2.7.2.2.5.1.5.3　**重大な投与過誤別の PK**

ARS-1 1.0 mg の自己投与中に重大な投与過誤（CDE）は発生しなかった。エピペンでは重大な投与過誤が 10 件認められ、Symjepi では 6 件認められた。最も多く観察された重大な投与過誤は、被験者がペン又はプランジャーを押し下げた状態で、規定の時間（エピペンでは 3 秒、Symjepi では 2 秒）保持しなかったことであった（それぞれ n = 10 及び n = 5）。

PK パラメータは、重大な投与過誤が生じた PK 解析対象集団の部分集団別に要約した。

投与過誤のある被験者及び投与過誤のない被験者の平均血漿中濃度-時間推移を図 2.7.2-79 に示し、投与法及び重大な投与過誤の有無別の PK パラメータを表 2.7.2-181 に示す。

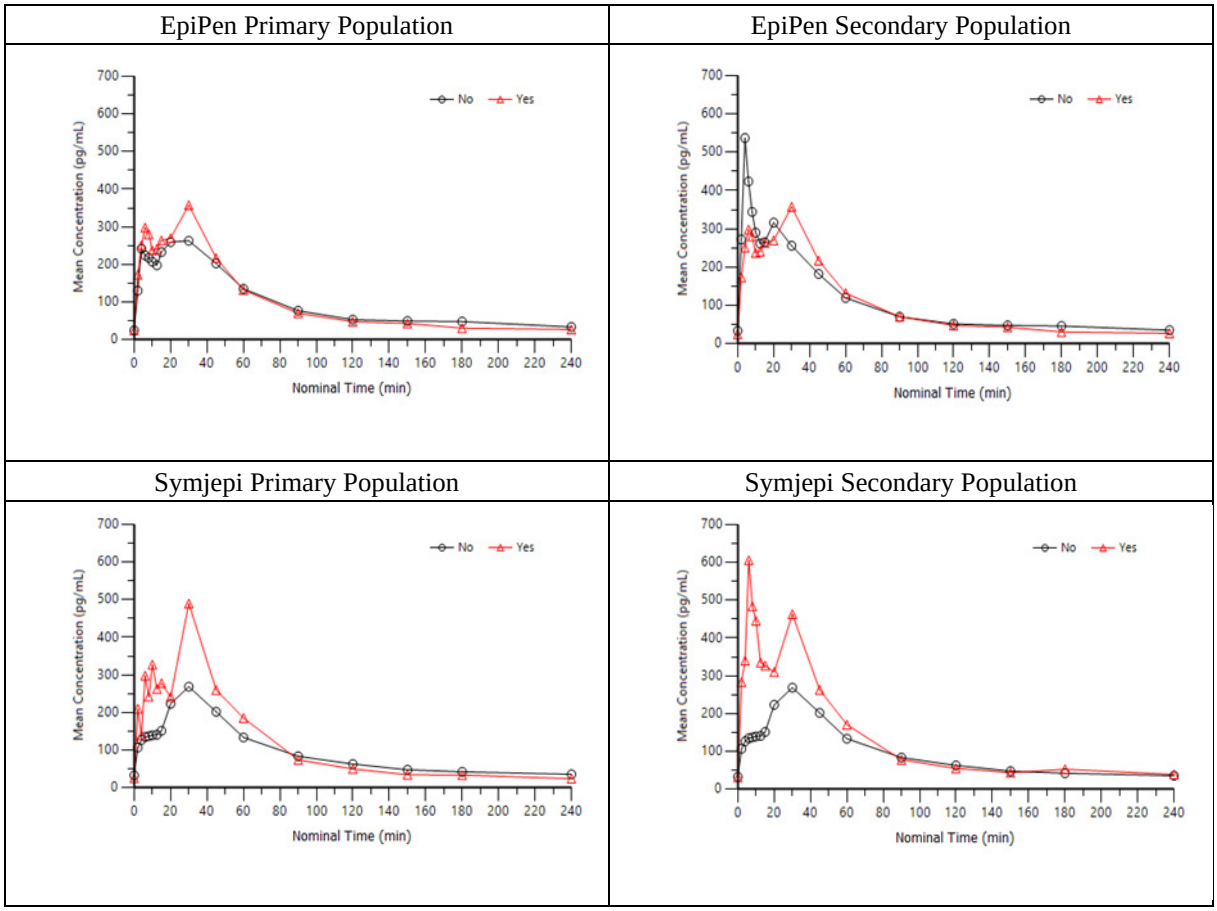


図 2.7.2-79　重大な投与過誤の有無別の平均アドレナリン濃度の経時的推移

Source: EPI 12 CSR, Figure 15

表 2.7.2-181　被験者における重大な投与過誤の有無別の総アドレナリンの PK パラメータ

Treatment	N	t_{max} (min) median (min-max)	C_{max} (pg/mL) mean (CV%)	AUC_{last} (min*pg/mL) mean (CV%)
EpiPen Primary Population				
Full Primary Population	29	15.0 (3.00 – 154)	458 (52.3)	23400 (38.7)
Subjects Without CDE	19	20.0 (4.00 – 154)	439 (62.5)	23200 (42.3)
Subjects With CDE	10	9.00 (3.00 – 60.0)	494 (32.2)	23900 (33.3)
EpiPen Secondary Population				
Full Secondary Population	36	8.00 (3.00 – 154)	629 (68.6)	24400 (38.4)
Subjects Without CDE	26	8.00 (4.00 – 154)	680 (72.2)	24600 (40.7)
Subjects With CDE	10	9.00 (3.00 – 60.0)	494 (32.2)	23900 (33.3)
Symjepi Primary Population				
Full Primary Population	34	30.0 (4.00 – 90.0)	391 (52.8)	22600 (36.6)
Subjects Without CDE	30	30.0 (4.00 – 90.0)	362 (43.7)	22000 (27.6)
Subjects With CDE	4	30.0 (10.0 – 30.0)	613 (64.0)	26700 (72.3)
Symjepi Secondary Population				
Full Secondary Population	36	30.0 (4.00 – 90.0)	438 (64.6)	23500 (39.1)
Subjects Without CDE	30	30.0 (4.00 – 90.0)	362 (43.7)	22000 (27.6)
Subjects With CDE	6	20.0 (4.00 – 30.0)	817 (55.8)	30900 (56.0)

Source: EPI 12 PK Report, Tables 3c, 3d, 35a and 35b

2.7.2.2.5.1.5.4　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。

2.7.2.2.5.1.5.5　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 の投与後が最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、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 投与後が最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM、Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の順であった。

AUC_{last}：総曝露量は、エピペン 0.3 mg 投与後が最も大きく、次いで Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN の順であった。

pAUC：pAUC の平均値は、エピペン 0.3 mg 投与後が最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg であった。ARS-1 1.0 mg IN は、どの時点でもエピペン 0.3 mg 及び Symjepi 0.3 mg と比較して全般的に低かった。

バイオアベイラビリティの比較

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

ARS-1 1.0 mg IN と Symjepi 0.3 mg の比較：C_{max}、pAUC、AUC_{last} は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が小さかった。

ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）と ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）の比較：C_{max}、pAUC、AUC_{last} 値に有意差はなかった。

重大な投与過誤の影響

ARS-1 の自己投与中に、重大な投与過誤（投与法からの逸脱）は発生しなかった。重大な投与過誤は、エピペンでは 10 件、Symjepi では 6 件認められた。主要解析では、エピペン 0.3 mg 及び Symjepi 0.3 mg のいずれにおいても、重大な投与過誤が発生したときの C_{max} の平均値は発生しなかったときの値より高かった。数秒間にわたりペンを保持しなくても、あるいはプランジャーを押しつけなくても C_{max} に差は生じないと考えられる。

2.7.2.2.5.1.6　PD の結果

2.7.2.2.5.1.6.1　ベースラインからの経時的推移

全ての投与について、SBP、DBP、PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を、それぞれ図 2.7.2-80、図 2.7.2-81、図 2.7.2-82 に示す。

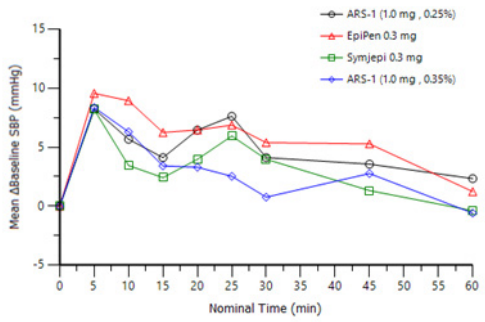
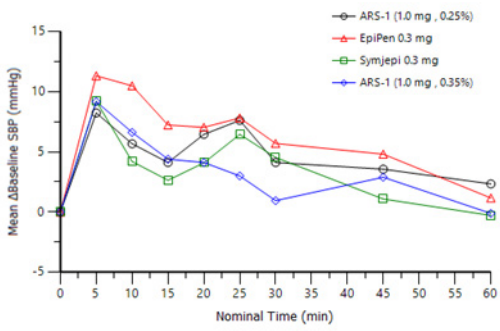
Primary Population	Secondary Population
	

図 2.7.2-80　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 12 CSR, Figure 16

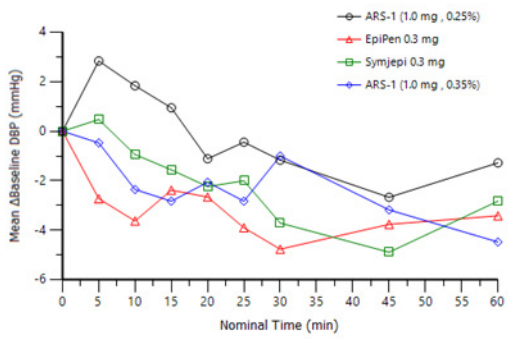
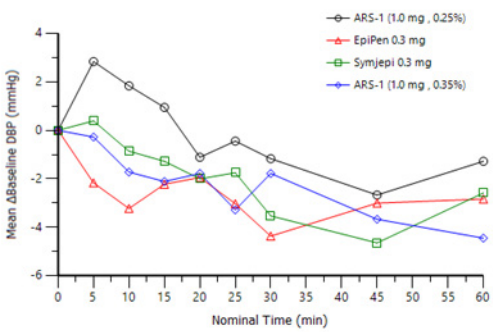
Primary Population	Secondary Population
	

図 2.7.2-81　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 12 CSR, Figure 22

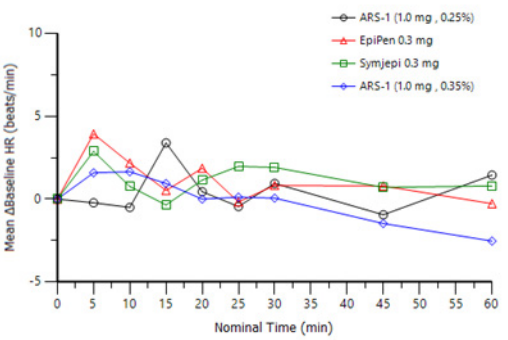
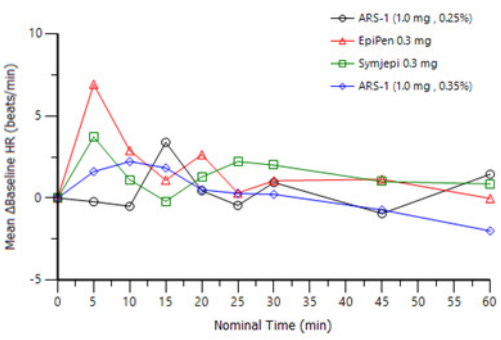
Primary Population	Secondary Population
	

図 2.7.2-82　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 12 CSR, Figure 28

2.7.2.2.5.1.6.2　PD パラメータ

投与法別の SBP、DBP、及び PR に対する PD パラメータの要約を表 2.7.2-182、表 2.7.2-183、及び表 2.7.2-184 に示す。

表 2.7.2-182 SBP に対する PD パラメータの要約

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	pAUEC* 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)								
Primary Population													
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	21.5 (5.00 – 115)	15.6 (79.2)	664 (98.5)	20.6 (138)	53.9 (149)	77.4 (169)	107 (169)	143 (157)	169 (161)	225 (182)	264 (190)	389 (286)
EpiPen 0.3 mg	29	9.00 (5.00 – 115)	16.8 (68.4)	580 (99.7)	24.1 (139)	69.7 (143)	105 (141)	138 (137)	171 (134)	200 (135)	278 (141)	312 (164)	259 (354)
Symjepi 0.3 mg	34	16.0 (4.00 – 115)	14.1 (78.7)	479 (117)	21.1 (142)	47.2 (159)	61.1 (187)	79.8 (210)	106 (201)	129 (197)	161 (233)	162 (305)	124 (783)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	17	14.0 (5.00 – 115)	13.6 (112)	428 (205)	19.9 (187)	55.2 (206)	76.9 (226)	92.9 (231)	107 (239)	114 (271)	144 (320)	148 (414)	107 (1070)
Secondary Population													
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	21.5 (5.00 – 115)	15.6 (79.2)	664 (98.5)	20.6 (138)	53.9 (149)	77.4 (169)	107 (169)	143 (157)	169 (161)	225 (182)	264 (190)	389 (286)
EpiPen 0.3 mg	36	9.00 (5.00 – 115)	17.8 (61.8)	575 (94.2)	28.5 (113)	82.2 (117)	124 (117)	159 (115)	197 (112)	228 (114)	304 (122)	335 (145)	267 (331)
Symjepi 0.3 mg	36	16.0 (4.00 – 115)	14.9 (76.2)	481 (114)	23.6 (132)	54.0 (145)	69.9 (168)	89.5 (188)	118 (183)	143 (180)	176 (212)	177 (276)	147 (645)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	11.5 (5.00 – 115)	14.1 (106)	436 (195)	22.0 (169)	59.9 (187)	85.5 (201)	106 (204)	123 (209)	131 (235)	163 (278)	173 (350)	119 (937)

Source: EPI 12 First Amendment to the PK Report, In-text Table 13, * EPI 12 PK Report, Table 11c, 11d

表 2.7.2-183 DBP に対する PD パラメータの要約

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	pAUEC* 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)								
Primary Population													
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	28.0 (5.00 – 115)	8.11 (90.0)	232 (168)	7.08 (230)	18.2 (267)	24.1 (336)	21.3 (533)	17.9 (817)	12.9 (1380)	-18.8 (-1480)	-42.5 (-887)	26.6 (2690)
EpiPen 0.3 mg	29	28.0 (4.00 – 115)	4.03 (127)	-30.7 (-911)	-6.06 (-245)	-21.7 (-203)	-35.6 (-194)	-49.0 (-184)	-66.3 (-174)	-88.6 (-160)	-150 (-136)	-202 (-127)	-330 (-154)
Symjepi 0.3 mg	34	16.0 (4.00 – 115)	5.68 (116)	72.4 (556)	1.12 (1610)	-1.04 (-4780)	-7.83 (-1020)	-18.2 (-606)	-28.6 (-486)	-44.5 (-373)	-111 (-220)	-161 (-205)	-228 (-268)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	17	18.0 (5.00 – 115)	3.94 (125)	-31.5 (-660)	-1.36 (-1320)	-9.82 (-541)	-24.1 (-340)	-35.5 (-287)	-47.9 (-259)	-56.2 (-256)	-93.1 (-228)	-154 (-188)	-358 (-154)
Secondary Population													
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	28.0 (5 .00 – 115)	8.11 (90.0)	232 (168)	7.08 (230)	18.2 (267)	24.1 (336)	21.3 (533)	17.9 (817)	12.9 (1380)	-18.8 (-1480)	-42.5 (-887)	26.6 (2690)
EpiPen 0.3 mg	36	21.5 (4.00 – 115)	4.39 (111)	-1.46 (-18700)	-4.85 (-297)	-18.3 (-228)	-31.0 (-212)	-41.5 (-208)	-54.6 (-203)	-73.8 (-186)	-126 (-159)	-169 (-150)	-274 (-180)
Symjepi 0.3 mg	36	18.0 (4.00 – 115)	5.78 (112)	83.8 (466)	0.922 (1920)	-1.13 (-4280)	-6.85 (-1140)	-16.0 (-673)	-25.1 (-540)	-40.1 (-405)	-103 (-232)	-149 (-216)	-200 (-302)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	18.0 (5.00 – 115)	4.28 (117)	-22.4 (-908)	-0.868 (-2010)	-7.01 (-753)	-17.9 (-470)	-27.6 (-379)	-41.0 (-303)	-52.7 (-267)	-98.2 (-211)	-161 (-175)	-374 (-144)

Source: EPI 12 First Amendment to the PK Report, In-text Table 12, * EPI 12 PK Report, Table 10c, 10d

表 2.7.2-184 PR に対する PD パラメータの要約

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	pAUEC* 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)								
Primary Population													
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	28.0 (5.00 – 115)	7.78 (84.9)	376 (113)	-0.556 (-3270)	-1.95 (-2600)	8.68 (880)	14.0 (768)	13.4 (1050)	15.6 (1140)	12.1 (2390)	24.1 (1660)	39.1 (2220)
EpiPen 0.3 mg	29	9.00 (4.00 – 115)	8.90 (96.0)	227 (116)	9.74 (238)	23.4 (242)	28.8 (273)	36.0 (263)	38.8 (304)	41.6 (338)	53.3 (379)	53.2 (494)	8.70 (6030)
Symjepi 0.3 mg	34	18.0 (5.00 – 85.0)	8.32 (101)	252 (149)	7.21 (361)	15.3 (441)	15.6 (635)	19.9 (657)	28.2 (583)	37.7 (513)	54.5 (523)	65.0 (577)	-7.50 (-9620)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	17	14.0 (5.00 – 115)	7.41 (116)	200 (129)	3.11 (789)	10.6 (687)	16.3 (735)	17.6 (954)	18.2 (1190)	18.3 (1400)	3.53 (10200)	-30.5 (-1520)	-229 (-409)
Secondary Population													
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM Period 1	18	28.0 (5 .00 – 115)	7.78 (84.9)	376 (113)	-0.556 (-3270)	-1.95 (-2600)	8.68 (880)	14.0 (768)	13.4 (1050)	15.6 (1140)	12.1 (2390)	24.1 (1660)	39.1 (2220)
EpiPen 0.3 mg	36	8.00 (4.00 – 115)	10.9 (88.8)	237 (105)	17.3 (162)	39.1 (164)	47.8 (181)	58.5 (176)	64.2 (193)	68.5 (212)	83.4 (243)	87.3 (295)	38.0 (1280)
Symjepi 0.3 mg	36	16.0 (5.00 – 85.0)	8.86 (96.3)	275 (138)	9.31 (288)	20.1 (343)	21.5 (466)	26.5 (493)	35.9 (456)	46.1 (416)	66.2 (424)	78.7 (468)	30.4 (2370)
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM Period 1	18	14.0 (5.00 – 115)	7.94 (109)	247 (127)	3.21 (740)	12.6 (567)	22.1 (537)	26.3 (636)	28.3 (757)	29.2 (866)	22.7 (1580)	-2.50 (-18500)	-161 (-592)

Source: EPI 12 First Amendment to the PK Report, In-text Table 14, * EPI 12 PK Report, Table 12c-2, 12d-2

2.7.2.2.5.1.6.3 最小二乗解析

SBP

投与後 360 分間の全期間における SBP に対する PD パラメータの投与法間比較を表 2.7.2-185（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM とエピペン 0.3 mg の比較、ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM とエピペン 0.3 mg の比較）、表 2.7.2-186（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と Symjepi 0.3 mg の比較、ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM と Symjepi 0.3 mg の比較）、並びに表 2.7.2-187（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM の比較）に示す。

表 2.7.2-185 エピペン 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	15.5	17.6	-2.09	-7.35	3.16	0.5080	16.1	18.4	-2.26	-7.24	2.71	0.4504
	$AUEC_{0-5}$	14.9	25.2	-10.2	-25.67	5.20	0.2722	17.3	28.5	-11.2	-25.68	3.24	0.2002
	$AUEC_{0-10}$	38.9	72.3	-33.4	-76.60	9.72	0.2004	45.2	82.2	-37.0	-77.50	3.54	0.1327
	$AUEC_{0-15}$	58.5	108	-49.1	-114.60	16.43	0.2155	67.7	124	-56.0	-118.26	6.30	0.1385
	$AUEC_{0-20}$	86.3	138	-52.0	-141.61	37.60	0.3360	98.3	159	-61.1	-146.79	24.57	0.2385
	$AUEC_{0-25}$	122	172	-49.7	-159.82	60.34	0.4532	136	197	-60.5	-166.25	45.27	0.3436
	$AUEC_{0-30}$	148	201	-53.7	-184.69	77.27	0.4959	165	228	-63.8	-189.75	62.06	0.4008
	$AUEC_{0-45}$	208	278	-69.6	-263.62	124.32	0.5508	231	304	-73.1	-258.16	111.87	0.5120
	$AUEC_{0-60}$	246	309	-62.8	-316.57	190.92	0.6805	277	335	-58.1	-300.95	184.69	0.6910
	$AUEC_{0-120}$	384	253	132	-326.80	590.16	0.6330	432	267	165	-273.04	602.67	0.5324
	$AUEC_{last}$	1420	1520	-102	-1180.47	976.18	0.8747	1430	1480	-51.1	-1011.69	909.58	0.9296
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	15.5	17.6	-2.12	-7.31	3.08	0.4989	15.5	18.4	-2.90	-7.88	2.07	0.3338
	$AUEC_{0-5}$	25.5	25.2	0.289	-14.96	15.54	0.9748	25.2	28.5	-3.28	-17.74	11.18	0.7065
	$AUEC_{0-10}$	70.2	72.3	-2.11	-44.77	40.54	0.9343	68.6	82.2	-13.5	-54.07	26.97	0.5790
	$AUEC_{0-15}$	96.2	108	-11.3	-76.08	53.41	0.7709	95.2	124	-28.4	-90.72	33.84	0.4490
	$AUEC_{0-20}$	115	138	-23.3	-111.83	65.25	0.6619	115	159	-44.6	-130.28	41.09	0.3886
	$AUEC_{0-25}$	129	172	-42.1	-150.92	66.64	0.5199	130	197	-67.1	-172.88	38.65	0.2937
	$AUEC_{0-30}$	135	201	-66.3	-195.79	63.10	0.3952	135	228	-92.9	-218.83	32.97	0.2226
	$AUEC_{0-45}$	159	278	-119	-311.12	72.29	0.3022	156	304	-148	-333.07	36.95	0.1865
	$AUEC_{0-60}$	166	309	-143	-393.51	108.05	0.3454	160	335	-174	-417.21	68.43	0.2353
	$AUEC_{0-120}$	90.8	253	-162	-615.23	291.60	0.5532	75.5	267	-192	-629.78	245.94	0.4674
	$AUEC_{last}$	853	1520	-670	-1692.52	351.54	0.2772	865	1480	-611	-1538.90	316.76	0.2759

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

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

c) 90% CI

d) 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 30

表 2.7.2-186 Symjepi 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs Symjepi 0.3 mg	E_{max}	15.5	15.2	0.320	-4.62	5.26	0.9141	16.1	15.9	0.208	-4.76	5.18	0.9445
	$AUEC_{0-5}$	14.9	21.0	-6.01	-20.58	8.55	0.4928	17.3	23.6	-6.29	-20.76	8.17	0.4705
	$AUEC_{0-10}$	38.9	46.8	-7.98	-48.68	32.73	0.7445	45.2	54.0	-8.81	-49.33	31.71	0.7182
	$AUEC_{0-15}$	58.5	60.2	-1.75	-63.49	60.00	0.9624	67.7	69.9	-2.22	-64.50	60.06	0.9528
	$AUEC_{0-20}$	86.3	78.0	8.23	-76.32	92.78	0.8714	98.3	89.5	8.72	-76.97	94.40	0.8658
	$AUEC_{0-25}$	122	104	18.2	-85.65	122.03	0.7708	136	118	18.8	-86.96	124.57	0.7678
	$AUEC_{0-30}$	148	126	21.3	-102.16	144.81	0.7739	165	143	21.7	-104.19	147.62	0.7745
	$AUEC_{0-45}$	208	158	50.5	-132.35	233.30	0.6462	231	176	55.1	-129.96	240.06	0.6214
	$AUEC_{0-60}$	246	158	88.5	-150.72	327.64	0.5389	277	177	99.3	-143.50	342.13	0.4976
	$AUEC_{0-120}$	384	128	257	-174.38	687.77	0.3238	432	147	285	-152.71	723.01	0.2814
	$AUEC_{last}$	1420	883	539	-461.77	1538.80	0.3718	1430	911	514	-437.09	1464.76	0.3706
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM vs Symjepi 0.3 mg	E_{max}	15.5	15.2	0.298	-4.90	5.49	0.9239	15.5	15.9	-0.431	-5.40	4.54	0.8856
	$AUEC_{0-5}$	25.5	21.0	4.51	-10.74	19.76	0.6229	25.2	23.6	1.64	-12.82	16.11	0.8502
	$AUEC_{0-10}$	70.2	46.8	23.4	-19.30	66.01	0.3639	68.6	54.0	14.6	-25.89	55.15	0.5492
	$AUEC_{0-15}$	96.2	60.2	36.0	-28.75	100.75	0.3566	95.2	69.9	25.3	-36.96	87.60	0.5001
	$AUEC_{0-20}$	115	78.0	36.9	-51.59	125.48	0.4883	115	89.5	25.2	-60.45	110.92	0.6250
	$AUEC_{0-25}$	129	104	25.8	-82.99	134.56	0.6935	130	118	12.2	-93.58	117.94	0.8483
	$AUEC_{0-30}$	135	126	8.70	-120.75	138.14	0.9110	135	143	-7.37	-133.27	118.53	0.9225
	$AUEC_{0-45}$	159	158	0.712	-191.00	192.42	0.9951	156	176	-19.9	-204.88	165.15	0.8584
	$AUEC_{0-60}$	166	158	8.56	-242.22	259.33	0.9547	160	177	-16.9	-259.76	225.88	0.9077
	$AUEC_{0-120}$	90.8	128	-36.8	-490.22	416.61	0.8926	75.5	147	-71.6	-509.45	366.27	0.7860
	$AUEC_{last}$	853	883	-29.8	-1051.86	992.20	0.9612	865	911	-46.2	-974.01	881.65	0.9341

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

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

c) 90% CI

d) 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 31

表 2.7.2-187 ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM	E_{max}	15.5	15.5	0.0219	-6.67	6.72	0.9957	16.1	15.5	0.639	-5.87	7.15	0.8705
	$AUEC_{0-5}$	14.9	25.5	-10.5	-30.21	9.16	0.3753	17.3	25.2	-7.94	-26.87	11.00	0.4869
	$AUEC_{0-10}$	38.9	70.2	-31.3	-86.38	23.72	0.3455	45.2	68.6	-23.4	-76.49	29.62	0.4640
	$AUEC_{0-15}$	58.5	96.2	-37.8	-121.31	45.81	0.4533	67.7	95.2	-27.5	-109.08	54.01	0.5752
	$AUEC_{0-20}$	86.3	115	-28.7	-143.02	85.59	0.6761	98.3	115	-16.5	-128.70	95.67	0.8068
	$AUEC_{0-25}$	122	129	-7.60	-148.02	132.83	0.9283	136	130	6.63	-131.85	145.10	0.9366
	$AUEC_{0-30}$	148	135	12.6	-154.43	179.70	0.8999	165	135	29.1	-135.76	193.93	0.7695
	$AUEC_{0-45}$	208	159	49.8	-197.64	297.17	0.7380	231	156	74.9	-167.32	317.15	0.6078
	$AUEC_{0-60}$	246	166	79.9	-243.74	403.54	0.6814	277	160	116	-201.67	434.18	0.5441
	$AUEC_{0-120}$	384	90.8	293	-291.07	878.06	0.4048	432	75.5	357	-216.56	930.03	0.3031
	$AUEC_{last}$	1420	853	568	-771.38	1908.06	0.4809	1430	865	560	-672.30	1792.33	0.4511

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

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

c) 90% CI

d) 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 32

DBP

投与後 360 分間の全期間における DBP に対する PD パラメータの投与法間比較を表 2.7.2-188（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM とエピペン 0.3 mg の比較、ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM とエピペン 0.3 mg の比較）、表 2.7.2-189（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と Symjepi 0.3 mg の比較、ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM と Symjepi 0.3 mg の比較）、並びに表 2.7.2-190（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM の比較）に示す。

表 2.7.2-188 エピペン 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	10.0	4.93	5.09	1.88	8.30	0.0103	9.82	5.19	4.63	1.72	7.53	0.0099
	$AUEC_{0-5}$	8.47	-6.13	14.6	5.95	23.26	0.0065	8.76	-4.85	13.6	5.68	21.54	0.0056
	$AUEC_{0-10}$	20.9	-21.3	42.2	17.73	66.76	0.0055	21.2	-18.3	39.5	17.38	61.66	0.0040
	$AUEC_{0-15}$	30.7	-34.9	65.6	26.90	104.37	0.0063	30.7	-31	61.7	26.43	96.92	0.0048
	$AUEC_{0-20}$	33.8	-47.8	81.6	30.97	132.31	0.0092	32.9	-41.5	74.4	28.29	120.49	0.0089
	$AUEC_{0-25}$	36.2	-64.4	101	38.30	162.92	0.0091	34.3	-54.6	88.9	32.83	144.99	0.0102
	$AUEC_{0-30}$	32.2	-85.4	118	43.24	192.01	0.0105	30.5	-73.8	104	38.03	170.50	0.0107
	$AUEC_{0-45}$	15.2	-145	160	49.36	271.51	0.0189	12.9	-126	139	40.30	237.97	0.0218
	$AUEC_{0-60}$	10.5	-195	205	60.11	350.73	0.0215	6.93	-169	176	46.81	305.09	0.0262
	$AUEC_{0-120}$	125	-321	446	168.12	724.33	0.0095	131	-274	405	155.43	654.29	0.0086
	$AUEC_{last}$	1070	366	700	230.32	1169.66	0.0161	1120	318	802	354.75	1249.94	0.0041
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	2.74	4.93	-2.19	-5.37	0.98	0.2520	3.35	5.19	-1.85	-4.76	1.06	0.2933
	$AUEC_{0-5}$	-2.60	-6.13	3.53	-5.02	12.08	0.4928	-2.54	-4.85	2.30	-5.63	10.24	0.6296
	$AUEC_{0-10}$	-12.5	-21.3	8.81	-15.41	33.04	0.5455	-10.1	-18.3	8.26	-13.88	30.40	0.5361
	$AUEC_{0-15}$	-31.1	-34.9	3.76	-34.51	42.03	0.8702	-24.5	-31	6.49	-28.75	41.73	0.7598
	$AUEC_{0-20}$	-48.8	-47.8	-0.960	-51.03	49.11	0.9746	-39.3	-41.5	2.19	-43.91	48.29	0.9371
	$AUEC_{0-25}$	-67.5	-64.4	-3.01	-64.60	58.58	0.9352	-57.4	-54.6	-2.72	-58.80	53.36	0.9359
	$AUEC_{0-30}$	-77.3	-85.4	8.08	-65.45	81.62	0.8549	-70.2	-73.8	3.57	-62.66	69.81	0.9286
	$AUEC_{0-45}$	-130	-145	15.7	-94.06	125.53	0.8116	-130	-126	-3.64	-102.48	95.19	0.9512
	$AUEC_{0-60}$	-210	-195	-14.7	-158.36	128.96	0.8648	-210	-169	-41.3	-170.42	87.87	0.5958
	$AUEC_{0-120}$	-466	-321	-145	-419.51	130.36	0.3831	-478	-274	-203	-452.70	46.16	0.1787
	$AUEC_{last}$	-76.5	366	-442	-890.75	6.74	0.1050	-150	318	-468	-901.75	-33.38	0.0771

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

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

c) 90% CI

d) 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 27

表 2.7.2-189 Symjepi 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs Symjepi 0.3 mg	E_{max}	10.0	6.39	3.64	0.59	6.68	0.0504	9.82	6.33	3.49	0.58	6.39	0.0496
	$AUEC_{0-5}$	8.47	1.31	7.16	-1.02	15.34	0.1487	8.76	0.922	7.84	-0.09	15.77	0.1040
	$AUEC_{0-10}$	20.9	-0.292	21.2	-1.93	44.39	0.1309	21.2	-1.13	22.3	0.20	44.48	0.0971
	$AUEC_{0-15}$	30.7	-6.3	37.0	0.46	73.60	0.0959	30.7	-6.85	37.5	2.30	72.79	0.0801
	$AUEC_{0-20}$	33.8	-15.5	49.3	1.49	97.05	0.0901	32.9	-16	48.9	2.78	94.98	0.0815
	$AUEC_{0-25}$	36.2	-24.6	60.8	2.09	119.48	0.0888	34.3	-25.1	59.4	3.30	115.46	0.0819
	$AUEC_{0-30}$	32.2	-39.8	72.0	1.98	142.07	0.0910	30.5	-40.1	70.6	4.32	136.79	0.0802
	$AUEC_{0-45}$	15.2	-104	119	14.85	224.06	0.0612	12.9	-103	116	17.39	215.06	0.0540
	$AUEC_{0-60}$	10.5	-150	160	23.42	296.95	0.0550	6.93	-149	156	27.08	285.37	0.0476
	$AUEC_{0-120}$	125	-208	333	71.21	594.83	0.0377	131	-200	331	81.45	580.32	0.0303
	$AUEC_{last}$	1070	391	675	226.28	1123.68	0.0152	1120	414	706	250.70	1161.47	0.0122
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM vs Symjepi 0.3 mg	E_{max}	2.74	6.39	-3.65	-6.82	-0.48	0.0593	3.35	6.33	-2.99	-5.89	-0.08	0.0914
	$AUEC_{0-5}$	-2.60	1.31	-3.91	-12.46	4.64	0.4478	-2.54	0.922	-3.47	-11.40	4.47	0.4687
	$AUEC_{0-10}$	-12.5	-0.292	-12.2	-36.43	12.02	0.4032	-10.1	-1.13	-8.93	-31.07	13.21	0.5037
	$AUEC_{0-15}$	-31.1	-6.3	-24.8	-63.12	13.43	0.2824	-24.5	-6.85	-17.6	-52.89	17.60	0.4068
	$AUEC_{0-20}$	-48.8	-15.5	-33.3	-83.40	16.75	0.2705	-39.3	-16	-23.3	-69.42	22.78	0.4018
	$AUEC_{0-25}$	-67.5	-24.6	-42.8	-104.43	18.75	0.2498	-57.4	-25.1	-32.2	-88.33	23.84	0.3411
	$AUEC_{0-30}$	-77.3	-39.8	-37.5	-111.05	36.01	0.3973	-70.2	-40.1	-30.1	-96.37	36.10	0.4507
	$AUEC_{0-45}$	-130	-104	-25.3	-135.05	84.54	0.7021	-130	-103	-26.6	-125.39	72.28	0.6556
	$AUEC_{0-60}$	-210	-150	-59.9	-203.59	83.73	0.4885	-210	-149	-61.0	-190.15	68.14	0.4336
	$AUEC_{0-120}$	-466	-208	-258	-532.72	17.15	0.1225	-478	-200	-277	-526.68	-27.82	0.0681
	$AUEC_{last}$	-76.5	391	-467	-922.67	-11.36	0.0921	-150	414	-564	-999.16	-128.49	0.0347

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

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

c) 90% CI

d) 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 28

表 2.7.2-190 ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM	E_{max}	10.0	2.74	7.29	3.19	11.39	0.0043	9.82	3.35	6.47	2.66	10.28	0.0060
	$AUEC_{0-5}$	8.47	-2.6	11.1	0.03	22.11	0.0991	8.76	-2.54	11.3	0.92	21.69	0.0739
	$AUEC_{0-10}$	20.9	-12.5	33.4	2.15	64.72	0.0792	21.2	-10.1	31.3	2.28	60.25	0.0765
	$AUEC_{0-15}$	30.7	-31.1	61.9	12.45	111.30	0.0407	30.7	-24.5	55.2	9.05	101.33	0.0501
	$AUEC_{0-20}$	33.8	-48.8	82.6	17.97	147.23	0.0369	32.9	-39.3	72.2	11.84	132.56	0.0501
	$AUEC_{0-25}$	36.2	-67.5	104	24.15	183.08	0.0333	34.3	-57.4	91.6	18.20	165.06	0.0412
	$AUEC_{0-30}$	32.2	-77.3	110	14.69	204.40	0.0584	30.5	-70.2	101	13.97	187.41	0.0570
	$AUEC_{0-45}$	15.2	-130	145	3.06	286.35	0.0931	12.9	-130	143	13.37	272.18	0.0702
	$AUEC_{0-60}$	10.5	-210	220	34.82	405.41	0.0518	6.93	-210	217	48.14	386.32	0.0357
	$AUEC_{0-120}$	125	-466	591	236.17	945.44	0.0072	131	-478	608	281.55	934.72	0.0028
	$AUEC_{last}$	1070	-76.5	1140	551.92	1732.07	0.0022	1120	-150	1270	693.24	1846.58	0.0005

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

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

c) 90% CI

d) 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 29

PR

投与後 360 分間の全期間における PR に対する PD パラメータの投与法間比較を表 2.7.2-191（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM とエピペン 0.3 mg の比較、ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM とエピペン 0.3 mg の比較）、表 2.7.2-192（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と Symjepi 0.3 mg の比較、ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM と Symjepi 0.3 mg の比較）、並びに表 2.7.2-193（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM の比較）に示す。

表 2.7.2-191 エピペン 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	10.3	10.9	-0.615	-3.83	2.60	0.7500	10.6	13.2	-2.61	-5.88	0.66	0.1874
	$AUEC_{0-5}$	-4.53	10.8	-15.3	-24.57	-6.06	0.0076	-3.65	17.3	-21.0	-30.17	-11.80	0.0003
	$AUEC_{0-10}$	-9.80	26.0	-35.8	-60.84	-10.76	0.0201	-7.77	39.1	-46.9	-70.60	-23.21	0.0015
	$AUEC_{0-15}$	3.43	31.6	-28.2	-66.49	10.09	0.2232	5.53	47.8	-42.2	-77.96	-6.51	0.0527
	$AUEC_{0-20}$	14.1	38.2	-24.1	-77.06	28.80	0.4493	15.8	58.5	-42.8	-91.62	6.07	0.1488
	$AUEC_{0-25}$	16.2	40.7	-24.5	-92.75	43.70	0.5504	18.3	64.2	-45.8	-108.06	16.37	0.2235
	$AUEC_{0-30}$	18.3	43.9	-25.6	-108.18	56.96	0.6061	21.0	68.5	-47.4	-122.24	27.36	0.2940
	$AUEC_{0-45}$	7.64	56.7	-49.1	-173.06	74.94	0.5111	9.77	83.4	-73.7	-185.23	37.92	0.2749
	$AUEC_{0-60}$	11.7	60.3	-48.6	-210.27	113.12	0.6175	14.6	87.3	-72.7	-217.67	72.26	0.4059
	$AUEC_{0-120}$	-8.07	25.4	-33.5	-357.07	290.13	0.8634	10.8	38.0	-27.2	-324.14	269.66	0.8789
	$AUEC_{last}$	541	313	228	-539.10	994.43	0.6213	601	382	218	-489.72	926.59	0.6085
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM vs EpiPen 0.3 mg	E_{max}	12.6	10.9	1.70	-1.47	4.88	0.3740	12.6	13.2	-0.611	-3.88	2.66	0.7562
	$AUEC_{0-5}$	6.99	10.8	-3.80	-12.96	5.36	0.4907	6.30	17.3	-11.0	-20.22	-1.85	0.0492
	$AUEC_{0-10}$	18.3	26.0	-7.66	-32.44	17.13	0.6076	18.4	39.1	-20.7	-44.44	2.95	0.1490
	$AUEC_{0-15}$	21.7	31.6	-9.94	-47.83	27.94	0.6626	25.3	47.8	-22.5	-58.21	13.24	0.2977
	$AUEC_{0-20}$	18.0	38.2	-20.2	-72.58	32.14	0.5212	24.5	58.5	-34.0	-82.89	14.79	0.2491
	$AUEC_{0-25}$	16.5	40.7	-24.2	-91.69	43.27	0.5511	23.4	64.2	-40.8	-103.03	21.40	0.2778
	$AUEC_{0-30}$	16.8	43.9	-27.2	-108.82	54.50	0.5804	23.8	68.5	-44.6	-119.41	30.18	0.3235
	$AUEC_{0-45}$	9.36	56.7	-47.3	-169.96	75.29	0.5214	24.9	83.4	-58.5	-170.06	53.09	0.3852
	$AUEC_{0-60}$	-16.2	60.3	-76.5	-236.43	83.41	0.4272	6.99	87.3	-80.3	-225.27	64.66	0.3589
	$AUEC_{0-120}$	-176	25.4	-201	-521.33	118.90	0.2978	-133	38.0	-171	-467.90	125.90	0.3403
	$AUEC_{last}$	1070	313	757	-20.62	1534.49	0.1091	1070	382	691	-32.77	1415.75	0.1160

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

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

c) 90% CI

d) 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 33

表 2.7.2-192 Symjepi 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs Symjepi 0.3 mg	E_{max}	10.3	11.0	-0.658	-3.68	2.37	0.7176	10.6	11.6	-0.944	-4.21	2.32	0.6316
	$AUEC_{0-5}$	-4.53	7.16	-11.7	-20.38	-3.01	0.0282	-3.65	9.31	-13.0	-22.14	-3.77	0.0216
	$AUEC_{0-10}$	-9.80	15.1	-24.9	-48.38	-1.38	0.0821	-7.77	20.1	-27.9	-51.58	-4.19	0.0538
	$AUEC_{0-15}$	3.43	15.3	-11.8	-47.78	24.11	0.5843	5.53	21.5	-16.0	-51.69	19.76	0.4588
	$AUEC_{0-20}$	14.1	19.4	-5.37	-55.10	44.37	0.8576	15.8	26.5	-10.8	-59.62	38.06	0.7141
	$AUEC_{0-25}$	16.2	27.3	-11.1	-75.21	53.04	0.7737	18.3	35.9	-17.6	-79.81	44.62	0.6388
	$AUEC_{0-30}$	18.3	36.3	-17.9	-95.57	59.67	0.7006	21.0	46.1	-25.1	-99.89	49.70	0.5777
	$AUEC_{0-45}$	7.64	52.4	-44.7	-161.35	71.89	0.5241	9.77	66.2	-56.4	-168.02	55.14	0.4020
	$AUEC_{0-60}$	11.7	62.8	-51.1	-203.13	100.86	0.5761	14.6	78.7	-64.2	-209.12	80.81	0.4631
	$AUEC_{0-120}$	-8.07	-12.8	4.77	-299.24	308.77	0.9792	10.8	30.4	-19.7	-316.56	277.24	0.9124
	$AUEC_{last}$	541	527	14.0	-708.35	736.43	0.9742	601	648	-47.4	-755.59	660.72	0.9113
ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM vs Symjepi 0.3 mg	E_{max}	12.6	11.0	1.66	-1.52	4.84	0.3859	12.6	11.6	1.06	-2.21	4.32	0.5921
	$AUEC_{0-5}$	6.99	7.16	-0.177	-9.34	8.98	0.9743	6.30	9.31	-3.01	-12.19	6.18	0.5872
	$AUEC_{0-10}$	18.3	15.1	3.26	-21.52	28.05	0.8265	18.4	20.1	-1.73	-25.42	21.97	0.9037
	$AUEC_{0-15}$	21.7	15.3	6.43	-31.46	44.31	0.7778	25.3	21.5	3.79	-31.93	39.52	0.8601
	$AUEC_{0-20}$	18.0	19.4	-1.46	-53.82	50.90	0.9631	24.5	26.5	-2.05	-50.89	46.79	0.9444
	$AUEC_{0-25}$	16.5	27.3	-10.8	-78.25	56.70	0.7905	23.4	35.9	-12.6	-74.78	49.65	0.7373
	$AUEC_{0-30}$	16.8	36.3	-19.5	-101.15	62.16	0.6914	23.8	46.1	-22.3	-97.07	52.52	0.6211
	$AUEC_{0-45}$	9.36	52.4	-43.0	-165.62	79.62	0.5601	24.9	66.2	-41.3	-152.84	70.31	0.5395
	$AUEC_{0-60}$	-16.2	62.8	-79.1	-238.99	80.85	0.4120	6.99	78.7	-71.8	-216.72	73.21	0.4121
	$AUEC_{0-120}$	-176	-12.8	-163	-483.10	157.13	0.3983	-133	30.4	-163	-460.33	133.48	0.3620
	$AUEC_{last}$	1070	527	543	-224.65	1311.27	0.2416	1070	648	426	-292.14	1143.40	0.3260

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

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

c) 90% CI

d) 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 34

表 2.7.2-193 ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM に対する ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析

Comparison	Dependent Variable	Primary Population						Secondary Population					
		LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM	E_{max}	10.3	12.6	-2.32	-6.41	1.78	0.3483	10.6	12.6	-2.00	-6.28	2.28	0.4386
	$AUEC_{0-5}$	-4.53	6.99	-11.5	-23.32	0.28	0.1082	-3.65	6.30	-9.95	-21.98	2.08	0.1723
	$AUEC_{0-10}$	-9.80	18.3	-28.1	-60.07	3.78	0.1460	-7.77	18.4	-26.2	-57.19	4.87	0.1643
	$AUEC_{0-15}$	3.43	21.7	-18.3	-67.07	30.55	0.5343	5.53	25.3	-19.8	-66.53	27.02	0.4837
	$AUEC_{0-20}$	14.1	18.0	-3.91	-71.39	63.58	0.9232	15.8	24.5	-8.73	-72.67	55.22	0.8207
	$AUEC_{0-25}$	16.2	16.5	-0.309	-87.29	86.67	0.9953	18.3	23.4	-5.02	-86.48	76.44	0.9184
	$AUEC_{0-30}$	18.3	16.8	1.55	-103.72	106.82	0.9805	21.0	23.8	-2.82	-100.76	95.11	0.9618
	$AUEC_{0-45}$	7.64	9.36	-1.73	-159.83	156.38	0.9855	9.77	24.9	-15.2	-161.26	130.91	0.8630
	$AUEC_{0-60}$	11.7	-16.2	27.9	-178.23	234.09	0.8217	14.6	6.99	7.60	-182.20	197.41	0.9470
	$AUEC_{0-120}$	-8.07	-176	168	-244.81	580.31	0.4995	10.8	-133	144	-244.97	532.50	0.5395
	$AUEC_{last}$	541	1070	-529	-1518.92	460.38	0.3747	601	1070	-473	-1410.92	464.80	0.4030

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

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

c) 90% CI

d) 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 35

2.7.2.2.5.1.6.4　PD の要約

SBP

PD パラメータ

SBP の E_{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 1.0 mg IN 0.25% DDM、Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 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 1.0 mg IN 0.35% DDM、Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順であった。

pAUEC 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 1.0 mg IN 0.25% DDM、Symjepi 0.3 mg IM 又は ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順であった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN により同程度の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC 値が得られた。

ARS-1 1.0 mg IN と Symjepi 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN により同程度の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC 値が得られた。

ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM と ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM との比較：ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び 0.35% DDM は、同程度の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC 値が得られた。

DBP

PD パラメータ

DBP の E_{max} の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の投与後が最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順であった。

DBP の t_{Emax} の中央値は、Symjepi 0.3 mg の投与後が最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM、エピペン 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の順であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の投与後が最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順であった。

pAUEC の平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の投与後が最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順であった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の方が E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が大きくなり、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM では同程度であった。

ARS-1 1.0 mg IN と Symjepi 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN では、同程度の E_{max} 及び pAUEC が得られた。$AUEC_{last}$ は、ARS-1 1.0 mg IN の方が大きかった。

ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM と ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の比較：ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM は、0.35% DDM と比較して E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC が大きくなるか、同程度であった。

PR

PD パラメータ

PR の E_{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 Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 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 1.0 mg IN 0.35% DDM、Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の順であった。

$AUEC_{last}$ は、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の投与後が最も大きく、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順であった。

pAUEC の平均値は、エピペン 0.3 mg の投与後が最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順であった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN により同程度の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC 値が得られた。

ARS-1 1.0 mg IN と Symjepi 0.3 mg の比較：ARS-1 1.0 mg IN により同程度の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC 値が得られた。

ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM と ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM との比較：ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 及び 0.35% DDM では、同程度の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC 値が得られた。

2.7.2.2.5.1.7　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、エピペン 0.3 mg 及び Symjepi 0.3 mg の投与後より低かった。ARS-1 1.0 mg IN の投与後の t_{max} の中央値は、エピペン 0.3 mg と Symjepi 0.3 mg の値の間にあるか、あるいは Symjepi 0.3 mg の値よりわずかに長かった。pAUC 及び AUC_{last} は、ARS-1 1.0 mg IN の投与後の方が小さかった。

ARS-1 1.0 mg IN 投与後の SBP、DBP、PR の E_{max} は注射剤と同程度か、あるいはそれ以上に上昇した。

2.7.2.2.6　自己投与及び医療従事者による投与試験

2.7.2.2.6.1　EPI 17 試験：I 型アレルギーを有する被験者を対象に ARS-1 の鼻腔内自己投与時とアドレナリン IM 投与時のアドレナリンの PK、PD、投与過誤を検討する無作為化、2 期、2 投与、クロスオーバー試験

2.7.2.2.6.1.1　試験計画

EPI 17 試験の主要目的は、1）ARS-1 の自己投与後の投与過誤率を評価すること、2）ARS-1 で自己投与を行っ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し、ARS-1 及び IM 投与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、単回投与、2 期、2 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。自己投与により単回 IN 投与したときの ARS-1 2.0 mg のバイオアベイラビリティを、医療従事者による単回 IM 投与（アドレナリン 0.3 mg）（病院及びクリニックで使用されている治療）と比較した。

デバイスの使用訓練

ARS-1 の使用訓練は投与 28～7 日前のスクリーニング期に実施した。使用訓練では、被験者と共に Instructions for Use（IFU）及び Quick Reference Guide（QRG）を確認した。資料及びビデオを確認した後、被験者に対して生理食塩水を充填した訓練デバイスを用いて製品の使用（追加指示なしでの自己投与）を実施するよう指示した。被験者に過誤があった場合には、追加の指示を行った。スクリーニング及び使用訓練後は、実際の状況と同様に時間とともに使用方法を忘れるように、被験者にラベル又は説明資料を提供しなかった。

最初の使用訓練後は、投与時に被験者に追加の訓練、指示、直接的な補助は行わなかった。被験者を ARS-1（自己投与）又は IM 投与（医療従事者による投与）に無作為に割り付けた。ARS-1 の自己投与前に、被験者が重度のアレルギー反応を経験しているふりをし、また、エンドユーザーは追加の説明書なしで ARS-1 を携帯すると考えられることから QRG を背面に添付した二次ブリスター包装に入った ARS-1 を提供するというシナリオを被験者に提示した。その上で被験者は治験担当者の補助を受けずに ARS-1 の自己投与を行ったが、被験者に対して投与前にデバイス又は二次包装の製品ラベルを確認することを許可した。医療従事者が与えたシナリオの終了後、被験者に 5 分以内に自己投与を完了するよう指示した。被験者が 5 分以内に投与できなかった場合、被験者は投与を中止した。シナリオが与えられた時点から投与後まで、被験者のビデオを撮影した。ARS-1 の投与に関する過誤を評価した。

IM 投与期に、医療従事者が標準用量 0.3 mg のアドレナリン注射液を右大腿前外側に投与した。

投与法

各被験者に以下の投与を行った。

- ARS-1 2.0 mg を一方の鼻孔（右又は左）に単回自己投与
- アドレナリン注射剤 0.3 mg/0.3 mL を医療従事者により右脚大腿前外側に単回 IM 投与

評価時期

被験者に対し、投与前 Day -28 から Day -7 にスクリーニング検査及び使用訓練を行った。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。

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、被験者が相互に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、脚を組まずに座らせ、上腕を露出させた。背もたれをリクライニングすることを許可した）。ベースラインの PK 及び PD 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後、被験者に対し、過去にアレルゲンに曝露した経験があり、重篤なアレルギー反応が発現しはじめたために、以前に指示されたとおりに製品を投与するというシナリオを与えた。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。

治験期間を通じて、被験者が相互に治験薬の投与について互いに話し合うことは禁止した。

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。

2.7.2.2.6.1.2 PK の解析

指示又は投与の 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}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{0\text{-}x}$：投与後最初の 60 分間の各時点の pAUC
- $AUC_{0\text{-}120}$：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
- $AUC_{60\text{-}360}$：投与後 60～360 分の血漿中濃度時間曲線下面積
- AUC_{last}：定量下限値以上の濃度が得られた最終試料までの血漿中濃度時間曲線下面積
- $AUC_{0\text{-}360}$：投与後 0～360 分の血漿中濃度時間曲線下面積

探索的 PK 解析を、以下のデータを対象に実施した。

- 全ての主要 PK パラメータのベースライン補正解析

2.7.2.2.6.1.3 PD の解析

PD 測定項目として、SBP、DBP 及び PR を測定した。

全ての投与法について、SBP、DBP、PR のベースラインからの変化量について AUEC の解析を行った。

pAUEC は、pAUC の時間枠と一致させた。

- $AUEC_{0\text{-}2\ min}$、$AUEC_{0\text{-}4\ min}$、$AUEC_{0\text{-}6\ min}$、$AUEC_{0\text{-}8\ min}$、$AUEC_{0\text{-}10\ min}$、$AUEC_{0\text{-}12.5\ min}$、$AUEC_{0\text{-}15\ min}$、$AUEC_{0\text{-}20\ min}$、$AUEC_{0\text{-}30\ min}$、$AUEC_{0\text{-}45\ min}$：治験薬投与後 45 分までの pAUEC
- $AUEC_{0\text{-}60\ min}$：最初の 60 分間の AUEC
- E_{max}：最大反応
- t_{Emax}：最大反応が観察された時間

上記の PD パラメータに加え、FDA の要請に従い、以下の追加パラメータを算出した。

- $AUEC_{0\text{-}118\ min}$
- $AUEC_{60\text{-}118\ min}$

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。

主要解析対象集団：計画した投与の少なくとも 1 つを完了した被験者。血管内投与の可能性がある被験者を除く（IM 投与のみ）。

- 治験薬の投与に至らなかった重大な投与過誤があった被験者は、該当する試験期間の主要解析対象集団から除外した。
- ARS-1 の投与後に鼻漏を発現した被験者は、鼻漏により経鼻経路による計画した投与量が不十分になる可能性があるため、主要解析対象集団から除外した。

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、1）血管内投与の可能性（IM 投与後）又は 2）ARS-1 の投与後の鼻漏の発現を原因として除外されなかった被験者。

2.7.2.2.6.1.4 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。

2.7.2.2.6.1.5 人的要因の結果

42 例中 42 例（100%）が ARS-1 点鼻液デバイスを問題なくブリスター包装から取り出すことができた。ARS-1 の投与を拒否した被験者も、点鼻液の投与過誤により投与が行われなかった被験者もいなかった。デバイスによるスプレーが作動するようにプランジャーを適切に押すことに失敗した被験者はいなかった（0/42 例、0%）。

何らかの鼻漏が認められたために主要解析対象集団からは除外したが、副次解析対象集団には含めた被験者が 10 例存在した（10/42 例、23.8%）。

2.7.2.2.6.1.6 PK の結果

2.7.2.2.6.1.6.1 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 2.7.2-83（主要解析対象集団）及び図 2.7.2-84（副次解析対象集団）に示す。

投与法別（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）のアドレナリンの PK パラメータを表 2.7.2-194 に、投与法別（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）のアドレナリンの pAUC を表 2.7.2-195 及び表 2.7.2-196 に示す。

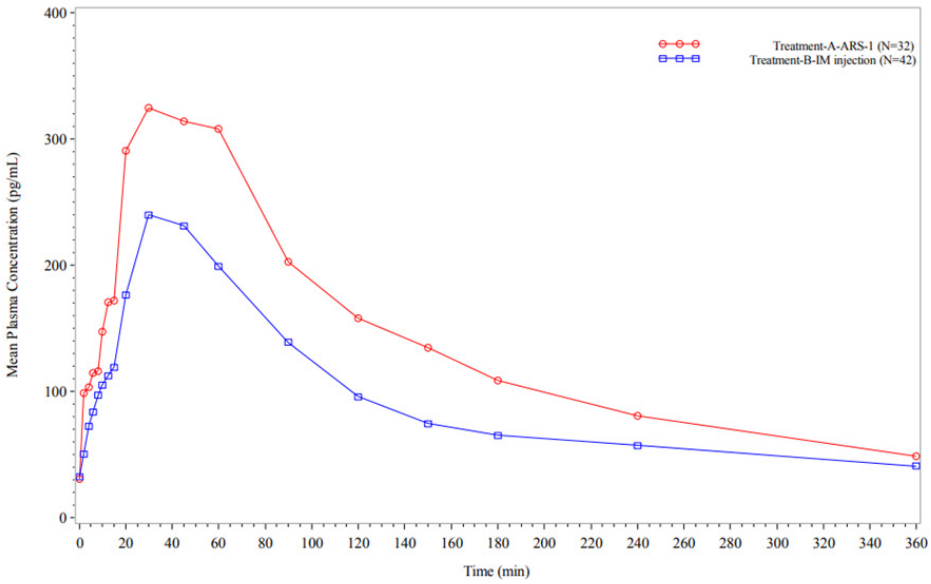


図 2.7.2-83　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後の平均アドレナリン濃度の経時的推移：線形スケール（主要解析対象集団）

Source: EPI 17 CSR, Figure 10

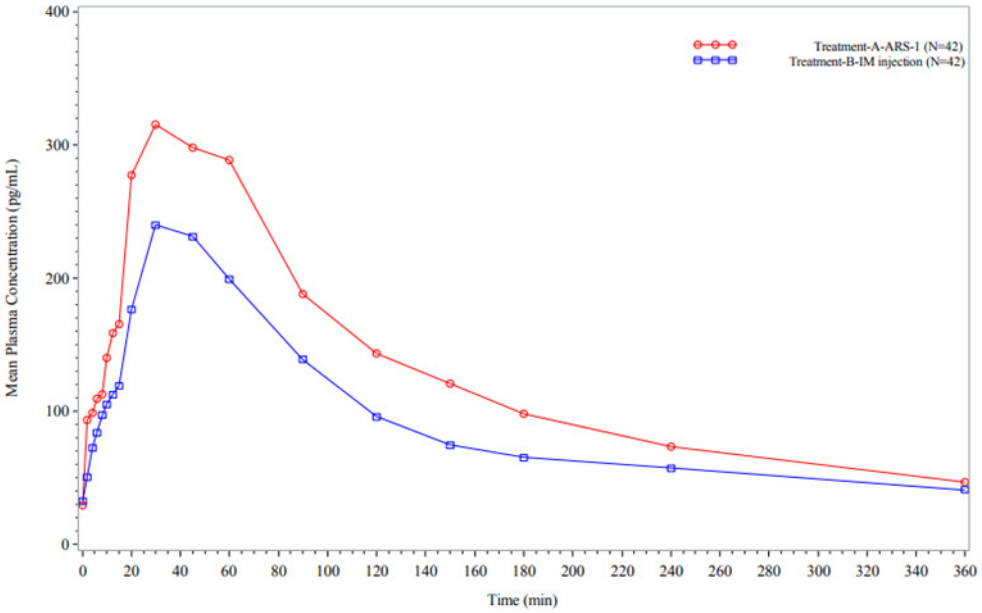


図 2.7.2-84　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後の平均アドレナリン濃度の経時的推移：線形スケール（副次解析対象集団）

Source: EPI 17 CSR, Figure 12

表 2.7.2-194 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 2.0 mg	32	30.0 (10.0 – 240)	448 (67.1)	342	50365 (55.5)	41077
Adrenaline 0.3 mg IM	42	45.0 (4.0 – 120)	322 (65.0)	274	33494 (41.0)	31085
Secondary Population						
ARS-1 2.0 mg	42	30.0 (6.0 – 240)	421 (66.4)	332	46776 (55.9)	38884
Adrenaline 0.3 mg IM	42	45.0 (4.0 – 120)	322 (65.0)	274	33494 (41.0)	31085

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4

表 2.7.2-195 投与法別のアドレナリンの pAUC（主要解析対象集団）

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	32	129 (105.8)	93.7	333 (113.7)	233	550 (106)	392	792 (96.3)	575	1069 (91.5)	779	1478 (88.1)	1074	1936 (83.1)	1415
Adrenaline 0.3 mg IM	42	83.4 (65.2)	68.8	207 (89.1)	157	364 (104)	265	545 (103)	396	748 (98.0)	550	1021 (91.4)	760	1317 (86.7)	985
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	32	3128 (75.3)	2340	6213 (69.2)	4799	11006 (64.8)	8558	15678 (61.9)	12215	28767 (59.4)	22663	50412 (55.2)	41457	34734 (59.0)	28218
Adrenaline 0.3 mg IM	42	2057 (79.0)	1549	4136 (75.6)	3095	7677 (75.2)	5803	10907 (69.7)	8585	19525 (51.0)	17397	33642 (40.1)	31446	22735 (37.3)	21212

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.1.3

表 2.7.2-196 投与法別のアドレナリンの pAUC（副次解析対象集団）

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	42	122 (99.4)	93.0	316 (106)	233	524 (98.3)	395	755 (89.6)	579	1019 (85.1)	784	1401 (82.5)	1074	1831 (78.3)	1406
Adrenaline 0.3 mg IM	42	83.4 (65.2)	68.8	207 (89.1)	157	364 (104)	265	545 (103)	396	748 (98.0)	550	1021 (91.4)	760	1317 (86.7)	985
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	42	2964 (71.2)	2314	5936 (66.1)	4757	10545 (62.6)	8491	14956 (60.3)	12033	27094 (59.3)	21850	46811 (55.7)	39156	31855 (60.1)	26230
Adrenaline 0.3 mg IM	42	2057 (79.0)	1549	4136 (75.6)	3095	7677 (75.2)	5803	10907 (69.7)	8585	19525 (51.0)	17397	33642 (40.1)	31446	22735 (37.3)	21212

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.1.4

2.7.2.2.6.1.6.2 バイオアベイラビリティの比較

投与法別の PK の比較

主要解析対象集団及び副次解析対象集団での ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後のアドレナリンの PK パラメータの統計解析を表 2.7.2-197（主要解析対象集団）及び表 2.7.2-198（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.2-197 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後の PK パラメータの統計解析：主要解析対象集団

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_{max}	335.981	262.635	127.9	97.12	168.50	0.1400	73.6
	AUC_{0-2}	91.498	66.513	137.6	111.88	169.15	0.0137	50.0
	AUC_{0-4}	226.931	151.928	149.4	117.53	189.83	0.0079	59.4
	AUC_{0-6}	379.653	256.521	148.0	114.15	191.89	0.0155	65.8
	AUC_{0-8}	550.846	381.548	144.4	109.80	189.82	0.0297	70.7
	AUC_{0-10}	739.628	527.182	140.3	107.06	183.86	0.0416	69.6
	$AUC_{0-12.5}$	1011.254	729.055	138.7	105.31	182.69	0.0525	71.5
	AUC_{0-15}	1329.572	949.033	140.1	105.48	186.07	0.0525	74.4
	AUC_{0-20}	2234.207	1500.239	148.9	110.93	199.93	0.0285	78.5
	AUC_{0-30}	4748.657	2977.097	159.5	118.05	215.51	0.0128	81.1
	AUC_{0-45}	8512.675	5524.213	154.1	113.77	208.73	0.0213	82.4
	AUC_{0-60}	12052.955	8129.951	148.3	110.13	199.57	0.0315	80.5
	AUC_{0-120}	22243.095	16575.853	134.2	103.88	173.34	0.0602	67.5
	AUC_{0-t}	39382.474	29498.498	133.5	108.50	164.27	0.0242	52.1

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 0.3 mg IM

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.1.1

表 2.7.2-198 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の投与後の PK パラメータの統計解析：副次解析対象集団

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_{max}	326.922	262.692	124.5	97.86	158.27	0.1333	69.3
	AUC_{0-2}	89.738	66.434	135.1	113.32	161.02	0.0064	48.0
	AUC_{0-4}	223.579	151.872	147.2	120.09	180.47	0.0028	56.7
	AUC_{0-6}	375.252	256.807	146.1	117.34	181.96	0.0059	61.8
	AUC_{0-8}	544.525	382.205	142.5	113.20	179.30	0.0134	65.4
	AUC_{0-10}	730.251	528.198	138.3	110.25	173.37	0.0208	64.2
	$AUC_{0-12.5}$	996.554	730.083	136.5	108.40	171.88	0.0286	65.6
	AUC_{0-15}	1308.893	949.527	137.8	108.74	174.74	0.0282	67.9
	AUC_{0-20}	2199.167	1498.441	146.8	114.62	187.93	0.0127	71.5
	AUC_{0-30}	4673.050	2967.129	157.5	122.23	202.93	0.0045	73.8
	AUC_{0-45}	8441.227	5505.057	153.3	118.45	198.50	0.0082	75.6
	AUC_{0-60}	11930.123	8115.311	147.0	113.76	189.97	0.0155	75.0
	AUC_{0-120}	21619.042	16639.225	129.9	103.39	163.28	0.0609	65.3
	AUC_{0-t}	37839.562	29709.942	127.4	106.07	152.93	0.0318	50.4

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 0.3 mg IM

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.1. 2

2.7.2.2.6.1.6.3 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。

2.7.2.2.6.1.6.4 PK の要約

PK パラメータ

C_{max}：主要解析対象集団及び副次解析対象集団における C_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM より高かった。

t_{max}：主要解析対象集団及び副次解析対象集団における t_{max} 中央値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM よりも短かった。

pAUC：pAUC の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM より高かった。

AUC_{last}：総曝露量は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM より高かった。

バイオアベイラビリティの比較

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。pAUC 及び AUC_{last} は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後の方が高かった。

2.7.2.2.6.1.7 PD の結果

2.7.2.2.6.1.7.1 ベースラインからの経時的推移

投与法別の SBP、DBP、PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移を図 2.7.2-85、図 2.7.2-86 及び図 2.7.2-87 に示す。

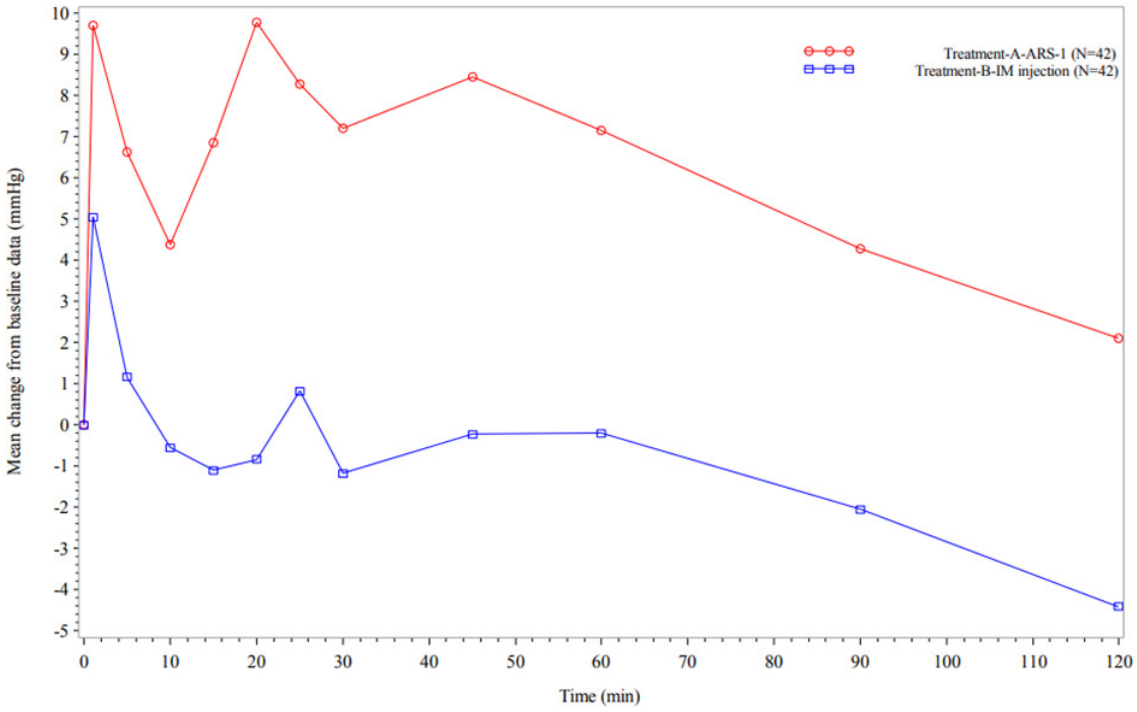


図 2.7.2-85　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 17 CSR, Figure 14

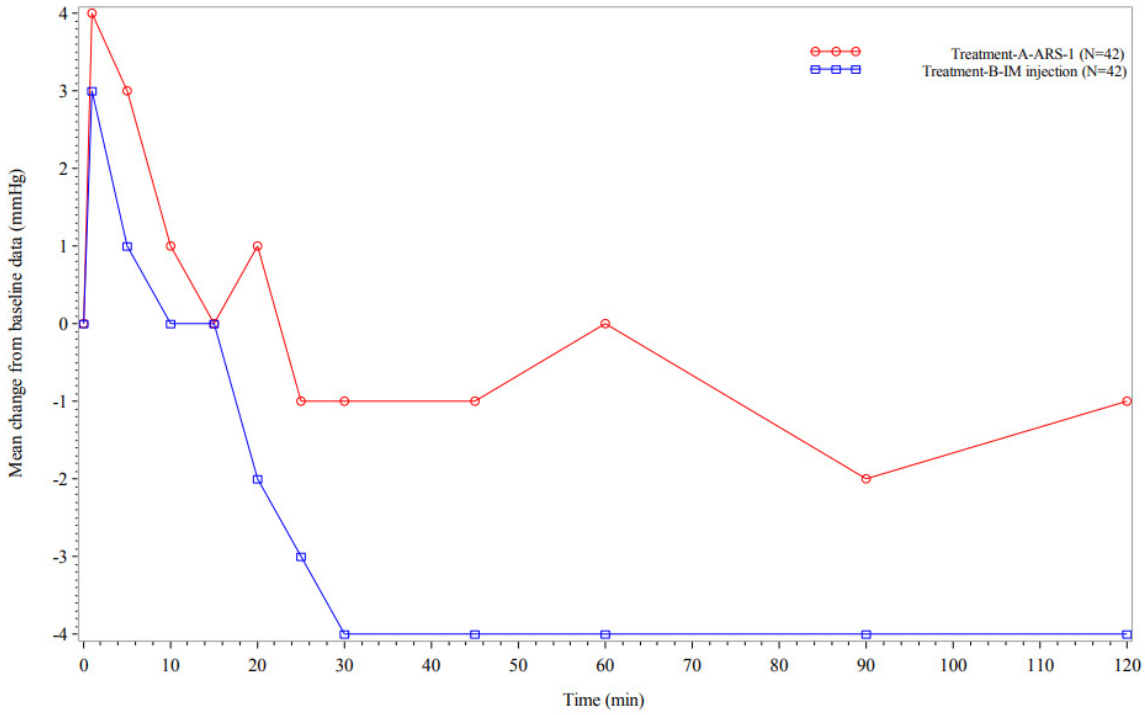


図 2.7.2-86　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 17 CSR, Figure 15

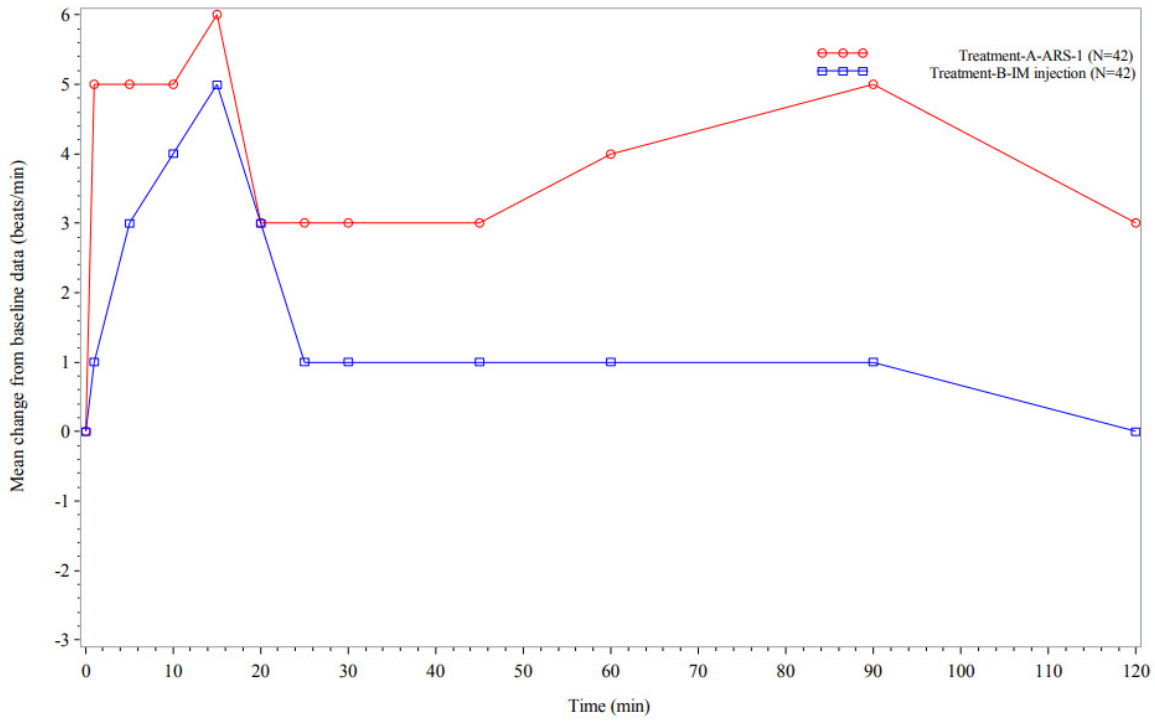


図 2.7.2-87 投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: EPI 17 CSR, Figure 16

2.7.2.2.6.1.7.2 PD パラメータ

投与法別の SBP、DBP、PR に対する PD パラメータを表 2.7.2-199、表 2.7.2-200、表 2.7.2-201、表 2.7.2-202、表 2.7.2-203 及び表 2.7.2-204 に示す。

表 2.7.2-199 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)	pAUEC 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	32	18 (1 – 117)	21 (46.0)	934 (111.1)	46 (97.3)	73 (127.9)	106 (147.1)	148 (150.8)	194 (146.8)	237 (145.2)	370 (131.1)	500 (125.7)	1001 (72.8)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	16 (1 – 117)	13 (60.2)	199 (263.5)	15 (220.2)	15 (419.2)	10 (946.9)	7 (1838.7)	8 (2066.3)	6 (3302.9)	-2 (-20273.2)	-5 (-8841.2)	253 (310.8)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.3.1

表 2.7.2-200 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)	pAUEC 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	42	18 (1 – 117)	20 (47.4)	885 (109.2)	38 (116.9)	66 (138.1)	98 (151.0)	143 (146.2)	187 (140.5)	225 (141.5)	345 (132.3)	458 (131.9)	922 (86.8)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	16 (1 – 117)	13 (60.2)	199 (263.5)	15 (220.2)	15 (419.2)	10 (946.9)	7 (1838.7)	8 (2066.3)	6 (3302.9)	-2 (-20273.2)	-5 (-8841.2)	253 (310.8)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.3.2

表 2.7.2-201 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)	pAUEC 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	32	5 (1 – 117)	9 (55.6)	171 (238.4)	17 (142.6)	27 (227.0)	27 (394.4)	29 (486.4)	29 (624.4)	26 (850.6)	16 (1863.9)	8 (4397.3)	284 (161.6)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	5 (1 – 117)	8 (71.8)	50 (533.1)	11 (277.9)	13 (478.2)	13 (660.7)	7 (1465.7)	-4 (-3242.0)	-23 (-621.5)	-88 (-220.4)	-154 (-167.7)	-183 (-341.4)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.5.1

表 2.7.2-202 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)	pAUEC 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	42	5 (1 – 117)	9 (56.6)	154 (250.4)	16 (145.9).	26 (227.8)	27 (365.5)	28 (463.4)	26 (637.1)	21 (944.6)	7 (4076.0)	2 (22636.7)	255 (161.6)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	5 (1 – 117)	8 (71.8)	50 (533.1)	11 (277.9)	13 (478.2)	13 (660.7)	7 (1465.7)	-4 (-3242.0)	-23 (-621.5)	-88 (-220.4)	-154 (-167.7)	-183 (-341.4)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.5.2

表 2.7.2-203 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)	pAUEC 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	32	22 (1 – 117)	13 (56.6)	565 (89.0)	25 (122.9)	51 (126.8)	78 (130.2)	98 (137.5)	116 (142.4)	131 (148.8)	178 (169.8)	238 (173.3)	962 (48.2)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	13 (1 – 117)	10 (69.1)	297 (124.7)	10 (223.1)	29 (157.7)	54 (125.0)	70 (122.7)	76 (133.9)	78 (150.7)	87 (213.8)	102 (257.3)	181 (279.9)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.7.1

表 2.7.2-204 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)	pAUEC 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	42	18 (1 – 117)	13 (59.3)	566 (91.6)	23 (123.9)	46 (126.5)	74 (125.4)	93 (131.5)	110 (136.8)	126 (141.7)	173 (160.2)	232 (162.9)	852 (62.1)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	13 (1 – 117)	10 (69.1)	297 (124.7)	10 (223.1)	29 (157.7)	54 (125.0)	70 (122.7)	76 (133.9)	78 (150.7)	87 (213.8)	102 (257.3)	181 (279.9)

Source: EPI 17 CSR, Table 14.2.7.2

2.7.2.2.6.1.7.3 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 2.7.2-205 及び表 2.7.2-206 に示す。

表 2.7.2-205 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団

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}	21.622	13.813	7.8	4.64	10.98	0.0002
	$AUEC_{0-5}$	46.116	17.987	28.1	14.22	42.04	0.0018
	$AUEC_{0-10}$	74.344	23.625	50.7	24.86	76.58	0.0025
	$AUEC_{0-15}$	113.033	24.310	88.7	45.29	132.16	0.0020
	$AUEC_{0-20}$	163.388	25.984	137.4	73.09	201.72	0.0014
	$AUEC_{0-25}$	218.616	31.570	187.0	103.89	270.20	0.0008
	$AUEC_{0-30}$	268.885	36.079	232.8	130.47	335.14	0.0007
	$AUEC_{0-45}$	406.258	50.648	355.6	190.26	520.96	0.0010
	$AUEC_{0-60}$	547.077	61.115	486.0	259.96	711.97	0.0009
	$AUEC_{0-120}$	817.503	298.460	519.0	7.50	1030.59	0.0954
	$AUEC_{last}$	1003.009	255.923	747.1	410.93	1083.24	0.0006

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 17 CSR, Table 39

表 2.7.2-206　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団

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}	20.937	13.633	7.3	4.55	10.06	< 0.0001
	$AUEC_{0-5}$	38.906	17.711	21.2	8.42	33.97	0.0082
	$AUEC_{0-10}$	67.200	22.938	44.3	19.92	68.60	0.0042
	$AUEC_{0-15}$	104.263	21.907	82.4	43.30	121.41	0.0013
	$AUEC_{0-20}$	155.569	21.405	134.2	79.55	188.78	0.0003
	$AUEC_{0-25}$	206.591	26.403	180.2	109.80	250.58	0.0002
	$AUEC_{0-30}$	251.032	29.486	221.5	135.05	308.05	0.0002
	$AUEC_{0-45}$	385.608	41.721	343.9	201.98	485.79	0.0003
	$AUEC_{0-60}$	519.310	50.637	468.7	272.81	664.54	0.0003
	$AUEC_{0-120}$	852.724	236.058	616.7	152.11	1081.22	0.0327
	$AUEC_{last}$	970.961	258.366	712.6	413.71	1011.48	0.0003

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 17 CSR, Table 14.2.3.11

DBP

投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-207 及び表 2.7.2-208 に示す。

表 2.7.2-207　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団

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}	9.419	7.953	1.5	-0.38	3.31	0.1880
	$AUEC_{0-5}$	16.553	10.540	6.0	-4.15	16.17	0.3237
	$AUEC_{0-10}$	27.672	14.280	13.4	-9.11	35.89	0.3207
	$AUEC_{0-15}$	29.601	14.860	14.7	-19.83	49.31	0.4740
	$AUEC_{0-20}$	33.762	8.393	25.4	-18.97	69.71	0.3381
	$AUEC_{0-25}$	37.912	-3.411	41.3	-12.05	94.69	0.1981
	$AUEC_{0-30}$	36.898	-24.035	60.9	-3.07	124.93	0.1165
	$AUEC_{0-45}$	28.329	-83.989	112.3	19.03	205.61	0.0499
	$AUEC_{0-60}$	27.212	-141.580	168.8	43.37	294.21	0.0295
	$AUEC_{0-120}$	343.093	-245.190	588.3	70.98	1105.59	0.0658
	$AUEC_{last}$	193.924	67.090	126.8	-23.04	276.71	0.1625

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 17 CSR, Table 14.2.5.10

表 2.7.2-208　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団

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}	9.195	7.896	1.3	-0.37	2.96	0.1961
	$AUEC_{0-5}$	15.193	10.428	4.8	-3.97	13.50	0.3633
	$AUEC_{0-10}$	24.218	13.769	10.4	-9.46	30.36	0.3811
	$AUEC_{0-15}$	27.069	13.849	13.2	-16.85	43.29	0.4612
	$AUEC_{0-20}$	30.709	6.711	24.0	-14.11	62.11	0.2933
	$AUEC_{0-25}$	31.794	-5.115	36.9	-8.62	82.44	0.1788
	$AUEC_{0-30}$	28.758	-25.802	54.6	0.45	108.67	0.0974
	$AUEC_{0-45}$	17.988	-85.380	103.4	21.39	185.34	0.0405
	$AUEC_{0-60}$	20.268	-143.349	163.6	49.94	277.29	0.0204
	$AUEC_{0-120}$	302.719	-272.617	575.3	140.10	1010.57	0.0365
	$AUEC_{last}$	183.876	64.124	119.8	-16.30	255.80	0.1467

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 17 CSR, Table 14.2.5.11

PR

投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.2-209 及び表 2.7.2-210 に示す。

表 2.7.2-209　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：主要解析対象集団

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}	12.160	9.910	2.3	-0.34	4.84	0.1506
	$AUEC_{0-5}$	22.529	10.249	12.3	2.00	22.56	0.0512
	$AUEC_{0-10}$	46.198	28.441	17.8	-4.15	39.67	0.1795
	$AUEC_{0-15}$	71.257	51.971	19.3	-10.72	49.29	0.2839
	$AUEC_{0-20}$	92.138	67.816	24.3	-11.47	60.11	0.2575
	$AUEC_{0-25}$	110.630	74.717	35.9	-5.69	77.52	0.1532
	$AUEC_{0-30}$	128.337	77.785	50.6	0.92	100.19	0.0942
	$AUEC_{0-45}$	171.638	91.937	79.7	-4.77	164.17	0.1197
	$AUEC_{0-60}$	226.283	114.882	111.4	-10.01	232.81	0.1299
	$AUEC_{0-120}$	1008.333	99.056	909.3	349.28	1469.28	0.0125
	$AUEC_{last}$	528.476	310.927	217.5	39.13	395.97	0.0461

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 17 CSR, Table 41

表 2.7.2-210　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）：副次解析対象集団

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}	12.266	9.861	2.4	-0.07	4.88	0.1102
	$AUEC_{0-5}$	22.180	10.131	12.0	2.89	21.21	0.0328
	$AUEC_{0-10}$	45.387	28.040	17.3	-2.09	36.79	0.1406
	$AUEC_{0-15}$	72.685	50.933	21.8	-5.27	48.78	0.1823
	$AUEC_{0-20}$	93.138	66.304	26.8	-6.11	59.77	0.1771
	$AUEC_{0-25}$	111.297	72.826	38.5	-0.21	77.15	0.1018
	$AUEC_{0-30}$	128.329	75.948	52.4	6.09	98.67	0.0643
	$AUEC_{0-45}$	175.193	90.057	85.1	6.28	163.99	0.0769
	$AUEC_{0-60}$	237.708	111.931	125.8	15.16	236.39	0.0632
	$AUEC_{0-120}$	970.777	48.333	922.4	357.67	1487.22	0.0112
	$AUEC_{last}$	548.855	306.372	242.5	65.92	419.05	0.0251

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 17 CSR, Table 14.2.7.11

2.7.2.2.6.1.7.4　PD の要約

SBP

PD パラメータ

E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の方がアドレナリン 0.3 mg IM よりも高かった。

t_{Emax} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM の方がわずかに短かった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の方が大きかった。

pAUEC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して ARS-1 2.0 mg IN の方が高くなった。

投与法間の比較

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 の方が、E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC の値が有意に高くなった。

DBP

PD パラメータ

E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM で同程度であった。

t_{Emax} の中央値は、ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM で同程度であった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の方が高かった。

pAUEC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して ARS-1 2.0 mg IN の方が高くなった。

投与法間の比較

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 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。

PR

PD パラメータ

E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の方がアドレナリン 0.3 mg IM より高かった。

t_{Emax} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM の方が短かった。

$AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の方が高かった。

pAUEC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して ARS-1 2.0 mg IN の方が高くなった。

投与法間の比較

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 は、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して E_{max} 及び pAUEC が同程度であった。$AUEC_{last}$ は、ARS-1 2.0 mg IN の方が高かった。

2.7.2.2.6.1.8　薬理に関する全般的結論

ARS-1 2.0 mg IN の C_{max}、AUC_{last}、pAUEC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM より高かった。ARS-1 2.0 mg IN の t_{max} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM より短かった。

ARS-1 2.0 mg IN の SBP、DBP、PR に対する E_{max} は、アドレナリン 0.3 mg IM と同程度か、それより大きく上昇した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　統合 PK 及び PD 解析の対象集団

統合 PK 及び PD 解析の結果を 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis（Report for integrated pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses for ars-1 intranasal administration）に示す。

EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 15 試験及び EPI 16 試験のデータを用いて PK 及び PD の統合解析を実施した。EPI 03 試験及び EPI 07 試験の ARS-1 のデータについては、持ち越し効果を避けるため、ARS-1 の 1 回目投与のデータのみを対象とした。試験中に少なくとも 1 回の投与を完了した被験者を、統合 PK、PD、PK/PD 解析の対象とした。これらの解析のため、全 5 試験を通じて他の全てのアドレナリン製剤を併合した。

人口統計学的特性を検討した結果、全ての試験において、全ての投与法の体重、BMI、年齢は同程度であった。平均体重の範囲は 75.6～83.1 kg であった。BMI の平均値の範囲は 25.5～28.0 kg/m^2 であった。平均年齢の範囲は 33.3～40.3 歳であった。女性 345 例、男性 583 例、合計 928 例の被験者を対象とした。大部分の被験者は黒人／アフリカ系米国人又は白人であり、非ヒスパニック系／非ラテン系であった。

2.7.2.3.1.1　統合 PK 解析の方法

PK データファイルを EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 15 試験、EPI 16 試験から得られた臨床データと照合した後、元の薬物濃度データからアドレナリンの PK パラメータを適宜算出した。濃度－時間データの要約には、評価可能な濃度の経時的推移データが得られている被験者のみを含めた。データが不十分なために濃度の経時的推移を明確にできなかった被験者は評価不能とした。

以下に概説するとおり血漿中アドレナリンの個々の PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて濃度－時間データから算出した。バリデーションされた Phoenix® WinNonlin プログラム（Certara Company）バージョン 8.3 を使用した。

アドレナリンについて以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}t}$：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
- $AUC_{0\text{-}118\ min}$、$AUC_{0\text{-}240\ min}$、$AUC_{60\text{-}240\ min}$：治験薬投与後 0～4 時間の AUC
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

ベースラインのアドレナリン濃度で補正した PK パラメータを算出した。ベースラインの補正により血漿中濃度が負の値となった場合、その値をゼロ（0）としてベースライン補正 AUC を算出した。

2.7.2.3.1.2　統合 PK 解析の結果

2.7.2.3.1.2.1　血漿中濃度

投与法別の平均アドレナリン濃度を図 2.7.2-88（1 回投与）及び図 2.7.2-89（2 回投与）に示す。

重要な所見

ARS-1 2.0 mg 投与後のアドレナリンの平均血漿中濃度の経時的推移は、現在承認されている注射剤で観察される経時的推移と合致していた。

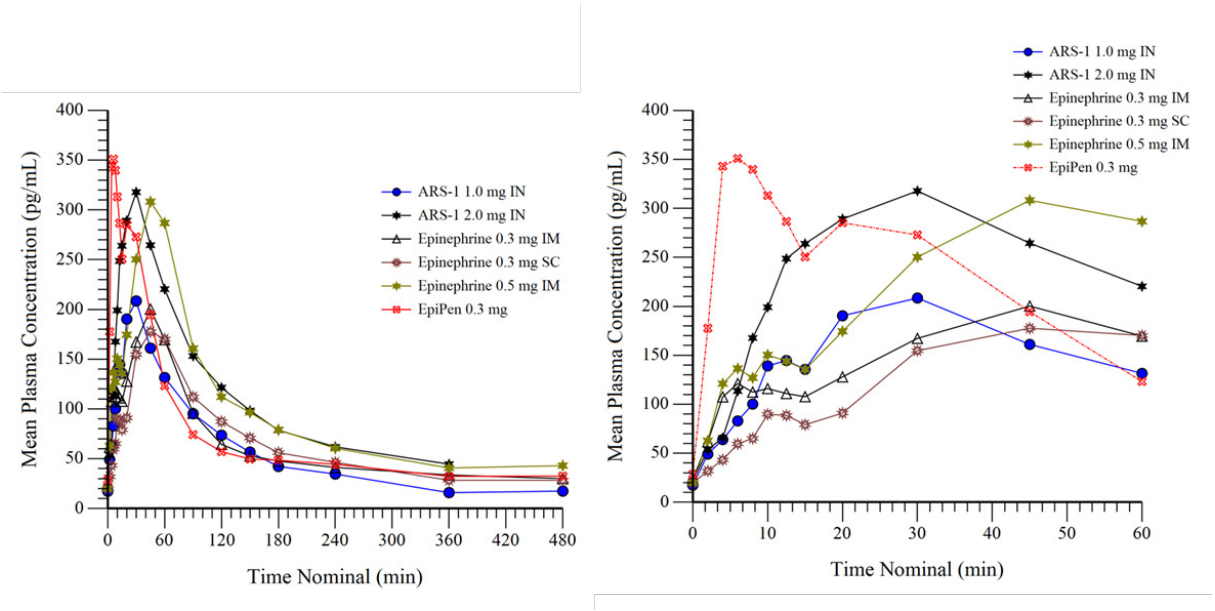


図 2.7.2-88　投与法別の 1 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）： 480 分（左）及び 60 分（右）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 13, Figure 17

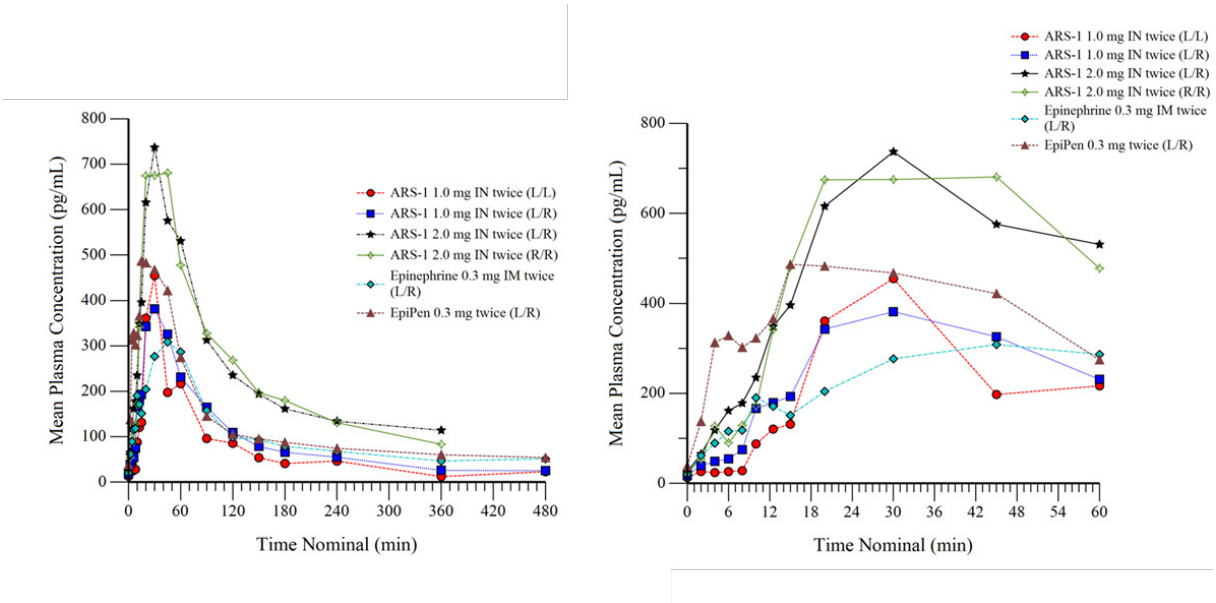


図 2.7.2-89　投与法別の 2 回投与時の平均血漿中アドレナリン濃度の経時的推移（線形スケール）：480 分（左）及び 60 分（右）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 14, Figure 18

2.7.2.3.1.2.2　PK パラメータ

1 回投与及び 2 回投与時の PK の要約統計量をそれぞれ表 2.7.2-211 及び表 2.7.2-212 に、1 回投与及び 2 回投与時の pAUC をそれぞれ表 2.7.2-213 及び表 2.7.2-214 に示す。

重要な所見

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

2 回投与後の C_{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）で最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の順であった。ARS-1 は 1 回投与と 2 回投与の間では用量に比較的比例したが、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg では用量に比例した値を下回っていた。

t_{max}：1 回投与の t_{max} の中央値はエピペン 0.3 mg 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。2 回投与でも同じ傾向が認められた。

AUC_{last}：1 回投与後の総曝露量は ARS-1 2.0 mg IN 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。アドレナリン 0.5 mg IM の投与後の AUC_{last} は、ARS-1 2.0 mg IN より高かった。

2 回投与後の総曝露量は ARS-1 2.0 mg IN（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN（L/R）が最も大きく、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回及びエピペン 0.3 mg 2 回投与の順であった。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した値を下回っていた。

pAUC：1 回投与後の早期時点での pAUC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM の方が ARS-1 2.0 mg IN よりやや高かった。この傾向は 10 分時点までに逆転し、以後は pAUC の平均値は、ARS-1 2.0 mg の方がアドレナリン 0.3 mg IM より高くなった。ARS-1 2.0 mg IN 投与後 60 分時点までの pAUC の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg のいずれより高かった。最初の 10 分間は、pAUC の平均値はアドレナリン 0.5 mg IM の方が ARS-1 2.0 mg IN より高かった。この傾向は 10 分後に逆転した。

2 回投与後の最初の 20 分間の pAUC の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の方が ARS-1 2.0 mg IN（L/R）よりわずかに低かった。その後の時点では、この差は明確ではなかった。全般的に、ARS-1 2.0 mg IN を 2 回投与した後の pAUC の平均値は、全時点を通じてアドレナリン 0.3 mg IM 2 回より高く、20 分以降はエピペン 0.3 mg 2 回より高かった。

表 2.7.2-211　総アドレナリンの PK パラメータの要約統計量：1 回投与

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	99	21 (2 - 150)	276 (68.7)	222	25900 (52.1)	22800
ARS-1 2.0 mg IN	78	20.5 (2 - 150)	485 (70.6)	361	40900 (67.5)	32600
Adrenaline 0.3 mg IM	178	45 (3.9 -360)	277 (65.4)	234	27900 (38.7)	26100
EpiPen 0.3 mg	77	10 (2 - 45)	581 (75.6)	447	31600 (39.3)	29200
Adrenaline 0.5 mg IM	123	45 (4 -360)	399 (65.5)	335	43700 (34)	41300
Adrenaline 0.3 mg SC	35	45 (4 -180)	246 (61.6)	214	30200 (34.9)	28400

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Tables 39, 42, 45, 47, 48, 49

表 2.7.2-212 総アドレナリンの PK パラメータの要約統計量：2 回投与

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 twice (L/R)	35	30 (10 - 60)	474 (76.2)	370	42800 (63.7)	36000
ARS-1 1.0 mg twice (L/L)	7	21 (15 - 60)	544 (109)	337	34400 (79.2)	25900
ARS-1 2.0 mg twice (L/R)	39	30 (6 - 150)	1000 (93.1)	706	86000 (77)	66700
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	39	30 (4 - 150)	992 (75.3)	729	86500 (60.5)	69900
Adrenaline 0.3 mg IM twice	70	45 (6 - 180)	436 (48.8)	386	47500 (32.6)	45300
EpiPen 0.3 mg twice	78	20 (4 - 360)	754 (64.7)	630	55000 (47.9)	49900

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Tables 40, 41, 43, 44, 46, 50

表 2.7.2-213 アドレナリンの pAUC：1 回投与

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	99	66.2 (86.2)	52.1	178 (93.7)	136	324 (94.3)	243	505 (97.5)	371	741 (94.3)	553	1090 (89.4)	831	1440 (87.8)	1100
ARS-1 2.0 mg IN	78	74.3 (90.8)	56.4	193 (99.7)	143	370 (97.9)	272	649 (100)	460	1010 (98.9)	719	1590 (90.2)	1140	2230 (87.5)	1600
Adrenaline 0.3 mg IM	178	83 (107)	61.4	250 (120)	170	480 (122)	311	717 (114)	462	949 (105)	627	1230 (96.6)	843	1500 (92.3)	1050
EpiPen 0.3 mg	77	206 (191)	96.1	716 (143)	378	1420 (111)	810	2150 (98.9)	1300	2830 (91.7)	1820	3600 (85.1)	2460	4300 (80.6)	3040
Adrenaline 0.5 mg IM	123	83.2 (130)	57.9	266 (144)	169	523 (147)	320	790 (141)	484	1080 (133)	681	1450 (124)	957	1810 (117)	1220
Adrenaline 0.3 mg SC	35	52.4 (81.6)	40.2	129 (84.5)	96.1	232 (84.2)	170	357 (88.2)	254	511 (86.7)	370	731 (85)	534	939 (85.3)	686
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}118}$		$AUC_{0\text{-}240}$		$AUC_{60\text{-}240}$	
		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	99	2240 (82.8)	1770	4220 (74.5)	3430	6980 (70.1)	5740	9180 (66.9)	7610	15000 (60.8)	12600	20900 (56.5)	18000	11700 (63.3)	9800
ARS-1 2.0 mg	78	3610 (84)	2640	6640 (77.3)	4980	11000 (75.8)	8140	14600 (75.9)	10700	24100 (75.8)	17900	34500 (71.7)	26700	19900 (81.7)	15000
Adrenaline 0.3 mg IM	178	2090 (86.1)	1520	3550 (72.5)	2790	6290 (60.7)	5260	9060 (55.1)	7820	15300 (46.7)	13800	21400 (42.5)	19700	12300 (44.8)	11300
EpiPen 0.3 mg	77	5640 (73.3)	4240	8410 (62.1)	6840	12000 (52.8)	10200	14400 (49)	12500	19200 (43.7)	17300	25200 (38.8)	23200	10800 (43.1)	9930
Adrenaline 0.5 mg IM	123	2590 (104)	1840	4710 (84.6)	3610	8860 (68)	7250	13300 (59.7)	11300	23900 (47.6)	21400	34100 (39.8)	31500	20800 (42.8)	19100
Adrenaline 0.3 mg SC	35	1360 (83.5)	1020	2590 (86)	2020	5080 (77.2)	4180	7690 (62)	6640	14800 (43)	13600	22300 (38.7)	20700	14600 (40.8)	13300

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Tables 39, 42, 45, 47, 48, 49

表 2.7.2-214 アドレナリンの pAUC：2 回投与

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 twice (L/R)	35	56.8 (48.3)	50.5	144 (49.2)	128	249 (48.3)	223	380 (47.1)	342	618 (46.7)	560	1050 (58.2)	920	1520 (61.7)	1320
ARS-1 1.0 mg twice (L/L)	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
ARS-1 2.0 mg twice (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 twice (R/R)	39	78 (118)	58.2	261 (230)	148	476 (231)	258	690 (179)	413	988 (142)	625	1680 (106)	1110	2730 (95.5)	1800
Adrenaline 0.3 mg IM twice	70	80.5 (76)	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
EpiPen 0.3 mg twice	78	170 (169)	89.8	612 (130)	335	1250 (116)	694	1890 (108)	1090	2510 (98.9)	1570	3400 (91.6)	2260	4500 (87.6)	3120
Treatment	N	pAUC (min*pg/mL)													
		$AUC_{0\text{-}20\ min}$		$AUC_{0\text{-}30\ min}$		$AUC_{0\text{-}45\ min}$		$AUC_{0\text{-}60\ min}$		$AUC_{0\text{-}118}$		$AUC_{0\text{-}240}$		$AUC_{60\text{-}240}$	
		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 twice (L/R)	35	2850 (66.9)	2440	6490 (73.2)	5360	11800 (73.5)	9490	16000 (73.1)	12700	25800 (72.7)	20500	34700 (68.4)	28300	18700 (73.3)	15100
ARS-1 1.0 mg twice (L/L)	7	2090 (94.6)	1470	6150 (122)	3630	11500 (116)	6940	15100 (104)	9470	22400 (88.9)	15400	28700 (80.6)	21200	13600 (73.6)	10700
ARS-1 2.0 mg twice (L/R)	39	5430 (98.7)	3630	12100 (105)	8020	22000 (97.3)	15000	30300 (91.7)	21000	50800 (90.2)	35800	71900 (82.8)	54400	41600 (88.8)	31300
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	39	5610 (93.7)	3650	12300 (88.2)	8310	22500 (81.7)	15700	31200 (79.4)	22100	52200 (71.2)	39300	74500 (63.6)	58900	43300 (66.7)	33900
Adrenaline 0.3 mg IM twice	70	2750 (83)	2040	5190 (70.5)	4150	9610 (59.4)	8160	14100 (52.1)	12400	24500 (40.1)	22500	34600 (34.8)	32700	20500 (37)	19300
EpiPen 0.3 mg twice	78	6930 (77.2)	5210	11700 (62.7)	9510	18300 (53.5)	15700	23600 (48.4)	20800	33400 (44.8)	30200	44100 (49.1)	39900	20600 (76.2)	17400

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Tables 40, 41, 43, 44, 46, 50

2.7.2.3.1.2.3　**バイオアベイラビリティの比較－総アドレナリン濃度**

C_{max} 及び AUC の比較の結果を以下に示す。

- ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：表 2.7.2-215（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-216（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-90。
- ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：表 2.7.2-217（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-218（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-91。
- ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：表 2.7.2-219（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-220（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-92。
- ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の比較：表 2.7.2-221（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-222（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-93。
- ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）IN と ARS-1 2.0 mg IN の比較：表 2.7.2-223（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-224（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-94。
- ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）IN と ARS-1 2.0 mg IN の比較：表 2.7.2-225（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-226（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-95。
- ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）IN と ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）IN の比較：表 2.7.2-227（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-228（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-96。
- ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）IN とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の比較：表 2.7.2-229（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-230（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-97。
- ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）IN とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の比較：表 2.7.2-231（総アドレナリン濃度）、表 2.7.2-232（ベースライン補正アドレナリン濃度）、及び図 2.7.2-98。

アドレナリン 0.3 mg IM 1 回及び 2 回、エピペン 0.3 mg 1 回及び 2 回、並びにアドレナリン 0.5 mg IM と比較した ARS-1 2.0 mg IN、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）のバイオアベイラビリティ（アドレナリンの総濃度及びベースライン補正後濃度）の比較結果を表 2.7.2-233 に示す。

pAUC が 0 であった被験者の数及び割合を表 2.7.2-234 に示す。

重要な所見

ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：単回投与後の C_{max}、pAUC、AUC_{last} は、ARS-1 2.0 mg IN の方が高かったが、10 分までの pAUC は同程度であった。2 回投与 6 分後の C_{max}、AUC_{last}、pAUC は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：単回投与後 60 分までの C_{max} 及び pAUC は、ARS-1 2.0 mg IN の方が低かった。AUC_{last} は ARS-1 2.0 mg IN の方が高かった。2 回投与の 60 分後の C_{max}、AUC_{last}、pAUC は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.5 mg IM の比較：単回投与後の C_{max} は同程度であった。8 分後まで及び 45 分後の AUC_{last} 及び pAUC は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の比較：C_{max} 及び AUC_{last} は用量と比例した。

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}、AUC_{last}、pAUC は同程度であった。

表 2.7.2-215　ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	154	132	179
$Ln(AUC_{0-t})$	125	112	139
$Ln(AUC_{0-2\ min})$	92	78	108
$Ln(AUC_{0-4\ min})$	84	71	101
$Ln(AUC_{0-6\ min})$	87	72	106
$Ln(AUC_{0-8\ min})$	100	81	122
$Ln(AUC_{0-10\ min})$	115	94	140
$Ln(AUC_{0-12.5\ min})$	135	111	164
$Ln(AUC_{0-15\ min})$	152	126	185
$Ln(AUC_{0-20\ min})$	174	145	209
$Ln(AUC_{0-30\ min})$	178	151	210
$Ln(AUC_{0-45\ min})$	155	133	181
$Ln(AUC_{0-60\ min})$	137	118	159
$Ln(AUC_{0-118\ min})$	129	113	148
$Ln(AUC_{0-240\ min})$	136	120	153
$Ln(AUC_{60-118\ min})$	117	102	135
$Ln(AUC_{60-240\ min})$	132	117	149
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: Adrenaline 0.3 mg IM			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 83

表 2.7.2-216 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	158	134	187
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	138	118	163
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	96	75	122
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	82	62	108
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	87	65	116
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	115	86	153
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	125	94	167
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	145	108	195
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	173	132	227
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	208	162	267
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	208	168	257
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	167	138	201
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	142	119	169
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	131	111	155
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	143	122	167
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	114	94	139
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	136	112	165
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: Adrenaline 0.3 mg IM			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 84

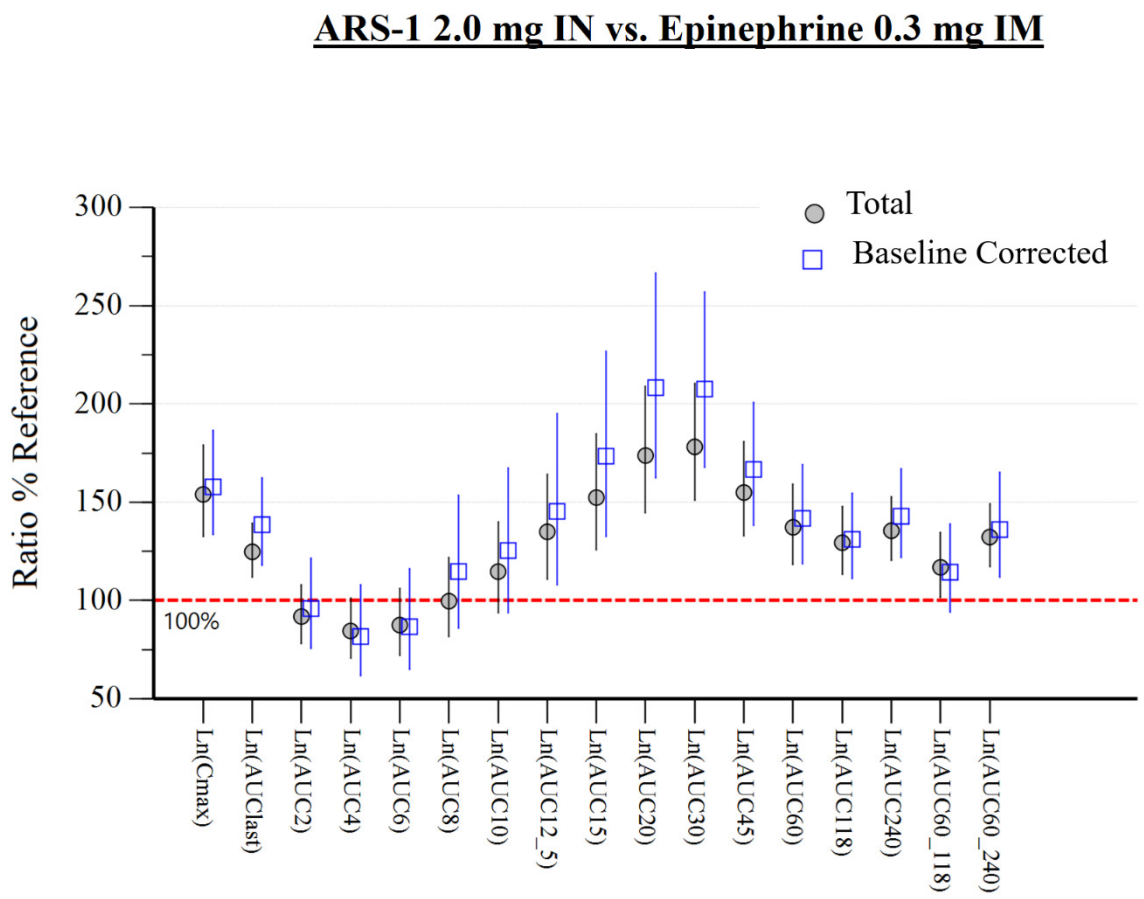


図 2.7.2-90 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.3 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 114

表 2.7.2-217 ARS-1 2.0 mg IN 及びエピペン 0.3 mg の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	81	65	100
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	112	96	130
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	59	46	75
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	38	29	49
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	34	26	43
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	35	27	46
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	40	31	51
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	46	37	59
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	53	42	66
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	62	50	77
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	73	60	89
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	80	66	97
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	86	71	104
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	103	86	124
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	115	98	136
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	150	124	181
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	151	128	178
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: EpiPen 0.3 mg			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 85

表 2.7.2-218 ARS-1 2.0 mg IN 及びエピペン 0.3 mg の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	80	63	100
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	122	98	152
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	64	43	96
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	30	21	42
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	27	19	38
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	32	23	44
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	33	24	45
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	37	27	51
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	46	34	61
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	57	44	74
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	70	55	88
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	77	62	97
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	84	67	105
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	103	83	129
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	119	97	147
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	184	140	242
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: EpiPen 0.3 mg			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 86

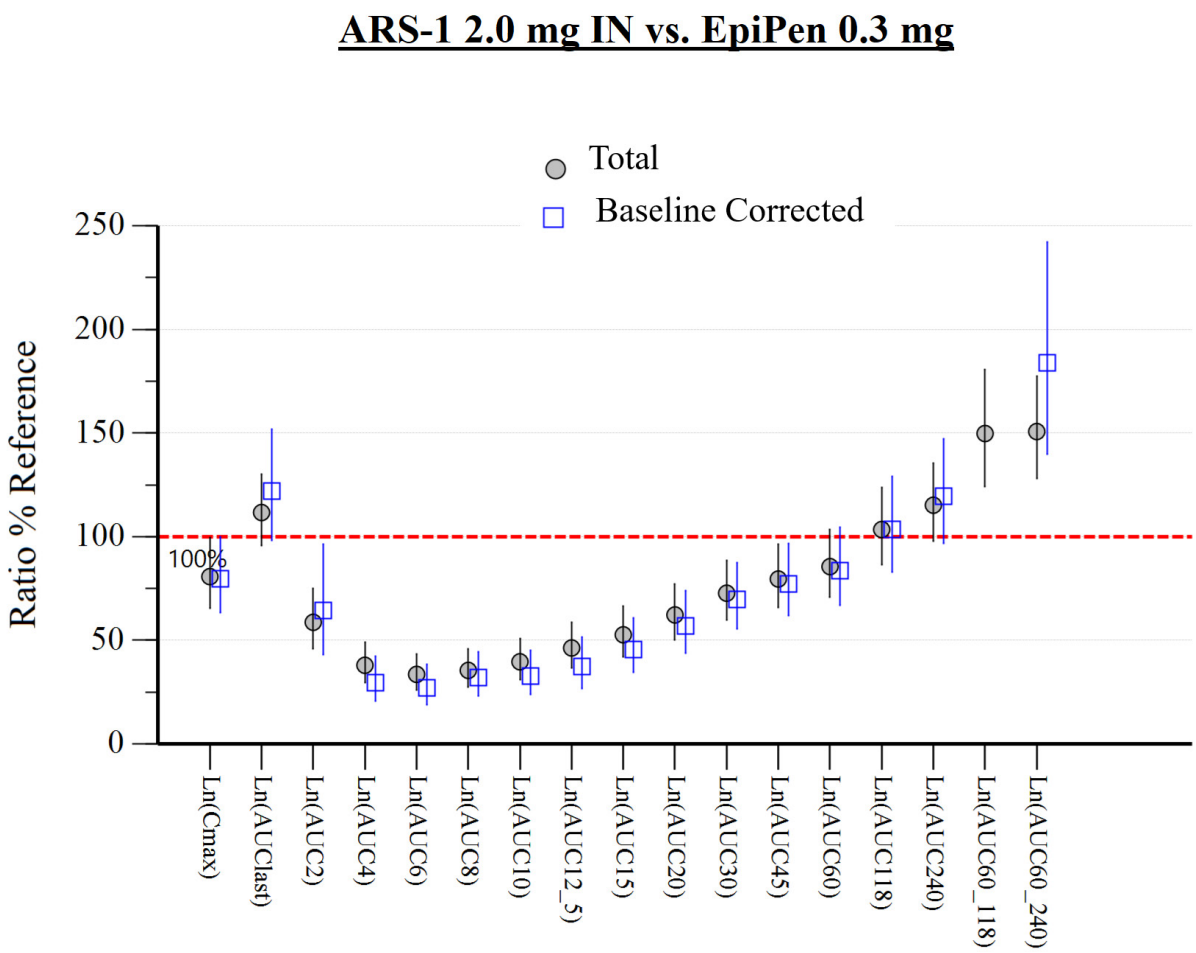


図 2.7.2-91　ARS-1 2.0 mg IN 及びエピペン 0.3 mg の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 115

表 2.7.2-219 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.5 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	108	91	127
$Ln(AUC_{0-t})$	79	70	89
$Ln(AUC_{0-2\ min})$	97	81	116
$Ln(AUC_{0-4\ min})$	85	70	103
$Ln(AUC_{0-6\ min})$	85	69	104
$Ln(AUC_{0-8\ min})$	95	77	118
$Ln(AUC_{0-10\ min})$	106	85	131
$Ln(AUC_{0-12.5\ min})$	119	96	146
$Ln(AUC_{0-15\ min})$	131	106	161
$Ln(AUC_{0-20\ min})$	143	118	175
$Ln(AUC_{0-30\ min})$	138	115	166
$Ln(AUC_{0-45\ min})$	112	94	134
$Ln(AUC_{0-60\ min})$	95	81	113
$Ln(AUC_{0-118\ min})$	84	72	97
$Ln(AUC_{0-240\ min})$	85	74	97
$Ln(AUC_{60-118\ min})$	69	59	81
$Ln(AUC_{0-240\ min})$	78	68	90
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: Adrenaline 0.5 mg IM			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 89

表 2.7.2-220 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.5 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	106	88	127
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	71	60	84
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	101	74	139
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	79	58	107
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	73	54	98
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	105	75	146
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	116	83	160
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	122	89	168
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	141	106	188
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	155	119	201
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	146	116	184
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	111	91	137
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	91	75	111
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	77	64	92
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	76	64	91
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	57	46	71
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	63	51	77
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: Adrenaline 0.5 mg IM			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 90

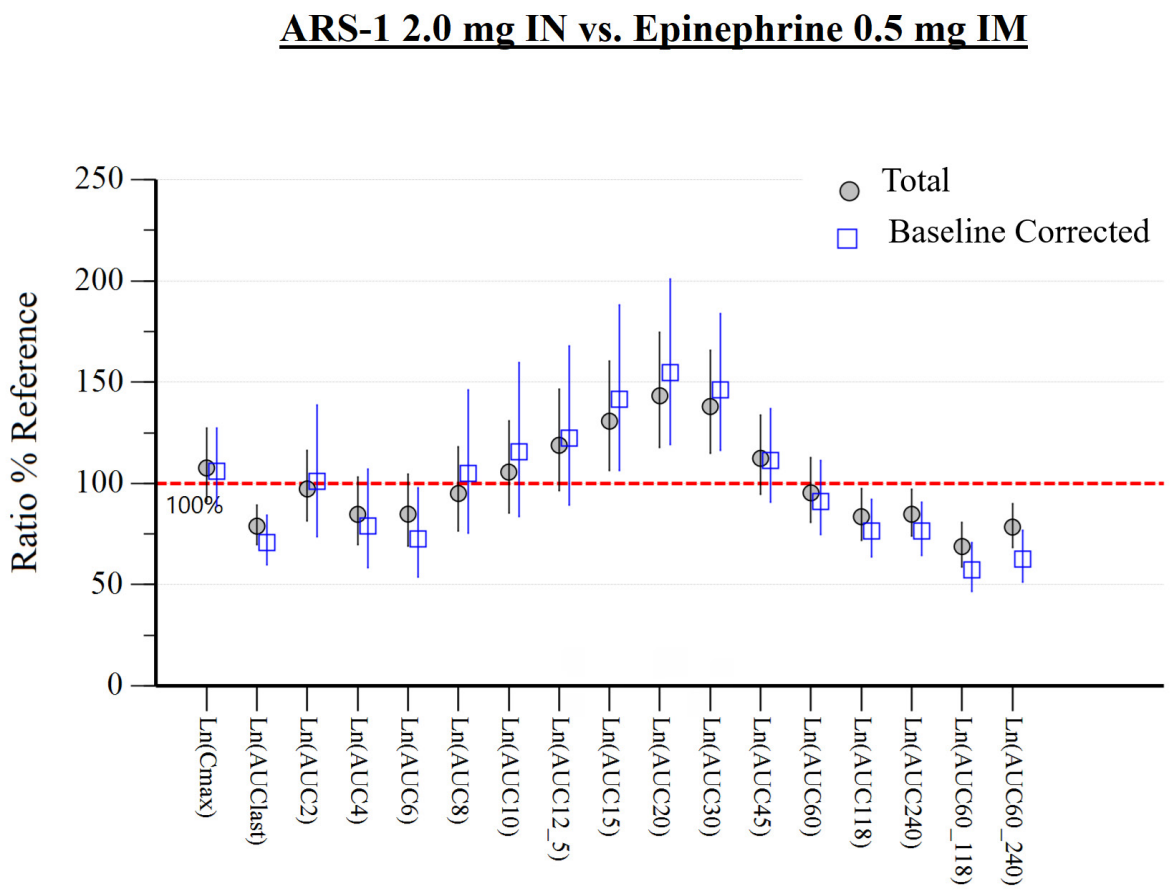


図 2.7.2-92 ARS-1 2.0 mg IN 及びアドレナリン 0.5 mg IM の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 117

表 2.7.2-221 ARS-1 2.0 mg IN 及び ARS-1 1.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	163	135	197
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	143	123	166
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	108	91	129
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	106	88	127
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	112	93	135
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	124	102	151
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	130	107	158
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	137	113	166
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	145	120	175
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	149	124	179
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	145	121	173
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	142	118	170
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	141	117	169
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	142	119	169
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	149	126	175
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	139	115	169
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	153	129	181
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: ARS-1 1.0 mg IN			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 91

表 2.7.2-222 ARS-1 2.0 mg IN 及び ARS-1 1.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	165	134	203
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	166	133	208
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	105	79	140
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	103	77	136
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	105	80	138
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	138	105	181
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	139	105	184
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	132	99	177
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	147	114	190
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	152	120	192
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	147	119	183
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	143	115	178
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	141	114	176
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	142	113	177
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	153	123	190
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	136	104	177
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	159	121	209
Test: ARS-1 2.0 mg IN			
Reference: ARS-1 1.0 mg IN			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 92

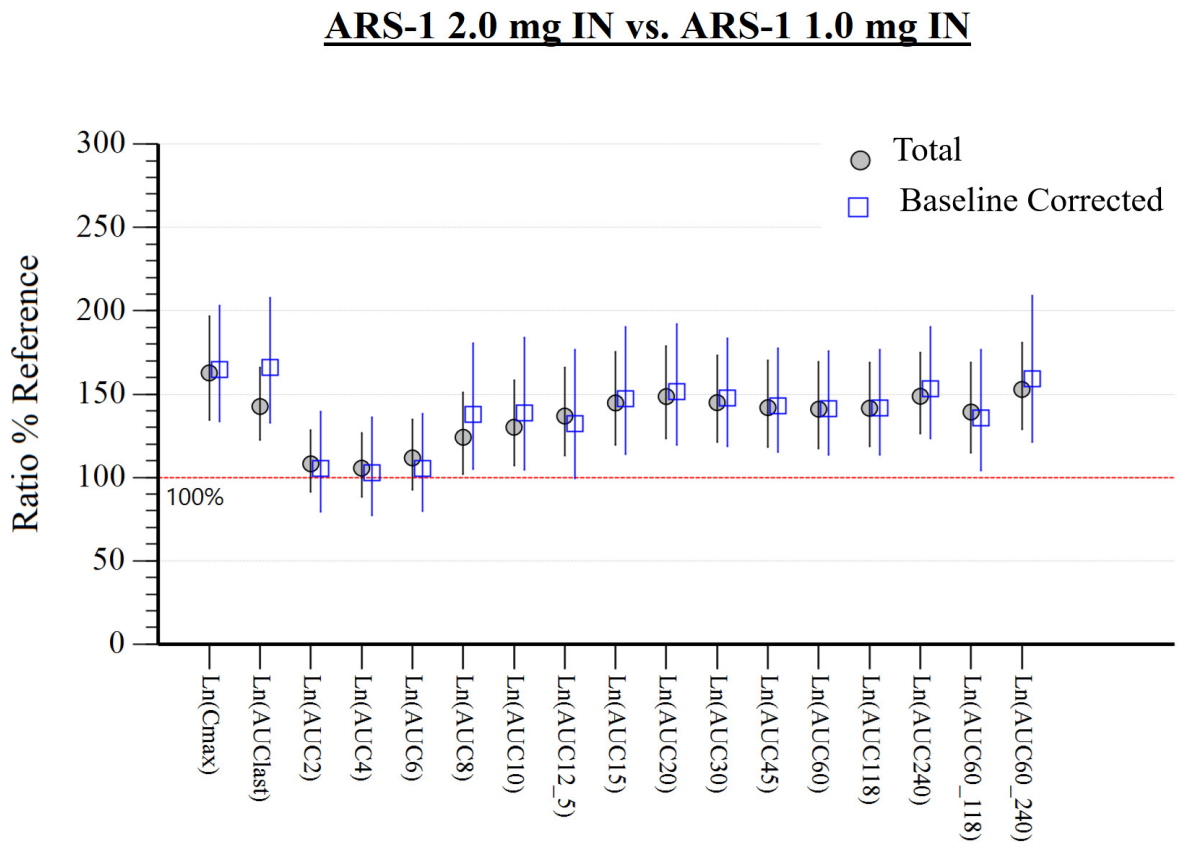


図 2.7.2-93　ARS-1 2.0 mg IN 及び ARS-1 1.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 118

表 2.7.2-223 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	196	148	258
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	205	163	258
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	117	92	149
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	117	91	152
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	117	90	153
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	115	87	152
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	113	86	150
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	116	87	155
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	122	92	163
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	138	104	183
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	161	122	213
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	184	139	244
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	196	148	259
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	200	153	263
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	203	159	260
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	211	158	281
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	209	164	267
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
Reference: ARS-1 2.0 mg IN			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 93

表 2.7.2-224 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	203	151	275
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	249	183	339
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	112	77	163
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	124	83	186
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	102	66	156
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	93	63	137
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	112	75	166
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	132	86	202
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	137	94	198
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	141	98	202
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	169	122	235
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	197	143	272
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	212	153	293
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	223	162	308
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	234	173	316
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	254	175	369
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	272	190	389
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
Reference: ARS-1 2.0 mg IN			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 94

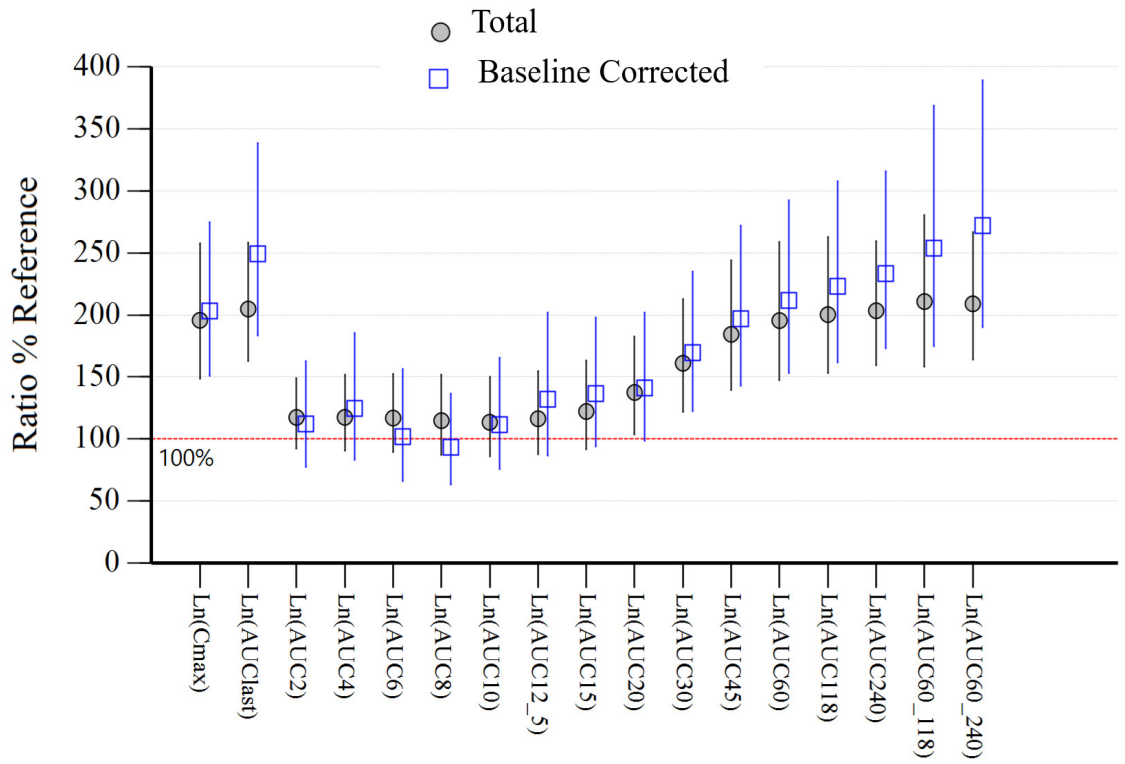


図 2.7.2-94　ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 119

表 2.7.2-225 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	202	154	266
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	214	170	270
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	103	82	130
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	103	80	133
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	95	73	124
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	90	68	118
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	87	66	115
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	98	74	130
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	113	84	150
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	138	104	185
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	167	126	221
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	193	146	256
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	206	155	273
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	220	168	287
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	220	173	281
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	240	181	319
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	226	177	290
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)			
Reference: ARS-1 2.0 mg IN			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, Cmax = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 95

表 2.7.2-226 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	214	159	287
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	268	198	364
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	93	65	133
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	111	75	163
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	96	65	142
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	88	62	125
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	79	52	120
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	114	75	173
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	133	92	191
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	168	119	235
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	182	131	252
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	214	155	294
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	230	167	317
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	254	185	349
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	264	195	356
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	302	209	437
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	307	214	441
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)			
Reference: ARS-1 2.0 mg IN			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 96

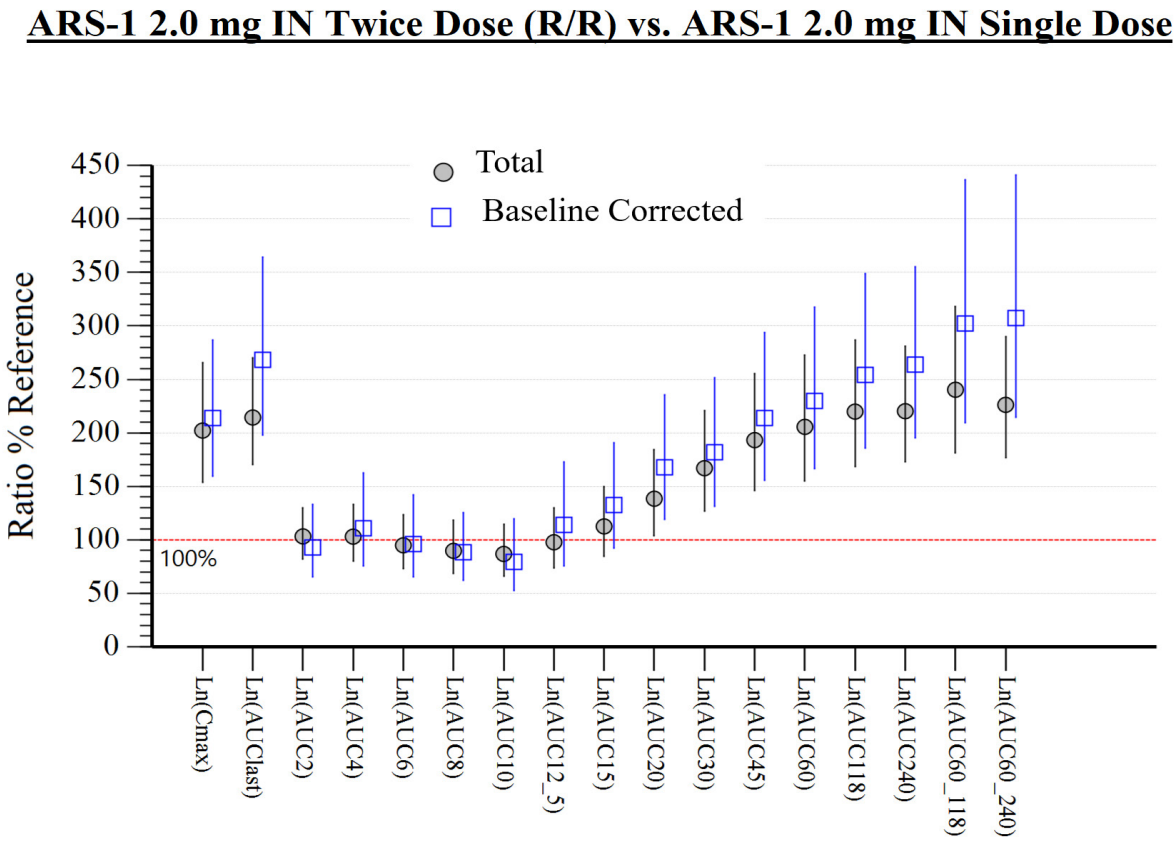


図 2.7.2-95　ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, ln = natural log, R = right
Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 120

表 2.7.2-227 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	103	75	142
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	105	80	137
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	88	67	116
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	88	63	122
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	81	58	114
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	78	56	110
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	76	54	108
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	84	59	120
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	92	64	133
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	101	70	145
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	104	73	148
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	105	75	147
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	105	75	147
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	110	80	150
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	108	82	144
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	114	83	157
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	108	82	143
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)			
Reference: ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 97

表 2.7.2-228 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	105	76	146
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	108	79	146
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	83	52	131
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	89	55	144
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	95	54	166
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	95	59	152
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	71	42	119
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	86	57	132
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	97	65	146
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	119	79	179
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	107	72	159
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	108	75	156
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	109	76	156
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	114	82	159
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	113	83	154
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	119	84	169
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	113	82	156
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)			
Reference: ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 98

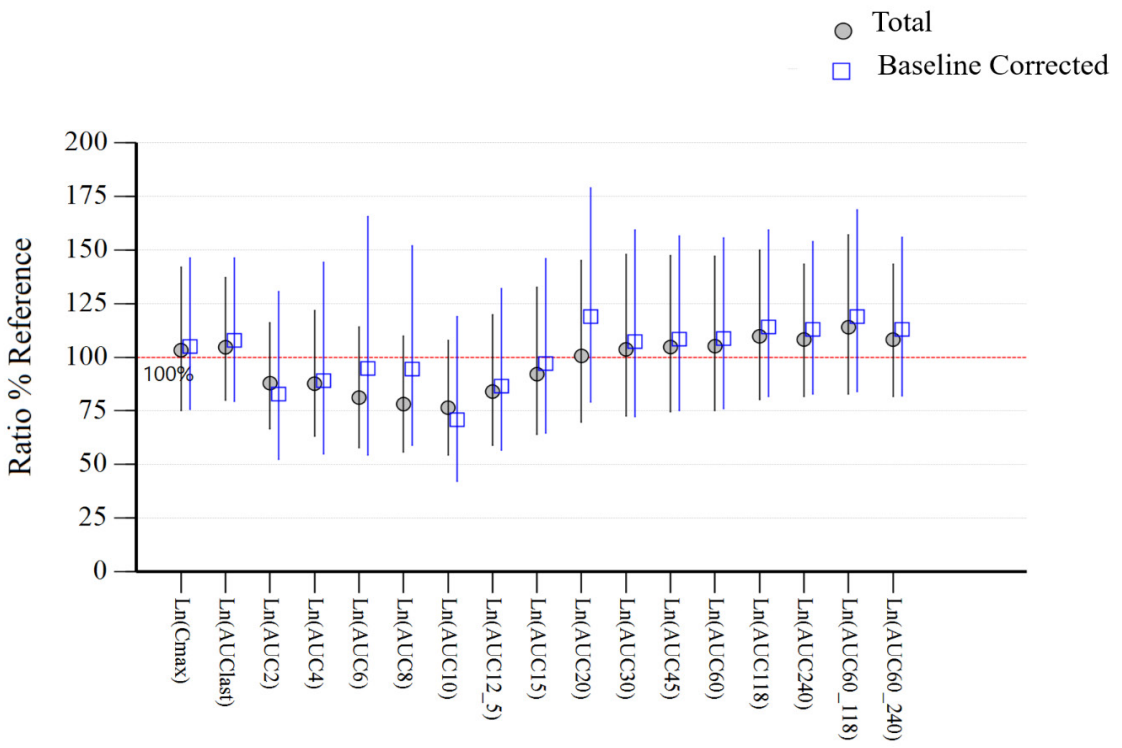


図 2.7.2-96　ARS-1 2.0 mg IN、2 回（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 121

表 2.7.2-229 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	183	147	227
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	147	125	174
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	106	83	136
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	100	75	132
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	104	77	140
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	116	85	157
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	119	88	160
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	129	96	173
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	147	109	197
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	178	134	235
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	193	149	251
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	184	145	233
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	169	135	211
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	159	130	194
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	166	140	198
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	145	118	177
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	162	136	193
Test: ARS-1 2 mg IN twice (L/R)			
Reference: Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 99

表 2.7.2-230 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	184	147	231
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	159	131	192
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	97	62	152
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	84	56	125
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	71	45	110
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	97	60	157
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	121	79	184
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	138	95	202
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	166	115	239
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	186	132	263
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	203	151	272
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	189	145	245
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	171	134	218
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	159	128	198
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	169	139	206
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	144	115	180
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	166	135	203
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
Reference: Adrenaline 0.3 mg IM (L/R)			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 100

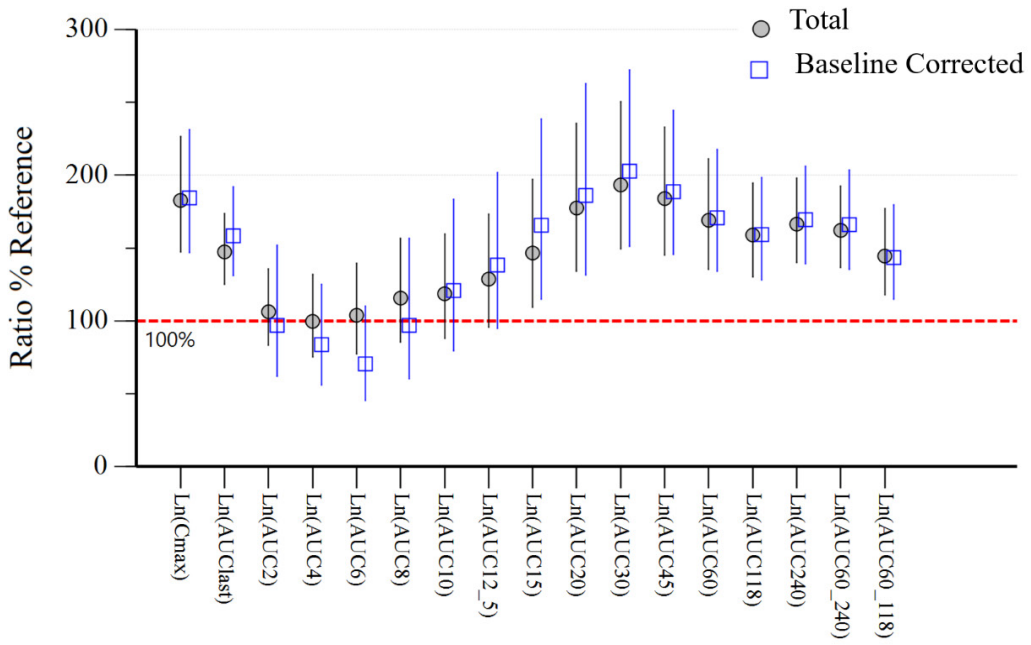


図 2.7.2-97 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 122

表 2.7.2-231　ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：総アドレナリン濃度

Calculations Using Total Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	112	89	141
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	134	112	160
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	74	54	100
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	50	36	71
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	46	32	65
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	48	34	69
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	52	38	72
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	59	43	80
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	63	46	85
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	70	53	92
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	84	66	108
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	96	76	120
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	101	81	125
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	119	97	145
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	136	114	164
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	166	133	206
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	180	147	219
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
Reference: EpiPen 0.3 mg twice (L/R)			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, Cmax = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 101

表 2.7.2-232 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較：ベースライン補正アドレナリン濃度

Calculations Using Baseline Corrected Adrenaline Concentrations			
Dependent	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(C_{max})$	113	89	143
$Ln(AUC_{0\text{-}t})$	143	116	176
$Ln(AUC_{0\text{-}2\ min})$	63	40	99
$Ln(AUC_{0\text{-}4\ min})$	38	23	61
$Ln(AUC_{0\text{-}6\ min})$	29	17	47
$Ln(AUC_{0\text{-}8\ min})$	32	20	49
$Ln(AUC_{0\text{-}10\ min})$	43	28	66
$Ln(AUC_{0\text{-}12.5\ min})$	53	37	78
$Ln(AUC_{0\text{-}15\ min})$	59	42	84
$Ln(AUC_{0\text{-}20\ min})$	62	45	86
$Ln(AUC_{0\text{-}30\ min})$	80	61	106
$Ln(AUC_{0\text{-}45\ min})$	93	72	119
$Ln(AUC_{0\text{-}60\ min})$	101	79	129
$Ln(AUC_{0\text{-}118\ min})$	120	96	149
$Ln(AUC_{0\text{-}240\ min})$	141	114	173
$Ln(AUC_{60\text{-}118\ min})$	178	140	226
$Ln(AUC_{60\text{-}240\ min})$	203	161	257
Test: ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
Reference: EpiPen 0.3 mg twice (L/R)			

Abbreviations: AUC = area under the curve, CI = confidence interval, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 102

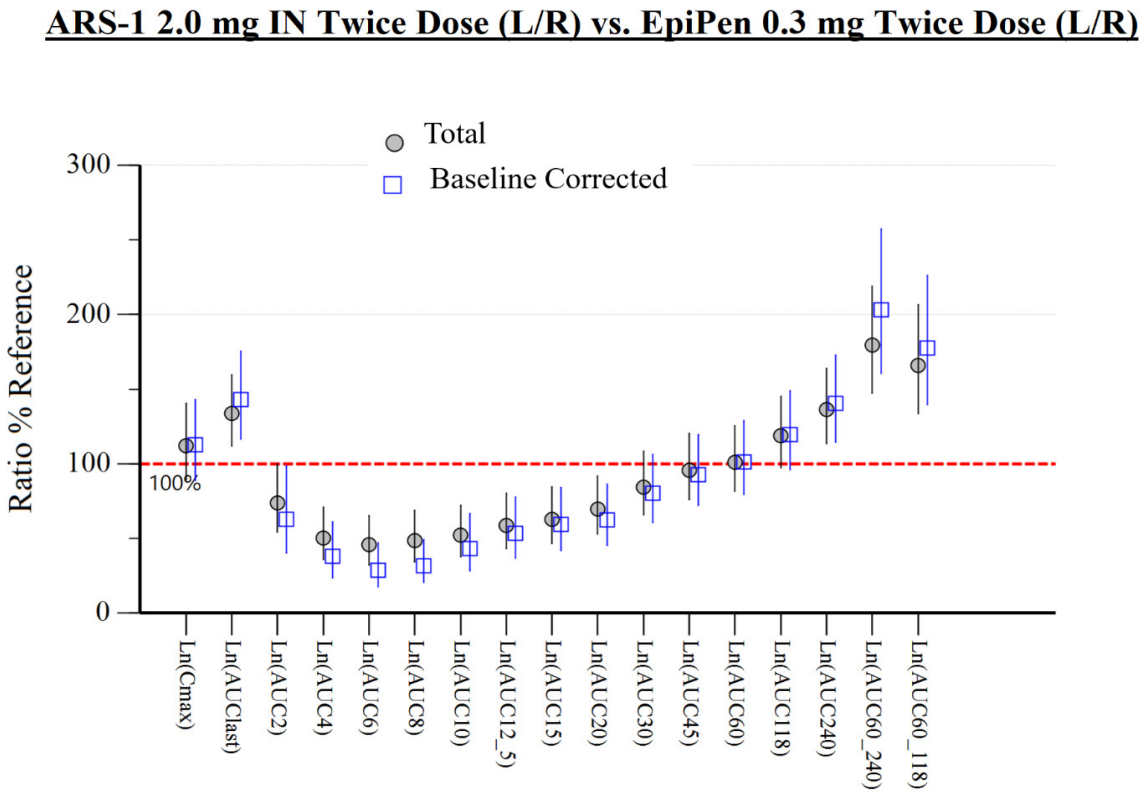


図 2.7.2-98 ARS-1 2.0 mg IN、2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg、2 回（L/R）の C_{max} 及び AUC の比較

Abbreviations: AUC = area under the curve, C_{max} = maximum concentration, IN = intranasal, L = left, ln = natural log, R = right

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 123

表 2.7.2-233 ARS-1 2.0 mg IN のバイオアベイラビリティの比較－ベースライン未補正及び補正アドレナリン濃度

Bioavailability: ARS-1 2.0 mg					
Test	Reference	Adrenaline Conc.	Ratio % Reference	Lower 90% CI	Upper 90% CI
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	ARS-1 2.0 mg IN	Total	107	85	135
		Baseline Corrected	134	99	182
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	Total	105	80	137
		Baseline Corrected	108	79	146
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	ARS-1 2.0 mg IN	Total	102	81	129
		Baseline Corrected	125	92	169
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	Total	22	19	26
		Baseline Corrected	24	20	29
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	Total	20	17	24
		Baseline Corrected	21	17	26
ARS-1 2.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN	Total	71	61	83
		Baseline Corrected	83	66	104
ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	Total	19	17	21
		Baseline Corrected	21	18	24
ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.5 mg IM	Total	20	17	22
		Baseline Corrected	18	15	21
ARS-1 2.0 mg IN	EpiPen 0.3 mg	Total	17	14	20
		Baseline Corrected	18	15	23

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 104

表 2.7.2-234 pAUC が 0 であった被験者数（ベースライン補正アドレナリン濃度を使用）

Treatment	Partial AUC Time Interval (min)												
	0-2	0-4	0-6	0-8	0-10	0-12.5	0-15	0-20	0-30	0-45	0-60	0-118	0-240
	Number of Subjects												
ARS-1 1.0 mg IN	22	8	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	7	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ARS-1 2.0 mg IN	20	10	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	11	7	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	9	6	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Adrenaline 0.3 mg IM	37	17	11	9	6	5	5	2	0	0	0	0	0
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	12	8	7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrenaline 0.3 mg SC	18	10	7	6	3	3	2	0	0	0	0	0	0
Adrenaline 0.5 mg IM	27	10	10	7	2	1	1	1	0	0	0	0	0
EpiPen 0.3 mg	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	13	7	5	5	2	2	2	2	2	2	1	1	1

Abbreviations: AUC = area under the curve, IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, min = minutes, R = right, SC = subcutaneous

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 105

2.7.2.3.1.2.4 主要な PK パラメータの Box Plot

総アドレナリン（外れ値を含む）の C_{max}、AUC_{0-t}、t_{max} を投与法別に要約した Box Plot を図 2.7.2-99、図 2.7.2-100、図 2.7.2-101 に示す。

pAUC の Box Plot は Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

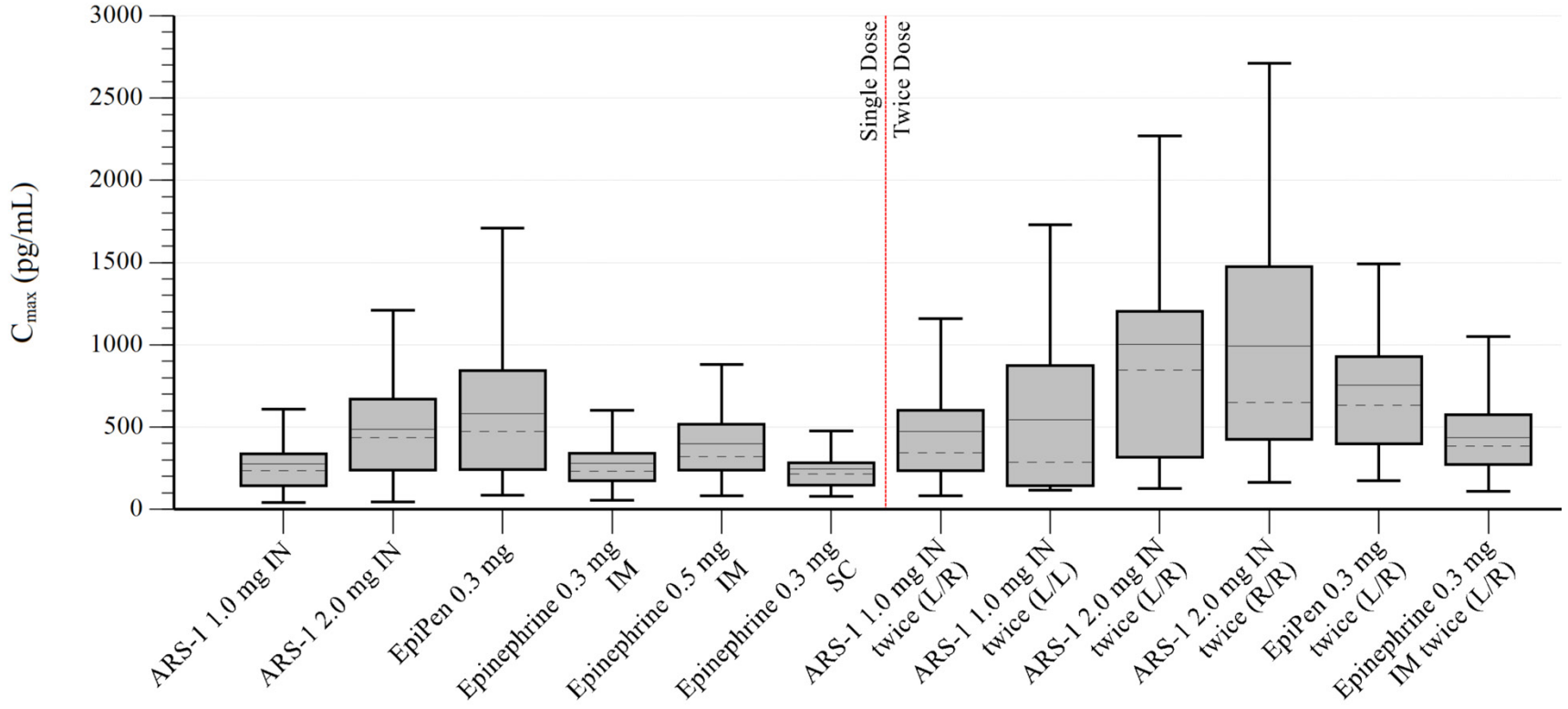


図 2.7.2-99 投与法別の総アドレナリンの C_{max} の Box Plot

Abbreviations: C_{max} = maximum concentration, IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, R = right, SC = subcutaneous.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 69

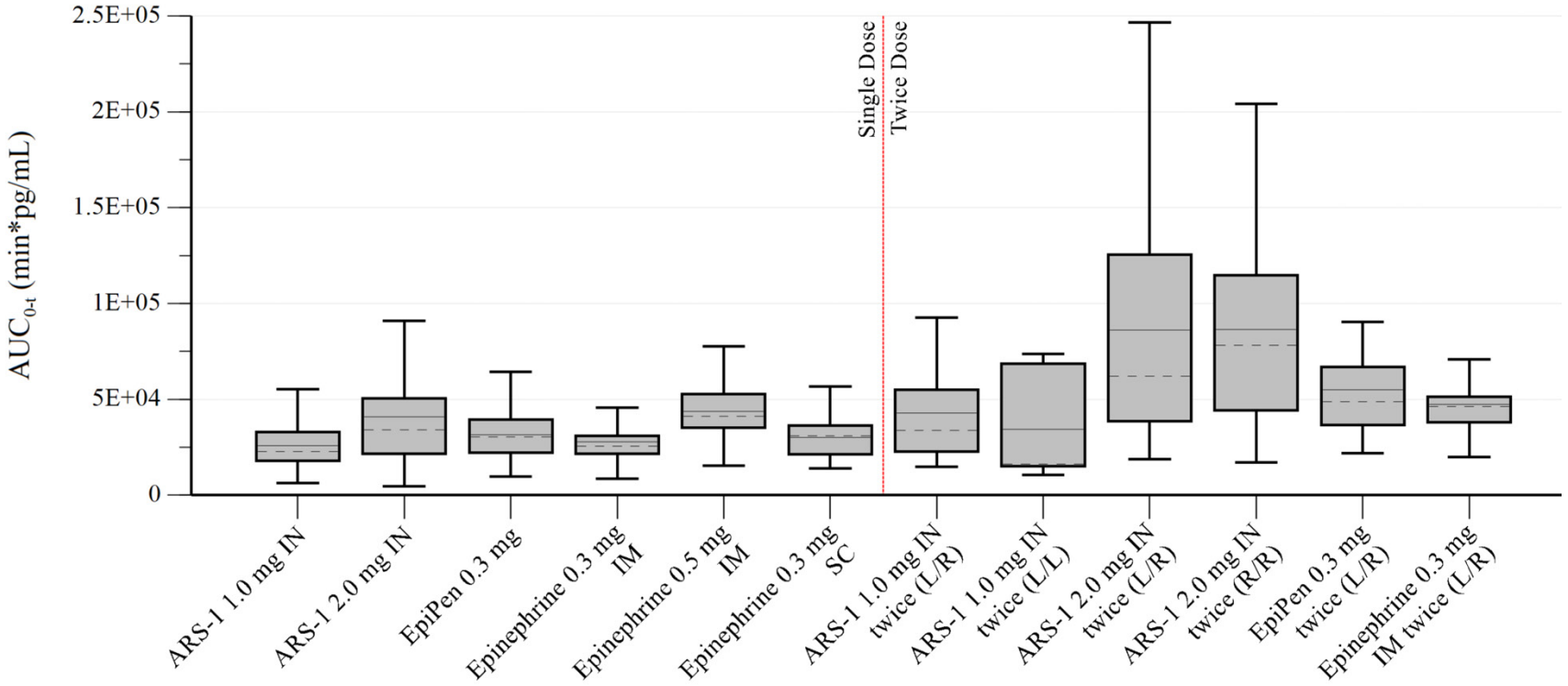


図 2.7.2-100 投与法別の総アドレナリンの AUC_{0-t} の Box Plot

Abbreviations: AUC = area under the curve, IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, R = right, SC = subcutaneous.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 70

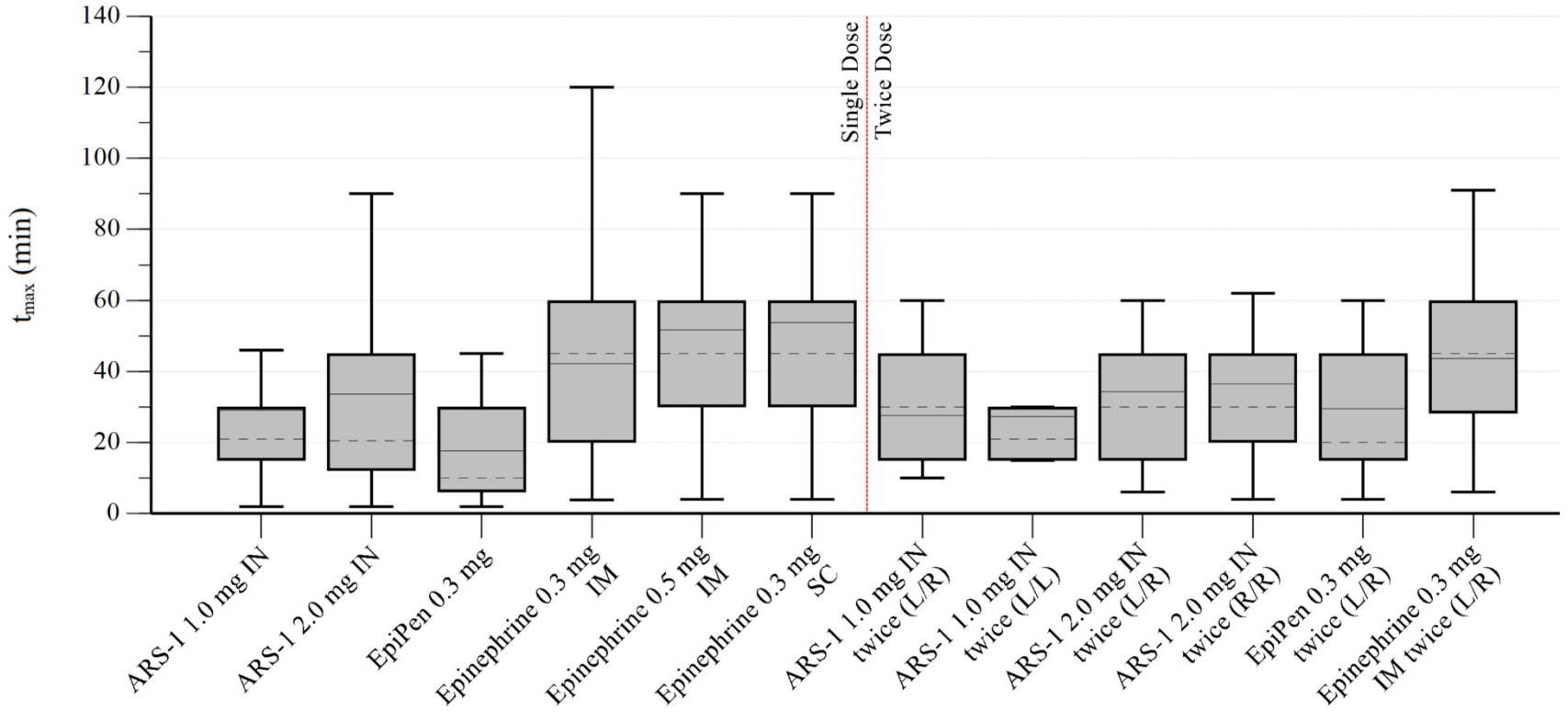


図 2.7.2-101 投与法別の総アドレナリンの t_{max} の Box Plot

Abbreviations: IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, R = right, SC = subcutaneous, t_{max} = time at maximum concentration

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 71

2.7.2.3.1.2.5　探索的統合 PK 解析の結果

2.7.2.3.1.2.5.1　アドレナリンの血漿中濃度が 100 pg/mL に到達するまでの時間及び 100 pg/mL 超を維持する時間

アドレナリンの血漿中濃度が 100 pg/mL に到達するまでの時間及び 100 pg/mL 超を維持する時間の要約統計量を、それぞれ表 2.7.2-235 及び表 2.7.2-236 に示す。

アドレナリンの血漿中濃度が 100 pg/mL に到達するまでの時間及び 100 pg/mL 超を維持する時間の Box Plot をそれぞれ図 2.7.2-102 及び図 2.7.2-103 に、投与開始後 60 分以内の 100 pg/mL 超を維持する時間の Box Plot を図 2.7.2-104 に示す。

重要な所見

ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM、エピペン 0.3 mg を比較したところ、100 pg/mL 到達時間（中央値）は、エピペン 0.3 mg 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。2 回投与でも同様のパターンが認められた。

100 pg/mL 超過時間の平均値は ARS-1 2.0 mg IN が最も長く、次いでエピペン 0.3 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM の順であった。2 回投与でも同様のパターンが認められた。

表 2.7.2-235　アドレナリン濃度が 100 pg/mL に到達するまでの時間

Treatment	N	Time to Reach 100 pg/mL (minutes)		
		Median	Minimum	Maximum
ARS-1 1.0 mg IN	85	9.28	0.606	54
ARS-1 2.0 mg IN	70	6.32	0	111
Adrenaline 0.3 mg IM	166	7.85	0	323
EpiPen 0.3 mg	76	2.39	0	23.6
Adrenaline 0.3 mg SC	33	24.5	0.966	81.6
Adrenaline 0.5 mg IM	122	8.44	0.178	142
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	34	8.9	1.86	26.5
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	7	14.1	8.48	24.3
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	7.18	0.383	72.6
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	9.52	0.262	41.3
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	70	8.02	0	116
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	2.46	0	29.8

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 106 and Table 107

表 2.7.2-236 アドレナリン濃度が 100 pg/mL 超を維持する時間

Treatment	N	Time Above 100 pg/mL (minutes)	
		Mean	CV%
ARS-1 1.0 mg IN	99	64.9	84
ARS-1 2.0 mg IN	78	111	89.4
Adrenaline 0.3 mg IM	178	69	72.8
EpiPen 0.3 mg	77	81.5	92.4
Adrenaline 0.3 mg SC	35	85.1	70.9
Adrenaline 0.5 mg IM	123	126	50.7
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	112	69.4
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	7	67.5	120
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	225	47.2
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	226	50.1
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	70	137	64.5
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	155	74.7

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 109 and Table 110

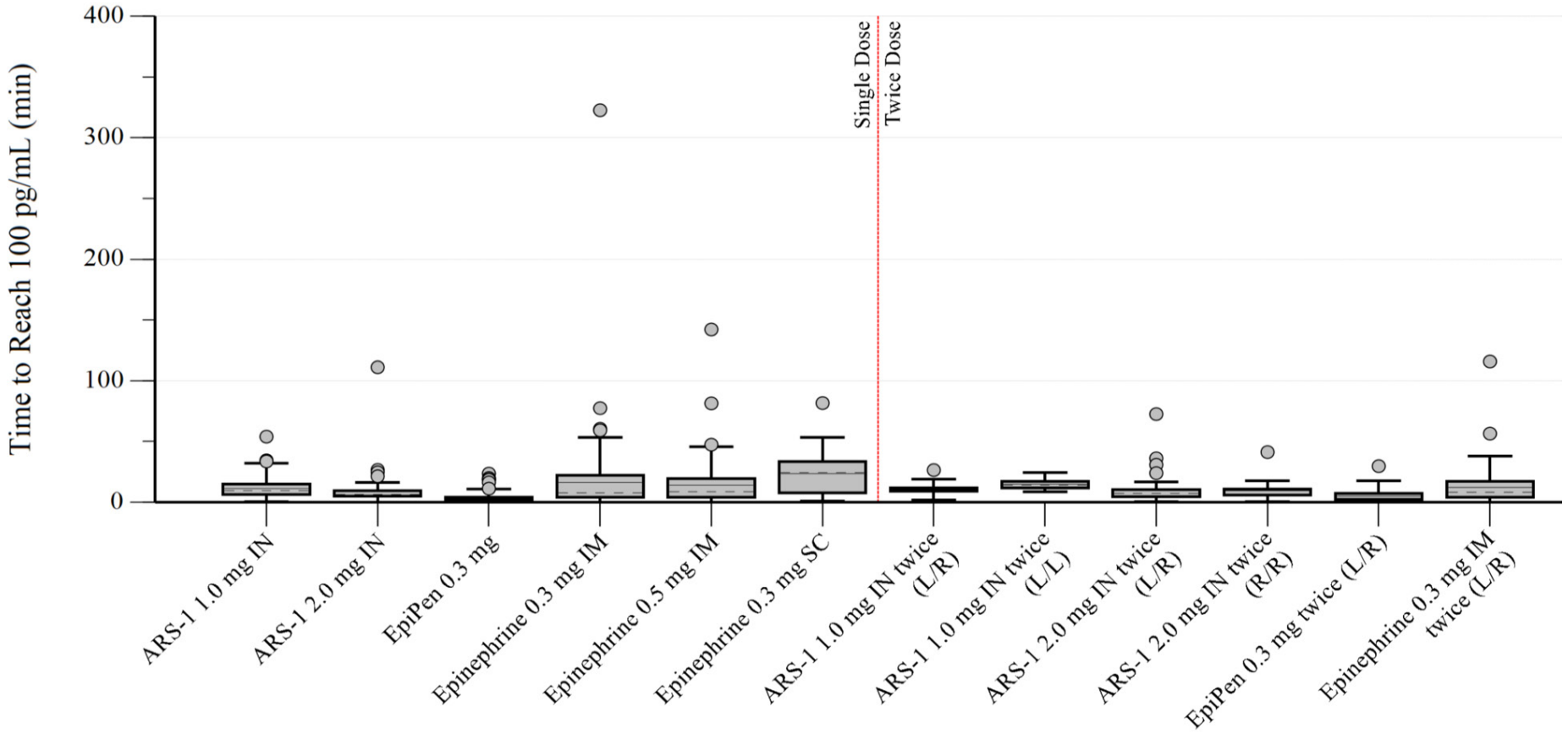


図 2.7.2-102 投与法別のアドレナリンの血漿中濃度の 100 pg/mL 到達時間の Box Plot 及び外れ値

Abbreviations: IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, R = right, SC = subcutaneous.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 124

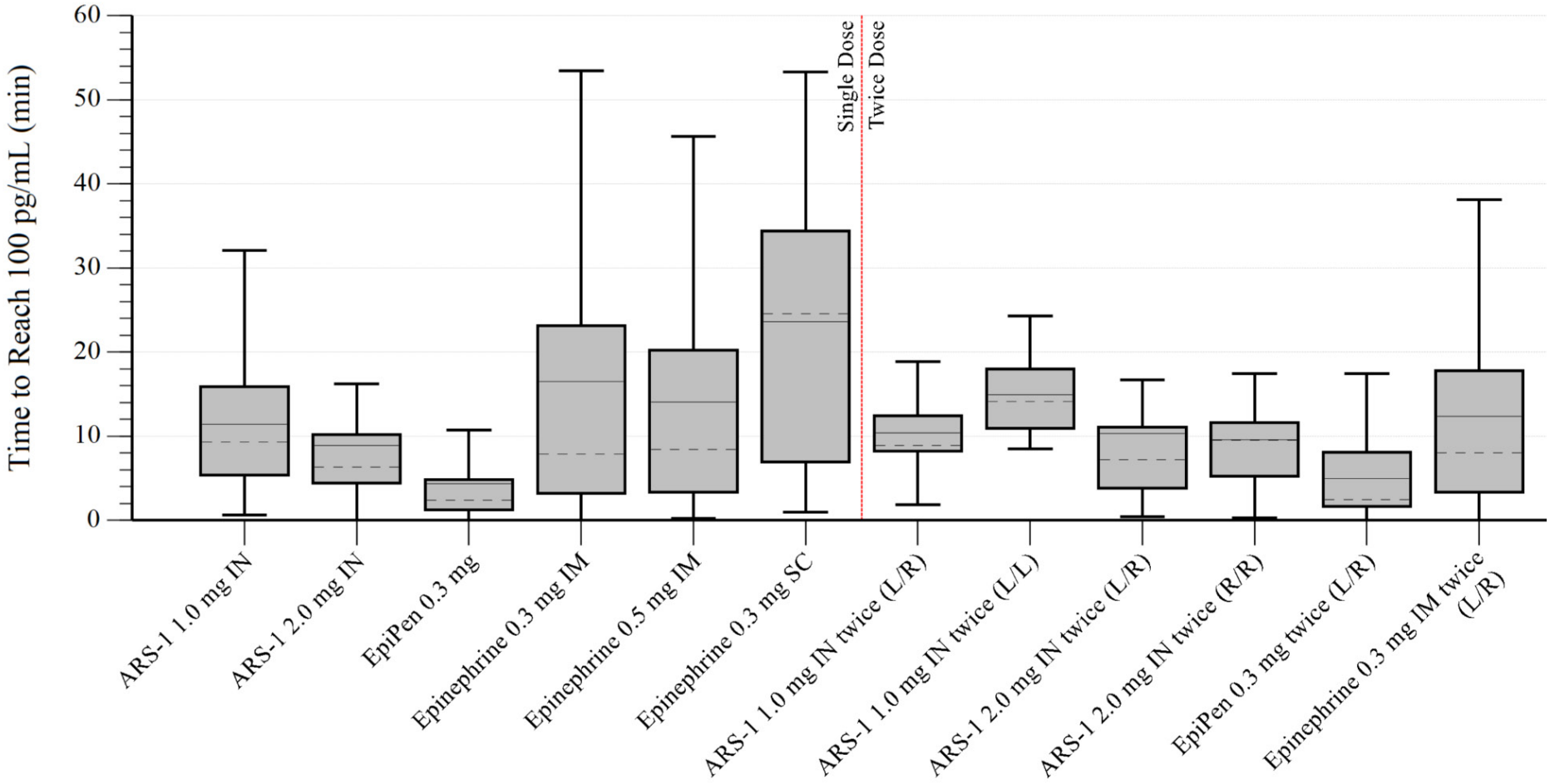


図 2.7.2-103 投与法別のアドレナリンの血漿中濃度が 100 pg/mL に達するまでの時間の Box Plot 及び外れ値

Abbreviations: IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, R = right, SC = subcutaneous.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 125

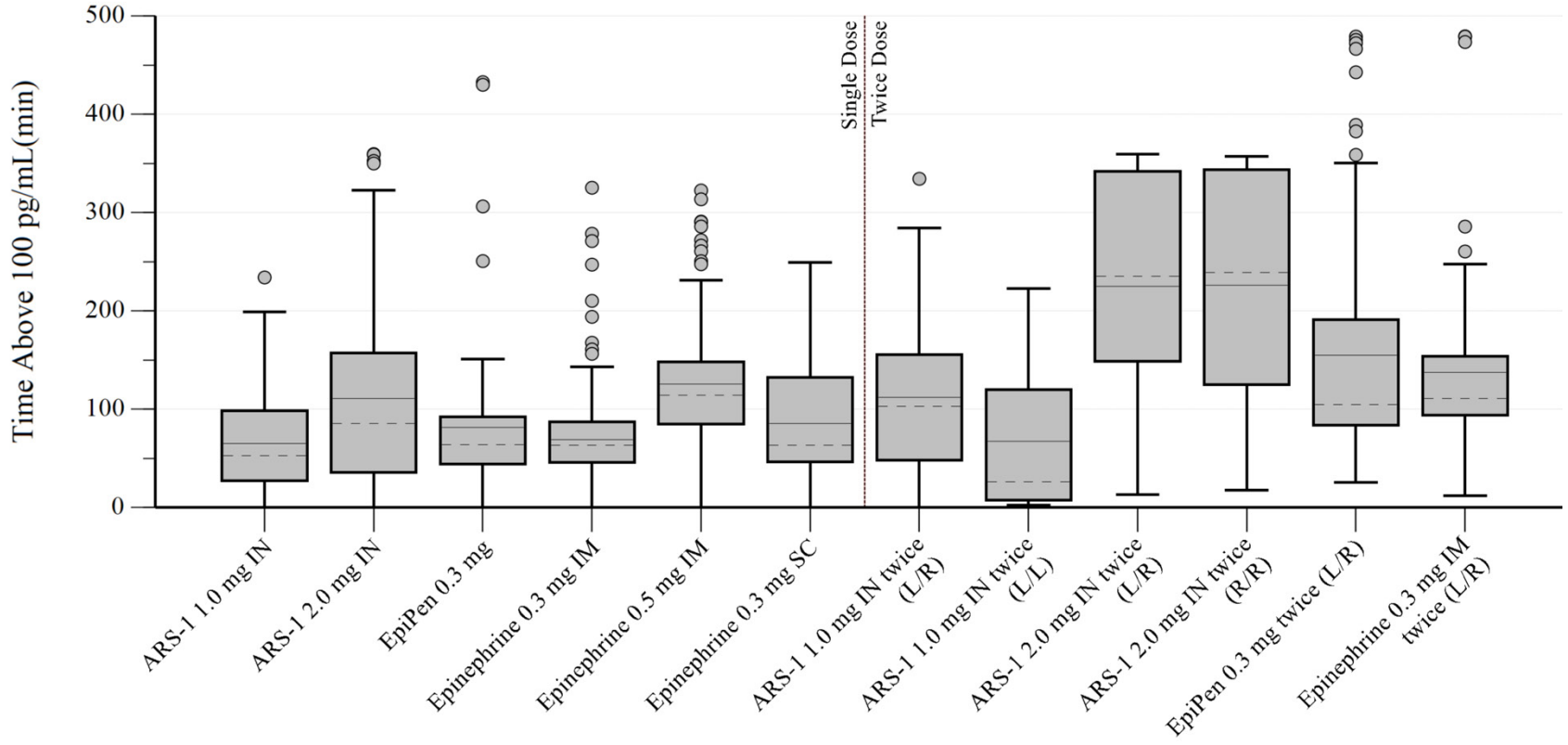


図 2.7.2-104 投与法別のアドレナリンの血漿中濃度の 100 pg/mL 超を維持する時間の Box Plot 及び外れ値

Abbreviations: IM = intramuscular, IN = intranasal, L = left, R = right, SC = subcutaneous, Tx = treatment.

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 127

2.7.2.3.1.2.5.2 **体重で調整した解析**

ARS-1 2.0 mg IN、アドレナリン 0.3 mg IM、エピペン 0.3 mg について、アドレナリンの総濃度及びベースライン補正濃度に由来する C_{max} 及び AUC_{0-t}（AUC_{0-240}）に対する体重の影響を判定するため、探索的解析を実施した。

投与法別の体重の線形回帰分析の結果を表 2.7.2-237 に示す。

体重に対する C_{max} のグラフを以下に示す。

- ARS-1 2.0 mg IN：図 2.7.2-105
- ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：図 2.7.2-106
- ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）：図 2.7.2-107
- アドレナリン 0.3 mg IM：図 2.7.2-108
- アドレナリン 0.3 mg IM 2 回：図 2.7.2-109
- エピペン 0.3 mg：図 2.7.2-110
- エピペン 0.3 mg 2 回：図 2.7.2-111

体重に対する AUC_{0-t} のグラフを、以下に示す。

- ARS-1 2.0 mg IN：図 2.7.2-112
- ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：図 2.7.2-113
- ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）：図 2.7.2-114
- アドレナリン 0.3 mg IM：図 2.7.2-115
- アドレナリン 0.3 mg IM 2 回：図 2.7.2-116
- エピペン 0.3 mg：図 2.7.2-117
- エピペン 0.3 mg 2 回：図 2.7.2-118

重要な所見

アドレナリン 0.3 mg IM、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回、エピペン 0.3 mg 2 回の投与は、体重の影響を受け体重増加に伴って全身薬物曝露量が減少した（負の傾き）。対照的に、ARS-1 IN の 1 回又は 2 回の投与は、体重による統計的に有意な影響を受けず、P 値は > 0.05 であった。

体重とは異なり、BMI と薬物曝露量の間に一貫した関連性は認められず、様々な製剤間で負及び正の傾きが混在して認められた。BMI と薬物曝露量に関する解析結果を Integrated PK, PK/PD analysis, Table 279 及び Figure 279～Figure 312 に示す。

表 2.7.2-237 投与法別のアドレナリンの Ln（C_{max}）及び Ln（$AUC_{0\text{-}240\ min}$）と体重（kg）の線形回帰（総濃度及びベースライン補正濃度）

Treatment	Co-variate: Body Weight							
	Dependent Variable							
	Ln(C_{max})				Ln($AUC_{0\text{-}240\ min}$)			
	Adrenaline				Adrenaline			
	Baseline Corrected		Total		Baseline Corrected		Total	
	P value	Slope	P value	Slope	P value	Slope	P value	Slope
ARS-1 2.0 mg IN	0.187	-0.01194	0.200	-0.01052	0.918	0.0009762	0.977	0.0002129
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	0.498	-0.009521	0.512	-0.008777	0.687	-0.005257	0.751	-0.003722
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	0.585	-0.006426	0.566	-0.006591	0.204	-0.01424	0.187	-0.01352
Adrenaline 0.3 mg IM	0.022	-0.009371	0.014	-0.009016	0.098	-0.005750	0.039	-0.005274
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	0.037	-0.01237	0.041	-0.01145	0.030	-0.009724	0.036	-0.008087
EpiPen 0.3 mg	0.942	0.0005607	0.989	0.0001057	0.129	-0.008272	0.071	-0.007702
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	0.025	-0.01358	0.021	-0.01329	0.268	-0.005487	0.249	-0.004955

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 278

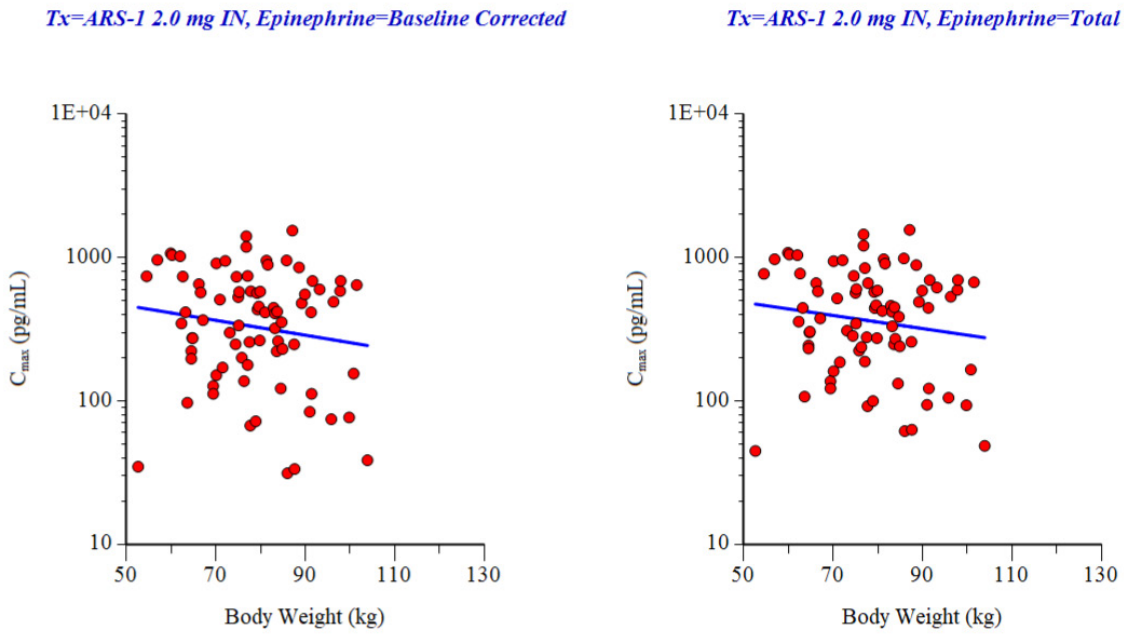


図 2.7.2-105 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 268

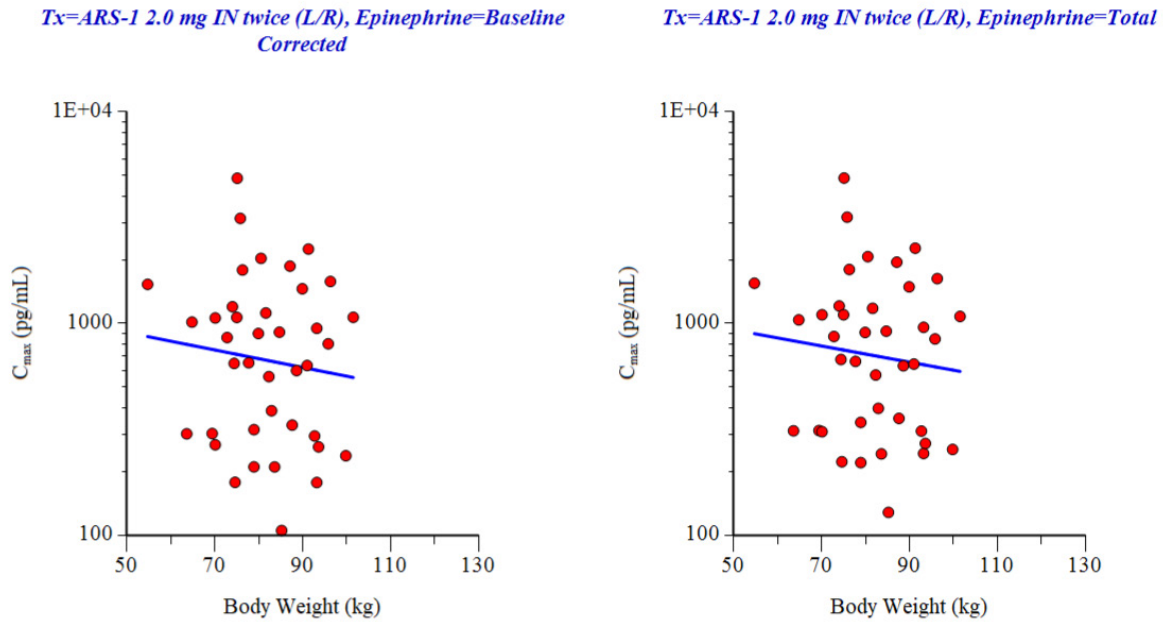


図 2.7.2-106 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 269

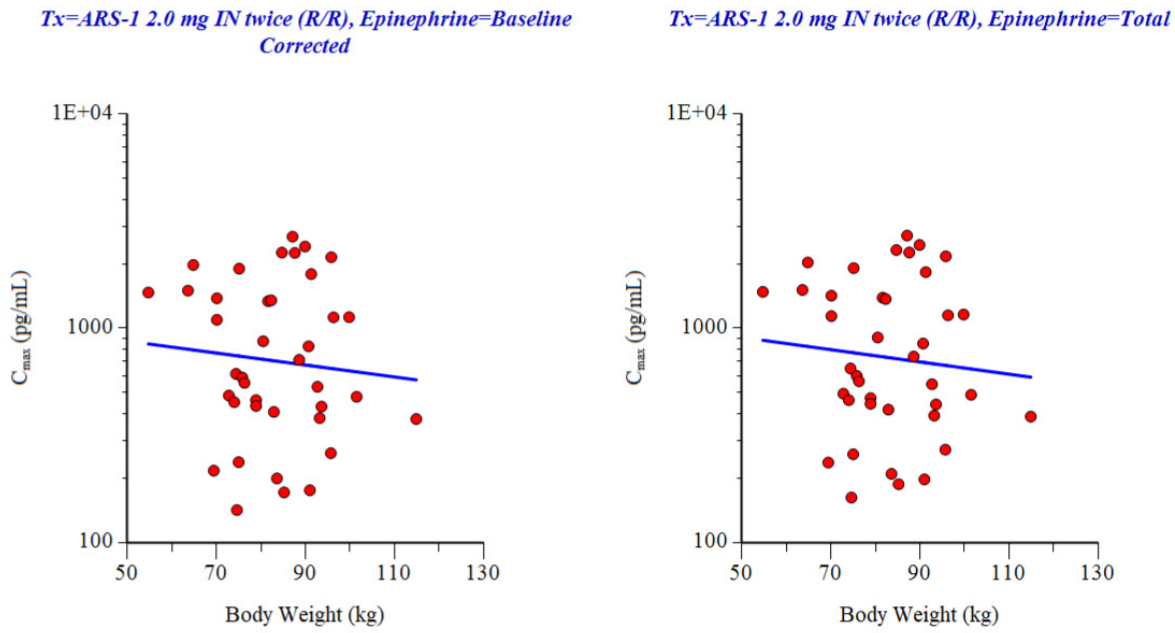


図 2.7.2-107 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 270

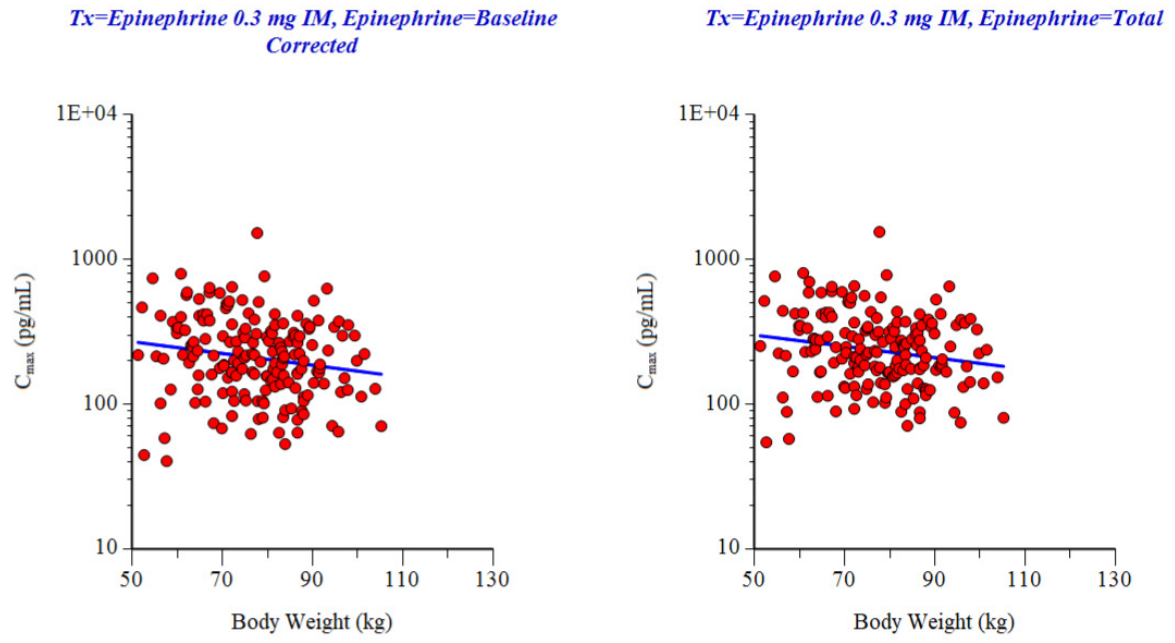


図 2.7.2-108 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 271

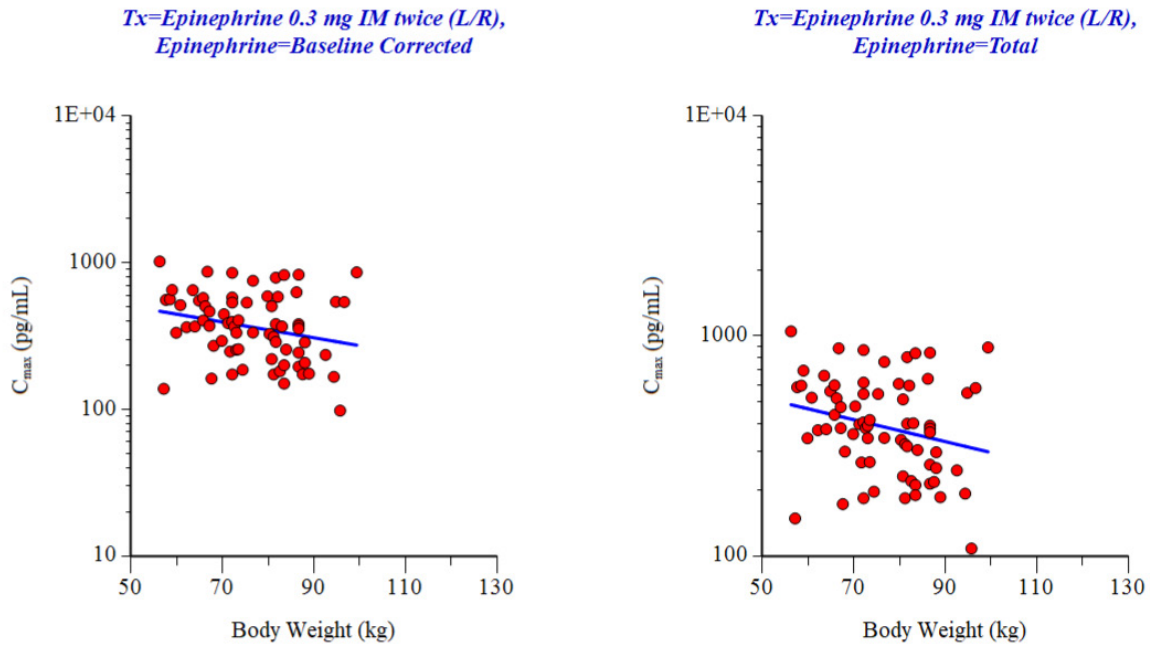


図 2.7.2-109 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 272

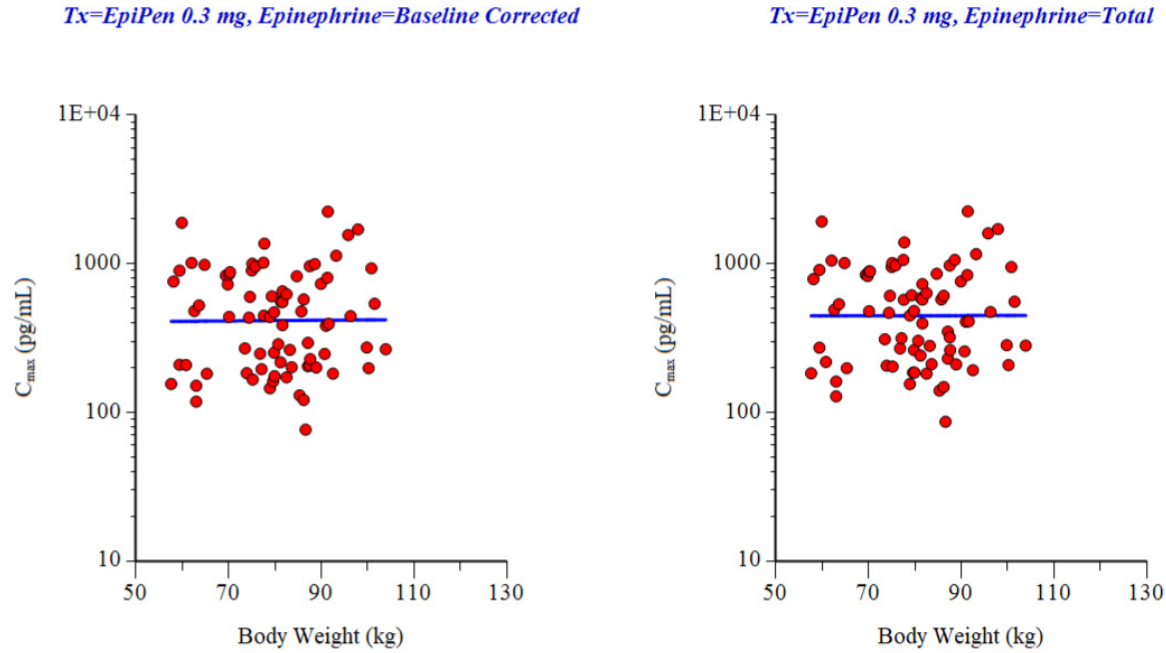


図 2.7.2-110 アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 275

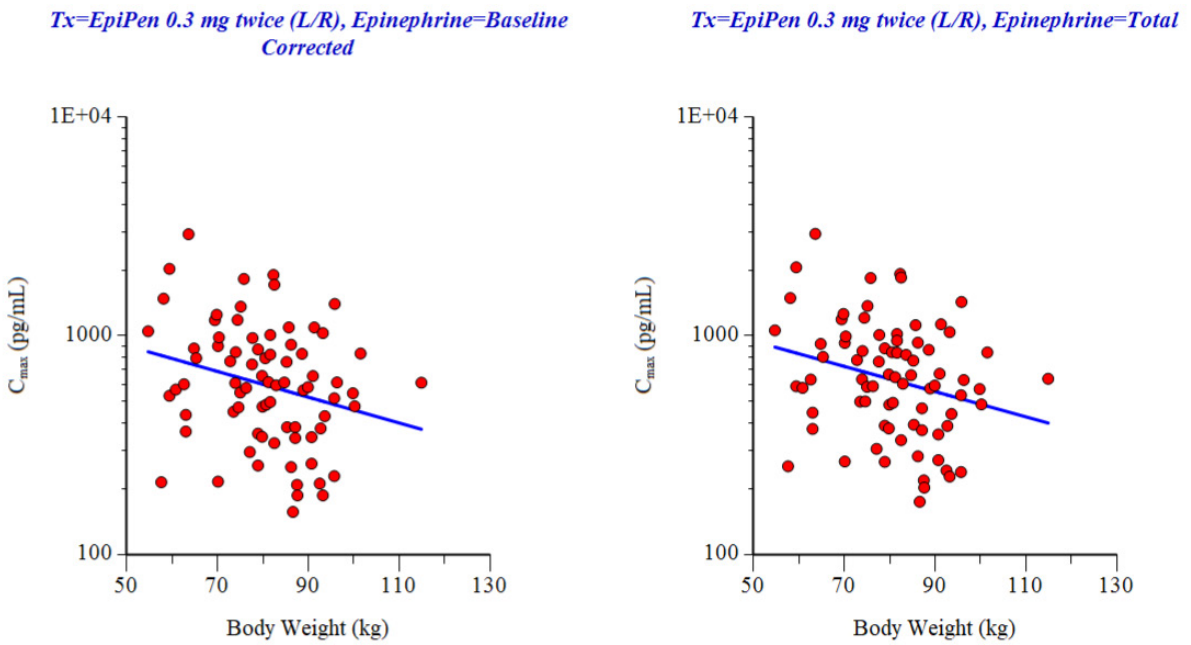


図 2.7.2-111　アドレナリンの C_{max} と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 276

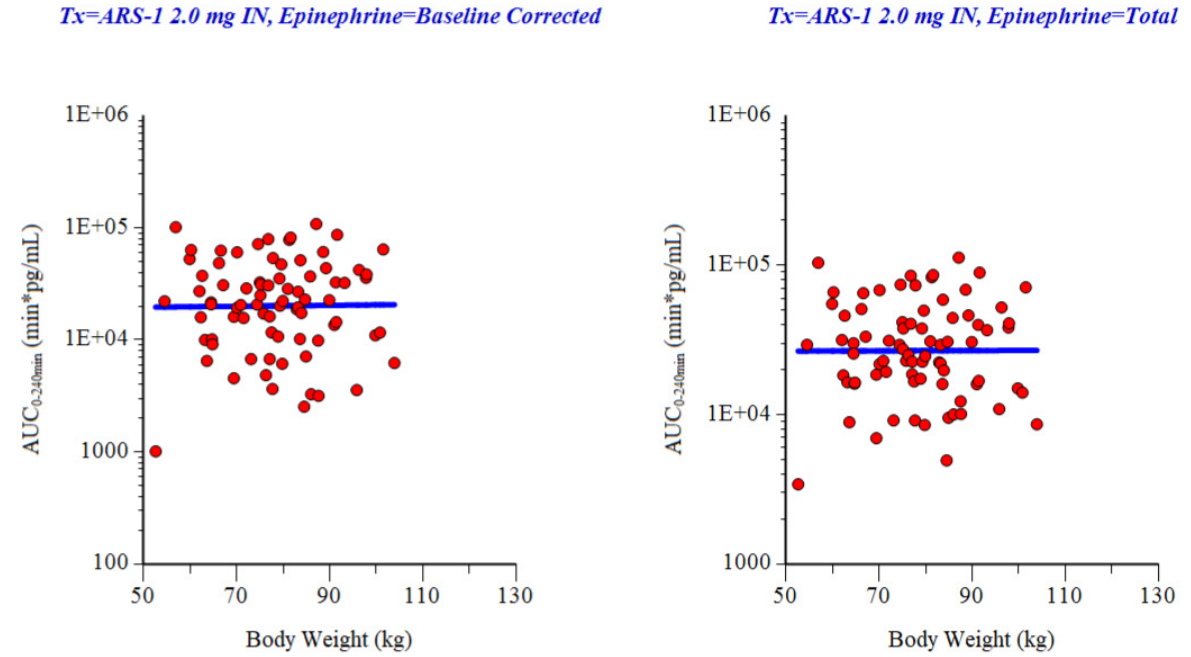


図 2.7.2-112　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 280

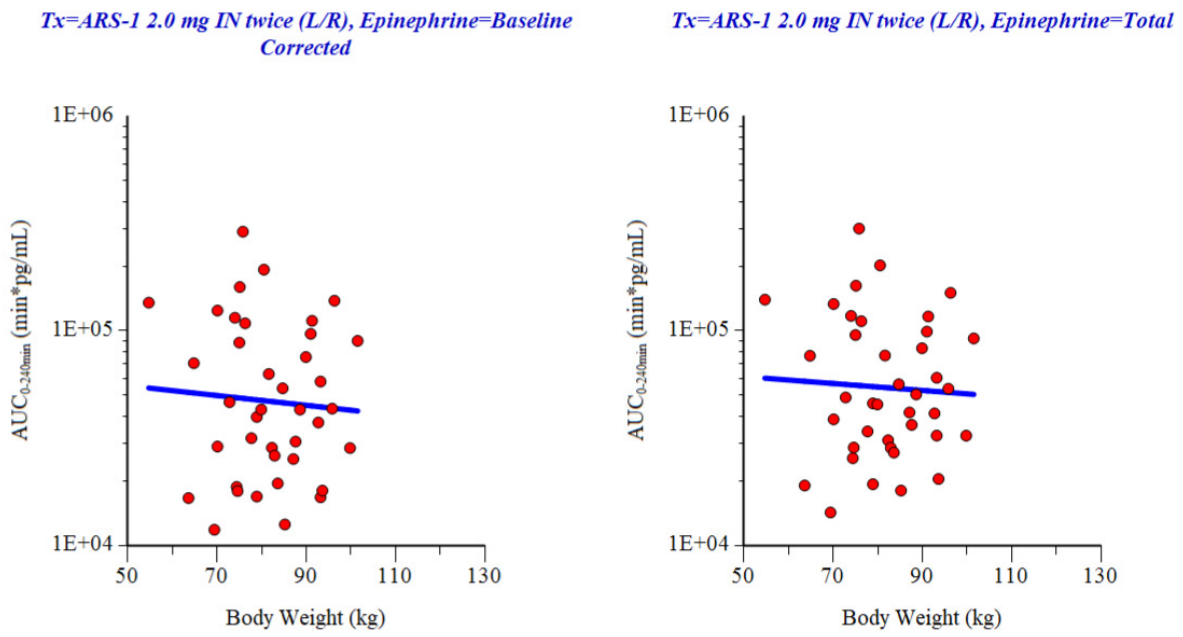


図 2.7.2-113 アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 281

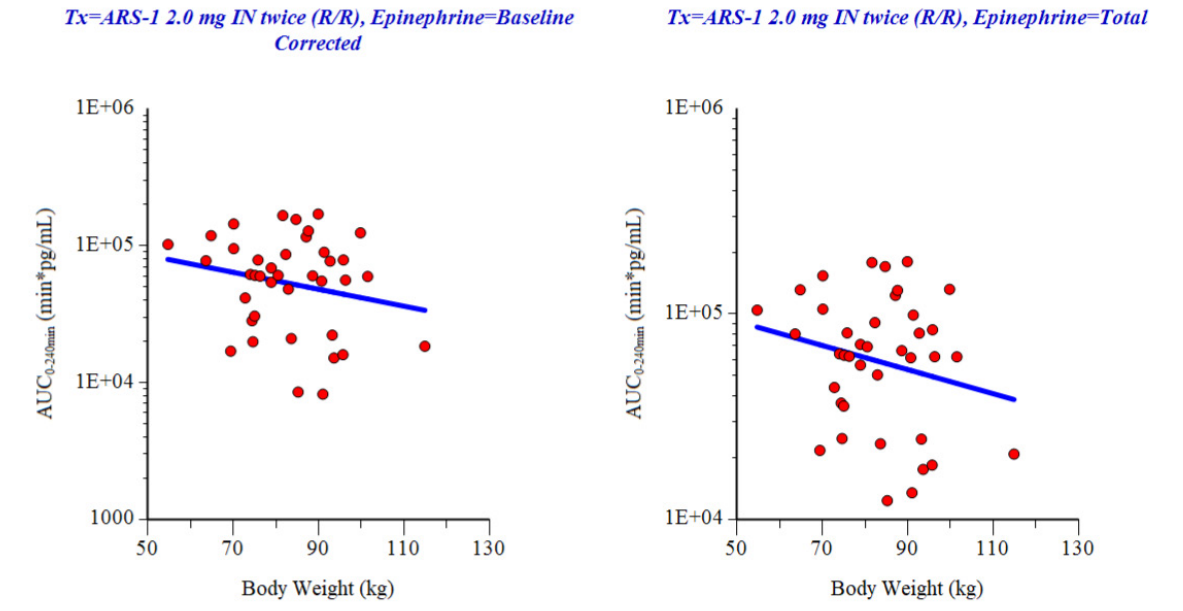


図 2.7.2-114 アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 282

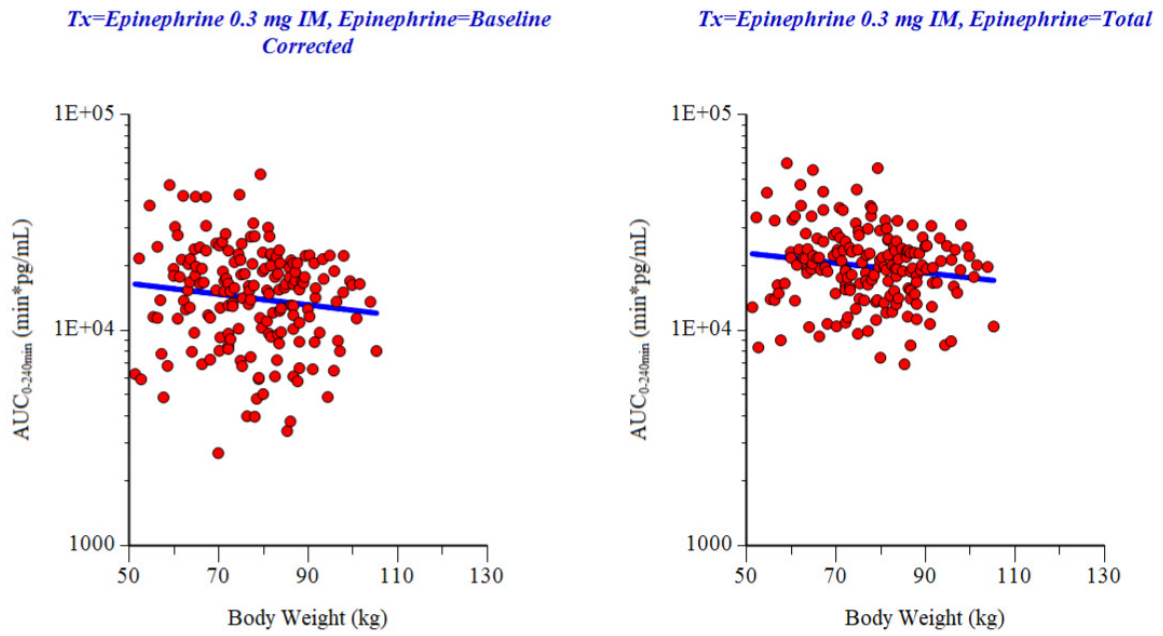


図 2.7.2-115　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 283

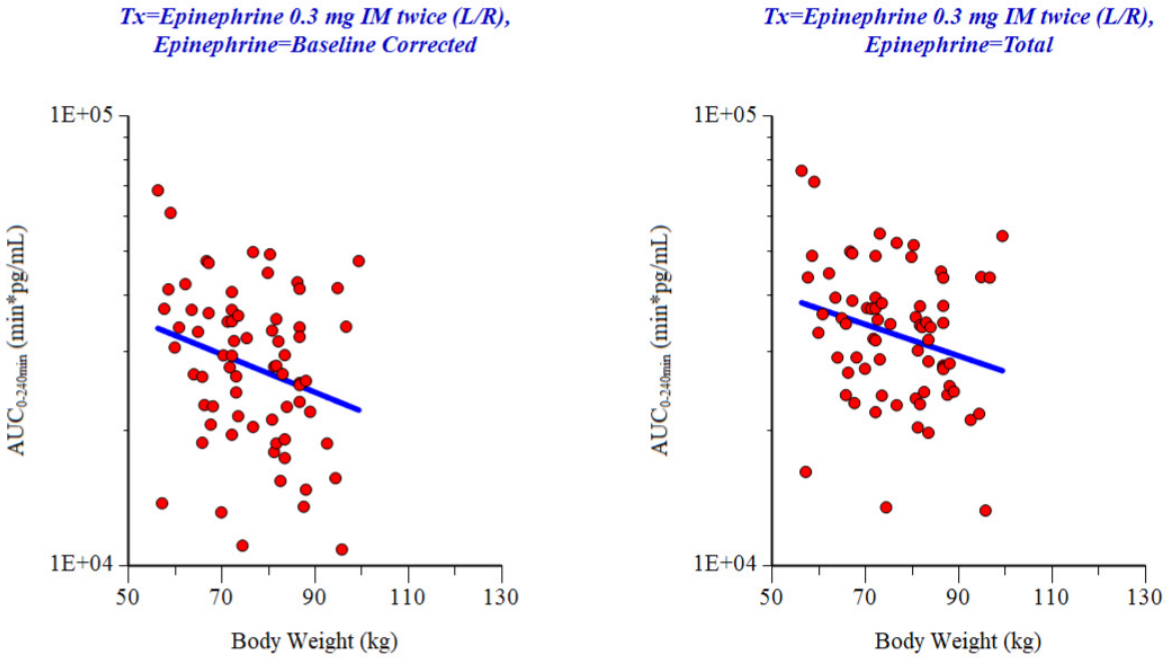


図 2.7.2-116　アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 284

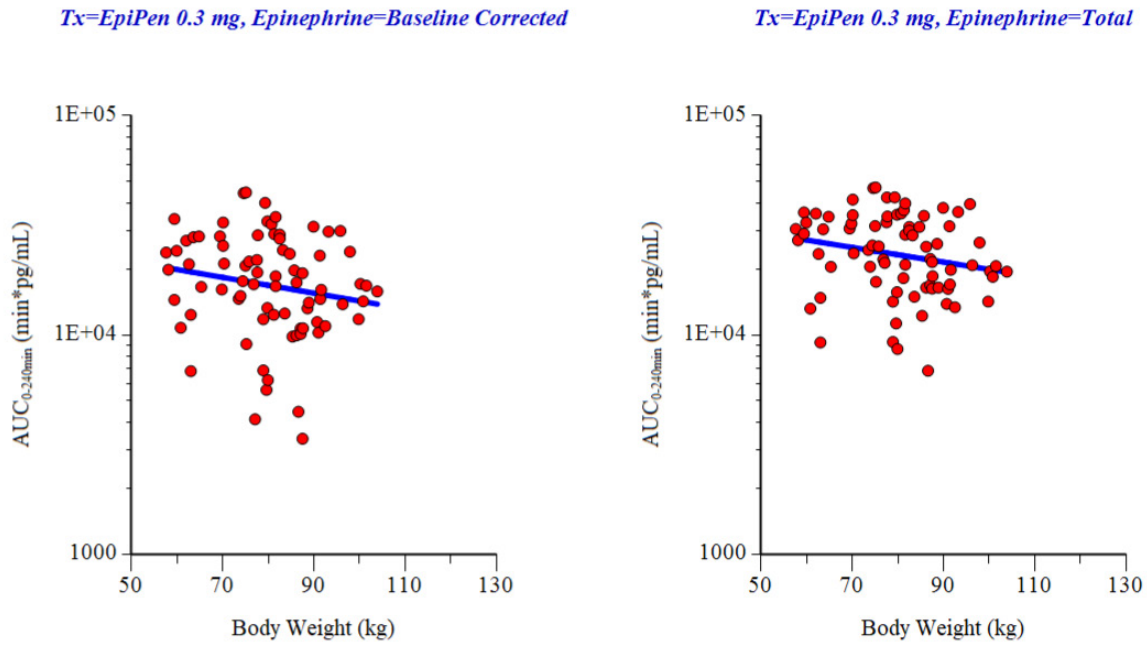


図 2.7.2-117 アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 287

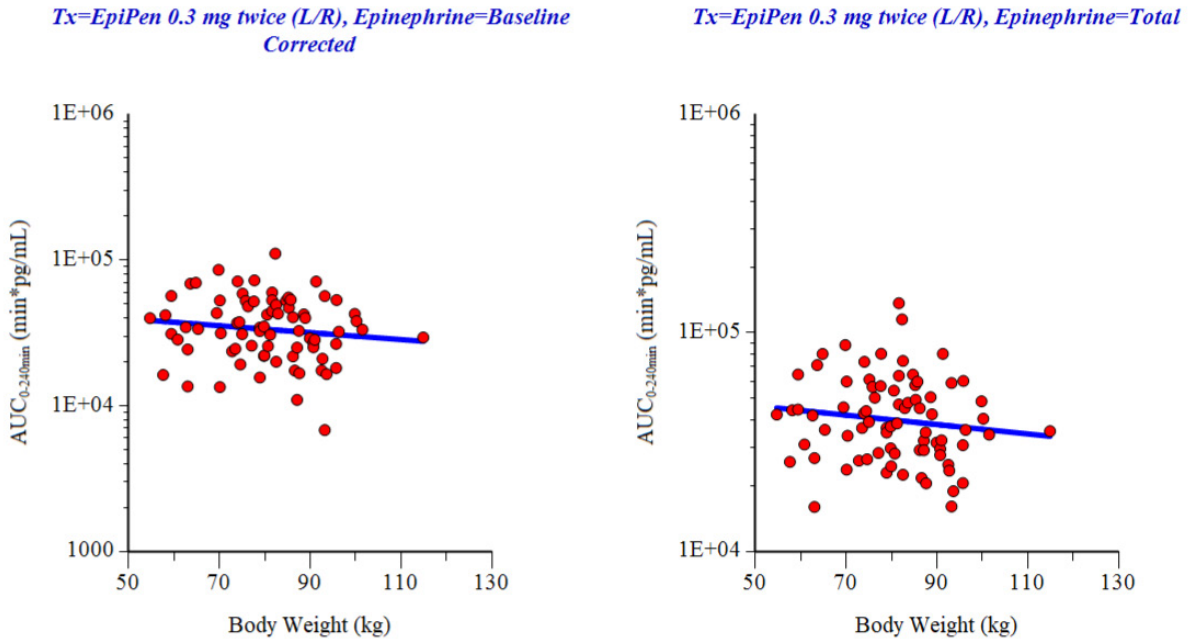


図 2.7.2-118 アドレナリンの $AUC_{0\text{-}240\ min}$ と体重の関係（総濃度及びベースライン補正濃度）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 288

2.7.2.3.1.2.6　統合 PK 解析の結論

ARS-1 2.0 mg IN の PK の経時的推移は、全体的に承認された注射剤の範囲内であった。

C_{max}：ARS-1 2.0 mg IN 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 の範囲内であった。ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の C_{max} の平均値は、エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）よりも高かった。ARS-1 は 1 回投与と 2 回投与の間では用量に比較的比例していたが、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg では用量に比例した値を下回っていた。

t_{max}：ARS-1 2.0 mg IN、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の t_{max} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM 1 回又は 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 1 回又は 2 回（L/R）の範囲内であった。

AUC_{last}：ARS-1 2.0 mg IN の AUC_{last} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.5 mg IM の範囲内であった。ARS-1 は、1 回投与と 2 回投与の間で用量に比較的比例していたが、エピペン 0.3 mg は用量に比例する値を下回っていた。

pAUC：ARS-1 2.0 mg IN の pAUC の平均値は、8 分時点まではアドレナリン 0.3 mg IM と同じであり、それ以降の時点ではアドレナリン 0.3 mg IM より高かった。ARS-1 2.0 mg IN の pAUC の平均値は、エピペン 0.3 mg より低かった。ARS-1 2.0 mg IN の $AUC_{60\text{-}240}$ の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びアドレナリン 0.5 mg IM の両方の範囲内であった。2 回投与でも同様の所見が認められた。

100 pg/mL 到達時間：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の 100 pg/mL 到達時間の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg の範囲内であった。100 pg/mL 超過時間の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN の投与後に最も長くなった。2 回の投与でも同様の所見が認められた。

体重調整解析：体重及び BMI は、ARS-1 2.0 mg IN 投与の C_{max}、AUC に対し有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.1.3　統合 PD 解析の方法

重度のアレルギー反応の治療におけるアドレナリンの有効性を評価するための比較臨床試験を実施することは不可能であるため、有効性の代替指標として PD データを使用している。本臨床開発計画の目的に合わせて、PR 及び血圧は、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体刺激作用の容易に測定可能な指標として使用しており、有効性の代替指標の役割を担っている。しかし、PR 及び血圧への作用はα_1 及び β_1 アドレナリン受容体を介しており、これらの受容体はいずれも β_2 アドレナリン受容体よりも感受性が低い。気管支平滑筋弛緩及び気管支拡張増強、骨格筋血管拡張増強、冠血管拡張、並びにマスト細胞からのメディエーター放出の減少等の作用は β_2 受容体によって媒介されるが、特に重度のアレルギー反応が生じている被験者では直接測定することはできない。代わりに β_2 受容体の活性化は、受容体サブタイプの十分に解明された特異的感受性に基づき、α_1 及び β_1 受容体の作用が観察される場合は β_2 受容体を介した PD 作用が発揮されるものと推測した。

E_{max}（最大効果）及び t_{Emax}（最大効果到達時間）は、いずれも PD 作用の大きさ及びタイミングを評価する上で重要な評価項目と考えられる。

2.7.2.3.1.4　統合 PD 解析の結果

2.7.2.3.1.4.1　ベースラインからの変化量の平均値

SBP、DBP、PR のベースラインから変化量の平均値を、各試験の 1 回投与時及び 2 回投与時の投与後 120 分間について、それぞれ図 2.7.2-119 及び図 2.7.2-120（SBP）、図 2.7.2-121 及び図 2.7.2-122（DBP）、並びに図 2.7.2-123 及び図 2.7.2-124（PR）に示す。また、平均値（SD）のグラフを Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

重要な所見

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の PD 作用は、全般的に注射剤と同程度か、それより良好であった。

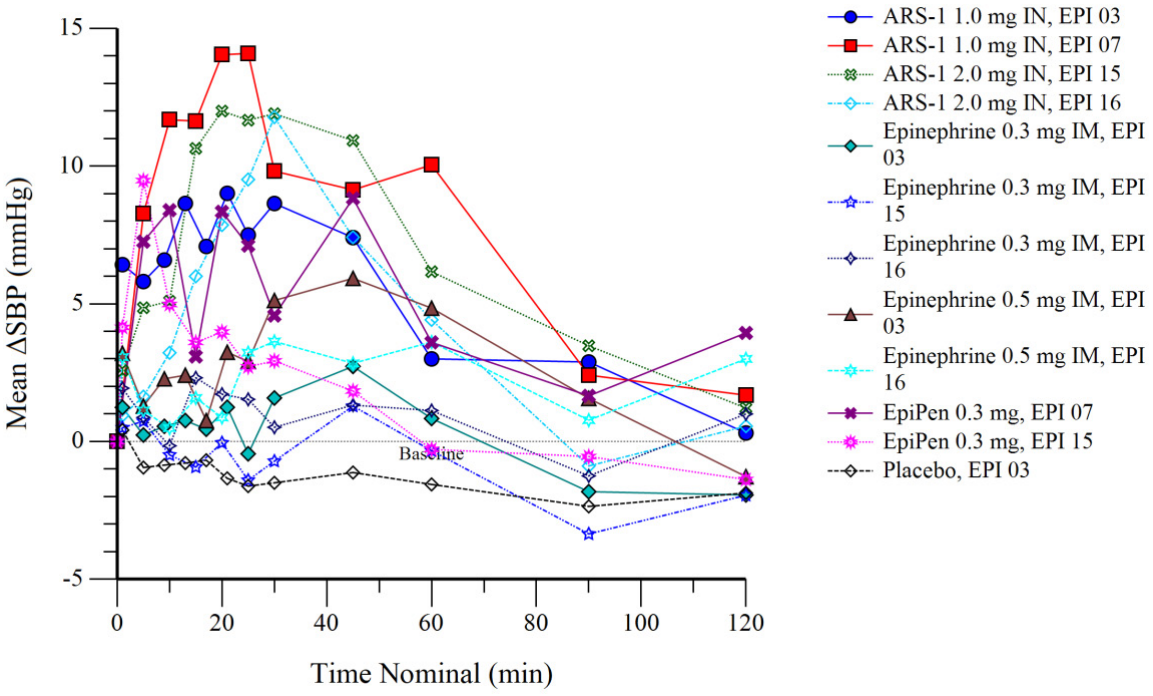


図 2.7.2-119　試験別の 1 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 133

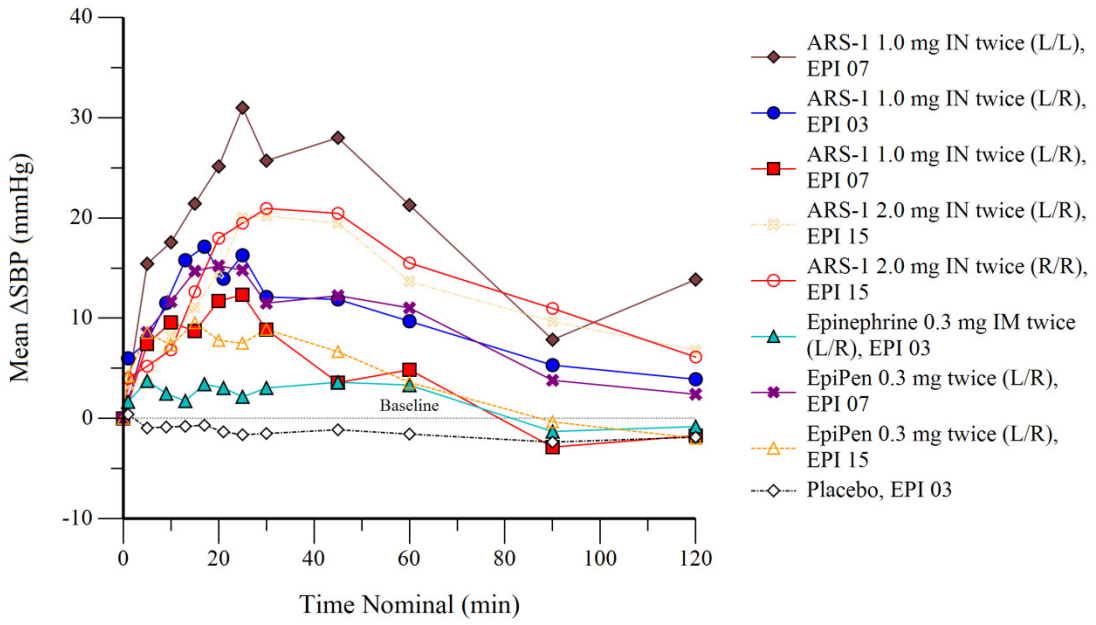


図 2.7.2-120　試験別の 2 回投与時の SBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 135

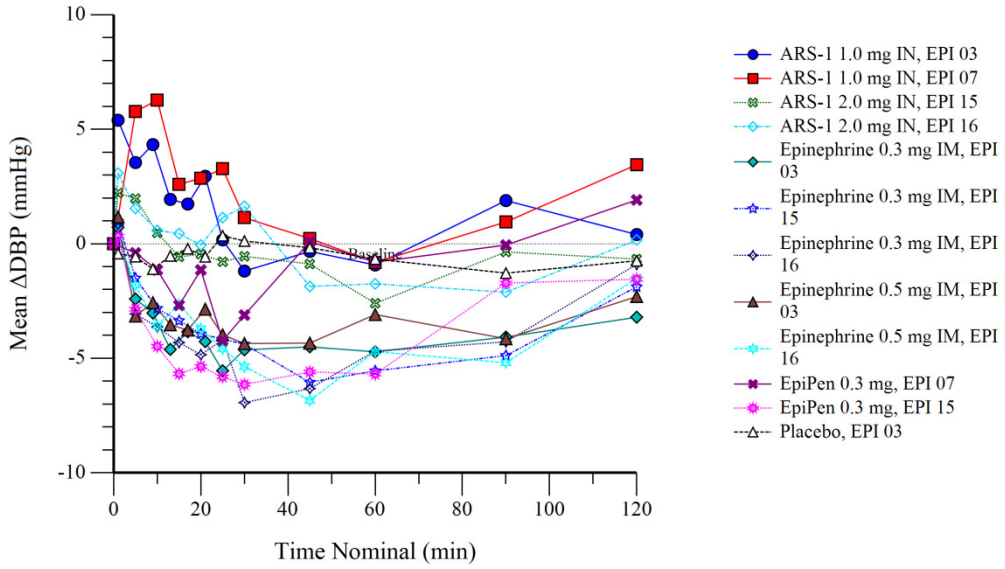


図 2.7.2-121　試験別の 1 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 179

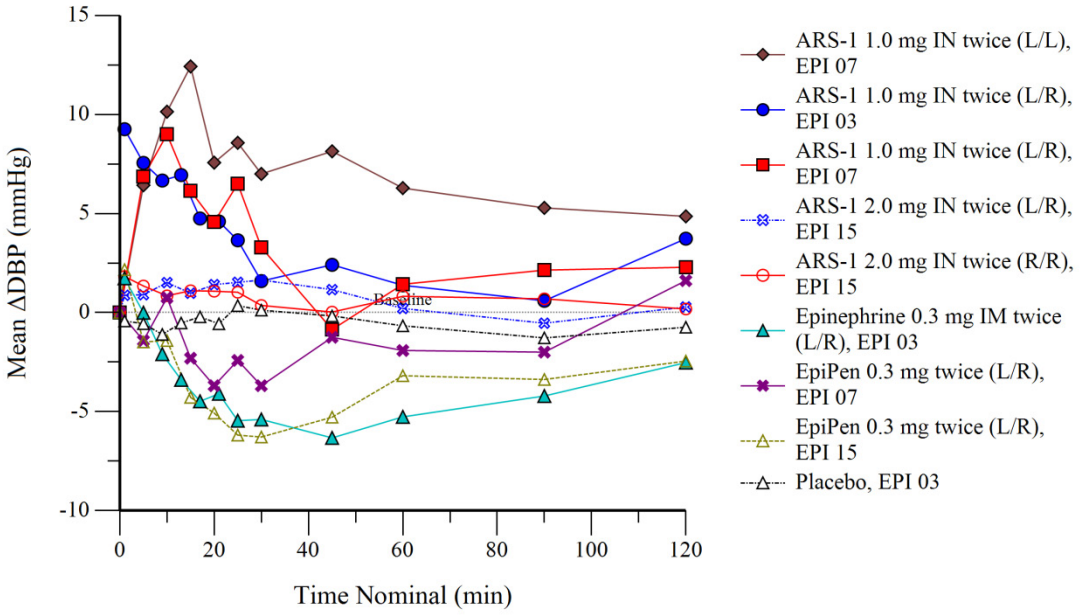


図 2.7.2-122　試験別の 2 回投与時の DBP のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 181

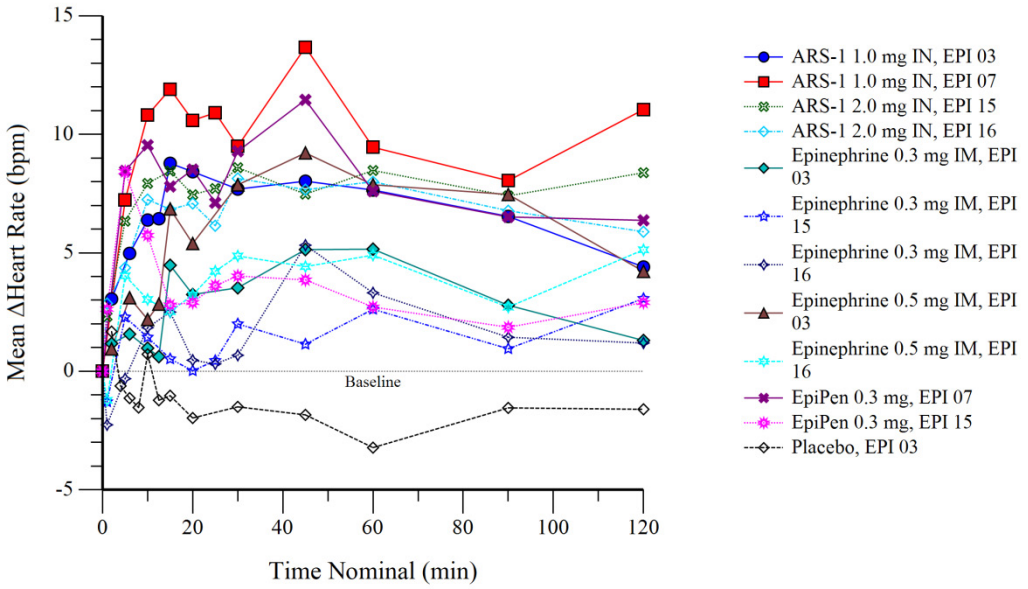


図 2.7.2-123　試験別の 1 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 156

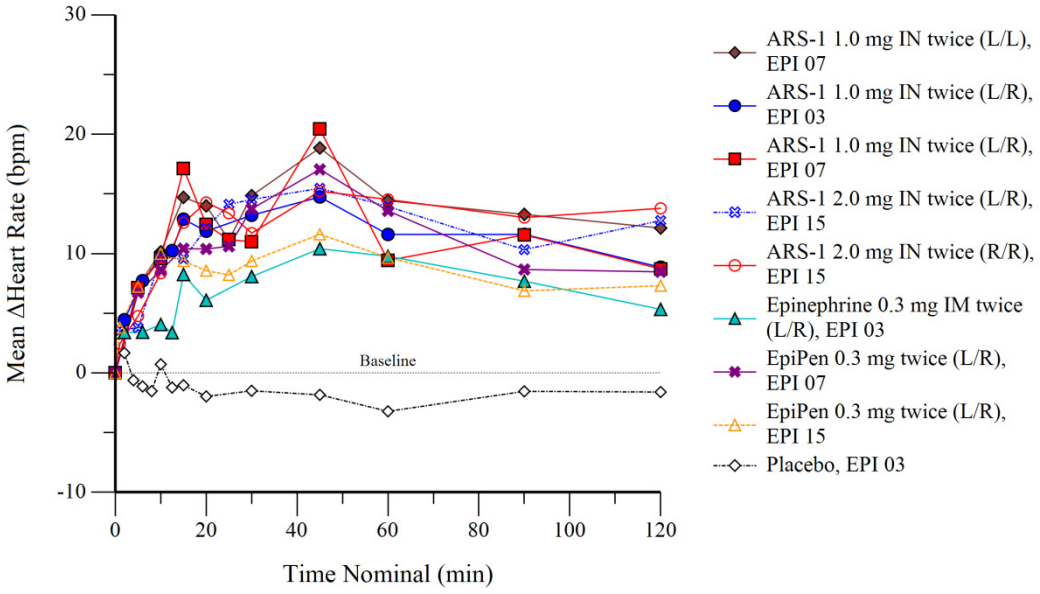


図 2.7.2-124　試験別の 2 回投与時の PR のベースラインからの平均変化量の経時的推移

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 158

2.7.2.3.1.4.2　PD パラメータ

1 回及び 2 回投与時の PD 評価項目（SBP、DBP、PR）に対する PD パラメータの要約統計量を、それぞれ表 2.7.2-238、表 2.7.2-239、表 2.7.2-240 に示す。

重要な所見

SBP 及び PR の E_{max} 及び pAUEC のベースラインからの平均変化量データを検討した結果、1 回投与と 2 回投与のいずれにおいても ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg は同程度の反応が生じることが示された。1 回投与と 2 回投与のいずれにおいても、アドレナリン 0.3 mg IM では、SBP 及び PR の反応が ARS-1 2.0 mg IN と比較して有意に小さかった。

SBP、DBP、PR の E_{max} 及び AUEC のベースラインからの平均変化量を検討した結果、ARS-1 2.0 mg IN の 1 回及び 2 回投与は、エピペン 0.3 mg の 1 回又は 2 回投与と同程度か、それより良好であった。1 回投与と 2 回投与のいずれにおいても、アドレナリン 0.3 mg IM では、SBP、DBP、PR の反応が ARS-1 2.0 mg IN と比較して有意に小さかった。

t_{Emax} の中央値は、1 回投与と 2 回投与にかかわらず概ね 20～30 分の間にあった。

表 2.7.2-238 投与法別の SBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)			
				AUEC 0-t	AUEC 0-10 min	AUEC 0-20 min	AUEC 0-45 min
ARS-1 1.0 mg IN	64	21 (0.97 - 119)	18 (50)	801 (239)	62.9 (95.4)	156 (90.1)	381 (90.1)
ARS-1 2.0 mg IN	78	25 (1 - 120)	22.3 (71.5)	688 (216)	30.8 (263)	115 (152)	377 (120)
Adrenaline 0.3 mg IM	142	25 (0.97 - 120)	11.6 (73.8)	-51.5 (-2170)	5.67 (1020)	10.9 (1120)	37.5 (816)
EpiPen 0.3 mg	77	16 (1 - 119)	18.2 (67.9)	637 (329)	59.1 (122)	108 (128)	216 (136)
Adrenaline 0.5 mg IM	100	30.5 (0.93 - 120)	13.6 (74)	321 (279)	16.7 (359)	34.6 (367)	140 (238)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	21 (1 - 120)	23.5 (58.8)	978 (149)	69.9 (108)	206 (85.5)	524 (85)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	7	25 (16 - 119)	38 (63.7)	3890 (84.6)	120 (80.3)	327 (84.7)	1010 (77.7)
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	29 (2 - 116)	28.9 (47)	1830 (90)	46.9 (144)	170 (86.9)	645 (56.7)
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	28 (6 - 85)	29.1 (46)	2010 (112)	49 (147)	187 (92)	688 (66)
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	70	21.5 (0.97 - 120)	13.4 (71.1)	186 (503)	26.4 (277)	53.5 (262)	134 (252)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	19 (1 - 88)	22.6 (51.7)	935 (289)	66.7 (127)	177 (104)	426 (101)

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 135 through Table 145

表 2.7.2-239 投与法別の DBP に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg Mean (%CV)			
				AUEC 0-t	AUEC 0-10 min	AUEC 0-20 min	AUEC 0-45 min
ARS-1 1.0 mg IN	64	11 (0.83 - 119)	11.1 (67.3)	229 (608)	40.6 (118)	66.3 (162)	74 (344)
ARS-1 2.0 mg IN	78	19 (1 - 120)	8.99 (72.6)	-90.4 (-1050)	14.9 (291)	14.6 (610)	6.7 (3530)
Adrenaline 0.3 mg IM	142	9 (0.97 - 120)	5.44 (125)	-542 (-142)	-15.1 (-299)	-54.8 (-158)	-182 (-110)
EpiPen 0.3 mg	77	21 (1 - 119)	6.48 (112)	-254 (-756)	-14.6 (-330)	-52.4 (-192)	-156 (-144)
Adrenaline 0.5 mg IM	100	17 (0.92 - 120)	5.81 (122)	-448 (-155)	-15.8 (-286)	-50.3 (-182)	-160 (-151)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	12 (0.93 - 120)	14.4 (71.6)	346 (330)	66.2 (99.1)	126 (108)	196 (152)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	7	16 (4.98 - 88)	16.1 (59.9)	1190 (144)	56.1 (125)	164 (94.6)	357 (98.7)
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	19 (1 - 115)	10.5 (71.2)	14.4 (9170)	10.1 (422)	22.6 (384)	54.1 (443)
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	13 (1 - 118)	9.62 (83.5)	127 (1230)	12.1 (322)	22.9 (387)	33.3 (769)
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	70	5 (0.82 - 120)	6.04 (116)	-503 (-119)	-2.06 (-2610)	-36.5 (-277)	-172 (-129)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	16 (1 - 119)	7.35 (109)	-326 (-694)	-3.65 (-1310)	-33.2 (-327)	-142 (-190)

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 146 through Table 156

表 2.7.2-240 投与法別の PR に対する E_{max} 及び t_{Emax}（統合解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm Mean (%CV)			
				AUEC 0-t	AUEC 0-10	AUEC 0-20	AUEC 0-45
ARS-1 1.0 mg IN	64	20.5 (2 - 120)	16.8 (49.9)	1610 (101)	53.2 (103)	142 (77.1)	368 (63.1)
ARS-1 2.0 mg IN	78	19.5 (1 - 120)	17.8 (69.3)	1130 (121)	49.2 (137)	124 (98)	316 (98)
Adrenaline 0.3 mg IM	142	29.5 (1 - 120)	11.5 (69.7)	317 (290)	11.9 (478)	31.4 (360)	102 (254)
EpiPen 0.3 mg	77	17 (1 - 115)	14.8 (60.8)	1160 (151)	59.8 (102)	116 (102)	274 (98.3)
Adrenaline 0.5 mg IM	100	44.5 (1 - 120)	14.5 (60.2)	691 (103)	25.6 (172)	65.3 (149)	230 (112)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	35	30 (6 - 120)	22.1 (39.1)	1650 (104)	68.2 (75.8)	188 (64.9)	530 (60.9)
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	7	31 (11 - 119)	25.3 (54.5)	3580 (71.5)	60.7 (87.5)	190 (86.2)	569 (90.4)
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	39	29 (1 - 116)	22.1 (55)	2370 (88)	50.8 (116)	158 (89.9)	518 (83.8)
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	39	40 (1 - 116)	22.9 (44.3)	2690 (65.7)	49 (101)	175 (73.5)	518 (60.7)
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	68	44.9 (1.97 - 120)	17 (45.2)	921 (77)	51.5 (85.8)	109 (84.1)	320 (82.6)
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	78	29 (1 - 119)	19.8 (50.3)	1990 (101)	60.2 (112)	155 (89.3)	446 (74.6)

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 157 through Table 167

2.7.2.3.1.4.3　**最小二乗解析**

投与法間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較及び投与法ごとの PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.2-241～表 2.7.2-256 に示す。

投与法間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較及び投与法ごとの PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.2-257～表 2.7.2-272 に示す。

投与法間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較及び投与法ごとの PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.2-273～表 2.7.2-288 に示す。

SBP

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}、$AUEC_{0-t}$、pAUEC が有意に高かった。2 回投与でも同様の所見が認められた。

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 2.0 mg IN により同程度の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が得られた。20 分までの pAUEC は、20 分までは同程度又は ARS-1 2.0 mg IN の方が低く、45 分以降は高かった。2 回投与では、45 分以降の E_{max} 及び pAUEC は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）後の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の比較：ARS-1 2.0 mg IN により、同程度の E_{max} 及び $AUEC_{0-t}$ が得られた。pAUEC は、15 分までは ARS-1 1.0 mg IN の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）により E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が有意に高くなった。pAUEC は、20～30 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の比較：両方の投与では同程度の E_{max}、$AUEC_{0-t}$、pAUEC が得られた。

DBP

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}、$AUEC_{0-t}$、pAUEC が有意に高かった。2 回投与でも同じ傾向が認められた。

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 2.0 mg IN では、エピペン 0.3 mg と比較して E_{max} 及び pAUEC が有意に高かった。2 回投与では、15 分以降の E_{max} 及び pAUEC が、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（L/R）後の方が高くなった。

ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の比較：ARS-1 2.0 mg IN により、同程度の E_{max} 及び $AUEC_{0-t}$ が得られた。pAUEC は、30 分後まで ARS-1 1.0 mg IN の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の比較：両方の投与では同程度の E_{max}、$AUEC_{0-t}$、pAUEC が得られた。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の比較：両方の投与では同程度の E_{max}、$AUEC_{0-t}$、pAUEC が得られた。

PR

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}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC が有意に高くなった。2 回投与では、20 分以降の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC が ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が高くなった。

ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の比較：ARS-1 2.0 mg IN では、エピペン 0.3 mg と比較して E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC が同程度であった。2 回投与でも同様の所見が認められた。

ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の比較：両方の投与では同程度の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC が得られた。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN との比較：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の方が、20 分以降の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC が高くなった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の比較：両方の投与では同程度の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$、pAUEC が得られた。

表 2.7.2-241　ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN - Adrenaline 0.3 mg IM			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	10.7	7.95	13.4	6.55E-10
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	25.1	9.49	40.7	0.00846
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	104	70.8	137	5.20E-07
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	339	254	424	3.03E-10
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	740	446	1030	4.63E-05

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 184

表 2.7.2-242　ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			Adrenaline 0.3 mg IM		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	22.3	20.1	24.5	11.6	10.0	13.2
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	30.8	18.2	43.3	5.67	-3.62	15.0
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	115	88.2	142	10.9	-8.91	30.6
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	377	309	445	37.5	-13.1	88.0
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	688	452	925	-51.5	-227	124

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 185

表 2.7.2-243 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN - EpiPen 0.3 mg			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	4.06	0.264	7.86	0.0787
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-28.4	-48.8	-8.02	0.0224
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	7.25	-34.5	49.0	0.774
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	161	59.2	262	0.00971
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	51.0	-432	534	0.862

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 188

表 2.7.2-244 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			EpiPen 0.3 mg		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	22.3	19.6	25.0	18.2	15.5	20.9
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	30.8	16.4	45.1	59.1	44.7	73.6
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	115	85.4	144	108	77.9	137
$AUE_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	223	177	269	153	107	199
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	377	305	448	216	144	288
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	688	348	1030	637	295	980

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 189

表 2.7.2-245 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN - ARS-1 1.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	4.25	0.540	7.96	0.0599
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-32.1	-52.3	-11.9	0.00935
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-41.2	-85.9	3.49	0.129
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-4.23	-118	110	0.951
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	-112	-586	361	0.695

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 190

表 2.7.2-246 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			ARS-1 1.0 mg IN		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	22.3	19.8	24.8	18.0	15.3	20.8
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	30.8	17.2	44.3	62.9	47.9	77.8
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	115	84.8	145	156	123	189
$AUE_{0\text{-}30\ min}$	min*mmHg	223	175	271	255	202	308
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	377	300	453	381	297	465
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	688	371	1010	801	450	1150

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 191

表 2.7.2-247 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - ARS-1 2.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	6.63	11.6	1.68	0.0282
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	16.1	41.1	-8.83	0.286
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	55.2	109	1.22	0.0926
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	268	407	129	0.00174
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	1140	1650	642	0.000252

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 192

表 2.7.2-248 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	22.3	19.4	25.2	28.9	24.9	33.0
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	30.8	16.3	45.2	46.9	26.5	67.2
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	115	83.6	146	170	126	214
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	377	297	457	645	532	758
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	688	398	978	1830	1420	2240

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 193

表 2.7.2-249 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	15.6	11.9	19.2	2.46E-10
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	20.5	-3.06	44.1	0.152
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	117	69.2	164	8.67E-05
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	511	395	626	4.59E-11
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	1650	1240	2060	1.28E-09

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 194

表 2.7.2-250 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	28.9	26.0	31.9	13.4	11.2	15.6
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	46.9	28.0	65.8	26.4	12.3	40.5
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	170	132	208	53.5	25.1	81.8
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	645	552	737	134	65.1	203
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	1830	1500	2160	186	-59.2	432

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 195

表 2.7.2-251 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - EpiPen 0.3 mg twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	6.32	2.30	10.3	0.0103
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-19.8	-45.6	5.93	0.204
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-6.46	-62.5	49.6	0.849
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	218	84.7	352	0.00779
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	898	116	1680	0.0594

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 196

表 2.7.2-252 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			EpiPen 0.3 mg twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	28.9	25.6	32.2	22.6	20.3	24.9
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	46.9	25.8	67.9	66.7	51.8	81.6
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	170	124	216	177	144	209
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	645	536	754	426	349	504
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	1830	1190	2470	935	484	1390

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 197

表 2.7.2-253 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) - ARS-1 2.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	6.83	11.8	1.91	0.0232
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	18.2	43.6	-7.19	0.237
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	72.2	129	15.7	0.0362
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	312	459	164	0.000651
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	1320	1900	742	0.000248

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 198

表 2.7.2-254 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)			ARS-1 2.0 mg IN		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	29.1	25.1	33.1	22.3	19.5	25.1
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	49.0	28.2	69.7	30.8	16.1	45.4
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	187	141	233	115	82.2	147
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	688	568	809	377	292	462
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	2010	1540	2480	688	354	1020

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 199

表 2.7.2-255 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）間の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) - ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	0.205	5.29	-4.88	0.947
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	2.09	28.5	-24.3	0.895
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	16.9	77.4	-43.5	0.642
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	43.7	199	-112	0.641
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	177	923	-569	0.693

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 200

表 2.7.2-256 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の SBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	28.9	25.3	32.5	29.1	25.5	32.7
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	46.9	28.2	65.5	49.0	30.3	67.6
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	170	127	213	187	144	230
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	645	535	755	688	579	798
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	1830	1310	2360	2010	1480	2540

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 201

表 2.7.2-257 ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN - Adrenaline 0.3 mg IM			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	3.55	1.99	5.11	0.000225
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	30.0	19.6	40.4	3.21E-06
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	69.3	49.0	89.6	5.29E-08
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	189	139	238	1.97E-09
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	452	257	647	0.000172

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 218

表 2.7.2-258 ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			Adrenaline 0.3 mg IM		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	8.99	7.73	10.2	5.44	4.51	6.37
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	14.9	6.61	23.3	-15.1	-21.2	-8.89
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	14.6	-1.76	30.9	-54.8	-66.9	-42.7
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	6.70	-33.2	46.7	-182	-211	-152
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	-90.4	-247	66.4	-542	-658	-426

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 219

表 2.7.2-259 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	Treatment			
		ARS-1 2.0 mg IN - EpiPen 0.3 mg			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	2.51	0.674	4.34	0.0250
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	29.6	17.4	41.8	9.66E-05
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	67.0	41.7	92.2	2.11E-05
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	162	101	224	2.21E-05
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	164	-238	565	0.501

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 222

表 2.7.2-260 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			EpiPen 0.3 mg		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	8.99	7.70	10.3	6.48	5.18	7.78
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	14.9	6.33	23.6	-14.6	-23.3	-5.97
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	14.6	-3.23	32.3	-52.4	-70.3	-34.5
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	6.70	-36.5	49.9	-156	-199	-112
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	-90.4	-374	193	-254	-539	31.0

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 223

表 2.7.2-261 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN - ARS-1 1.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-2.09	-4.03	-0.148	0.0770
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-25.6	-38.3	-12.9	0.00106
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	-51.7	-79.1	-24.4	0.00207
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-67.3	-136	1.12	0.106
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	-320	-647	7.31	0.108

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 224

表 2.7.2-262 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			ARS-1 1.0 mg IN		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	8.99	7.68	10.3	11.1	9.64	12.5
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	14.9	6.42	23.5	40.6	31.2	50.0
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	14.6	-3.77	32.9	66.3	46.1	86.5
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	6.70	-39.2	52.6	74.0	23.3	125
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	-90.4	-310	129	229	-13.1	472

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 225

表 2.7.2-263 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - ARS-1 2.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	1.47	3.70	-0.751	0.274
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-4.88	9.16	-18.9	0.565
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	8.03	36.7	-20.6	0.643
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	47.4	125	-30.0	0.312
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	105	459	-249	0.624

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 226

表 2.7.2-264 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	8.99	7.70	10.3	10.5	8.64	12.3
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	14.9	6.84	23.1	10.1	-1.40	21.5
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	14.6	-1.99	31.1	22.6	-0.813	46.0
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	6.70	-38.0	51.4	54.1	-9.07	117
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	-90.4	-295	114	14.4	-274	303

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 227

表 2.7.2-265 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	4.42	2.05	6.79	0.00254
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	12.1	-4.47	28.7	0.228
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	59.1	27.2	91.0	0.00266
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	226	150	302	2.67E-06
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	517	211	824	0.00609

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 228

表 2.7.2-266 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	10.5	8.56	12.4	6.04	4.62	7.46
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	10.1	-3.23	23.4	-2.06	-12.0	7.87
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	22.6	-2.96	48.1	-36.5	-55.6	-17.5
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	54.1	-6.53	115	-172	-217	-127
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	14.4	-231	260	-503	-686	-319

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 229

表 2.7.2-267 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - EpiPen 0.3 mg twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	3.12	0.578	5.65	0.0441
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	13.7	-1.26	28.7	0.132
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	55.8	22.7	88.8	0.00605
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	196	111	281	0.000203
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	341	-311	993	0.388

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 230

表 2.7.2-268 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			EpiPen 0.3 mg twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	10.5	8.39	12.5	7.35	5.88	8.81
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	10.1	-2.16	22.3	-3.65	-12.3	5.00
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	22.6	-4.41	49.6	-33.2	-52.3	-14.1
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	54.1	-15.0	123	-142	-191	-93.0
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	14.4	-518	547	-326	-703	49.9

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 231

表 2.7.2-269 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) - ARS-1 2.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	0.628	2.92	-1.67	0.651
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	-2.85	10.8	-16.5	0.730
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	8.31	37.2	-20.6	0.634
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	26.6	106	-52.5	0.578
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	217	603	-169	0.352

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 232

表 2.7.2-270 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)			ARS-1 2.0 mg IN		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	9.62	7.74	11.5	8.99	7.66	10.3
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	12.1	0.924	23.3	14.9	7.05	22.8
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	22.9	-0.707	46.4	14.6	-2.11	31.2
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	127	-188	442	-90.4	-313	132

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 233

表 2.7.2-271 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）間の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	Treatment			
		ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) - ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	mmHg	-0.846	2.07	-3.77	0.631
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	2.03	17.4	-13.3	0.827
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	0.275	33.3	-32.8	0.989
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	-20.8	72.8	-114	0.713
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	112	658	-434	0.733

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 234

表 2.7.2-272 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の DBP に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	mmHg	10.5	8.40	12.5	9.62	7.55	11.7
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*mmHg	10.1	-0.808	20.9	12.1	1.22	23.0
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*mmHg	22.6	-0.773	45.9	22.9	-0.498	46.2
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*mmHg	54.1	-12.1	120	33.3	-32.8	99.5
$AUE_{0\text{-}t}$	min*mmHg	14.4	-372	400	127	-259	513

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 235

表 2.7.2-273 ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	Treatment			
		ARS-1 2.0 mg IN - Adrenaline 0.3 mg IM			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	6.33	4.05	8.61	7.32E-06
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	37.2	23.0	51.4	2.29E-05
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	92.7	65.7	120	4.77E-08
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	214	149	279	1.38E-07
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	810	555	1070	3.74E-07

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 252

表 2.7.2-274 ARS-1 2.0 mg IN とアドレナリン 0.3 mg IM の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			Adrenaline 0.3 mg IM		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	17.8	16.0	19.7	11.5	10.1	12.9
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	49.2	37.7	60.6	11.9	3.49	20.4
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	124	102	146	31.4	15.3	47.5
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	316	264	368	102	63.7	141
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	1130	922	1330	317	165	469

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 253

表 2.7.2-275 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN - EpiPen 0.3 mg			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	2.99	0.108	5.87	0.0881
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-10.7	-27.8	6.41	0.303
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	7.68	-24.3	39.7	0.692
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	42.3	-34.8	119	0.365
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	-29.4	-446	387	0.907

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 256

表 2.7.2-276 ARS-1 2.0 mg IN とエピペン 0.3 mg の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			EpiPen 0.3 mg		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	17.8	15.8	19.9	14.8	12.8	16.9
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	49.2	37.1	61.2	59.8	47.7	72.0
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	124	102	147	116	93.8	139
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	316	262	370	274	219	328
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	1130	834	1420	1160	861	1450

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 257

表 2.7.2-277 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	Treatment			
		ARS-1 2.0 mg IN - ARS-1 1.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	1.07	-1.93	4.07	0.557
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-4.02	-21.4	13.3	0.702
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	-18.0	-50.5	14.5	0.360
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	-51.9	-129	25.6	0.269
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	-484	-899	-69.3	0.0553

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 258

表 2.7.2-278 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 1.0 mg IN の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			ARS-1 1.0 mg IN		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	17.8	15.8	19.8	16.8	14.5	19.0
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	49.2	37.5	60.8	53.2	40.3	66.0
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	124	102	146	142	118	166
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	316	264	368	368	311	425
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	1130	849	1410	1610	1300	1920

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 259

表 2.7.2-279 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - ARS-1 2.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	4.22	8.21	0.221	0.0828
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	1.64	22.7	-19.4	0.898
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	33.7	75.6	-8.11	0.184
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	202	318	86.3	0.00452
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	1240	1770	709	0.000183

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 260

表 2.7.2-280 ARS-1 2.0 mg IN と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN			ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	17.8	15.5	20.1	22.1	18.8	25.3
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	49.2	37.0	61.3	50.8	33.6	68.0
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	124	100	148	158	124	192
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	316	249	383	518	424	612
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	1130	820	1430	2370	1930	2800

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 261

表 2.7.2-281 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	5.03	1.85	8.21	0.0100
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-0.710	-17.4	16.0	0.944
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	48.7	11.2	86.2	0.0336
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	198	86.4	310	0.00402
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	1450	989	1910	8.47E-07

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 262

表 2.7.2-282 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（L/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	22.1	19.5	24.6	17.0	15.1	18.9
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	50.8	37.5	64.1	51.5	41.4	61.6
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	158	128	188	109	86.5	132
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	518	429	607	320	252	387
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	2370	2000	2740	921	644	1200

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 263

表 2.7.2-283 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) - EpiPen 0.3 mg twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	2.23	-1.26	5.72	0.291
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-9.38	-30.5	11.7	0.462
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	2.55	-42.9	48.0	0.926
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	71.8	-48.3	192	0.323
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	384	-279	1050	0.339

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 264

表 2.7.2-284 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）とエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			EpiPen 0.3 mg twice (L/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	22.1	19.2	24.9	19.8	17.8	21.8
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	50.8	33.6	68.0	60.2	48.0	72.3
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	158	121	195	155	129	182
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	518	420	616	446	377	516
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	2370	1830	2910	1990	1600	2370

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 265

表 2.7.2-285 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) - ARS-1 2.0 mg IN			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	5.12	8.91	1.32	0.0275
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-0.160	20.1	-20.4	0.990
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	50.4	90.6	10.1	0.0403
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	202	303	100	0.00127
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	1570	2060	1080	5.87E-07

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 266

表 2.7.2-286 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)			ARS-1 2.0 mg IN		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	22.9	19.8	26.1	17.8	15.6	20.0
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	49.0	32.5	65.5	49.2	37.5	60.8
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	175	142	207	124	101	147
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	518	435	600	316	258	374
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	2690	2290	3090	1130	844	1410

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 267

表 2.7.2-287 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）間の PR に対する PD パラメータの LS 平均値の比較

Dependent Variable	Unit	Treatment			
		ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) - ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			
		LS Mean Difference	Upper 90% CI	Lower 90% CI	P Value
E_{max}	bpm	0.897	5.12	-3.32	0.724
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	-1.80	18.8	-22.4	0.885
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	16.6	67.6	-34.4	0.589
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	-0.361	142	-143	0.997
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	324	1050	-405	0.461

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 268

表 2.7.2-288　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）と ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）の PR に対する PD パラメータの LS 平均値

Dependent Variable	Unit	Treatments					
		ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)			ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)		
		LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI	LS Mean	Lower 90% CI	Upper 90% CI
E_{max}	bpm	22.1	19.1	25.0	22.9	20.0	25.9
$AUE_{0\text{-}10\ min}$	min*bpm	50.8	36.3	65.3	49.0	34.5	63.5
$AUE_{0\text{-}20\ min}$	min*bpm	158	122	194	175	138	211
$AUE_{0\text{-}45\ min}$	min*bpm	518	417	619	518	417	619
$AUE_{0\text{-}t}$	min*bpm	2370	1850	2880	2690	2180	3210

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 269

2.7.2.3.1.4.4　PD パラメータの Box Plot

投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する E_{max}、t_{Emax}、$AUEC_{0\text{-}t}$ の Box Plot を、外れ値とともにそれぞれ図 2.7.2-125、図 2.7.2-126、図 2.7.2-127 に示す。投与法別の SBP に対する $AUEC_{0\text{-}2\ min}$～$AUEC_{60\text{-}120\ min}$ の Box Plot を、外れ値とともに Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する E_{max}、t_{Emax}、$AUEC_{0\text{-}t}$ の Box Plot を、外れ値とともにそれぞれ図 2.7.2-128、図 2.7.2-129、図 2.7.2-130 に示す。投与法別の DBP に対する $AUEC_{0\text{-}2\ min}$～$AUEC_{60\text{-}120\ min}$ の Box Plot を、外れ値とともに Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する E_{max}、t_{Emax}、$AUEC_{0\text{-}t}$ の Box Plot を、外れ値とともにそれぞれ図 2.7.2-131、図 2.7.2-132、図 2.7.2-133 に示す。投与法別の PR に対する $AUEC_{0\text{-}2\ min}$～$AUEC_{60\text{-}120\ min}$ の Box Plot を、外れ値とともに Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

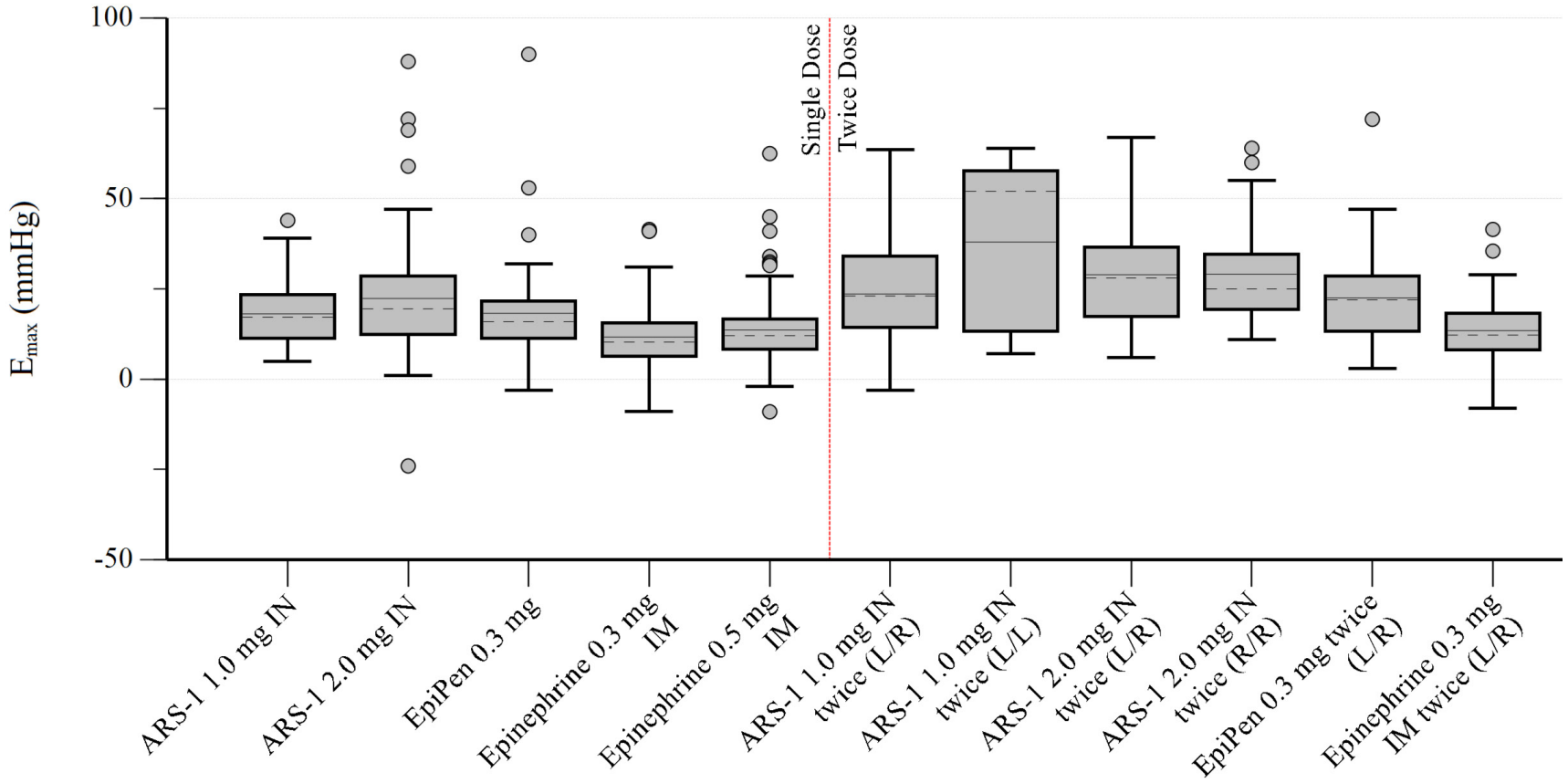


図 2.7.2-125 投与法別の SBP に対する E_{max} の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 212

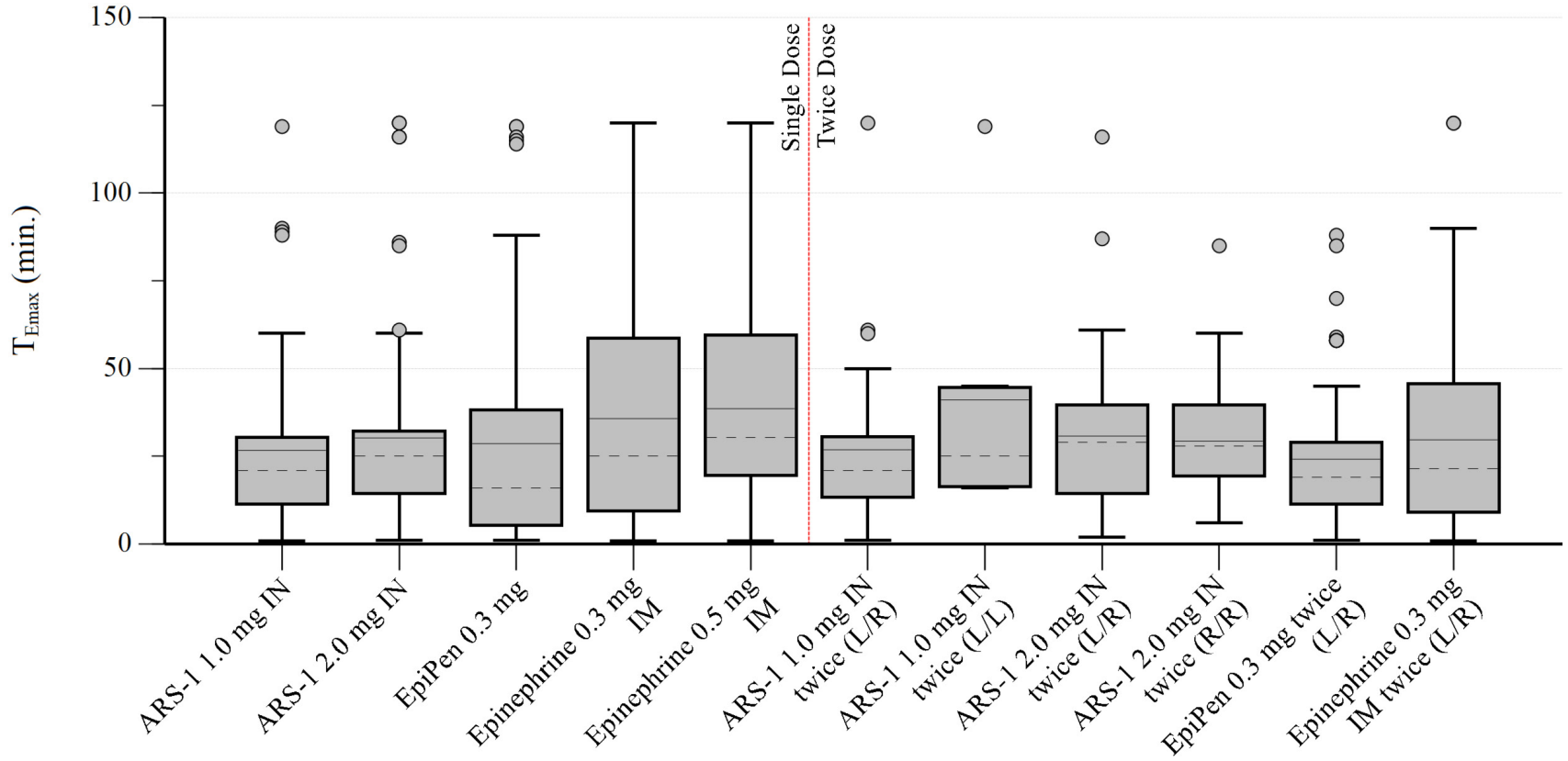


図 2.7.2-126 投与法別の SBP に対する t_{Emax} の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 213

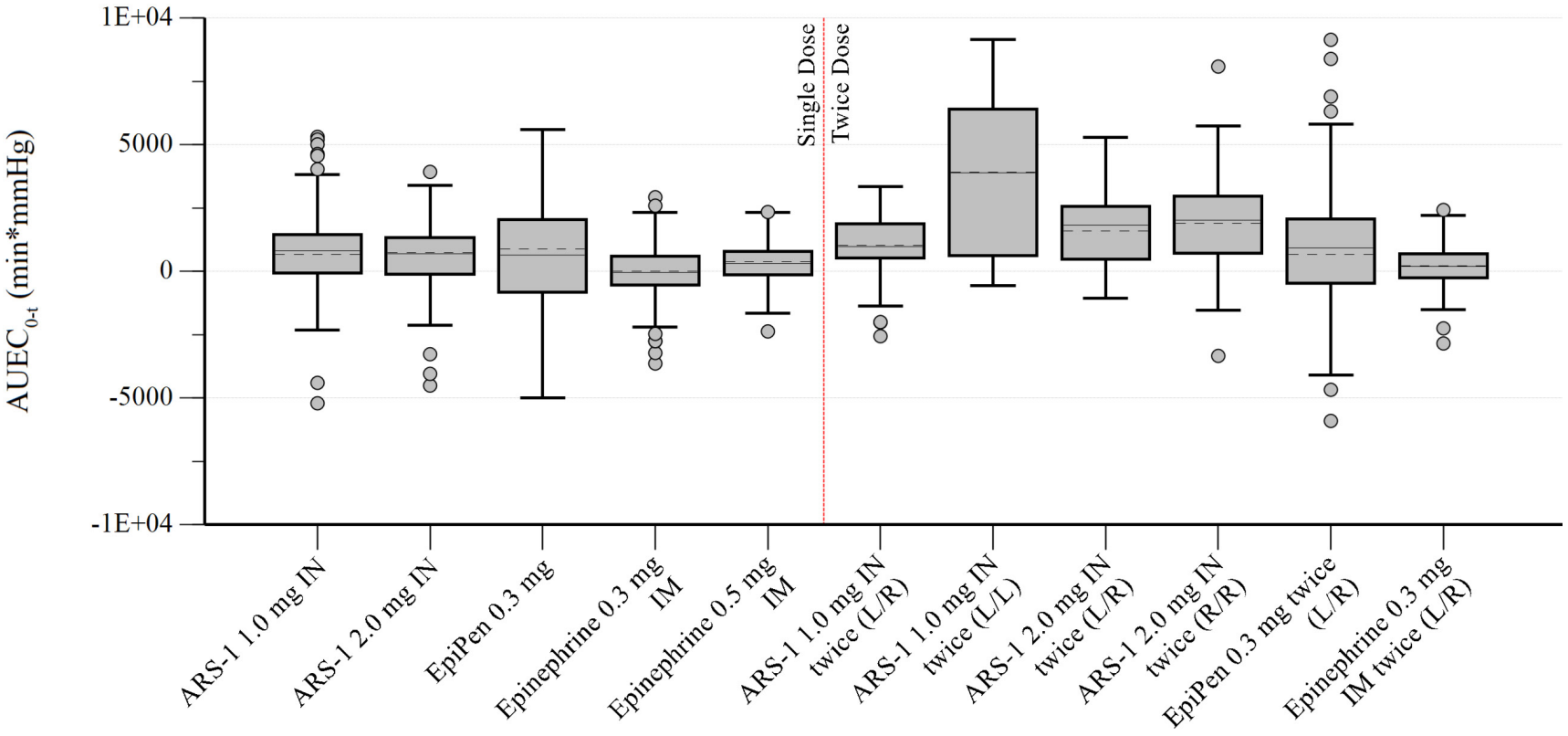


図 2.7.2-127 投与法別の SBP に対する $AUEC_{0-t}$ の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 211

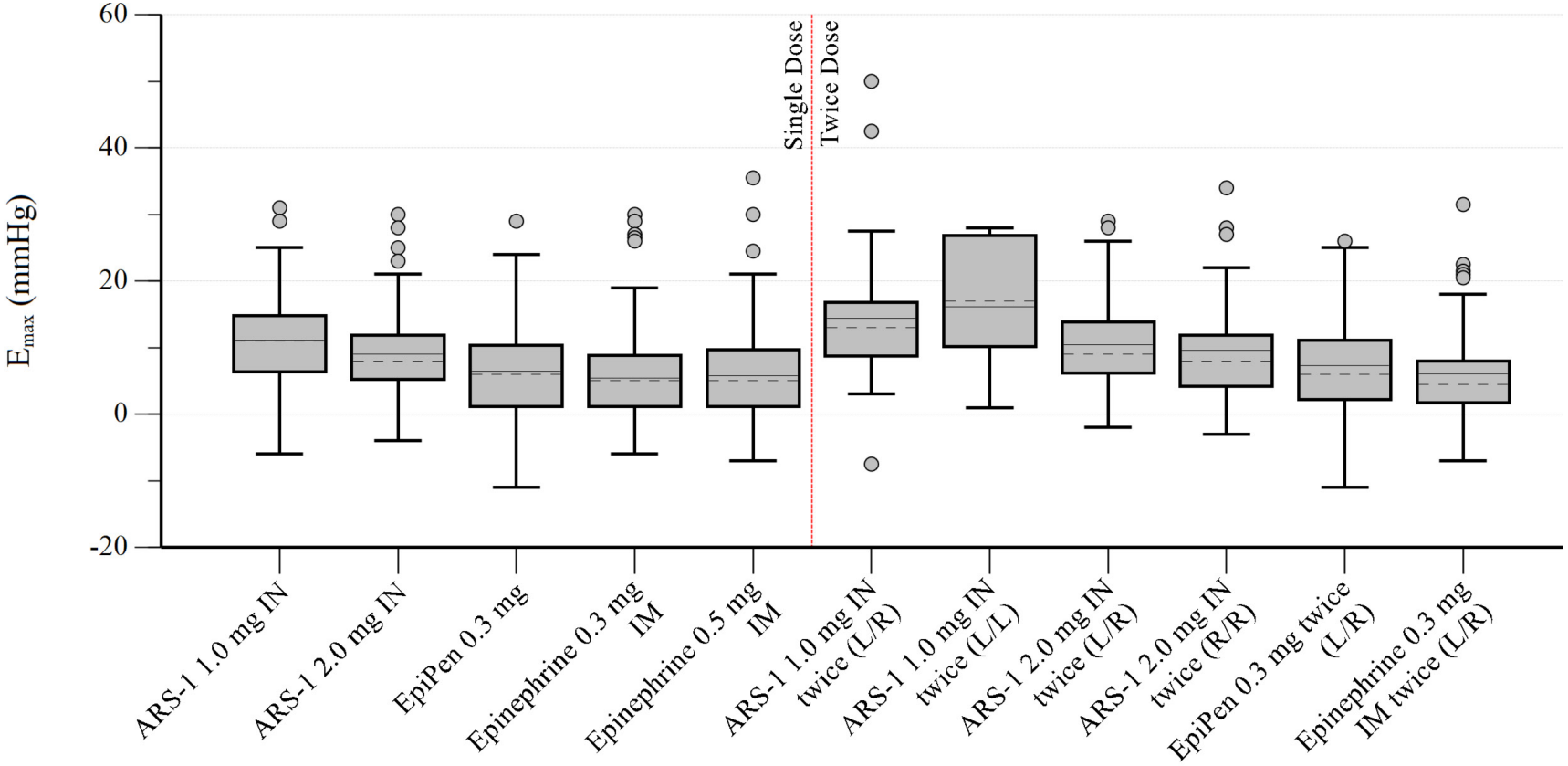


図 2.7.2-128 投与法別の DBP に対する E_{max} の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 228

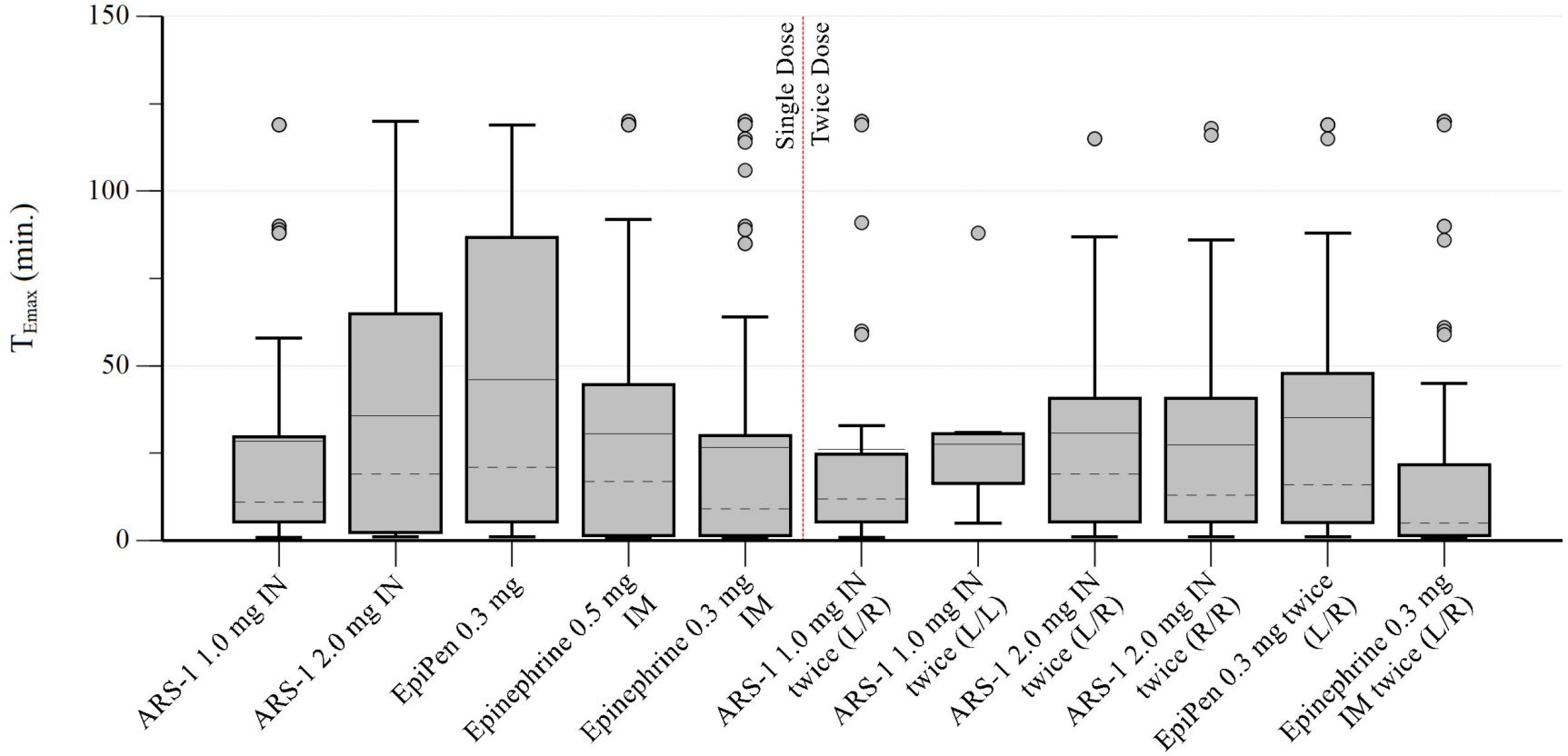


図 2.7.2-129 投与法別の DBP に対する t_{Emax} の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 229

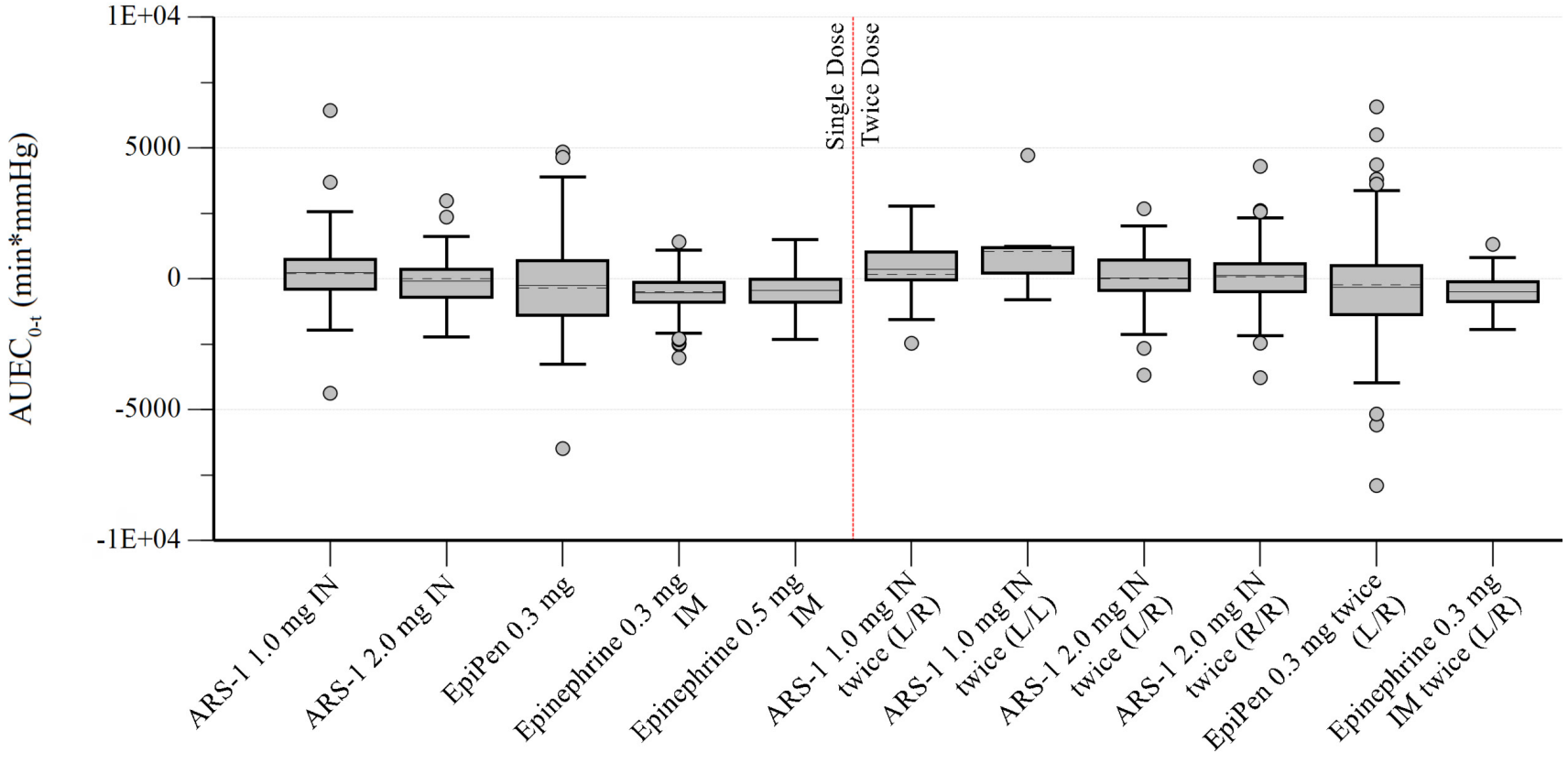


図 2.7.2-130 投与法別の DBP に対する $AUEC_{0-t}$ の Box Plot

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 227