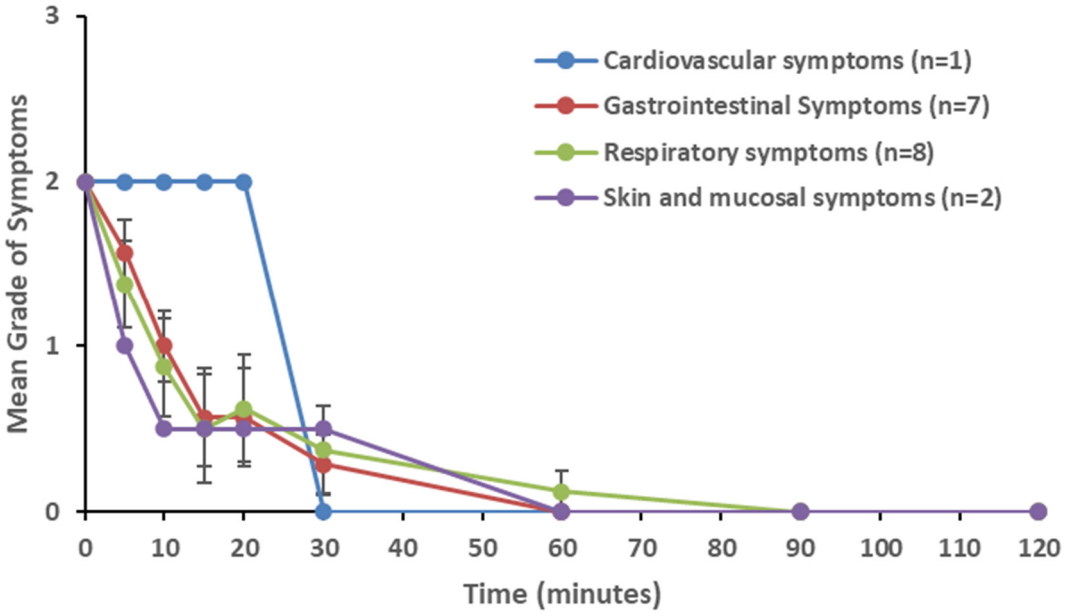


図 2.7.3-8　グレード 2 症状の消失の推移

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

Source: EPI JP03 CSR, Figure 11

時点別の各器官症状の総合グレード

器官症状の総合グレードの推移を図 2.7.3-9 に示す。いずれの用量群でも、ARS-1 投与から 5 分以内（最初の評価時点）に各器官症状の総合グレードの平均値が低下し始めた。

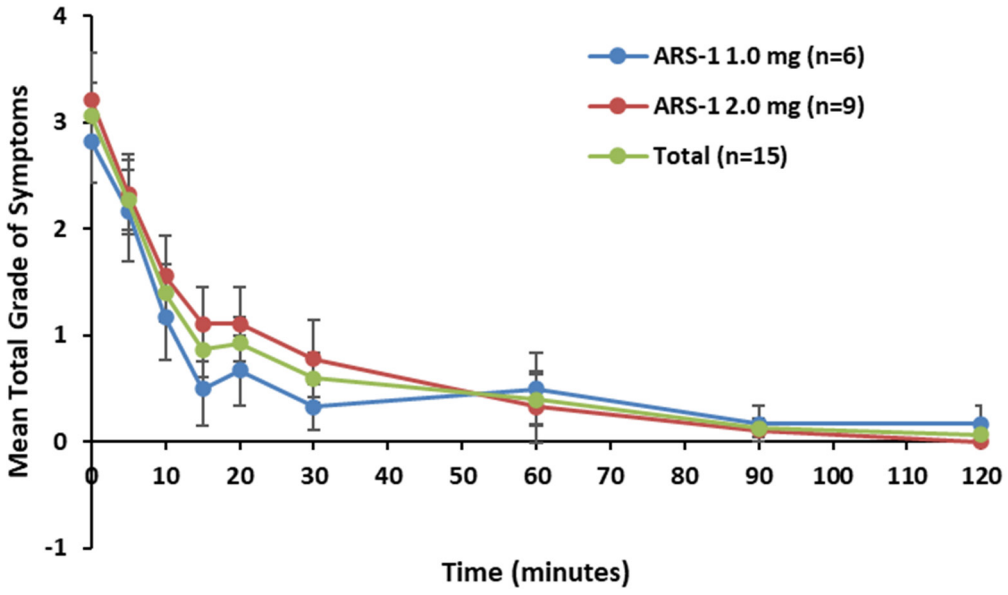


図 2.7.3-9　器官症状の総合グレードの推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 12

症状消失までの時間

器官を問わない全ての症状の消失（グレード 2 からグレード 0）までの時間を表 2.7.3-23 に示す。器官別の症状の消失までの時間を表 2.7.3-24 に示す。

表 2.7.3-23　症状の消失（グレード 2 からグレード 0）までの時間（全ての症状）

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

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.5.1.1

表 2.7.3-24　器官別及び用量別の症状の消失（グレード 2 からグレード 0）までの時間

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

a) N/A = Not Available（以下同様）

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.2.5.2.1

2.7.3.2.1.3.6　薬力学の結果

PD の平均値の推移及びベースライン（臨床症状の発現時と定義）からの平均変化量の推移を、図 2.7.3-10（SBP）、図 2.7.3-11（DBP）及び図 2.7.3-12（PR）に示す。

ベースラインの SBP の平均値は ARS-1 2.0 mg 群の方が ARS-1 1.0 mg 群よりも高かった。一方、ベースラインの PR の平均値は ARS-1 1.0 mg 群の方が ARS-1 2.0 mg 群よりも高かった。この所見は、年齢に起因する生理学的な差であると考えられた。

両用量群で、β_2アドレナリン受容体を介した血管拡張による初期の DBP 低下が認められた。予想されたとおり、DBP の初期低下は SBP の初期上昇を抑制した。しかし、DBP の上昇に伴い SBP も上昇し始めた。この所見は、アドレナリン濃度の上昇によって心臓がさらに刺激されると共に、αアドレナリン受容体を介した血管平滑筋の活性化によって血管収縮が生じ、β_2アドレナリン受容体を介した血管拡張を相殺する（Klabunde-2021）というアドレナリンの生理機能に一致する。成人のピーナッツ誘発性アナフィラキシーでは、循環器系に対するアドレナリンの限定的な作用が報告されている（Turner-2021）。

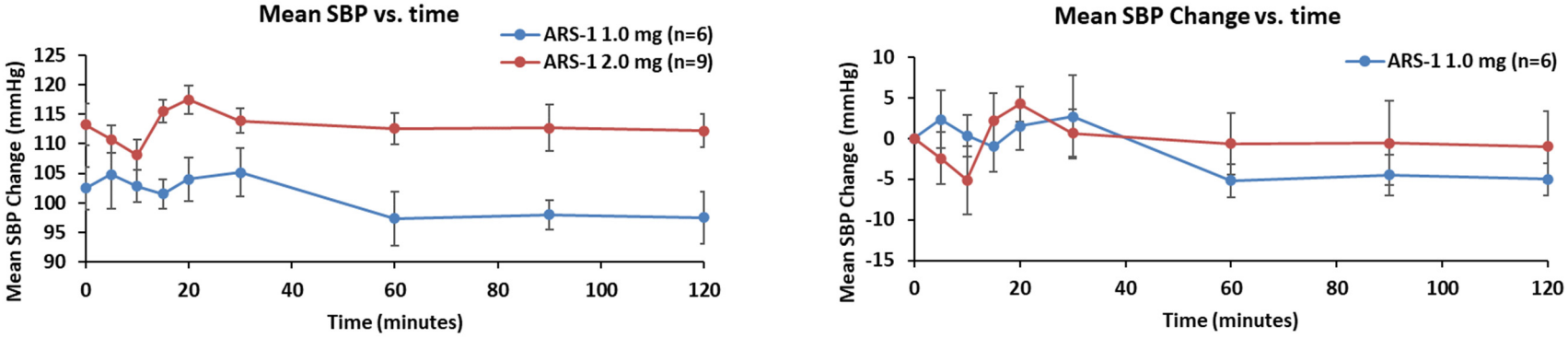


図 2.7.3-10 用量別の SBP の平均値及び平均変化量の推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 13

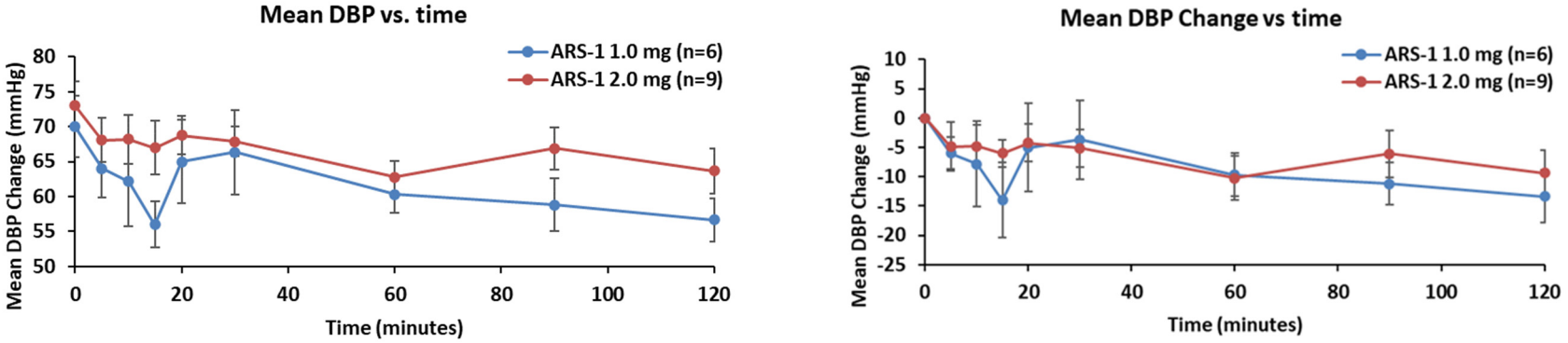


図 2.7.3-11 用量別の DBP の平均値及び平均変化量の推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 14

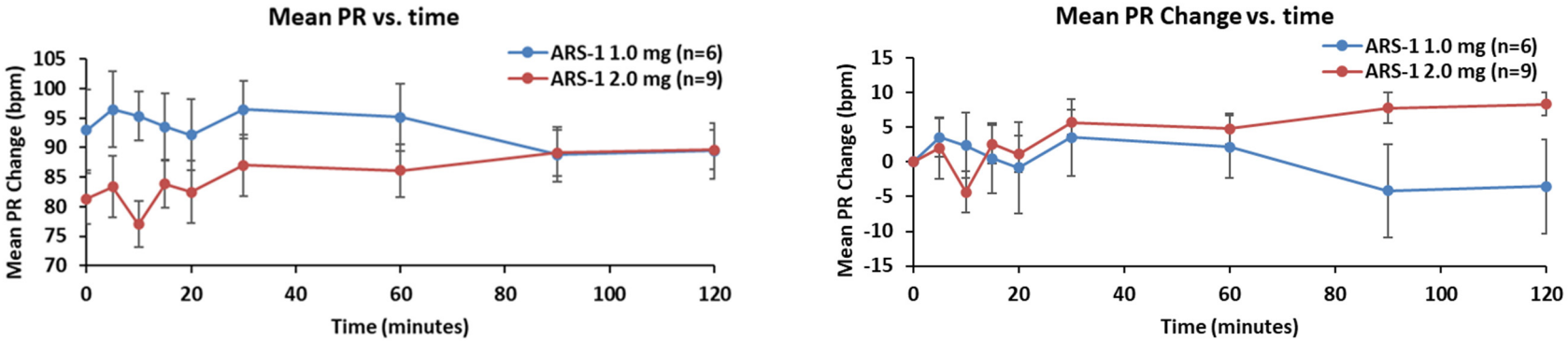


図 2.7.3-12　用量別の PR の平均値及び平均変化量の推移

Source: EPI JP03 CSR, Figure 15

2.7.3.2.1.3.7　有効性の結論

15 例全例（100%）が ARS-1 の投与に反応し、臨床的に意味のある症状の軽減が認められた。ARS-1 投与から 15 分以内にアドレナリンの追加投与を必要とした患者はいなかった。

4 例は ARS-1 投与から 15 分時点でグレード 1 以上の改善という判定基準を満たさなかったが、この 4 例全員にも症状の改善が認められ、アドレナリンの追加投与は不要であった。別の 1 例では、2 時間 45 分後に二相性反応が認められ、追加でアドレナリンの投与が必要であった。アドレナリン注射剤では、食物誘発性アナフィラキシーを示す小児において、12.8%の頻度で二相性反応が起こることが報告されている（Gupta-2021）。

ARS-1 投与後の速やかな症状改善は、現在承認されているアドレナリン注射療法で観察及び期待されている臨床反応と一致しており、大部分の患者は投与から 5 分以内に顕著な症状緩和を示した。

2.7.3.2.2　治験実施医療機関の担当者による投与：ARS-1 及び対照薬 –I 型アレルギー患者を対象とする単回投与試験

2.7.3.2.2.1　EPI 04 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者に ARS-1 又はアドレナリン注射剤を投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討する 5 投与期、部分無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.2.1.1　試験計画

EPI 04 試験は PD を評価するためにデザインされた試験ではなかったが、探索的に PD を解析し、鼻炎がアドレナリン IN 投与の PD 作用に及ぼす影響を評価した。したがって、主に PD の結果を示し、吸収速度が高まる鼻閉状態での IN 投与の安全性を示すこととした。

本試験の主要目的は、アレルギー性鼻炎を誘発させた被験者に ARS-1 を IN 投与したときのアドレナリンの相対的バイオアベイラビリティを評価すること、並びに鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。本試験の副次目的は、1）鼻腔の状態が正常な被験者に投与した ARS-1 の相対的バイオアベイラビリティを、アドレナリン注射剤の IM 投与及び SC 投与と比較すること、及び 2）アドレナリンを IN 投与したときの ARS-1 の安全性及び忍容性を、アドレナリン注射剤の IM 投与及び SC 投与と比較することであった。

本試験は第 I 相、5 投与期の単回投与試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検投与期で構成された。

スクリーニング期

治験薬投与の 60～14 日前に、被験者が樹木又は草アレルゲンパネル（標準化 Hollister-Stier アレルゲン溶液）のいずれに対して季節性アレルギー性鼻炎を示すかを評価した。組入れの要件は、スクリーニング評価で 1 種類以上のアレルゲンに対して TNSS が 12 点中 5 点以上かつ鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上であることとした。全ての被験者は、本試験で投与を受ける前 60 日以内に安全性のスクリーニング評価を受けた。

非盲検投与期

明らかな鼻炎症状が認められない（TNSS が 12 点中 2 点以下、鼻閉スコアが 3 点中 1 点以下）男女の健康被験者 36 例を以下の投与群に無作為に割り付けた。

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

投与期 4 は逐次投与で、アレルギー誘発により明らかな鼻炎症状（TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）が確認された後に ARS-1 1.0 mg を IN 投与した。

投与期 5 には、投与期 1～4 に参加し、完了した 23 例を組み入れた。これらの被験者にアドレナリン 0.5 mg を IM 投与した。投与の間には 24 時間のウォッシュアウト期間を置いた。

2.7.3.2.2.1.2　薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.2.1.2.1　薬力学測定項目

PD 測定項目は、投与期 1～5 のいずれも血圧（BP）、PR 及び呼吸数（RR）とした。評価は、投与前並びに投与後 15 分（±5 分）、30 分（±5 分）、1 時間（±10 分）、2 時間（±15 分）、4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）に実施した。

2.7.3.2.2.1.2.2　薬力学解析

5 つの投与群間で PD 測定値（BP、PR 及び RR）を統計学的に比較した。血漿中アドレナリン濃度と標準的なバイタルサイン測定値（PR 及び BP）との関係を探索的に検討した。

2.7.3.2.2.1.3　安全性評価

安全性評価項目はバイタルサイン及び有害事象であった。退院時に身体的検査を実施した。

投与期 1～3 の治験薬投与の前後に鼻部刺激を評価した。投与期 1～3 では、100 mm の水平直線からなる視覚的アナログスケール（VAS）を用いて鼻の急性疼痛を評価した。

2.7.3.2.2.1.4　薬力学の結果

24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた投与期 1～3 では、被験者を ARS-1 1.0 mg、アドレナリン 0.3 mg IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg SC 投与に無作為に割り付けた。この最初の 3 投与期では ARS-1 1.0 mg の投与は 1 回のみであったため、ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは 2.7.3.2.3.1.4 項で述べる持ち越し効果の影響を受けなかった。

投与期 4（アレルギー症状の誘発後に ARS-1 1.0 mg を投与）も 24 時間のウォッシュアウト期間を置いて開始したが、被験者の一部は 24 時間経過より前に ARS-1 投与を受けたため、投与期 4 のデータは持ち越し効果の影響を受けており、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg の真の PK 及び PD を表さなかった。このことから、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは妥当ではないと考え、本概要には含めなかった。EPI 16 試験は持ち越し効果の影響を考慮してデザインされた試験であり、鼻炎が ARS-1 の PK 及び PD に及ぼす影響を正確に評価することができた。

他の試験とは異なり、本試験は広範な血液学的データの収集を意図していなかったため、本試験で示す PD データの範囲は限られている。

本試験では投与後 2 時間までの SBP、DBP 及び PR を評価した。投与の 1 時間前から 2 時間後まで被験者を仰臥位のまま安静にさせ、投与後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間の時点でバイタルサインを測定した。2 時間後、被験者に通常活動の再開を許可したため、これより後の時点でのバイタルサインの変化は薬剤の作用によるものであるかを判断することはできなかった。

2.7.3.2.2.1.5　薬力学的パラメータ

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.3-25、表 2.7.3-26 及び表 2.7.3-27 に示す。

表 2.7.3-25　SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量

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

Source: EPI 04 PK report, Table 71

表 2.7.3-26　DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量

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

Source: EPI 04 PK report, Table 72

表 2.7.3-27　PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量

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

Source: EPI 04 PK report, Table 73

2.7.3.2.2.1.5.1　薬力学の要約

収縮期血圧

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

拡張期血圧

DBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg SC 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与及びアドレナリン 0.5 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg SC 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与及びアドレナリン 0.5 mg IM 投与の順となった。

脈拍数

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値はアドレナリン 0.5 mg IM 投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 投与、アドレナリン 0.3 mg SC 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

2.7.3.2.2.1.6　薬力学の結論

SBP、DBP 及び PR の E_{max} 平均値及び $AUEC_{last}$ 平均値は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が IM 及び SC 投与後よりも高かった。

EPI 04 試験での PD の詳細な結果は 2.7.2.2.2.1 項に示す。

2.7.3.2.2.2　EPI JP01 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者に ARS-1 又はアドレナリン注射剤を投与したときのアドレナリンの PK を検討する 4 投与期、部分無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.2.2.1　試験計画

EPI JP01 試験は PD を評価するためにデザインされたものではなかったが、探索的 PD 解析を実施した。

本試験の主要目的は、1）正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎誘発条件下で被験者に ARS-1 1.0 mg IN 投与を実施したときのアドレナリンの PK を評価し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価すること、及び 2）正常な鼻腔状態での ARS-1 1.0 mg IN 投与の PK を注射針／シリンジ及びエピペンの両方によるアドレナリン IM 投与と比較することであった。

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

本試験は第 I 相、4 投与期の単回投与試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検投与期で構成された。投与期 1～3 に被験者を以下の 3 つの投与経路に無作為に割り付けた。

・ ARS-1 1.0 mg を左鼻孔に IN 投与
・ アドレナリン 0.3 mg を左大腿前外側に注射針／シリンジを使って IM 投与
・ アドレナリン 0.3 mg を左大腿前外側にエピペンを使って IM 投与

安全性の観点から、注射針／シリンジを使った IM 投与とエピペンを使った IM 投与の投与部位は変えることとした。

スクリーニング期

本試験での治験薬投与の 60～14 日前に、被験者にはスギ花粉に対する季節性アレルギー性鼻炎の評価を行った。全ての被験者を花粉曝露室（OHIO Chamber）で 3 時間、8000 個/m^3 の濃度のスギ花粉に曝露させた。曝露の際、曝露室から空気試料を採取し、試料中の粒子数をレーザー粒子計測器で測定して曝露室内の実際の濃度を算出した。その結果に基づいて、花粉を置いたターンテーブルの回転速度を電圧で設定濃度に調整し、曝露室内の濃度を制御した。TNSS は、花粉への曝露中、30 分ごとに記録させた。曝露の終了から 30 分後に TNSS を評価した。30 分後に陽性反応（すなわち、TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）に達した被験者を適格と判断した。曝露後、治験実施医療機関の手順に従ってレスキュー薬を投与した。曝露室でスギ花粉への曝露中に症状等で早期退出を要した被験者は組み入れなかった。全ての被験者が本試験の投与前 35 日以内に安全性のスクリーニング評価を受けた。

ベースライン／非盲検投与期

36 例の適格な男女被験者を投与期 1～4 に組み入れた。ベースライン時及び投与期 1～3 のいずれかにおける ARS-1 投与の前には、明らかな鼻粘膜浮腫及び鼻閉は確認されなかった（TNSS が 12 点中 2 点以下、鼻閉スコアが 3 点中 1 点以下）。

投与期 4 は、アレルギー性鼻炎症状を誘発するアレルギーチャレンジ後に ARS-1 を投与した。投与と投与の間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた。最終投与後は、24 時間にわたって被験者を治験実施医療機関内で観察した。投与期 4 でのアレルギー性鼻炎の誘発にはスクリーニング時と同じ方法を用いた。アレルギー性鼻炎の誘発後（TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）、被験者に ARS-1 1.0 mg 投与を実施した。花粉曝露室内でのスギ花粉への曝露中、被験者は症状の発現などを理由に早期に退室することが許可された。その場合でも、規定時点における投与前 TNSS が陽性基準を満たしていれば、被験者には投与を継続するものとし、中止はしなかった。

血管内投与が疑われた 7 例については、主要 PK 及び PD 解析のデータセット（主要解析対象集団）から除外した。本概要では、全ての被験者のデータに基づく結果は副次的な PK 及び PD 解析（副次解析対象集団）の結果として提示する。

2.7.3.2.2.2.2　薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.2.2.2.1　薬力学測定項目

SBP、DBP 及び PR（又は HR）の PD データは、(1) 実測値（生データ）及び (2) ベースラインからの変化量（Δ ベースライン）で示す。この場合、Δ ベースラインは各時点における実測値からベースライン又は投与前の実測値を減じた値である。SBP、DBP 及び PR のベースライン

は、投与前の 2 回（-10 分及び-5 分）の測定値の平均値に基づく。予定したこれら測定値のどちらか一方しか入手できなかった場合、報告された 1 回の値を投与前の測定値として使用した。

薬力学ー時間データ

実測値及び Δ ベースラインをデータリストに含める。要約統計量（算術平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値、最大値、変動係数［CV%］）を用いて、Δ ベースラインを時点別及び投与法別に要約する。データの要約及び要約統計量では、欠測値を欠測として扱った。

Δ ベースラインの平均値を投与法別及び名目上の時点別に線形スケールで示す。平均値の図では、（1）3 投与期をまとめてプロットし、（2）ARS-1 1.0 mg IN vs.アドレナリン 0.3 mg IM 及び ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg IM の対比較の結果を示した。

実時間を用いて個々の被験者の Δ ベースライン（全ての投与で被験者ごとに 1 プロット）を線形スケールで示した。また、実時間を用いて投与法別のスパゲッティプロット（全被験者で投与ごとに 1 プロット）を線形スケールで示した。

ノンコンパートメント薬力学解析

Δ ベースラインに基づくノンコンパートメント PD 解析を実施した。PD パラメータの算出では欠測値を欠測として扱った。解析には投与時点からの実時間を用いた。

ノンコンパートメント解析を用いて、SBP、DBP 及び PR に対する以下の PD パラメータを算出した。

- E_{max}
- t_{Emax}
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：x は投与後 60 分までの全ての PK 解析時点（すなわち、5、10、15、20、25、30、45 及び 60 分）
- $AUEC_{0\text{-}120\ min}$：投与後ゼロ時間から 120 分後までの効果時間曲線下面積
- $AUEC_{last}$：投与後ゼロ時間から最後 PD 測定値情報時間までの効果時間曲線下面積

2.7.3.2.2.2.2.2　薬力学解析

薬力学の比較（ARS-1 IN vs. アドレナリン IM 又はエピペン）

PK 解析と同様に、線形混合効果モデルを用いて PD パラメータである E_{max}、pAUEC（投与後 2～60 分）及び $AUEC_{0\text{-}120}$（及び該当する場合は $AUEC_{last}$）の統計解析を全ての投与法で実施した。

以下の Test vs. Reference の比較について、SAS PROC MIXED を用いて統計解析を実施した。

- ARS-1 1.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg IM

幾何平均値の Test/Reference 比を 90% CI と共に示した。

2.7.3.2.2.2.3　安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.2.2.4　薬力学の結果

24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた投与期 1～3 では、ARS-1 1.0 mg 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与及びエピペン 0.3 mg 投与の投与群に被験者を無作為に割り付けた。この最初の 3 投与期における ARS-1 1.0 mg の投与は 1 回のみであったため、ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは 2.7.3.2.3.1.4 項に記載する持ち越し効果の影響を受けなかった。

投与期 4（アレルギー症状誘発後に ARS-1 1.0 mg を投与）も 24 時間のウォッシュアウト後に開始したが、一部の被験者は 24 時間経過前に ARS-1 投与を受けていたため、投与期 4 のデータは持ち越し効果の影響を受けており、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg の真の PK 及び PD を表さなかった。このため、鼻炎発現時の ARS-1 1.0 mg 投与後の PK 及び PD データは妥当ではないと考え、本概要には含めなかった。なお、EPI 16 試験は、持ち越し効果を考慮してデザインされており、鼻炎が ARS-1 の PK 及び PD に及ぼす影響を正確に評価することができた。

投与前並びに投与後 5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±5 分）、30 分（±5 分）、1 時間（±10 分）、2 時間（±15 分）、4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）に標準的なバイタルサイン（BP、PR、RR 及び体温）を評価した。

2.7.3.2.2.2.4.1　ベースラインからの変化量の推移

投与法別のベースラインからの平均変化量の推移を、SBP は図 2.7.3-13（360 分後まで）及び図 2.7.3-14（最初の 60 分）、DBP は図 2.7.3-15（360 分後まで）及び図 2.7.3-16（最初の 60 分）、PR は図 2.7.3-17（360 分後まで）及び図 2.7.3-18（最初の 60 分）に示す。

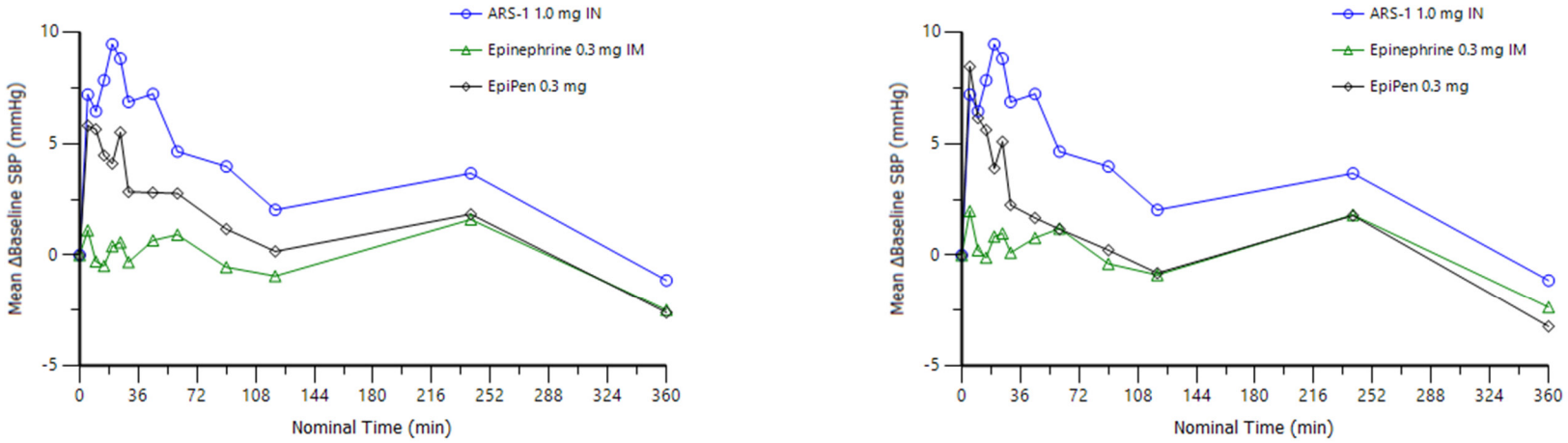


図 2.7.3-13 投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量（360 分後まで）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

Source:（左）CSR_Figure24、PK report_In-Text Figure 4, Figure13、（右）PK report_Figure13

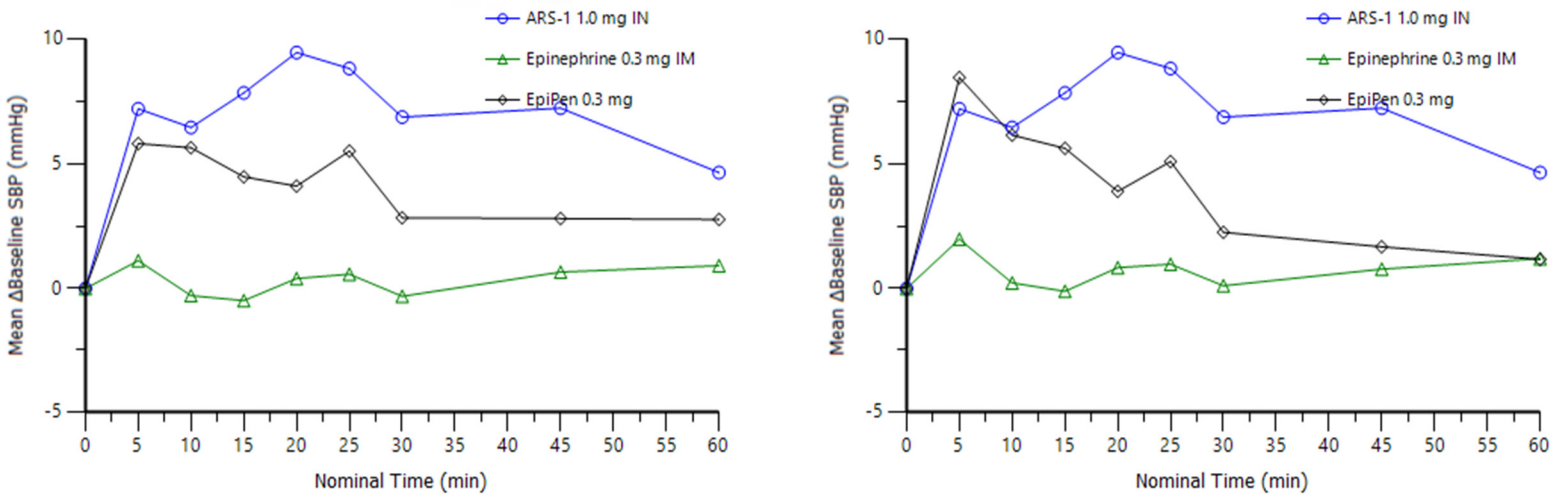


図 2.7.3-14 投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

Source:（左）CSR_Figure25、PK report_In-Text Figure 4, Figure14、（右）PK report_Figure14

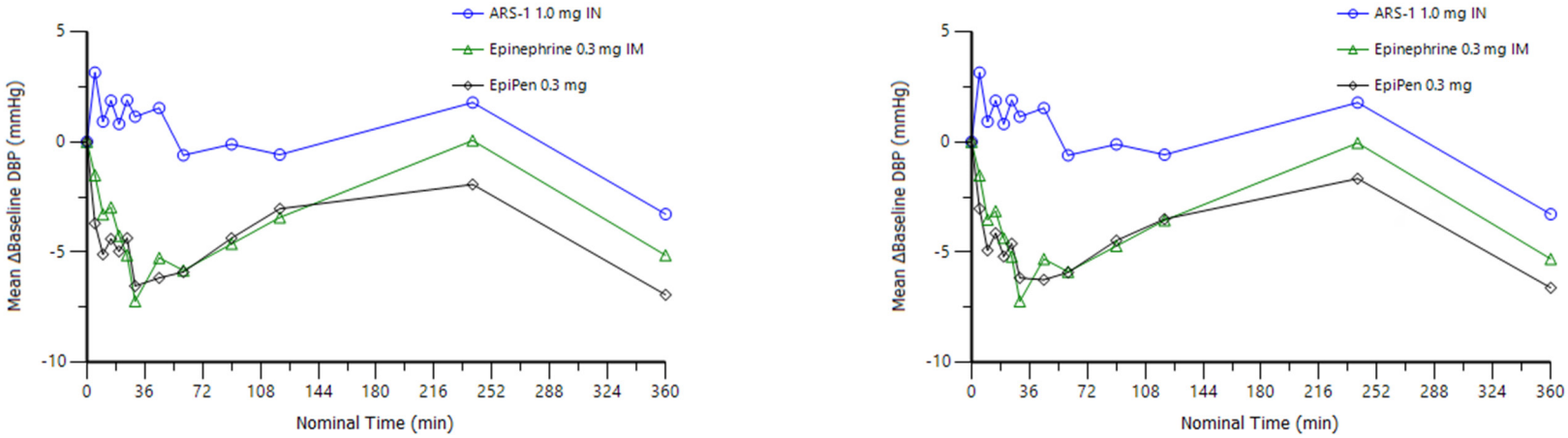


図 2.7.3-15　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量（360 分後まで）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

Source:（左）CSR_Figure26、PK report_In-Text Figure 3, Figure13、（右）PK report_Figure13

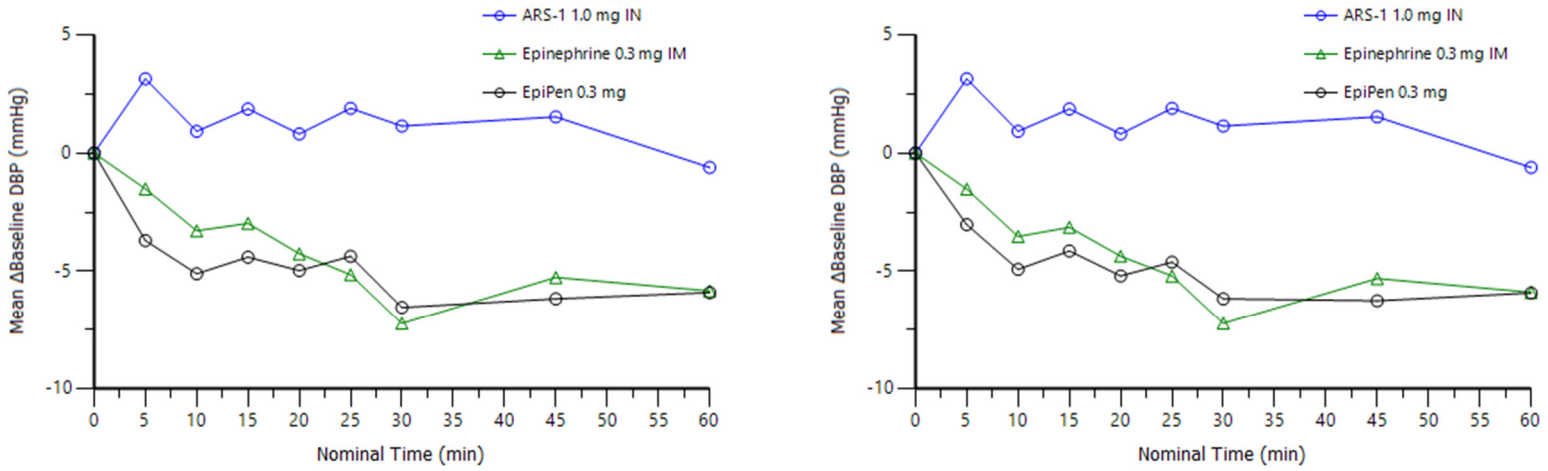


図 2.7.3-16 投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

Source:（左）CSR_Figure27、PK report_In-Text Figure 3, Figure14、（右）PK report_Figure14

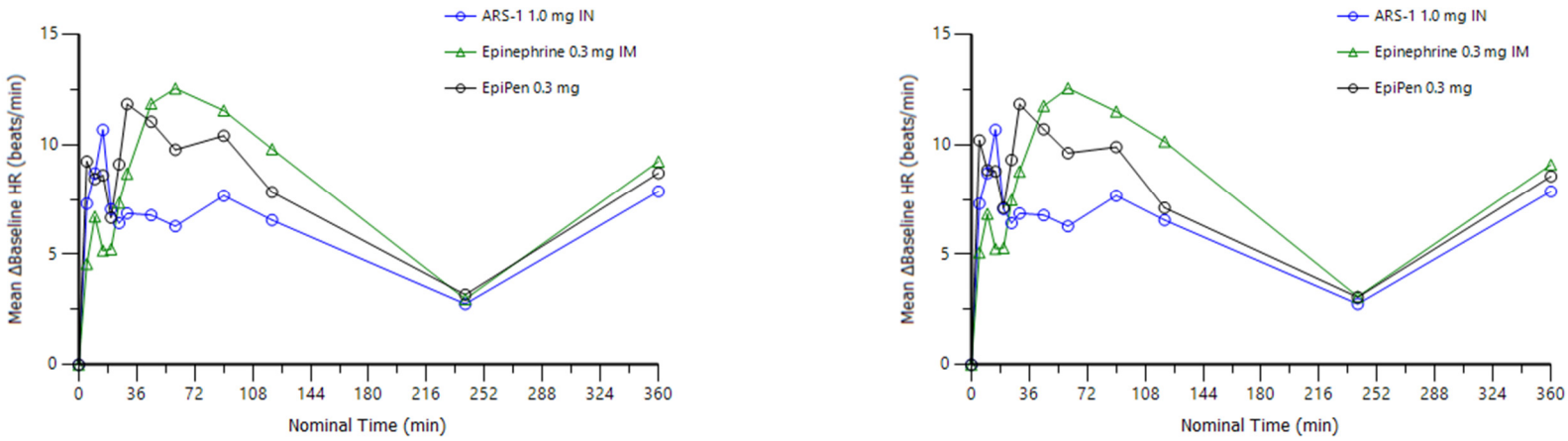


図 2.7.3-17 投与法別の PR のベースラインからの平均変化量（360 分後まで）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

Source:（左）CSR_Figure28、PK report_In-Text Figure 5, Figure13、（右）PK report_Figure13

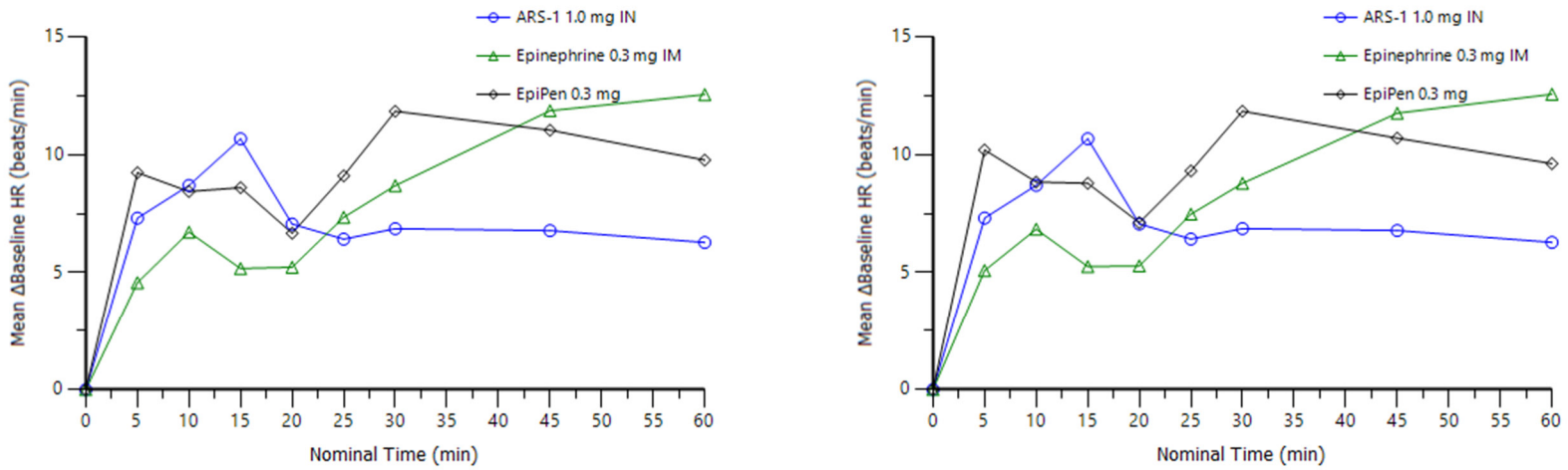


図 2.7.3-18　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量（最初の 60 分）：主要解析対象集団（右）及び副次解析対象集団（左）

Source:（左）CSR_Figure29、PK report_In-Text Figure 5, Figure14、（右）PK report_Figure14

2.7.3.2.2.2.4.2　薬力学的パラメータ

投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-28（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-29（副次解析対象集団）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 PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-30（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-31（副次解析対象集団）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 PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-32（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-33（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-28 投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（主要解析対象集団）

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

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

表 2.7.3-29 投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（副次解析対象集団）

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

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

表 2.7.3-30 投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（主要解析対象集団）

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

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

表 2.7.3-31 投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（副次解析対象集団）

Treatment	n	t_{Emax} (min) Median (min-max)	E_{max} mmHg Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 1.0 mg	36	25.0 (0.00-240)	7.28 (55.1)	33.2 (2960)	7.85 (155)	18.0 (173)	24.9 (204)	31.6 (225)	38.3 (231)	45.9 (237)	65.9 (256)	72.8 (299)	51.5 (811)
Adrenaline 0.3 mg IM	36	12.5 (0.00-360)	3.36 (121)	-1110 (-120)	-3.82 (-242)	-16.5 (-155)	-33.1 (-127)	-51.9 (-116)	-75.8 (-99.7)	-107 (-84.8)	-201 (-72.0)	-285 (-74.6)	-568 (-89.4)
EpiPen 0.3 mg	36	10.0 (0.00-240)	3.03 (112)	-1390 (-96.8)	-7.57 (-184)	-27.4 (-127)	-50.1 (-106)	-73.4 (-97.3)	-97.9 (-89.5)	-125 (-83.1)	-218 (-70.5)	-309 (-65.6)	-585 (-70.7)

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

表 2.7.3-32 投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（主要解析対象集団）

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

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

表 2.7.3-33 投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量（副次解析対象集団）

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

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

2.7.3.2.2.2.4.3　最小二乗法による解析

収縮期血圧

投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-34（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-35（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-34　投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）

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

b) Least Squares Mean

c) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

Source: EPI JP01 PK report, Appendix Table 24

表 2.7.3-35 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）

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

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

Source: EPI JP01 PK report, Appendix Table 24

拡張期血圧

投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-36（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-37（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-36　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）

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

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

Source: EPI JP01 PK report, Appendix Table 23

表 2.7.3-37 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）

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

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

Source: EPI JP01 PK report, Appendix Table 23

脈拍数

投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-38（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-39（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-38　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（主要解析対象集団）

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

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

Source: EPI JP01 PK report, Appendix Table 25

表 2.7.3-39　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（副次解析対象集団）

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

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

Source: EPI JP01 PK report, Appendix Table 25

2.7.3.2.2.2.4.4　薬力学の要約

収縮期血圧

PD パラメータ

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN が最も短く、次いでエピペン 0.3 mg、アドレナリン 0.3 mg IM の順となった。

$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も大きく、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は有意に高かった。

ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は同程度又はそれを上回った。

拡張期血圧

PD パラメータ

DBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 投与、エピペン 0.3 mg 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM の投与後に最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 及び pAUEC の平均値は ARS-1 1.0 mg 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 投与、エピペン 0.3 mg 投与の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は有意に高かった。

ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は有意に高かった。

脈拍数

PD パラメータ

PR の E_{max} 平均値はアドレナリン 0.3 mg IM 及びエピペン 0.3 mg の投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 投与の順となった。

t_{max} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も短く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与の順となった。

30 分までの pAUEC 平均値はエピペン 0.3 mg 投与後が最も高く、これに ARS-1 1.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与が続いた。30 分以降の pAUEC 平均値はエピペン 0.3 mg 投与後が最も高く、これにアドレナリン 0.3 mg IM 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与が続いた。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に小さかったが、投与後 30 分までの pAUEC は有意に大きかった。

ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は同程度かそれより有意に小さかった。

2.7.3.2.2.2.5 薬力学の結論

ARS-1 1.0 mg IN 投与では、いずれの注射剤を投与したときよりも SBP 及び DBP の E_{max} が大きく、PR の E_{max} は小さかった。

2.7.3.2.2.3 EPI JP02 試験：健康な日本人被験者を対象に ARS-1 IN 投与後のアドレナリンの PK 及び PD を IM 投与と比較する 2 投与期、2 投与法、無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.2.3.1 試験計画

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

個々の被験者は以下の投与を受けた。

- 左鼻孔に ARS-1 2.0 mg を単回 IN 投与
- 右大腿前外側にアドレナリン 0.3 mg を IM 投与（0.3 mL）

本試験での投与の 28 日前から 1 日前までの間にスクリーニングを実施した。スクリーニング時には起立性低血圧の検査を実施した。被験者を 5 分以上仰臥位で安静にさせた後に血圧を測定し、その後 3 分以内に立位で再度測定した。所見は eCRF に記録した。

被験者は、投与前日に治験実施医療機関に入院した時点でベースラインの評価を受けた。適格な男女被験者を、以下の 2 つのいずれかの順序で上記の 2 つの投与法を受けるように無作為に割り付けた。

- ARS-1→IM 投与
- IM 投与→ARS-1

被験者には投与前の 60 分間及び投与後の 120 分間、座位を維持するよう求めた。PK 検体採取と血圧測定開始前に少なくとも 20 分以上、背もたれにもたれ、脚を組まず、上腕を露出した安楽な座位（姿勢が楽になるようにわずかにリクライニングすることは許可した）が維持されるよう、試験期間に入る前の遅くとも投与の 30 分前までにトイレに行くよう被験者に促した。

ベースラインの PK 及び PD 評価のため、投与前に検体を採取し、バイタルサインを測定した。投与後、治験実施計画書及び評価スケジュールに従って、PK 評価用検体の採取と評価を実施した。次の投与までの間には約 24 時間（±1 時間）のウォッシュアウト期間を置いた。

各投与期の投与前（10 分前及び 5 分前）、並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240 及び 360 分に血漿中アドレナリン濃度測定用の血液検体（6 mL 以上）を採取した。実際の採血時間は、1）10 分前から 20 分後の検体では±1 分、2）30～90 分後の検体では±2 分、3）120～360 分後の検体では±5 分の幅を持たせてもよいこととした。実際の採取時間を記録した。

PD 測定項目は、ABPM 装置を使用して Day 0 から Day 1 にかけて測定する SBP、DBP 及び PR とした。

安全性評価項目はバイタルサイン及び有害事象であった。併用薬を記録した。安全性評価は各試験日に実施し、被験者には Day 1 の PK 評価用検体採取及び最終評価終了後に退院を許可した。治験薬の最終投与から 6 時間以上にわたって被験者を追跡した。

2.7.3.2.2.3.2 薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.2.3.2.1 薬力学測定項目

PD 測定項目は、ABPM 装置を使用して Day 0 から Day 1 にかけて測定される SBP、DBP 及び PR とした。各投与期のベースライン時、投与前 10 分（±2 分）及び 5 分（±2 分）並びに投与後 1 分（±1 分）、5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）及び 120 分（±5 分）に BP 及び PR を測定した。実際の測定時間を記録した。

被験者には投与後 120 分までを座位を維持するよう求めて PD を評価した。

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

- $E_{max0\text{-}60}$（60 分後までの最大効果）
- $E_{max0\text{-}120}$（120 分後までの最大効果）
- $t_{Emax0\text{-}60}$（60 分後までの最大効果到達時間）
- $t_{Emax0\text{-}120}$（120 分後までの最大効果到達時間）
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：x は 5、10、15、20、25、30、45 及び 60 分
- $AUEC_{0\text{-}120\ min}$
- $AUEC_{last}$（投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果－時間曲線下面積）

2.7.3.2.2.3.2.2 薬力学解析

投与法間の比較

ベースラインからの変化量（Δ ベースライン）の要約統計量（例数、算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%及び幾何平均値）を算出した。

アドレナリン投与後の PD データの実測値の要約統計量（例数、算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%及び幾何平均値）を算出した。

PD データのベースラインからの変化量に関して PD パラメータ（E_{max}、$AUEC_{0\text{-}120\ min}$、pAUEC、$AUEC_{last}$）の要約統計量（N、算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%、及び幾何平均値）を算出した。

SBP、DBP 及び PR の PD データに対する PD パラメータである E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び pAUEC の無変換値について、分散分析（ANOVA）を行った。この ANOVA モデルは、投与順序、製剤及び投与期を固定効果、被験者（投与順序）を変量効果とした。被験者（投与順序）を誤差項として用い、順序効果の検定を行った。各 ANOVA では、LS 平均値、製剤間の調整済み平均値の差及びこの差の標準誤差（SE）を算出した。F 検定を実施し、有意水準 5%（$\alpha = 0.05$）でモデルに含まれる効果の統計的有意性を判定した。

アドレナリン投与後の PD データに対する非対数変換の PD パラメータ（E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び pAUEC）について、製剤間の LS 平均値の差の 90% CI を算出した。また、アドレナリン PD

データに対する非対数変換の PD パラメータ（E_{max}、$AUEC_{0-t}$ 及び pAUEC）について、製剤の LS 平均値の差を算出した。

また、t_{Emax} の要約統計量では、PD データセットにおける t_{Emax} が 10 分以下、10 分超 20 分以下、20 分超 30 分以下、30 分超 45 分以下、45 分超 60 分未満及び 60 分以上であった投与法別の被験者割合を探索的に解析した。

2.7.3.2.2.3.3　安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.2.3.4　薬力学の結果

PD 測定項目は、ABPM 装置を使用して Day 0 から Day 1 にかけて測定される SBP、DBP 及び PR とした。各投与期のベースライン時、投与前 10 分（±2 分）及び 5 分（±2 分）並びに投与後 1 分（±1 分）、5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）及び 120 分（±5 分）に BP 及び PR を測定した。実際の読み取り時間を時間／分／秒で記録した。被験者には座位を維持することを求めて投与後 120 分まで PD 評価を実施した。

1 例（被験者番号 [redacted]）で C_{max} が極端な外れ値であったため、E_{max} 及び t_{Emax} の結果はこの被験者を含む場合と含まない場合の両方を示す。

2.7.3.2.2.3.4.1　ベースラインからの平均変化量のプロット

収縮期血圧

SBP のベースラインからの平均変化量の推移を投与法別に図 2.7.3-19（120 分後まで）、図 2.7.3-20（最初の 60 分）及び図 2.7.3-21（被験者[redacted]を除いた ARS-1 2.0 mg 投与後 120 分まで）に示す。

拡張期血圧

DBP のベースラインからの平均変化量の推移を投与法別に図 2.7.3-22（120 分後まで）、図 2.7.3-23（最初の 60 分）及び図 2.7.3-24（被験者[redacted]を除いた ARS-1 2.0 mg 投与後 120 分まで）に示す。

脈拍数

投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3-25（120 分後まで）、図 2.7.3-26（最初の 60 分）及び図 2.7.3-27（被験者[redacted]を除いた ARS-1 2.0 mg 投与後 120 分まで）に示す。

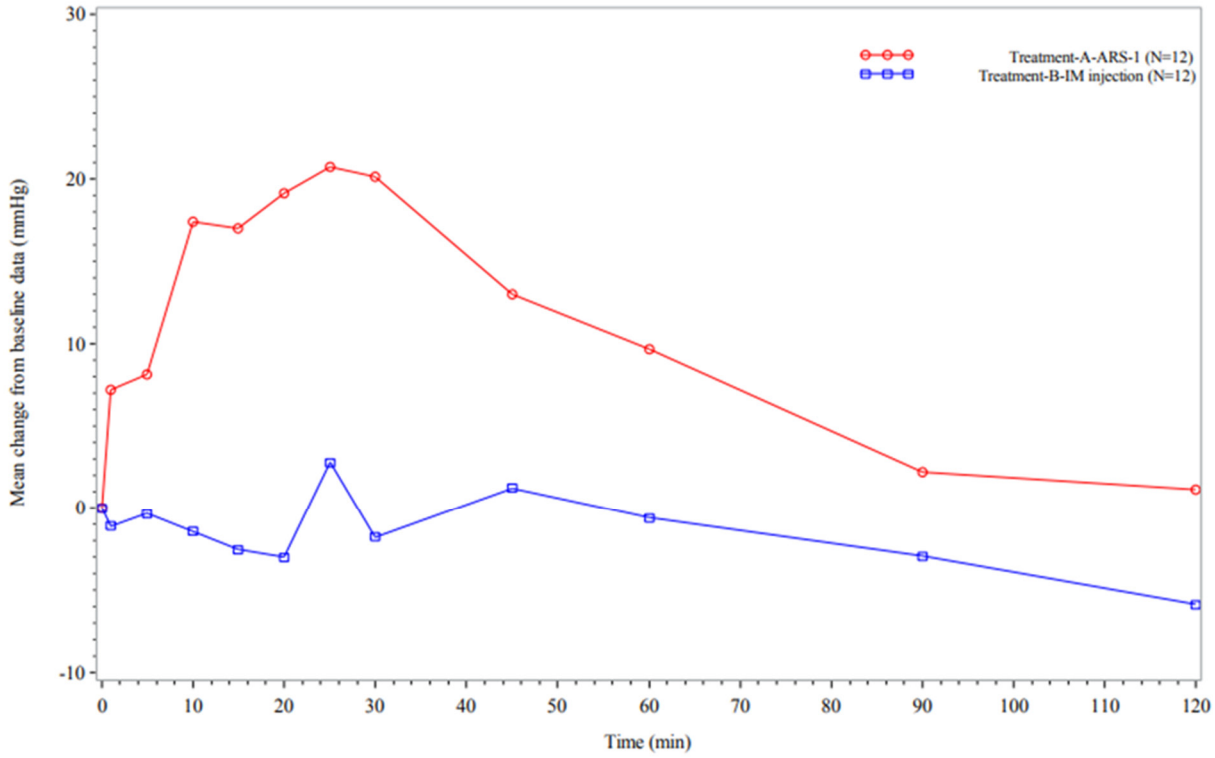


図 2.7.3-19 投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 14

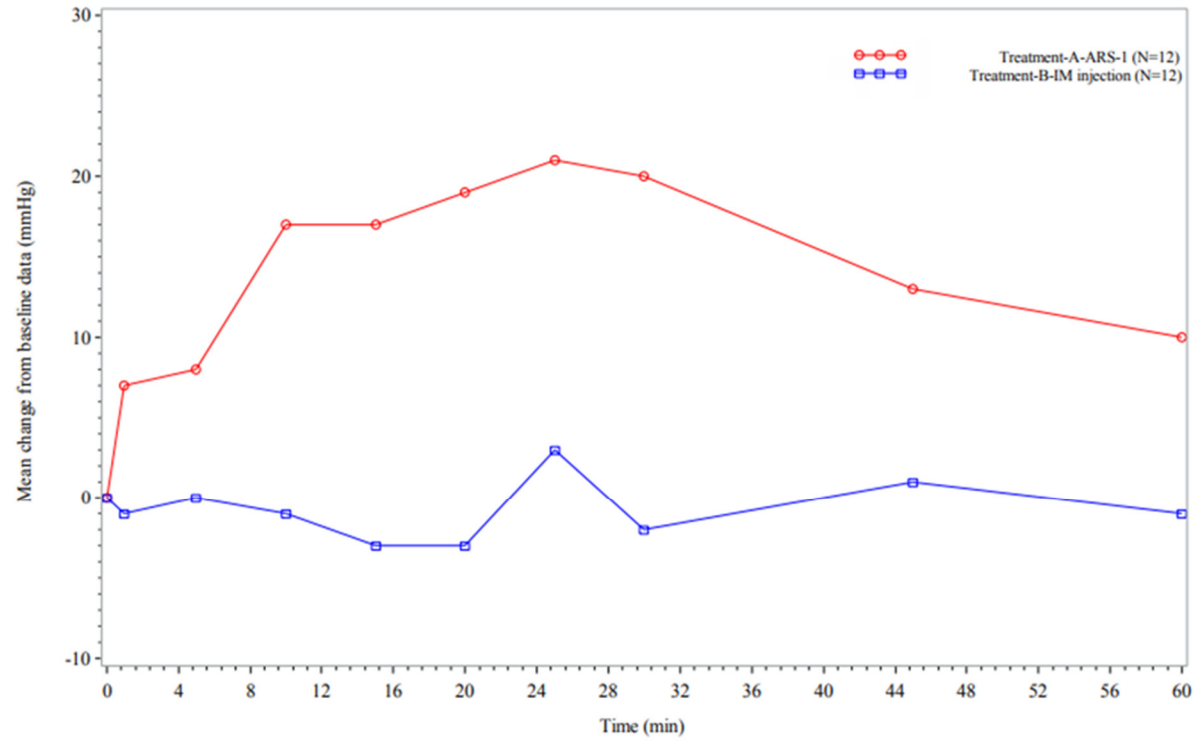


図 2.7.3-20 投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（最初の 60 分）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 15

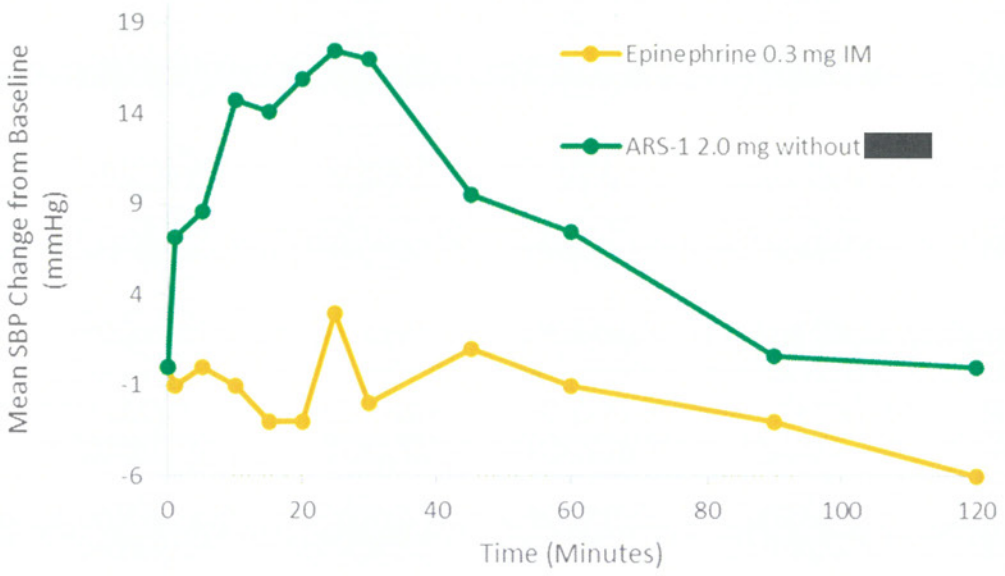


図 2.7.3-21　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量の推移
（120 分後まで：被験者[redacted]を除外）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 16

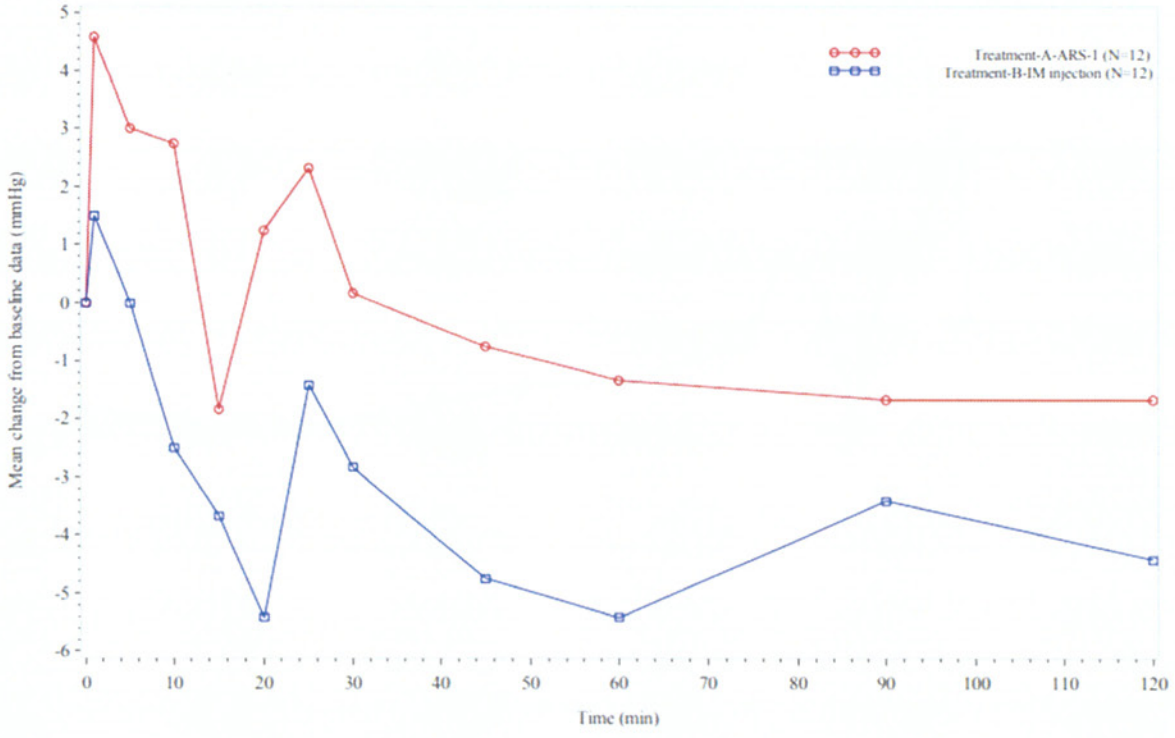


図 2.7.3-22　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 17

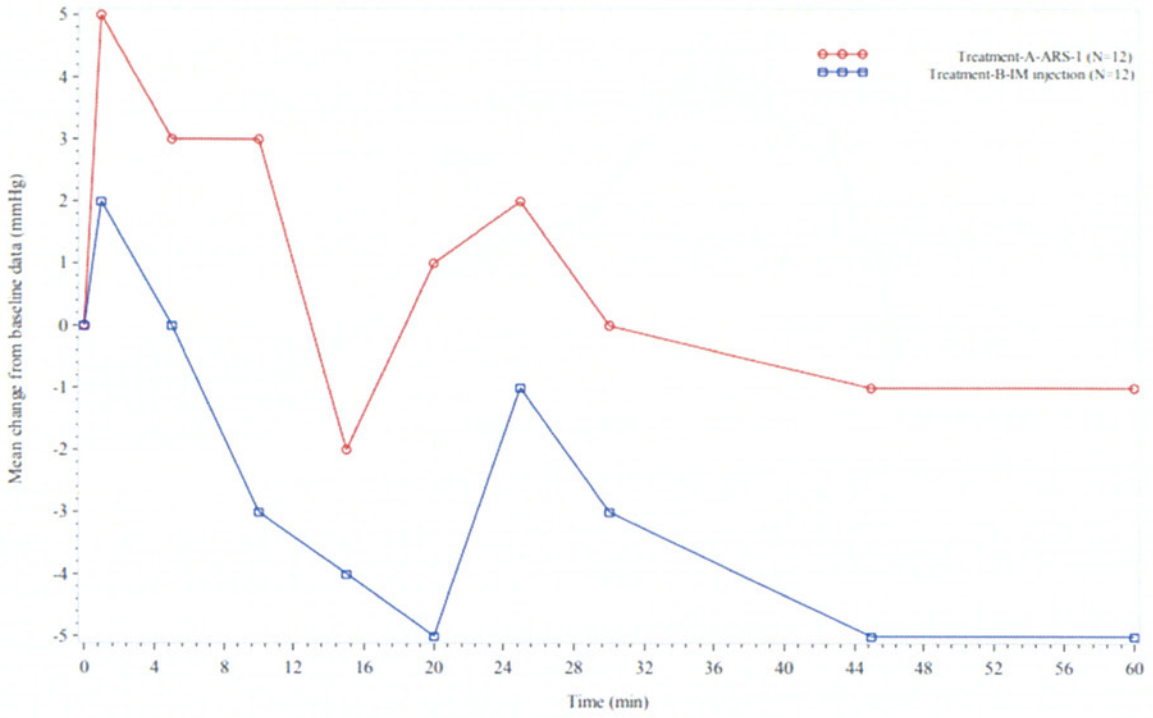


図 2.7.3-23　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（最初の 60 分）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 18

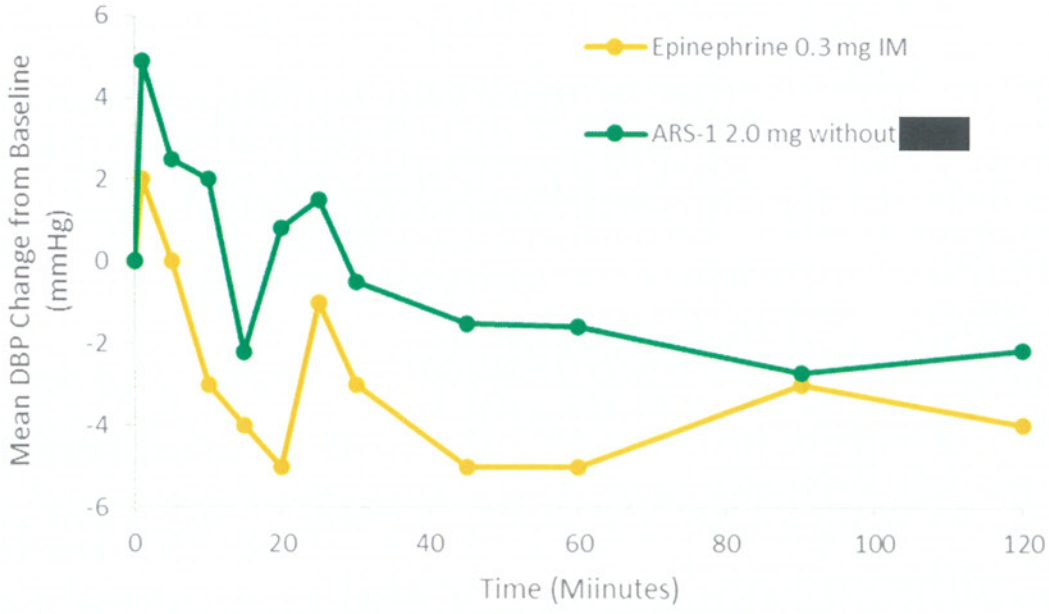


図 2.7.3-24　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで：被験者 [redacted] を除外）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 19

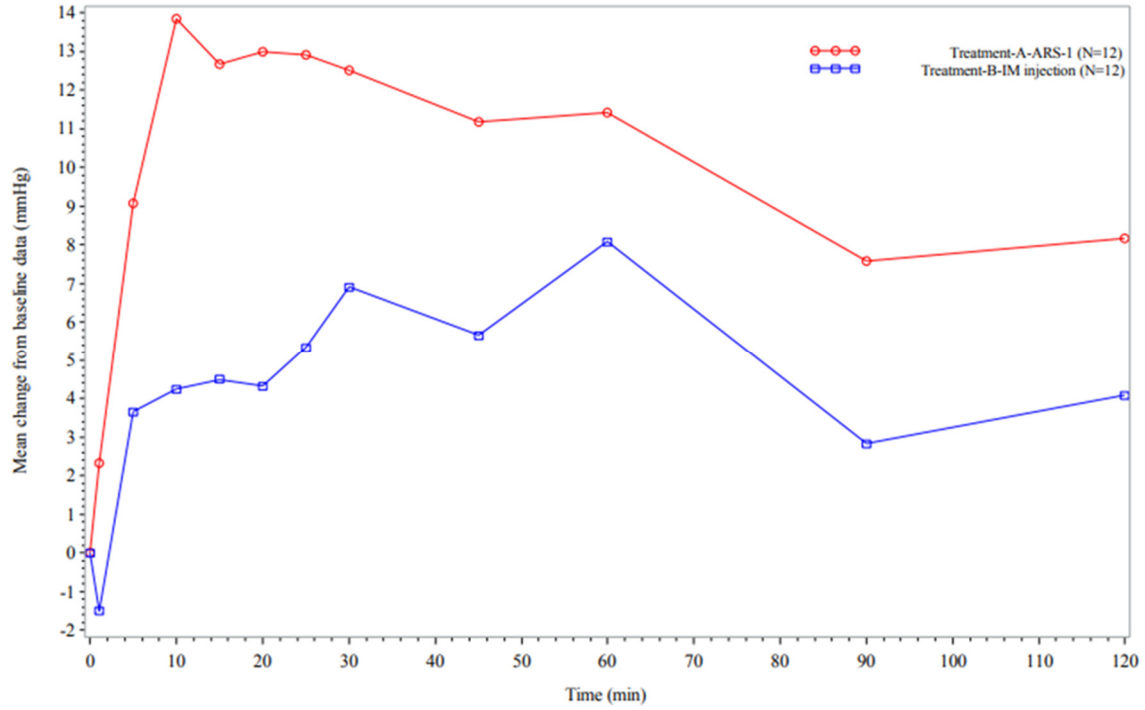


図 2.7.3-25　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 20

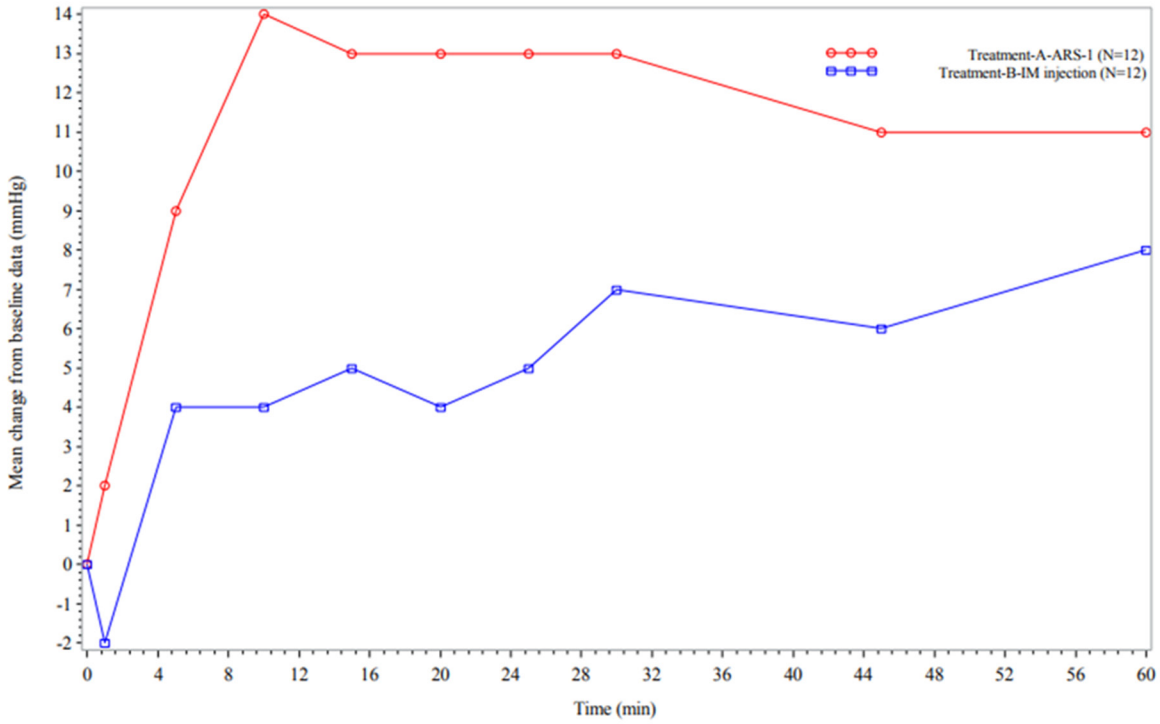


図 2.7.3-26　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の推移（最初の 60 分）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 21

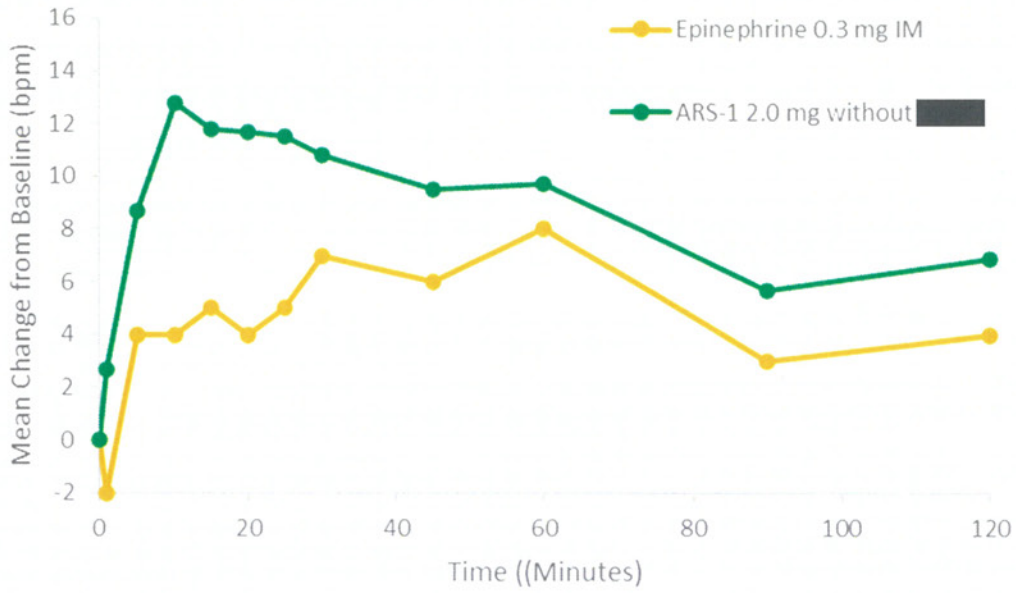


図 2.7.3-27　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量の推移（120 分後まで：被験者 [redacted] を除外）

Source: EPI JP02 CSR, Figure 22

2.7.3.2.2.3.4.2　薬力学的パラメータ

被験者 [redacted] のデータを含む場合及び含まない場合の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量を、それぞれ表 2.7.3-40、表 2.7.3-41 及び表 2.7.3-42 に示す。

表 2.7.3-40 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

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

Source: EPI JP02 CSR, Table 28;

NC = not calculated

表 2.7.3-41 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

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

Source: EPI JP02 CSR, Table 29;

NC = not calculated

表 2.7.3-42 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ

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

Source: EPI JP02 CSR, Table 30;

NC = not calculated

2.7.3.2.2.3.4.3 最小二乗法による解析

SBP、DBP 及び PR に対する PD パラメータの統計解析を、それぞれ表 2.7.3-43、表 2.7.3-44 及び表 2.7.3-45 に示す。

表 2.7.3-43 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.3.1

表 2.7.3-44 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.5.1

表 2.7.3-45　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI JP02 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.7.1

2.7.3.2.2.3.4.4　薬力学の要約

収縮期血圧

ベースラインからの平均変化量の推移

ARS-1 投与後の SBP はベースラインから迅速かつ顕著に上昇し、投与後約 25 分まで維持された後、ベースラインに向かって徐々に低下した。アドレナリン IM 投与後の SBP は一過性に低下し、その後 20～30 分かけてベースラインから上昇した。IM 投与から 30 分経過後、SBP はベースライン又はベースラインをわずかに下回る値まで戻った。

PD パラメータ

SBP の E_{max} 平均値は、アドレナリン IM 投与後（8 mmHg）よりも ARS-1 投与後（27 mmHg）の方が高かった。

$AUEC_{last}$ 平均値で評価される総効果量は、アドレナリン IM 投与後（40 min*mmHg）よりも ARS-1 投与後（1080 min*mmHg）の方が高かった。

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

投与間比較

ARS-1 投与後の t_{Emax}、$AUEC_{0-t}$ 及び pAUEC の平均値は、全ての時点でアドレナリン IM 投与後と比べて有意に高かった。

拡張期血圧（主要解析対象集団）

ベースラインからの平均変化量の推移

ARS-1 投与後の DBP は当初ベースラインから上昇した後、一過性に低下しベースラインまで戻った一方、アドレナリン IM 投与後の DBP は直ちに低下した後、ベースラインに向かって徐々に上昇した。アドレナリン IM 投与後の DBP は、120 分間の評価期間を通じてベースラインを下回ったままであった。

PD パラメータ

DBP の E_{max} 平均値は、アドレナリン IM 投与後（5 mmHg）よりも ARS-1 投与後（8 mmHg）の方が高かった。

$AUEC_{last}$ の平均値に基づく DBP 変化量は、アドレナリン IM 投与では負の値（-49 min*mmHg）になったが、ARS-1 投与では負の値にはならなかった（189 min*mmHg）。

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

投与間比較

ARS-1 投与後の t_{Emax}、$AUEC_{0-t}$ 及び pAUEC の平均値は、全ての時点でアドレナリン IM 投与後よりも有意に高かった。

脈拍数（主要解析対象集団）

ベースラインからの変化量

ARS-1 投与後の PR はベースラインから迅速かつ顕著に増加し、120 分間の評価期間を通じて持続した。アドレナリン IM 投与後の PR はベースラインから減少した後、ベースラインに向かって徐々に増加したが、PR の E_{max} の平均値は 120 分間の評価期間を通じ、おおむねベースラインを下回った。

PD パラメータ

PR の E_{max} 平均値は、アドレナリン IM 投与後（12 bpm）よりも ARS-1 投与後（20 bpm）の方が高かった。

$AUEC_{last}$ 平均値で評価される総曝露量は、アドレナリン IM 投与後（565 min*bpm）よりも ARS-1 投与後（1141 min*bpm）の方が多かった。

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

投与間比較

ARS-1 投与後の t_{Emax} 及び pAUEC の平均値は、投与後 120 分の時点を除く全ての時点でアドレナリン IM 投与後よりも有意に高かった。$AUEC_{0-t}$ 及び $AUEC_{1-120}$ に有意差はなかった。

2.7.3.2.2.3.5　薬力学の結論

ARS-1 2.0 mg 投与では、アドレナリン 0.3 mg IM 投与と比較して、SBP、DBP 及び PR の値に顕著で持続的な上昇が認められた。

2.7.3.2.2.4　EPI 16 試験：アレルギー性鼻炎を有する被験者を対象に ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティ及び PK を検討する 4 投与、部分無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.2.4.1　試験計画

EPI 16 試験の主要目的は、正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎を誘発させた［鼻粘膜アレルゲン誘発（NAC）］状態で、被験者に ARS-1 2.0 mg を IN 投与し、相対的なバイオアベイラビリティを評価すること、及び鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

副次目的は、1）正常な鼻腔状態での投与で、アドレナリン IM 投与と比較した ARS-1 の相対的バイオアベイラビリティを評価すること、及び 2）アドレナリンを IN 投与した被験者における ARS-1 の安全性及び忍容性を、アドレナリン IM 投与と比較することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、4 投与期、部分無作為化、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検投与期で構成された。原因が既知の季節性鼻炎（I 型アレルギー患者）の確定診断を受けた患者を組み入れた。

正常な鼻腔状態及び鼻炎を誘発させた状態での ARS-1 2.0 mg IN 単回投与のバイオアベイラビリティを、標準的な注射針とシリンジを使った 0.3 mg 及び 0.5 mg のアドレナリン IM 単回投与と比較した。各投与の間には 24 時間のウォッシュアウト期間を置いた。

個々の被験者は、以下の投与をそれぞれ受けた。

- 正常な鼻腔状態で左鼻孔への ARS-1 2.0 mg を単回 IN 投与
- 標準的な注射針とシリンジを使って左大腿前外側にアドレナリン 0.3 mg を単回 IM 投与
- 標準的な注射針とシリンジを使って右大腿前外側にアドレナリン 0.5 mg を単回 IM 投与
- NAC 後、右鼻孔に ARS-1 2.0 mg を単回 IN 投与

潜在的な持ち越し効果を避けるために、同側の鼻孔又は同側の大腿部の曝露を回避することを意図した以下の 2 つの無作為化順序に基づく部分無作為化計画を用いた。

- ARS-1 投与（正常な鼻腔状態）→0.3 mg IM 投与→0.5 mg IM 投与→ARS-1 投与（鼻粘膜誘発後）
- ARS-1 投与（正常な鼻腔状態）→0.5 mg IM 投与→0.3 mg IM 投与→ARS-1 投与（鼻粘膜誘発後）

スクリーニング期

治験薬投与の 60～21 日前に、被験者が樹木及び草アレルゲンパネル（標準化 Hollister-Stier アレルゲン溶液）のいずれかに対して季節性アレルギー性鼻炎を示すかを評価した。全ての被験者は、本試験で投与を受ける前 60 日以内に安全性のスクリーニング評価を受けた。

ベースライン／非盲検投与期

36 例の適格な男女被験者を投与期 1～4 に組み入れた。部分無作為化順序に従って、被験者に ARS-1 2.0 mg（左鼻孔のみ）、アドレナリン 0.3 mg IM（左大腿部のみ）又はアドレナリン 0.5 mg IM（右大腿部のみ）のいずれかを投与した。ベースライン時及び投与期 1 の ARS-1 投与前に、

明らかな鼻浮腫及び鼻閉は認められなかった（TNSS が 12 点中 2 点以下、鼻閉スコアが 3 点中 1 点以下）。投与期 4 では、アレルギー誘発によって明らかな鼻浮腫及び鼻閉が生じた後に（TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）、ARS-1 2.0 mg（右鼻孔のみ）を投与した。投与期 4 では、まずスクリーニング時に確定したのと同じアレルゲン負荷量で NAC を実施した。アレルゲンを負荷する前に TNSS を記録した。最初のアレルゲン負荷で 15 分後に陽性反応（TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）が認められなかった場合には、前回の負荷量から濃度を最大 4 倍まで増やした 2 回目のアレルゲン負荷を行えるものとした（最高濃度は標準化 Hollister-Stier アレルゲン溶液の 1：2 まで）。負荷前及び負荷後 360 分間、血液検体を採取した。各投与の間には 24 時間のウォッシュアウト期間を置いた。

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

- 主要解析対象集団：治験薬投与を受け、PK プロファイルの特性評価に欠かせない PK データ（特に、予測される C_{max} の時間内の連続した複数の検体採取時点におけるデータ）の欠測がない被験者
- 副次解析対象集団：PK データが報告された全ての被験者（除外なし）

注：PK 及び PD データの要約を標準化するため、PD データの有無にかかわらず、上記の集団を PK 及び PD データの両方の要約に用いた。

2.7.3.2.2.4.2　薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.2.4.2.1　薬力学測定項目

PD 測定項目は、ABPM 装置を用いて測定する各投与後の SBP、DBP 及び PR とした。ベースライン時、各投与期の投与前（10 分前及び 5 分前）［座位でリラックスし、背もたれにもたれ、脚を組まず、上腕を出した状態で（楽になるようにわずかにリクライニングすることは許可）20 分以上安静にした後］、投与後 1 分（+2 分）、5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）及び 120 分（±5 分）に BP 及び PR を測定した。

以下の PD パラメータを算出した。

- E_{max}
- t_{Emax}
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：x は 5、10、15、20、25、30、45 及び 60 分。算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{last}$：算出には線形台形法を用いた。

2.7.3.2.2.4.2.2　薬力学解析

投与間の PD 比較

主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、投与間の PD を比較した。この比較には、ノンコンパートメント解析による PD パラメータと時点別 PD パラメータを使用した。

PD パラメータ

非対数変換 PD パラメータの E_{max}、pAUEC（投与後 5～60 分）、$AUEC_{0\text{-}120}$ 及び $AUEC_{last}$ を PK 解析の部分で述べた線形混合効果モデルを用いて統計解析を行い、投与間で比較した。LS 平均値、LS 平均値の差（Test – Reference）、90% CI 及び p 値を報告した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、ノンパラメトリック解析（Wilcoxon 検定など）を用いて t_{Emax} を比較した。

最大効果到達時間

主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、ノンパラメトリック解析（Wilcoxon など）を用いて t_{Emax} を比較した。

時点別の PD パラメータ

規定の各時点における PD 測定項目（Δ ベースライン、非対数変換）を投与間で比較した。比較した投与ごとに LS 平均値、SE、95% CI 及び p 値を算出した。投与法間の比較では、LS 平均値の差（Test – Reference）を、その SE、95% CI 及び p 値とともに算出した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団の両方について、時点別の PD 解析を実施した。

2.7.3.2.2.4.3 安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.2.4.4 薬力学の結果

2.7.3.2.2.4.4.1 ベースラインからの変化量のプロット

SBP、DBP、及び PR のベースラインからの平均変化量の推移を投与法別にプロットし、図 2.7.3-28、図 2.7.3-29 及び図 2.7.3-30 に示す。

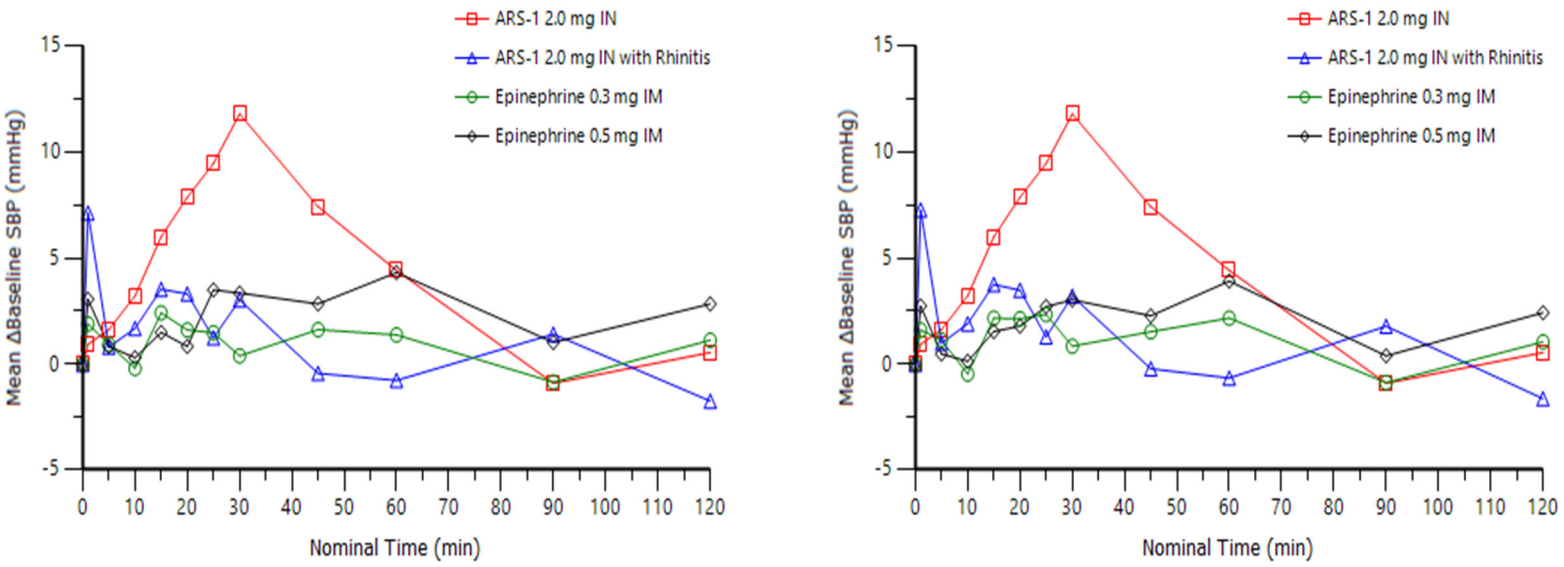


図 2.7.3-28 投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量（左：主要解析対象集団、右：副次解析対象集団）

Source: EPI 16 CSR, Figure 11

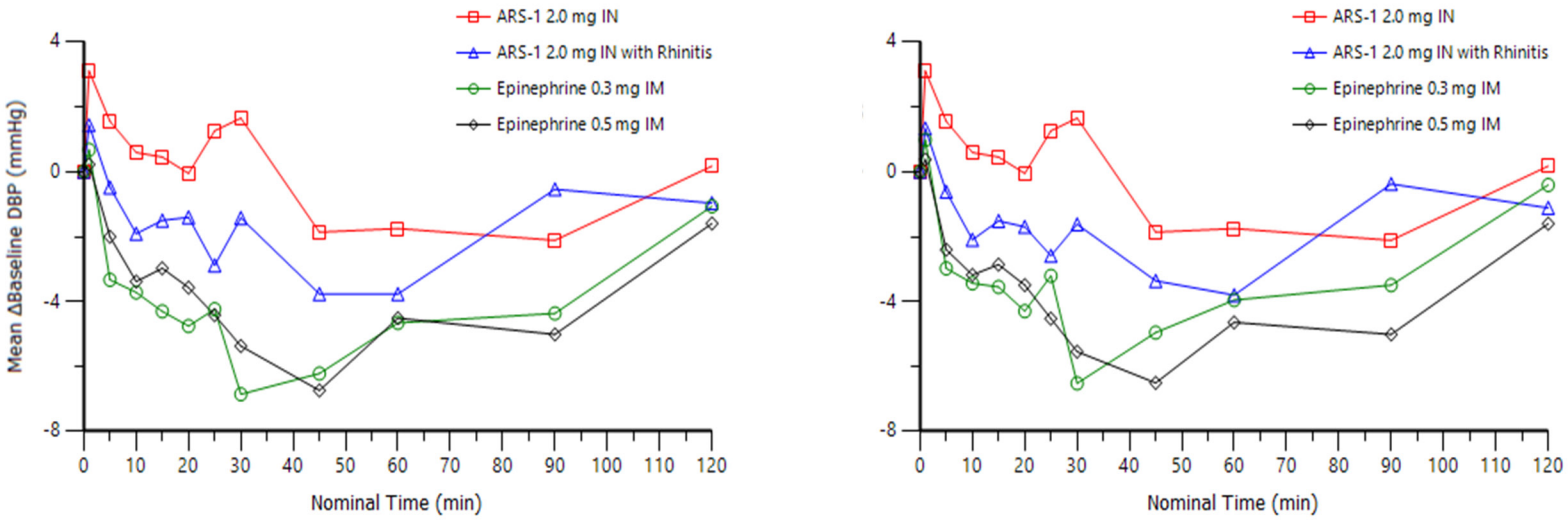


図 2.7.3-29 投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量（左：主要解析対象集団、右：副次解析対象集団）

Source: EPI 16 CSR, Figure 12

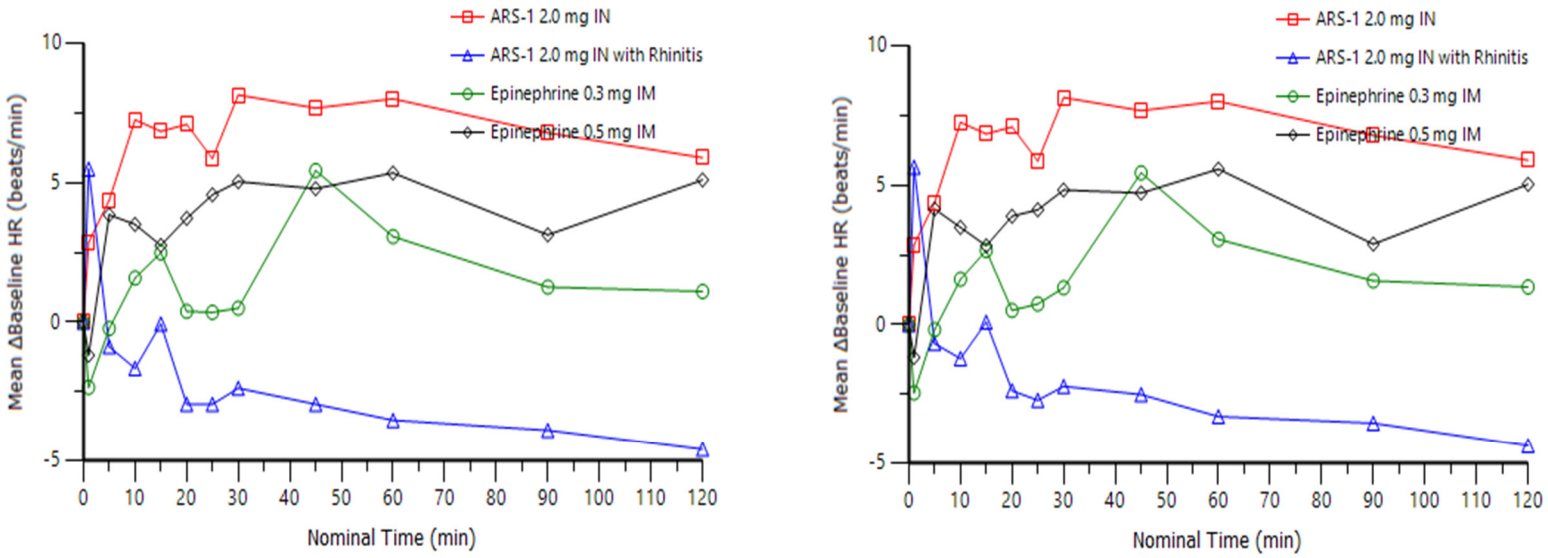


図 2.7.3-30 投与法別の PR のベースラインからの平均変化量（左：主要解析対象集団、右：副次解析対象集団）

Source: EPI 16 CSR, Figure 13

2.7.3.2.2.4.4.2　薬力学的パラメータ

投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-46（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-47（副次解析対象集団）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 PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-48（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-49（副次解析対象集団）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 PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-50（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-51（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-46 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 12a

表 2.7.3-47 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 副次解析対象集団

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 12b

表 2.7.3-48 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 11a

表 2.7.3-49 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 副次解析対象集団

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 11b

表 2.7.3-50 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 主要解析対象集団

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 13a

表 2.7.3-51 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – 副次解析対象集団

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 13b

2.7.3.2.2.4.4.3 最小二乗法による解析

収縮期血圧

正常な鼻腔状態での投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-52（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-53（副次解析対象集団）に、鼻炎のある状態での解析結果を表 2.7.3-54（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-55（副次解析対象集団）に示す。鼻の状態別の ARS-1 2.0 mg IN 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-56（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-57（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-52 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）– 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 20a

表 2.7.3-53 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）
– 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 20b

表 2.7.3-54 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）
– 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 20a

表 2.7.3-55 投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）
– 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 20b

表 2.7.3-56 鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 20a

表 2.7.3-57 鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 20b

拡張期血圧

正常な鼻腔状態での投与法別の DBP の PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-58（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-59（副次解析対象集団）に、鼻炎がある状態での解析結果を表 2.7.3-60（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-61（副次解析対象集団）に示す。鼻の状態別の ARS-1 2.0 mg IN 投与後の DBP の PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-62（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-63（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-58　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）– 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 19a

表 2.7.3-59 投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）
– 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 19b

表 2.7.3-60　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）
– 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 19a

表 2.7.3-61　投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）
– 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 19b

表 2.7.3-62 鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Table 19a

表 2.7.3-63 鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 19b

脈拍数

正常な鼻腔状態での投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-64（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-65（副次解析対象集団）に、鼻炎がある状態での解析結果を表 2.7.3-66（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-67（副次解析対象集団）に示す。鼻の状態別の ARS-1 2.0 mg IN 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-68（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-69（副次解析対象集団）に示す。

表 2.7.3-64　投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）
– 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 21a

表 2.7.3-65 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（正常な鼻腔状態）
– 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 21b

表 2.7.3-66 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）
– 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 21a

表 2.7.3-67 投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析（鼻炎のある状態）
– 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 21b

表 2.7.3-68 鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の PR に対する PD パラメータの統計解析 – 主要解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16 PK Report, Appendix Table 21a

表 2.7.3-69 鼻の状態別（鼻炎のある状態 vs 正常な鼻腔状態）の PR に対する PD パラメータの統計解析 – 副次解析対象集団

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

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

Source: EPI 16PK Report, Appendix Table 21b

2.7.3.2.2.4.4.4 薬力学の要約

収縮期血圧

PD パラメータ

SBP の E_{max} 平均値は正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与及び鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.5 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与、鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与の順となった。

最初の 10 分の pAUEC 平均値は鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 投与の順となった。15～30 分の pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いで鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与、アドレナリン 0.5 及び 0.3 mg IM 投与の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び 30～60 分の pAUEC は有意に大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.5 mg IM：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後と同程度であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.5 mg IM：鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC（45 分後及び 60 分後を除く）は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後と同程度であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. ARS-1 2.0 mg IN：鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC（45 分後及び 60 分後を除く）は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後と同程度であった。

拡張期血圧

PD パラメータ

DBP の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いで鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与、アドレナリン 0.5 mg IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与後に最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 投与、鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.5 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg 投与後に最も高く、次いで鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 投与、アドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

最初の 5 分の pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いで鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び 60 分までの pAUEC は有意に大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.5 mg IM：アドレナリン 0.5 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び pAUEC は大きかった。$AUEC_{last}$ は同程度であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.5 mg IM：鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後と同程度であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. ARS-1 2.0 mg IN：鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後と同程度であった。

脈拍数

PD パラメータ

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与及び鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も短く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与、鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与の順となった。

pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与、アドレナリン 0.3 mg IM 投与、鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は有意に高かった。

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.5 mg IM：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び pAUEC（20～25 分後を除く）は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後と同程度であった。$AUEC_{last}$ は、アドレナリン 0.5 mg IM 投与後よりも ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。

鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度であった。

鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.5 mg IM：アドレナリン 0.5 mg IM 投与後と比較して、鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は小さかった。

鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg IN vs. ARS-1 2.0 mg IN：ARS-1 2.0 mg IN 投与後と比較して、鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は小さかった。

2.7.3.2.2.4.5　薬力学の結論

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の SBP、DBP、PR の E_{max} が最も大きかった。鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg IN 投与後の SBP、DBP 及び PR の E_{max} は、アドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg の IM 投与後と同程度であった。

2.7.3.2.3　治験実施医療機関の担当者による投与：ARS-1 及び対照薬 – 健康被験者を対象とする単回及び 2 回投与試験

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

2.7.3.2.3.1.1　試験計画

EPI 03 試験の目的は、同等の PK が示されることを期待して ARS-1 1.0 mg IN 投与をアドレナリン 0.3 mg IM 投与と比較することであった。アドレナリン 0.5 mg IM 投与は重度アレルギー反応及びアナフィラキシーの治療にも承認されていることから、米国 FDA は追加の安全性対照薬として 0.5 mg IM 投与群を含めることを推奨した。

EPI 03 試験の主要目的は、1）健康被験者に絶食下で ARS-1 を 1 回及び 2 回 IN 投与したときのアドレナリンの相対的バイオアベイラビリティを、アドレナリンを 1 回及び 2 回 IM 投与したときと比較すること、及び 2）連続心電図で測定した PR 及び ABPM で測定した BP に対する相対的 PD 反応をアドレナリンの IN 投与と IM 投与で比較することであった。副次目的は、健康被験者における ARS-1 の安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験は第 I 相、単回投与及び反復投与、5 投与法、5 投与期、無作為化、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検無作為化投与期で構成された。ARS-1 1.0 mg の単回及び反復 IN 投与後のバイオアベイラビリティを、アドレナリンの単回及び反復 IM 投与後と比較した。

各被験者に以下の投与法に無作為順に割り付けた。

- ARS-1 1.0 mg を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg を左右の鼻孔に 1 回ずつ 5 分間隔で IN 投与（計 2 回投与）
- アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL を左大腿前外側に単回 IM 投与
- アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL を左右の大腿前外側に 1 回ずつ 5 分間隔で IM 投与（計 2 回投与）
- アドレナリン 0.5 mg/0.5 mL を左大腿前外側に単回 IM 投与

スクリーニング期

被験者は本試験への組入れ前 21 日以内にスクリーニングを受けた。スクリーニング時及びベースライン時に起立性低血圧の検査を実施した。被験者に 5 分以上仰臥位を取らせた後に血圧を測定し、3 分以内に立位で再度測定した。所見を eCRF に記録した。

非盲検投与期

70 例の適格な男女被験者を一晩絶食させた後、ARS-1 1.0 mg を単回 IN 投与、5 分間隔で ARS-1 1.0 mg を 2 回 IN 投与（左右の鼻孔に 1 回ずつ）、アドレナリン 0.3 mg を単回 IM 投与、5 分間隔でアドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与（左右の大腿部に 1 回ずつ）又はアドレナリン 0.5 mg 単回 IM 投与に 14 例ずつ無作為に割り付けた。アドレナリン IM 投与では、0.3 mL 又は 0.5 mL（1 mg/mL アドレナリン塩酸塩）を左大腿前外側に投与した。反復投与では、ARS-1 1.0 mg を各鼻孔（左及び右）に、アドレナリン 0.3 mg を各大腿部（左脚及び右脚）に投与した。

全ての被験者が Day -1 にプラセボ IM 投与を受け、ベースライン及び投与後 120 分までの規定時点で連続心電図及び ABPM による BP 測定を受けた。

2.7.3.2.3.1.2 薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.3.1.2.1 薬力学測定項目

PD 測定項目は、連続心電図モニタリングに基づく PR 及び ABPM に基づく BP とした。アドレナリン投与の 30 分前に ABPM を開始し、投与後 120 分間継続した。ABPM 測定は、投与前（10 分前及び 5 分前）並びに投与後 1、5、9、13、17、21、25、30、45、60、90 及び 120 分に実施した（なお、ABPM 測定は約 1 分かかるため、PR 測定時点及び PK 測定時点と対応させるため、これらの時点で測定を開始した）。連続心電図モニタリングはアドレナリン投与の 30 分前に開始し、投与後 120 分間継続した。連続心電図モニタリングによる PR 測定は、次の PK 評価時点と同じ投与前（10 分前及び 5 分前）並びに投与後 2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45、60、90 及び 120 分に実施した。

PR、RR 及び体温を投与前並びに投与後 15 分（±5 分）、30 分（±5 分）、1 時間（±10 分）、2 時間（±15 分）、4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）の時点で評価した。標準的なバイタルサイン（BP、PR、RR、体温）を投与後 4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）の時点で評価した。SBP、DBP 及び PR はベースラインからの変化量を算出した。

2.7.3.2.3.1.2.2 薬力学解析

pAUEC の統計学的比較（線形混合効果モデル使用）を実施し、1 回投与及び 2 回投与の両方で ARS-1 1.0 mg IN 投与後（test）の PD をアドレナリン IM 投与後（reference）と比較した。

2.7.3.2.3.1.3 安全性評価

安全性評価項目はバイタルサイン及び有害事象であった。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。

鼻部刺激感評価、バリデートされた嗅覚検査［National Institutes of Health（NIH）Toolbox Odor Identification Test］及び非制約付き VAS も実施した。

2.7.3.2.3.1.4　薬力学の結果

EPI 03 試験は、24 時間のウォッシュアウト期間を置いて同一鼻孔に ARS-1 を反復投与するクロスオーバー試験であった。ほとんどのアドレナリン試験ではウォッシュアウト期間は 24 時間とすることが多かったが、様々な情報源から得られたデータのその後の解析で、特に ARS-1 の投与間隔が 24 時間であった場合、ARS-1 投与後のアドレナリン吸収がそれまでの ARS-1 投与によって増強される可能性が示唆された。この「持ち越し効果」は、鼻腔粘膜のわずかな変化が 24 時間以内に十分回復しないことから後続投与で鼻腔内吸収が増強されることに起因する可能性が高かった。したがって、ARS-1 を同一鼻孔に反復投与すると、アドレナリンの曝露量が不自然に増加されることになると考えられた。この持ち越し効果のため、EPI 03 試験の PK の結果（全般的な PK 解析）は不自然に増強されたアドレナリン曝露量を示しており、臨床現場で予想される曝露量を代表するものではない。

この問題に対処するため、EPI 03 試験の初回投与データのみを対象とした再解析を実施した。無作為化順序であったため、42 例が最初に ARS-1 1.0 mg の単回投与、28 例が ARS-1 1.0 mg の 2 回投与（各鼻孔に 1 回ずつ）を受け、「初回投与データのみ」を対象とした PK 及び PD の有効な再解析に十分な例数が得られた。

2.7.3.2.3.1.4.1　薬力学的パラメータ

SBP、DBP 及び PR パラメータ（E_{max} 及び t_{Emax}）の要約をそれぞれ表 2.7.3-70、表 2.7.3-71 及び表 2.7.3-72 に示す（ARS-1 1.0 mg 初回投与のみ）。

表 2.7.3-70　SBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 初回 ARS-1 投与のみ

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

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

表 2.7.3-71　DBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 単回投与

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

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

表 2.7.3-72 PR に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 初回 ARS-1 投与のみ

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

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

2.7.3.2.3.1.4.2 薬力学の要約

収縮期血圧

PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

1 回投与

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

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

2 回投与

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg 2 回投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 2 回投与後に最も短く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与の順となった。

拡張期血圧

PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

当初の解析で DBP に対する PD パラメータを算出しなかったため、利用可能な対照薬データがない。

脈拍数

PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

1 回投与

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.5 mg IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も短く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 投与及びアドレナリン 0.5 mg IM 投与の順となった。

2 回投与

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 2 回投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 2 回投与後に最も短く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与の順となった。

2.7.3.2.3.1.5　薬力学の結論

ARS-1 1.0 mg IN 投与後の SBP 及び PR の E_{max} が最も大きかった。

2.7.3.2.3.2　EPI 07 試験：健康被験者を対象に ARS-1 IN 投与又はエピペン投与後のアドレナリンの PK を検討する 5 投与期、5 投与法、無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.3.2.1　試験計画

EPI 07 試験の主要目的は、1）絶食条件下で健康被験者に ARS-1 を IN 投与で 1 回及び 2 回投与したときのアドレナリンの相対的バイオアベイラビリティをエピペン（アドレナリンオートインジェクター製剤 0.3 mg IM 投与）と比較すること、及び 2）自動血圧測定装置で得た PR 及び BP に基づき、投与群間の PD 反応を比較することであった。

副次目的は、1）ARS-1 1.0 mg を左右の鼻孔に各 1 回 IN 投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、左鼻孔に 2 回 IN 投与したときと比較すること、2）健康被験者における ARS-1 1.0 mg IN とエピペンの安全性及び忍容性を評価すること、及び 3）全ての投与群での t_{max} の分布を評価することであった。

探索的目的は、1）FDA からの指示に従った、特定の PK 及び PD パラメータに対するデータの平均値及び中央値を提示すること、2）血漿中アドレナリン濃度が 50、100 又は 200 pg/mL に達した被験者割合を確認すること、及び 3）血漿中アドレナリンの総濃度とベースライン補正濃度の PK パラメータを比較することであった。

本試験は第 I 相、単回及び反復投与、5 投与法、5 投与期、無作為化、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検無作為化投与期で構成された。ARS-1 1.0 mg の単回及び反復 IN 投与後のバイオアベイラビリティを、エピペン 0.3 mg の単回及び反復 IM 投与後と比較した。

各被験者を以下の投与法に無作為に割り付けた。

- ARS-1 1.0 mg を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg を左右の鼻孔に 1 回ずつ（計 2 回）10 分間隔で IN 投与
- ARS-1 1.0 mg を左鼻孔に 10 分間隔で 2 回 IN 投与
- エピペン（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL）を左大腿前外側に単回 IM 投与
- エピペン（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL）を左右の大腿前外側に 1 回ずつ（計 2 回）10 分間隔で IM 投与

スクリーニング期

被験者は本試験への組入れ前 28 日以内にスクリーニングを受けた。スクリーニング時及びベースライン時に起立性低血圧の検査を実施した。被験者に 5 分以上仰臥位を取らせてから血圧を測定し、その後 3 分以内に立位で再度測定した。所見は eCRF に記録した。

非盲検投与期

36 例の適格な男女被験者を、5 通りのいずれかの順序で上記に挙げた 5 つの投与群の全ての投与を受けるように無作為に割り付けた。本試験は複数の患者群で実施してもよいものとした。

2.7.3.2.3.2.2 薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.3.2.2.1 薬力学測定項目

PD 測定項目は、Day 0～4 の PR 及び BP（SBP 及び DBP）であった。

自動血圧測定装置を用いた PR 及び BP 測定は、ベースライン時、投与前（5 分以上仰臥位又は半仰臥位を取らせた後に 5 分間隔で 2 回）、投与後 5（±2）分、10（±2）分、15（±2）分、20（±2）分、25（±2）分、30（±2）分、45（±5）分、60（±5）分、90（±5）分及び 120（±5）分に実施した。実際の測定時刻を記録した。PR、RR 及び体温は投与前、投与後 15（±5）分、30（±5）分、1 時間（±10 分）、2 時間（±15 分）、4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）に測定した。標準的なバイタルサイン（BP、PR、RR 及び体温）は、投与後 4 時間（±30 分）及び 6 時間（±30 分）の時点で評価した。退院時にもバイタルサインを測定した。

- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：x は投与後 60 分までの全ての PK 解析時点（すなわち、2、4、6、8、10、12.5、15、20、30、45 及び 60 分）。算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{0\text{-}360\ min}$（$AUEC_{0\text{-}6\ h}$）：投与後ゼロ時間から 360 分後（6 時間後）までの効果時間曲線下面積。算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{60\text{-}360\ min}$（$AUEC_{1\text{-}6\ h}$）：投与 60 分後（1 時間後）から 360 分後（6 時間後）までの効果時間曲線下面積。算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{last}$：投与後ゼロ時間から最終 PD 測定値報告時間までの効果時間曲線下面積。算出には線形台形法を用いた。

2.7.3.2.3.2.2.2 薬力学の解析

要約統計量（例数、算術平均値、中央値、SD、最小値、最大値及び CV%）を用いて PD パラメータを投与法別に要約した。

2.7.3.2.3.2.3 安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.3.2.4 薬力学の結果

EPI 03 試験で説明した持ち越し効果（2.7.3.2.3.1.4 項）と同じ理由で、EPI 07 試験の初回投与データのみを対象とした再解析を実施した。無作為化順序であったため、22 例が最初に ARS-1 1.0 mg 単回投与、7 例が各鼻孔に 1 回ずつ（計 2 回）の投与を受けた。2 回投与では有効な再解析に必要な例数が足りなかったが、単回投与については「初回投与データのみ」の PK 及び PD の有効な再解析に比較的十分な例数が得られた。したがって、2 回投与時のデータは参考情報とした。

2.7.3.2.3.2.4.1 薬力学的パラメータ

SBP、DBP 及び PR パラメータ（E_{max} 及び t_{Emax}）の要約をそれぞれ表 2.7.3-73、表 2.7.3-74 及び表 2.7.3-75 に示す。

表 2.7.3-73 SBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 初回 ARS-1 投与のみ

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

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

表 2.7.3-74 DBP に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量 – 初回 ARS-1 投与のみ

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

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

表 2.7.3-75　PR に対するアドレナリンの PD パラメータの要約統計量
– 初回 ARS-1 投与のみ

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

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

2.7.3.2.3.2.4.2　薬力学の要約

収縮期血圧

PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

1 回投与

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も短く、次いでエピペン 0.3 mg の順となった。

2 回投与

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg 2 回（L/L）投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 2 回投与及び ARS-1 1.0 mg 2 回（L/R）投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/R）投与及びエピペン 2 回投与後に最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L/L）投与の順となった。

拡張期血圧

PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

1 回投与

DBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg 投与後に最も短く、次いでエピペン 0.3 mg の順となった。

2 回投与

DBP の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg 2 回（L/L）投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg 2 回（L/R）投与及びエピペン 0.3 mg 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg 2 回（L/R）投与後に最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg 2 回（L/L）投与及びエピペン 0.3 mg 2 回投与の順となった。

脈拍数

PD パラメータ（ARS-1 初回投与のみ）

1 回投与

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg IN 投与後に最も短く、次いでエピペン 0.3 mg の順となった。

2 回投与

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 1.0 mg 2 回（L/R）投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg 2 回（L/L）投与及びエピペン 0.3 mg 2 回投与の順となった。

t_{Emax} の中央値は ARS-1 1.0 mg 2 回（L/L）投与後に最も短く、次いでエピペン 0.3 mg 2 回投与及び ARS-1 1.0 mg 2 回（L/R）投与の順となった。

2.7.3.2.3.2.5　薬力学の結論

ARS-1 1.0 mg の 2 回投与については解析対象例数が不十分であったため、得られたデータは参考情報とした。

ARS-1 1.0 mg IN 1 回及び 2 回投与では、注射剤投与よりも SBP、DBP 及び PR の E_{max} が大きいか同程度であった。

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

2.7.3.2.3.3.1　試験計画

EPI 15 試験の主要目的は、1）絶食下で健康被験者に ARS-1 2.0 mg IN 投与後のアドレナリンの相対的バイオアベイラビリティを、エピペン 0.3 mg 投与後及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較すること、及び 2）ABPM 装置で測定した SBP、DBP 及び PR に基づく PD 反応を製剤間及び投与法間で比較することであった。

副次目的は、1）ARS-1 2.0 mg を左右の鼻孔に 1 回ずつ（計 2 回）IN 投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に 2 回 IN 投与したときと比較すること、及び 2）健康被験者における ARS-1 及びエピペンの安全性及び忍容性を評価することであった。

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

PK 及び PD データの要約及びプロット、並びに統計解析用に以下の集団を規定した。

- 主要解析対象集団：予定されている投与法を 1 つ以上完了し、血管内投与の可能性（エピペン又はアドレナリン IM 投与後）又は PK の統計学的外れ値がない被験者
- 副次解析対象集団：予定されている投与法を 1 つ以上完了した被験者（除外なし）

パート 1：ARS-1 2.0 mg 単回 IN 投与のバイオアベイラビリティを、エピペン 0.3 mg 単回投与及び標準的な注射針とシリンジを使ったアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与と比較した。パート 1

の各投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を置いた。パート 1 では、3 つの投与間について完全無作為化で実施した。

パート 1 では、各被験者を以下の各投与法に無作為に割り付けた。

- ARS-1 2.0 mg を左鼻孔に単回 IN 投与
- エピペン 0.3 mg を左大腿前外側に単回 IM 投与
- アドレナリン 0.3 mg を右大腿前外側に標準的な注射針とシリンジを使って単回 IM 投与

パート 2：パート 1 とパート 2 の間には 12 日以上のウォッシュアウト期間を置いた。パート 2 に参加するために再来院した被験者に対し、ベースライン評価を再度実施した。ただし、心電図、起立性低血圧、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査は、初回投与の前夜に確認後、治験責任医師が必要と判断した場合にのみ実施した。ARS-1 2.0 mg 反復 IN 投与のバイオアベイラビリティをエピペン 0.3 mg 2 回投与と比較した。

パート 2 では、各被験者は以下の投与を受けた。

- ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に 10 分間隔で 2 回 IN 投与
- ARS-1 2.0 mg を左右の鼻孔に 1 回ずつ（計 2 回）10 分間隔で IN 投与
- エピペン 0.3 mg を左右の大腿前外側に 1 回ずつ（計 2 回）10 分間隔で投与

持ち越し効果を避けるために、部分無作為化スケジュールを使用して各投与法の間に 6 日（IN 投与法の間は 12 日）以上の十分なウォッシュアウト期間を確保した。投与は鼻孔のウォッシュアウトを最大化することを意図した以下の 2 通りの無作為化順序に基づいた。

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

スクリーニング期

被験者は投与前 28 日以内にスクリーニングを受けた。スクリーニング時及びベースライン時に起立性低血圧の検査を実施した。血圧測定は、被験者に 5 分以上仰臥位を取らせた後に実施し、3 分以内に立位で再度測定した。所見を eCRF に記録した。

非盲検投与期

組み入れられた 42 例の適格な男女被験者がパート 1 の 3 通りの投与法を全て受けた。被験者は 12 日以上のウォッシュアウト期間後に来院し、パート 2 の 3 通りの投与法を全て受けた。

2.7.3.2.3.3.2 薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.3.3.2.1 薬力学測定項目

PD 測定項目は、ABPM 装置で測定される SBP、DBP 及び PR とした。BP 及び PR 測定は、ベースライン時、各投与期の投与前（10 分前及び 5 分前）（椅子の背［楽にするためのわずかなリクライニングは許容される］にもたれ、脚を組まず、上腕を露出させた状態の座位で 20 分以上経過後）、投与後 1 分（±2 分）、5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）及び 120 分（±5 分）に実施した。

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

- E_{max}
- t_{Emax}
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：x は投与後 60 分までの全ての PK 解析時点（すなわち、5、10、15、20、25、30、45 及び 60 分）。算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{0\text{-}120\ min}$：算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{last}$：算出には線形台形法を用いた。

2.7.3.2.3.3.2.2　薬力学解析

PD の結果を投与法の間で比較した。これらの比較には、(1) ノンコンパートメント PD パラメータ及び（2）規定時点における PD 測定値を含めた。

PD パラメータ

非対数変換 PD パラメータの E_{max}、pAUEC（投与後 2～90 分）、$AUEC_{0\text{-}120}$（及び該当する場合は $AUEC_{last}$）を、PK 解析の部分で述べた線形混合効果モデルを用いて（ただし、対数変換を行わずに）統計解析を行い、投与法間で比較した。LS 平均値、LS 平均値の差（Test – Reference）、90% CI 及び p 値を報告した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、ノンパラメトリック解析（Wilcoxon など）を用いて t_{Emax} を比較した。

時点別の PD パラメータ

各規定時点における PD 測定値（Δ ベースライン、非対数変換）を投与間で比較した。比較では、投与ごとに LS 平均値、95% CI 及び SE を算出した。投与法間の比較では、LS 平均値の差（Test – Reference）、95% CI、SE 及び p 値を算出した。主要解析対象集団及び副次解析対象集団の両方について、時点別の PD 解析を実施した。

2.7.3.2.3.3.3　安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.3.3.4　薬力学の結果

2.7.3.2.3.3.4.1　ベースラインからの変化量のプロット

SBP のベースラインからの平均変化量の推移を投与法別にプロットし、パート 1 の結果を図 2.7.3-31（主要解析対象集団）及び図 2.7.3-32（副次解析対象集団）に、パート 2 の結果を図 2.7.3-33（主要解析対象集団）及び図 2.7.3-34（副次解析対象集団）に示す。

DBP のベースラインからの平均変化量の推移を投与法別にプロットし、パート 1 の結果を図 2.7.3-35（主要解析対象集団）及び図 2.7.3-36（副次解析対象集団）に、パート 2 の結果を図 2.7.3-37（主要解析対象集団）及び図 2.7.3-38（副次解析対象集団）に示す。

PR のベースラインからの平均変化量の推移を投与法別にプロットし、パート 1 の結果を図 2.7.3-39（主要解析対象集団）及び図 2.7.3-40（副次解析対象集団）に、パート 2 の結果を図 2.7.3-41（主要解析対象集団）及び図 2.7.3-42（副次解析対象集団）に示す。

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

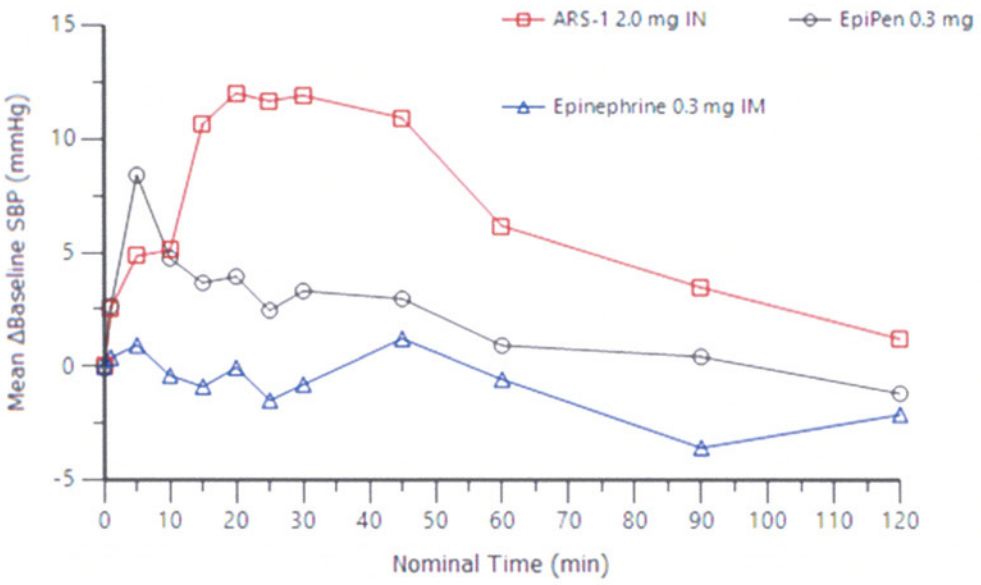


図 2.7.3-31　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（主要解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 14

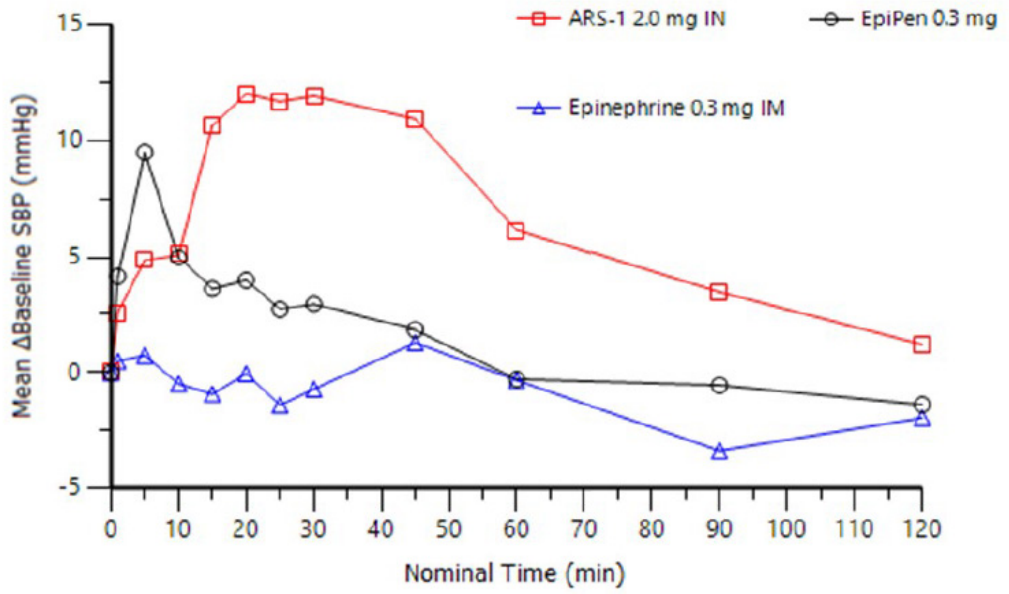


図 2.7.3-32　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 15

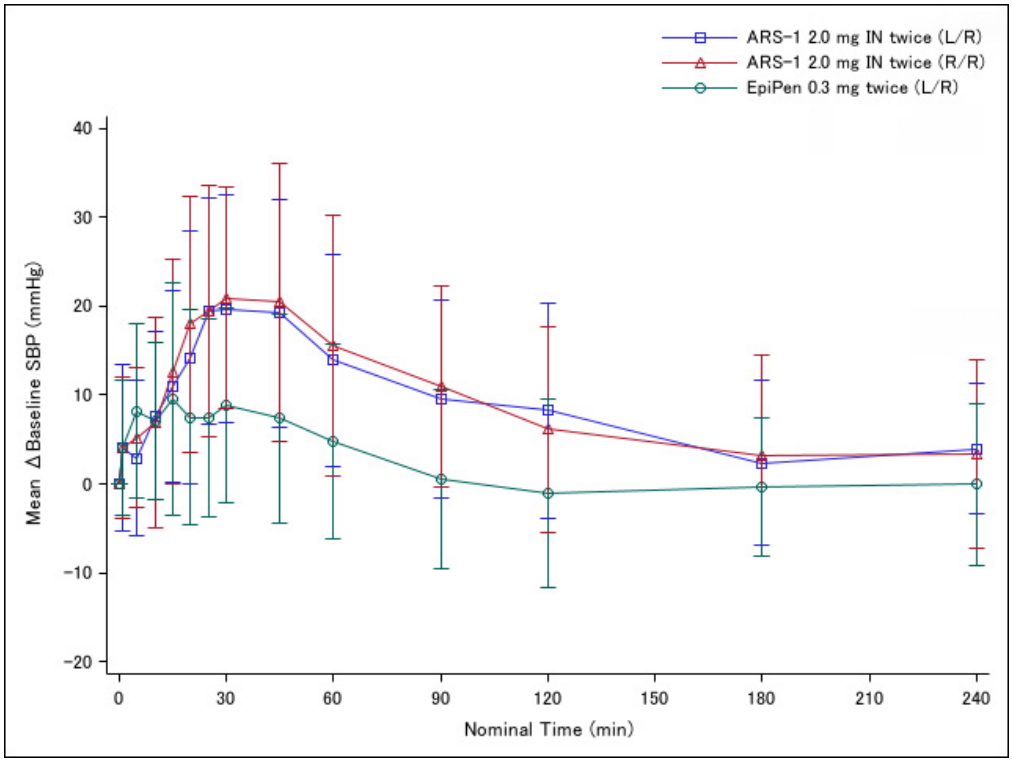


図 2.7.3-33　SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（主要解析対象集団、再解析）

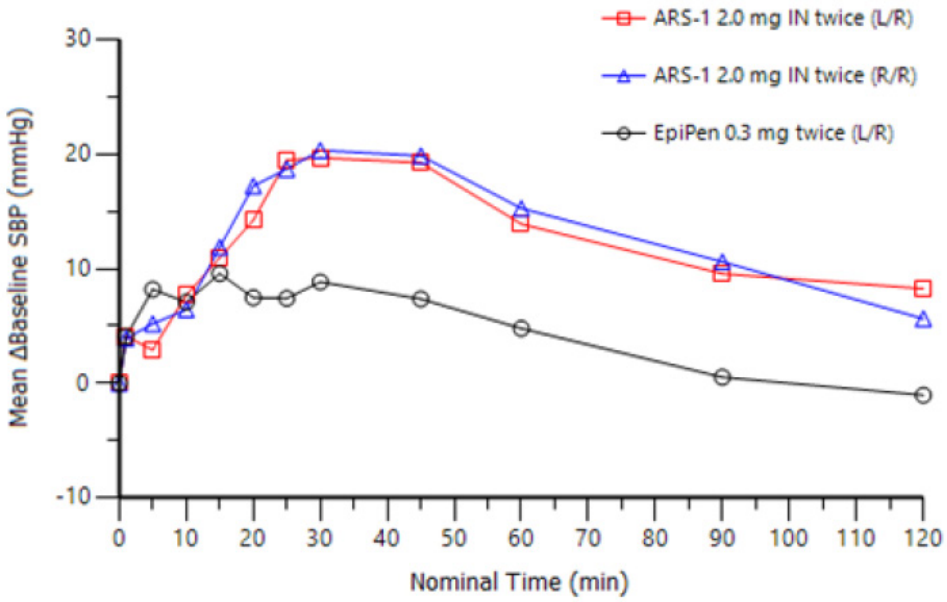


図 2.7.3-34 SBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 17

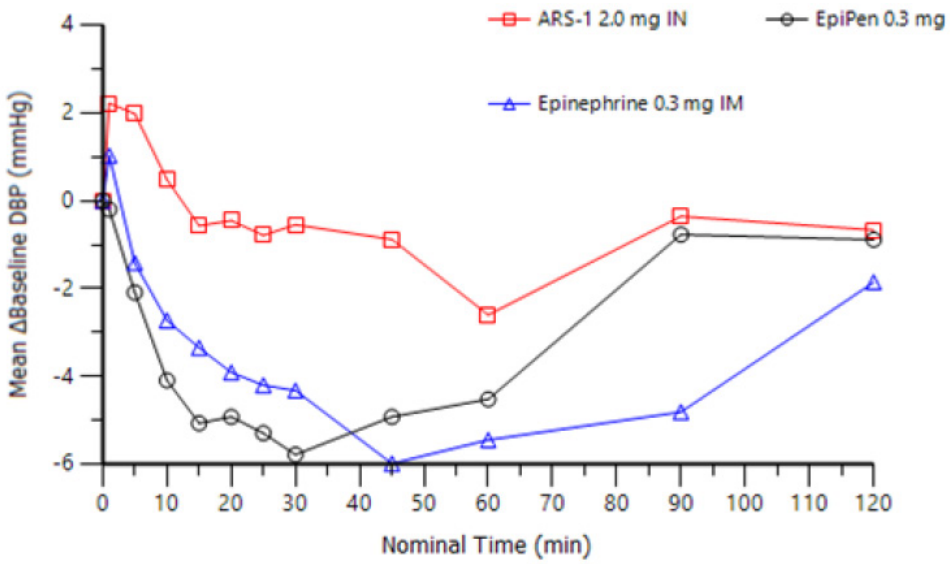


図 2.7.3-35 DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（主要解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 18

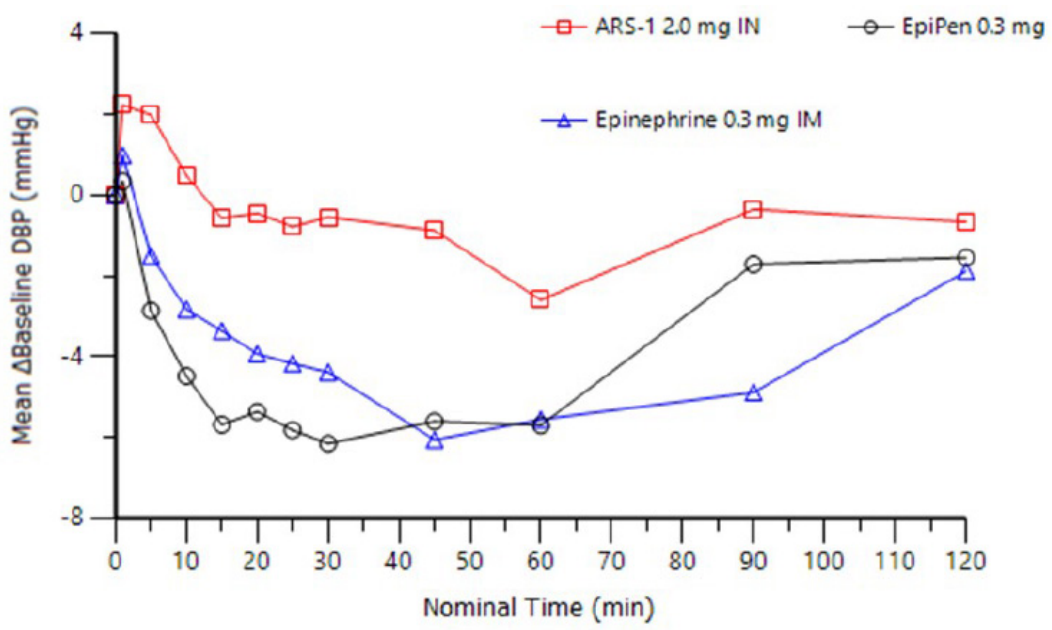


図 2.7.3-36　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 19

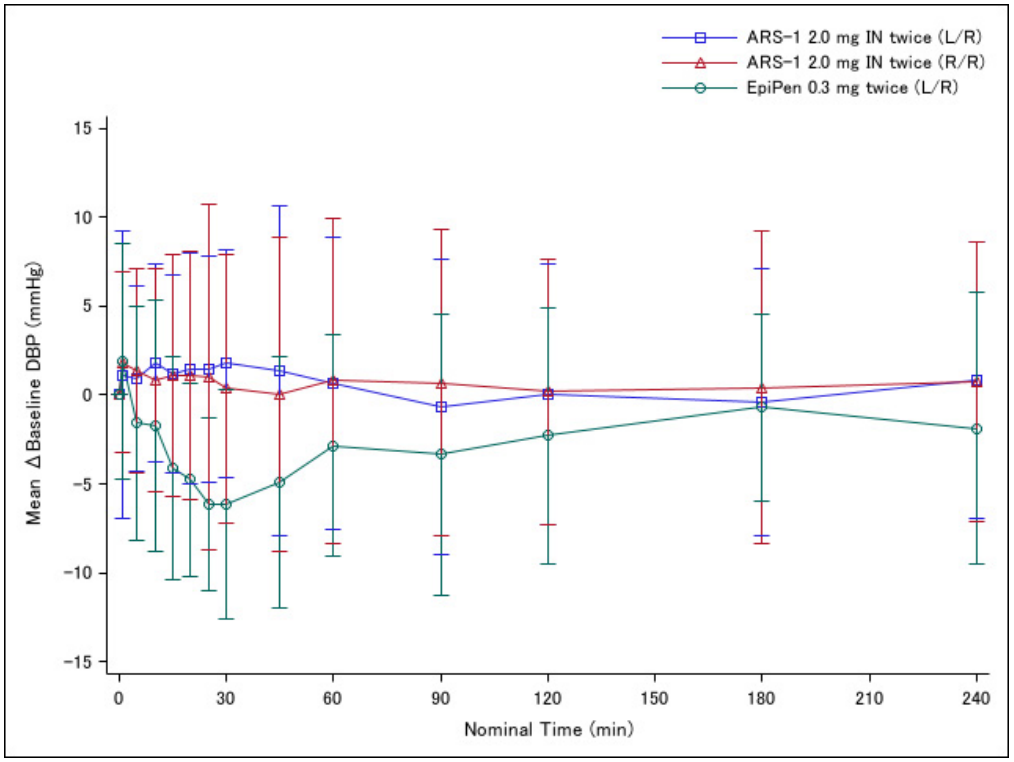


図 2.7.3-37　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（主要解析対象集団、再解析）

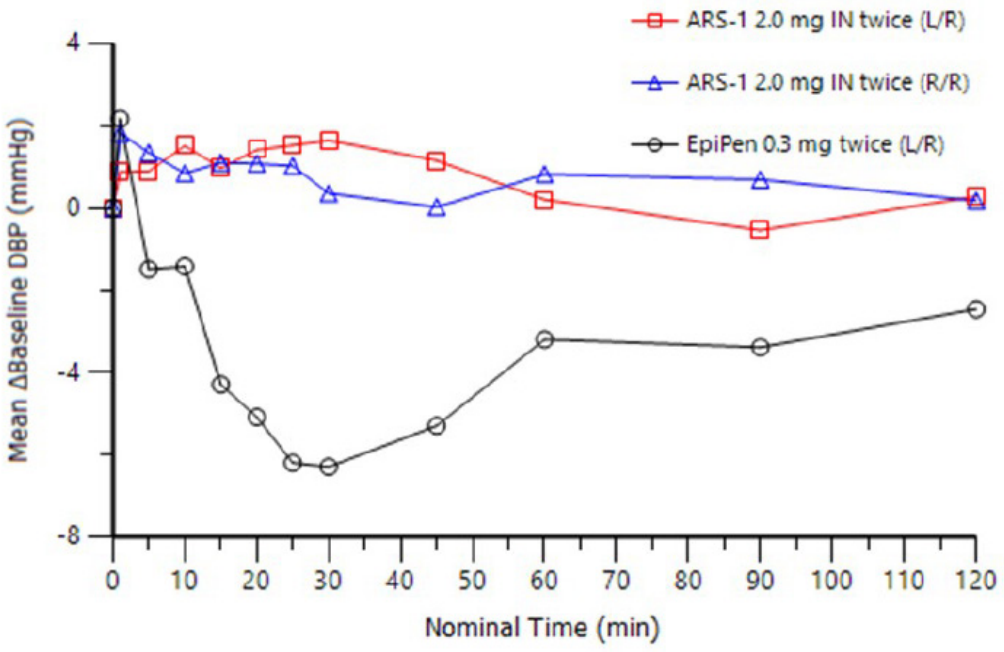


図 2.7.3-38　DBP のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 21

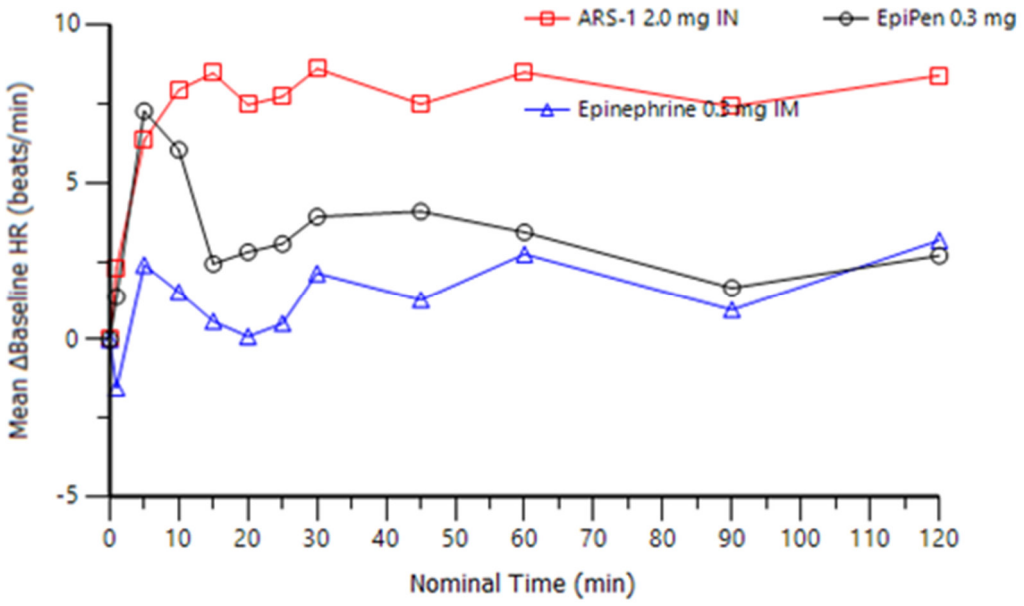


図 2.7.3-39　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（主要解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 22

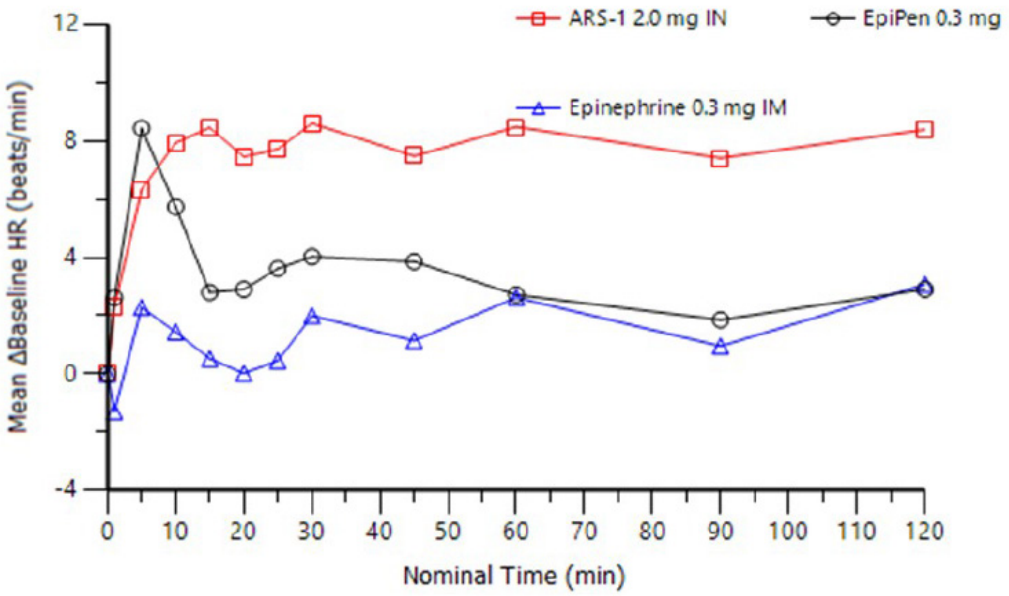


図 2.7.3-40　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 1（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 23

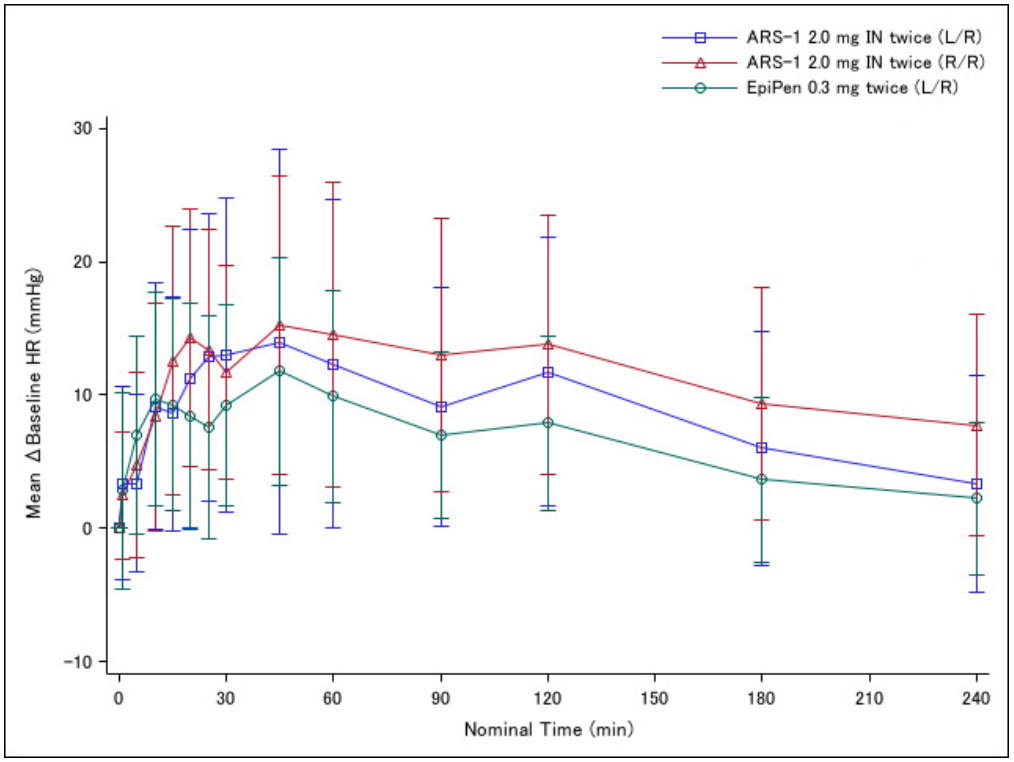


図 2.7.3-41　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（主要解析対象集団、再解析）

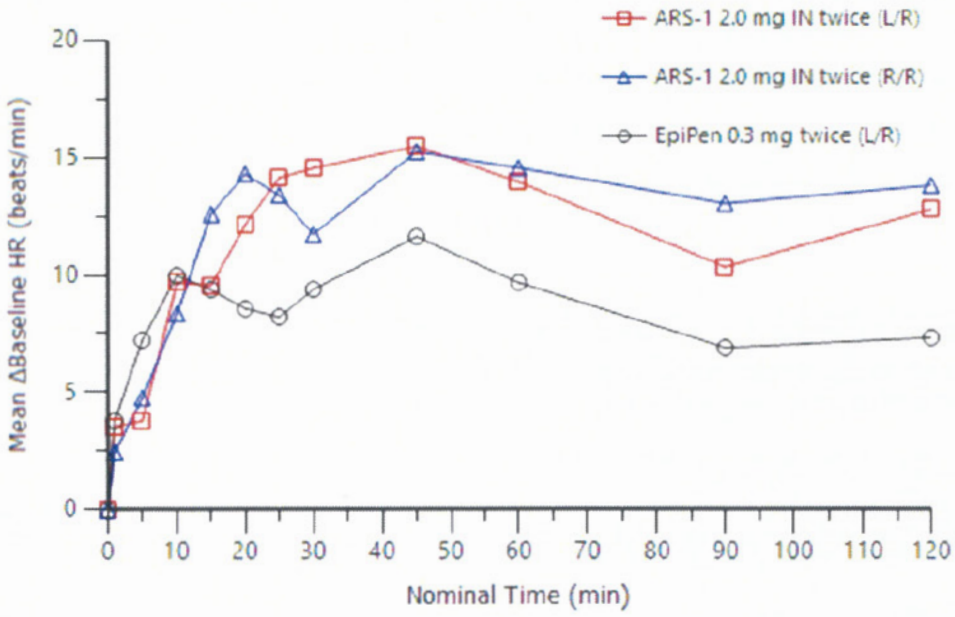


図 2.7.3-42　PR のベースラインからの平均変化量の推移 – パート 2（副次解析対象集団）

Source: EPI 15 CSR, Figure 25

2.7.3.2.3.3.4.2　薬力学的パラメータ

収縮期血圧

パート 1 における SBP のベースラインからの変化量に対する要約統計量を表 2.7.3-76（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-77（副次解析対象集団）に示す。

パート 2 における SBP のベースラインからの変化量に対する要約統計量を表 2.7.3-78（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-79（副次解析対象集団）に示す。なお、パート 2（主要解析対象集団については、Subject[redacted]を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

拡張期血圧

パート 1 における DBP のベースラインからの変化量に対する要約統計量を表 2.7.3-80（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-81（副次解析対象集団）に示す。

パート 2 における DBP のベースラインからの変化量に対する要約統計量を表 2.7.3-82（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-83（副次解析対象集団）に示す。なお、パート 2（主要解析対象集団については、Subject[redacted]を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

PR

パート 1 における PR のベースラインからの変化量に対する要約統計量を表 2.7.3-84（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-85（副次解析対象集団）に示す。

パート 2 における PR のベースラインからの変化量に対する要約統計量を表 2.7.3-86（主要解析対象集団）及び表 2.7.3-87（副次解析対象集団）に示す。なお、パート 2（主要解析対象集団については、Subject[redacted]を主要解析対象集団に含めた再解析結果を示す。

表 2.7.3-76 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（主要解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC (min*mmHg)								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	25.0 (1.00 – 116)	23.6 (64.8)	834 (84.9)	16.4 (232)	41.7 (208)	86.3 (147)	145 (115)	204 (100)	264 (93.0)	429 (92.6)	550 (94.6)	966 (101)
EpiPen 0.3 mg	35	10.0 (1.00 – 116)	15.6 (59.4)	459 (91.7)	21.3 (179)	52.0 (136)	73.4 (135)	92.9 (139)	105 (150)	118 (160)	165 (155)	188 (176)	420 (166)
Adrenaline 0.3 mg IM	41	20.0 (1.00 – 116)	12.0 (81.5)	222 (257)	2.60 (985)	2.54 (2230)	-1.99 (-4620)	-4.00 (-3300)	-7.38 (-2310)	-13.5 (-1580)	-3.87 (-8670)	-3.53 (-13000)	634 (105)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 13a and In-Text Table 15a

表 2.7.3-77 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC (min*mmHg)								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	25.0 (1.00 – 116)	23.6 (64.8)	834 (84.9)	16.4 (232)	41.7 (208)	86.3 (147)	145 (115)	204 (100)	264 (93.0)	429 (92.6)	550 (94.6)	966 (101)
EpiPen 0.3 mg	42	9.00 (1.00 – 116)	18.2 (80.3)	418 (97.9)	27.8 (165)	61.0 (118)	82.4 (119)	102 (124)	115 (136)	128 (147)	161 (163)	167 (208)	370 (175)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	22.5 (1.00 – 116)	11.9 (81.0)	228 (247)	2.85 (886)	2.40 (2330)	-2.38 (-3810)	-4.43 (-2940)	-7.59 (-2210)	-13.3 (-1580)	-2.64 (-12600)	0.293 (154000)	634 (105)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 13b and In-Text Table 15b

表 2.7.3-78 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（主要解析対象集団、再解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	36	29.0 (2.00 - 116)	28.5 (48.0)	1430 (66.0)	16.1 (206)	44.5 (153)	97.7 (107)	165 (87.8)	249 (76.3)	346 (68.5)	630 (58.2)	864 (57.8)	1390 (66.7)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	28.0 (6.00 - 85.0)	29.1 (46.0)	1550 (75.5)	18.5 (171)	49.0 (147)	106 (113)	187 (92.0)	281 (81.3)	382 (73.0)	688 (66.0)	948 (67.7)	1810 (70.4)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	14.0 (1.00 - 85.0)	19.2 (44.9)	691 (88.5)	22.0 (132)	60.1 (105)	104 (107)	146 (110)	184 (112)	225 (109)	342 (112)	428 (120)	731 (91.6)

表 2.7.3-79 SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC (min*mmHg)								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2×2.0 mg IN (L/R)	39	29.0 (2.00 – 116)	28.9 (47.0)	1430 (64.4)	15.4 (207)	46.9 (144)	101 (106)	170 (86.9)	256 (75.4)	356 (67.5)	645 (56.7)	878 (55.7)	1430 (63.1)
ARS-1 2×2.0 mg IN (R/R)	39	28.0 (6.00 – 85.0)	29.1 (46.0)	1550 (75.5)	18.5 (171)	49 (147)	106 (113)	187 (92.0)	281 (81.3)	382 (73.0)	688 (66.0)	948 (67.7)	1810 (70.4)
EpiPen 2×0.3 mg (L/R)	42	15.5 (1.00 – 85.0)	19.1 (46.0)	641 (97.7)	23.7 (125)	63.1 (108)	107 (108)	150 (110)	189 (111)	230 (109)	339 (116)	410 (129)	676 (102)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 14b and In-Text Table 16b

表 2.7.3-80 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（主要解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC (min*mmHg)								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	13.0 (1.00 – 117)	8.10 (64.3)	180 (175)	9.14 (186)	14.7 (254)	13.8 (417)	10.9 (715)	8.20 (1250)	4.1 (3030)	-8.15 (-2480)	-38.3 (-740)	-33.7 (-938)
EpiPen 0.3 mg	35	14.0 (1.00 – 115)	5.83 (107)	-26.3 (-1220)	-3.55 (-599)	-19.8 (-240)	-43.3 (-166)	-68.0 (-140)	-93.4 (-125)	-120 (-114)	-197 (-96.3)	-266 (-97.6)	88.2 (889)
Adrenaline 0.3 mg IM	41	9.00 (1.00 – 115)	5.63 (141)	-63.0 (-519)	0.534 (5330)	-9.54 (-486)	-25.5 (-245)	-44.0 (-188)	-64.0 (-172)	-86.6 (-164)	-167 (-124)	-251 (-115)	202 (216)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 7a and In-Text Table 9a

表 2.7.3-81 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC (min*mmHg)								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	13.0 (1.00 – 117)	8.10 (64.3)	180 (175)	9.14 (186)	14.7 (254)	13.8 (417)	10.9 (715)	8.20 (1250)	4.10 (3030)	-8.15 (-2480)	-38.3 (-740)	-33.7 (-938)
EpiPen 0.3 mg	42	10.0 (1.00 – 115)	5.62 (131)	-96.5 (-372)	-4.15 (-589)	-23.0 (-210)	-49.4 (-146)	-76.5 (-124)	-104 (-112)	-133 (-102)	-220 (-87.5)	-304 (-86.3)	88.2 (889)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	9.00 (1.00 – 115)	5.48 (145)	-63.0 (-519)	0.438 (6430)	-9.95 (-461)	-26.1 (-237)	-44.7 (-183)	-64.7 (-168)	-87.4 (-161)	-168 (-121)	-254 (-112)	202 (216)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 7b and In-Text Table 9b

表 2.7.3-82 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（主要解析対象集団、再解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC min*mmHg								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	36	19.0 (1.00 - 115)	9.92 (67.8)	289 (136)	4.84 (537)	11.8 (354)	18.9 (295)	26.1 (304)	32.3 (318)	39.7 (320)	60.6 (360)	73.1 (432)	336 (120)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	13.0 (1.00 - 118)	9.62 (83.5)	288 (191)	7.22 (253)	12.1 (322)	17.7 (354)	22.9 (387)	28.8 (418)	31.4 (493)	33.3 (769)	41.9 (886)	391 (146)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	5.00 (1.00 - 115)	6.43 (92.7)	6.22 (5080)	3.21 (652)	-2.68 (-1690)	-21.1 (-315)	-43.7 (-205)	-72.5 (-152)	-103 (-127)	-181 (-116)	-237 (-120)	88.0 (238)

表 2.7.3-83 DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) Mean (%CV)	AUEC (min*mmHg)								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2×2.0 mg IN (L/R)	39	19.0 (1.00 – 115)	10.5 (71.2)	290 (132)	4.07 (635)	10.1 (422)	16.0 (361)	22.6 (384)	28.9 (403)	36.1 (398)	54.1 (443)	61.1 (549)	352 (111)
ARS-1 2×2.0 mg IN (R/R)	39	13.0 (1.00 – 118)	9.62 (83.5)	288 (191)	7.22 (253)	12.1 (322)	17.7 (354)	22.9 (387)	28.8 (418)	31.4 (493)	33.3 (769)	41.9 (886)	391 (146)
EpiPen 2×0.3 mg (L/R)	42	5.00 (1.00 – 115)	6.31 (89.6)	0.743 (39900)	3.83 (520)	-1.56 (-2730)	-20.0 (-315)	-43.8 (-196)	-73.2 (-147)	-104 (-125)	-187 (-114)	-248 (-118)	92.3 (210)

Source: EPI 15 PK Report, In-Text Table 8b and In-Text Table 10b

表 2.7.3-84 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（主要解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC (min*bpm)								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	19 (1.00 – 116)	17.3 (62.7)	893 (93.5)	17.8 (149)	53.3 (127)	94.4 (103)	133 (90.5)	171 (84.8)	213 (80.8)	330 (83.7)	450 (88.4)	885 (90.2)
EpiPen 0.3 mg	35	11.0 (2.00 – 115)	11.7 (64.9)	414 (96.7)	16.8 (183)	47.5 (141)	64.7 (134)	78.5 (136)	92.8 (142)	110 (138)	171 (125)	225 (122)	572 (74.7)
Adrenaline 0.3 mg IM	41	29.0 (1.00 – 117)	9.73 (88.0)	386 (119)	0.0998 (23400)	9.54 (579)	14.3 (588)	15.5 (707)	17.3 (770)	23.9 (678)	48.2 (519)	81.0 (423)	580 (57.8)

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 19a and Table 21a

表 2.7.3-85 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 1（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC (min*bpm)								
					$AUEC_{0-5}$	$AUEC_{0-10}$	$AUEC_{0-15}$	$AUEC_{0-20}$	$AUEC_{0-25}$	$AUEC_{0-30}$	$AUEC_{0-45}$	$AUEC_{0-60}$	$AUEC_{0-120}$
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN	42	19 (1.00 – 116)	17.3 (62.7)	893 (93.5)	17.8 (149)	53.3 (127)	94.4 (103)	133 (90.5)	171 (84.8)	213 (80.8)	330 (83.7)	450 (88.4)	885 (90.2)
EpiPen 0.3 mg	42	10.0 (1.00 – 115)	12.3 (63.2)	404 (105)	22.5 (145)	54.9 (120)	73.0 (119)	87.7 (125)	104 (131)	123 (131)	181 (125)	227 (127)	568 (78.7)
Adrenaline 0.3 mg IM	42	27.0 (1.00 – 117)	9.71 (87.1)	373 (124)	0.708 (3300)	9.98 (547)	14.4 (578)	15.3 (711)	16.7 (788)	22.8 (702)	45.2 (548)	76.3 (445)	580 (57.8)

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 19b and Table 21b

表 2.7.3-86 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（主要解析対象集団、再解析）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	36	34.5 (1.00 - 116)	21.0 (57.1)	1270 (75.3)	13.9 (188)	46.9 (125)	92.2 (105)	145 (94.7)	204 (89.7)	269 (86.6)	470 (87.6)	66 (87.5)	1580 (73.9)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	40.0 (1.00 - 116)	22.9 (44.3)	1490 (63.2)	14.4 (127)	49.0 (101)	106 (83.3)	175 (73.5)	244 (67.1)	306 (63.0)	518 (60.7)	739 (61.3)	1680 (57.7)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	37	26.0 (1.00 - 116)	17.3 (52.4)	1000 (65.1)	18.7 (150)	61.3 (99.6)	109 (82.6)	153 (79.8)	193 (80.6)	234 (79.5)	398 (73.1)	555 (69.5)	1180 (43.1)

表 2.7.3-87 PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータ – パート 2（副次解析対象集団）

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) Mean (%CV)	AUEC (min*bpm)								
					AUEC 0-5	AUEC 0-10	AUEC 0-15	AUEC 0-20	AUEC 0-25	AUEC 0-30	AUEC 0-45	AUEC 0-60	AUEC 0-120
					Mean (%CV)								
ARS-1 2.0 mg IN (L/R)	39	29.0 (1.00 – 116)	22.1 (55.0)	1410 (73.9)	15.2 (172)	50.8 (116)	100 (98.9)	158 (89.9)	223 (85.8)	294 (83.2)	518 (83.8)	734 (83.8)	1770 (69.2)
ARS-1 2.0 mg IN (R/R)	39	40.0 (1.00 – 116)	22.9 (44.3)	1490 (63.2)	14.4 (127)	49.0 (101)	106 (83.3)	175 (73.5)	244 (67.1)	306 (63.0)	518 (60.7)	739 (61.3)	1680 (57.7)
EpiPen 0.3 mg (L/R)	42	24.5 (1.00 – 116)	17.4 (51.6)	988 (68.2)	21.8 (144)	65.1 (98.6)	114 (81.9)	158 (78.8)	200 (79.4)	244 (78.5)	406 (73.3)	560 (70.2)	1170 (48.3)

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 20b and Table 22b

2.7.3.2.3.3.4.3 最小二乗法による解析

収縮期血圧

投与法別の SBP パラメータの統計解析を表 2.7.3-88（パート 1）から表 2.7.3-91（パート 2）に示す。

表 2.7.3-88 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（主要解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	23.6	16.2	7.40	2.93	11.87	0.0073
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	24.1	-7.73	-22.04	6.57	0.3708
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	59.6	-17.9	-47.73	12.00	0.3223
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	82.6	3.72	-40.17	47.60	0.8881
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	101	43.9	-14.18	101.92	0.2120
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	115	89.7	19.72	159.64	0.0361
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	128	136	52.47	218.63	0.0082
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	179	249	123.54	375.22	0.0015
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	201	349	185.57	511.74	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	872	572	300	-257.72	858.09	0.3594
	$AUEC_{last}$	834	511	323	119.78	525.84	0.0099
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	23.6	11.8	11.8	7.57	15.97	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	2.86	13.5	0.10	26.99	0.0977
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	2.65	39.1	11.00	67.16	0.0232
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	-2.1	88.4	47.19	129.71	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	-4.17	150	94.94	204.09	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	-7.46	212	146.04	277.58	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	-13.5	277	199.21	355.42	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	-4.85	434	315.30	551.91	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	-5.03	555	401.33	707.98	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	872	292	580	-158.91	1318.93	0.1885
	$AUEC_{last}$	834	195	639	446.89	831.70	< 0.0001

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 17

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-89 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（副次解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	23.6	18.2	5.43	0.69	10.16	0.0600
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	27.8	-11.4	-26.05	3.24	0.1986
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	61.0	-19.3	-47.25	8.70	0.2549
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	82.4	3.97	-36.30	44.24	0.8702
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	102	43.6	-9.31	96.42	0.1742
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	115	88.9	25.36	152.44	0.0224
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	128	136	60.99	211.24	0.0034
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	161	268	154.52	381.31	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	167	383	235.55	530.70	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	873	339	535	39.56	1030.05	0.0776
	$AUEC_{last}$	834	444	390	202.59	576.84	0.0009
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	23.6	11.9	11.7	6.95	16.43	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.4	2.85	13.5	-1.10	28.19	0.1277
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	41.7	2.40	39.3	11.36	67.30	0.0218
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	86.3	-2.38	88.7	48.46	129.00	0.0004
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	145	-4.43	150	96.92	202.65	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	204	-7.59	212	148.40	275.48	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	264	-13.3	277	202.07	352.32	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	429	-2.64	431	317.99	544.79	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	550	0.293	549	401.76	696.91	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	873	199	675	-51.26	1400.46	0.1243
	$AUEC_{last}$	834	207	627	438.44	816.20	< 0.0001

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 20b

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-90　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2
（主要解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	28.5	19.2	9.31	4.62	14.00	0.0015
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	16.1	22.0	-5.97	-18.23	6.30	0.4201
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	44.5	60.1	-15.6	-42.13	11.00	0.3320
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	97.7	104	-6.00	-49.35	37.34	0.8180
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	165	146	19.5	-42.01	80.98	0.5990
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	249	184	64.8	-15.30	144.94	0.1817
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	346	225	121	23.37	217.95	0.0425
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	630	342	289	134.26	442.96	0.0027
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	865	428	436	222.57	650.24	0.0011
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1410	729	685	197.19	1173.7	0.0235
	$AUEC_{last}$	1450	694	753	405.08	1101.67	0.0006
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	28.6	19.2	9.42	4.79	14.04	0.0012
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.2	22.0	-3.78	-15.88	8.32	0.6039
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.3	60.1	-12.8	-39.01	13.41	0.4183
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	101	104	-2.93	-45.69	39.84	0.9094
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	178	146	32.3	-28.39	92.95	0.3780
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	269	184	84.6	5.55	163.63	0.0788
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	366	225	141	44.84	236.81	0.0170
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	663	342	321	169.22	473.77	0.0008
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	917	428	488	277.18	699.08	0.0003
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1740	729	1010	542.68	1487.27	0.0010
	$AUEC_{last}$	1510	694	816	472.36	1158.76	0.0002
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	28.6	28.5	0.107	-4.55	4.76	0.9696
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.2	16.1	2.18	-10.00	14.37	0.7659
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.3	44.5	2.77	-23.63	29.16	0.8617
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	101	97.7	3.08	-39.99	46.14	0.9055
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	178	165	12.8	-48.29	73.89	0.7278
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	269	249	19.8	-59.83	99.36	0.6800
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	366	346	20.2	-76.50	116.82	0.7290
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	663	630	32.9	-120.46	186.23	0.7217
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	917	865	51.7	-160.72	264.17	0.6860
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1740	1410	330	-134.74	793.80	0.2381
	$AUEC_{last}$	1510	1450	62.2	-284.03	408.40	0.7654

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 18

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-91　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の SBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2
（副次解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	28.9	19.1	9.85	5.39	14.32	0.0004
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	15.4	23.7	-8.29	-19.79	3.21	0.2337
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	46.9	63.1	-16.2	-41.86	9.41	0.2951
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	101	107	-5.47	-47.74	36.81	0.8301
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	170	150	20.4	-39.44	80.33	0.5714
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	256	189	67.4	-10.82	145.53	0.1555
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	356	230	126	30.38	220.96	0.0311
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	645	339	306	155.74	456.01	0.0011
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	879	410	469	264.63	673.33	0.0003
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1440	667	778	313.94	1241.92	0.0075
	$AUEC_{last}$	1440	641	800	465.49	1134.90	0.0002
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	29.1	19.1	10.1	5.59	14.52	0.0003
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.5	23.7	-5.20	-16.70	6.30	0.4540
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	49.0	63.1	-14.1	-39.77	11.50	0.3614
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	106	107	-0.957	-43.23	41.32	0.9700
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	187	150	37.4	-22.50	97.28	0.3018
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	281	189	92.8	14.63	170.98	0.0517
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	382	230	152	56.97	247.55	0.0095
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	688	339	350	199.45	499.71	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	948	410	538	333.80	742.51	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1810	667	1150	693.37	1597.41	0.0001
	$AUEC_{last}$	1560	641	917	582.14	1251.55	< 0.0001
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	29.1	28.9	0.205	-4.34	4.75	0.9403
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	18.5	15.4	3.09	-8.62	14.81	0.6614
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	49.0	46.9	2.09	-24.01	28.20	0.8941
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	106	101	4.51	-38.54	47.56	0.8620
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	187	170	16.9	-44.04	77.93	0.6449
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	281	256	25.5	-54.16	105.06	0.5960
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	382	356	26.6	-70.45	123.63	0.6495
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	688	645	43.7	-109.19	196.59	0.6355
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	948	879	69.2	-139.00	277.34	0.5817
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1810	1440	367	-84.56	819.48	0.1785
	$AUEC_{last}$	1560	1440	117	-224.54	457.85	0.5708

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 20d

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

拡張期血圧

投与法別の DBP パラメータの統計解析を表 2.7.3-92（パート 1）から表 2.7.3-95（パート 2）に示す。

表 2.7.3-92　ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（主要解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	8.10	6.08	2.02	-0.16	4.20	0.1272
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	-2.63	11.8	3.60	19.94	0.0190
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-17.8	32.6	17.21	47.92	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-42.6	56.4	34.14	78.63	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-68.1	79.0	49.86	108.07	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-93.3	101	64.34	138.63	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-120	124	78.61	169.06	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-199	190	125.84	255	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-270	232	142.41	320.76	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-270	232	142.41	320.76	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	158	-55.1	213	92.29	333.77	0.0047
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	8.10	5.55	2.54	0.49	4.59	0.0423
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	0.213	8.93	1.25	16.61	0.0567
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-9.77	24.5	10.06	38.93	0.0061
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-25.5	39.3	18.39	60.22	0.0025
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-43.9	54.8	27.42	82.14	0.0013
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-63.8	72.0	37.05	106.9	0.0010
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-85.9	90.0	47.45	132.49	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-165	157	96.07	217.5	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-249	211	126.76	294.43	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-249	211	126.76	294.43	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	158	-79.0	237	118.61	355.22	0.0015

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 11

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-93 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（副次解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	8.10	5.62	2.48	0.43	4.52	0.0475
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	-4.15	13.3	5.63	20.95	0.0050
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-23	37.8	23.78	51.73	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-49.4	63.2	43.02	83.43	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-76.5	87.4	61.00	113.75	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-104	113	78.90	146.23	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-133	137	96.15	178.22	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-220	212	152.50	270.53	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-304	265	183.11	347.36	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-304	265	183.11	347.36	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	160	-136	295	170.60	419.74	0.0002
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	8.10	5.48	2.62	0.57	4.67	0.0363
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	9.14	0.438	8.70	1.04	16.36	0.0623
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	14.7	-9.95	24.7	10.70	38.65	0.0043
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	13.8	-26.1	39.9	19.67	60.08	0.0015
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	10.9	-44.7	55.6	29.22	81.97	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	8.20	-64.7	72.9	39.26	106.60	0.0005
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	4.10	-87.4	91.5	50.45	132.52	0.0004
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	-8.15	-168	160	101.28	219.31	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	-38.3	-254	216	133.62	297.87	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	-38.3	-254	216	133.62	297.87	< 0.0001
	$AUEC_{last}$	160	-89.7	249	119.10	379.56	0.0022

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 19b

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-94 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2
（主要解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	10.0	6.42	3.61	1.13	6.10	0.0181
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	5.00	3.24	1.76	-6.30	9.82	0.7164
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	11.9	-2.65	14.5	-1.30	30.39	0.1304
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	19.5	-21.1	40.6	17.71	63.48	0.0043
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	27.4	-43.8	71.1	40.72	101.52	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	34.5	-72.8	107	69.74	144.74	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	42.5	-103	146	100.31	190.88	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	63.8	-182	246	167.24	323.86	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	78.5	-237	316	203.76	427.69	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	357	56.4	300	-73.39	674.12	0.1748
	$AUEC_{last}$	294	-4.82	299	139.44	459.07	0.0027
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	9.45	6.42	3.03	0.58	5.48	0.0428
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	6.12	3.24	2.88	-5.07	10.82	0.5478
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	10.3	-2.65	12.9	-2.71	28.53	0.1726
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	15.5	-21.1	36.6	14.08	59.17	0.0085
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	19.8	-43.8	63.6	33.66	93.51	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	25.1	-72.8	97.8	60.96	134.72	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	27.0	-103	130	85.61	174.65	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	26.5	-182	208	131.15	285.21	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	35.3	-237	273	162.4	382.68	0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	365	56.4	308	-46.39	662.66	0.1456
	$AUEC_{last}$	275	-4.82	279	121.00	437.97	0.0046
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	9.45	10.0	-0.582	-3.06	1.89	0.6962
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	6.12	5.00	1.11	-6.90	9.13	0.8174
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	10.3	11.9	-1.64	-17.38	14.11	0.8629
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	15.5	19.5	-3.97	-26.72	18.78	0.7719
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	19.8	27.4	-7.54	-37.77	22.70	0.6789
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	25.1	34.5	-9.40	-46.72	27.91	0.6755
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	27.0	42.5	-15.5	-60.54	29.6	0.5689
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	26.5	63.8	-37.4	-115.28	40.54	0.4265
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	35.3	78.5	-43.2	-154.58	68.22	0.5201
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	365	357	7.77	-289.24	304.79	0.9628
	$AUEC_{last}$	275	294	-19.80	-174.34	134.8	0.8315

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 12

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-95　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の DBP に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2
（副次解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	10.5	6.31	4.24	1.87	6.60	0.0038
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	4.05	3.83	0.219	-7.31	7.75	0.9614
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	10.1	-1.56	11.6	-3.09	26.30	0.1923
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	16.3	-20	36.3	14.93	57.59	0.0059
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	23.3	-43.8	67.1	38.39	95.85	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	30.2	-73.2	103	67.18	139.57	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	37.7	-104	142	97.61	186.03	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	55.8	-187	243	167.35	317.91	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	64.7	-248	312	206.22	418.39	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	361	75.7	285	-65.36	636.22	0.1719
	$AUEC_{last}$	296	-10.7	307	161.51	452.65	0.0008
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	9.69	6.31	3.38	1.02	5.74	0.0198
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	7.18	3.83	3.36	-4.18	10.89	0.4604
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	12.2	-1.56	13.7	-0.95	28.44	0.1235
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	18.1	-20	38.1	16.73	59.38	0.0040
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	24.2	-43.8	68.0	39.30	96.76	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	31.2	-73.2	104	68.22	140.60	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	34.8	-104	139	94.68	183.11	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	38.7	-187	226	150.30	300.86	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	50.3	-248	298	191.75	403.92	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	401	75.7	325	-8.69	658.61	0.1081
	$AUEC_{last}$	293	-10.7	303	156.53	450.01	0.0010
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	9.69	10.5	-0.857	-3.27	1.56	0.5563
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	7.18	4.05	3.14	-4.55	10.83	0.4988
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	12.2	10.1	2.14	-12.85	17.13	0.8129
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	18.1	16.3	1.79	-19.97	23.56	0.8913
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	24.2	23.3	0.914	-28.45	30.27	0.9588
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	31.2	30.2	1.04	-35.98	38.06	0.9629
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	34.8	37.7	-2.92	-48.16	42.32	0.9147
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	38.7	55.8	-17.1	-94.04	59.94	0.7133
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	50.3	64.7	-14.5	-122.97	94.03	0.8248
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	401	361	39.5	-240.44	319.51	0.8045
	$AUEC_{last}$	293	296	-3.82	-149.38	141.75	0.9653

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 19d

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

脈拍数

投与法別の PR パラメータの統計解析を表 2.7.3-96（パート 1）から表 2.7.3-99（パート 2）に示す。

表 2.7.3-96　ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（主要解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	17.3	12.6	4.66	2.04	7.28	0.0041
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	19.3	-1.45	-11.39	8.48	0.8083
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	54.2	-0.933	-23.46	21.60	0.9452
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	74.2	20.2	-11.31	51.65	0.2893
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	89.3	43.8	5.23	82.27	0.0624
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	105	66.2	20.94	111.46	0.0173
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	124	89.2	36.53	141.91	0.0062
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	187	143	65.63	220.92	0.0030
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	241	209	104.53	314.34	0.0014
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	887	566	320	-64.88	705.30	0.1618
	$AUEC_{last}$	893	388	505	299.45	710.45	0.0001
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	17.3	9.62	7.66	5.20	10.12	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	-0.288	18.1	8.79	27.47	0.0018
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	8.41	44.9	23.68	66.04	0.0007
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	12.7	81.6	52.02	111.21	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	13.7	119	83.14	155.56	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	15.5	156	113.08	198.18	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	21.9	191	141.47	240.53	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	44.8	285	212.33	358.32	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	75.7	375	275.89	473.14	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	887	405	481	33.69	928.46	0.0802
	$AUEC_{last}$	893	302	591	389.74	792.91	< 0.0001

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 23

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-97 ARS-1 2.0 mg IN、エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン IM 投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 1（副次解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 vs EpiPen	E_{max}	17.3	12.3	4.98	2.65	7.30	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	22.5	-4.68	-13.79	4.44	0.3955
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	54.9	-1.61	-21.74	18.52	0.8945
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	73.0	21.4	-6.76	49.54	0.2097
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	87.7	45.3	10.70	79.99	0.0324
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	104	67.3	26.38	108.18	0.0076
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	123	90.3	42.70	137.97	0.0023
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	181	149	79.34	219.06	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	227	223	128.82	316.73	0.0002
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	867	518	349	28.66	670.02	0.0763
	$AUEC_{last}$	893	388	506	324.73	686.59	< 0.0001
ARS-1 vs Adrenaline IM	E_{max}	17.3	9.71	7.57	5.24	9.90	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	17.8	0.708	17.1	8.02	26.25	0.0024
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	53.3	9.98	43.3	23.16	63.42	0.0006
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.4	14.4	79.9	51.78	108.09	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	133	15.3	118	83.15	152.44	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	171	16.7	154	113.56	195.35	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	213	22.8	190	142.46	237.74	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	330	45.2	285	215.08	354.80	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	450	76.3	374	279.94	467.85	< 0.0001
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	867	405	463	49.15	875.90	0.0697
	$AUEC_{last}$	893	304	590	400.89	778.48	< 0.0001

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 21b

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-98 ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2
（主要解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	21.3	17.2	4.04	0.96	7.13	0.0324
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.2	18.6	-4.39	-13.4	4.62	0.4192
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.8	61.5	-13.7	-33.62	6.21	0.2550
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	94.7	111	-16.0	-45.86	13.96	0.3769
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	150	156	-5.94	-45.83	33.94	0.8045
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	212	196	15.2	-34.49	64.98	0.6108
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	279	239	39.6	-19.11	98.32	0.2646
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	490	403	86.9	-7.73	181.58	0.1303
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	692	560	131	0.61	261.66	0.0984
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1530	1140	390	-100.95	881.13	0.1855
	$AUEC_{last}$	1320	1010	309	54.15	564.43	0.0472
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	22.7	17.2	5.45	2.42	8.48	0.0038
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.0	18.6	-4.62	-13.49	4.26	0.3886
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.0	61.5	-14.5	-34.13	5.07	0.2206
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	103	111	-7.94	-37.35	21.46	0.6539
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	170	156	14.8	-24.38	53.99	0.5306
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	240	196	44	-4.8	92.88	0.1373
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	305	239	66.2	8.56	123.82	0.0597
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	518	403	114	21.32	207.07	0.0442
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	731	560	170	42.26	298.37	0.0299
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1710	1140	570	89.14	1051.66	0.0545
	$AUEC_{last}$	1440	1010	430	179.78	680.87	0.0056
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	22.7	21.3	1.41	-1.67	4.48	0.4473
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.0	14.2	-0.227	-9.19	8.73	0.9664
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	47.0	47.8	-0.824	-20.63	18.98	0.9449
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	103	94.7	8.01	-21.75	37.78	0.6550
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	170	150	20.8	-18.96	60.47	0.3866
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	240	212	28.8	-20.75	78.34	0.3359
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	305	279	26.6	-31.93	85.09	0.4513
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	518	490	27.3	-67.08	121.61	0.6314
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	731	692	39.2	-90.93	169.29	0.6171
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1710	1530	180	-335.50	696.13	0.5527
	$AUEC_{last}$	1440	1320	121	-133.10	375.18	0.4298

Source: EPI 15 PK Report, in-text Table 24

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

表 2.7.3-99　ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後の PR に対する PD パラメータの統計解析 – パート 2
（副次解析対象集団）

Test vs Reference	Dependent Variable	LS Mean [a]		Diff [b]	90% CI [c]		p-value[d]
		Test	Ref		Lower	Upper	
ARS-1 (L/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	21.9	17.4	4.53	1.68	7.39	0.0099
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	15.3	21.8	-6.48	-15.73	2.76	0.2466
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	50.9	65.1	-14.2	-33.62	5.14	0.2250
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	100	114	-13.5	-42.72	15.68	0.4431
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	157	158	-0.814	-40.06	38.43	0.9725
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	222	200	22.0	-26.87	70.92	0.4555
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	293	244	49.3	-7.90	106.60	0.1553
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	516	406	110	19.50	201.16	0.0466
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	732	560	171	44.26	298.22	0.0276
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1630	1120	512	93.71	930.60	0.0470
	$AUEC_{last}$	1400	988	415	161.06	669.61	0.0081
ARS-1 (R/R) vs EpiPen (L/R)	E_{max}	23.2	17.4	5.80	2.95	8.65	0.0011
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.5	21.8	-7.31	-16.55	1.93	0.1919
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	50.0	65.1	-15.1	-34.47	4.29	0.1987
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	109	114	-5.00	-34.19	24.20	0.7764
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	179	158	20.9	-18.34	60.15	0.3779
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	251	200	51.2	2.28	100.07	0.0854
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	316	244	72.8	15.53	130.03	0.0375
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	533	406	127	36.01	217.68	0.0227
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	756	560	195	68.25	322.20	0.0124
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1730	1120	605	171.00	1039.36	0.0253
	$AUEC_{last}$	1500	988	511	256.55	765.11	0.0013
ARS-1 (R/R) vs ARS-1 (L/R)	E_{max}	23.2	21.9	1.26	-1.66	4.19	0.4737
	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	14.5	15.3	-0.827	-10.25	8.60	0.8842
	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	50.0	50.9	-0.852	-20.65	18.95	0.9431
	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	109	100	8.52	-21.35	38.40	0.6361
	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	179	157	21.7	-18.46	61.90	0.3709
	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	251	222	29.1	-20.95	79.24	0.3357
	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	316	293	23.4	-35.25	82.12	0.5081
	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$	533	516	16.5	-76.64	109.68	0.7686
	$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	756	732	24.0	-106.25	154.22	0.7599
	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$	1730	1630	93.0	-371.36	557.41	0.7348
	$AUEC_{last}$	1500	1400	95.5	-165.00	355.99	0.5434

Source: EPI 15 PK Report, Appendix Table 21d

a) Least Squares Mean

b) Difference in LSMean (Test – Ref)

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

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

2.7.3.2.3.3.4.4　薬力学の要約

収縮期血圧

PD パラメータ（1 回投与）

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg 投与後に最も短く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 投与及び ARS-1 2.0 mg IN 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

最初の 10 分の pAUEC 平均値はエピペン 0.3 mg IM 投与後に最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。15 分以降の pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

投与法間の比較（単回投与）

ARS-1 2.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が大きかった。20 分までの pAUEC は同程度であり、25 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC は有意に大きかった。

PD パラメータ（2 回投与）

SBP の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg（L/R）投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg（L/R）投与後に最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg（L/R）投与の順となった。

最初の 15 分の pAUEC 平均値はエピペン 0.3 mg IM 投与後に最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与の順となった。pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後に最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与及びエピペン 0.3 mg（L/R）投与の順となった。

投与法間の比較（2 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）vs. エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に大きかった。25 分までの pAUEC は同程度であり、30 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に大きかった。25 分までの pAUEC は同程度であり、30 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後と同程度であった。

拡張期血圧

PD パラメータ（1 回投与）

DBP の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はアドレナリン 0.3 mg IM 投与後に最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでアドレナリン 0.3 mg IM 投与及びエピペン 0.3 mg 投与の順となった。

pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg IM 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

投与法間の比較（単回投与）

ARS-1 2.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} は、主要解析対象集団でエピペン 0.3 mg 投与後と同程度、副次解析対象集団でエピペン 0.3 mg 投与後よりも大きかった。$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg INvs. アドレナリン 0.3 mg IM：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後よりも有意に大きかった。

PD パラメータ（2 回投与）

DBP の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後に最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与及びエピペン 0.3 mg（L/R）投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg（L/R）投与後に最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後に最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与及びエピペン 0.3 mg（L/R）投与の順となった。

pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後に最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与及びエピペン 0.3 mg IM 投与の順となった。

投与法間の比較（2 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）vs. エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に大きかった。10

分までの pAUEC は同程度であり、15 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に大きかった。10 分までの pAUEC は同程度であり、15 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後と同程度であった。

脈拍数

PD パラメータ（1 回投与）

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg 投与後に最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の順となった。

投与法間の比較（単回投与）

ARS-1 2.0 mg INvs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は大きかった。15～20 分までの pAUEC は同程度であり、20～25 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg INvs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は有意に大きかった。

PD パラメータ（2 回投与）

PR の E_{max} 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与及びエピペン 0.3 mg（L/R）投与の順となった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg（L/R）投与後が最も短く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与の順となった。

$AUEC_{last}$ 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後が最も高く、次いでエピペン 0.3 mg（L/R）投与の順となった。

pAUEC 平均値は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後が最も高く、次いで ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与及びエピペン 0.3 mg IM 投与の順となった。

投与法間の比較（2 回投与）

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）vs. エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に大きかった。pAUEC はほぼ同程度であった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）：エピペン 0.3 mg 2 回（L/R）投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に大きかった。25～30 分までの pAUEC は同程度であり、30～45 分以降は ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の方が大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後と同程度であった。

2.7.3.2.3.3.5　薬力学の結論

ARS-1 2.0 mg IN 投与では、1 回投与及び 2 回投与のいずれでも、エピペン 0.3 mg 投与又はアドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べ、SBP、DBP 及び PR の上昇が顕著であった。

2.7.3.2.3.4　EPI 18 試験：季節性鼻炎を伴う I 型アレルギー患者を対象として、ARS-1 及びアドレナリン IM 注射剤を反復投与したときのアドレナリンの PK 及び PD を検討する 5 投与法、5 投与期、無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.3.4.1　試験計画

本試験は第 I 相、5 投与法、5 投与期、無作為化、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検投与期で構成された。被験者は既知の病因による季節性鼻炎（I 型アレルギー患者）の確定診断を受けていた。

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- アレルギー性鼻炎のある状態で ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.3 mg IM をそれぞれ 2 回投与したときの PK を、正常な鼻腔状態での 2 回投与と比較する。
- アレルギー性鼻炎のある状態で ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.3 mg IM をそれぞれ 2 回投与したときの ABPM 装置を用いて測定した SBP、DBP 及び PR に基づく PD を正常な鼻腔状態で 2 回投与したときの PD と比較する。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- 正常な鼻腔状態とアレルギー性鼻炎のある状態とで ARS-1 2.0 mg 2 回投与後の PK/PD 関係を比較する。
- アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後の PK/PD 関係を正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎のある状態の ARS-1 2 回投与後と比較する。
- ARS-1 の安全性及び忍容性をアドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較する。

スクリーニング期（治験薬投与の 60～21 日前）

被験者に対し、過去に診断された標的抗原（Hollister-Stier 社製標準化アレルゲン溶液）に対する反応を TNSS に基づき評価した。まず、非特異的過敏性を示す被験者を除外するため、生理食塩水及びフェノールを用いて鼻洗浄を行った。希釈液の投与に対して 2 を超える TNSS 反応を報

告した被験者は除外した。アレルゲン濃度は、生理食塩水及びフェノールの希釈液を使用し、原液（Hollister-Stier）を 1：128 から 1：2 まで段階希釈することによって調製した（各濃度は前の濃度の 4 倍の希釈率とした)。陽性反応（TNSS が 12 点中 5 点以上、鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上）に達するまで、15 分（±5 分）間隔で両鼻孔に（4 倍の）漸増濃度でアレルゲンを負荷した。1:2 の最高濃度に達しても適格要件を満たさなかった被験者は除外した。陽性反応が確認された時点で、それ以上の投与は中止し、レスキュー薬の投与を許可した。適格反応が認められた濃度を投与期 3、4 及び 5 に使用した。スクリーニング時に 1：128 の希釈で TNSS による判定基準を満たした（適格と認められた）被験者には、投与期 3、4 及び 5 の投与時には 1：25.6 の希釈液を投与した。スクリーニング時に 1：32 の希釈液で TNSS による判定基準を満たした（適格と認められた）被験者には、投与期 3、4 及び 5 の投与時には 1：6.1 の希釈液を投与した。

全ての被験者が本試験の投与前 60 日以内に安全性のスクリーニング評価を受けた。

投与期 1～5 に規定どおり TNSS を評価したが、TNSS に基づく被験者の試験中止はなかった。

ベースライン期／非盲検投与期：

投与期 1～2：正常な鼻腔状態

いずれも正常な鼻腔状態で、ARS-1 2.0 mg 2 回投与後の PK をアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後と比較した。各被験者を以下の投与群に無作為に割り付け、その後、もう一方の製剤の投与とクロスオーバーさせた。24 時間のウォッシュアウト期間を置いて以下の投与を実施した。

- ARS-1 2.0 mg を左右の鼻孔に 1 回ずつ 10 分間隔で 2 回投与
- アドレナリン 0.3 mg IM を左右の大腿前外側に 1 回ずつ 10 分間隔で 2 回投与

投与期 3～5：鼻炎のある状態

いずれも NAC で鼻炎を誘発した後に、ARS-1 2.0 mg 2 回投与後の PK をアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後と比較した。3 週間のウォッシュアウト期間を設けて以下の投与を実施した。

- アドレナリン 0.3 mg IM を左右の大腿前外側に 1 回ずつ 10 分間隔で 2 回投与
- ARS-1 2.0 mg を左右の鼻孔に 1 回ずつ 10 分間隔で 2 回投与
- ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に 10 分間隔で 2 回投与

2.7.3.2.3.4.2 薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.3.4.2.1 薬力学測定項目

PD 測定項目は、印刷機能を備え、4～5 分ごとに測定を行うことができる ABPM 装置を使用して各投与群への投与後における SBP、DBP 及び PR を測定した。PD 測定項目は、被験者を少なくとも 20 分以上、リラックスし、背中を背もたれで支え、脚は組まず、上腕を露出した状態（楽にするためのわずかなリクライニングは許容される）で、最長で投与 120 分後まで評価した。

以下に示す方法で BP 及び PR を測定した。

投与期 1～2：

- 投与前：-30 分（±5 分）及び-15 分（±5 分）

- 投与後：1 分（+1 分）、5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）、120 分（±5 分）

投与期 3～5（投与を起点とする）：

- NAC 前：-45 分（±10 分）分及び-30 分（±10 分）
- NAC 後／投与前：-10 分（±3 分）分及び-5 分（±3 分）
- 投与後：1 分（+1 分）、5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）、120 分（±5 分）

PD 解析には、SBP、DBP 及び PR を含めた。PD データは、(1) 実測値（生データ）及び (2) ベースラインからの変化量（Δ ベースライン）として示した。

2.7.3.2.3.4.2.2 薬力学解析

SBP、DBP、PR に対する PD の主要解析は、ベースライン補正後の結果に対して実施した。PD 解析では、全ての解析と図において、ベースラインをゼロ時点に設定した。パラメータは、E_{max}、t_{Emax}、ベースラインからの変化量及び全ての時点の pAUEC に基づいた結果を報告した。

主な比較：

- 正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回 IN 投与したときと、正常な鼻腔状態でアドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与したときの SBP、DBP 及び PR の比較
- NAC 条件下で ARS-1 2.0 mg を 2 回 IN 投与したときと、NAC 条件下でのアドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与したときの SBP、DBP 及び PR の比較

副次比較：

PK/PD の副次解析には、以下の評価を行うため、C_{max} と E_{max} の比較、t_{max} と t_{Emax} の比較、各時点における濃度とベースラインからの PD 変化量の比較（SBP、DBP、PR）、並びに各時点における部分 AUC（pAUC）と pAUEC の比較を組み入れた。

- 正常な鼻腔状態で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与
- NAC 条件下で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与
- 正常な鼻腔状態でアドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与
- NAC 条件下でアドレナリン 0.3 mg を 2 回 IM 投与

上記の比較を行うため、線形回帰分析を実施した。

2.7.3.2.3.4.3 安全性評価

安全性データの正式な統計学的比較は実施しなかった。

国際医薬用語集（MedDRA）（バージョン 16.1 以降）を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に従って全ての AE をコード化し、分類した。試験治療下で発現した有害事象を収集した。全ての有害事象（非重篤及び重篤）を一覧にした。全ての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象について、各事象を 1 回以上報告した被験者の数及び割合を投与法別に要約した。SOC、PT 及び重症度ごとの有害事象を投与法別に要約した。SOC 別及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象の一覧表も作成した。

死亡及びその他の重篤な有害事象を要約し、データに応じて一覧表を作成した。有害事象のために試験を中止した被験者がいた場合は、該当する被験者の一覧表及び要約を示した。

2.7.3.2.3.4.4 薬力学の結果

2.7.3.2.3.4.4.1 ベースラインからの変化量のプロット

投与後 120 分間及び 60 分間のベースラインからの平均変化量で表される PD 反応を図 2.7.3-43（SBP）、図 2.7.3-44（DBP）及び図 2.7.3-45（PR）に示す。

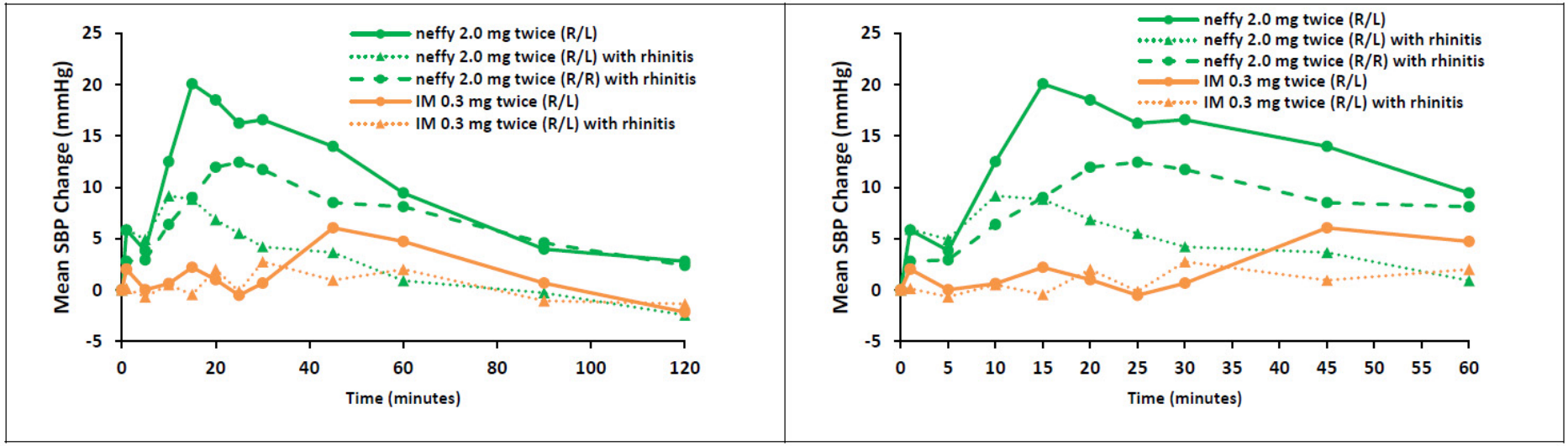


図 2.7.3-43　SBP のベースラインからの平均変化量（120 分及び 60 分スケール）

Source: EPI 18 CSR, Figure 18

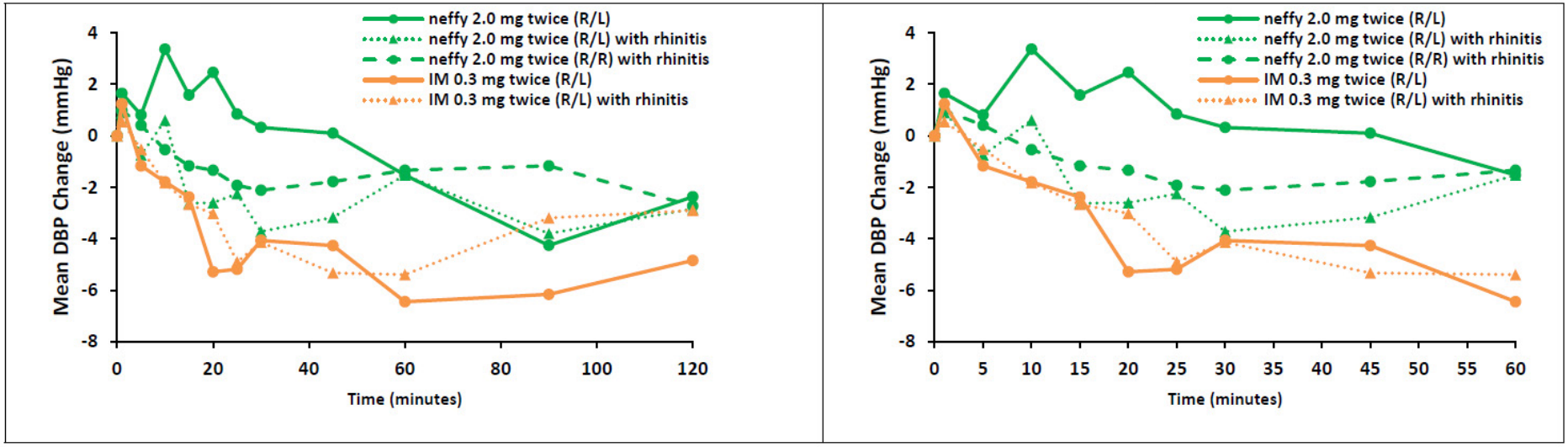


図 2.7.3-44 DBP のベースラインからの平均変化量（120 分及び 60 分スケール）

Source: EPI 18 CSR, Figure 19

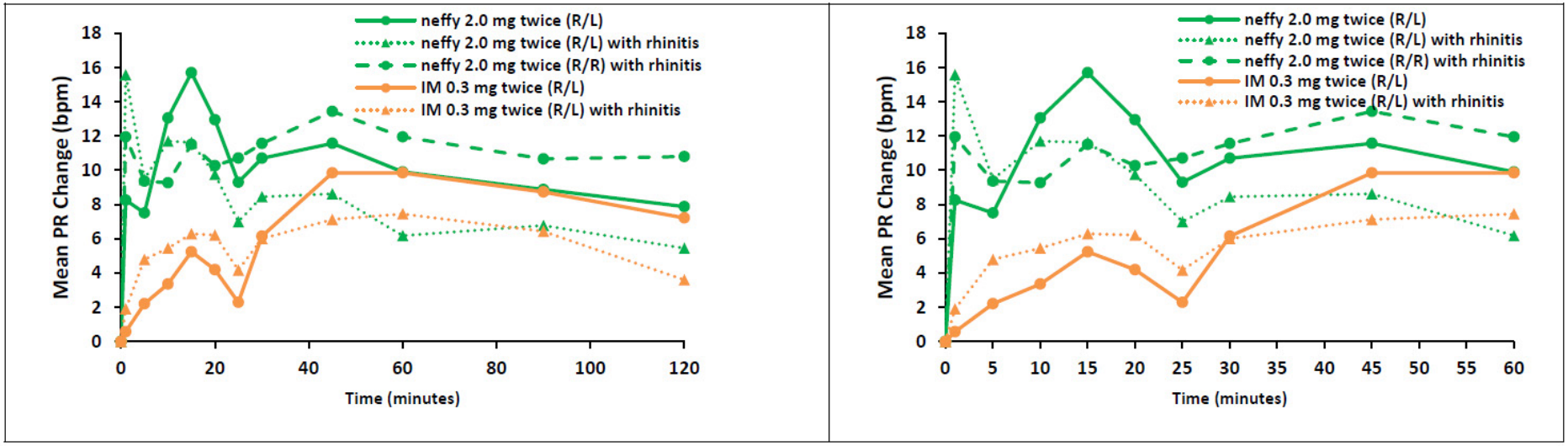


図 2.7.3-45 PR のベースラインからの平均変化量（120 分及び 60 分スケール）

Source: EPI 18 CSR, Figure 20

2.7.3.2.3.4.4.2 薬力学的パラメータ

t_{Emax} 中央値並びに E_{max} 及び $AUEC_{last}$ の平均値の投与法別の要約を表 2.7.3-100（SBP）、表 2.7.3-101（DBP）及び表 2.7.3-102（PR）に示す。

アドレナリンの pAUEC 平均値を表 2.7.3-103（SBP）、表 2.7.3-104（DBP）及び表 2.7.3-105（PR）に示す。

表 2.7.3-100 SBP に対する PD パラメータの要約統計量 – 全被験者

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	19 (1 – 120)	29 (53.5)	1221 (101.3)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	38 (1 – 120)	14 (65.5)	473 (129.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	16 (1 – 120)	18 (68.2)	589 (112.0)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	26 (1 – 120)	21 (48.1)	932 (95.7)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	30 (1 – 121)	13 (65.1)	376 (173.1)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.10 and Table 14.2.4.13

表 2.7.3-101 DBP に対する PD パラメータの要約統計量 – 全被験者

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mmHg) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	15 (1 – 120)	10 (60.3)	214 (202.1)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	10 (1 – 121)	6 (97.4)	-20 (-1326.6)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	10 (1 – 121)	6 (104.1)	60 (597.3)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	20 (1 – 120)	7 (85.6)	169 (232.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	13 (1 – 121)	6 (115.8)	78 (476.2)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.11 and Table 14.2.4.14

表 2.7.3-102 PR に対する PD パラメータの要約統計量 – 全被験者

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*bpm) mean (%CV)
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	16 (1 – 120)	24 (49.2)	1219 (74.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	45 (1 – 121)	14 (63.9)	876 (91.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	11 (1 – 121)	22 (45.1)	979 (73.0)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	16 (1 – 121)	22 (46.2)	1353 (64.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	28 (1 – 120)	14 (47.5)	715 (74.1)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.12 and Table 14.2.4.15

表 2.7.3-103 SBP に対するアドレナリンの pAUEC 平均値 – 全被験者

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	3 (167.9)	22 (174.2)	59 (128.7)	138 (90.5)	235 (79.6)	323 (81.3)	406 (83.5)	633 (84.8)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (1150.4)	5 (675.7)	7 (1131.5)	14 (842.0)	22 (680.3)	23 (781.5)	37 (532.0)	85 (346.8)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	3 (194.4)	25 (168.1)	58 (162.1)	103 (145.6)	143 (140.4)	175 (145.2)	201 (153.9)	257 (172.5)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	2 (323.1)	13 (265.4)	35 (189.1)	73 (139.3)	124 (114.3)	185 (102.5)	245 (96.0)	398 (91.7)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (5932.3)	1 (3492.2)	1 (7083.8)	1 (13644.0)	5 (3086.8)	10 (1803.5)	16 (1360.9)	43 (840.1)

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	803 (89.3)	1013 (106.6)	1148 (119.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	170 (244.8)	258 (256.4)	192 (475.1)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	293 (190.6)	303 (255.7)	333 (291.8)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	524 (95.1)	715 (108.4)	819 (126.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	66 (783.6)	81 (935.4)	92 (1114.4)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.10 and Table 14.2.4.13

表 2.7.3-104 DBP に対するアドレナリンの pAUEC 平均値 – 全被験者

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	1 (270.0)	6 (386.5)	15 (314.4)	27 (253.7)	37 (269.1)	45 (294.5)	48 (340.9)	50 (517.6)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (817.9)	1 (2612.9)	-6 (-1041.8)	-16 (-561.5)	-35 (-325.9)	-61 (-224.3)	-75 (-196.6)	-137 (-149.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	1 (640.7)	2 (1823.6)	1 (4368.5)	-4 (-2288.7)	-17 (-703.1)	-28 (-513.0)	-42 (-403.7)	-95 (-278.2)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	1 (638.9)	4 (699.6)	3 (1564.9)	-1 (-10041.0)	-11 (-934.1)	-15 (-852.7)	-25 (-599.2)	-54 (-398.3)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (973.7)	1 (6079.0)	-4 (-1446.7)	-16 (-595.4)	-30 (-391.5)	-49 (-295.2)	-72 (-251.7)	-142 (-198.2)

Treatment	N	pAUEC (min*mmHg) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	38 (927.6)	-47 (-1121.8)	-120 (-591.7)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	-217 (-126.6)	-404 (-101.1)	-554 (-104.0)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	-130 (-283.4)	-210 (-257.6)	-247 (-238.1)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	-78 (-362.8)	-115 (-385.5)	-173 (-349.2)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	-222 (-166.4)	-351 (-163.7)	-492 (-149.9)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.11 and Table 14.2.4.14

表 2.7.3-105 PR に対するアドレナリンの pAUEC 平均値 – 全被験者

Treatment	N	pAUEC (min*bpm) mean (%CV)							
		$AUEC_{0\text{-}1\ min}$	$AUEC_{0\text{-}5\ min}$	$AUEC_{0\text{-}10\ min}$	$AUEC_{0\text{-}15\ min}$	$AUEC_{0\text{-}20\ min}$	$AUEC_{0\text{-}25\ min}$	$AUEC_{0\text{-}30\ min}$	$AUEC_{0\text{-}45\ min}$
Normal Nasal Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	4 (141.4)	34 (98.6)	84 (77.0)	154 (69.0)	228 (62.4)	284 (61.0)	334 (63.2)	500 (64.9)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	0 (1782.5)	6 (349.1)	20 (240.7)	40 (194.1)	63 (170.4)	80 (168.0)	105 (147.2)	224 (113.2)
Rhinitis Conditions									
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	6 (87.6)	57 (70.1)	108 (62.4)	167 (57.4)	221 (52.9)	264 (53.3)	302 (55.7)	430 (62.4)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	6 (89.1)	49 (73.6)	95 (66.5)	147 (59.0)	201 (54.0)	254 (52.2)	310 (52.1)	497 (52.0)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	1 (273.4)	12 (178.6)	37 (130.5)	66 (111.3)	96 (95.7)	123 (90.8)	148 (88.3)	246 (77.6)

Treatment	N	pAUEC (min*bpm) mean (%CV)		
		$AUEC_{0\text{-}60\ min}$	$AUEC_{0\text{-}90\ min}$	$AUEC_{0\text{-}120\ min}$
Normal Nasal Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	43	661 (66.4)	945 (72.0)	1198 (78.5)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	373 (98.7)	654 (91.9)	922 (88.8)
Rhinitis Conditions				
ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	542 (71.2)	735 (82.1)	981 (75.5)
ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	687 (55.3)	1027 (60.4)	1349 (65.1)
Adrenaline IM 0.3 mg twice	42	356 (72.0)	565 (71.5)	726 (73.5)

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.12 and Table 14.2.4.15

2.7.3.2.3.4.4.3 最小二乗法による解析

収縮期血圧

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L）投与間の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-106 に示す。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-107 に示す。鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-108 に示す。

拡張期血圧

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の DBP パラメータの統計解析を表 2.7.3-109 に示す。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の DBP パラメータの統計解析を表 2.7.3-110 に示す。鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の DBP パラメータの統計解析を表 2.7.3-111 に示す。

脈拍数

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の PR パラメータの統計解析を表 2.7.3-112 に示す。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の PR パラメータの統計解析を表 2.7.3-113 に示す。鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与間の PR パラメータの統計解析を表 2.7.3-114 に示す。

表 2.7.3-106 SBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 正常な鼻腔状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	24.1	12.9	187.8	144.3	244.4	0.0002	81.9
	$AUEC_{0-1}$	3.5	2.1	165.3	108.4	252.2	0.0515	114.2
	$AUEC_{0-5}$	27.3	24.2	112.7	71.3	178.0	0.6641	124.0
	$AUEC_{0-10}$	61.9	55.9	110.6	74.1	165.3	0.6748	103.0
	$AUEC_{0-15}$	128.5	65.9	195.0	124.7	305.0	0.0154	127.7
	$AUEC_{0-20}$	197.6	86.9	227.2	141.1	366.0	0.0056	146.3
	$AUEC_{0-25}$	268.7	111.7	240.6	153.7	376.6	0.0018	132.2
	$AUEC_{0-30}$	367.8	130.3	282.3	185.7	429.1	0.0001	118.2
	$AUEC_{0-45}$	592.1	189.5	312.4	212.2	460.1	< 0.0001	109.6
	$AUEC_{0-60}$	742.2	315.6	235.2	168.5	328.1	0.0001	92.1
	$AUEC_{0-90}$	987.1	362.3	272.5	174.4	425.6	0.0004	140.1
	$AUEC_{0-120}$	1052.1	702.0	149.9	96.8	232.2	0.1276	114.8
	$AUEC_{0-t}$	910.1	455.3	199.9	130.9	305.4	0.0082	141.0

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.102

表 2.7.3-107 SBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	16.7	10.9	152.9	114.8	203.6	0.0159	86.7
	$AUEC_{0-1}$	3.6	2.3	155.2	105.5	228.3	0.0623	94.2
	$AUEC_{0-5}$	37.1	17.6	210.3	130.3	339.3	0.0122	125.7
	$AUEC_{0-10}$	74.7	28.4	263.6	164.8	421.5	0.0011	130.7
	$AUEC_{0-15}$	105.3	64.2	164.0	103.7	259.4	0.0767	125.9
	$AUEC_{0-20}$	139.6	78.0	179.1	101.2	317.1	0.0935	183.5
	$AUEC_{0-25}$	206.3	111.9	184.3	122.7	276.9	0.0150	104.5
	$AUEC_{0-30}$	239.6	145.4	164.7	109.5	247.9	0.0459	102.9
	$AUEC_{0-45}$	335.3	189.8	176.7	108.0	289.2	0.0585	144.3
	$AUEC_{0-60}$	423.8	333.8	126.9	84.7	190.2	0.3272	104.1
	$AUEC_{0-90}$	383.9	419.3	91.6	49.2	170.5	0.8129	216.1
	$AUEC_{0-120}$	660.9	496.7	133.0	77.7	227.8	0.3771	149.7
	$AUEC_{0-t}$	511.4	359.3	142.3	83.2	243.5	0.2762	185.7

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.103

表 2.7.3-108 SBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/R) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	18.3	10.9	167.1	128.9	216.7	0.0015	79.8
	$AUEC_{0-1}$	2.9	2.3	123.2	79.7	190.4	0.4249	107.3
	$AUEC_{0-5}$	23.5	17.6	133.4	83.7	212.7	0.3048	119.5
	$AUEC_{0-10}$	46.9	28.4	165.3	105.1	260.0	0.0690	123.6
	$AUEC_{0-15}$	82.5	64.2	128.5	89.3	185.1	0.2541	91.5
	$AUEC_{0-20}$	129.0	78.0	165.5	99.5	275.2	0.1035	150.6
	$AUEC_{0-25}$	183.5	111.9	163.9	107.3	250.3	0.0561	113.7
	$AUEC_{0-30}$	245.4	145.4	168.8	113.4	251.2	0.0321	101.8
	$AUEC_{0-45}$	309.4	189.8	163.1	95.1	279.6	0.1348	181.6
	$AUEC_{0-60}$	395.8	333.8	118.6	71.4	196.8	0.5763	160.4
	$AUEC_{0-90}$	484.7	419.3	115.6	61.9	216.0	0.6991	243.7
	$AUEC_{0-120}$	835.2	496.7	168.1	101.1	279.8	0.0934	151.1
	$AUEC_{0-t}$	463.0	359.3	128.8	68.6	241.8	0.5043	307.4

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.104

表 2.7.3-109 DBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 正常な鼻腔状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	9.7	5.2	186.3	141.6	245.2	0.0003	82.0
	$AUEC_{0-1}$	2.2	1.6	139.5	94.2	206.4	0.1610	94.6
	$AUEC_{0-5}$	14.4	10.1	142.1	81.7	247.1	0.2926	163.6
	$AUEC_{0-10}$	34.8	24.6	141.5	90.4	221.6	0.1997	107.4
	$AUEC_{0-15}$	45.1	72.4	62.3	35.5	109.2	0.1632	127.1
	$AUEC_{0-20}$	69.1	80.2	86.1	54.5	135.9	0.5832	94.3
	$AUEC_{0-25}$	78.6	70.3	111.9	61.2	204.5	0.7557	142.4
	$AUEC_{0-30}$	97.3	64.1	151.8	79.4	290.0	0.2838	158.7
	$AUEC_{0-45}$	154.9	87.2	177.8	96.1	328.8	0.1229	135.4
	$AUEC_{0-60}$	158.3	148.6	106.5	40.7	279.1	0.9122	260.6
	$AUEC_{0-90}$	273.8	249.3	109.8	55.5	217.3	0.8159	104.1
	$AUEC_{0-120}$	354.5	244.7	144.9	73.6	285.2	0.3574	107.8
	$AUEC_{0-t}$	114.3	32.1	355.7	142.4	888.1	0.0242	618.3

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.110

表 2.7.3-110 DBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	6.3	5.8	108.1	78.1	149.6	0.6920	97.2
	$AUEC_{0-1}$	2.3	1.4	163.7	101.5	263.9	0.0902	120.5
	$AUEC_{0-5}$	15.8	13.9	113.7	70.0	184.8	0.6579	126.6
	$AUEC_{0-10}$	35.3	42.6	82.8	52.5	130.5	0.4879	95.7
	$AUEC_{0-15}$	43.3	48.6	89.1	49.5	160.4	0.7421	139.9
	$AUEC_{0-20}$	59.8	40.7	146.8	81.4	264.9	0.2792	141.2
	$AUEC_{0-25}$	81.8	43.3	188.7	101.0	352.6	0.0949	143.7
	$AUEC_{0-30}$	111.7	50.5	221.3	104.2	469.6	0.0835	176.4
	$AUEC_{0-45}$	139.7	165.4	84.4	50.3	141.6	0.5800	81.6
	$AUEC_{0-60}$	150.6	151.7	99.3	55.6	177.2	0.9826	105.7
	$AUEC_{0-90}$	229.1	263.1	87.1	49.2	154.2	0.6822	99.1
	$AUEC_{0-120}$	191.0	272.6	70.1	31.2	157.4	0.4585	162.9
	$AUEC_{0-t}$	96.8	133.8	72.3	26.5	197.1	0.5886	502.5

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.111

表 2.7.3-111 DBP に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/R) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	7.7	5.8	132.6	99.3	177.2	0.1087	81.6
	$AUEC_{0-1}$	2.7	1.4	194.2	127.4	296.1	0.0113	102.6
	$AUEC_{0-5}$	18.7	13.9	134.5	87.4	206.8	0.2540	107.8
	$AUEC_{0-10}$	30.8	42.6	72.4	46.8	111.8	0.2179	95.8
	$AUEC_{0-15}$	37.5	48.6	77.3	43.6	137.0	0.4528	142.0
	$AUEC_{0-20}$	56.6	40.7	138.9	80.1	240.8	0.3194	123.3
	$AUEC_{0-25}$	75.0	43.3	173.1	89.4	335.0	0.1687	153.5
	$AUEC_{0-30}$	50.0	50.5	99.0	35.4	277.2	0.9870	396.9
	$AUEC_{0-45}$	108.0	165.4	65.3	31.7	134.5	0.3217	127.7
	$AUEC_{0-60}$	155.8	151.7	102.7	48.4	218.1	0.9516	146.4
	$AUEC_{0-90}$	263.9	263.1	100.3	50.7	198.4	0.9941	128.6
	$AUEC_{0-120}$	373.1	272.6	136.9	68.4	273.9	0.4452	126.1
	$AUEC_{0-t}$	207.4	133.8	154.9	63.1	380.3	0.4151	324.4

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.112

表 2.7.3-112 PR に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 正常な鼻腔状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	20.9	11.7	179.3	144.8	222.1	< 0.0001	64.9
	$AUEC_{0-1}$	4.6	1.4	327.3	221.7	483.0	< 0.0001	99.2
	$AUEC_{0-5}$	31.6	11.7	270.2	190.3	383.7	< 0.0001	102.4
	$AUEC_{0-10}$	65.8	38.1	172.4	121.9	243.9	0.0109	99.4
	$AUEC_{0-15}$	115.1	71.8	160.2	108.6	236.4	0.0471	115.8
	$AUEC_{0-20}$	183.1	70.5	259.8	170.5	396.0	0.0003	141.2
	$AUEC_{0-25}$	218.6	87.6	249.7	172.2	362.1	0.0001	120.5
	$AUEC_{0-30}$	251.3	130.1	193.2	138.1	270.4	0.0017	102.4
	$AUEC_{0-45}$	385.8	215.0	179.4	125.5	256.5	0.0080	117.2
	$AUEC_{0-60}$	565.1	334.0	169.2	125.9	227.5	0.0041	91.2
	$AUEC_{0-90}$	689.5	493.4	139.8	93.4	209.1	0.1708	149.0
	$AUEC_{0-120}$	833.9	805.0	103.6	70.9	151.3	0.8775	130.3
	$AUEC_{0-t}$	842.3	642.5	131.1	86.8	197.9	0.2776	158.2

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.118

表 2.7.3-113 PR に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/L) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	19.1	12.5	152.9	123.3	189.6	0.0015	63.9
	$AUEC_{0-1}$	5.2	1.4	377.2	266.4	533.9	< 0.0001	96.8
	$AUEC_{0-5}$	52.2	16.4	318.2	228.9	442.4	< 0.0001	94.1
	$AUEC_{0-10}$	97.9	33.6	291.4	207.0	410.1	< 0.0001	107.3
	$AUEC_{0-15}$	154.1	60.3	255.4	186.6	349.6	< 0.0001	96.3
	$AUEC_{0-20}$	207.4	78.5	264.3	177.3	393.9	0.0001	139.0
	$AUEC_{0-25}$	247.3	102.1	242.1	178.3	328.7	< 0.0001	94.7
	$AUEC_{0-30}$	279.7	137.7	203.1	156.5	263.6	< 0.0001	76.3
	$AUEC_{0-45}$	386.5	224.9	171.9	128.4	230.0	0.0028	88.0
	$AUEC_{0-60}$	505.8	283.2	178.6	128.1	249.0	0.0048	106.4
	$AUEC_{0-90}$	621.6	492.0	126.3	92.7	172.2	0.2130	97.3
	$AUEC_{0-120}$	846.0	665.5	127.1	97.7	165.4	0.1331	75.9
	$AUEC_{0-t}$	738.7	588.0	125.6	90.5	174.4	0.2506	107.4

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.119

表 2.7.3-114 PR に対する PD パラメータの統計解析 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）vs. アドレナリン 0.3 mg IM 2 回（R/L） – 鼻炎状態、全被験者

Test vs Ref	Dependent Variable	ln-transformed Geometric Mean [a]		Ratio (%) [b] (Test/Ref)	90% CI [c]		p-value [d]	ANOVA CV%
		Test	Ref		Lower	Upper		
ARS-1 2.0 mg twice (R/R) vs Adrenaline IM 0.3 mg twice	E_{max}	19.3	12.5	154.2	125.9	188.9	0.0006	60.1
	$AUEC_{0-1}$	5.1	1.4	372.2	258.6	535.6	< 0.0001	101.5
	$AUEC_{0-5}$	36.2	16.4	221.1	147.0	332.5	0.0019	130.7
	$AUEC_{0-10}$	77.9	33.6	231.8	160.3	335.2	0.0003	121.2
	$AUEC_{0-15}$	109.0	60.3	180.7	123.7	264.0	0.0113	130.4
	$AUEC_{0-20}$	160.2	78.5	204.1	133.5	312.2	0.0065	159.5
	$AUEC_{0-25}$	198.0	102.1	193.8	132.7	283.2	0.0048	133.4
	$AUEC_{0-30}$	254.5	137.7	184.8	138.0	247.5	0.0008	90.5
	$AUEC_{0-45}$	423.3	224.9	188.2	142.3	248.9	0.0003	85.4
	$AUEC_{0-60}$	574.6	283.2	202.9	146.9	280.2	0.0005	105.9
	$AUEC_{0-90}$	810.7	492.0	164.8	123.8	219.4	0.0048	89.8
	$AUEC_{0-120}$	1062.9	665.5	159.7	120.0	212.6	0.0080	86.5
	$AUEC_{0-t}$	1013.0	588.0	172.3	126.1	235.3	0.0048	101.7

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

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

c) 90% Confidence Interval

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

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

Source: EPI 18 CSR Appendix 16.1.13, Table 14.2.4.120

2.7.3.2.3.4.4.4 薬力学の要約

総合的な結論 – 主解析

正常な鼻腔状態では、SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量及び pAUEC は、いずれの時点でもアドレナリン 0.3 mg IM 投与よりも ARS-1 投与で高値であった。

鼻炎のある状態では、いずれの時点でもアドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて ARS-1（R/R）投与で PD 反応が大きかった。ARS-1（R/L）投与ではアドレナリン 0.3 mg IM 投与に比べて SBP、DBP 及び PR の平均変化量及び pAUEC が投与後約 60 分まで高値であり、その後は同程度であった。鼻の状態にかかわらず、SBP 及び PR の E_{max} の平均値は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後よりも ARS-1 投与後の方が高かった。NAC 条件下では、DBP の変化量が ARS-1 投与後とアドレナリン 0.3 mg IM 投与後で同程度であった。

収縮期血圧

PD パラメータ – 主解析

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後の SBP の E_{max} 平均値は 29 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 1211 min*mmHg、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後の E_{max} 平均値は 14 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 473 min*mmHg であった。t_{Emax} 中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与で 19 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 38 分であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後の SBP の E_{max} 平均値は 18 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 589 min*mmHg、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）投与後の E_{max} 平均値は 21 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 932 min*mmHg であった。鼻炎のある状態でのアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後の E_{max} 平均値は 13 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 376 min*mmHg であった。t_{Emax} 中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与で 16 分、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）投与で 26 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 30 分であった。

最小二乗法による解析 – 主解析

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して有意に大きな SBP 上昇が投与後 15 分から始まり、投与後 60 分まで持続した。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/L）では、アドレナリン 0.3 mg IM と比較して有意に大きな SBP 上昇が投与後 5、10、25 及び 30 分に認められ、ARS-1 2.0 mg 2 回投与（R/R）ではアドレナリン 0.3 mg IM と比較して有意に大きな SBP 上昇が投与後 30 分に認められた。

拡張期血圧

PD パラメータ – 主解析

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後の DBP の E_{max} 平均値は 10 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 214 min*mmHg、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後の E_{max} 平均値は 6 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は-20 min*mmHg であった。t_{Emax} 中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与で 15 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 10 分であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後の DBP の E_{max} 平均値は 6 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 60 min*mmHg、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）投与後の E_{max} 平均値は 7 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 169 min*mmHg であった。鼻炎のある状態でのアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後の E_{max} 平均値は 6 mmHg、$AUEC_{last}$ 平均値は 78 min*mmHg であった。t_{Emax} 中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与で 10 分、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）投与で 20 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 13 分であった。

最小二乗法による解析 – 主解析

正常な鼻腔状態及び鼻炎状態のいずれでも、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L 又は R/R）投与とアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与の間に持続的で意味のある差はなかった。

脈拍数

PD パラメータ – 主解析

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後の PR の E_{max} 平均値は 24 bpm、$AUEC_{last}$ 平均値は 1219 min*bpm、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後の E_{max} 平均値は 14 bpm、$AUEC_{last}$ 平均値は 876 min*bpm であった。t_{Emax} 中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与で 16 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 45 分であった。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後の PR の E_{max} 平均値は 22 bpm、$AUEC_{last}$ 平均値は 979 min*bpm、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）投与後の E_{max} 平均値は 22 bpm、$AUEC_{last}$ 平均値は 1353 min*bpm であった。鼻炎のある状態でのアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与後の E_{max} 平均値は 14 bpm、$AUEC_{last}$ 平均値は 715 min*bpm であった。t_{Emax} 中央値は ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与で 11 分、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）投与で 16 分、アドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与で 28 分であった。

最小二乗法による解析 – 主解析

正常な鼻腔状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後では、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して有意に大きな PR 増加が投与後 60 分まで認められた。

鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L）投与後では、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して有意に大きな PR 増加が投与後 60 分まで認められ、ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R）投与後ではアドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して有意に大きな PR 増加が投与後 120 分まで認められた。

2.7.3.2.4 自己投与試験

ARS-1 を用いた自己投与試験として、EPI 09 試験、EPI 12 試験、EPI 13 試験、EPI 17 試験の 4 試験を実施した。このうち 2 試験は以下の理由から無効と判断し、2.7.2 項に結果を記載しなかったが、安全性に関する統合解析にはこれらの試験に組み入れた全被験者を含め、CSR を申請資料に含めた。

実施した一部の臨床試験は承認申請のための試験とはみなされないため、承認の裏付けとしては提示していないが、適切と考えられる場合は統合安全性評価に含めている。これらの試験には以下が含まれる。

EPI 09 試験：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行の初期段階における実施上の重大な問題。

EPI 13 試験：製剤の添付文書及び取扱い上の誤り、訓練の逸脱並びに COVID-19 に関連した合併症に起因する実施上の重大な問題。

2.7.3.2.4.1　EPI 12 試験：I 型全身性アレルギーを有する被験者を対象として、ARS-1 IN、エピペン及び Symjepi によるアドレナリン自己投与後の PK、PD 並びに投薬過誤を比較する 4 投与期、4 投与法、無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.4.1.1　試験計画

EPI 12 試験の主要目的は、1）I 型アレルギー症状が発現している被験者が ARS-1 1.0 mg［0.25%ドデシルマルトシド（DDM）］、ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）、エピペン（アドレナリン 0.3 mg オートインジェクター）、Symjepi（アドレナリン 0.3 mg プレフィルドシリンジ）を自己投与したときのアドレナリンの相対的バイオアベイラビリティを比較すること、2）ABPM を使用して測定する PR 及び SBP に基づいて相対的 PD 反応を評価することであった。

副次目的は、1）ARS-1 の初回及び 2 回目の使用後に自己投与に使用した 3 種類のデバイス間の投薬過誤率を評価すること、2）4 つの製剤を自己投与した被験者による重大な投薬過誤（投与指示からの逸脱）が PK に及ぼす影響を評価し、3）ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）、ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）、エピペン 0.3 mg、Symjepi 0.3 mg を被験者が自己投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。

この試験は、第 I 相、単回投与、4 投与法、4 投与期、無作為化、クロスオーバー試験であり、スクリーニング及びトレーニング期、ベースライン期及び非盲検無作為化投与期で構成された。被験者が臨床環境で自己投与した後の ARS-1 IN 1.0 mg（0.25% DDM）、ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）、エピペンオートインジェクター0.3 mg、Symjepi 0.3 mg の単回投与のバイオアベイラビリティを評価した。

各被験者を以下の投与群に無作為に割り付けた。

- ARS-1 1.0 mg、0.25% DDM を一方の鼻孔（右又は左）に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg、0.35% DDM を一方の鼻孔（右又は左）に単回 IN 投与
- エピペン（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL）を一方の大腿前外側（右又は左）に単回投与
- Symjepi（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL）プレフィルドシリンジ注射剤を一方の大腿前外側（右又は左）に単回投与

スクリーニング期

Day 0 の 182 日（26 週間）～28 日（4 週間）前にスクリーニングを実施した。スクリーニング時及びベースライン時に起立性低血圧の検査を実施した。測定は被験者に 5 分以上仰臥位を取らせた後に実施し、3 分以内に立位で再度測定した。所見を eCRF に記録した。

非盲検投与期

適格な男女被験者を、4 通りの順序のいずれかにおいて上記の 4 つの投与群の全ての投与を受けるよう無作為化し、9 例の被験者を以下に挙げる順序に無作為に割り付けた。次の投与までの間には約 24 時間（±1 時間）のウォッシュアウト期間を置いた。

- ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）→Symjepi→エピペン→ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）
- ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）→エピペン→Symjepi→ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）
- ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）→Symjepi→エピペン→ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）
- ARS-1 1.0 mg（0.35% DDM）→エピペン→Symjepi→ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）

本試験では複数の患者群で実施してもよいものとした。投与が完了するまで各被験者を隔離し、被験者同士が互いに見えないようにした。投与前の 60 分間、投与時、並びに投与後 120 分まで、被験者には上体を起こした楽な状態で座らせた。ベースラインの PK 及び PD 評価のため、投与前の検体を採取し、バイタルを測定した後、治験実施計画書及び評価スケジュールに従って通常の PK 評価用検体の採取及び評価を実施した。

試験期間を通じ、被験者には治験薬の投与方法について被験者同士で話すことを禁じた。

主要解析対象集団及び副次解析対象集団について、PK 及び PD の結果を示した。

- 主要解析対象集団 = 血管内投与の可能性がある及び／又は統計学的外れ値を示す被験者を除外した集団
- 副次解析対象集団 = 全被験者（除外なし）

2.7.3.2.4.1.2 薬力学測定項目及び解析

2.7.3.2.4.1.2.1 薬力学測定項目

PD 測定項目は、Day 0 から Day 3 にかけて ABPM を使用して測定する PR 及び SBP/DBP とした。

PR 及び BP の測定は、ベースライン、シミュレーション及び自己投与前（座位で 20 分以上安静にした後、5 分以上の間隔を空けて 2 回測定）、並びに投与後 5 分（±2 分）、10 分（±2 分）、15 分（±2 分）、20 分（±2 分）、25 分（±2 分）、30 分（±2 分）、45 分（±5 分）、60 分（±5 分）、90 分（±5 分）及び 120 分（±5 分）に実施した。

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

- E_{max}
- t_{Emax}
- $AUEC_{0\text{-}xmin}$：x は投与後 60 分までの全ての PK 解析時点（すなわち、5、10、15、20、25、30、45 及び 60 分）。算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{0\text{-}120\,min}$：算出には線形台形法を用い、必要に応じて外挿／内挿を行った。
- $AUEC_{last}$：算出には線形台形法を用いた。

2.7.3.2.4.1.2.2 薬力学解析

要約統計量（例数、算術平均値、中央値、SD、最小値、最大値、CV%）を用いて、主要解析対象集団及び副次解析対象集団の PD パラメータを投与法別に要約する。ARS-1（0.25% DDM）及び ARS-1（0.35% DDM）の PD パラメータは、投与期 1 と投与期 4 で別々に要約した。要約統計量（算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、CV%）を用いて、主要解析対象集団及び副次解析対象集団の各名目時点におけるベースラインからの変化量データを投与法別に要約した。

ARS-1 の PD 平均値の図には、各投与期間の差及び持ち越し効果を説明するために、投与期 1 及び投与期 4 におけるベースラインからの平均変化量を合わせて提示した。

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）投与期 4 vs. 投与期 1
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）投与期 4 vs. 投与期 1

投与法間の比較（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）には、次の比較を含めた。

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）投与期 1 vs. エピペン 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）投与期 1 vs. Symjepi 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）投与期 1 vs. エピペン 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）投与期 1 vs. Symjepi 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）投与期 1 vs. ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）投与期 1

重大な投薬過誤（主要解析対象集団及び副次解析対象集団）の比較には、以下を含めた。

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）投与期 1、重大な投薬過誤なし vs. あり
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM）投与期 1、重大な投薬過誤なし vs. あり
- エピペン 0.3 mg IM、重大な投薬過誤なし vs. あり
- Symjepi 0.3 mg IM、重大な投薬過誤なし vs. あり

2.7.3.2.4.1.3 安全性評価

有害事象を収集し、ARS-1 の安全性及び忍容性を評価した。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.4.1.4 薬力学の結果

持ち越し効果によって ARS-1 には後の IN 投与で吸収量が増す可能性があるため、本試験で得られた PK データ（及び場合によっては PD データ）から ARS-1（0.25% DDM）及び ARS-1（0.35% DDM）に関する正確な結論が得られない可能性がある。本試験では、ARS-1 投与の間隔を 3 期分空けて投与期 1 と投与期 4 に行う投与順序とし、持ち越し効果の最小化を試みた。しかし、先行する ARS-1 を投与した試験（EPI 03、EPI 07 試験）の事後解析により、持ち越し効果は持続し、しばしば顕著であることが示唆されている。特に明記しない限り、持ち越し効果の可能性を排除するため、ARS-1 の解析は投与期 1 データで行った。

2.7.3.2.4.1.4.1　ベースラインからの変化量のプロット

全ての投与法について、SBP、DBP、PR のベースラインからの平均変化量の推移を、それぞれ図 2.7.3-46、図 2.7.3-47、図 2.7.3-48 に示す。

主要解析対象集団　副次解析対象集団

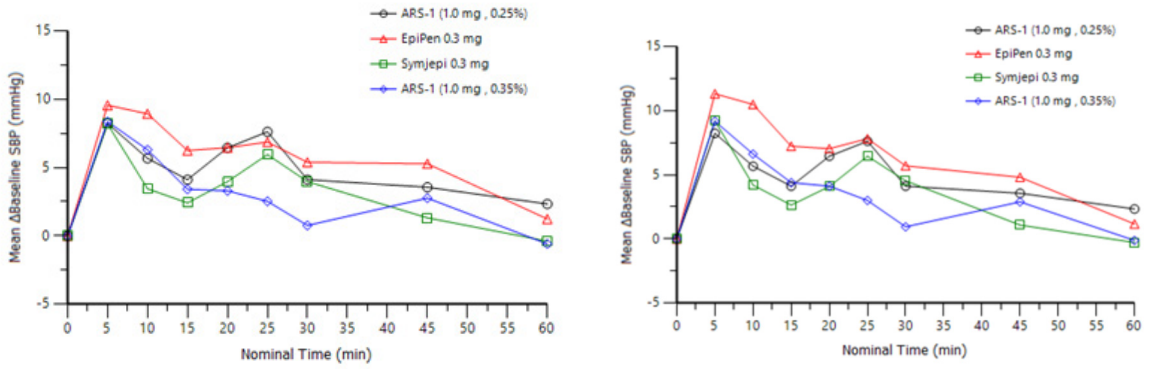


図 2.7.3-46　投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量

Source: EPI 12 CSR, Figure 16

主要解析対象集団　副次解析対象集団

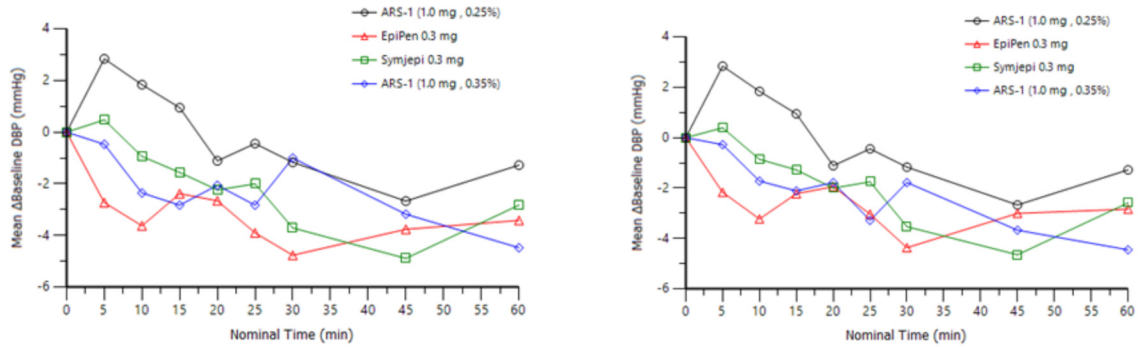


図 2.7.3-47　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量

Source: EPI 12 CSR, Figure 22

主要解析対象集団　副次解析対象集団

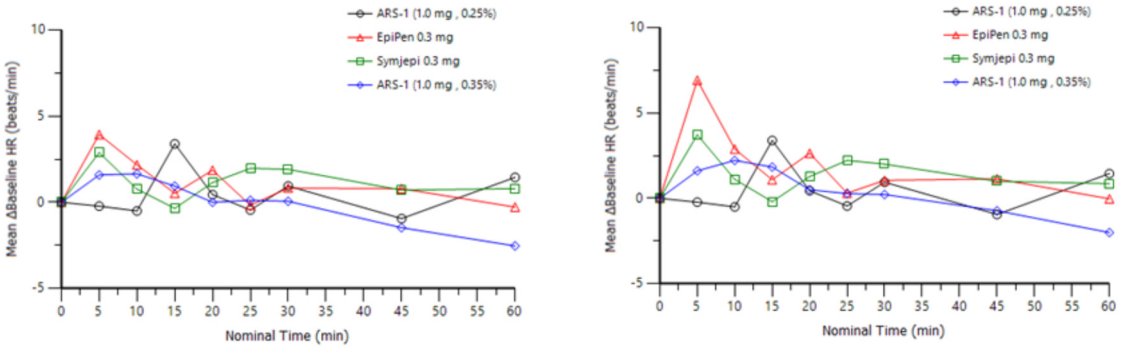


図 2.7.3-48　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量

Source: EPI 12 CSR, Figure 28

2.7.3.2.4.1.4.2 薬力学的パラメータ

投与法別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-115、表 2.7.3-116 及び表 2.7.3-117 に示す。

表 2.7.3-115 投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量

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 2.7.3-116 投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (mmHg) Mean (%CV)	$AUEC_{last}$ (min*mm Hg) (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 2.7.3-117 投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量

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	17	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

2.7.3.2.4.1.4.3 最小二乗法による解析

収縮期血圧

投与後 360 分間までの全期間における SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの投与法間比較を表 2.7.3-118（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. エピペン 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM vs. エピペン 0.3 mg）、表 2.7.3-119（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. Symjepi 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM vs. Symjepi 0.3 mg）及び表 2.7.3-120（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM）に示す。

表 2.7.3-118 エピペン 0.3 mg（Reference）、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 のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-119 Symjepi 0.3 mg、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 のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-120 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 のベースラインからの変化量に対する 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

拡張期血圧

投与後 360 分間の全期間における DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの投与法間比較を表 2.7.3-121（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. エピペン 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM vs. エピペン 0.3 mg）、表 2.7.3-122（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. Symjepi 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM vs. Symjepi 0.3 mg）及び表 2.7.3-123（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM）に示す。

表 2.7.3-121 エピペン 0.3 mg（Reference）、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 のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-122 Symjepi 0.3 mg、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 のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-123 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 のベースラインからの変化量に対する 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

脈拍数

投与後 360 分間の全期間における PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの投与法間比較を表 2.7.3-124（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. エピペン 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM vs. エピペン 0.3 mg）、表 2.7.3-125（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. Symjepi 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM vs. Symjepi 0.3 mg）及び表 2.7.3-126（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM vs. ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM）に示す。

表 2.7.3-124 エピペン 0.3 mg（Reference）、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 のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-125 Symjepi 0.3 mg（Reference）、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 のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-126 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 のベースラインからの変化量に対する 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

2.7.3.2.4.1.4.4 薬力学の要約

収縮期血圧

PD パラメータ

SBP の E_{max} の平均値はエピペン 0.3 mg 投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM、Symjepi 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

t_{Emax} の中央値はエピペン 0.3 mg 投与後に最も短く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM、Symjepi 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の順となった。

$AUEC_{last}$ の平均値は ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後に最も高く、次いでエピペン 0.3 mg、Symjepi 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

pAUEC の平均値はエピペン 0.3 mg 投与後に最も高く、次いで ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM、Symjepi 0.3 mg IM 又は ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は同程度であった。

ARS-1 1.0 mg IN vs. Symjepi 0.3 mg：ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、Symjepi 0.3 mg 投与後と同程度であった。

ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM：ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後と同程度であった。

拡張期血圧

PD パラメータ

DBP の E_{max} の平均値は ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後に最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

DBP の t_{Emax} の中央値は Symjepi 0.3 mg 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 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM の順となった。

$AUEC_{last}$ の平均値は ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後に最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

pAUEC の平均値は ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後に最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC は大きかった。ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後では同程度の結果が得られた。

ARS-1 1.0 mg IN vs. Symjepi 0.3 mg：Symjepi 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び pAUEC は同程度であった。$AUEC_{last}$ は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が大きかった。

ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM：ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は同程度かそれより大きかった。

脈拍数

PD パラメータ

PR の E_{max} の平均値はエピペン 0.3 mg 投与後で最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN の順となった。

t_{Emax} 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 0.35% DDM、Symjepi 0.3 mg 及び ARS-1 0.25% DDM の順となった。

$AUEC_{last}$ は ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後に最も大きく、次いで Symjepi 0.3 mg、エピペン 0.3 mg 及び ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

pAUEC の平均値はエピペン 0.3 mg 投与後に最も高く、次いで Symjepi 0.3 mg、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM の順となった。

投与法間の比較

ARS-1 1.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は同程度であった。

ARS-1 1.0 mg IN vs. Symjepi 0.3 mg：ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、Symjepi 0.3 mg 投与後と同程度であった。

ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM vs ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM：ARS-1 1.0 mg IN 0.25% DDM 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$ 及び pAUEC は、ARS-1 1.0 mg IN 0.35% DDM 投与後と同程度であった。

2.7.3.2.4.1.5　薬力学の結論

ARS-1 1.0 mg IN 投与後の SBP、DBP、PR の E_{max} は注射剤と比較して同程度か大きかった。

2.7.3.2.5　自己投与及び治験実施医療機関の担当者による投与試験

2.7.3.2.5.1　EPI 17：I 型アレルギーを有する被験者を対象として ARS-1 IN 自己投与後のアドレナリンの PK、PD 及び投薬過誤を IM 投与後と比較する 2 投与期、2 投与法、無作為化、クロスオーバー試験

2.7.3.2.5.1.1　試験計画

EPI 17 試験の主要目的は以下のとおりであった。

- I 型アレルギー症状が発現している被験者を対象として、ARS-1 2.0 mg IN を自己投与した後と、治験スタッフがアドレナリンを IM 投与した後で、アドレナリンの相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- ABPM 装置を使用して測定した SBP、DBP 及び PR に基づいて、2 つの投与法間の相対的 PD を評価する。

本試験は第 I 相、単回投与、2 投与法、2 投与期、無作為化、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検無作為化投与期で構成された。ARS-1 2.0 mg の単

回 IN 自己投与のバイオアベイラビリティを、アドレナリン 0.3 mg（病院及びクリニックで使用される治療薬）を治験スタッフが単回 IM 投与した後の値と比較した。

デバイス訓練

投与前 28～7 日のスクリーニング期に ARS-1 投与の訓練を実施した。訓練では、取扱説明書及びクイックリファレンスガイドを被験者と共に確認し、訓練用ビデオを視聴した。資料及びビデオを簡単に確認した後、生理食塩水を満たした訓練用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）を実施するよう求めた。被験者が投与ミスを起こした場合、追加の指示を与えた。スクリーニング及び訓練後は、ラベルや指示資料を被験者に提供せず、実生活と同じ状況で使用指示を忘れる時間を設けた。

最初の訓練後に追加の訓練は行わず、投与時に投与に関する指示を出すことや、直接手助けを行うことはなかった。被験者を ARS-1（自己投与）又は IM 投与（治験スタッフによる投与）に無作為順に割り付けた。ARS-1 の自己投与前に、被験者には重度のアレルギー反応が生じつつあるという偽のシナリオを提示し、二次ブリスターに包装した ARS-1 を提供した。使用者は追加の指示を受けることなく ARS-1 を携帯すると考えられるため、ブリスターの裏面にクイックリファレンスガイドを表示した。その後、被験者は試験スタッフの手助けを受けることなく ARS-1 を自己投与した。ただし、投与前にデバイス上又は二次包装上にある製品ラベルを確認することは許可した。治験スタッフがシナリオを提示した後、自己投与を行うまでの時間は 5 分間までに制限した。被験者が 5 分以内に投与しなかった場合には、その投与は中止した。シナリオ提示から投与後まで、被験者をビデオで記録した。ARS-1 の投与に関連するミスを評価した。

IM 投与期には、治験スタッフが標準的なアドレナリン 0.3 mg 注射液を右大腿前外側に投与した。

投与群

各試験期間に、各被験者は以下の投与を受けた。

- ARS-1 2.0 mg を一方の鼻孔（右又は左）に単回 IN 自己投与
- アドレナリン 0.3 mg（0.3 mL）を治験スタッフが右大腿前外側に単回 IM 投与

評価時期

投与前（Day -28～-7）にスクリーニング及び訓練を実施した。スクリーニング時に起立性低血圧の検査を実施した。測定は、被験者に 5 分以上仰臥位を取らせた後に実施し、3 分以内に立位で再度測定した。所見を eCRF に記録した。

本試験では複数の患者群を対象としてよいものとした。投与が完了するまで各被験者を隔離し、被験者同士が互いに見えないようにした。投与前 60 分間、投与時、投与から 120 分後まで、被験者は座位でリラックスした状態（椅子の背にもたれ、脚を組まず、上腕を出した状態で、楽になるようにわずかにリクライニングすることは許可）を維持した。投与前にベースラインの PK 及び PD 評価用検体を採取し、バイタルサインを測定した後、アレルゲン曝露後に重篤なアレルギー反応が生じ始めているというシナリオを提示し、以前に指示したように製品の自己

投与を行うように求めた。投与後、治験実施計画書及び評価スケジュールに従って通常の方法でPK 評価用検体採取及び評価を実施した。

試験期間を通じて、治験薬の投与について被験者同士で話すことを禁じた。

投与法を交換する前に、約 24 時間（±1 時間）のウォッシュアウト期間を置いた。

2.7.3.2.5.1.2 薬力学解析

PD 測定項目は、SBP、DBP 及び PR であった。

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

pAUEC を、以下のように 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 分までの部分 AUEC
- $AUEC_{0\text{-}60\ min}$
- E_{max}
- t_{Emax}

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 データの要約及びプロット、並びに統計解析用に、以下の集団を規定した。

主要解析対象集団：予定されている投与を 1 つ以上完了し、血管内投与の可能性がない被験者（IM 投与のみ）

- 注：治験薬の投与に至らなかった重大な投薬過誤があった被験者を該当する試験期間の主要解析対象集団から除外した。
- 注：経鼻経路による投与では、鼻漏のために予定する用量の投与が不十分になる可能性があるため、ARS-1 の投与後に鼻漏を発現した被験者を主要解析対象集団から除外した。

副次解析対象集団：予定されている投与を 1 つ以上完了した被験者［血管内投与の可能性（IM 投与後）及び鼻漏の発現（ARS-1 投与後）による除外なし］

2.7.3.2.5.1.3 安全性評価

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。詳細な身体的検査をスクリーニング時に実施し、ベースライン時及び退院時は項目を絞って実施した。その他の安全性評価項目はバイタルサインであった。

2.7.3.2.5.1.4 薬力学の結果

2.7.3.2.5.1.4.1 ベースラインからの変化量のプロット

両投与法について、SBP、DBP、PR のベースラインからの平均変化量の推移を、それぞれ図 2.7.3-49、図 2.7.3-50、図 2.7.3-51 に示す。

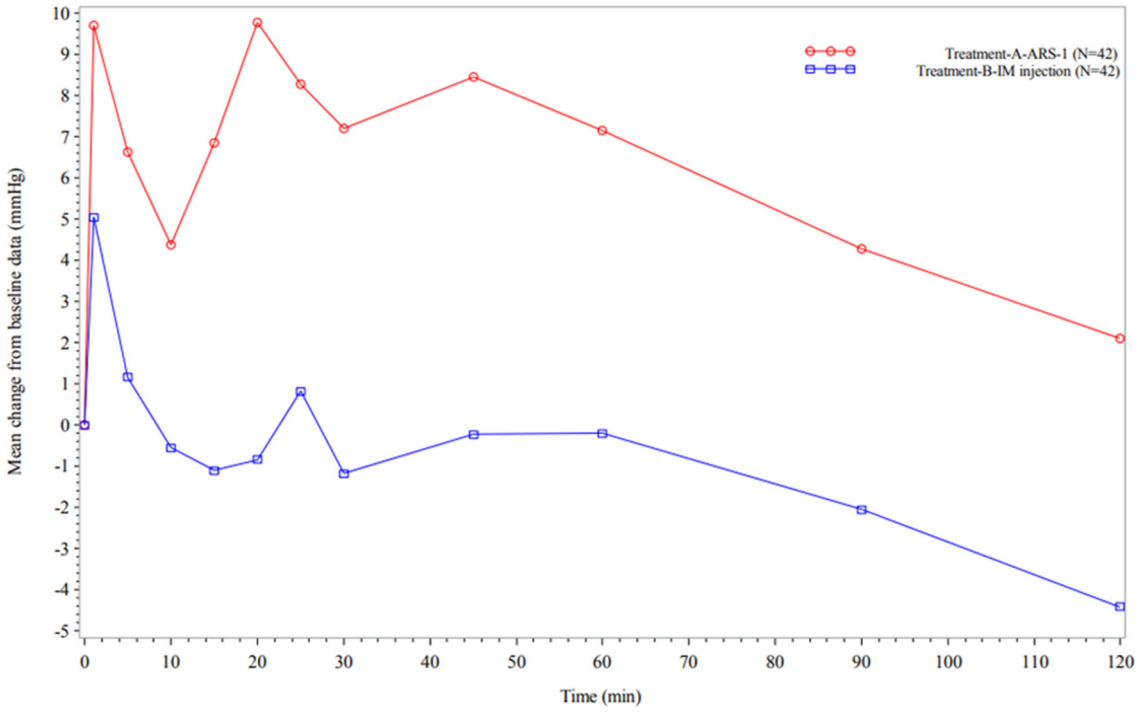


図 2.7.3-49 投与法別の SBP のベースラインからの平均変化量

Source: EPI 17 CSR, Figure 14

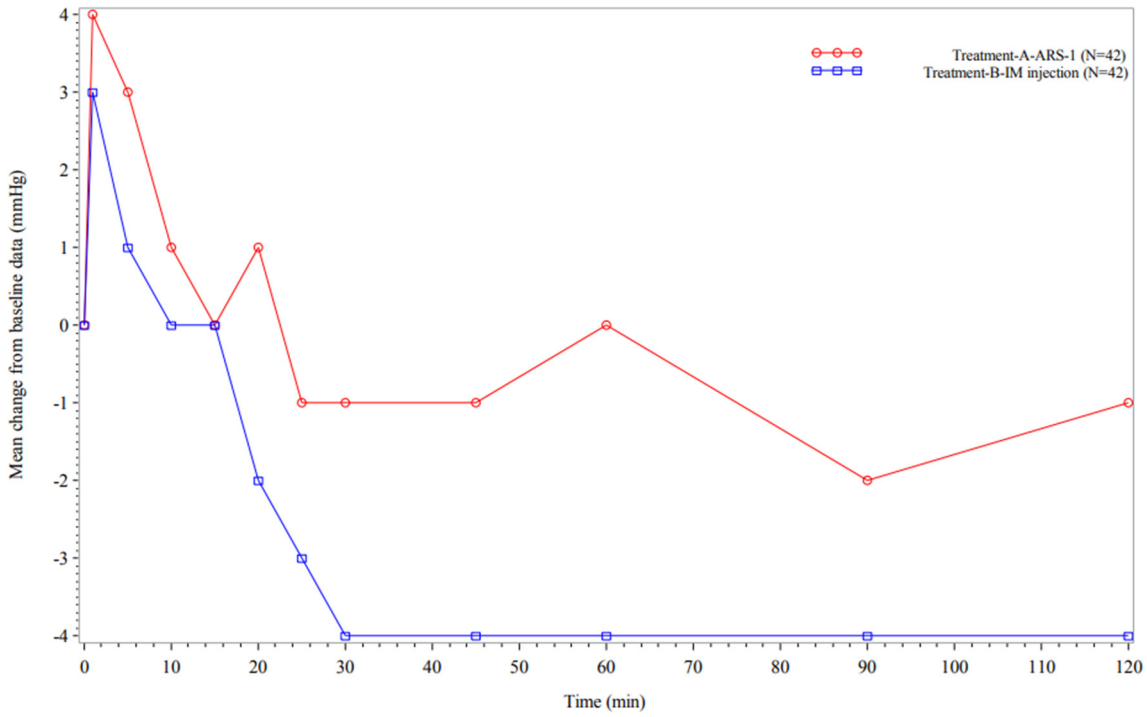


図 2.7.3-50　投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量

Source: EPI 17 CSR, Figure 15

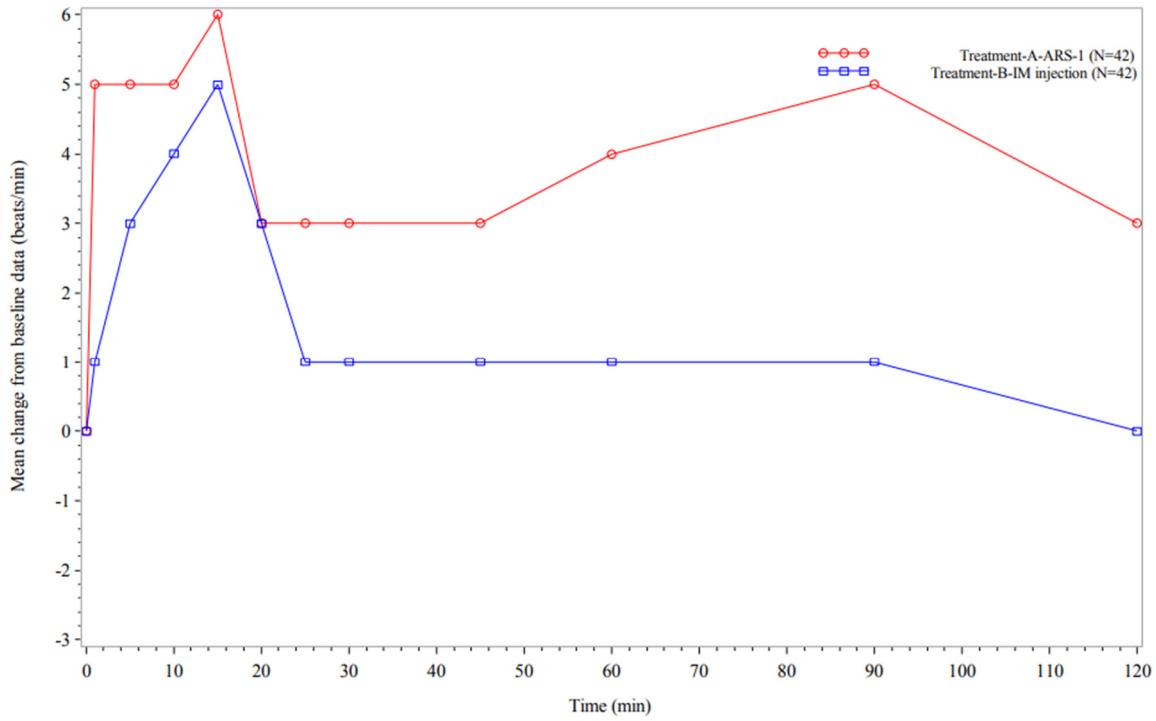


図 2.7.3-51　投与法別の PR のベースラインからの平均変化量

Source: EPI 17 CSR, Figure 16

2.7.3.2.5.1.4.2 薬力学的パラメータ

投与法別の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの要約統計量を表 2.7.3-127、表 2.7.3-128、表 2.7.3-129、表 2.7.3-130、表 2.7.3-131 及び表 2.7.3-132 に示す。

表 2.7.3-127 SBP のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-128 SBP のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-129 DBP のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-130 DBP のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-131 PR のベースラインからの変化量に対する 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 2.7.3-132 PR のベースラインからの変化量に対する 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

2.7.3.2.5.1.4.3 最小二乗法による解析

収縮期血圧

投与法別の SBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-133 及び表 2.7.3-134 に示す。

表 2.7.3-133 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 2.7.3-134 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

拡張期血圧

投与法別の DBP に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-135 及び表 2.7.3-136 に示す。

表 2.7.3-135 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 2.7.3-136 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

脈拍数

投与法別の PR に対する PD パラメータの統計解析を表 2.7.3-137 及び表 2.7.3-138 に示す。

表 2.7.3-137　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 14.2.7.10

表 2.7.3-138　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

2.7.3.2.5.1.4.4　薬力学の要約

収縮期血圧

PD パラメータ

- SBP の E_{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 投与後よりも高かった。
- t_{Emax} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後の方がやや短かった。
- $AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。
- pAUEC 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 投与後よりも高かった。

投与法間の比較

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC は有意に大きかった。

拡張期血圧

PD パラメータ

- DBP E_{max} の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後とアドレナリン 0.3 mg IM 投与後で同程度であった。
- t_{Emax} の中央値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後とアドレナリン 0.3 mg IM 投与後で同程度であった。
- $AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。
- pAUEC 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 投与後よりも高かった。

投与法間の比較

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{last}$、pAUEC は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度であった。

脈拍数

PD パラメータ

- PR の E_{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_{Emax} の中央値は、アドレナリン 0.3 mg IM の投与後の方が短かった。
- $AUEC_{last}$ の平均値は、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の方が高かった。
- pAUEC 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 よりも高かった。

投与法間の比較

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度であった。

2.7.3.2.5.1.5　薬力学の結論

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の SBP、DBP、PR の E_{max} は、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と同程度か、それを上回った。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　統合 PK-PD 解析 - 試験対象集団

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 解析を実施し、EPI 04 試験を除く 4 試験において統合 PK-PD 解析を実施した。EPI 03 試験及び EPI 07 試験で得られた ARS-1 データについては、持ち越し効果を避けるため、ARS-1 の 1 回目の投与データのみを解析対象とした。試験中に 1 つ以上の投与を完了した被験者を、PK、PD、統合 PK-PD 解析の対象とした。これらの解析のため、他の全てのアドレナリン製剤を 5 試験全て統合した（5.3.5.3 項 Report for integrated pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses for ars-1 intranasal administration［Integrated PK, PK/PD analysis］）。

人口統計学的データを検討した結果、全ての試験で被験者の体重、BMI、年齢に群間差はみられなかった。体重の平均値は 75.6～83.1 kg であった。BMI の平均値は 25.5～28.0 kg/m^2 であった。年齢の平均値は 33.3～40.3 歳であった。女性被験者 345 例及び男性被験者 583 例（計 928 例）を対象とした。大部分の被験者の人種は黒人／アフリカ系アメリカ人又は白人であり、民族は非ヒスパニック系及び非ラテン系であった。

2.7.3.3.1.1　統合薬力学 – 全般的方法

重度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比較対照臨床試験の実施は不可能である。本臨床開発計画の目的上、α_1 及び β_1 アドレナリン受容体刺激作用を容易に測定することができる指標として PR 及び BP を用いていることから、これらを有効性の PD 代理指標とした。しかし、PR 及び BP への作用はどちらも、β_2 アドレナリン受容体よりも感受性の低い α_1 及び β_1 アドレナリン受容体に仲介されることに留意する必要がある。気管支平滑筋の弛緩及び気管支拡張の亢進、骨格筋血管拡張の亢進、冠血管の拡張、マスト細胞メディエーターの放出低減といった作用は β_2 アドレナリン受容体によって仲介されるが、特に重度アレルギー反応が発現している被験者でそれらの作用を直接測定することはできない。しかし、受容体サブタイプ同士で感受性が異なることはよく知られており、α_1 作用及び β_1 作用が認められる場合は常に感受性の高い β_2 を介した PD 反応が想定されることから、β_2 アドレナリン受容体の活性化が推定される。

E_{max} 及び t_{Emax} は、PD 反応の程度及びタイミングの最も妥当な評価指標と考えられる。

2.7.3.3.1.2　統合薬力学の結果

2.7.3.3.1.2.1　PD パラメータのベースラインからの平均変化量

1 回投与及び 2 回投与から 120 分後の SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の推移を、それぞれ図 2.7.3-52 及び図 2.7.3-53（SBP）、図 2.7.3-54 及び図 2.7.3-55（DBP）並びに図 2.7.3-56 及び図 2.7.3-57（PR）に示す。平均値（SD）のプロットを 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

重要な所見

全般的に、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の PD 反応は、注射剤と同等もしくはより良好であった。

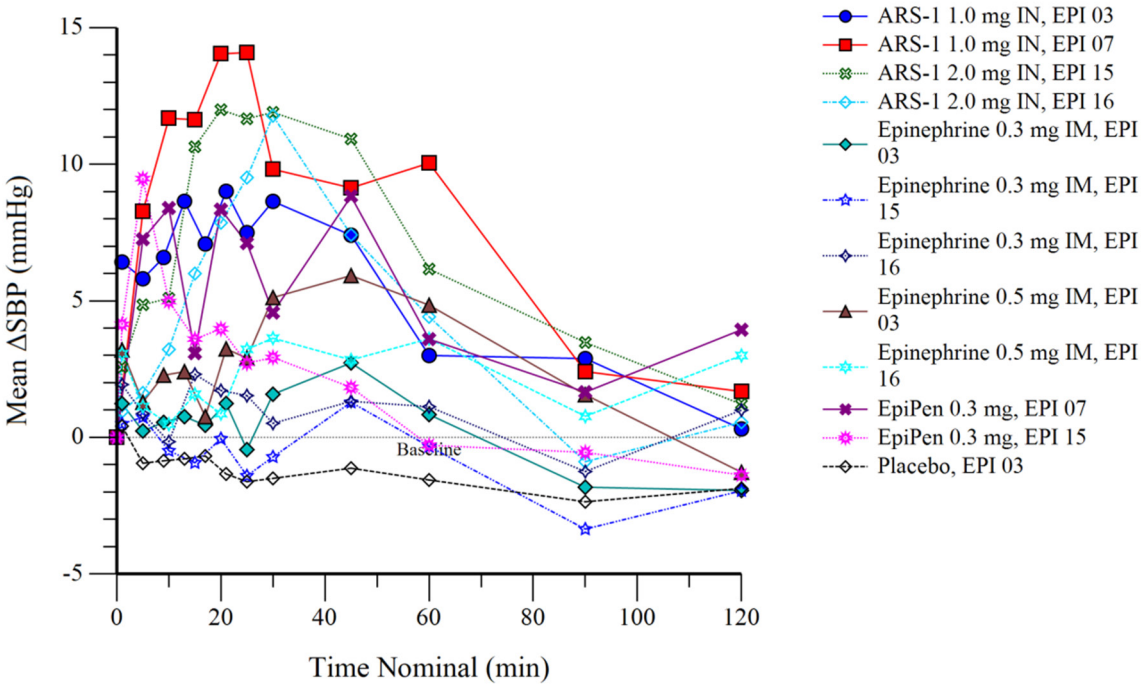


図 2.7.3-52　単回投与後の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）

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

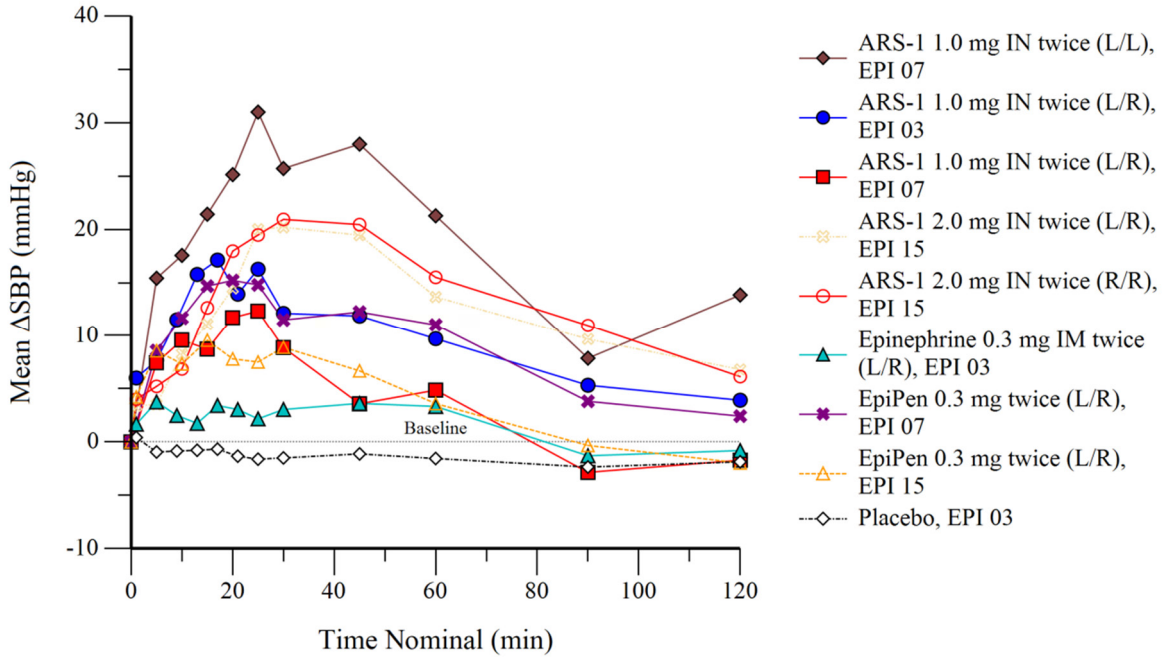


図 2.7.3-53　2 回投与後の SBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）

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

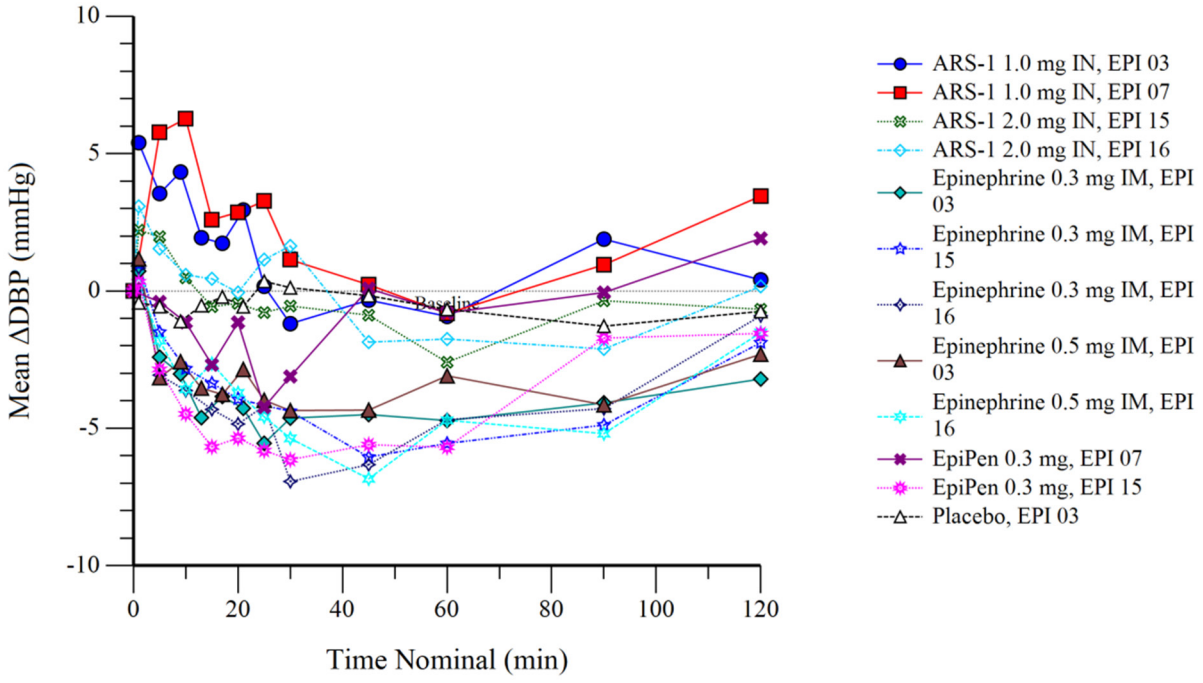


図 2.7.3-54　単回投与後の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）

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

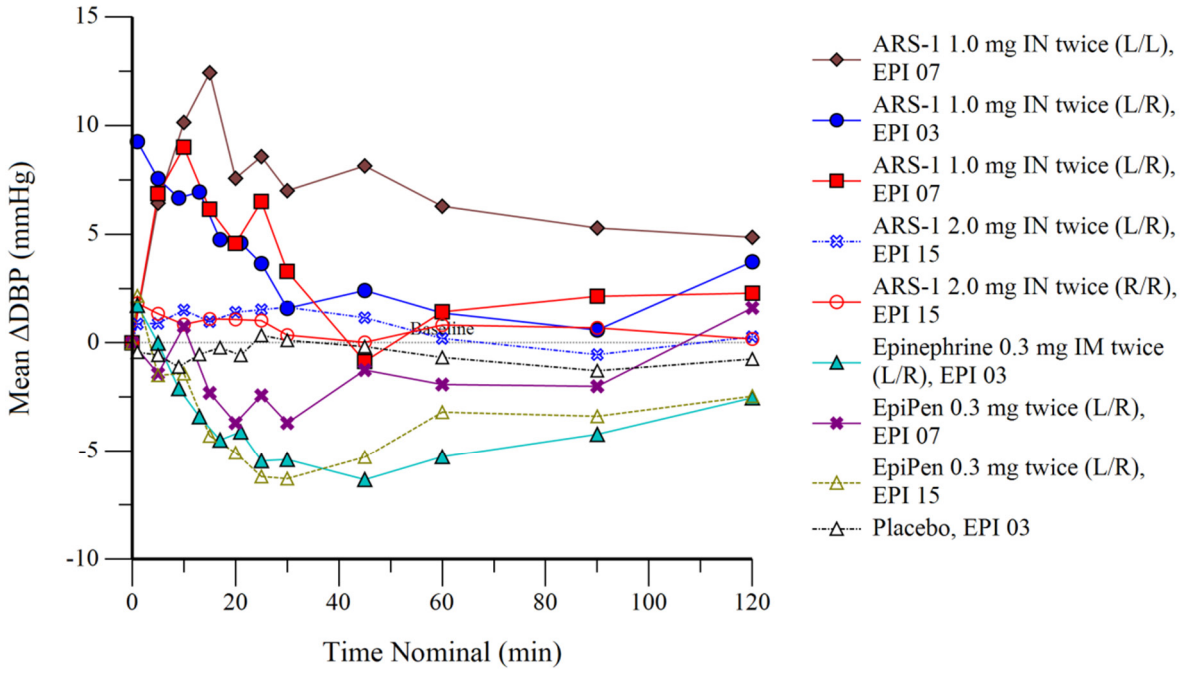


図 2.7.3-55　2 回投与後の DBP のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）

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

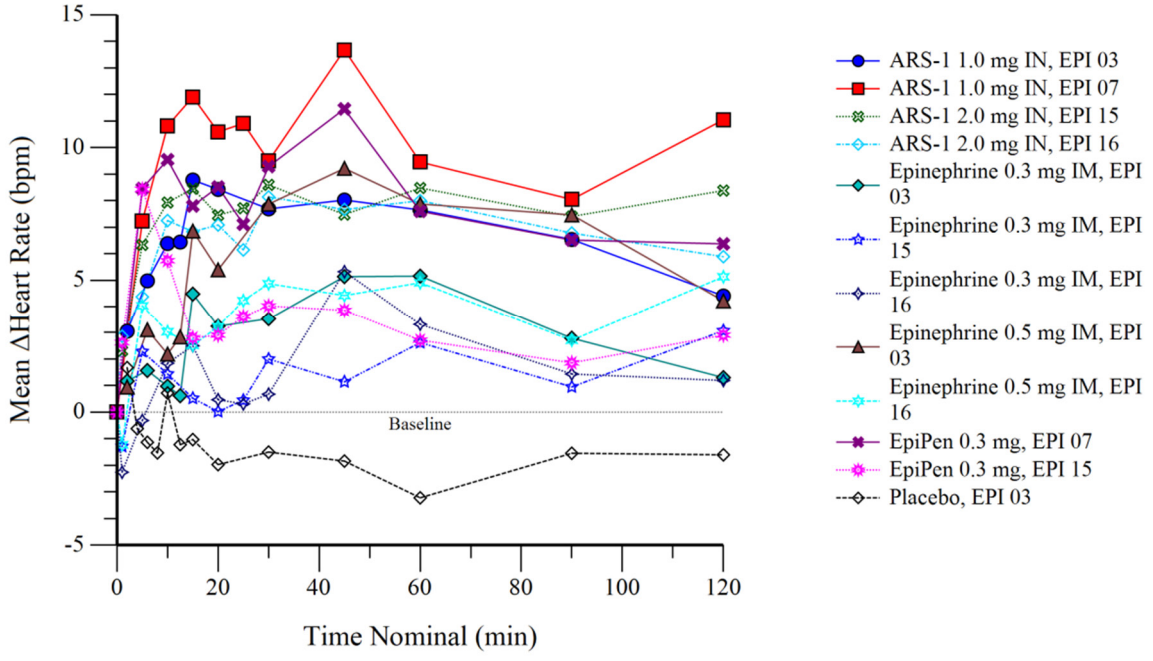


図 2.7.3-56　単回投与後の PR のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）

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

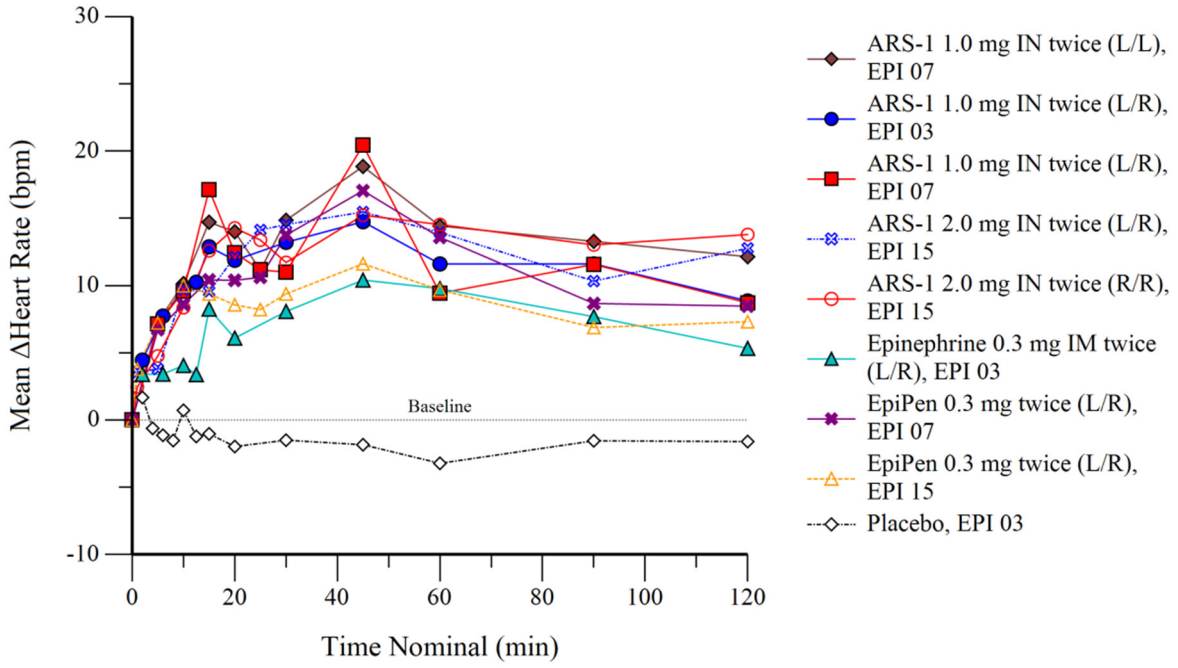


図 2.7.3-57　2 回投与後の PR のベースラインからの平均変化量の推移（試験別）

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

2.7.3.3.1.2.2　薬力学的パラメータ

1 回投与及び 2 回投与の PD パラメータ（SBP、DBP、PR）の要約統計量を、それぞれ表 2.7.3-139（SBP）、表 2.7.3-140（DBP）及び表 2.7.3-141（PR）に示す。

重要な所見

SBP 及び PR のベースラインからの平均変化量データにおける E_{max} 及び pAUEC の精査により、1 回投与と 2 回投与（L/R）のいずれにおいても ARS-1 2.0 mg IN 及びエピペン 0.3 mg は同等の反応をもたらすことが示された。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 に比べて有意に小さかった。

SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量データにおける E_{max} 及び pAUEC の精査により、ARS-1 2.0 mg IN 1 回投与及び 2 回投与は、エピペン 0.3 mg 1 回投与又は 2 回投与と同等かより良好であった。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 及び PR の反応が ARS-1 2.0 mg IN 投与に比べ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おおむね 20～30 分であった。

表 2.7.3-139 投与法別の SBP の E_{max} 及び t_{Emax} の統合解析

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 2.7.3-140 投与法別の DBP の E_{max} 及び t_{Emax} の統合解析

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 2.7.3-141 投与法別の PR の E_{max} 及び t_{Emax} の統合解析

Treatment	N	t_{Emax} (min) median (min-max)	E_{max} (bpm) Mean (%CV)	AUEC min*bpm Mean (%CV)			
				$AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-t}$
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

2.7.3.3.1.2.3　最小二乗平均値の解析

SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差及び SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-142～表 2.7.3-157 に示す。

DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差及び DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-158～表 2.7.3-173 に示す。

PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値の差及び PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの LS 平均値を表 2.7.3-174～表 2.7.3-189 に示す。

重要な所見

収縮期血圧

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{0-t}$ 及び pAUEC は有意に大きかった。2 回投与でも同様の所見が認められた。

ARS-1 2.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は同程度であった。また、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の pAUEC は投与後 20 分までは同程度かエピペン 0.3 mg より低く、45 分以降はエピペン 0.3 mg を上回った。2 回投与では、ARS-1 2.0 mg IN（L/R）投与後の E_{max} 及び 45 分以降の pAUEC が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN vs. ARS-1 1.0 mg IN：ARS-1 1.0 mg IN 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び $AUEC_{0-t}$ は同程度であった。pAUEC は、投与後 15 分まで ARS-1 1.0 mg IN 投与の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN：ARS-1 2.0 mg IN 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後の E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は有意に大きかった。ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与では、20～30 分以降の pAUEC が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：両方の投与法で同程度の E_{max}、$AUEC_{0-t}$ 及び pAUEC が得られた。

拡張期血圧

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{0-t}$ 及び pAUEC は有意に大きかった。2 回投与でも同じ傾向が認められた。

ARS-1 2.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び pAUEC は有意に大きかった。2 回投与では、ARS-1 2.0 mg 2 回（L/R）投与で E_{max} 及び 15 分以降の pAUEC の値が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN vs. ARS-1 1.0 mg IN：ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max} 及び $AUEC_{0-t}$ は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後と同程度であった。pAUEC は、30 分まで ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び（R/R）　vs. ARS-1 2.0 mg IN：両方の投与法で同程度の E_{max}、$AUEC_{0-t}$ 及び pAUEC が得られた。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：両方の投与法で同程度の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び pAUEC が得られた。

脈拍数

ARS-1 2.0 mg IN vs. アドレナリン 0.3 mg IM：アドレナリン 0.3 mg IM と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 投与後の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び pAUEC は有意に大きかった。2 回投与では、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与で E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び 20 分以降の pAUEC の値が高かった。

ARS-1 2.0 mg IN vs. エピペン 0.3 mg：ARS-1 2.0 mg IN では、エピペン 0.3 mg と同程度の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び pAUEC が得られた。2 回投与でも同様の所見が認められた。

ARS-1 2.0 mg IN vs. ARS-1 1.0 mg IN：両方の投与で同程度の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び pAUEC が得られた。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）及び（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN：ARS-1 2.0 mg IN 投与後と比較して、ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）投与後の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び 20 分以降の pAUEC は大きかった。

ARS-1 2.0 mg IN 2 回（R/R）vs. ARS-1 2.0 mg IN 2 回（L/R）：両方の投与法で同程度の E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び pAUEC が得られた。

表 2.7.3-142　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-143　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-144 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-145 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-146 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-147 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-148 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-149 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-150 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-151 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-152 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-153 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-154 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の SBP のベースラインからの変化量に対する最小二乗平均値の差

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 2.7.3-155 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-156 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）間の SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-157 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での SBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-158 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-159 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-160 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-161 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-162 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-163 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-164 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-165　ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-166　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-167　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-168 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-169 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-170 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-171 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）と ARS-1 2.0 mg IN 投与での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-172 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）間の DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-173 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での DBP のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-174　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与間の PR のベースラインからの変化量の PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-175　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びアドレナリン 0.3 mg IM 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-176　ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-177 ARS-1 2.0 mg IN 投与及びエピペン 0.3 mg 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-178 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-179 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 1.0 mg IN 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-180 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-181 ARS-1 2.0 mg IN 投与及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量の PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-182 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-183 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びアドレナリン 0.3 mg IM 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-184 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-185 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）及びエピペン 0.3 mg 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-186 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-187 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 投与での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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 2.7.3-188 ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）間の PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値の差

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 2.7.3-189　ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（R/R）及び ARS-1 2.0 mg IN 2 回投与（L/R）での PR のベースラインからの変化量に対する PD パラメータの最小二乗平均値

Dependent Variable	Unit	Treatment					
		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

2.7.3.3.1.2.4　薬力学的パラメータのボックスプロット

SBP のベースラインからの変化量に対する E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び t_{Emax} の投与法別のボックスプロットを外れ値とともにそれぞれ図 2.7.3-58、図 2.7.3-59 及び図 2.7.3-60 に示す。SBP のベースラインからの変化量に関する $AUEC_{0\text{-}2\ min}$ から $AUEC_{60\text{-}118\ min}$ までの投与法別にボックスプロットを外れ値とともに 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

DBP のベースラインからの変化量に関する E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び t_{Emax} の投与法別のボックスプロットを外れ値とともにそれぞれ図 2.7.3-61、図 2.7.3-62 及び図 2.7.3-63 に示す。DBP のベースラインからの変化量に関する $AUEC_{0\text{-}2\ min}$ から $AUEC_{60\text{-}118\ min}$ までの投与法別のボックスプロットを外れ値とともに 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

PR のベースラインからの変化量に関する E_{max}、$AUEC_{0\text{-}t}$ 及び t_{Emax} の投与法別のボックスプロットを外れ値とともにそれぞれ図 2.7.3-64、図 2.7.3-65 及び図 2.7.3-66 に示す。PR のベースラインからの変化量に関する $AUEC_{0\text{-}2\ min}$ から $AUEC_{60\text{-}118\ min}$ までの投与法別のボックスプロットを外れ値とともに 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

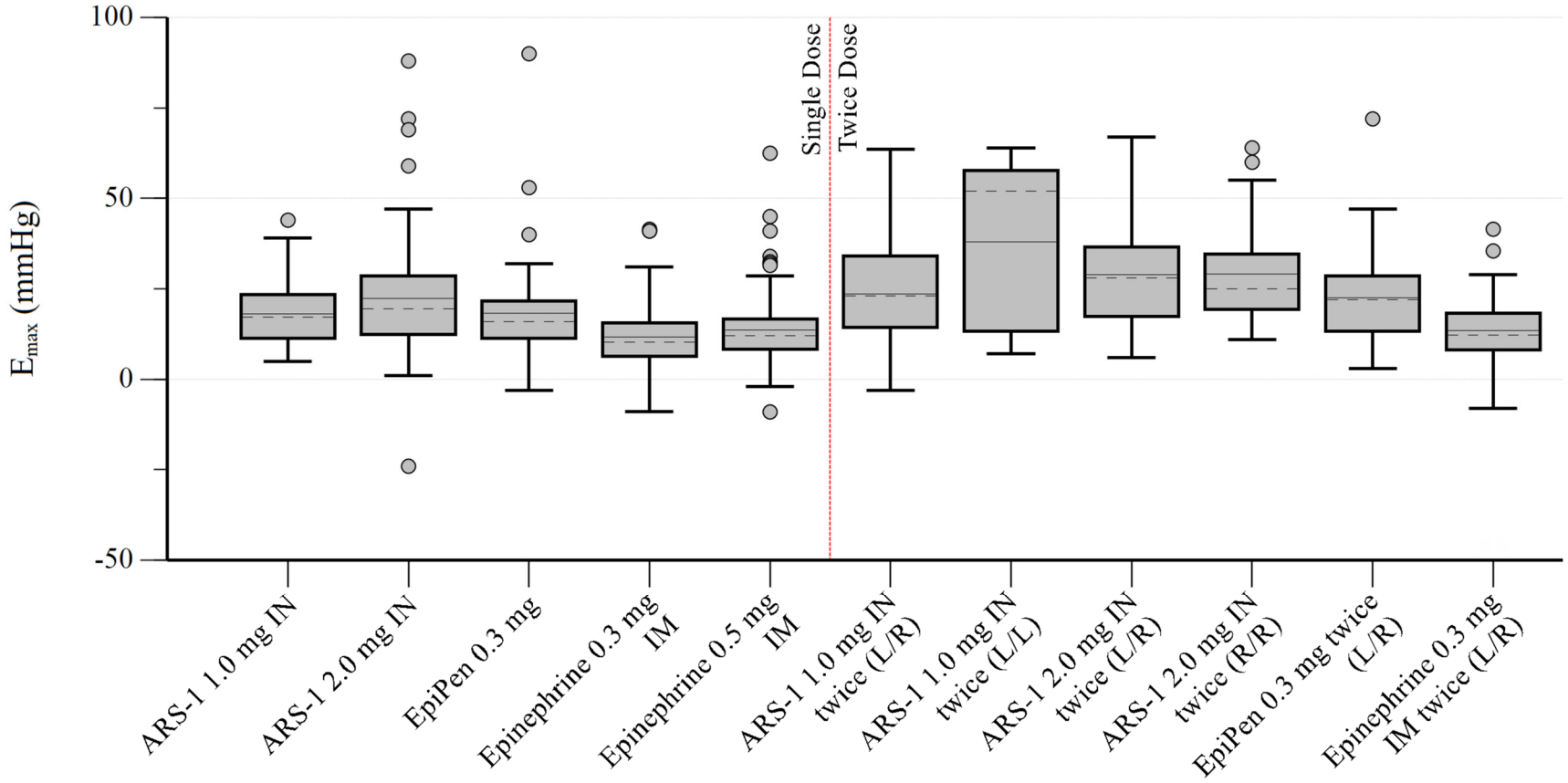


図 2.7.3-58 投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する E_{max} のボックスプロット

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