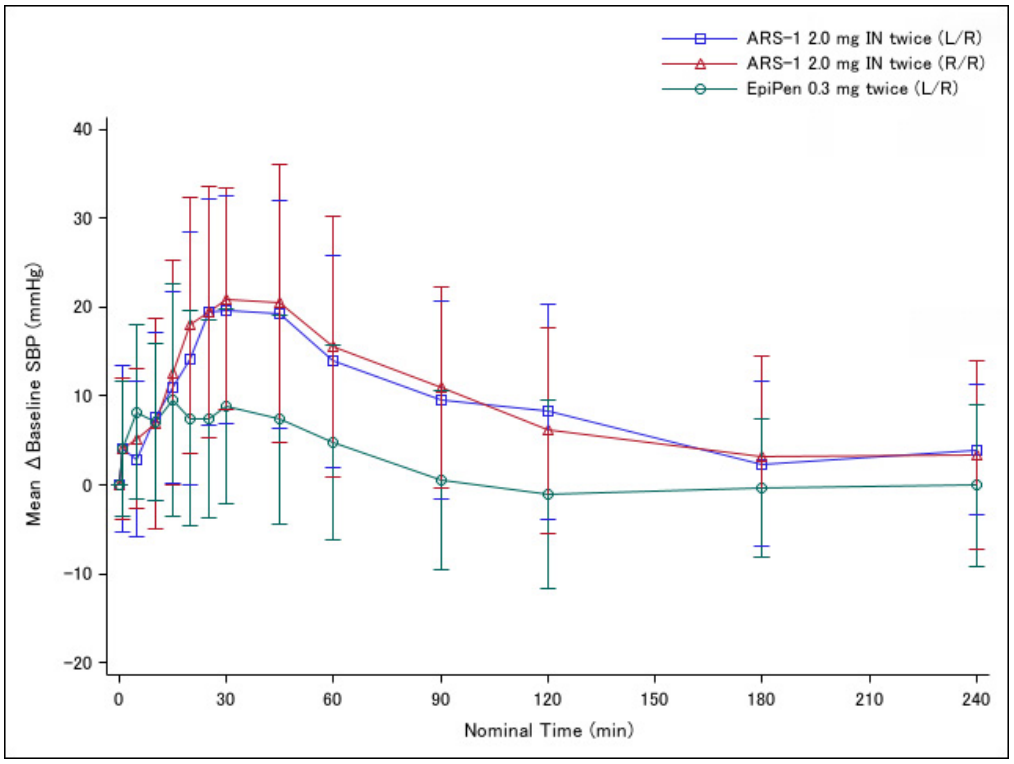


図 2.7.2-55 SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析）

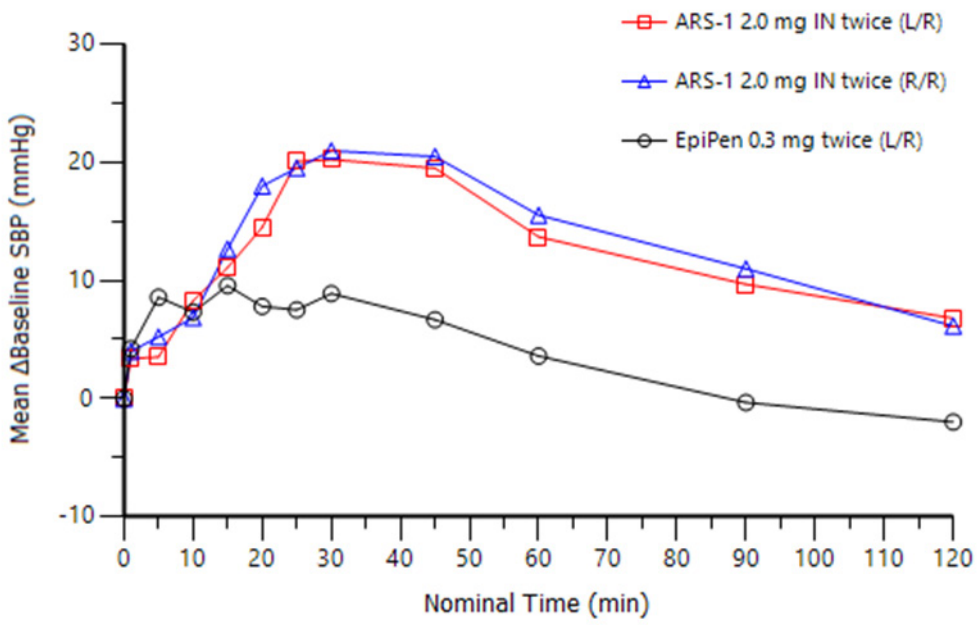


図 2.7.2-56　SBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 17

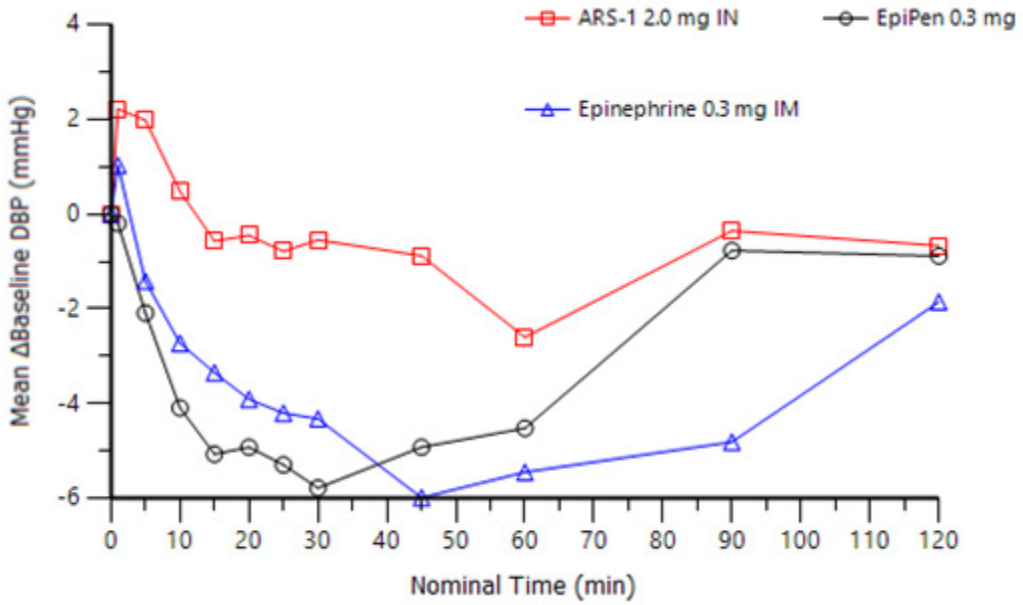


図 2.7.2-57　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（主要解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 18

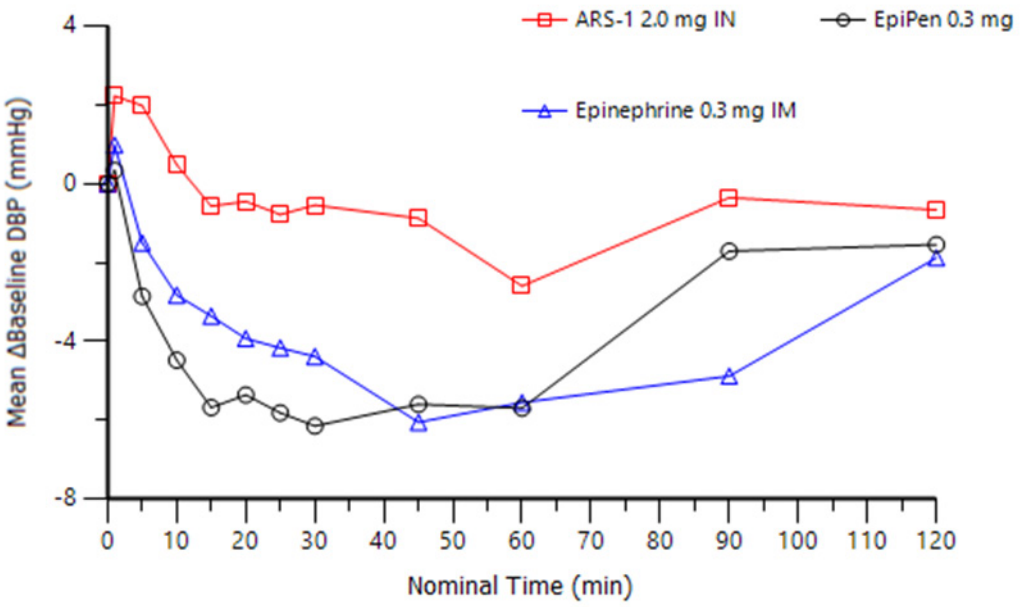


図 2.7.2-58　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 19

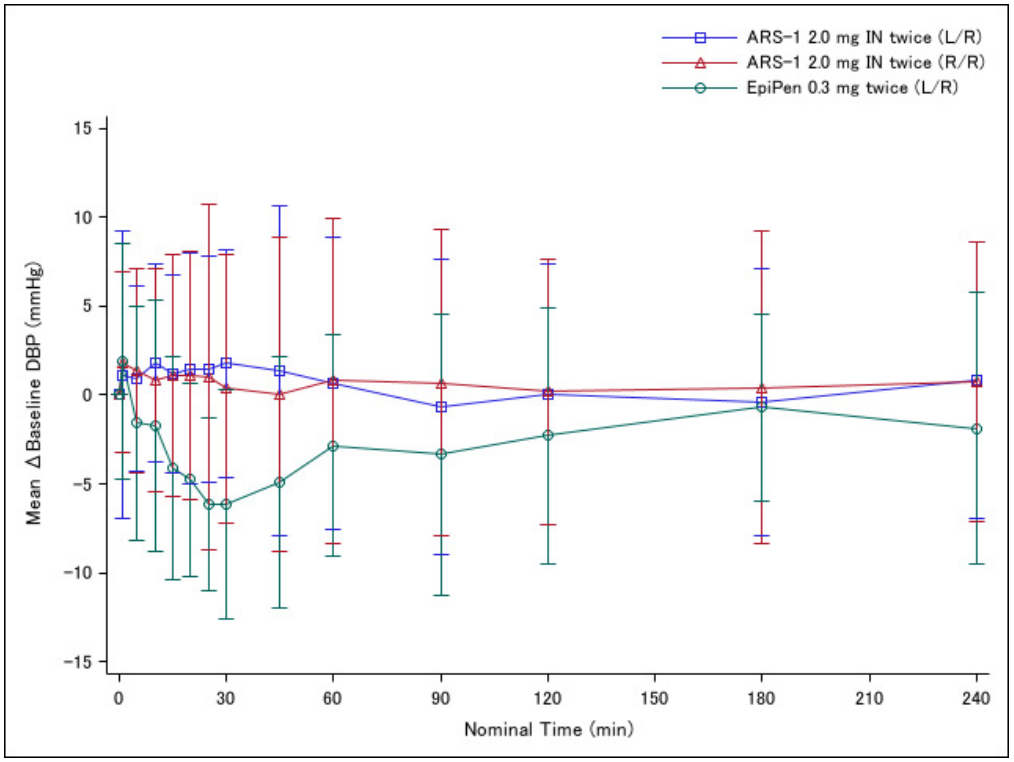


図 2.7.2-59　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析）

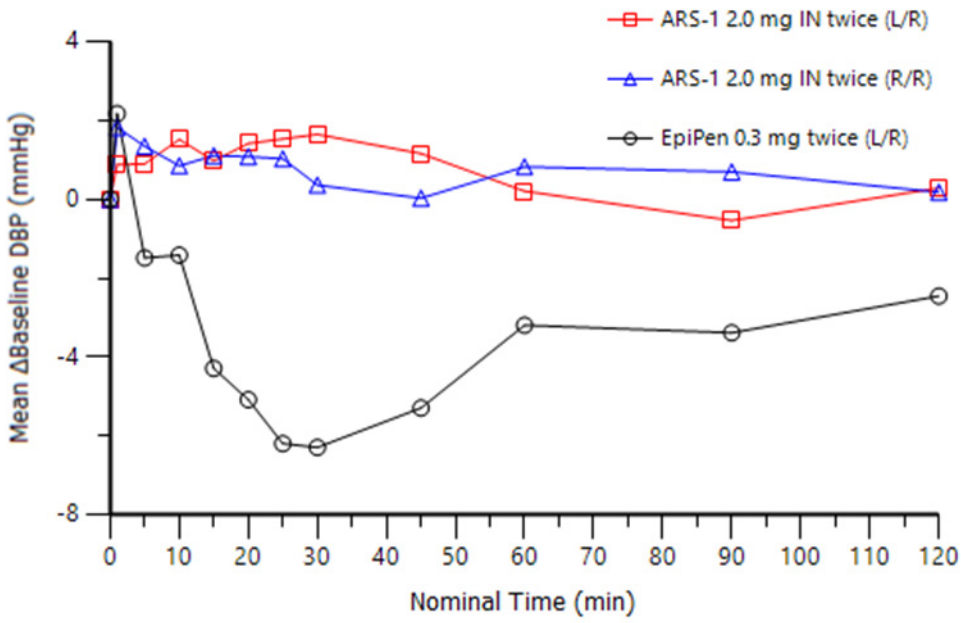


図 2.7.2-60　DBP のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 21

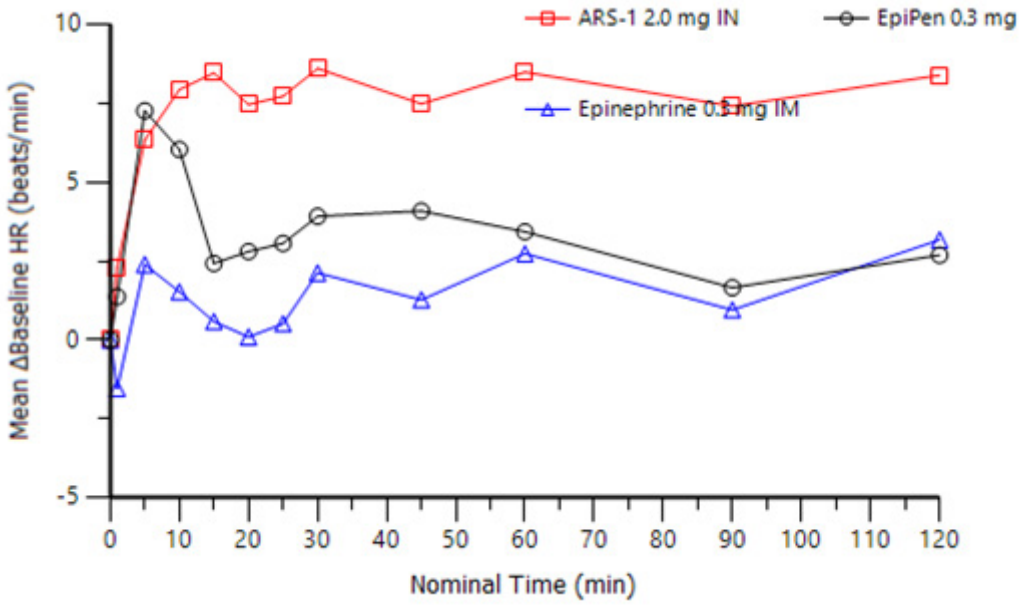


図 2.7.2-61　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（主要解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 22

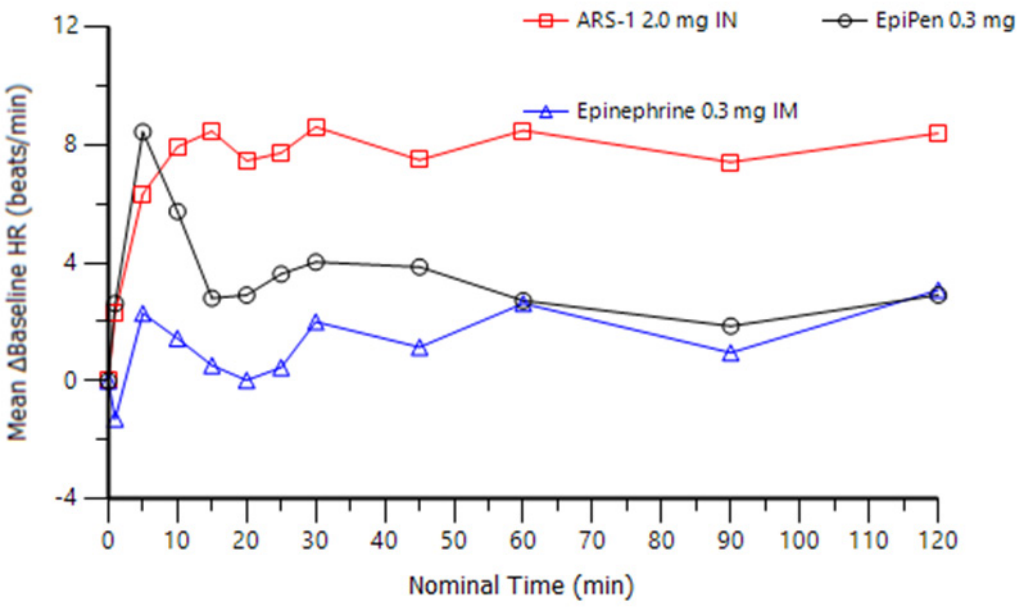


図 2.7.2-62　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 23

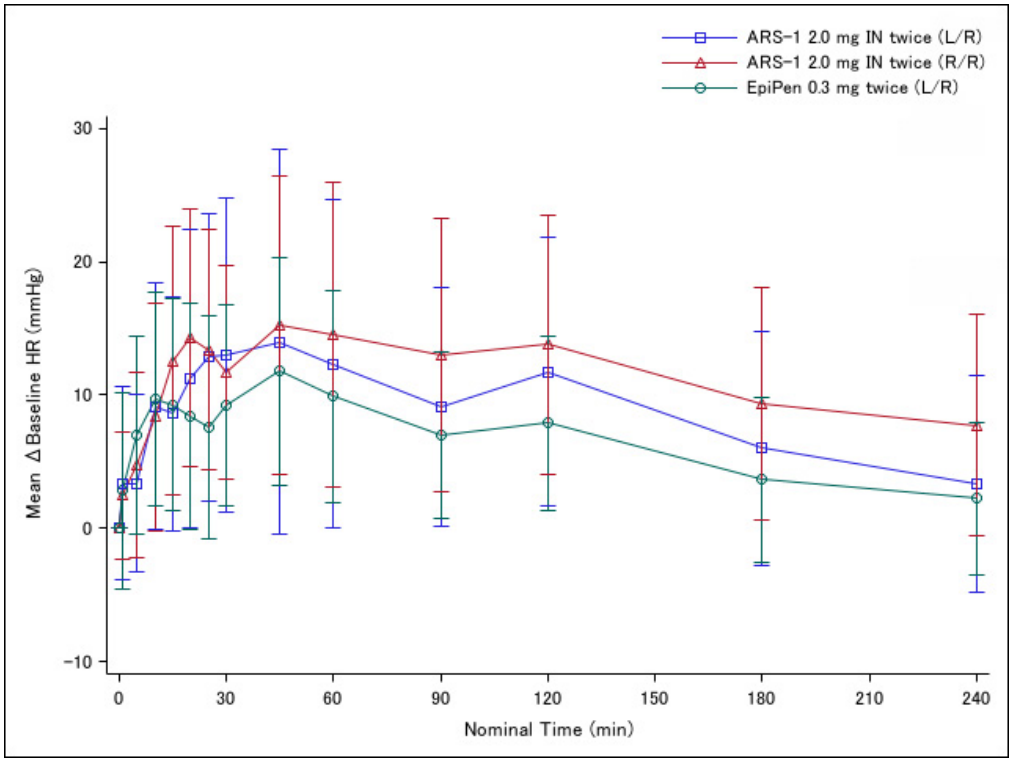


図 2.7.2-63　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（主要解析対象集団、再解析）

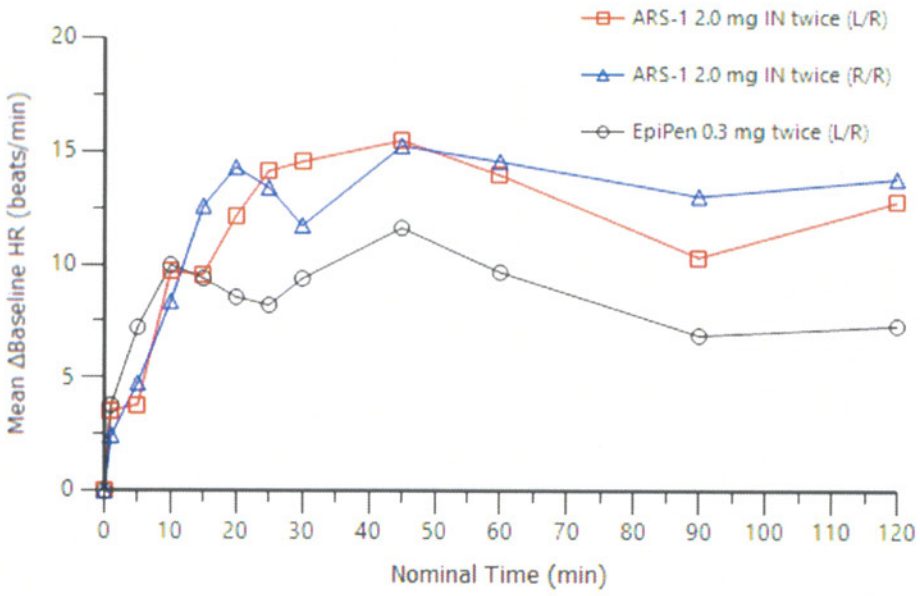


図 2.7.2-64　PR のベースラインからの平均変化量の推移：パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 25

2.7.2.2.3.3.6.2　　PD パラメータ

SBP

パート 1 における SBP のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.2-129（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-130（副次解析対象集団）に示す。

パート 2 における SBP のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.2-131（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-132（副次解析対象集団）に示す。なお、パート 2（主要解析対象集団）については、Possible IV Injection Subject として除外していた Subject[redacted] を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

DBP

パート 1 における DBP のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.2-133（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-134（副次解析対象集団）に示す。

パート 2 における DBP のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.2-135（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-136（副次解析対象集団）に示す。なお、パート 2（主要解析対象集団）については、Possible IV Injection Subject として除外していた Subject[redacted] を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

PR

パート 1 における PR のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.2-137（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-138（副次解析対象集団）に示す。

パート2におけるPRのベースラインからの変化量の要約統計量を表2.7.2-139（主要解析対象集団）及び表2.7.2-140（副次解析対象集団）に示す。なお、パート2（主要解析対象集団）については、Possible IV Injection Subjectとして除外していたSubject[redacted]を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	25.0 (1.00 – 116)	23.6 (64.8)	834 (84.9)	16.4 (232)	41.7 (208)	86.3 (147)	145 (115)	204 (100)	264 (93.0)	429 (92.6)	550 (94.6)	966 (101)
EpiPen 0.3 mg	35	10.0 (1.00 – 116)	15.6 (59.4)	459 (91.7)	21.3 (179)	52.0 (136)	73.4 (135)	92.9 (139)	105 (150)	118 (160)	165 (155)	188 (176)	420 (166)
Adrenaline 0.3 mg IM	41	20.0 (1.00 – 116)	12.0 (81.5)	222 (257)	2.60 (985)	2.54 (2230)	-1.99 (-4620)	-4.00 (-3300)	-7.38 (-2310)	-13.5 (-1580)	-3.87 (-8670)	-3.53 (-13000)	634 (105)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 13a and In-Text Table 15a

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	25.0 (1.00 – 116)	23.6 (64.8)	834 (84.9)	16.4 (232)	41.7 (208)	86.3 (147)	145 (115)	204 (100)	264 (93.0)	429 (92.6)	550 (94.6)	966 (101)
EpiPen 0.3 mg	42	9.00 (1.00 – 116)	18.2 (80.3)	418 (97.9)	27.8 (165)	61.0 (118)	82.4 (119)	102 (124)	115 (136)	128 (147)	161 (163)	167 (208)	370 (175)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	22.5 (1.00 – 116)	11.9 (81.0)	228 (247)	2.85 (886)	2.40 (2330)	-2.38 (-3810)	-4.43 (-2940)	-7.59 (-2210)	-13.3 (-1580)	-2.64 (-12600)	0.293 (154000)	634 (105)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 13b and In-Text Table 15b

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	36	29.0 (2.00 - 116)	28.5 (48.0)	1430 (66.0)	16.1 (206)	44.5 (153)	97.7 (107)	165 (87.8)	249 (76.3)	346 (68.5)	630 (58.2)	864 (57.8)	1390 (66.7)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	28.0 (6.00 - 85.0)	29.1 (46.0)	1550 (75.5)	18.5 (171)	49.0 (147)	106 (113)	187 (92.0)	281 (81.3)	382 (73.0)	688 (66.0)	948 (67.7)	1810 (70.4)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	14.0 (1.00 - 85.0)	19.2 (44.9)	691 (88.5)	22.0 (132)	60.1 (105)	104 (107)	146 (110)	184 (112)	225 (109)	342 (112)	428 (120)	731 (91.6)

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2× 2.0 mg IN (L/R)	39	29.0 (2.00 – 116)	28.9 (47.0)	1430 (64.4)	15.4 (207)	46.9 (144)	101 (106)	170 (86.9)	256 (75.4)	356 (67.5)	645 (56.7)	878 (55.7)	1430 (63.1)
ARS-1 2× 2.0 mg IN (R/R)	39	28.0 (6.00 – 85.0)	29.1 (46.0)	1550 (75.5)	18.5 (171)	49 (147)	106 (113)	187 (92.0)	281 (81.3)	382 (73.0)	688 (66.0)	948 (67.7)	1810 (70.4)
EpiPen 2×0.3 mg (L/R)	42	15.5 (1.00 – 85.0)	19.1 (46.0)	641 (97.7)	23.7 (125)	63.1 (108)	107 (108)	150 (110)	189 (111)	230 (109)	339 (116)	410 (129)	676 (102)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 14b and In-Text Table 16b

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	13.0 (1.00 – 117)	8.10 (64.3)	180 (175)	9.14 (186)	14.7 (254)	13.8 (417)	10.9 (715)	8.20 (1250)	4.1 (3030)	-8.15 (-2480)	-38.3 (-740)	-33.7 (-938)
EpiPen 0.3 mg	35	14.0 (1.00 – 115)	5.83 (107)	-26.3 (-1220)	-3.55 (-599)	-19.8 (-240)	-43.3 (-166)	-68.0 (-140)	-93.4 (-125)	-120 (-114)	-197 (-96.3)	-266 (-97.6)	88.2 (889)
Adrenaline 0.3 mg IM	41	9.00 (1.00 – 115)	5.63 (141)	-63.0 (-519)	0.534 (5330)	-9.54 (-486)	-25.5 (-245)	-44.0 (-188)	-64.0 (-172)	-86.6 (-164)	-167 (-124)	-251 (-115)	202 (216)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 7a and In-Text Table 9a

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	13.0 (1.00 – 117)	8.10 (64.3)	180 (175)	9.14 (186)	14.7 (254)	13.8 (417)	10.9 (715)	8.20 (1250)	4.10 (3030)	-8.15 (-2480)	-38.3 (-740)	-33.7 (-938)
EpiPen 0.3 mg	42	10.0 (1.00 – 115)	5.62 (131)	-96.5 (-372)	-4.15 (-589)	-23.0 (-210)	-49.4 (-146)	-76.5 (-124)	-104 (-112)	-133 (-102)	-220 (-87.5)	-304 (-86.3)	88.2 (889)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	9.00 (1.00 – 115)	5.48 (145)	-63.0 (-519)	0.438 (6430)	-9.95 (-461)	-26.1 (-237)	-44.7 (-183)	-64.7 (-168)	-87.4 (-161)	-168 (-121)	-254 (-112)	202 (216)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 7b and In-Text Table 9b

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	36	19.0 (1.00 - 115)	9.92 (67.8)	289 (136)	4.84 (537)	11.8 (354)	18.9 (295)	26.1 (304)	32.3 (318)	39.7 (320)	60.6 (360)	73.1 (432)	336 (120)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	13.0 (1.00 - 118)	9.62 (83.5)	288 (191)	7.22 (253)	12.1 (322)	17.7 (354)	22.9 (387)	28.8 (418)	31.4 (493)	33.3 (769)	41.9 (886)	391 (146)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	5.00 (1.00 - 115)	6.43 (92.7)	6.22 (5080)	3.21 (652)	-2.68 (-1690)	-21.1 (-315)	-43.7 (-205)	-72.5 (-152)	-103 (-127)	-181 (-116)	-237 (-120)	88.0 (238)

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2× 2.0 mg IN (L/R)	39	19.0 (1.00 – 115)	10.5 (71.2)	290 (132)	4.07 (635)	10.1 (422)	16.0 (361)	22.6 (384).	28.9 (403)	36.1 (398)	54.1 (443)	61.1 (549)	352 (111)
ARS-1 2× 2.0 mg IN (R/R)	39	13.0 (1.00 – 118)	9.62 (83.5)	288 (191)	7.22 (253)	12.1 (322)	17.7 (354)	22.9 (387)	28.8 (418)	31.4 (493)	33.3 (769)	41.9 (886)	391 (146)
EpiPen 2×0.3 mg (L/R)	42	5.00 (1.00 – 115)	6.31 (89.6)	0.743 (39900)	3.83 (520)	-1.56 (-2730)	-20.0 (-315)	-43.8 (-196)	-73.2 (-147)	-104 (-125)	-187 (-114)	-248 (-118)	92.3 (210)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 8b and In-Text Table 10b

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min* bpm) Mean (%CV)	AUEC min* bpm								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	19.0 (1.00 – 116)	17.3 (62.7)	893 (93.5)	17.8 (149)	53.3 (127)	94.4 (103)	133 (90.5)	171 (84.8)	213 (80.8)	330 (83.7)	450 (88.4)	885 (90.2)
EpiPen 0.3 mg	35	11.0 (2.00 - 115)	11.7 (64.9)	414 (96.7)	16.8 (183)	47.5 (141)	64.7 (134)	78.5 (136)	92.8 (142)	110 (138)	171 (125)	225 (122)	572 (74.7)
Adrenaline 0.3 mg IM	41	29.0 (1.00 – 117)	9.73 (88.0)	386 (119)	0.0998 (23400)	9.54 (579)	14.3 (588)	15.5 (707)	17.3 (770)	23.9 (678)	48.2 (519)	81.0 (423)	580 (57.8)

Source: EPI 15 PK Report: In-Text Table 19a and In-Text Table 21a

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	19.0 (1.00 – 116)	17.3 (62.7)	893 (93.5)	17.8 (149)	53.3 (127)	94.4 (103)	133 (90.5)	171 (84.8)	213 (80.8)	330 (83.7)	450 (88.4)	885 (90.2)
EpiPen 0.3 mg	42	10.0 (1.00 – 115)	12.3 (63.2)	404 (105)	22.5 (145)	54.9 (120)	73.0 (119)	87.7 (125)	104 (131)	123 (131)	181 (125)	227 (127)	568 (78.7)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	27.0 (1.00 – 117)	9.71 (87.1)	373 (124)	0.708 (3300)	9.98 (547)	14.4 (578)	15.3 (711)	16.7 (788)	22.8 (702)	45.2 (548)	76.3 (445)	580 (57.8)

Source: EPI 15 PK Report: In-Text Table 19b and In-Text Table 21b

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	36	34.5 (1.00 - 116)	21.0 (57.1)	1270 (75.3)	13.9 (188)	46.9 (125)	92.2 (105)	145 (94.7)	204 (89.7)	269 (86.6)	470 (87.6)	66 (87.5)	1580 (73.9)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	40.0 (1.00 - 116)	22.9 (44.3)	1490 (63.2)	14.4 (127)	49.0 (101)	106 (83.3)	175 (73.5)	244 (67.1)	306 (63.0)	518 (60.7)	739 (61.3)	1680 (57.7)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	26.0 (1.00 - 116)	17.3 (52.4)	1000 (65.1)	18.7 (150)	61.3 (99.6)	109 (82.6)	153 (79.8)	193 (80.6)	234 (79.5)	398 (73.1)	555 (69.5)	1180 (43.1)

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）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	39	29.0 (1.00 – 116)	22.1 (55.0)	1410 (73.9)	15.2 (172)	50.8 (116)	100 (98.9)	158 (89.9)	223 (85.8)	294 (83.2)	518 (83.8)	734 (83.8)	1770 (69.2)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	40.0 (1.00 – 116)	22.9 (44.3)	1490 (63.2)	14.4 (127)	49.0 (101)	106 (83.3)	175 (73.5)	244 (67.1)	306 (63.0)	518 (60.7)	739 (61.3)	1680 (57.7)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	24.5 (1.00 – 116)	17.4 (51.6)	988 (68.2)	21.8 (144)	65.1 (98.6)	114 (81.9)	158 (78.8)	200 (79.4)	244 (78.5)	406 (73.3)	560 (70.2)	1170 (48.3)

Source: EPI 15 PK Report: In-Text Table 20b and In-Text Table 22b

2.7.2.2.3.3.6.3　最小二乗解析

SBP

SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-141（パート 1）から表 2.7.2-144（パート 2）に示す。

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	23.6	16.2	7.40	2.93	11.87	0.0073
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	24.1	-7.73	-22.04	6.57	0.3708
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	59.6	-17.9	-47.73	12.00	0.3223
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	82.6	3.72	-40.17	47.60	0.8881
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	101	43.9	-14.18	101.92	0.2120
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	115	89.7	19.72	159.64	0.0361
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	128	136	52.47	218.63	0.0082
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	179	249	123.54	375.22	0.0015
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	201	349	185.57	511.74	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	872	572	300	-257.72	858.09	0.3594
	$AUEC_{last}$	834	511	323	119.78	525.84	0.0099
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	23.6	11.8	11.8	7.57	15.97	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	2.86	13.5	0.10	26.99	0.0977
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	2.65	39.1	11.00	67.16	0.0232
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	-2.1	88.4	47.19	129.71	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	-4.17	150	94.94	204.09	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	-7.46	212	146.04	277.58	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	-13.5	277	199.21	355.42	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	-4.85	434	315.30	551.91	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	-5.03	555	401.33	707.98	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	872	292	580	-158.91	1318.93	0.1885
	$AUEC_{last}$	834	195	639	446.89	831.70	< 0.0001

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report: In-Text Table 17

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	23.6	18.2	5.43	0.69	10.16	0.0600
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	27.8	-11.4	-26.05	3.24	0.1986
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	61.0	-19.3	-47.25	8.70	0.2549
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	82.4	3.97	-36.30	44.24	0.8702
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	102	43.6	-9.31	96.42	0.1742
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	115	88.9	25.36	152.44	0.0224
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	128	136	60.99	211.24	0.0034
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	161	268	154.52	381.31	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	167	383	235.55	530.70	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	873	339	535	39.56	1030.05	0.0776
	$AUEC_{last}$	834	444	390	202.59	576.84	0.0009
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	23.6	11.9	11.7	6.95	16.43	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	2.85	13.5	-1.10	28.19	0.1277
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	2.40	39.3	11.36	67.30	0.0218
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	-2.38	88.7	48.46	129.00	0.0004
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	-4.43	150	96.92	202.65	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	-7.59	212	148.40	275.48	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	-13.3	277	202.07	352.32	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	-2.64	431	317.99	544.79	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	0.293	549	401.76	696.91	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	873	199	675	-51.26	1400.46	0.1243
	$AUEC_{last}$	834	207	627	438.44	816.20	< 0.0001

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 20b

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	28.5	19.2	9.31	4.62	14.00	0.0015
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.1	22.0	-5.97	-18.23	6.30	0.4201
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	44.5	60.1	-15.6	-42.13	11.00	0.3320
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	97.7	104	-6.00	-49.35	37.34	0.8180
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	165	146	19.5	-42.01	80.98	0.5990
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	249	184	64.8	-15.30	144.94	0.1817
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	346	225	121	23.37	217.95	0.0425
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	630	342	289	134.26	442.96	0.0027
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	865	428	436	222.57	650.24	0.0011
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1410	729	685	197.19	1173.7	0.0235
	$AUEC_{last}$	1450	694	753	405.08	1101.67	0.0006
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	28.6	19.2	9.42	4.79	14.04	0.0012
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.2	22.0	-3.78	-15.88	8.32	0.6039
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.3	60.1	-12.8	-39.01	13.41	0.4183
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	101	104	-2.93	-45.69	39.84	0.9094
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	178	146	32.3	-28.39	92.95	0.3780
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	269	184	84.6	5.55	163.63	0.0788
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	366	225	141	44.84	236.81	0.0170
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	663	342	321	169.22	473.77	0.0008
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	917	428	488	277.18	699.08	0.0003
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1740	729	1010	542.68	1487.27	0.0010
	$AUEC_{last}$	1510	694	816	472.36	1158.76	0.0002
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	28.6	28.5	0.107	-4.55	4.76	0.9696
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.2	16.1	2.18	-10.00	14.37	0.7659
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.3	44.5	2.77	-23.63	29.16	0.8617
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	101	97.7	3.08	-39.99	46.14	0.9055
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	178	165	12.8	-48.29	73.89	0.7278
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	269	249	19.8	-59.83	99.36	0.6800
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	366	346	20.2	-76.50	116.82	0.7290
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	663	630	32.9	-120.46	186.23	0.7217
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	917	865	51.7	-160.72	264.17	0.6860
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1740	1410	330	-134.74	793.80	0.2381
	$AUEC_{last}$	1510	1450	62.2	-284.03	408.40	0.7654

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 18

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	28.9	19.1	9.85	5.39	14.32	0.0004
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	15.4	23.7	-8.29	-19.79	3.21	0.2337
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	46.9	63.1	-16.2	-41.86	9.41	0.2951
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	101	107	-5.47	-47.74	36.81	0.8301
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	170	150	20.4	-39.44	80.33	0.5714
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	256	189	67.4	-10.82	145.53	0.1555
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	356	230	126	30.38	220.96	0.0311
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	645	339	306	155.74	456.01	0.0011
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	879	410	469	264.63	673.33	0.0003
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1440	667	778	313.94	1241.92	0.0075
	$AUEC_{last}$	1440	641	800	465.49	1134.90	0.0002
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	29.1	19.1	10.1	5.59	14.52	0.0003
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.5	23.7	-5.20	-16.70	6.30	0.4540
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	49.0	63.1	-14.1	-39.77	11.50	0.3614
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	106	107	-0.957	-43.23	41.32	0.9700
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	187	150	37.4	-22.50	97.28	0.3018
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	281	189	92.8	14.63	170.98	0.0517
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	382	230	152	56.97	247.55	0.0095
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	688	339	350	199.45	499.71	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	948	410	538	333.80	742.51	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1810	667	1150	693.37	1597.41	0.0001
	$AUEC_{last}$	1560	641	917	582.14	1251.55	< 0.0001
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	29.1	28.9	0.205	-4.34	4.75	0.9403
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.5	15.4	3.09	-8.62	14.81	0.6614
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	49.0	46.9	2.09	-24.01	28.20	0.8941
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	106	101	4.51	-38.54	47.56	0.8620
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	187	170	16.9	-44.04	77.93	0.6449
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	281	256	25.5	-54.16	105.06	0.5960
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	382	356	26.6	-70.45	123.63	0.6495
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	688	645	43.7	-109.19	196.59	0.6355
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	948	879	69.2	-139.00	277.34	0.5817
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1810	1440	367	-84.56	819.48	0.1785
	$AUEC_{last}$	1560	1440	117	-224.54	457.85	0.5708

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 20d

DBP

DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-145（パート 1）から表 2.7.2-148（パート 2）に示す。

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	8.10	6.08	2.02	-0.16	4.20	0.1272
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	-2.63	11.8	3.60	19.94	0.0190
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-17.8	32.6	17.21	47.92	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-42.6	56.4	34.14	78.63	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-68.1	79.0	49.86	108.07	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-93.3	101	64.34	138.63	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-120	124	78.61	169.06	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-199	190	125.84	255.00	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-270	232	142.41	320.76	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-270	232	142.41	320.76	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	158	-55.1	213	92.29	333.77	0.0047
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	8.10	5.55	2.54	0.49	4.59	0.0423
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	0.213	8.93	1.25	16.61	0.0567
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-9.77	24.5	10.06	38.93	0.0061
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-25.5	39.3	18.39	60.22	0.0025
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-43.9	54.8	27.42	82.14	0.0013
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-63.8	72.0	37.05	106.90	0.0010
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-85.9	90.0	47.45	132.49	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-165	157	96.07	217.50	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-249	211	126.76	294.43	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-249	211	126.76	294.43	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	158	-79.0	237	118.61	355.22	0.0015

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 11

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	8.10	5.62	2.48	0.43	4.52	0.0475
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	-4.15	13.3	5.63	20.95	0.0050
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-23	37.8	23.78	51.73	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-49.4	63.2	43.02	83.43	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-76.5	87.4	61.00	113.75	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-104	113	78.90	146.23	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-133	137	96.15	178.22	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-220	212	152.50	270.53	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-304	265	183.11	347.36	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-304	265	183.11	347.36	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	160	-136	295	170.60	419.74	0.0002
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	8.10	5.48	2.62	0.57	4.67	0.0363
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	0.438	8.70	1.04	16.36	0.0623
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-9.95	24.7	10.70	38.65	0.0043
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-26.1	39.9	19.67	60.08	0.0015
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-44.7	55.6	29.22	81.97	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-64.7	72.9	39.26	106.60	0.0005
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-87.4	91.5	50.45	132.52	0.0004
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-168	160	101.28	219.31	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-254	216	133.62	297.87	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-254	216	133.62	297.87	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	160	-89.7	249	119.10	379.56	0.0022

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 19b

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	10.0	6.42	3.61	1.13	6.10	0.0181
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	5.00	3.24	1.76	-6.30	9.82	0.7164
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	11.9	-2.65	14.5	-1.30	30.39	0.1304
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	19.5	-21.1	40.6	17.71	63.48	0.0043
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	27.4	-43.8	71.1	40.72	101.52	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	34.5	-72.8	107	69.74	144.74	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	42.5	-103	146	100.31	190.88	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	63.8	-182	246	167.24	323.86	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	78.5	-237	316	203.76	427.69	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	357	56.4	300	-73.39	674.12	0.1748
	$AUEC_{last}$	294	-4.82	299	139.44	459.07	0.0027
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	9.45	6.42	3.03	0.58	5.48	0.0428
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	6.12	3.24	2.88	-5.07	10.82	0.5478
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	10.3	-2.65	12.9	-2.71	28.53	0.1726
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	15.5	-21.1	36.6	14.08	59.17	0.0085
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	19.8	-43.8	63.6	33.66	93.51	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	25.1	-72.8	97.8	60.96	134.72	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	27.0	-103	130	85.61	174.65	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	26.5	-182	208	131.15	285.21	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	35.3	-237	273	162.40	382.68	0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	365	56.4	308	-46.39	662.66	0.1456
	$AUEC_{last}$	275	-4.82	279	121.00	437.97	0.0046
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	9.45	10.0	-0.582	-3.06	1.89	0.6962
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	6.12	5.00	1.11	-6.90	9.13	0.8174
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	10.3	11.9	-1.64	-17.38	14.11	0.8629
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	15.5	19.5	-3.97	-26.72	18.78	0.7719
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	19.8	27.4	-7.54	-37.77	22.70	0.6789
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	25.1	34.5	-9.40	-46.72	27.91	0.6755
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	27.0	42.5	-15.5	-60.54	29.60	0.5689
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	26.5	63.8	-37.4	-115.28	40.54	0.4265
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	35.3	78.5	-43.2	-154.58	68.22	0.5201
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	365	357	7.77	-289.24	304.79	0.9628
	$AUEC_{last}$	275	294	-19.80	-174.34	134.80	0.8315

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 12

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	10.5	6.31	4.24	1.87	6.60	0.0038
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	4.05	3.83	0.219	-7.31	7.75	0.9614
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	10.1	-1.56	11.6	-3.09	26.30	0.1923
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	16.3	-20	36.3	14.93	57.59	0.0059
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	23.3	-43.8	67.1	38.39	95.85	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	30.2	-73.2	103	67.18	139.57	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	37.7	-104	142	97.61	186.03	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	55.8	-187	243	167.35	317.91	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	64.7	-248	312	206.22	418.39	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	361	75.7	285	-65.36	636.22	0.1719
	$AUEC_{last}$	296	-10.7	307	161.51	452.65	0.0008
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	9.69	6.31	3.38	1.02	5.74	0.0198
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	7.18	3.83	3.36	-4.18	10.89	0.4604
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	12.2	-1.56	13.7	-0.95	28.44	0.1235
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	18.1	-20	38.1	16.73	59.38	0.0040
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	24.2	-43.8	68.0	39.30	96.76	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	31.2	-73.2	104	68.22	140.60	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	34.8	-104	139	94.68	183.11	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	38.7	-187	226	150.30	300.86	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	50.3	-248	298	191.75	403.92	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	401	75.7	325	-8.69	658.61	0.1081
	$AUEC_{last}$	293	-10.7	303	156.53	450.01	0.0010
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	9.69	10.5	-0.857	-3.27	1.56	0.5563
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	7.18	4.05	3.14	-4.55	10.83	0.4988
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	12.2	10.1	2.14	-12.85	17.13	0.8129
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	18.1	16.3	1.79	-19.97	23.56	0.8913
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	24.2	23.3	0.914	-28.45	30.27	0.9588
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	31.2	30.2	1.04	-35.98	38.06	0.9629
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	34.8	37.7	-2.92	-48.16	42.32	0.9147
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	38.7	55.8	-17.1	-94.04	59.94	0.7133
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	50.3	64.7	-14.5	-122.97	94.03	0.8248
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	401	361	39.5	-240.44	319.51	0.8045
	$AUEC_{last}$	293	296	-3.82	-149.38	141.75	0.9653

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 19d

PR

PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-149（パート 1）から表 2.7.2-152（パート 2）に示す。

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	17.3	12.6	4.66	2.04	7.28	0.0041
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	19.3	-1.45	-11.39	8.48	0.8083
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	54.2	-0.933	-23.46	21.60	0.9452
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	74.2	20.2	-11.31	51.65	0.2893
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	89.3	43.8	5.23	82.27	0.0624
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	105	66.2	20.94	111.46	0.0173
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	124	89.2	36.53	141.91	0.0062
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	187	143	65.63	220.92	0.0030
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	241	209	104.53	314.34	0.0014
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	887	566	320	-64.88	705.30	0.1618
	$AUEC_{last}$	893	388	505	299.45	710.45	0.0001
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	17.3	9.62	7.66	5.20	10.12	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	-0.288	18.1	8.79	27.47	0.0018
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	8.41	44.9	23.68	66.04	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	12.7	81.6	52.02	111.21	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	13.7	119	83.14	155.56	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	15.5	156	113.08	198.18	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	21.9	191	141.47	240.53	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	44.8	285	212.33	358.32	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	75.7	375	275.89	473.14	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	887	405	481	33.69	928.46	0.0802
	$AUEC_{last}$	893	302	591	389.74	792.91	< 0.0001

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 23

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	17.3	12.3	4.98	2.65	7.30	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	22.5	-4.68	-13.79	4.44	0.3955
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	54.9	-1.61	-21.74	18.52	0.8945
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	73.0	21.4	-6.76	49.54	0.2097
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	87.7	45.3	10.70	79.99	0.0324
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	104	67.3	26.38	108.18	0.0076
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	123	90.3	42.70	137.97	0.0023
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	181	149	79.34	219.06	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	227	223	128.82	316.73	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	867	518	349	28.66	670.02	0.0763
	$AUEC_{last}$	893	388	506	324.73	686.59	< 0.0001
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	17.3	9.71	7.57	5.24	9.90	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	0.708	17.1	8.02	26.25	0.0024
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	9.98	43.3	23.16	63.42	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	14.4	79.9	51.78	108.09	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	15.3	118	83.15	152.44	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	16.7	154	113.56	195.35	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	22.8	190	142.46	237.74	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	45.2	285	215.08	354.80	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	76.3	374	279.94	467.85	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	867	405	463	49.15	875.90	0.0697
	$AUEC_{last}$	893	304	590	400.89	778.48	< 0.0001

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 21b

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	21.3	17.2	4.04	0.96	7.13	0.0324
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.2	18.6	-4.39	-13.4	4.62	0.4192
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.8	61.5	-13.7	-33.62	6.21	0.2550
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.7	111	-16.0	-45.86	13.96	0.3769
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	150	156	-5.94	-45.83	33.94	0.8045
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	212	196	15.2	-34.49	64.98	0.6108
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	279	239	39.6	-19.11	98.32	0.2646
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	490	403	86.9	-7.73	181.58	0.1303
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	692	560	131	0.61	261.66	0.0984
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1530	1140	390	-100.95	881.13	0.1855
	$AUEC_{last}$	1320	1010	309	54.15	564.43	0.0472
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	22.7	17.2	5.45	2.42	8.48	0.0038
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.0	18.6	-4.62	-13.49	4.26	0.3886
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.0	61.5	-14.5	-34.13	5.07	0.2206
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	103	111	-7.94	-37.35	21.46	0.6539
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	170	156	14.8	-24.38	53.99	0.5306
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	240	196	44	-4.8	92.88	0.1373
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	305	239	66.2	8.56	123.82	0.0597
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	518	403	114	21.32	207.07	0.0442
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	731	560	170	42.26	298.37	0.0299
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1710	1140	570	89.14	1051.66	0.0545
	$AUEC_{last}$	1440	1010	430	179.78	680.87	0.0056
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	22.7	21.3	1.41	-1.67	4.48	0.4473
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.0	14.2	-0.227	-9.19	8.73	0.9664
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.0	47.8	-0.824	-20.63	18.98	0.9449
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	103	94.7	8.01	-21.75	37.78	0.6550
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	170	150	20.8	-18.96	60.47	0.3866
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	240	212	28.8	-20.75	78.34	0.3359
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	305	279	26.6	-31.93	85.09	0.4513
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	518	490	27.3	-67.08	121.61	0.6314
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	731	692	39.2	-90.93	169.29	0.6171
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1710	1530	180	-335.50	696.13	0.5527
	$AUEC_{last}$	1440	1320	121	-133.10	375.18	0.4298

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 24

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）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	21.9	17.4	4.53	1.68	7.39	0.0099
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	15.3	21.8	-6.48	-15.73	2.76	0.2466
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	50.9	65.1	-14.2	-33.62	5.14	0.2250
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	100	114	-13.5	-42.72	15.68	0.4431
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	157	158	-0.814	-40.06	38.43	0.9725
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	222	200	22.0	-26.87	70.92	0.4555
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	293	244	49.3	-7.90	106.60	0.1553
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	516	406	110	19.50	201.16	0.0466
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	732	560	171	44.26	298.22	0.0276
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1630	1120	512	93.71	930.60	0.0470
	$AUEC_{last}$	1400	988	415	161.06	669.61	0.0081
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	23.2	17.4	5.80	2.95	8.65	0.0011
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.5	21.8	-7.31	-16.55	1.93	0.1919
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	50.0	65.1	-15.1	-34.47	4.29	0.1987
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	109	114	-5.00	-34.19	24.20	0.7764
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	179	158	20.9	-18.34	60.15	0.3779
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	251	200	51.2	2.28	100.07	0.0854
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	316	244	72.8	15.53	130.03	0.0375
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	533	406	127	36.01	217.68	0.0227
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	756	560	195	68.25	322.20	0.0124
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1730	1120	605	171.00	1039.36	0.0253
	$AUEC_{last}$	1500	988	511	256.55	765.11	0.0013
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	23.2	21.9	1.26	-1.66	4.19	0.4737
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.5	15.3	-0.827	-10.25	8.60	0.8842
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	50.0	50.9	-0.852	-20.65	18.95	0.9431
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	109	100	8.52	-21.35	38.40	0.6361
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	179	157	21.7	-18.46	61.90	0.3709
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	251	222	29.1	-20.95	79.24	0.3357
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	316	293	23.4	-35.25	82.12	0.5081
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	533	516	16.5	-76.64	109.68	0.7686
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	756	732	24.0	-106.25	154.22	0.7599
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1730	1630	93.0	-371.36	557.41	0.7348
	$AUEC_{last}$	1500	1400	95.5	-165.00	355.99	0.5434

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

c) Ratio(%) = 90% Ratio about the Difference

d) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 15 PK Report, Table 21d

2.7.2.2.3.3.6.4　PD の要約

SBP

PD パラメータ（1 回投与）

SBP に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{Emax} の中央値は、エピペン 0.3 mg の投与後が最も短く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM、ARS-1 2.0 mg IN の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も大きく、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

pAUEC の平均値は、最初の 10 分間はエピペン 0.3 mg IM 投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。15 分以降は、pAUEC の平均値は ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

投与間の比較（1 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 2.0 mg IN の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が高くなった。pAUEC は 20 分まで同程度であり、25 分以降は ARS-1 2.0 mg IN の方が大きくなった。

ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が有意に高かった。

PD パラメータ（2 回投与）

SBP に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg（L/R）投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

pAUEC の平均値は、最初の 15 分間はエピペン 0.3 mg IM 投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の順であった。pAUEC の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）、エピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

投与間の比較（2 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が有意に高くなった。pAUEC は 25 分まで同程度であり、30 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が大きくなった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が有意に高くなった。pAUEC は 25 分まで同程度であり、30 分以降は ARS-1 2.0 mg IN（R/R）の方が大きくなった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

DBP

PD パラメータ（1 回投与）

DBP に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{Emax} の中央値はアドレナリン 0.3 mg IM の投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も大きく、次いでアドレナリン 0.3 mg IM、エピペン 0.3 mg の順であった。

pAUEC の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

投与間の比較（1 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 2.0 mg IN での E_{max} は、主要解析対象集団ではエピペン 0.3 mg と同程度であり、副次解析対象集団では高くなった。$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が有意に高かった。

PD パラメータ（2 回投与）

DBP に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、エピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

t_{Emax} の中央値は、エピペン 0.3 mg（L/R）投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、エピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

pAUEC の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、エピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

投与間の比較（2 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が有意に高くなった。pAUEC は 10 分まで同程度であり、15 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が大きくなった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が有意に高くなった。pAUEC は 10 分まで同程度であり、15 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の方が大きくなった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が同程度であった。

PR

PD パラメータ（1 回投与）

PR に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

t_{Emax} の中央値は、エピペン 0.3 mg の投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も大きく、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

pAUEC の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。

投与間の比較（1 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 2.0 mg IN の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が高くなった。pAUEC は 15～20 分まで同程度であり、20～25 分以降は ARS-1 2.0 mg IN の方が大きくなった。

ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：ARS-1 2.0 mg IN では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が有意に高かった。

PD パラメータ（2 回投与）

PR に対する E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）、エピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

t_{Emax} の中央値は、エピペン 0.3 mg（L/R）投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg（L/R）の順であった。

pAUEC の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）、エピペン 0.3 mg IM の順であった。

投与間の比較（2 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が有意に高くなった。pAUEC はほぼ同程度であった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の方が E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が有意に高くなった。pAUEC は 25～30 分まで同程度であり、30～45 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の方が大きくなった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と比較して、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC は同程度であった。

2.7.2.2.3.3.7　薬理に関する全般的結論

PK の結論

1 回投与

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM とエピペン 0.3 mg の値の間にあった。早期時点では、pAUC は ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が小さかったが、その後は ARS-1 2.0 mg IN の方が大きくなった。ARS-1 2.0 mg IN は AUC_{last} が最も高かった。

2 回投与

C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は、ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）又は（R/R）投与後の方がエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の投与後より高くなった。早期時点の pAUC の平均値は、エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）と比べて ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）又は（R/R）投与後の方が低かった。ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と（R/R）の間に差はなかった。

PD の結論

ARS-1 2.0 mg IN を 1 回又は 2 回投与したとき、エピペン 0.3 mg 又はアドレナリン 0.3 mg IM と比較して SBP、DBP、PR の上昇がより顕著であった。

2.7.2.2.3.4　EPI 18 試験：季節性鼻炎を有する I 型アレルギー患者を対象とした ARS-1 及びアドレナリン筋肉内注射剤の反復投与後のアドレナリンの PK 及び PD を検討する無作為化、5 期、5 投与法、クロスオーバー試験

2.7.2.2.3.4.1　試験計画

本試験は、第 I 相、無作為化、5 期、5 投与法、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、非盲検投与期から構成した。既知の抗原による季節性鼻炎と診断された被験者（I 型アレルギー患者）を対象とした。

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- アレルギー性鼻炎状態におけるアドレナリン 0.3 mg IM 及び ARS-1 2.0 mg の 2 回投与時の PK を、正常な鼻腔状態における 2 回投与と比較する。
- アレルギー性鼻炎状態において、ABPM による SBP、DBP、PR に基づくアドレナリン IM 0.3 mg に対する ARS-1 2.0 mg の 2 回投与時の PD を正常な鼻腔状態における 2 回投与と比較する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- ARS-1 2.0 mg を正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎状態で 2 回投与したときの PK/PD 関係を比較する。

- アドレナリン IM 0.3 mg を正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎状態で 2 回投与したときの PK/PD 関係を比較する。
- ARS-1 の安全性及び忍容性をアドレナリン IM 0.3 mg と比較する。

スクリーニング期間（治験薬投与の 21～60 日前）：

以前に診断された標的抗原（標準化 Hollister-Stier アレルゲン溶液）に対する反応について被験者を評価した（TNSS による）。生理食塩水及びフェノールを用いて最初に鼻腔を洗浄し、非特異的過敏反応性を有する被験者を除外した。希釈剤の投与後に 2 を超える TNSS 反応を報告した被験者は除外した。原液（Hollister-Stier）を希釈剤の生理食塩水及びフェノール溶液を用いて 4 倍ずつ連続希釈し、1:128 から 1:2 までのアレルゲン濃度を調製した。被験者の左右の鼻孔に、陽性反応（TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）が得られるまで 15 分（± 5 分）間隔で、アレルゲンを漸増（4 倍）投与した。陽性反応を示す濃度が確認されずに最高濃度（1:2）に達した被験者は対象から除外した。陽性反応が確認された場合、それ以降の投与を中止し、レスキュー治療を許可した。投与第 3、4、5 期には陽性反応が確認された濃度を用いた。スクリーニング時に 1:128 の希釈で TNSS スコア基準を満たした（適格の）被験者には、投与第 3、4、5 期の投与時に 1:25.6 で希釈して投与した。スクリーニング時に 1:32 の希釈で TNSS スコア基準を満たした（適格の）被験者には、投与第 3、4、5 期の投与時に 1:6.1 で希釈して投与した。

全ての被験者に対し、治験薬投与前 60 日以内に安全性のスクリーニング評価を行った。

投与第 1～5 期では規定どおり TNSS の評価を行ったが、TNSS に基づき中止した被験者はいなかった。

ベースライン／非盲検投与期間：

投与第 1～2 期：正常な鼻腔状態

正常な鼻腔状態において、ARS-1 2.0 mg を 2 回投与したときの PK を評価し、アドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与したときと比較した。被験者を以下の投与法のいずれかに無作為に割り付けた後、もう一方の製剤投与法に移行した。24 時間のウォッシュアウト期間を設けて以下の投与を実施した。

- ARS-1 2.0 mg を左右の鼻孔に 10 分間隔で各 1 回投与
- アドレナリン 0.3 mg を左右の大腿前外側に 10 分間隔で各 1 回 IM 投与

投与第 3～5 期：鼻炎状態

NAC による鼻炎誘発後に、ARS-1 2.0 mg を 2 回投与したときの PK を評価し、アドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与したときと比較した。3 週間のウォッシュアウト期間を設けて以下の投与を実施した。

- アドレナリン 0.3 mg を左右の大腿前外側に 10 分間隔で各 1 回 IM 投与
- ARS-1 2.0 mg を左右の鼻孔に 10 分間隔で各 1 回投与
- ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に 10 分間隔で 2 回投与

2.7.2.2.3.4.2　PK の測定及び解析

2.7.2.2.3.4.2.1　PK の測定

被験者を背もたれのある椅子に、足を組まず、上腕を露出した状態で 20 分以上座らせた後（快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）、血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（各 4 mL）を以下の時点で採取した。

投与第 1～2 期：

- 投与前：-30 及び-15 分
- 投与後：2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240 分

投与第 3～5 期：（投与に基づく時点）

- NAC 前：-45 及び-30 分
- NAC 後／投与前：-10 及び-5 分
- 投与後：2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240 分

実際の採血時間は、1）-45 分から-15 分の検体については±10 分、2）-10 分から 20 分の検体については±1 分、3）30 分から 90 分の検体については±2 分、4）120 分から 240 分の検体については± 5 分の許容範囲を設定した。実際の検体採取時刻を記録した。

ノンコンパートメント解析を用いて、アドレナリンの以下の PK パラメータを算出した（投与前のアドレナリン濃度を減算しなかった）。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- AUC_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの曲線下面積
- 治験薬投与後 240 分までの各時点の pAUC 値：［$AUC_{0\text{-}2\ min}$、$AUC_{0\text{-}4\ min}$、$AUC_{0\text{-}6\ min}$、$AUC_{0\text{-}8\ min}$、$AUC_{0\text{-}10\ min}$、$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$、$AUC_{0\text{-}15\ min}$、$AUC_{0\text{-}20\ min}$、$AUC_{0\text{-}30\ min}$、$AUC_{0\text{-}45\ min}$、$AUC_{0\text{-}60\ min}$、$AUC_{0\text{-}90\ min}$、$AUC_{0\text{-}120\ min}$、$AUC_{0\text{-}150\ min}$、$AUC_{0\text{-}180\ min}$、$AUC_{0\text{-}240\ min}$］

2.7.2.2.3.4.2.2　PK の解析

主要解析

- ARS-1 2.0 mg の正常状態での 2 回投与とアドレナリン IM 0.3 mg の正常状態での 2 回投与の比較
- ARS-1 2.0 mg の NAC 状態での 2 回投与とアドレナリン IM 0.3 mg の NAC 状態での 2 回投与の比較

各主要 PK 解析について、各時点の平均濃度及び pAUC を表形式で示し、C_{max} 及び t_{max} を含む PK パラメータを統計学的に比較した。t_{max} の比較にはノンパラメトリック検定を用いた。ベースライン調整後及びベースライン未調整アドレナリンについて、個々の血漿中濃度及び平均血漿中濃度を線形グラフ及び片対数グラフに示した。

2.7.2.2.3.4.3　PD の測定及び解析

2.7.2.2.3.4.3.1　PD の測定

PD 評価項目は SBP、DBP、PR とし、各 4～5 分ごとに ABPM を用いて測定した。PD 評価項目は、被験者をリラックスした状態で背もたれのある椅子に、足を組まずに、上腕を露出した状態で 20 分間以上座らせながら（快適さのため背もたれのわずかなリクライニングを許容した）、投与後 120 分まで評価した。

BP 及び PR は以下の時点に測定した。

投与第 1～2 期：

- 投与前：-30 分（±5 分）及び-15 分（±5 分）
- 投与後：1 分（+1 分）、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）

投与第 3～5 期：（投与に基づく時点）

- NAC 前：-45 分（±10 分）及び-30 分（±10 分）
- NAC 後／投与前：-10 分（±3 分）及び-5 分（±3 分）
- 投与後：1 分（+1 分）、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）

PD 解析は SBP、DBP、PR を対象とした。PD データは、1）実測値（生データ）、2）ベースラインからの変化量（Δ ベースライン）として示した。

2.7.2.2.3.4.3.2　PD の解析

SBP、DBP、PR の主要な PD 解析は、ベースラインからの変化量を対象として実施した。PD 解析では、全ての解析及び図でベースラインをゼロ時点とした。パラメータは、E_{max}、t_{Emax} 及び各時点の pAUEC を用いて示した。

主要解析

- SBP、DBP、PR について正常状態での ARS-1 2.0 mg の 2 回投与と正常状態でのアドレナリン IM 0.3 mg の 2 回投与の比較
- SBP、DBP、PR について NAC 状態での ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与と NAC 状態でのアドレナリン IM 0.3 mg の 2 回投与の比較

副次的解析

PK/PD の副次的解析は、以下の評価項目について PK/PD 関係の評価を目的として、C_{max} と E_{max} の平均値の関係、t_{max} と t_{Emax} の関係、各時点の濃度と血圧及び PR のベースラインからの変化量の関係、並びに各時点の pAUC と pAUEC の関係を比較した。

- 正常状態における ARS-1 2.0 mg の 2 回投与

- NAC 状態における ARS-1 2.0 mg の 2 回投与
- 正常状態におけるアドレナリン IM 0.3 mg の 2 回投与
- NAC 状態におけるアドレナリン IM 0.3 mg の 2 回投与

上記の比較について直線回帰分析を実施した。

2.7.2.2.3.4.4　安全性の評価

安全性データの正式な統計学的比較は実施しなかった。

全ての有害事象は国際医薬用語集を用いて器官別大分類及び基本語に従ってコード化し分類した。試験治療下で発現した有害事象を評価した。全ての有害事象（非重篤及び重篤）を一覧にした。全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、各事象を 1 回以上報告した被験者の数及び割合を投与法別に要約した。器官別大分類、基本語、重症度別の有害事象を投与法別に要約した。器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係の一覧表も作成した。

死亡及びその他の重篤な有害事象を要約し、データに応じて一覧表を作成した。有害事象のために試験を中止した被験者がいる場合は、その被験者の一覧表及び要約を示した。

2.7.2.2.3.4.5　PK の結果

2.7.2.2.3.4.5.1　血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

鼻腔状態別の平均アドレナリン血漿中濃度の経時的推移を図 2.7.2-65（全サンプリング期間）及び図 2.7.2-66（投与後最初の 60 分間）に示す。

鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-153 に、pAUC を表 2.7.2-154 に示す。

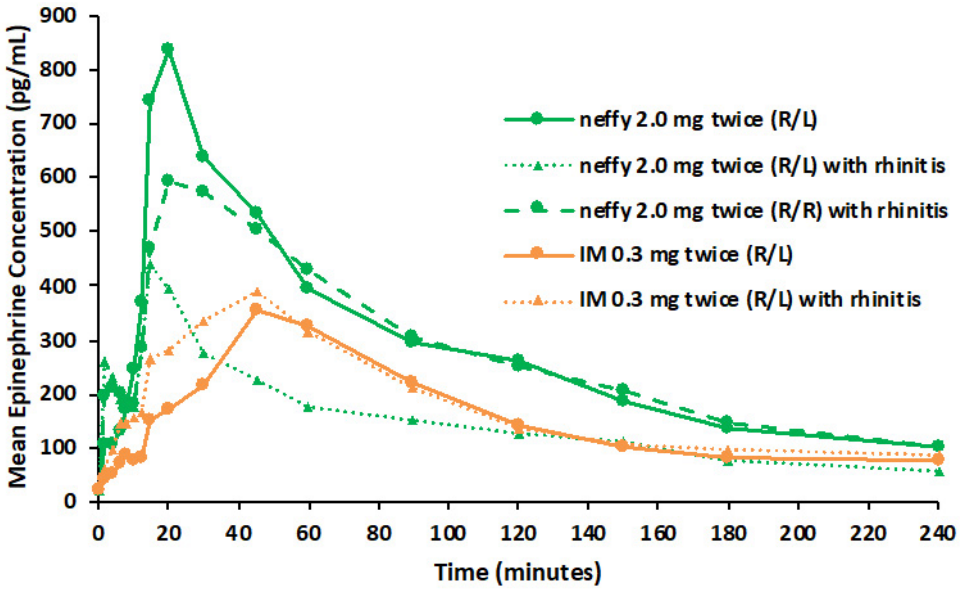


図 2.7.2-65　鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移

Source: EPI 18 CSR, Figure 11

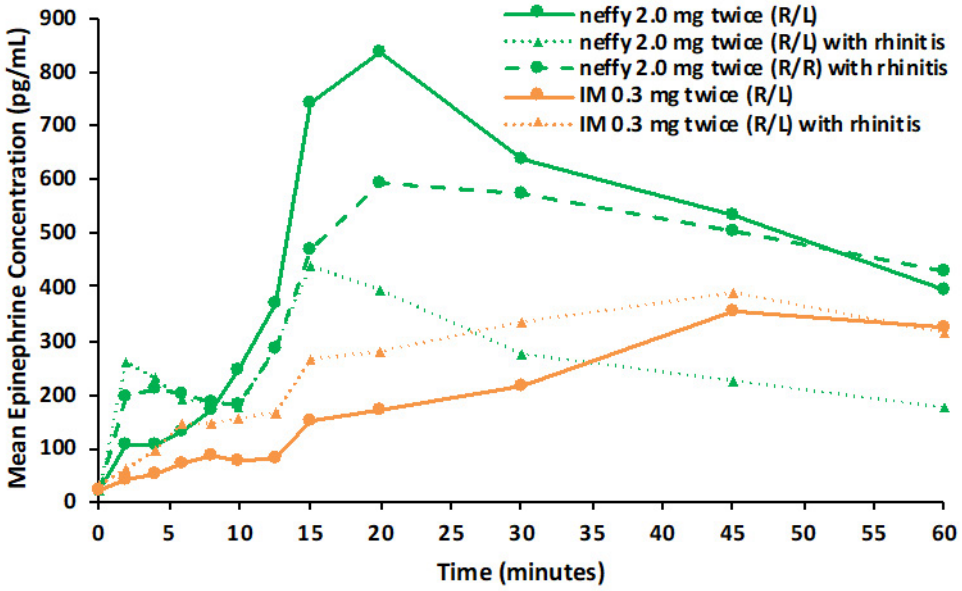


図 2.7.2-66 鼻腔状態別の平均血漿アドレナリン濃度の経時的推移（最初の 60 分間）

Source: EPI 18 CSR, Figure 12

表 2.7.2-153 鼻腔状態別のアドレナリンの PK パラメータ

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (%CV)	AUC_{last} (min*pg/mL) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	20 (4 – 180)	1064 (89.5)	68230 (98.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	55 (8 – 122)	420 (66.5)	37311 (42.5)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	15 (2 – 152)	581 (68.8)	35723 (102.8)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	20 (2 – 150)	852 (73.7)	66424 (80.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	45 (6 – 150)	495 (47.0)	42821 (31.4)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.4 and Table 14.2.1.5

表 2.7.2-154 鼻腔状態別のアドレナリンの pAUC

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)							
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	$AUC_{0\text{-}15\ min}$	$AUC_{0\text{-}20\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	126 (73.8)	337 (85.1)	575 (92.5)	877 (92.6)	1286 (97.4)	2096 (99.2)	3524 (88.4)	7409 (86.2)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	66 (66.9)	162 (64.8)	283 (65.8)	439 (67.7)	605 (67.9)	798 (67.0)	1096 (62.9)	1893 (60.8)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	274 (74.0)	763 (74.1)	1184 (71.1)	1560 (66.6)	1922 (63.1)	2539 (60.7)	3477 (59.5)	5600 (63.3)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	211 (68.9)	615 (62.4)	1030 (58.6)	1418 (57.5)	1783 (58.1)	2393 (56.9)	3366 (54.8)	6019 (55.9)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	90 (70.7)	243 (75.0)	484 (75.2)	781 (77.5)	1082 (77.2)	1484 (74.8)	2016 (70.5)	3360 (69.3)
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL) mean (%CV)							
		$AUC_{0\text{-}30\ min}$	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	$AUC_{0\text{-}90\ min}$	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	$AUC_{0\text{-}150\ min}$	$AUC_{0\text{-}180\ min}$	$AUC_{0\text{-}240\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	14831 (92.3)	23669 (92.2)	30633 (91.6)	40919(90.9)	49254 (95.5)	55947 (100.5)	60839 (101.0)	68148 (98.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	41	3830 (58.2)	8079 (51.4)	13168 (50.6)	21375 (45.4)	26864 (43.2)	30564 (41.8)	33349 (41.0)	38146 (39.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	9062 (70.3)	12855 (74.5)	15869 (76.7)	20809 (80.9)	25063 (87.3)	28668 (94.1)	31531 (99.6)	35715 (102.8)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	11954 (65.5)	20241 (72.2)	27255 (75.6)	38306 (77.9)	46682 (77.1)	53548 (78.0)	58891 (79.3)	66423 (80.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	6434 (65.0)	11888 (53.2)	17227 (46.7)	25174 (40.0)	30396 (36.0)	34059 (34.3)	37148 (33.3)	42771 (31.4)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.4 and Table 14.2.1.5

2.7.2.2.3.4.5.2 バイオアベイラビリティの比較

正常な鼻腔状態

正常な鼻腔状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回投与間の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-155 に示す。

鼻炎状態

鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回投与間の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-156 に示す。鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）とアドレナリン IM 0.3 mg 2 回投与間の PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-157 に示す。

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	C_{max}	701.5	362.0	193.8	146.2	256.9	0.0002	91.6
	AUC_{0-2}	94.2	52.9	178.1	134.3	236.1	0.0010	91.7
	AUC_{0-4}	247.5	129.9	190.4	144.1	251.7	0.0002	90.4
	AUC_{0-6}	432.7	228.1	189.6	145.8	246.8	0.0001	83.8
	AUC_{0-8}	667.2	349.7	190.8	147.0	247.7	0.0001	82.9
	AUC_{0-10}	962.8	477.5	201.6	154.7	262.8	< 0.0001	84.5
	$AUC_{0-12.5}$	1547.3	636.3	243.2	186.8	316.5	< 0.0001	83.2
	AUC_{0-15}	2660.1	898.2	296.1	229.9	381.4	< 0.0001	79.1
	AUC_{0-20}	5333.2	1584.9	336.5	258.2	438.5	< 0.0001	83.8
	AUC_{0-30}	10107.2	3278.8	308.3	234.1	405.9	< 0.0001	88.1
	AUC_{0-45}	15701.7	7152.2	219.5	166.3	289.8	< 0.0001	89.1
	AUC_{0-60}	20110.4	11733.9	171.4	129.5	226.8	0.0020	90.2
	AUC_{0-90}	26871.4	19340.3	138.9	105.2	183.5	0.0525	89.3
	AUC_{0-120}	32031.5	24543.6	130.5	99.0	172.0	0.1126	88.5
	AUC_{0-150}	36114.6	28072.3	128.6	97.8	169.3	0.1305	87.7
	AUC_{0-180}	39517.6	30719.6	128.6	98.1	168.7	0.1263	86.5
	AUC_{0-240}	45224.4	35393.5	127.8	98.2	166.3	0.1255	83.2
	AUC_{0-t}	45294.5	32596.6	139.0	103.6	186.5	0.0663	97.1

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.37

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	C_{max}	454.9	445.1	102.2	81.4	128.4	0.8738	68.5
	AUC_{0-2}	205.9	74.1	278.1	213.0	363.1	< 0.0001	83.2
	AUC_{0-4}	575.6	195.8	294.0	224.7	384.7	< 0.0001	84.1
	AUC_{0-6}	920.3	379.5	242.5	185.6	316.8	< 0.0001	83.4
	AUC_{0-8}	1251.5	596.0	210.0	161.1	273.7	< 0.0001	82.6
	AUC_{0-10}	1571.1	820.5	191.5	147.1	249.2	0.0001	82.0
	$AUC_{0-12.5}$	2112.8	1137.2	185.8	143.7	240.2	0.0001	79.3
	AUC_{0-15}	2909.1	1574.3	184.8	143.7	237.7	0.0001	77.4
	AUC_{0-20}	4589.6	2663.2	172.3	133.9	221.7	0.0006	77.4
	AUC_{0-30}	7168.4	5308.9	135.0	105.5	172.9	0.0464	75.5
	AUC_{0-45}	9985.1	10288.8	97.0	76.3	123.4	0.8360	72.9
	AUC_{0-60}	12230.8	15279.8	80.0	63.3	101.2	0.1185	70.9
	AUC_{0-90}	15800.9	23047.1	68.6	54.7	85.9	0.0066	67.5
	AUC_{0-120}	18723.6	28289.2	66.2	53.1	82.5	0.0026	65.9
	AUC_{0-150}	21099.5	31947.3	66.0	53.1	82.2	0.0023	65.2
	AUC_{0-180}	22957.2	35008.2	65.6	52.7	81.5	0.0018	64.9
	AUC_{0-240}	26044.0	40597.7	64.2	51.9	79.4	0.0008	63.0
	AUC_{0-t}	26053.9	40642.5	64.1	51.8	79.3	0.0008	63.0

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.38

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）の比較ー鼻炎状態

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/R) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice (R/L)	C_{max}	632.6	445.1	142.1	110.9	182.1	0.0208	76.5
	AUC_{0-2}	170.7	74.1	230.5	181.6	292.7	< 0.0001	72.9
	AUC_{0-4}	498.0	195.8	254.3	198.5	325.9	< 0.0001	76.5
	AUC_{0-6}	843.6	379.5	222.3	172.3	286.7	< 0.0001	79.1
	AUC_{0-8}	1167.9	596.0	195.9	151.0	254.3	< 0.0001	81.5
	AUC_{0-10}	1467.1	820.5	178.8	137.4	232.7	0.0004	82.6
	$AUC_{0-12.5}$	1982.1	1137.2	174.3	134.4	226.1	0.0006	81.3
	AUC_{0-15}	2825.4	1574.3	179.5	139.4	231.1	0.0002	78.4
	AUC_{0-20}	4985.4	2663.2	187.2	145.2	241.3	0.0001	78.8
	AUC_{0-30}	9569.8	5308.9	180.3	141.0	230.5	0.0001	75.6
	AUC_{0-45}	15635.1	10288.8	152.0	119.1	193.9	0.0055	74.9
	AUC_{0-60}	20479.8	15279.8	134.0	104.9	171.3	0.0503	75.5
	AUC_{0-90}	28042.7	23047.1	121.7	95.5	155.1	0.1822	74.5
	AUC_{0-120}	33944.2	28289.2	120.0	94.4	152.6	0.2104	73.5
	AUC_{0-150}	38657.0	31947.3	121.0	95.3	153.7	0.1886	73.2
	AUC_{0-180}	42356.4	35008.2	121.0	95.4	153.5	0.1860	72.6
	AUC_{0-240}	47927.7	40597.7	118.1	93.5	149.0	0.2390	70.8
	AUC_{0-t}	47932.6	40642.5	117.9	93.4	148.9	0.2418	70.8

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.1.39

2.7.2.2.3.4.5.3　探索的 PK 解析

レスポンダーを対象とした PK の比較

自己報告の TNSS に基づき治験実施計画書に規定する反応を示した被験者をレスポンダーと定義し、レスポンダーを対象とした探索的解析を実施した。レスポンダーの基準は、TNSS 5+及び鼻閉スコア 2+を報告した場合とした。

レスポンダー（TNSS 5+及び鼻閉スコア 2+）及び様々な鼻の状態の被験者での PK の結果は、全被験者に基づく主要解析で認められた結果と同じであった。

ベースライン調整解析

主要 PK 解析はベースライン未補正値を用いて実施した。ベースライン値は治験薬投与の 45 分前及び 30 分前のアドレナリン濃度（NAC 前）の平均値とした。追加解析として、治験薬投与の 10 分前及び 5 分前のアドレナリン濃度（NAC 後を含む）の平均値をベースライン値として、ベースラインで調整した解析を実施した。

主要な PK パラメータは、いずれもベースライン未調整の解析とベースラインで調整した解析で一致していた。

中央値及び幾何平均値の解析

アドレナリン濃度の経時的推移及び主要な PK のパラメータは、いずれも平均値、中央値、幾何平均値が一致していた。

2.7.2.2.3.4.6　PD の結果

2.7.2.2.3.4.6.1　ベースラインからの変化量

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.7.2-67（SBP）、図 2.7.2-68（DBP）及び図 2.7.2-69（PR）に示す。

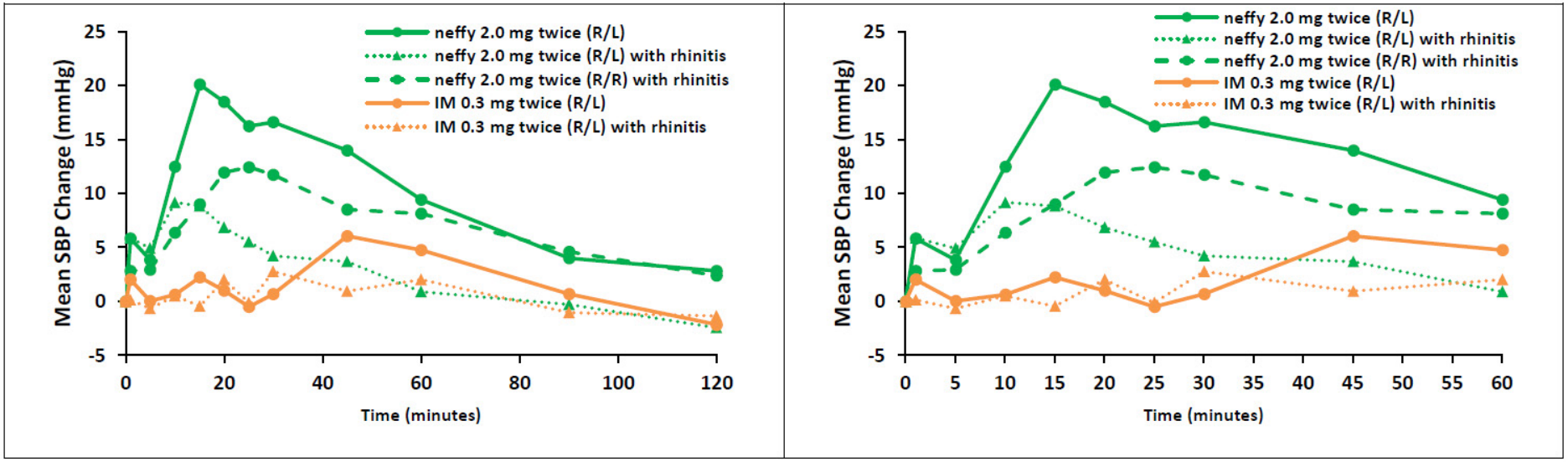


図 2.7.2-67 鼻腔状態別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分）

Source: EPI 18 CSR, Figure 18

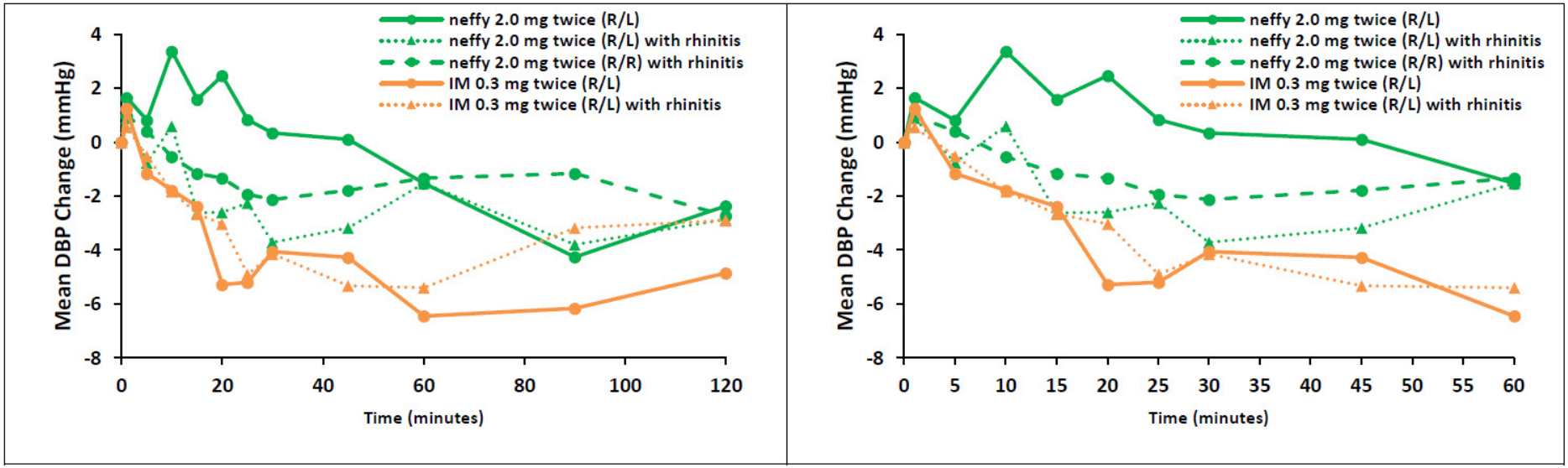


図 2.7.2-68 鼻腔状態別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分）

Source: EPI 18 CSR, Figure 19

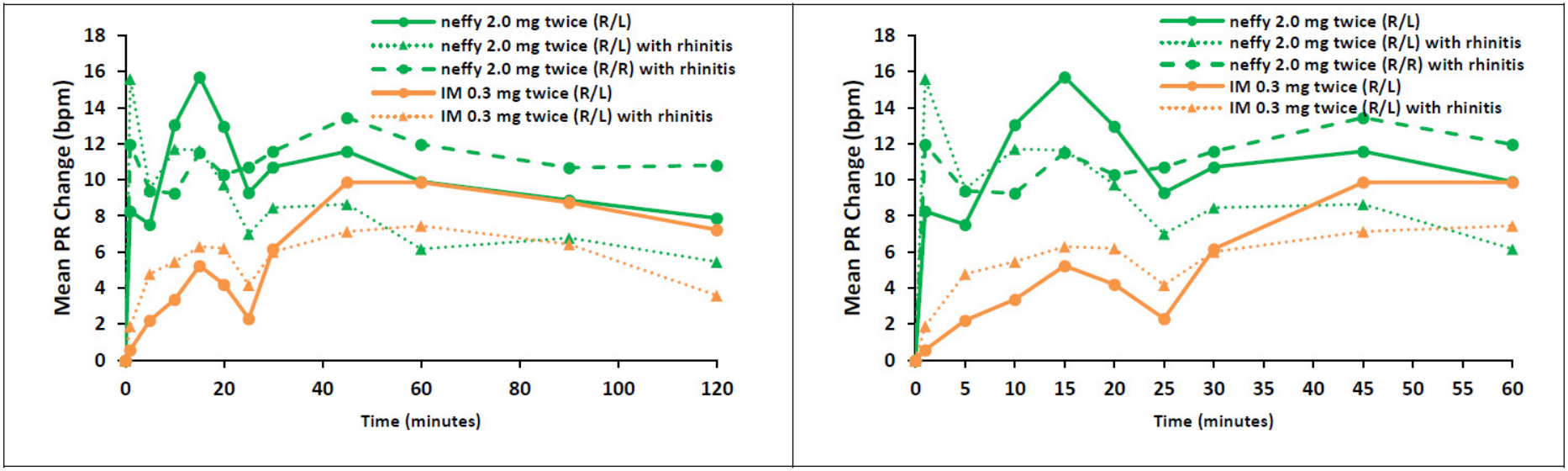


図 2.7.2-69 鼻腔状態別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移（120 分及び 60 分）

Source: EPI 18 CSR, Figure 20

2.7.2.2.3.4.6.2　　PD パラメータ

鼻腔状態別の SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-158（SBP）、表 2.7.2-159（DBP）及び表 2.7.2-160（PR）に、pAUEC を表 2.7.2-161（SBP）、表 2.7.2-162（DBP）及び表 2.7.2-163（PR）に示す。

表 2.7.2-158　鼻腔状態別の SBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	19 (1 – 120)	29 (53.5)	1221 (101.3)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	38 (1 – 120)	14 (65.5)	473 (129.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	16 (1 – 120)	18 (68.2)	589 (112.0)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	26 (1 – 120)	21 (48.1)	932 (95.7)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	30 (1 – 121)	13 (65.1)	376 (173.1)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.10 and Table 14.2.4.13

表 2.7.2-159　鼻腔状態別の DBP に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	15 (1 – 120)	10 (60.3)	214 (202.1)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	10 (1 – 121)	6 (97.4)	-20 (-1326.6)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	10 (1 – 121)	6 (104.1)	60 (597.3)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	20 (1 – 120)	7 (85.6)	169 (232.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	13 (1 – 121)	6 (115.8)	78 (476.2)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.11 and Table 14.2.4.14

表 2.7.2-160　鼻腔状態別の PR に対する PD パラメータ

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	16 (1 – 120)	24 (49.2)	1219 (74.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	45 (1 – 121)	14 (63.9)	876 (91.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	11 (1 – 121)	22 (45.1)	979 (73.0)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	16 (1 – 121)	22 (46.2)	1353 (64.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	28 (1 – 120)	14 (47.5)	715 (74.1)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.12 and Table 14.2.4.15

表 2.7.2-161 鼻腔状態別の SBP に対する pAUEC

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	3 (167.9)	22 (174.2)	59 (128.7)	138 (90.5)	235 (79.6)	323 (81.3)	406 (83.5)	633 (84.8)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (1150.4)	5 (675.7)	7 (1131.5)	14 (842.0)	22 (680.3)	23 (781.5)	37 (532.0)	85 (346.8)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	3 (194.4)	25 (168.1)	58 (162.1)	103 (145.6)	143 (140.4)	175 (145.2)	201 (153.9)	257 (172.5)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	2 (323.1)	13 (265.4)	35 (189.1)	73 (139.3)	124 (114.3)	185 (102.5)	245 (96.0)	398 (91.7)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (5932.3)	1 (3492.2)	1 (7083.8)	1 (13644.0)	5 (3086.8)	10 (1803.5)	16 (1360.9)	43 (840.1)

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	803 (89.3)	1013 (106.6)	1148 (119.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	170 (244.8)	258 (256.4)	192 (475.1)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	293 (190.6)	303 (255.7)	333 (291.8)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	524 (95.1)	715 (108.4)	819 (126.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	66 (783.6)	81 (935.4)	92 (1114.4)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.10 and Table 14.2.4.13

表 2.7.2-162 鼻腔状態別の DBP に対する pAUEC

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	1 (270.0)	6 (386.5)	15 (314.4)	27 (253.7)	37 (269.1)	45 (294.5)	48 (340.9)	50 (517.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (817.9)	1 (2612.9)	-6 (-1041.8)	-16 (-561.5)	-35 (-325.9)	-61 (-224.3)	-75 (-196.6)	-137 (-149.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	1 (640.7)	2 (1823.6)	1 (4368.5)	-4 (-2288.7)	-17 (-703.1)	-28 (-513.0)	-42 (-403.7)	-95 (-278.2)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	1 (638.9)	4 (699.6)	3 (1564.9)	-1 (-10041.0)	-11 (-934.1)	-15 (-852.7)	-25 (-599.2)	-54 (-398.3)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (973.7)	1 (6079.0)	-4 (-1446.7)	-16 (-595.4)	-30 (-391.5)	-49 (-295.2)	-72 (-251.7)	-142 (-198.2)

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	38 (927.6)	-47 (-1121.8)	-120 (-591.7)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	-217 (-126.6)	-404 (-101.1)	-554 (-104.0)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	-130 (-283.4)	-210 (-257.6)	-247 (-238.1)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	-78 (-362.8)	-115 (-385.5)	-173 (-349.2)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	-222 (-166.4)	-351 (-163.7)	-492 (-149.9)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.11 and Table 14.2.4.14

表 2.7.2-163 鼻腔状態別の PR に対する pAUEC

Treatment	N	pAUEC (min*bpm) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	4 (141.4)	34 (98.6)	84 (77.0)	154 (69.0)	228 (62.4)	284 (61.0)	334 (63.2)	500 (64.9)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (1782.5)	6 (349.1)	20 (240.7)	40 (194.1)	63 (170.4)	80 (168.0)	105 (147.2)	224 (113.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	6 (87.6)	57 (70.1)	108 (62.4)	167 (57.4)	221 (52.9)	264 (53.3)	302 (55.7)	430 (62.4)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	6 (89.1)	49 (73.6)	95 (66.5)	147 (59.0)	201 (54.0)	254 (52.2)	310 (52.1)	497 (52.0)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	1 (273.4)	12 (178.6)	37 (130.5)	66 (111.3)	96 (95.7)	123 (90.8)	148 (88.3)	246 (77.6)

Treatment	N	pAUEC (min*bpm) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	661 (66.4)	945 (72.0)	1198 (78.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	373 (98.7)	654 (91.9)	922 (88.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	542 (71.2)	735 (82.1)	981 (75.5)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	687 (55.3)	1027 (60.4)	1349 (65.1)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	356 (72.0)	565 (71.5)	726 (73.5)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.12 and Table 14.2.4.15

2.7.2.2.3.4.6.3 最小二乗解析

SBP

正常な鼻腔状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-164 に示す。

鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-165 に、鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-166 に示す。

DBP

正常な鼻腔状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-167 に示す。

鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-168 に、鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-169 に示す。

PR

正常な鼻腔状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-170 に示す。

鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-171 に、鼻炎状態における ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-172 に示す。

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）の比較ー正常な鼻腔状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	24.1	12.9	187.8	144.3	244.4	0.0002	81.9
	$AUEC_{0-1}$	3.5	2.1	165.3	108.4	252.2	0.0515	114.2
	$AUEC_{0-5}$	27.3	24.2	112.7	71.3	178.0	0.6641	124.0
	$AUEC_{0-10}$	61.9	55.9	110.6	74.1	165.3	0.6748	103.0
	$AUEC_{0-15}$	128.5	65.9	195.0	124.7	305.0	0.0154	127.7
	$AUEC_{0-20}$	197.6	86.9	227.2	141.1	366.0	0.0056	146.3
	$AUEC_{0-25}$	268.7	111.7	240.6	153.7	376.6	0.0018	132.2
	$AUEC_{0-30}$	367.8	130.3	282.3	185.7	429.1	0.0001	118.2
	$AUEC_{0-45}$	592.1	189.5	312.4	212.2	460.1	< 0.0001	109.6
	$AUEC_{0-60}$	742.2	315.6	235.2	168.5	328.1	0.0001	92.1
	$AUEC_{0-90}$	987.1	362.3	272.5	174.4	425.6	0.0004	140.1
	$AUEC_{0-120}$	1052.1	702.0	149.9	96.8	232.2	0.1276	114.8
	$AUEC_{0-t}$	910.1	455.3	199.9	130.9	305.4	0.0082	141.0

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.102

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	16.7	10.9	152.9	114.8	203.6	0.0159	86.7
	$AUEC_{0-1}$	3.6	2.3	155.2	105.5	228.3	0.0623	94.2
	$AUEC_{0-5}$	37.1	17.6	210.3	130.3	339.3	0.0122	125.7
	$AUEC_{0-10}$	74.7	28.4	263.6	164.8	421.5	0.0011	130.7
	$AUEC_{0-15}$	105.3	64.2	164.0	103.7	259.4	0.0767	125.9
	$AUEC_{0-20}$	139.6	78.0	179.1	101.2	317.1	0.0935	183.5
	$AUEC_{0-25}$	206.3	111.9	184.3	122.7	276.9	0.0150	104.5
	$AUEC_{0-30}$	239.6	145.4	164.7	109.5	247.9	0.0459	102.9
	$AUEC_{0-45}$	335.3	189.8	176.7	108.0	289.2	0.0585	144.3
	$AUEC_{0-60}$	423.8	333.8	126.9	84.7	190.2	0.3272	104.1
	$AUEC_{0-90}$	383.9	419.3	91.6	49.2	170.5	0.8129	216.1
	$AUEC_{0-120}$	660.9	496.7	133.0	77.7	227.8	0.3771	149.7
	$AUEC_{0-t}$	511.4	359.3	142.3	83.2	243.5	0.2762	185.7

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.103

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）の比較ー鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/R) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	18.3	10.9	167.1	128.9	216.7	0.0015	79.8
	$AUEC_{0-1}$	2.9	2.3	123.2	79.7	190.4	0.4249	107.3
	$AUEC_{0-5}$	23.5	17.6	133.4	83.7	212.7	0.3048	119.5
	$AUEC_{0-10}$	46.9	28.4	165.3	105.1	260.0	0.0690	123.6
	$AUEC_{0-15}$	82.5	64.2	128.5	89.3	185.1	0.2541	91.5
	$AUEC_{0-20}$	129.0	78.0	165.5	99.5	275.2	0.1035	150.6
	$AUEC_{0-25}$	183.5	111.9	163.9	107.3	250.3	0.0561	113.7
	$AUEC_{0-30}$	245.4	145.4	168.8	113.4	251.2	0.0321	101.8
	$AUEC_{0-45}$	309.4	189.8	163.1	95.1	279.6	0.1348	181.6
	$AUEC_{0-60}$	395.8	333.8	118.6	71.4	196.8	0.5763	160.4
	$AUEC_{0-90}$	484.7	419.3	115.6	61.9	216.0	0.6991	243.7
	$AUEC_{0-120}$	835.2	496.7	168.1	101.1	279.8	0.0934	151.1
	$AUEC_{0-t}$	463.0	359.3	128.8	68.6	241.8	0.5043	307.4

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.104

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	9.7	5.2	186.3	141.6	245.2	0.0003	82.0
	$AUEC_{0-1}$	2.2	1.6	139.5	94.2	206.4	0.1610	94.6
	$AUEC_{0-5}$	14.4	10.1	142.1	81.7	247.1	0.2926	163.6
	$AUEC_{0-10}$	34.8	24.6	141.5	90.4	221.6	0.1997	107.4
	$AUEC_{0-15}$	45.1	72.4	62.3	35.5	109.2	0.1632	127.1
	$AUEC_{0-20}$	69.1	80.2	86.1	54.5	135.9	0.5832	94.3
	$AUEC_{0-25}$	78.6	70.3	111.9	61.2	204.5	0.7557	142.4
	$AUEC_{0-30}$	97.3	64.1	151.8	79.4	290.0	0.2838	158.7
	$AUEC_{0-45}$	154.9	87.2	177.8	96.1	328.8	0.1229	135.4
	$AUEC_{0-60}$	158.3	148.6	106.5	40.7	279.1	0.9122	260.6
	$AUEC_{0-90}$	273.8	249.3	109.8	55.5	217.3	0.8159	104.1
	$AUEC_{0-120}$	354.5	244.7	144.9	73.6	285.2	0.3574	107.8
	$AUEC_{0-t}$	114.3	32.1	355.7	142.4	888.1	0.0242	618.3

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.110

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	6.3	5.8	108.1	78.1	149.6	0.6920	97.2
	$AUEC_{0-1}$	2.3	1.4	163.7	101.5	263.9	0.0902	120.5
	$AUEC_{0-5}$	15.8	13.9	113.7	70.0	184.8	0.6579	126.6
	$AUEC_{0-10}$	35.3	42.6	82.8	52.5	130.5	0.4879	95.7
	$AUEC_{0-15}$	43.3	48.6	89.1	49.5	160.4	0.7421	139.9
	$AUEC_{0-20}$	59.8	40.7	146.8	81.4	264.9	0.2792	141.2
	$AUEC_{0-25}$	81.8	43.3	188.7	101.0	352.6	0.0949	143.7
	$AUEC_{0-30}$	111.7	50.5	221.3	104.2	469.6	0.0835	176.4
	$AUEC_{0-45}$	139.7	165.4	84.4	50.3	141.6	0.5800	81.6
	$AUEC_{0-60}$	150.6	151.7	99.3	55.6	177.2	0.9826	105.7
	$AUEC_{0-90}$	229.1	263.1	87.1	49.2	154.2	0.6822	99.1
	$AUEC_{0-120}$	191.0	272.6	70.1	31.2	157.4	0.4585	162.9
	$AUEC_{0-t}$	96.8	133.8	72.3	26.5	197.1	0.5886	502.5

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.111

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）の比較ー鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/R) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	7.7	5.8	132.6	99.3	177.2	0.1087	81.6
	$AUEC_{0-1}$	2.7	1.4	194.2	127.4	296.1	0.0113	102.6
	$AUEC_{0-5}$	18.7	13.9	134.5	87.4	206.8	0.2540	107.8
	$AUEC_{0-10}$	30.8	42.6	72.4	46.8	111.8	0.2179	95.8
	$AUEC_{0-15}$	37.5	48.6	77.3	43.6	137.0	0.4528	142.0
	$AUEC_{0-20}$	56.6	40.7	138.9	80.1	240.8	0.3194	123.3
	$AUEC_{0-25}$	75.0	43.3	173.1	89.4	335.0	0.1687	153.5
	$AUEC_{0-30}$	50.0	50.5	99.0	35.4	277.2	0.9870	396.9
	$AUEC_{0-45}$	108.0	165.4	65.3	31.7	134.5	0.3217	127.7
	$AUEC_{0-60}$	155.8	151.7	102.7	48.4	218.1	0.9516	146.4
	$AUEC_{0-90}$	263.9	263.1	100.3	50.7	198.4	0.9941	128.6
	$AUEC_{0-120}$	373.1	272.6	136.9	68.4	273.9	0.4452	126.1
	$AUEC_{0-t}$	207.4	133.8	154.9	63.1	380.3	0.4151	324.4

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.112

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	20.9	11.7	179.3	144.8	222.1	< 0.0001	64.9
	$AUEC_{0-1}$	4.6	1.4	327.3	221.7	483.0	< 0.0001	99.2
	$AUEC_{0-5}$	31.6	11.7	270.2	190.3	383.7	< 0.0001	102.4
	$AUEC_{0-10}$	65.8	38.1	172.4	121.9	243.9	0.0109	99.4
	$AUEC_{0-15}$	115.1	71.8	160.2	108.6	236.4	0.0471	115.8
	$AUEC_{0-20}$	183.1	70.5	259.8	170.5	396.0	0.0003	141.2
	$AUEC_{0-25}$	218.6	87.6	249.7	172.2	362.1	0.0001	120.5
	$AUEC_{0-30}$	251.3	130.1	193.2	138.1	270.4	0.0017	102.4
	$AUEC_{0-45}$	385.8	215.0	179.4	125.5	256.5	0.0080	117.2
	$AUEC_{0-60}$	565.1	334.0	169.2	125.9	227.5	0.0041	91.2
	$AUEC_{0-90}$	689.5	493.4	139.8	93.4	209.1	0.1708	149.0
	$AUEC_{0-120}$	833.9	805.0	103.6	70.9	151.3	0.8775	130.3
	$AUEC_{0-t}$	842.3	642.5	131.1	86.8	197.9	0.2776	158.2

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.118

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

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	19.1	12.5	152.9	123.3	189.6	0.0015	63.9
	$AUEC_{0-1}$	5.2	1.4	377.2	266.4	533.9	< 0.0001	96.8
	$AUEC_{0-5}$	52.2	16.4	318.2	228.9	442.4	< 0.0001	94.1
	$AUEC_{0-10}$	97.9	33.6	291.4	207.0	410.1	< 0.0001	107.3
	$AUEC_{0-15}$	154.1	60.3	255.4	186.6	349.6	< 0.0001	96.3
	$AUEC_{0-20}$	207.4	78.5	264.3	177.3	393.9	0.0001	139.0
	$AUEC_{0-25}$	247.3	102.1	242.1	178.3	328.7	< 0.0001	94.7
	$AUEC_{0-30}$	279.7	137.7	203.1	156.5	263.6	< 0.0001	76.3
	$AUEC_{0-45}$	386.5	224.9	171.9	128.4	230.0	0.0028	88.0
	$AUEC_{0-60}$	505.8	283.2	178.6	128.1	249.0	0.0048	106.4
	$AUEC_{0-90}$	621.6	492.0	126.3	92.7	172.2	0.2130	97.3
	$AUEC_{0-120}$	846.0	665.5	127.1	97.7	165.4	0.1331	75.9
	$AUEC_{0-t}$	738.7	588.0	125.6	90.5	174.4	0.2506	107.4

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.119

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）の比較ー鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/R) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	19.3	12.5	154.2	125.9	188.9	0.0006	60.1
	$AUEC_{0-1}$	5.1	1.4	372.2	258.6	535.6	< 0.0001	101.5
	$AUEC_{0-5}$	36.2	16.4	221.1	147.0	332.5	0.0019	130.7
	$AUEC_{0-10}$	77.9	33.6	231.8	160.3	335.2	0.0003	121.2
	$AUEC_{0-15}$	109.0	60.3	180.7	123.7	264.0	0.0113	130.4
	$AUEC_{0-20}$	160.2	78.5	204.1	133.5	312.2	0.0065	159.5
	$AUEC_{0-25}$	198.0	102.1	193.8	132.7	283.2	0.0048	133.4
	$AUEC_{0-30}$	254.5	137.7	184.8	138.0	247.5	0.0008	90.5
	$AUEC_{0-45}$	423.3	224.9	188.2	142.3	248.9	0.0003	85.4
	$AUEC_{0-60}$	574.6	283.2	202.9	146.9	280.2	0.0005	105.9
	$AUEC_{0-90}$	810.7	492.0	164.8	123.8	219.4	0.0048	89.8
	$AUEC_{0-120}$	1062.9	665.5	159.7	120.0	212.6	0.0080	86.5
	$AUEC_{0-t}$	1013.0	588.0	172.3	126.1	235.3	0.0048	101.7

a) ln-transformed Geometric Mean based on Least Squares Mean

b) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

c) 90% Confidence Interval

d) p-value for the difference in the treatment id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Test: ARS-1 2.0 mg; Reference: Adrenaline IM 0.3 mg

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.120

2.7.2.2.3.4.6.4　探索的 PD 解析

レスポンダーを対象とした PD の比較

自己報告の TNSS に基づき治験実施計画書に規定する反応を示した被験者をレスポンダーと定義し、レスポンダーを対象とした探索的解析を実施した。レスポンダーの基準は、TNSS 5+及び鼻閉スコア 2+を報告した場合とした。

レスポンダー（TNSS 5+及び鼻閉スコア 2+）及び様々な鼻の状態の被験者での PD の結果は、全被験者に基づく主要解析で認められた結果と同じであった。

中央値及び幾何平均値の解析

主要な PD 評価項目の経時的推移及び PD パラメータは、平均値、中央値、幾何平均値の間で一致していた。

2.7.2.2.3.4.7　薬理に関する全般的結論

PK の結論

正常な鼻腔状態では、ARS-1（R/L）の投与により、アドレナリン 0.3 mg の IM 投与と比較してアドレナリン濃度の平均値が高くなった。この差は全サンプリング期間を通じて認められた。

鼻炎状態でも、ARS-1（R/R）の投与によりアドレナリン 0.3 mg の IM 投与と比較して全サンプリング期間を通じてアドレナリン濃度の平均値が高くなり、ARS-1（R/L）の投与により投与後の最初の 45 分間でアドレナリン濃度の平均値が高くなった。

鼻腔の状態（正常又は NAC 後）又は ARS-1 の投与法（R/L 又は R/R）にかかわらず、ARS-1 投与後の C_{max} の平均値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与後より高かった。

PD の結論

正常な鼻腔状態では、ARS-1 の投与により SBP、DBP、PR のベースラインからの平均変化量が大きくなり、その差は全時点で認められた。

鼻炎状態では、全時点で ARS-1（R/R）に関する全ての PD 反応の値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与より高かった。ARS-1（R/L）では、アドレナリン 0.3 mg IM 投与と比較して、投与後の最初の 60 分間までの SBP、DBP、PR の平均変化量が大きくなった。

鼻腔の状態に関係なく、SBP 及び PR に対する E_{max} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与よりも ARS-1 投与後の方が高かった。鼻炎状態では、DBP の変化量は ARS-1 とアドレナリン 0.3 mg IM 投与で同程度であった。

2.7.2.2.4　生理学的 PK モデリング

2.7.2.2.4.1　モデル開発及びヒトを対象とした臨床試験

PBAM を用いた評価の結果を 5.3.5.4 項 PBAM Report（Project report for development of an intranasal physiologically based absorption model and its application in ARS-1 epinephrine nasal spray pediatric development）に示す。

本試験の第一の目標は、健康被験者を対象とした臨床試験（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験［ARS-1 1.0 mg］及び EPI 16 試験［ARS-1 2.0 mg］）のデータを用いて、ARS-1 の IN 投与後

のアドレナリンの PBAM を開発することであった。第二の目標は EPI 10 試験の一環として、ARS-1 を異なる用量で投与した小児被験者にこのモデルを外挿し、成人と小児との間で鼻腔からの吸収に差があり、そのために小児集団では用量調節が必要になる可能性があることを検討することであった。モデルの予測性能は、EPI 10 試験の小児の臨床データの平均値を用いて評価した。次に、このモデルを使用して、小児集団における用量の評価を行った（対照曝露量：成人 2.0 mg）。なお、EPI 03 試験及び EPI 07 試験については、吸収促進剤である DDM の持ち越し効果を避けるため ARS-1 初回投与後のデータのみを解析対象とした

PBAM の最終モデルは鼻の 2 種類の沈着コンパートメントで構成し、1 つは前腔（沈着）を、もう 1 つは中腔（沈着及び吸収）を想定した。製剤中の薬物の特性と一致して、当初、薬物の大部分は中腔に沈着し（沈着比 20:80）、薬物は、このコンパートメントから飲み込まれ消化管及び肝臓に移行することも、吸収されることもありうる。飲み込まれた場合は、消化管及び肝臓でカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ及びモノアミン酸化酵素による代謝を通じて排泄される。このモデルは ARS-1 1.0 mg を投与した EPI 03 試験のデータをトレーニングデータとして用いて作成した。ARS-1 投与後のアドレナリンの血漿中濃度を予測するモデルの頑健性は、小児への外挿前に、いずれも健康被験者を対象とした EPI 04 試験、EPI 07 試験（ARS-1 1.0 mg）、EPI 16 試験（ARS-1 2.0 mg）の臨床データを外挿し検証した。

小児と成人被験者との差を説明するため、異なる係数を用いた。差は主に身体の大きさに関連しており、6 歳時点で鼻からのアドレナリン吸収及び全身 PK に関与する生理学的プロセスは鼻甲介（すなわち主な吸収部位）を含め既に成熟していると考えられる。鼻甲介が、体重 30 kg 超の 6 歳以上の小児で既に成熟している鼻吸収に関与する主要生理学的構造であるという結論がモデル予測により裏付けられているため、この小児年齢群と成人との間に有意な差はないと予想される。体重 30 kg 超の小児に ARS-1 2.0 mg を投与したときの曝露量は、成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときと同程度であり（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}2\ hr}$）、この群で用量調節は不要である。体重 30 kg 未満の低年齢の小児では、体格の差を考慮するだけでなく、0.65 mg 投与後に観察されたアドレナリン血漿中濃度を補足するには体重 15～30 kg の小児においてモデルの改良（上皮細胞から血液への吸収率及び粘膜繊毛クリアランスの上昇）が必要であることから、不確実性が大きくなる。

改良したモデル（体重 15～30 kg の小児用）を用いて小児に 1.0 mg を投与したときのシミュレーションで得られたアドレナリン血漿中濃度の経時的推移を比較した結果、全体の血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}2\ hr}$）は、成人に 2.0 mg 投与したときのシミュレーションで得られた曝露量に基づく予想値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}2\ hr}$）の範囲内であり、97 パーセンタイルがわずかに高くなった。しかし、モデルの改良（体重 30 kg 未満の小児）は限られたデータセット（N = 11）で行ったため、15～30 kg 群における 1.0 mg の用量の適切性を確認するためには、この群において追加データが必要である。上記の結論は、同様に[redacted]UDS 及び同量の吸収促進剤（すなわち、0.25% DDM）を使用し、6 歳超～11 歳及び 12 歳以上の小児に同じ用量/kg が推奨されており、6 歳時の鼻甲介成熟を裏付けているジアゼパム点鼻液（Valtoco®）の臨床データと一致している。

一方、Auvi-Q（アドレナリン注射液、USP）オートインジェクターに関する NDA 201-739、S-008 及び S-009 の FDA multidisciplinary review に基づき、血圧及び心拍数に対する作用を含む小児における PD は、同じアドレナリン曝露下で小児と成人間で同じであると予想される。同様

に、基礎疾患の経過は年齢にかかわらず同じと考えられ、全ての小児年齢群での使用が裏づけられる。上記の考察に加え、年齢の異なる小児で C_{max}、t_{max}、AUC を含む同様の反応が予測されることから、4 歳超の小児では成人と同様の PD が予測される。

2.7.2.2.4.2　成人を対象としたシミュレーション

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

シミュレートした試験デザインは、ARS-1 を 1.0 mg（EPI 03 試験、EPI 04 試験及び EPI 07 試験）又は 2.0 mg（EPI 16 試験）の用量で単回 IN 投与した臨床試験に基づいていた。PK 解析用の血液検体は、8 時間（EPI 16 試験では 6 時間）にわたり採取した。内因性アドレナリンを考慮して、ARS-1 投与の 2 時間前からモデル上でアドレナリン注入を開始し、アドレナリンのベースライン濃度が（静脈内投与モデルと一致して）定常状態にあることを保証した。

EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 16 試験の各試験について、平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移及び仮想集団（n = 1500）を対象に PBAM モデルを用いて推定したシミュレーション結果を図 2.7.2-70、図 2.7.2-71、図 2.7.2-72 及び図 2.7.2-73 に示す。

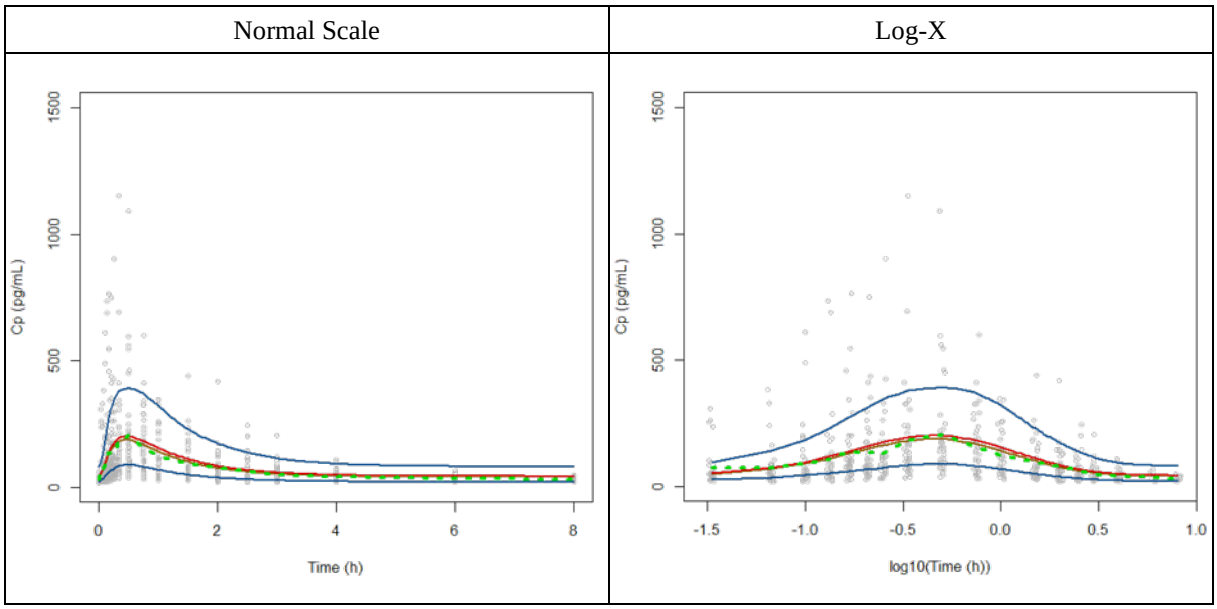


図 2.7.2-70　EPI 03 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較

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

Source: PBAM Report, Figure 2

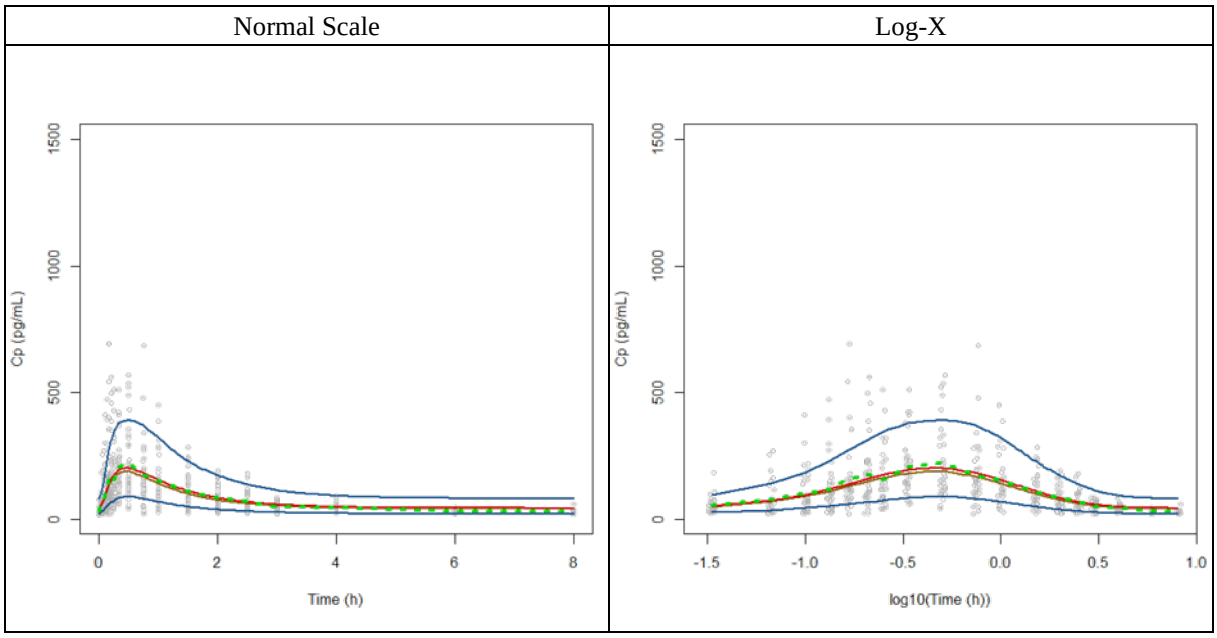


図 2.7.2-71 EPI 04 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較

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

Source: PBAM Report, Figure 3

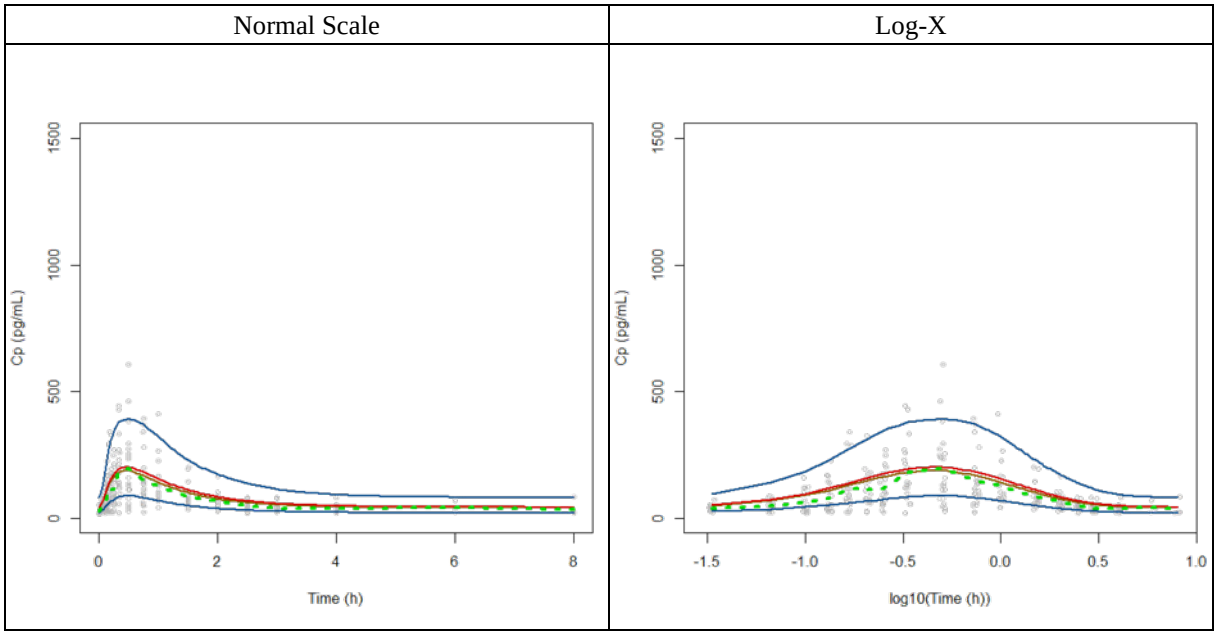


図 2.7.2-72 EPI 07 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較

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

Source: PBAM Report, Figure 4

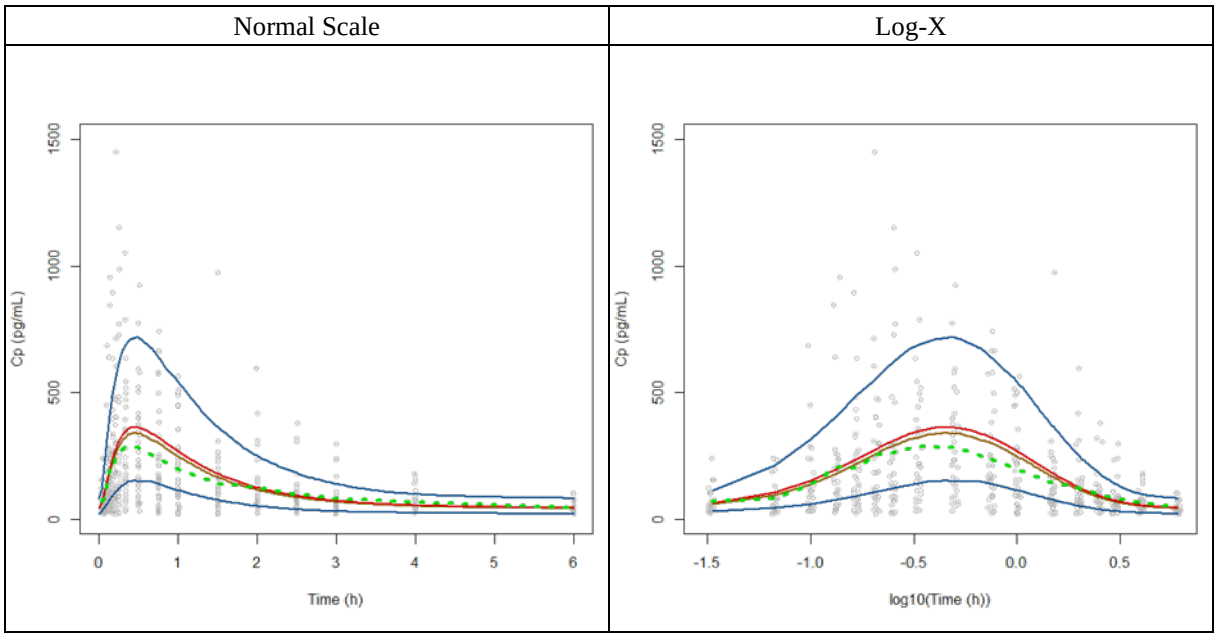


図 2.7.2-73　EPI 16 試験の健康成人における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較

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

Source: PBAM Report, Figure 5

このモデルにより 4 試験合計の平均 PK 挙動及び変動が適切に予測された。さらに、log-X スケールを用いた上図の右図に示すように、モデルは吸収挙動を十分に予測している。血漿中 AUC_{last} 及び C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値の推定値及び実測値、並びに AUC_{last} 及び C_{max} の実測値に対する推定値の比を表 2.7.2-173 に示す。

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

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

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

**Integrated analysis of EPI 15 and EPI 16 results

Source: PBAM Report, Table 5

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

2.7.2.2.4.3　小児を対象としたシミュレーション

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

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

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

EPI 10 試験における ARS-1 の単回 IN 投与後のアドレナリン血漿中濃度のシミュレーション値と実測値の比較及び EPI 10 試験の被験者の実測濃度平均値と仮想集団（n = 1500）における PBAM モデルを用いた推定値を図 2.7.2-74 に示す。

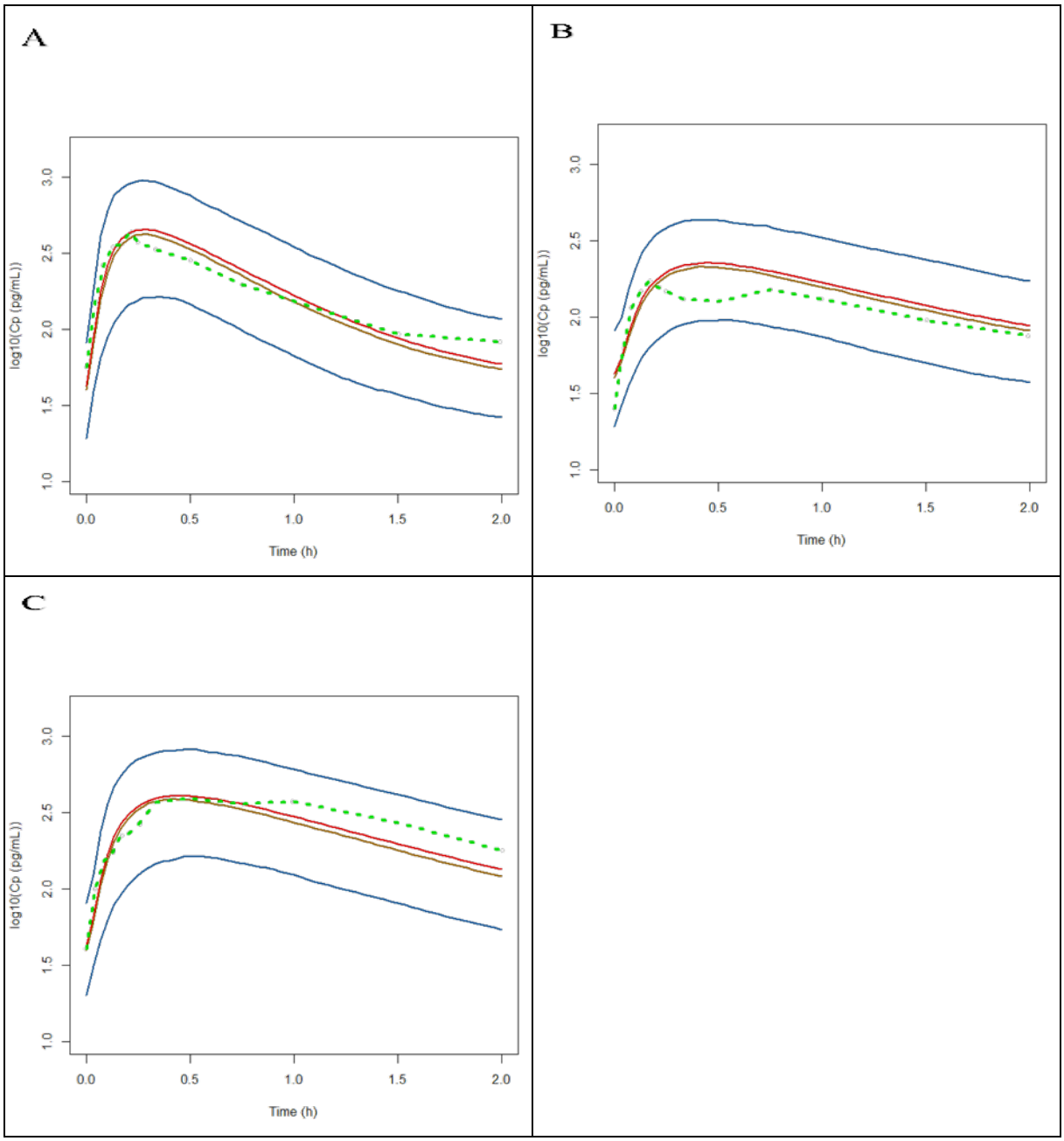


図 2.7.2-74 EPI 10 試験の小児における血漿中アドレナリンの経時的推移の比較

Comparison of adrenaline plasma profiles in pediatrics from study EPI 10 with the PBAM model predictions (the dashed green line is the mean profile from the observation; solid yellow, red and blue lines are the predicted median, mean and 95% PI using the PBAM model). A) 0.65 mg ARS-1 15-30 kg, B) 1.0 mg ARS-1 > 30 kg, C) 2.0 mg ARS-1 > 30 kg

Source: PBAM Report, Figure 6

このモデルは、小児被験者における平均 PK 挙動を適切に予測した。血漿中 AUC_{last} 及び C_{max} の平均値及び t_{max} の中央値の推定値及び実測値、並びに AUC_{last} 及び C_{max} の実測値に対する推定値の比率を表 2.7.2-174 に示す。

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

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

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

Source: PBAM Report, Table 6

AUC_{last} の推定値と実測値、並びに C_{max} の推定値と実測値の適合度のグラフを、成人（EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 16 試験）及び小児（EPI 10 試験）の両方について図 2.7.2-75 に示す。AUC_{last} の推定値 7 個中 6 個が 1.25 倍の判定基準の範囲内であり、AUC_{last} の 1 個の値（ARS-1 1.0 mg を投与した体重 30 kg 超の小児に相当）のみが 1.5 倍の判定基準の範囲内であった。C_{max} の推定値 7 個中 5 個が 1.25 倍の判定基準の範囲内であり、C_{max} の 2 個の値（ARS-1 2.0 mg を投与した成人及び体重 30 kg 超の小児に相当）のみが 1.5 倍の判定基準の範囲内であった。いずれにせよ、全ての値は 1.5 倍の範囲内にあったことから、成人及び小児の両者における PBAM モデルの記述的及び予測的性能が実証された。

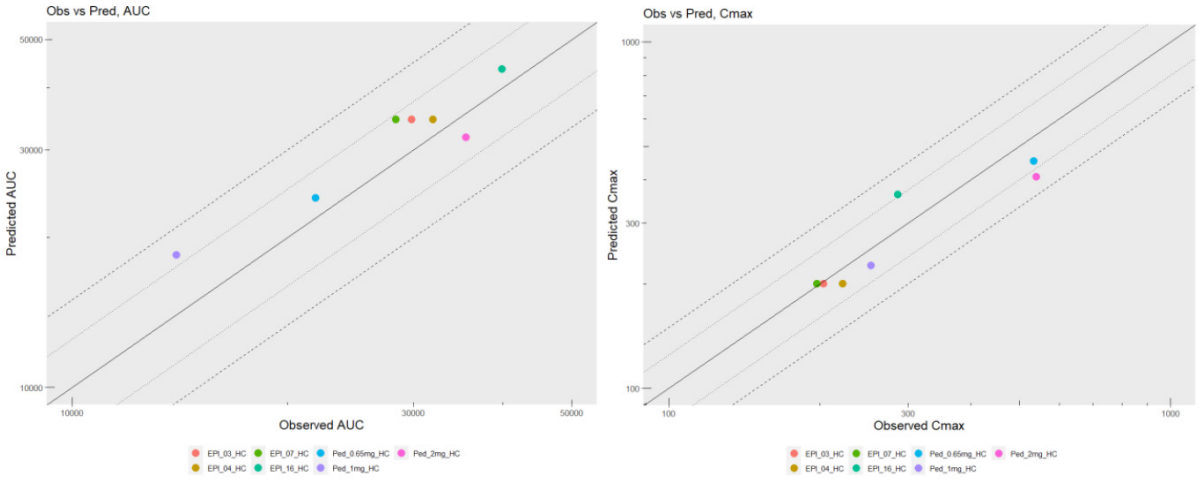


図 2.7.2-75　成人及び小児における AUC 及び C_{max} の推定値と実測値の比較

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

Source: PBAM Report, Figure 7

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

体重 15～30 kg の小児については、EPI 10 試験の平均実測値を得るためにモデルの改良が必要であった。具体的には、より速やかな吸収及び粘膜繊毛クリアランスの両方を予測するために KA（上皮細胞から血液への吸収率）及び T2gi（粘液毛様体クリアランス）を最適化した。最終的な PBAM モデルは、PK に関する推定を可能にする変動も用いて、年齢に対する推奨用法での PK をシミュレートするために使用した。体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児では ARS-1 1.0 mg を IN 投与する。体重 30 kg 以上の小児では ARS-1 2.0 mg を IN 投与する。小児臨床試験で選択した用量の安全性及び有効性を保証するため、シミュレートした血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を ARS-1 2.0 mg を投与した成人の健康被験者と比較した。

$AUC_{0\text{-}120}$ 及び C_{max} のシミュレーション結果を図 2.7.2-76 及び図 2.7.2-77 に示す。また、参考として健康成人における ARS-1 2.0 mg 投与の結果を示す。

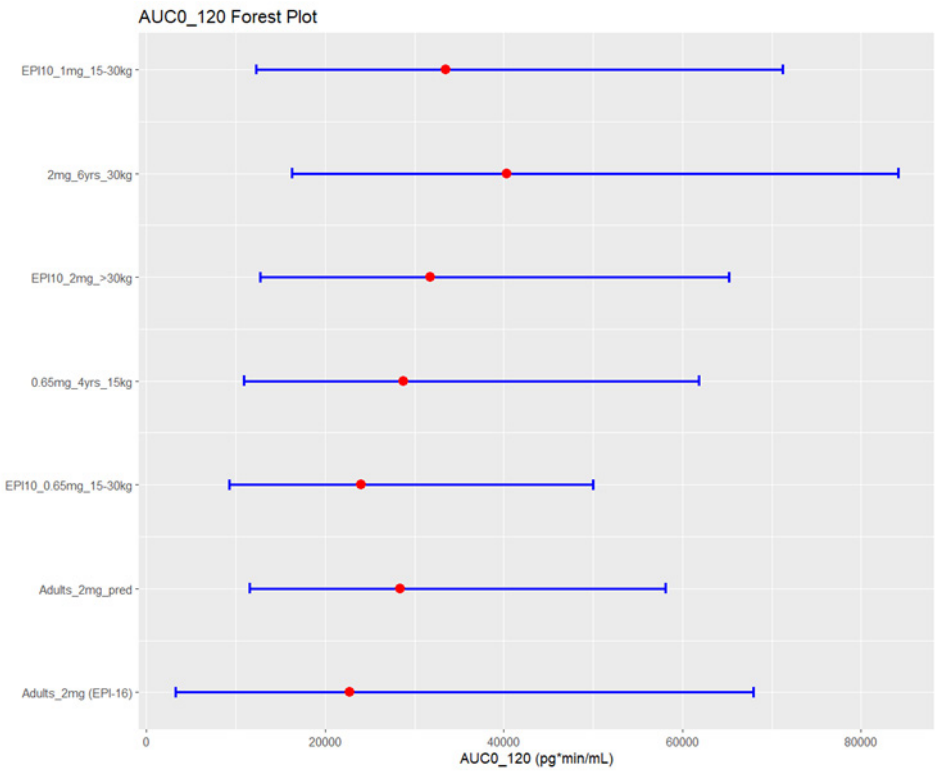


図 2.7.2-76　$AUC_{0\text{-}120}$ 推定値の比較

Comparison of predicted AUC0-120 min in adults with 2 mg dose and various other pediatric clinical scenarios as mentioned above using the PBAM model. The red dots and bars represent the mean and the 95% CI, respectively.
Source: PBAM Report, Figure 8

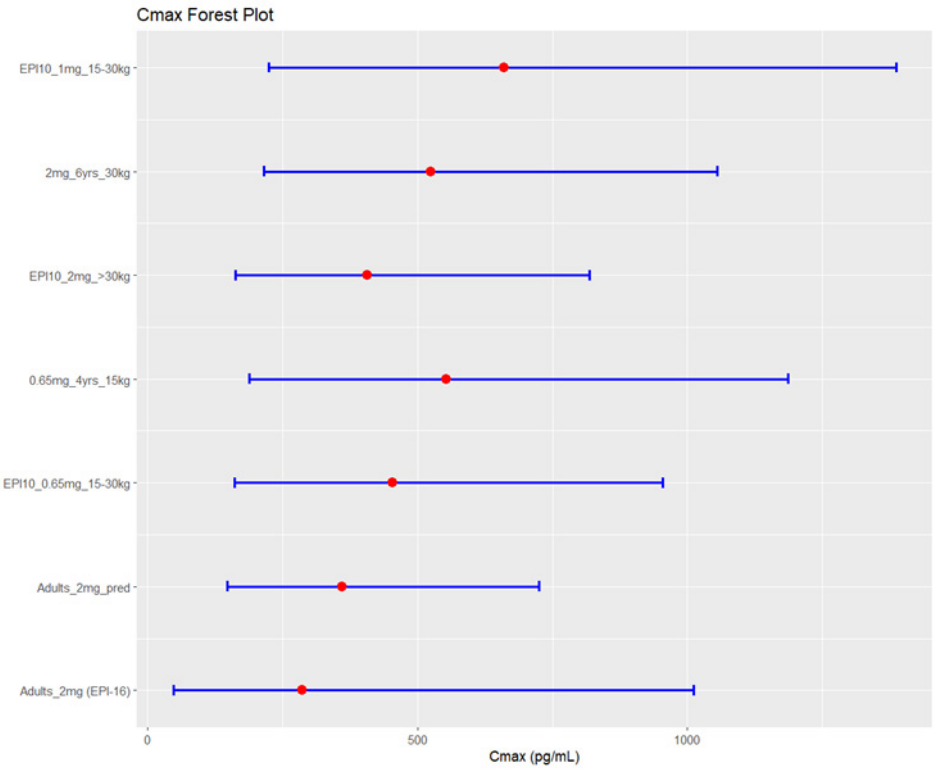


図 2.7.2-77　C_{max} 推定値の比較

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

95% CI を含む推定曝露量は、体重 30 kg 超の小児に ARS-1 2.0 mg、体重 15～30 kg の成人に ARS-1 1.0 mg の用量で投与したときに予想される値の範囲内である。ARS-1 2.0 mg を IN 投与したときの小児（> 30 kg）における血漿曝露量は成人と同程度であり、体重 30 kg の 6 歳の小児における 97.5 パーセンタイルがわずかに高くなった。同様に、ARS-1 1.0 mg を IN 投与したときの小児（15～30 kg）における血漿中曝露量は成人と同程度であり、97.5 パーセンタイルがわずかに高くなった。しかし、これらの小児シナリオ（2.0 mg_6 歳_30 kg；EPI 10 試験_1.0 mg_15-30 kg）における推定曝露値は、異なる製剤で投与したアドレナリンについて文献で報告されている曝露量実測値の範囲内であった。このことから、いずれの場合においても推定曝露量は適切であり、予測されるどの群においても安全性上の懸念はないと考えられる。

2.7.2.2.4.4　結論

結論として、この解析から、小児における推定曝露量が成人における推定曝露量と一致することが示され、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する ARS-1 1.0 mg の投与、体重 30 kg 以上の小児、並びに一般的な青年及び成人集団に対する ARS-1 2.0 mg の投与が支持された。ただし、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児における ARS-1 の 1.0 mg の用量の妥当性を確認するために追加データが必要である。

2.7.2.2.5　自己投与試験

ARS-1 を用いた自己投与試験として EPI 09 試験、EPI 12 試験、EPI 13 試験、EPI 17 試験の 4 試験を実施した。このうち EPI 09 試験及び EPI 13 試験の 2 試験は以下の理由から無効と判断し、本モジュールでは結果を記載しなかった。これらの試験に登録された全ての被験者は Integrated Summary of Safety（ISS）に含まれており、個々の試験の結果は 2.7.6 項に示す。

実施した一部の臨床試験は、承認申請のための試験とはみなされないため参考資料としているが、適切と考えられる場合は安全性の併合解析に含めている。これらの試験には以下の試験が含まれている。

EPI 09 試験：COVID-19 パンデミックの初期段階に実施したために、試験実施上の重大な問題が生じた。

EPI 13 試験：製品のラベル表示及び取り扱いミス、教育訓練の逸脱、並びに COVID-19 に関連した問題のために、試験実施上の重大な問題が生じた。

2.7.2.2.5.1　EPI 12 試験：I 型全身性アレルギー患者を対象に ARS-1、エピペン、Symjepi によってアドレナリンを自己投与したときの PK、PD 及び投与過誤を検討する無作為化、4 期、4 投与、クロスオーバー試験

2.7.2.2.5.1.1　試験計画

EPI 12 試験の主要目的は、1）I 型アレルギー症状を有する被験者に ARS-1（1.0 mg、0.25% DDM）、ARS-1（1.0 mg、0.35% DDM）、エピペン（0.3 mg アドレナリンオートインジェクター）、Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）を用いてアドレナリンを自己投与したときのバイオアベイラビリティを比較すること、2）ABPM で測定した PR 及び SBP に基づく PD を比較することであった。

副次目的は、1）ARS-1 の初回及び 2 回目の使用後に、自己投与に使用した 3 種類のデバイス間の投与過誤率を評価すること、2）4 剤を自己投与した被験者による重大な投与過誤が PK に及ぼす影響を評価すること、3）ARS-1（1.0 mg、0.25% DDM）、ARS-1（1.0 mg、0.35% DDM）、エピペン（0.3 mg）、Symjepi（0.3 mg）を被験者が自己投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験は、第 1 相、無作為化、単回投与、4 期、4 投与法、クロスオーバー試験であり、スクリーニング及び訓練期、ベースライン期、並びに非盲検無作為化投与期から構成した。臨床で被験者が ARS-1 IN（1.0 mg、0.25% DDM）、ARS-1 IN（1.0 mg、0.35% DDM）、エピペン（0.3 mg アドレナリンオートインジェクター）、Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）による自己投与を行った後、それらの単回投与のバイオアベイラビリティを評価した。

各被験者に以下の薬剤を投与した。

- ARS-1 1.0 mg 単回投与：ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）を片側の鼻孔（右又は左）に IN 投与
- ARS-1 1.0 mg 単回投与：ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）を片側の鼻孔（右又は左）に IN 投与
- エピペン（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL オートインジェクター）：片脚（右又は左）の大腿前外側に単回注射

- Symjepi（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL プレフィルドシリンジ）：片脚（右又は左）の大腿前外側に単回注射

スクリーニング期間

Day 0 の 28 日前（4 週間）から 182 日前（26 週間）にスクリーニング検査を行った。起立性低血圧の検査はスクリーニング時及びベースライン時に実施した。被験者に 5 分間以上仰臥位をとらせた後に測定を行った。その後、被験者を立位とし、3 分以内に再測定を行った。所見を eCRF に記録した。

非盲検投与期間

適格な被験者を、以下の 4 つの投与順序群のいずれかに無作為に割り付けた。投与の間に約 24 時間（±1 時間）のウォッシュアウト期間を設けた。

- ARS-1（1.0 mg、0.25% DDM）→Symjepi→エピペン→ARS-1（1.0 mg、0.35% DDM）
- ARS-1（1.0 mg、0.25% DDM）→エピペン→Symjepi→ARS-1（1.0 mg、0.35% DDM）
- ARS-1（1.0 mg、0.35% DDM）→Symjepi→エピペン→ARS-1（1.0 mg、0.25% DDM）
- ARS-1（1.0 mg、0.35% DDM）→エピペン→Symjepi→ARS-1（1.0 mg、0.25% DDM）

本試験は、複数のグループで実施することを許可した。投与が完了するまで被験者を隔離し、被験者が別の被験者を見られないようにした。投与前 60 分間、投与時、並びに投与後最初の 120 分間は、被験者をリラックスした状態でまっすぐに椅子に座らせた。ベースラインの PK 及び PD 評価のために投与前検体及びバイタルサインを測定した後、治験実施計画書及びイベントスケジュールに従って通常の PK 検体の採取及び評価を実施した。

試験期間を通じて、被験者が治験薬の投与方法について互いに話し合うことは禁止した。

主要解析対象集団及び副次解析対象集団を用いて PK 及び PD を評価した。

- 主要解析対象集団：血管内投与の可能性がある被験者及び統計学的外れ値を示す被験者を除外した集団。
- 副次解析対象集団：全被験者を対象とした。除外基準なし。

2.7.2.2.5.1.2　PK の測定及び解析

2.7.2.2.5.1.2.1　PK の測定

血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（各 4 mL）を、20 分間以上リラックスした状態で座位をとらせた後のシミュレーション及び自己投与開始前 10 及び 5 分（±1 分）、並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240 分時点で採取した。

アドレナリンについて以下の 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
- $AUC_{0\text{-}x\ min}$：0 時間から投与後 x 分までの血漿中濃度時間曲線下面積。ただし、x は投与後 60 分までの各時点（2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60 分）。線形台形法を用いて算出した。該当する場合は（試料採取時刻の逸脱又は定量可能な濃度が観察された時間に応じて）上限まで外挿／内挿を許容した。

- $AUC_{60\text{-}240\ min}$：60 分から 240 分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した。必要に応じて外挿／内挿を許容した。
- $AUC_{0\text{-}120\ min}$：投与後ゼロ時間から 120 分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した。必要に応じて外挿／内挿を許容した。
- $AUC_{0\text{-}240\ min}$：投与後ゼロ時間から 240 分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した。必要に応じて外挿／内挿を許容した。
- 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した。

以下の探索的測定項目を設定した。

- 主要な PK パラメータのベースライン補正解析

PK パラメータは、投与前のアドレナリン濃度を減算せずに算出した。

2.7.2.2.5.1.2.2 PK の解析

個々の被験者について濃度時間データを、投与法及び時点別に一覧にした。データ一覧には、所定の投与の実際の検体採取時間及び予定された時間からの乖離を示した。濃度時間データは、主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、投与法別に要約統計量（算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、幾何平均）を算出した。

ARS-1 製剤の持ち越し効果が予想され、それによってその後の IN 投与時の吸収が増加する可能性があるため、ARS-1（0.25% DDM）及び ARS-1（0.35% DDM）の血漿中濃度時間データを第 1 期及び第 4 期に分けて示した。その他全てのデータの要約及び図では、ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）及び ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）の第 1 期のデータのみを使用した。

投与過誤の影響を評価するため、1）投与過誤が認められなかった被験者、及び 2）投与過誤が認められた被験者について、関連する投与の濃度時間データを要約した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、持ち越し効果及び投与過誤効果に関するこれらのデータの要約を作成した。

平均血漿中濃度時間データを投与法別に示した。平均値の図は、1）4 投与法を全て合わせて示し、2）以下の投与法を比較した。

持ち越し効果（主要解析対象集団のみ）：

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）、第 1 期と第 4 期の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）、第 1 期と第 4 期の比較

投与法間の比較（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）：

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）、第 1 期とエピペン 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）、第 1 期と Symjepi 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）、第 1 期とエピペン 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）、第 1 期と Symjepi 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）と ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）の比較、第 1 期

重大な投与過誤（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）：

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）第 1 期、重大な投与過誤なしとありの比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）第 1 期、重大な投与過誤なしとありの比較

- エピペン 0.3 mg IM、重大な投与過誤なしとありの比較
- Symjepi 0.3 mg IM、重大な投与過誤なしとありの比較

2.7.2.2.5.1.3 PD の測定及び解析

2.7.2.2.5.1.3.1 PD の測定

PD の評価項目として、Day 0 から Day 3 まで ABPM で PR 及び SBP/DBP を測定した。

PR 及び BP は、ベースライン、シミュレーション及び自己投与前（座位で 20 分以上経過後及び 5 分以上経過後の 2 回）、並びに投与後 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）に測定した。

SBP、DBP、PR のベースラインからの変化量について、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
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与後ゼロ時間から x 分後までの効果時間曲線下面積。ただし、x は PK 解析における投与 60 分後までの各時点とする（すなわち、5、10、15、20、25、30、45、60 分後）。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。
- $AUEC_{0\text{-}120\ min}$：投与後ゼロ時間から 120 分後（最終 PD 測定時点）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。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。

2.7.2.2.5.1.3.2 PD の解析

PD パラメータは、主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、要約統計量（n、算術平均、中央値、SD、最小値、最大値、CV%）を用いて投与法別に要約した。ARS-1（0.25% DDM）及び ARS-1（0.35% DDM）の PD パラメータは、第 1 期と第 4 期で別々に要約した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、PR 及び BP のベースラインからの変化量の要約統計量（算術平均、SD、中央値、最小値、最大値、CV%）を投与法別に示した。

ARS-1 の PD 評価項目の図には、第 1 期と第 4 期のベースラインからの平均変化量を合わせて示し、各期の間の差及び持ち越し効果の有無を示した。

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）、第 1 期と第 4 期の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）、第 1 期と第 4 期の比較

投与間の比較（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）には、次の比較を含めた。

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）、第 1 期とエピペン 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）、第 1 期と Symjepi 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）、第 1 期とエピペン 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）、第 1 期と Symjepi 0.3 mg IM の比較
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）と ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）の比較、第 1 期

重大な投与過誤の比較（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）には、次の比較を含めた。

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）第 1 期、重大な投与過誤なしとありの比較

- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）第 1 期、重大な投与過誤なしとありの比較
- エピペン 0.3 mg IM、重大な投与過誤なしとありの比較
- Symjepi 0.3 mg IM、重大な投与過誤なしとありの比較

2.7.2.2.5.1.4 安全性の評価

ARS-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を収集した。完全な身体的検査をスクリーニング時点で実施し、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。

2.7.2.2.5.1.5 PK の結果

ARS-1 製剤は持越し効果を有する可能性があり、また、十分なウォッシュアウト期間を経ない経鼻投与では吸収が促進されるため、本試験で得られた PK データ（及びおそらく PD データ）から ARS-1（0.25% DDM）及び ARS-1（0.35% DDM）に関する正確な結論が得られない可能性がある。本試験で使用した投与順序は、持ち越し効果を最小限に抑えるために、ARS-1 の投与期を分離し、第 1 期及び第 4 期に ARS-1 を投与した。しかし、過去の ARS-1 試験の事後解析から持ち越し効果が持続し、しばしば効果が大きいことが示唆されている。持ち越し効果の可能性を排除するため、特に明記しない限り、ARS-1 の解析は第 1 期のデータに焦点を当てた。

主要な PK 解析は、ベースライン補正を行っていない血漿中総アドレナリン濃度に基づき実施した。全ての重要な PK パラメータ及び解析は、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。

2.7.2.2.5.1.5.1 血漿中濃度及びノンコンパートメント解析

投与法別の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移を図 2.7.2-78 に示す。投与法別の PK パラメータ（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）を表 2.7.2-175 に示し、投与法別のアドレナリンの pAUC（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）を表 2.7.2-176 及び表 2.7.2-177 に示す。

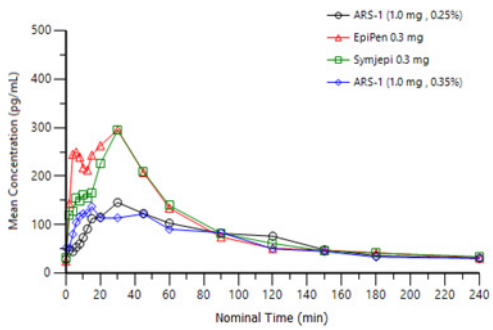
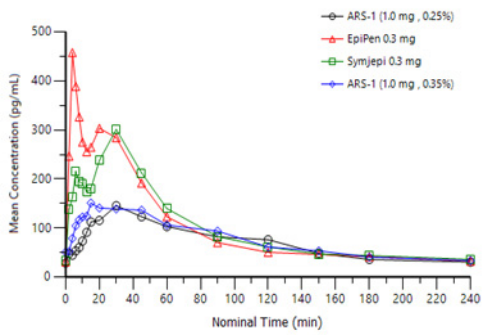
Primary Population	Secondary Population
	

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

Source: EPI 12 CSR, Figure 11

表 2.7.2-175　投与法別の総アドレナリンの PK パラメータ

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
Primary Population						
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	34.5 (2.00 - 120)	187 (54.6)	161	16800 (68.0)	14600
EpiPen 0.3 mg	29	15.0 (3.00 - 154)	458 (52.3)	389	23400 (38.7)	21800
Symjepi 0.3 mg	34	30.0 (4.00 - 90.0)	391 (52.8)	334	22600 (36.6)	19900
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1†	17	21.0 (6.00 - 90.0)	205 (73.3)	151	15600 (84.4)	11100
Secondary Population						
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	34.5 (2.00- 120)	187 (54.6)	161	16800 (68.0)	14600
EpiPen 0.3 mg	36	8.00 (3.00 - 154)	629 (68.6)	493	24400 (38.4)	22600
Symjepi 0.3 mg	36	30.0 (4.00 - 90.0)	438 (64.6)	359	23500 (39.1)	20600
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1†	18	21.5 (6.00 - 90.0)	225 (75.4)	162	18100 (92.0)	12200

Source: EPI 12 PK Report, Table 3c, 3d, †3c-2 (Treatment D), and †3d-2 (Treatment D)

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
Primary Population															
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	76.1 (65.2)	59.7	164 (66.4)	127	262 (69.9)	204	375 (64.1)	308	510 (57.3)	436	721 (52.9)	629	977 (52.6)	854
EpiPen 0.3 mg	29	166 (80.0)	124	551 (85.9)	380	1050 (80.2)	709	1530 (71.5)	1080	1990 (64.4)	1450	2530 (58.6)	1910	3090 (57.1)	2370
Symjepi 0.3 mg	34	148 (93.0)	108	390 (91.9)	280	672 (83.7)	478	977 (77.0)	703	1290 (72.5)	937	1680 (70.3)	1240	2080 (69.4)	1540
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	17	118 (103)	78.8	267 (87.1)	190	463 (79.3)	323	697 (79.7)	467	949 (80.5)	626	1280 (78.7)	854	1620 (77.3)	1100
Treatment	N	PAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}240\ min}$		$AUC_{60\text{-}240\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
Primary Population															
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	1550 (51.0)	1350	2840 (44.9)	2530	4870 (43.8)	4360	6580 (47.1)	5860	11700 (60.6)	10300	17100 (65.8)	15100	10500 (83.4)	8850
EpiPen 0.3 mg	29	4360 (59.1)	3350	7140 (56.8)	5660	10900 (53.8)	9030	13500 (52.2)	11500	18600 (46.1)	16700	23600 (37.7)	22100	10100 (42.8)	9320
Symjepi 0.3 mg	34	3050 (67.8)	2290	5650 (61.3)	4400	9710 (53.5)	8100	12400 (49.3)	10600	18100 (38.1)	16900	23400 (30.9)	22400	11000 (34.2)	10300
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	17	2280 (75.1)	1580	3460 (69.3)	2540	5210 (65.7)	4000	7170 (63.7)	5730	12200 (78.0)	9580	17200 (73.4)	13900	10000 (88.4)	7420

Source: EPI 12 PK Report, Table 4c

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）

Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}2\ min}$		$AUC_{0\text{-}4\ min}$		$AUC_{0\text{-}6\ min}$		$AUC_{0\text{-}8\ min}$		$AUC_{0\text{-}10\ min}$		$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$		$AUC_{0\text{-}15\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
Secondary Population															
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	76.1 (65.2)	59.7	164 (66.4)	127	262 (69.9)	204	375 (64.1)	308	510 (57.3)	436	721 (52.9)	629	977 (52.6)	854
EpiPen 0.3 mg	36	273 (116)	166	971 (109)	549	1820 (102)	1030	2530 (95.2)	1530	3130 (88.9)	2010	3790 (82.7)	2560	4440 (77.6)	3110
Symjepi 0.3 mg	36	166 (104)	115	459 (110)	306	835 (109)	534	1240 (108)	790	1630 (104)	1050	2080 (97.3)	1380	2520 (91.5)	1710
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	116 (103)	78.8	262 (86.7)	189	453 (79.1)	321	687 (78.7)	470	946 (78.5)	637	1290 (75.7)	882	1660 (73.9)	1150
Treatment	N	PAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}120\ min}$		$AUC_{0\text{-}240\ min}$		$AUC_{60\text{-}240\ min}$	
		mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean	mean (%CV)	Geo. mean
Secondary Population															
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	1550 (51.0)	1350	2840 (44.9)	2530	4870 (43.8)	4360	6580 (47.1)	5860	11700 (60.6)	10300	17100 (65.8)	15100	10500 (83.4)	8850
EpiPen 0.3 mg	36	5850 (70.4)	4260	8830 (61.3)	6850	12500 (52.8)	10300	14800 (49.5)	12700	19600 (43.6)	17700	24600 (37.4)	22900	9800 (44.0)	8710
Symjepi 0.3 mg	36	3560 (82.0)	2510	6250 (67.1)	4730	10400 (55.5)	8560	13100 (50.5)	11200	18800 (39.2)	17500	24300 (34.0)	23100	11200 (36.3)	10400
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	2410 (72.6)	1670	3840 (73.6)	2740	5920 (75.9)	4350	8150 (73.6)	6230	13900 (83.5)	10400	19800 (81.9)	15200	11600 (93.0)	8160

Source: EPI 12 PK Report, Table 4d

2.7.2.2.5.1.5.2 バイオアベイラビリティの比較

ARS-1 1.0 mg とエピペンの PK パラメータの比較を表 2.7.2-178 に、ARS-1 1.0 mg と Symjepi の比較を表 2.7.2-179 に、ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM と ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM の比較を表 2.7.2-180 に示す。

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

Test vs. Reference	Dependent Variable	Primary				Secondary			
		Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]	Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]
ARS-1 1.0 mg, 0.25% DDM (Period 1 only) vs EpiPen 0.3 mg	C_{max}	43.35	31.70	59.28	< 0.0001	34.46	25.29	46.96	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}2\ min}$	40.53	29.27	56.12	< 0.0001	32.94	24.17	44.87	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	27.81	19.96	38.76	< 0.0001	20.59	14.69	28.87	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	24.28	17.48	33.74	< 0.0001	18.04	12.79	25.45	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	25.09	18.14	34.71	< 0.0001	19.21	13.72	26.91	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	27.19	19.61	37.71	< 0.0001	21.40	15.36	29.82	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	31.37	22.46	43.82	< 0.0001	25.22	18.13	35.08	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}15\ min}$	35.78	25.40	50.41	< 0.0001	29.19	20.95	40.66	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}20\ min}$	42.19	29.67	59.99	0.0001	34.99	25.10	48.78	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	49.37	35.05	69.55	0.0011	42.05	30.66	57.67	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	56.78	41.90	76.96	0.0029	50.41	38.27	66.41	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	59.93	45.74	78.53	0.0025	55.08	43.16	70.28	0.0001
	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	69.11	56.00	85.28	0.0048	66.33	54.64	80.53	0.0008
	$AUC_{0\text{-}240\ min}$	75.46	62.38	91.28	0.0164	73.86	61.86	88.19	0.0058
	$AUC_{60\text{-}240\ min}$	99.24	78.53	125.40	0.9566	111.33	87.58	141.52	0.4583
	AUC_{last}	69.96	50.77	96.41	0.0677	69.39	52.17	92.29	0.0362

Test vs. Reference	Dependent Variable	Primary				Secondary			
		Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]	Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]
ARS-1 1.0 mg, 0.35% DDM (Period 1 only) vs EpiPen 0.3 mg	C_{max}	36.46	26.76	49.68	< 0.0001	31.61	23.19	43.07	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}2\ min}$	64.51	46.74	89.04	0.0267	51.98	38.15	70.82	0.0008
	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	51.27	36.91	71.21	0.0012	38.63	27.56	54.15	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	46.09	33.28	63.83	0.0002	34.07	24.15	48.05	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	42.93	31.13	59.20	< 0.0001	32.36	23.11	45.33	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	41.91	30.31	57.94	< 0.0001	32.29	23.18	45.00	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	42.51	30.53	59.18	< 0.0001	33.45	24.05	46.53	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}15\ min}$	43.15	30.74	60.58	0.0001	34.67	24.88	48.30	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}20\ min}$	42.62	30.09	60.37	0.0001	35.68	25.59	49.73	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	39.19	27.93	55.01	< 0.0001	35.20	25.67	48.27	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	36.56	27.07	49.38	< 0.0001	35.37	26.85	46.60	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	42.15	32.05	55.43	< 0.0001	41.75	32.54	53.57	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	50.21	40.57	62.15	< 0.0001	52.23	42.83	63.68	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}240\ min}$	56.44	46.54	68.44	< 0.0001	59.31	49.48	71.09	< 0.0001
	$AUC_{60\text{-}240\ min}$	73.88	58.28	93.66	0.0372	84.76	66.33	108.30	0.2644
	AUC_{last}	48.43	35.28	66.49	0.0003	50.25	37.78	66.83	0.0001

a) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

b) 90% CI

c) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 12 PK Report, In-Text Table 7

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

Test vs. Reference	Dependent Variable	Primary				Secondary			
		Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]	Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]
ARS-1 1.0 mg, 0.25% DDM (Period 1 only), vs Symjepi 0.3 mg	C_{max}	50.78	37.82	68.18	0.0003	47.29	34.70	64.44	0.0001
	$AUC_{0\text{-}2\ min}$	49.27	36.30	66.87	0.0003	47.37	34.77	64.55	0.0001
	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	40.03	29.33	54.64	< 0.0001	36.98	26.39	51.84	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	38.24	28.11	52.02	< 0.0001	34.82	24.68	49.11	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	40.75	30.08	55.22	< 0.0001	37.11	26.49	51.97	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	44.60	32.84	60.59	< 0.0001	40.81	29.29	56.86	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	50.92	37.23	69.65	0.0007	46.85	33.68	65.17	0.0003
	$AUC_{0\text{-}15\ min}$	57.42	41.64	79.18	0.0055	53.07	38.09	73.94	0.0022
	$AUC_{0\text{-}20\ min}$	63.88	45.91	88.88	0.0270	59.42	42.62	82.83	0.0110
	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	64.75	46.93	89.35	0.0278	60.88	44.40	83.49	0.0108
	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	63.68	47.86	84.71	0.0105	60.84	46.18	80.15	0.0037
	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	65.21	50.60	84.04	0.0066	62.97	49.35	80.35	0.0023
	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	68.55	56.27	83.50	0.0022	67.34	55.47	81.76	0.0011
	$AUC_{0\text{-}240\ min}$	74.52	62.33	89.10	0.0079	73.71	61.73	88.00	0.0055
	$AUC_{60\text{-}240\ min}$	90.29	72.49	112.45	0.4397	93.48	73.53	118.82	0.6406
	AUC_{last}	76.94	56.84	104.15	0.1533	76.14	57.25	101.27	0.1157

Test vs. Reference	Dependent Variable	Primary				Secondary			
		Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]	Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]
ARS-1 1.0 mg, 0.35% DDM (Period 1 only), vs Symjepi 0.3 mg	C_{max}	42.71	31.35	58.19	< 0.0001	43.37	31.83	59.11	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}2\ min}$	78.43	56.82	108.24	0.2125	74.77	54.87	101.87	0.1216
	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	73.79	53.13	102.49	0.1275	69.37	49.49	97.24	0.0754
	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	72.57	52.40	100.51	0.1053	65.72	46.60	92.70	0.0457
	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	69.72	50.56	96.16	0.0658	62.51	44.63	87.55	0.0230
	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	68.74	49.72	95.04	0.0580	61.59	44.20	85.81	0.0174
	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	69.00	49.56	96.07	0.0659	62.14	44.68	86.44	0.0189
	$AUC_{0\text{-}15\ min}$	69.24	49.33	97.20	0.0753	63.03	45.24	87.82	0.0233
	$AUC_{0\text{-}20\ min}$	64.53	45.55	91.41	0.0398	60.58	43.45	84.44	0.0142
	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	51.40	36.62	72.14	0.0017	50.96	37.16	69.88	0.0007
	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	41.00	30.24	55.61	< 0.0001	42.69	32.31	56.40	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	45.86	34.74	60.54	< 0.0001	47.74	37.11	61.41	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	49.81	40.12	61.83	< 0.0001	53.02	43.39	64.79	< 0.0001
	$AUC_{0\text{-}240\ min}$	55.73	45.84	67.77	< 0.0001	59.19	49.28	71.08	< 0.0001
	$AUC_{60\text{-}240\ min}$	67.22	52.85	85.49	0.0077	71.17	55.55	91.17	0.0252
	AUC_{last}	53.26	38.80	73.12	0.0015	55.14	41.46	73.34	0.0009

a) a: Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

b) 90% CI

c) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined a priori as $p < 0.05$

Source: EPI 12 PK Report, In-Text Table 8

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

Test vs. Reference	Dependent Variable	Primary				Secondary			
		Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]	Ratio (%)[a] (Test/Ref)	90% CI [b] Lower	90% CI [b] Upper	p-value[c]
ARS-1 1.0 mg, 0.25% DDM (Period 1 only) vs ARS-1 1.0 mg, 0.35% DDM (Period 1 only),	C_{max}	118.90	79.78	177.21	0.4713	109.02	72.70	163.50	0.7234
	$AUC_{0\text{-}2\ min}$	62.82	41.48	95.13	0.0662	63.36	42.26	95.00	0.0646
	$AUC_{0\text{-}4\ min}$	54.25	35.54	82.82	0.0188	53.31	34.26	82.95	0.0205
	$AUC_{0\text{-}6\ min}$	52.69	34.65	80.12	0.0132	52.97	33.77	83.10	0.0215
	$AUC_{0\text{-}8\ min}$	58.45	38.65	88.39	0.0341	59.36	38.19	92.28	0.0527
	$AUC_{0\text{-}10\ min}$	64.89	42.77	98.44	0.0881	66.26	42.92	102.30	0.1187
	$AUC_{0\text{-}12.5\ min}$	73.80	48.20	113.00	0.2381	75.39	48.94	116.13	0.2794
	$AUC_{0\text{-}15\ min}$	82.92	53.58	128.34	0.4765	84.20	54.54	129.97	0.5111
	$AUC_{0\text{-}20\ min}$	98.99	63.21	155.04	0.9701	98.09	63.49	151.53	0.9412
	$AUC_{0\text{-}30\ min}$	125.97	81.39	194.99	0.3807	119.47	79.01	180.65	0.4756
	$AUC_{0\text{-}45\ min}$	155.29	105.28	229.06	0.0634	142.52	99.28	204.60	0.1068
	$AUC_{0\text{-}60\ min}$	142.20	100.12	201.96	0.0989	131.91	95.41	182.37	0.1585
	$AUC_{0\text{-}120\ min}$	137.63	104.74	180.85	0.0554	127.01	98.15	164.35	0.1265
	$AUC_{0\text{-}240\ min}$	133.71	104.44	171.18	0.0541	124.53	98.39	157.61	0.1251
	$AUC_{60\text{-}240\ min}$	134.32	99.13	182.00	0.1099	131.35	95.50	180.65	0.1582
	AUC_{last}	144.46	95.95	217.48	0.1383	138.09	95.06	200.60	0.1541

a) Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)

b) 90% CI

c) p-value for the difference in the treatment_id estimates; Significant difference defined *a priori* as $p < 0.05$

Source: EPI 12 PK Report, In-Text Table 9