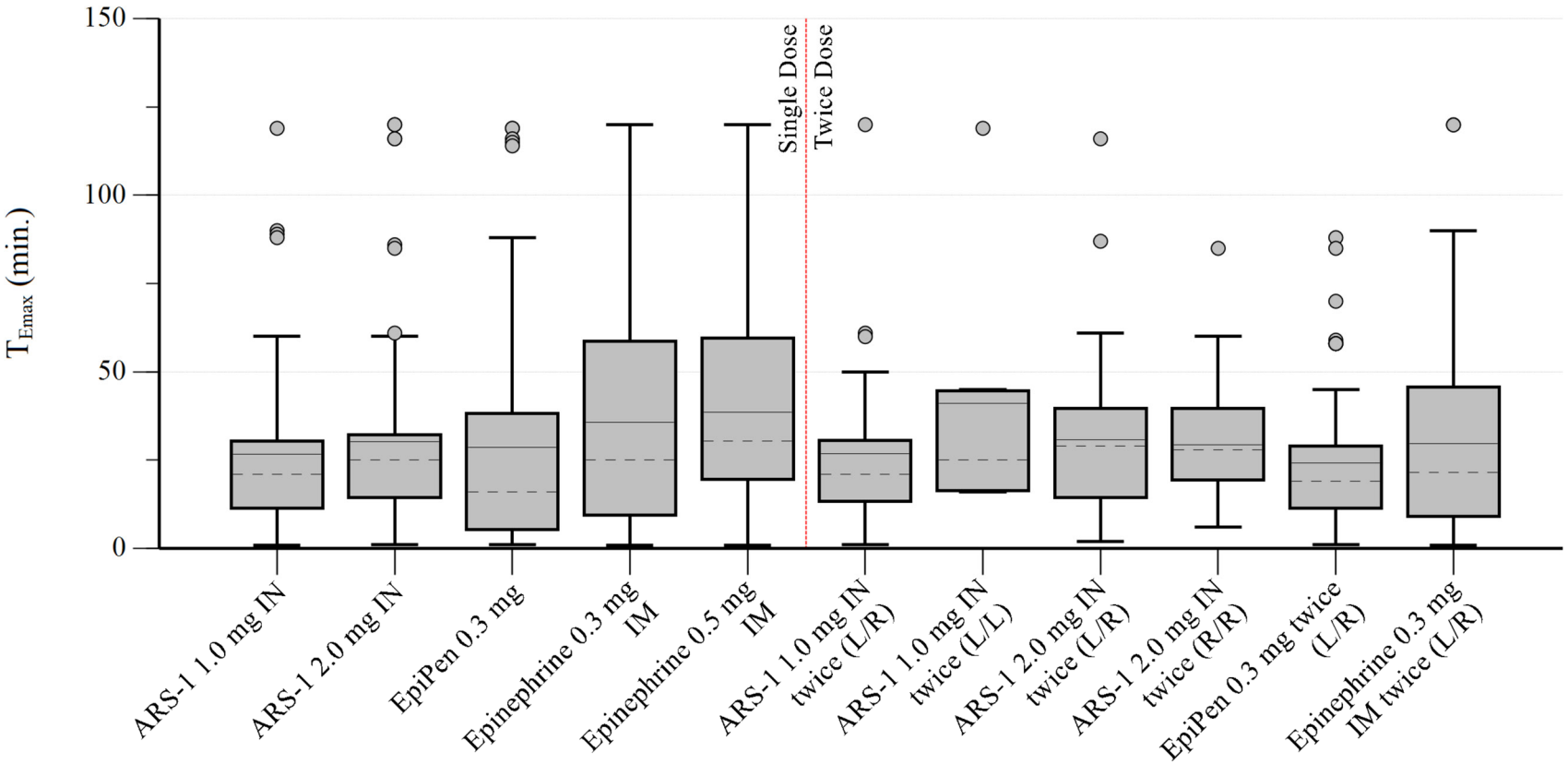


図 2.7.3-59 投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する t_{Emax} のボックスプロット

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

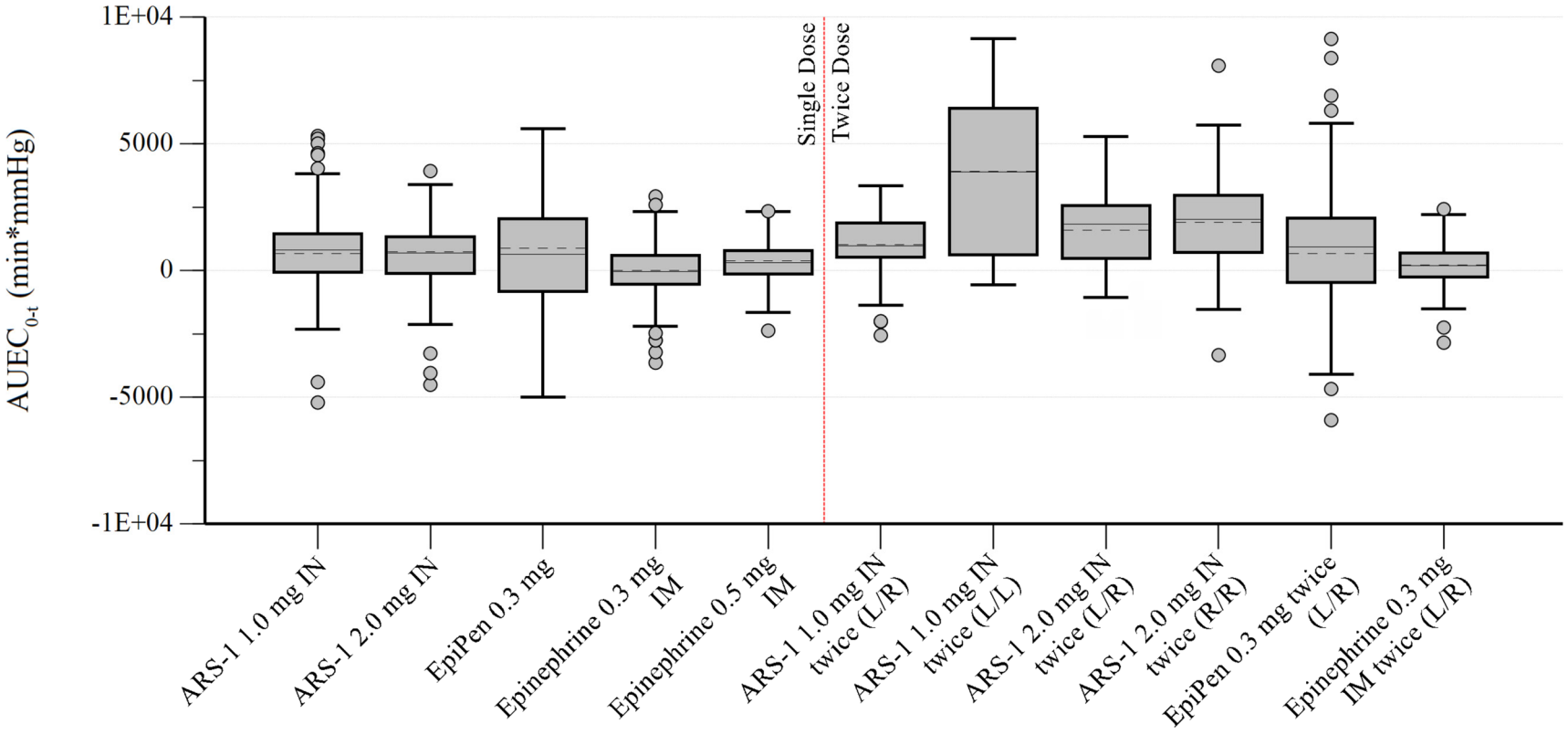


図 2.7.3-60 投与法別の SBP のベースラインからの変化量に対する $AUEC_{0-t}$ のボックスプロット

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

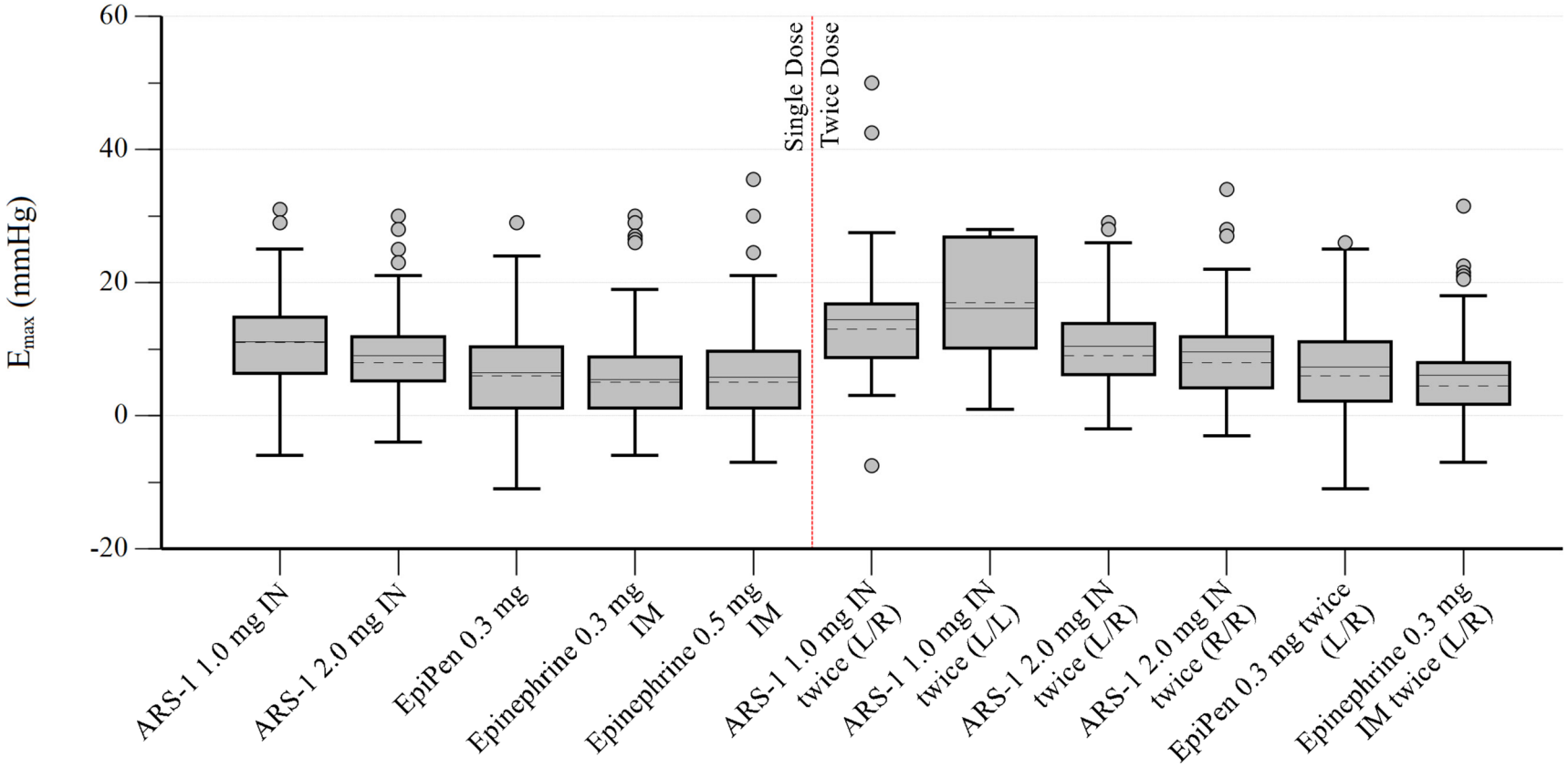


図 2.7.3-61 投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する E_{max} のボックスプロット

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

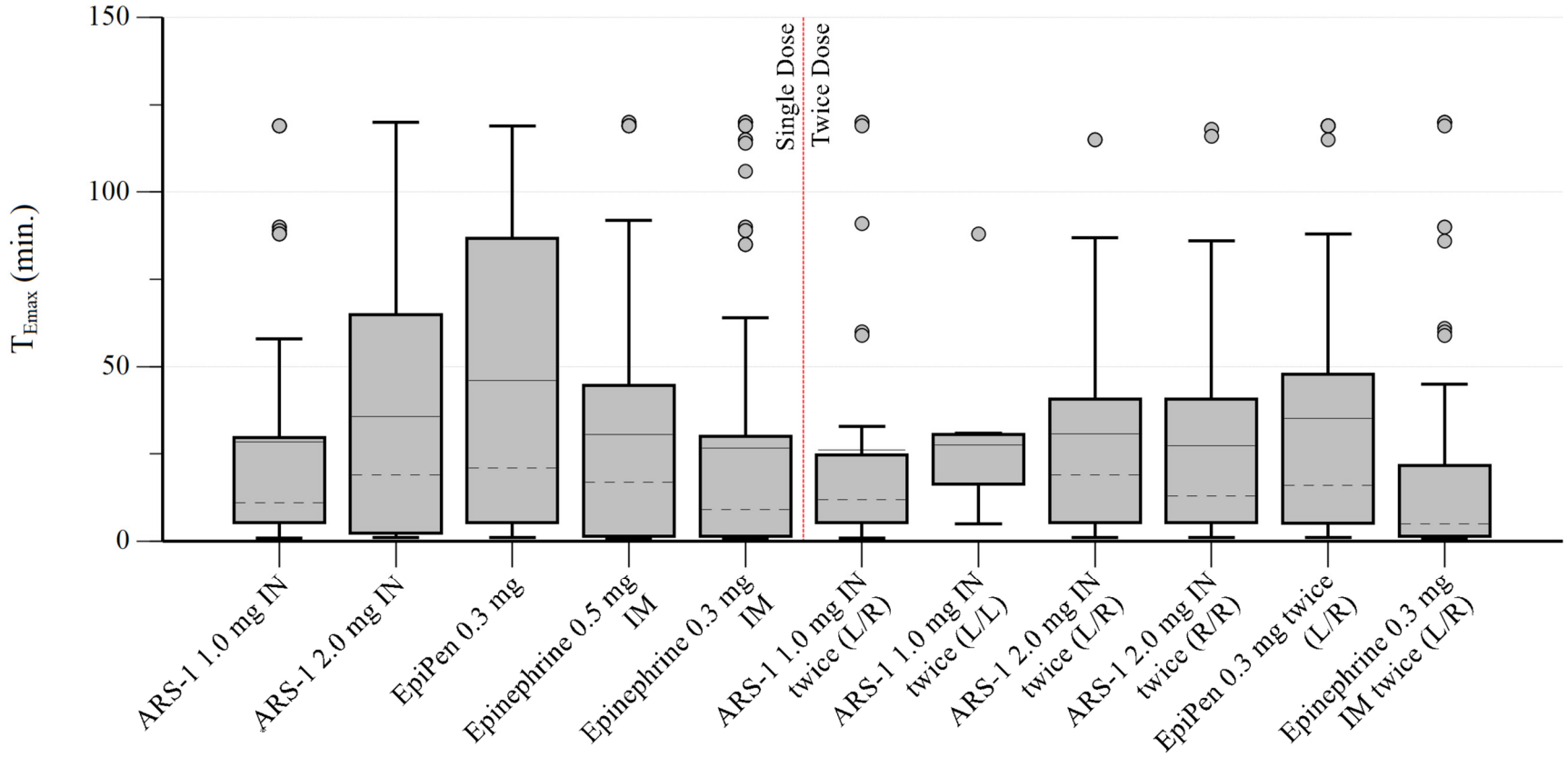


図 2.7.3-62 投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する t_{Emax} のボックスプロット

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

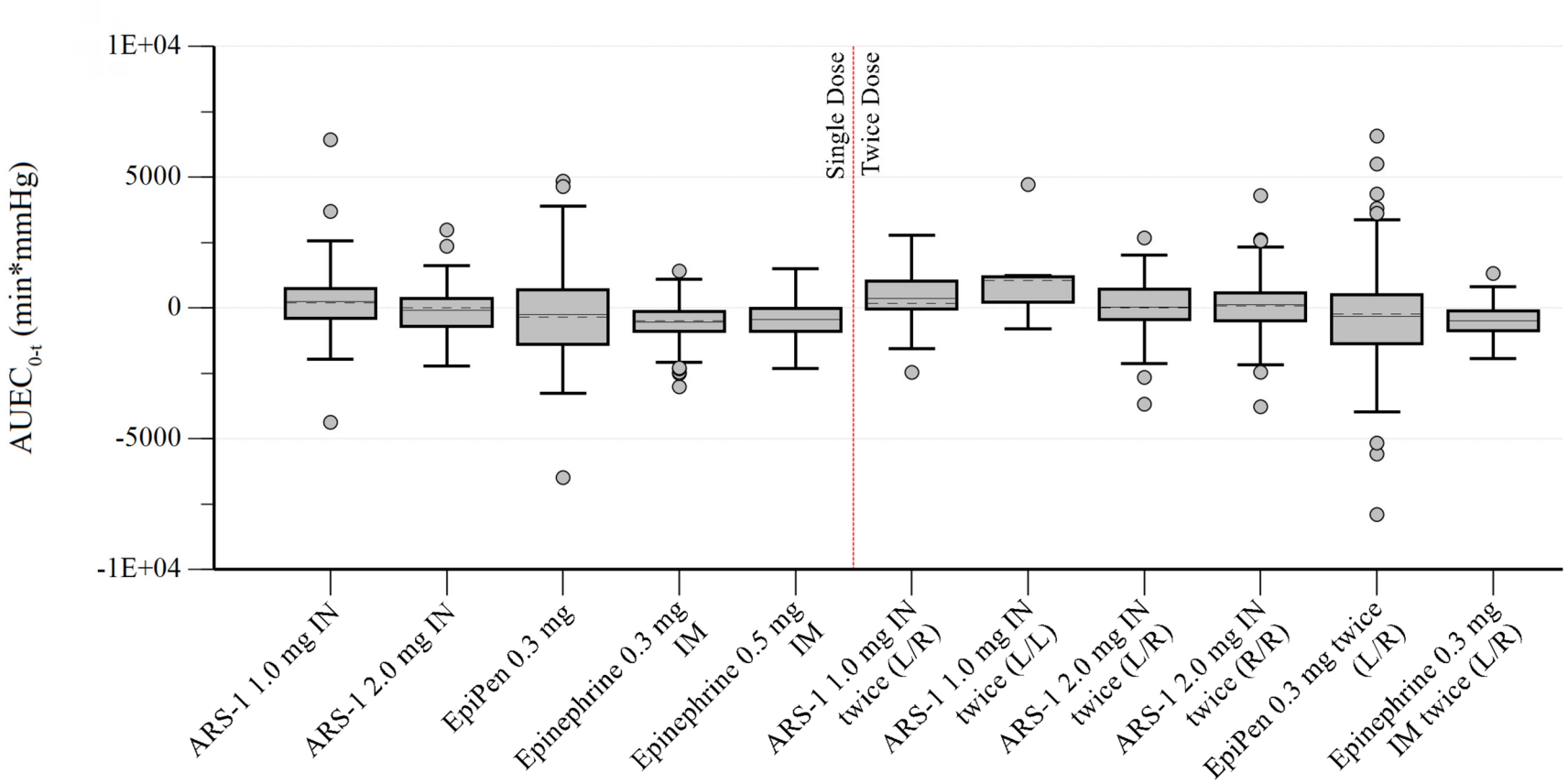


図 2.7.3-63 投与法別の DBP のベースラインからの変化量に対する $AUEC_{0-t}$ のボックスプロット

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

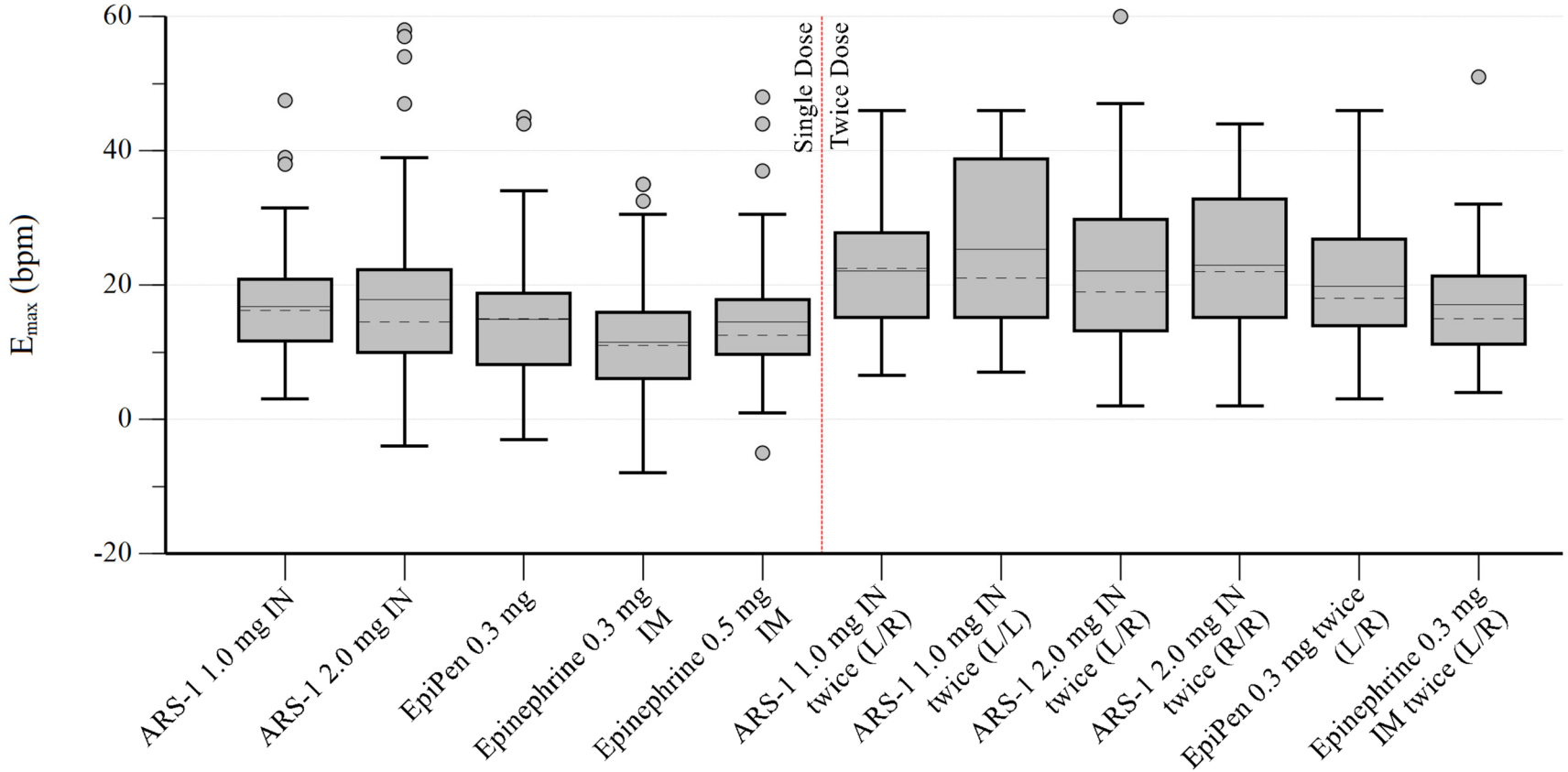


図 2.7.3-64 投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する E_{max} のボックスプロット

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 244

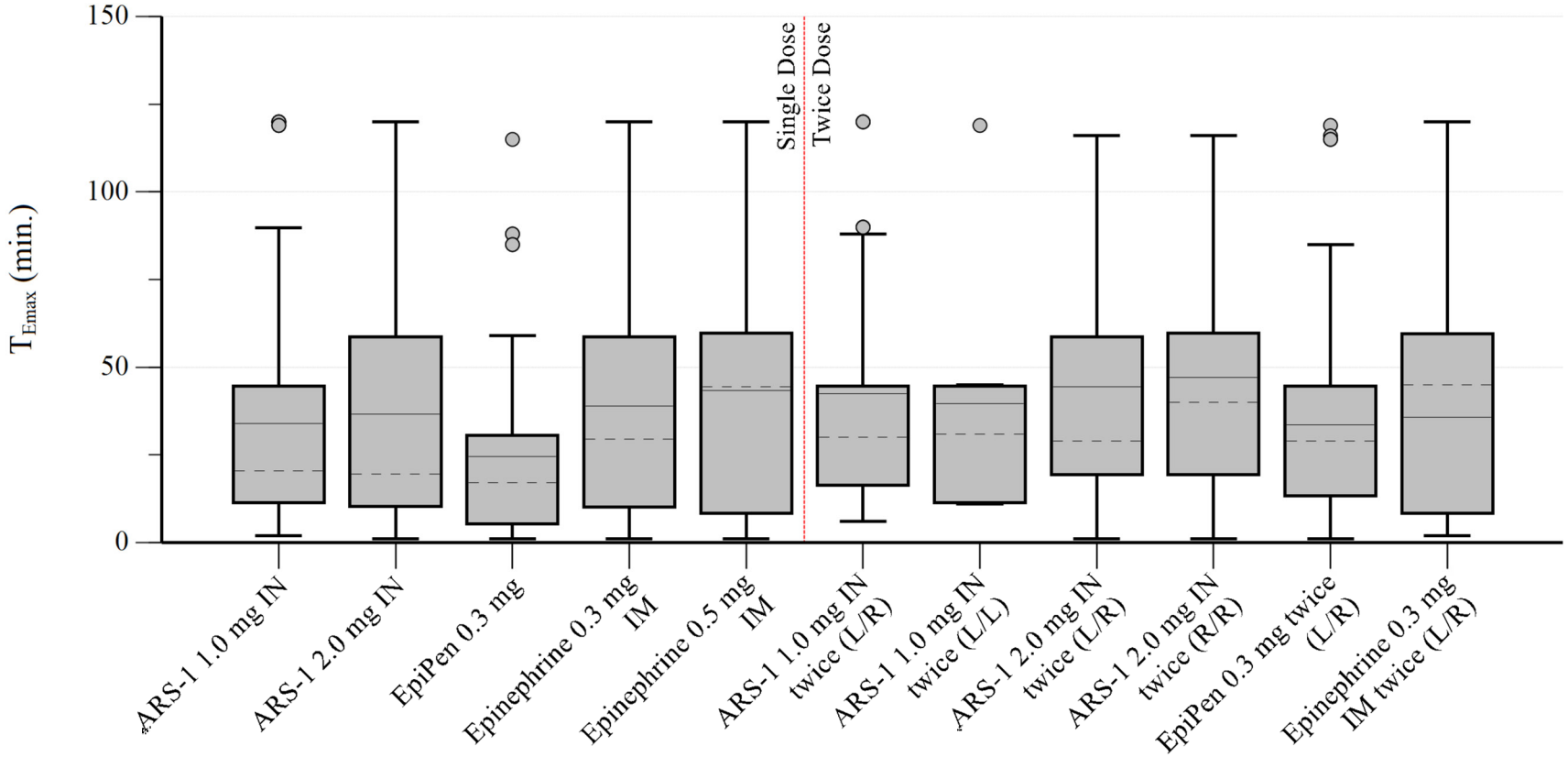


図 2.7.3-65 投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する t_{Emax} のボックスプロット

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 245

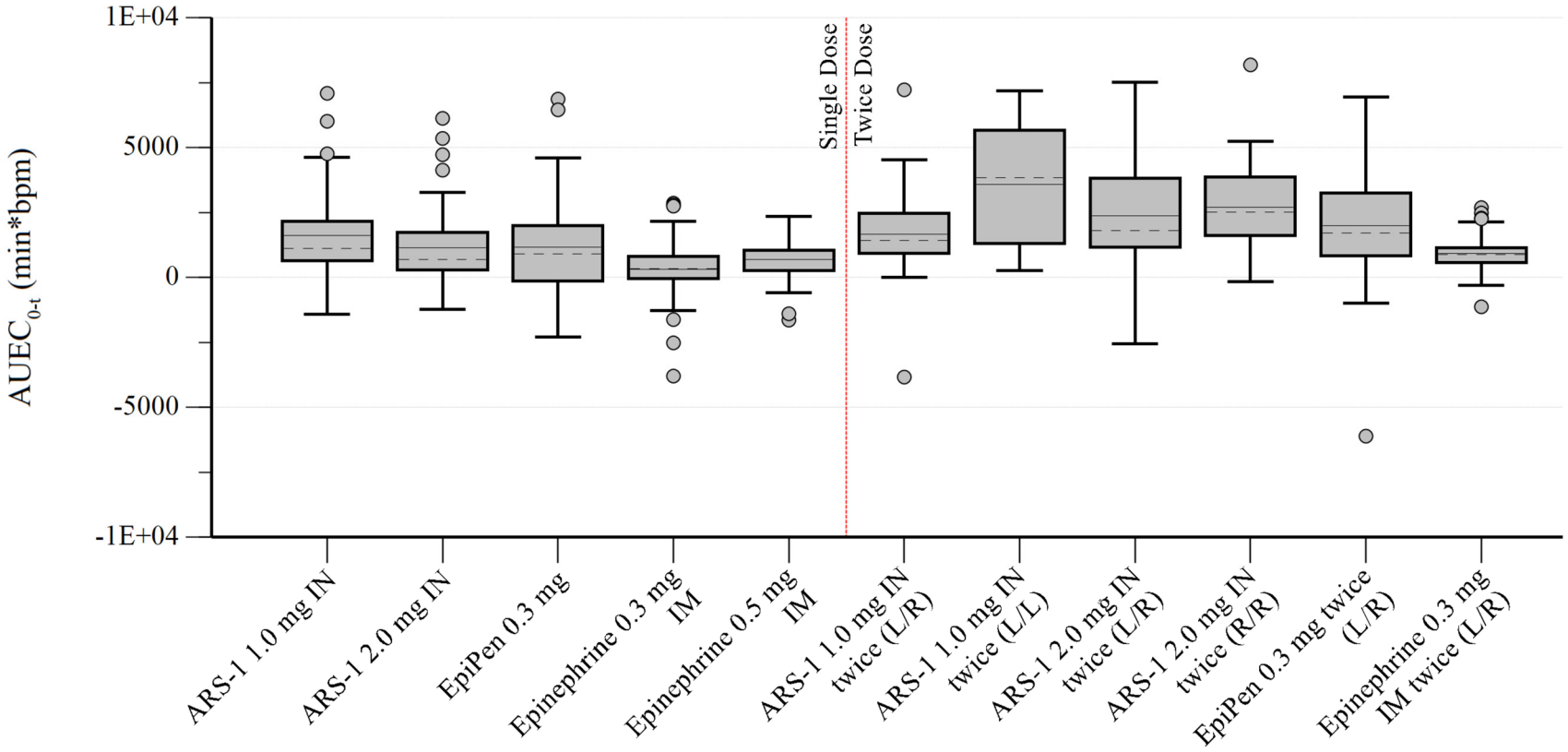


図 2.7.3-66 投与法別の PR のベースラインからの変化量に対する $AUEC_{0-t}$ のボックスプロット

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 243

2.7.3.3.1.2.5 薬力学の結論

ARS-1 2.0 mg IN 投与後の SBP、DBP 及び PR の E_{max} はいずれもアドレナリン 0.3 mg IM 投与後よりも大きく、エピペン 0.3 mg 投与後と同程度か大きかった。

2.7.3.3.1.3 統合薬物動態－薬力学の結果

2.7.3.3.1.3.1 線形混合効果モデル

アドレナリン濃度の平均値に応じた SBP、DBP 及び PR のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析をそれぞれ表 2.7.3-190、表 2.7.3-191 及び表 2.7.3-192 に示す。

ヒステリシスプロットを 5.3.5.3 項 Integrated PK, PK/PD analysis に示す。

表 2.7.3-190 アドレナリン濃度の平均値に応じた SBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析

Treatment	Study	Effect Level	Dependent Variable			
			Regression Mean ΔSBP vs Adrenaline Concentration			
			Estimate	P value	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ARS-1 1.0 mg IN	EPI 03	Slope	0.0401	0.0268	0.00578	0.0744
		Intercept	0.900	0.669	-3.72	5.52
	EPI 07	Slope	0.0635	0.00847	0.0213	0.106
		Intercept	0.808	0.727	-4.35	5.97
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	EPI 07	Slope	0.0435	0.0144	0.0113	0.0757
		Intercept	10.2	0.00973	3.22	17.1
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.0215	0.0520	-0.000235	0.0432
		Intercept	5.83	0.0326	0.602	11.1
	EPI 07	Slope	0.0243	0.135	-0.00940	0.0579
		Intercept	1.19	0.676	-5.12	7.49
ARS-1 2.0 mg IN	EPI 15	Slope	0.0433	0.000106	0.0302	0.0563
		Intercept	-2.64	0.0866	-5.78	0.494
	EPI 16	Slope	0.0428	0.00280	0.0203	0.0653
		Intercept	-3.63	0.107	-8.27	1.01
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	EPI 15	Slope	0.0265	4.66E-05	0.0195	0.0336
		Intercept	0.707	0.624	-2.55	3.96
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EPI 15	Slope	0.0293	< 0.00001	0.0236	0.0350
		Intercept	0.108	0.928	-2.60	2.82
Adrenaline 0.3 mg IM	EPI 03	Slope	0.0238	0.0161	0.00557	0.0420
		Intercept	-2.01	0.0604	-4.13	0.108
	EPI 15	Slope	0.00736	0.353	-0.0101	0.0249
		Intercept	-1.78	0.155	-4.42	0.862
	EPI 16	Slope	0.00800	0.223	-0.00616	0.0222
		Intercept	-0.253	0.781	-2.32	1.81
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.00924	0.185	-0.00533	0.0238
		Intercept	0.396	0.764	-2.50	3.30
Adrenaline 0.5 mg IM	EPI 03	Slope	0.0214	0.00641	0.00768	0.0351
		Intercept	-0.887	0.429	-3.31	1.53
	EPI 16	Slope	0.00931	0.0704	-0.00101	0.0196
		Intercept	-0.160	0.874	-2.46	2.14
EpiPen 0.3 mg	EPI 07	Slope	0.0274	0.0108	0.00826	0.0464
		Intercept	0.503	0.744	-2.93	3.94
	EPI 15	Slope	0.0180	5.15E-05	0.0132	0.0229
		Intercept	-1.81	0.00663	-2.93	-0.686
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	EPI 07	Slope	0.0320	6.59E-05	0.0222	0.0418
		Intercept	0.416	0.759	-2.60	3.44
	EPI 15	Slope	0.0218	0.000123	0.0151	0.0286
		Intercept	-2.53	0.0509	-5.08	0.0132

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

表 2.7.3-191 アドレナリン濃度の平均値に応じた DBP のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析

Treatment	Study	Effect Level	Dependent			
			Regression Mean ΔDBP vs Adrenaline Concentration			
			Estimate	P value	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ARS-1 1.0 mg IN	EPI 03	Slope	-0.0214	0.181	-0.0547	0.0119
		Intercept	4.58	0.0458	0.107	9.06
	EPI 07	Slope	0.00812	0.618	-0.0270	0.0433
		Intercept	1.05	0.564	-2.88	4.99
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	EPI 07	Slope	0.0124	0.161	-0.00586	0.0308
		Intercept	3.83	0.0398	0.217	7.45
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	EPI 03	Slope	-0.0134	0.0494	-0.0268	-4.07E-05
		Intercept	7.15	0.000726	3.92	10.4
	EPI 07	Slope	0.00448	0.689	-0.0197	0.0287
		Intercept	2.13	0.279	-2.02	6.29
ARS-1 2.0 mg IN	EPI 15	Slope	-0.00321	0.210	-0.00859	0.00217
		Intercept	0.164	0.760	-1.01	1.34
	EPI 16	Slope	0.00367	0.541	-0.00981	0.0171
		Intercept	-0.989	0.428	-3.77	1.79
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	EPI 15	Slope	0.00221	0.0432	8.36E-05	0.00434
		Intercept	-0.245	0.552	-1.14	0.653
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EPI 15	Slope	0.000384	0.528	-0.000941	0.00171
		Intercept	0.479	0.0937	-0.0991	1.06
Adrenaline 0.3 mg IM	EPI 03	Slope	-0.0270	0.0226	-0.0493	-0.00477
		Intercept	-0.542	0.647	-3.13	2.04
	EPI 15	Slope	-0.0284	1.63E-05	-0.0362	-0.0207
		Intercept	0.278	0.570	-0.789	1.34
	EPI 16	Slope	-0.0345	0.000538	-0.0481	-0.0209
		Intercept	0.649	0.464	-1.33	2.63
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	EPI 03	Slope	-0.0250	0.00114	-0.0370	-0.0129
		Intercept	1.24	0.272	-1.16	3.64
Adrenaline 0.5 mg IM	EPI 03	Slope	-0.0119	0.0713	-0.0250	0.00127
		Intercept	-1.06	0.327	-3.38	1.26
	EPI 16	Slope	-0.0185	0.00197	-0.0276	-0.00938
		Intercept	-0.196	0.826	-2.23	1.84
EpiPen 0.3 mg	EPI 07	Slope	-0.00922	0.147	-0.0223	0.00384
		Intercept	0.583	0.560	-1.57	2.74
	EPI 15	Slope	-0.0169	0.00148	-0.0254	-0.00843
		Intercept	-0.456	0.575	-2.23	1.32
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	EPI 07	Slope	-0.00772	0.0201	-0.0139	-0.00149
		Intercept	0.471	0.565	-1.29	2.23
	EPI 15	Slope	-0.00863	0.00159	-0.0130	-0.00425
		Intercept	-0.469	0.497	-1.97	1.03

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

表 2.7.3-192 アドレナリン濃度の平均値に応じた PR のベースラインからの平均変化量の線形回帰分析

Treatment	Study	Effect Level	Dependent			
			Regression Mean ΔPR vs Adrenaline Concentration			
			Estimate	P value	Lower 95% CI	Upper 95% CI
ARS-1 1.0 mg IN	EPI 03	Slope	0.0327	0.0114	0.00896	0.0564
		Intercept	2.61	0.0817	-0.388	5.61
	EPI 07	Slope	0.0432	0.0358	0.00368	0.0828
		Intercept	4.40	0.0690	-0.433	9.24
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L)	EPI 07	Slope	0.0211	0.0591	-0.00103	0.0433
		Intercept	8.26	0.00404	3.48	13.0
ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.0210	0.000459	0.0116	0.0304
		Intercept	6.31	3.41E-05	4.23	8.39
	EPI 07	Slope	0.0296	0.0840	-0.00500	0.0642
		Intercept	6.07	0.0629	-0.415	12.6
ARS-1 2.0 mg IN	EPI 15	Slope	0.0193	0.0259	0.00308	0.0354
		Intercept	2.93	0.118	-0.954	6.81
	EPI 16	Slope	0.0243	0.00710	0.00900	0.0396
		Intercept	1.84	0.209	-1.31	4.99
ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	EPI 15	Slope	0.0164	0.00915	0.00552	0.0272
		Intercept	4.19	0.0883	-0.815	9.19
ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EPI 15	Slope	0.0151	0.0175	0.00356	0.0267
		Intercept	5.11	0.0643	-0.397	10.6
Adrenaline 0.3 mg IM	EPI 03	Slope	0.0282	0.0306	0.00317	0.0532
		Intercept	-0.0189	0.988	-2.81	2.77
	EPI 15	Slope	0.00390	0.544	-0.0106	0.0184
		Intercept	0.742	0.448	-1.44	2.93
	EPI 16	Slope	0.0180	0.0649	-0.00145	0.0374
		Intercept	-0.710	0.572	-3.55	2.13
Adrenaline 0.3 mg IM twice (L/R)	EPI 03	Slope	0.0176	0.0439	0.000580	0.0347
		Intercept	3.61	0.0300	0.419	6.80
Adrenaline 0.5 mg IM	EPI 03	Slope	0.0282	0.00235	0.0124	0.0440
		Intercept	0.726	0.557	-1.91	3.36
	EPI 16	Slope	0.0109	0.0406	0.000616	0.0211
		Intercept	1.21	0.252	-1.08	3.49
EpiPen 0.3 mg	EPI 07	Slope	0.0243	0.0242	0.00409	0.0444
		Intercept	3.60	0.0517	-0.0329	7.23
	EPI 15	Slope	0.00892	0.0265	0.00139	0.0165
		Intercept	1.15	0.159	-0.579	2.89
EpiPen 0.3 mg twice (L/R)	EPI 07	Slope	0.0188	0.0507	-7.05E-05	0.0377
		Intercept	4.51	0.113	-1.33	10.4
	EPI 15	Slope	0.0135	0.0231	0.00248	0.0245
		Intercept	3.70	0.0729	-0.448	7.84

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

2.7.3.3.1.3.2　C_{max} と E_{max} の相関分析

C_{max} に応じた SBP のベースラインからの最大変化量の E_{max} モデルを図 2.7.3-67～図 2.7.3-69 に示す。

C_{max} に応じた DBP のベースラインからの最大変化量の E_{max} モデルを図 2.7.3-70～図 2.7.3-72 に示す。

C_{max} に応じた PR のベースラインからの最大変化量の E_{max} モデルを図 2.7.3-73～図 2.7.3-75 に示す。

SBP 及び PR のベースラインからの変化量の E_{max} モデルについて算出したパラメータを表 2.7.3-193 に示す。DBP のベースラインからの変化量の E_{max} モデルについて算出したパラメータを表 2.7.3-194 に示す。

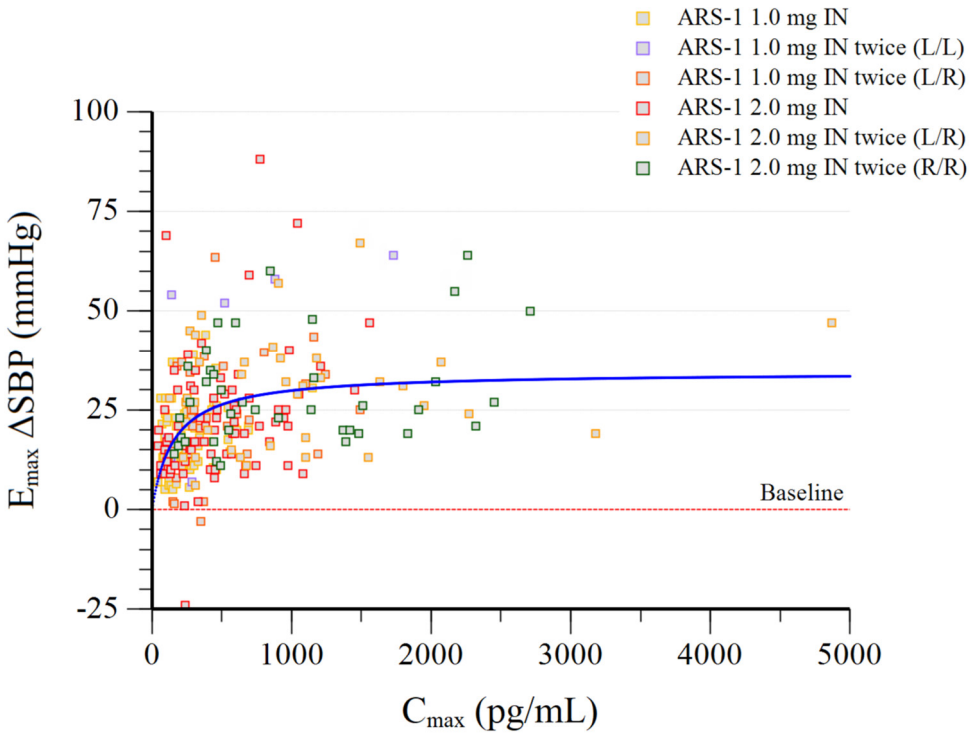


図 2.7.3-67　E_{max} モデル：ARS-1、C_{max} に応じた SBP のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.
Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Figure 256

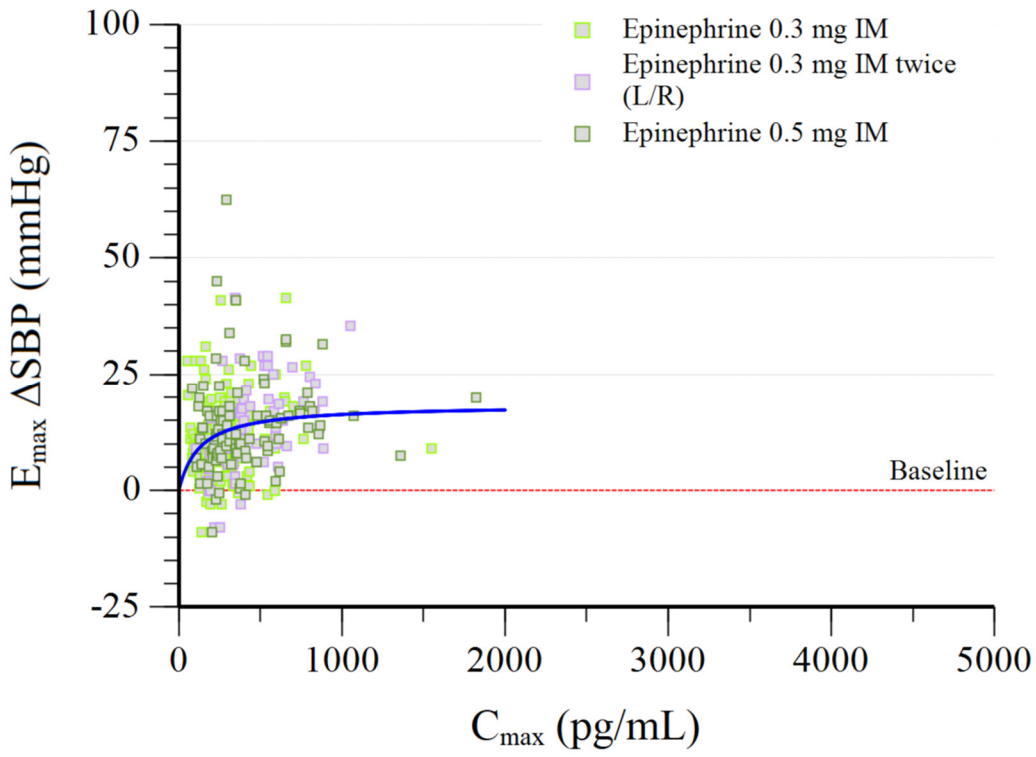


図 2.7.3-68 E_{max} モデル：アドレナリン IM、C_{max} に応じた SBP のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

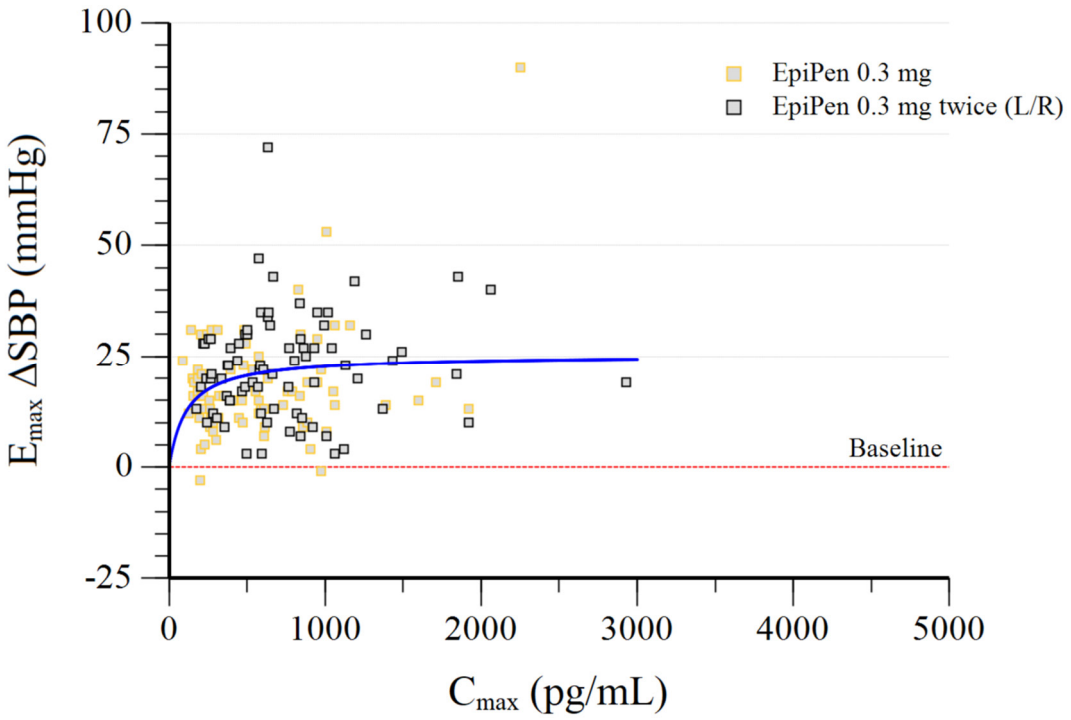


図 2.7.3-69 E_{max} モデル：エピペン、C_{max} に応じた SBP のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

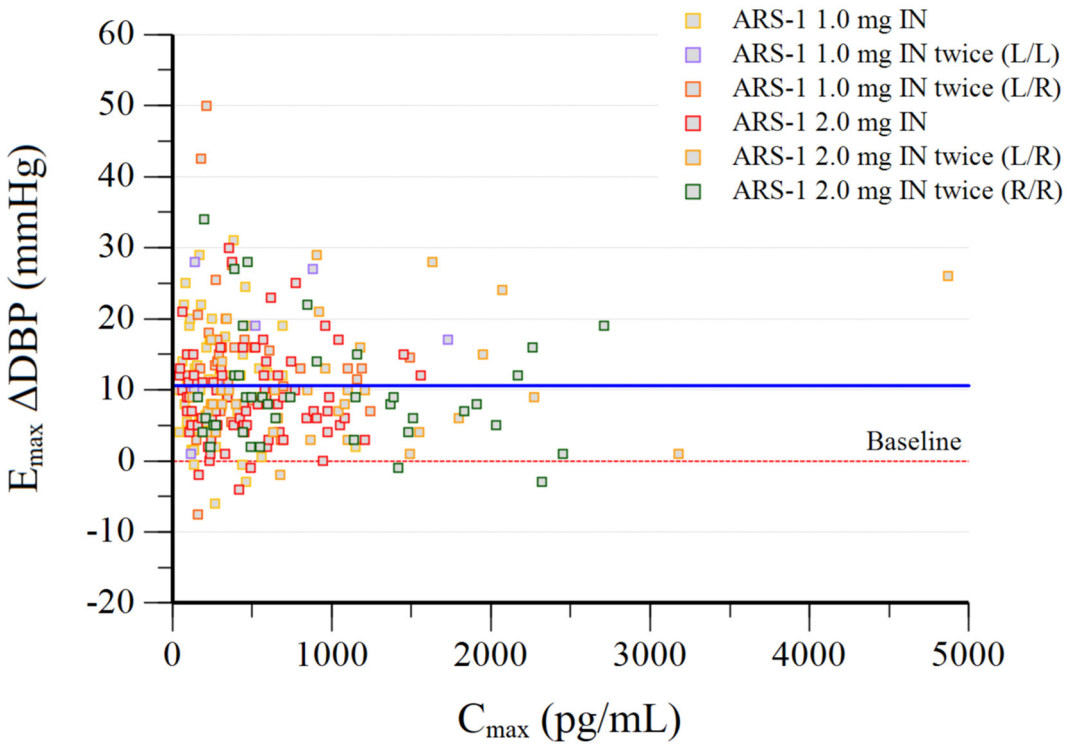


図 2.7.3-70 E_{max} モデル：ARS-1、C_{max} に応じた DBP のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

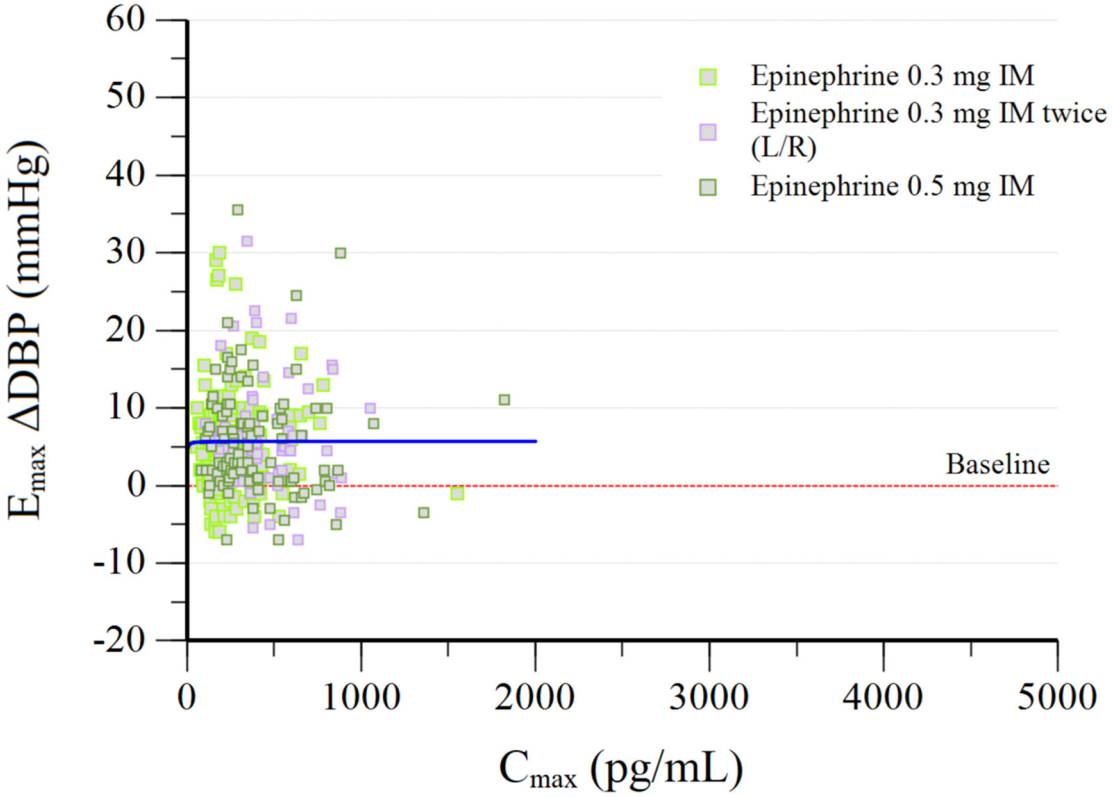


図 2.7.3-71 E_{max} モデル：アドレナリン IM、C_{max} に応じた DBP のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

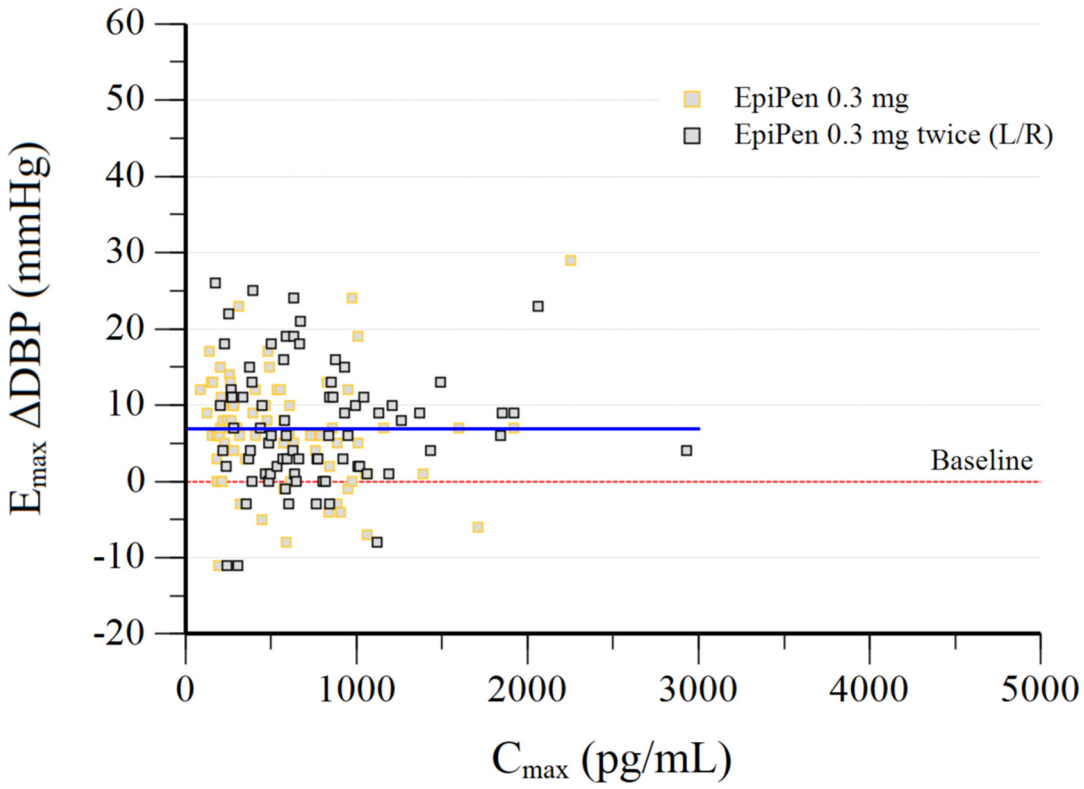


図 2.7.3-72 E_{max} モデル：エピペン、C_{max} に応じた DBP のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

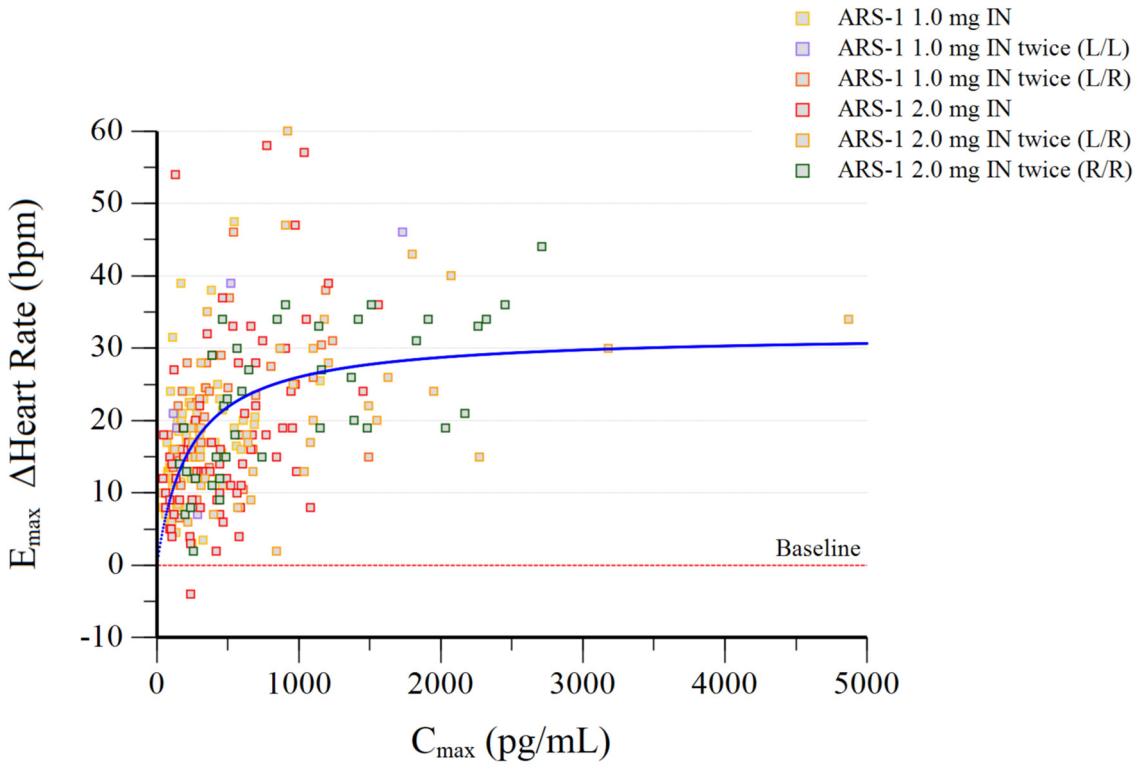


図 2.7.3-73 E_{max} モデル：ARS-1、C_{max} に応じた PR のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

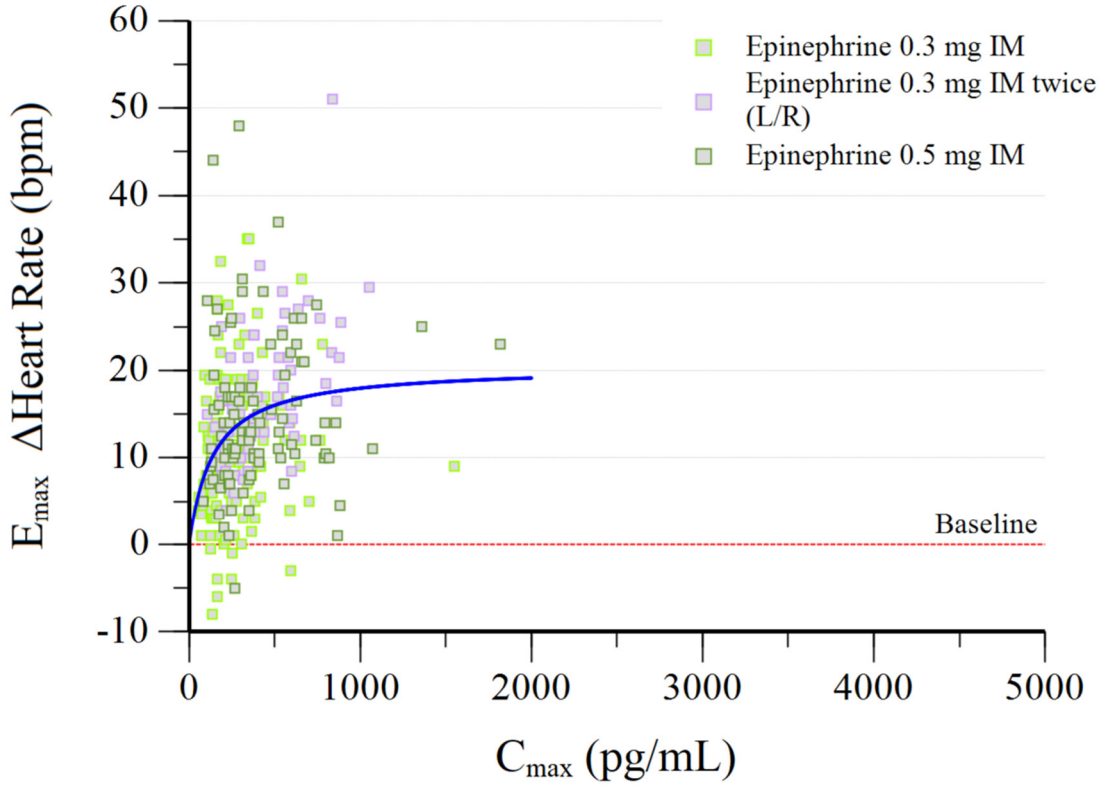


図 2.7.3-74 E_{max} モデル：アドレナリン IM、C_{max} に応じた PR のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

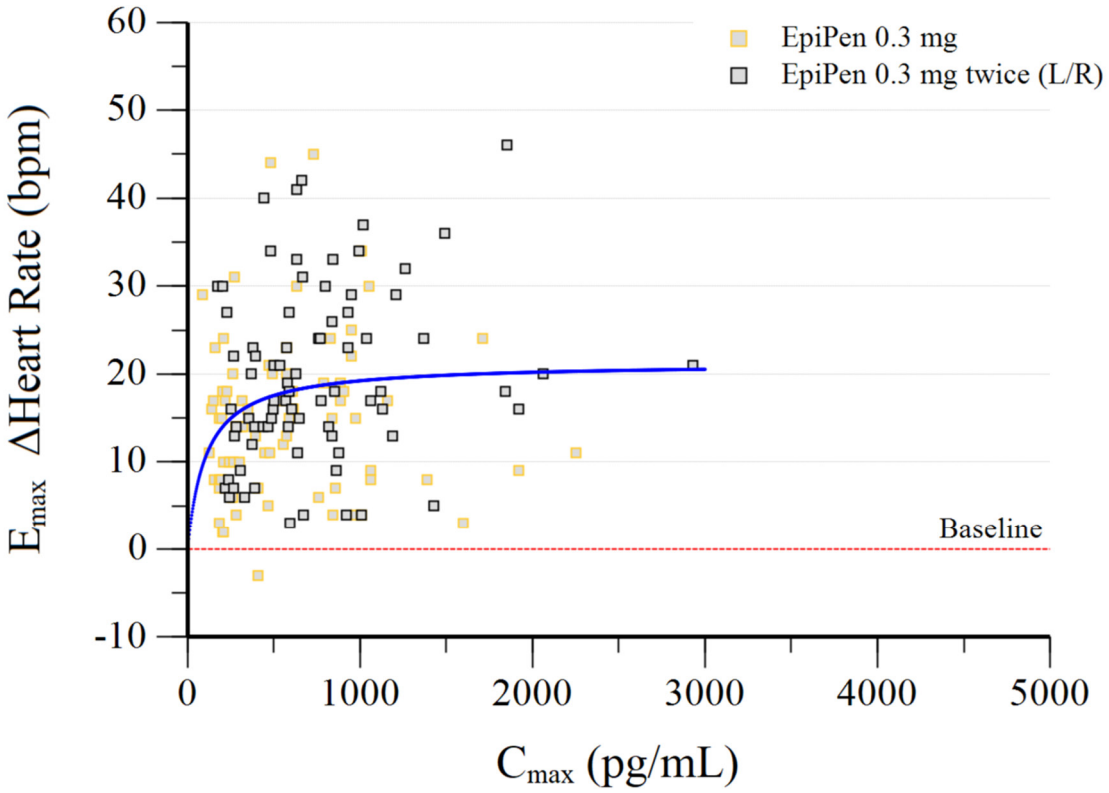


図 2.7.3-75 E_{max} モデル：エピペン、C_{max} に応じた PR のベースラインからの最大変化量

The blue line represents the fitted Emax model.

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

表 2.7.3-193 E_{max} モデルで算出したパラメータ（SBP 及び PR）のベースラインからの変化量

PD Measurement	Pooled Data	E_{max}	EC_{50}	E_{max} CV%	EC_{50} CV%
PD Model ΔSBP	ARS-1 IN	34.5	154	6.79	24.9
	Adrenaline IM	18.4	127	11.0	37.2
	EpiPen	25.3	110	9.82	51.5
PD Model ΔHeart Rate	ARS-1 IN	32.1	233	6.37	19.5
	Adrenaline IM	20.5	138	9.17	29.6
	EpiPen	21.3	105	9.21	49.7

Abbreviations: EC_{50} = Adrenaline concentration producing half the E_{max} effect

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

表 2.7.3-194 E_{max} モデルで算出したパラメータ（DBP）のベースラインからの変化量

PD Measurement: ΔDBP Model				
Pooled Data	E_{max}	EC_{50}	E_{max} CV%	EC_{50} CV%
ARS-1 IN	10.6	0.000480	6.51	2450000
Adrenaline IM	5.71	1.11	12.7	2370
EpiPen	6.91	0.0151	15.0	335000

Source: Integrated PK, PK/PD analysis, Table 277

2.7.3.3.1.3.3　統合 PK-PD 解析の結論

投与法別の SBP 及び PR のベースラインからの平均変化量から、PD 作用はアドレナリン濃度の平均値と正の相関関係にあることが示された。ARS-1 投与では負の相関と正の相関が混在していることから、ARS-1 のアドレナリンは DBP のベースラインからの変化量にほとんど又はまったく影響しないことが示唆される一方で、IM 及びエピペンの投与では、投与法別の DBP のベースラインからの平均変化量がアドレナリン濃度の平均値と負の相関を示した。

E_{max} モデルから得られた C_{max} に応じた SBP 及び PR の変化量の散布図から、約 1000 pg/mL の C_{max} で SBP 及び PR の上昇が最大となり、血漿中アドレナリン濃度がそれ以上上昇しても SBP 及び PR はそれ以上増大しないことが示された。

2.7.3.3.1.4　全般的な薬力学：一般的作用

全般的な PD の評価及び結論を 2.5.7.2.2 項に示す。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

ARS-1 の有効性試験は、国内で実施した食物アレルギーを有する患者を対象とした EPI JP03 試験のみである。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

特定の患者集団を対象とした試験及び解析は実施していない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ARS-1 の有効性試験は、国内第 III 相臨床試験として実施した EPI JP03 試験（食物アレルギーを有する患者を対象に ARS-1 のアドレナリンの有効性及び安全性を評価する第 III 相試験）のみである。EPI JP03 試験以前に実施された臨床試験より、総曝露量最大 4.0 mg の ARS-1 の鼻腔内投与が安全であることが確認されている。

EPI 11b 試験の結果から、ARS-1 2.0 mg によって、針及び注射器を用いた IM とエピペンの範囲内の最適な曝露量が得られることが示唆され、EPI 11b 試験及び再解析した EPI 03 試験及び EPI 07 試験の結果より、成人及び体重 30 kg 以上の小児を対象としたその後の ARS-1 の試験では、2.0 mg を用量として選択した（2.7.2.1.8.1 項）。

また、EPI 15 試験及び日本人健康被験者を対象とした EPI JP02 試験の結果からも、ARS-1 2.0 mg の単回投与は針及び注射器を用いた IM 単回投与と比較してアドレナリンの曝露量（t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}）が上回ることが示唆された。

他方、EPI 10 試験の結果より、体重 30 kg 以上の小児アレルギー患者の PK が成人と同じであったこと（2.7.2.1.8.1 項）、及び体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者における ARS-1 1.0 mg 単回投与時の PK は、体重 30 kg 以上の患者における ARS-1 2.0 mg の PK と同じであることが示唆された。

以上のことから、EPI JP03 試験では、次のように ARS-1 を投与することとした。

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には、ARS-1 1.0 mg を単回鼻腔内投与
- 体重 30 kg 以上の患者には、ARS-1 2.0 mg を単回鼻腔内投与

その結果、EPI JP03 試験では、6 例に ARS-1 1.0 mg、9 例に ARS-1 2.0 mg が投与され、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。さらに、ARS-1 投与 2 時間 45 分後に二相性反応が認められた 1 例を除き、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。当該被験者には、アドレナリン IM を追加で投与した。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。

また、本剤を体重 15 kg 未満の患者に投与した臨床試験は実施していないが、EPI 10 試験において本剤 1.0 mg を投与した体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者を年齢別で比較した結果、低年齢でわずかに C_{max} が高い傾向がみられた。このことより、低年齢（4 歳未満および体重 15 kg 未満）になるとより C_{max} が高くなり過量投与となる可能性が示唆された。

一方で、体重 15 kg 以上を適応とするエピペン®注射液において、実臨床では体重 15 kg 未満の患者へも投与されている。エピペン®注射液の使用成績調査（海老澤元宏-2013）では、体重 15 kg 未満と想定される 0〜3 歳の 10 例にエピペン 0.15 mg 製剤を投与したデータも解析に含まれていたが、重篤な副作用は認められていない。

アナフィラキシーは症状が急速に進行し死に至ることもある重篤な全身性の過敏反応であり、アドレナリンはアナフィラキシーショックの救急治療の第一選択薬となる。体重 15 kg 未満の患者への投与は過量となるおそれがあるが、救命を最優先する場合には、本剤を体重 15 kg 未満の患者へ投与することは可能と考える。

以上より、蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療としての本剤の用法・用量は、通常、30 kg 未満の患者には 1.0 mg、体重 30 kg 以上の患者には 2.0 mg とした。

ただし、体重 15 kg 未満の患者に本剤を投与した臨床試験はなく、体重 15 kg 未満の患者に本剤 1.0 mg を投与すると過量となるおそれがあるため、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮したうえで、救命を最優先し、患者ごとに慎重に判断することが必要である。そのため、添付文書の 7.用法及び用量に関連する注意として、体重 15 kg 未満の患者への投与について注意喚起することとした。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

ARS-1 の長期有効性及び耐薬性データは得られていない。

2.7.3.6 付録

付録 1 PD を評価した試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment Dose; Route	Subjects	PD Parameters (Adrenaline)					
					t_{Emax} (min) (median)			E_{max} (mean)		
					SBP	DBP	PR	SBP	DBP	PR
EPI 03	To assess the comparative BA of adrenaline after IN administration of ARS- 1 with an IM injection of adrenaline after both 1 and 2 doses To evaluate the comparative PD response	Phase 1, randomized, single-dose, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 IN: 1 mg, single dose (first dose only); 1 mg, two doses (first dose only) Adrenaline IM: 0.3 mg, single dose; 0.3 mg, two doses; 0.5 mg, single dose	42 28 68 70 69	21.0 21.0 31.5 21.5 31.0	8.90 13.0 -- -- --	15.0 30.0 30.0 45.0 45.0	15.9 24.7 11.1 13.4 13.1	10.6 14.8 -- -- --	15.5 21.2 12.8 17.0 15.1
EPI 04	To assess the comparative BA after IN administration of ARS-1 in subjects with induced allergic rhinitis and to evaluate the impact of nasal edema and congestion on the absorption of adrenaline	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 3-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 IN: 1 mg, single dose; 1 mg, single dose (rhinitis) Adrenaline IM: 0.3 mg, single dose; 0.5 mg, single dose Adrenaline SC: 0.3 mg, single dose	 35 34 36 23 35	Not calculated			 16.7 -- 9.69 14.9 11.8	 8.26 -- 3.33 2.35 4.54	 12.9 -- 8.89 11.2 10.9

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment Dose; Route	Subjects	PD Parameters (Adrenaline)					
					t_{Emax} (min) (median)			E_{max} (mean)		
					SBP	DBP	PR	SBP	DBP	PR
EPI 07	To assess the comparative BA and PD of adrenaline after IN administration of ARS-1 with EpiPen after both 1 and 2 doses	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 IN:							
			1 mg, once, first dose only;	22	21.0	25.0	25.0	22.3	12.7	19.3
			1 mg, twice (L/R), first dose only;	7	21.0	11.0	45.0	19.4	14.0	25.9
			1 mg, twice (L/L), first dose only	7	25.0	16.0	31.0	38.0	16.1	25.3
			EpiPen:							
			EpiPen, 0.3 mg, single dose;	35	25.0	58.0	45.0	18.7	9.09	18.9
			EpiPen, 0.3 mg, two doses	36	21.0	25.0	38.0	27.0	10.3	23.6
EPI JP01	To assess the PK after administration of IN ARS-1 and IM adrenaline in subjects with normal nasal conditions and with induced allergic rhinitis	Phase 1, partially randomized, open-label, single-dose, 4-period crossover study	ARS-1 1.0 mg	36	17.5	25.0	15.0	14.7	7.28	14.5
			Adrenaline 0.3 mg IM	35	25.0	15.0	60.0	7.57	3.46	16.7
			EpiPen 0.3 mg	30	22.5	15.0	30.0	11.9	2.83	16.2
			ARS-1 1.0 mg with rhinitis	35	--	--	--	--	--	--
EPI JP02	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after administration of ARS-1 (2.0 mg IN adrenaline) or IM injection in Japanese subjects	Phase 1, two-period, two-treatment, randomized, crossover study	ARS-1 2.0 mg	12	25	22	16	27	8	20
			Adrenaline 0.3 mg IM	12	25	3	27	8	5	13
			ARS-1 2.0 mg without outlier (Subject [redacted])	11	25	18	13	25	8	19

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment Dose; Route	Subjects	PD Parameters (Adrenaline)					
					t_{Emax} (min) (median)			E_{max} (mean)		
					SBP	DBP	PR	SBP	DBP	PR
EPI JP03	To assess the effect of ARS-1 after administration in patients with symptoms (grade 2 or greater based on anaphylaxis guideline) induced by an oral food challenge	Phase 3, single-period, single-dose study	15 – < 30 kg ARS-1 1.0 mg ≥ 30 kg ARS-1 2.0 mg	6 9	Not applicable					
EPI 10	To assess the PK of three doses of ARS-1 in pediatric allergy subjects. To evaluate the comparative PD response in pediatric allergy subjects	Phase 1, single-dose, single treatment study	15 – < 30 kg ARS-1 0.65 mg ARS 1.0 mg ≥ 30 kg ARS 1.0 mg ARS 2.0 mg	 12 21 26 21	 30.5 20.0 30.0 25.0	 28.0 15.0 17.5 25.0	 15.0 25.0 20.0 44.0	 12.3 13.4 7.81 12.2	 9.50 7.00 4.54 8.67	 15.7 18.5 13.8 16.9
EPI 12	To assess the comparative PK of adrenaline after self-administration of ARS-1, EpiPen, and Symjepi in subjects with Type I allergy conditions. To evaluate the comparative PD response based on PR and SBP in subjects with Type I allergy conditions.	Phase 1, single-dose, four-treatment, four-period, randomized crossover study	ARS-1 1.0 mg; 0.25% DDM EpiPen 0.3 mg Symjepi 0.3 mg ARS-1 1.0 mg; 0.35% DDM	18 29 34 17	25.0 18.0 21.5 14.0	55.0 55.0 21.5 18.0	351.0 26.0 41.5 28.0	16.1 17.5 15.2 15.1	8.61 5.03 6.24 4.24	10.8 10.7 10.8 11.1

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment Dose; Route	Subjects	PD Parameters (Adrenaline)					
					t_{Emax} (min) (median)			E_{max} (mean)		
					SBP	DBP	PR	SBP	DBP	PR
EPI 14	To assess the comparative PK of ARS-1 in subjects with normal nasal conditions and with an URTI To evaluate the impact of nasal edema and congestion on the absorption of adrenaline	Phase 1, single-dose, two-period study	ARS-1 2.0 mg URTI ARS-1 2.0 mg normal nasal conditions	21 16	45.1 45.2	30.1 24.7	25.4 30.4	20.9 19.9	11.7 12.1	17.2 16.4
EPI 15	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after ARS-1 (2.0 mg), EpiPen 0.3 mg, and adrenaline IM injection 0.3 mg in healthy volunteers. To evaluate the comparative PD response	Phase 1, two-part, six-treatment, six-period, single and repeat dose, crossover study	Part 1 ARS-1 2.0 mg, single dose EpiPen 0.3 mg. single dose Adrenaline 0.3 mg IM, single dose Part 2 ARS-1 2.0 mg, twice (L/R) ARS-1 2.0 mg, twice (R/R) EpiPen 0.3 mg, twice	 42 35 41 36 38 37	 25.0 10.0 20.0 29.0 28.5 14.0	 13.0 14.0 9.00 19.0 11.5 5.00	 19.0 11.0 29.0 34.5 40.0 26.0	 23.6 15.6 12.0 28.5 28.6 19.2	 8.10 5.83 5.63 9.92 9.37 6.43	 17.3 11.7 9.73 21.0 22.4 17.3

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment Dose; Route	Subjects	PD Parameters (Adrenaline)					
					t_{Emax} (min) (median)			E_{max} (mean)		
					SBP	DBP	PR	SBP	DBP	PR
EPI 16	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after ARS-1 2.0 mg, IM adrenaline 0.3 mg, and IM adrenaline 0.5 mg in subjects with Type I allergies To evaluate the impact of nasal edema and congestion on the absorption of adrenaline	Phase 1, single-dose, four-period, partially randomized, crossover study	ARS-1 2.0 mg ARS-1 2.0 mg with rhinitis Adrenaline 0.3 mg IM Adrenaline 0.5 mg IM	36 33 31 32	26.0 19.0 19.0 30.0	25.0 26.0 14.0 26.0	25.0 4.00 44.0 19.5	20.8 15.0 13.4 15.2	10.0 7.15 5.26 5.69	18.5 10.8 11.1 13.6
EPI 17	To assess the comparative bioavailability of adrenaline after self-administration of ARS-1 2.0 mg or study staff-administered IM injection in subjects with Type I allergies To evaluate the comparative PD response	Phase 1, single-dose, two-treatment, two-period, randomized crossover study	ARS-1 2.0 mg, self-administered Adrenaline injection 0.3 mg IM, study staff-administered	32 42	18 16	5 5	22 13	21 13	9 8	13 10

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatment Dose; Route	Subjects	PD Parameters (Adrenaline)					
					t_{Emax} (min) (median)			E_{max} (mean)		
					SBP	DBP	PR	SBP	DBP	PR
EPI 18	To evaluate the comparative PK and PD of two doses of ARS-1 2.0 mg with IM 0.3 mg under allergic rhinitis conditions compared to two dose administration under normal conditions.	Phase 1, five-treatment period, randomized, cross-over study	Normal Nasal Conditions:							
			ARS-1 2.0 mg twice R/L	43	19	15	16	29	10	24
			IM 0.3 mg twice R/L	42	38	10	45	14	6	14
			Rhinitis Conditions:							
			ARS-1 2.0 mg twice (R/L)	40	16	10	11	18	6	22
			ARS-1 2.0 mg twice (R/R)	41	26	20	16	21	7	22
			IM 0.3 mg twice R/L	42	30	13	28	13	6	14

ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性

アルフレッサ ファーマ株式会社

目　次

2.7.4　臨床的安全性の概要 7
2.7.4.1　医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 27
2.7.4.1.2.1　主な臨床試験での全般的な曝露状況 27
2.7.4.1.2.2　日本人集団を対象とした試験での全般的な曝露状況 28
2.7.4.1.2.3　他の臨床試験での全般的な曝露状況 29
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.1.3.1　主な臨床試験での人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.1.3.2　日本人集団を対象とした試験での人口統計学的特性及びその他の特性 34
2.7.4.1.3.3　他の臨床試験での人口統計学的特性及びその他の特性 34
2.7.4.2　有害事象 37
2.7.4.2.1　有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 43
2.7.4.2.1.2　死亡 74
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 74
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 74
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 78
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 127
2.7.4.3　臨床検査値の評価 128
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 128
2.7.4.4.1　SBP 128
2.7.4.4.2　PR 128
2.7.4.4.3　心電図検査 129
2.7.4.4.3.1　EPI 03 試験での心電図パラメータの評価 129
2.7.4.4.3.2　心電図所見 137
2.7.4.4.3.3　心電図検査の要約及び結論 157
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 157
2.7.4.6　市販後データ 157
2.7.4.6.1　付録 161

表目次

表 2.7.4-1　臨床的安全性を評価した臨床試験の概要 18
表 2.7.4-2　累積投与量別の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：ARS-1 投与 28
表 2.7.4-3　累積投与量別の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：注射剤投与 28
表 2.7.4-4　治験薬の曝露状況：EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験 29
表 2.7.4-5　治験薬の曝露状況：他の臨床試験 30
表 2.7.4-6　安全性統合解析での人口統計学的特性（ARS-1 併合集団） 33
表 2.7.4-7　日本人集団を対象とした試験での人口統計学的特性 34
表 2.7.4-8　他の臨床試験での人口統計学的特性 36
表 2.7.4-9　用量別の TEAE の要約（ARS-1 併合集団） 37
表 2.7.4-10　投与法別の TEAE の要約（アドレナリン注射剤併合集団） 38
表 2.7.4-11　投与法別の TEAE の要約：EPI JP01 試験 39
表 2.7.4-12　投与法別の TEAE の要約：EPI JP02 試験 39
表 2.7.4-13　投与群別の TEAE の要約（OFC により誘発された事象を除く）：EPI JP03 試験 39
表 2.7.4-14　投与法別の TEAE の要約：EPI 01 試験 40
表 2.7.4-15　用量別／投与法別の TEAE の要約：EPI 02 試験 40
表 2.7.4-16　投与法別の TEAE の要約：EPI 06 試験 41
表 2.7.4-17　投与法別の TEAE の要約：EPI 09 試験 41
表 2.7.4-18　投与法別の TEAE の要約：EPI 11 試験 41
表 2.7.4-19　投与法別の TEAE の要約：EPI 11b 試験 42
表 2.7.4-20　投与法別の TEAE の要約：EPI 13 試験 43
表 2.7.4-21　因果関係を問わない TEAE の発現割合（ARS-1 併合集団） 43
表 2.7.4-22　因果関係を問わない TEAE の発現割合（アドレナリン注射剤併合集団） 47
表 2.7.4-23　治験薬と関連のある TEAE の発現割合（ARS-1 併合集団） 53
表 2.7.4-24　治験薬と関連のある TEAE の発現割合（アドレナリン注射剤併合集団） 56
表 2.7.4-25　TEAE の発現割合：EPI JP01 試験 61
表 2.7.4-26　TEAE の発現割合：EPI JP02 試験 62
表 2.7.4-27　TEAE の発現割合–全ての TEAE：EPI JP03 試験 63
表 2.7.4-28　TEAE の発現割合–OFC に起因しない TEAE：EPI JP03 試験 64
表 2.7.4-29　TEAE の発現割合：EPI 02 試験（パート 1、2、3 の併合） 66
表 2.7.4-30　TEAE の発現割合：EPI 06 試験 67
表 2.7.4-31　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 09 試験 69
表 2.7.4-32　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 11 試験 70
表 2.7.4-33　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 1 群） 72
表 2.7.4-34　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 2 群） 73
表 2.7.4-35　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 13 試験 74
表 2.7.4-36　中止に至った TEAE の発現割合：併合集団 75
表 2.7.4-37　中止に至った有害事象の一覧 76

表 2.7.4-38 鼻刺激感の評価：EPI 03 試験 79
表 2.7.4-39 鼻痛（VAS）：EPI 03 試験 80
表 2.7.4-40 鼻刺激感の評価：EPI 04 試験 81
表 2.7.4-41 鼻痛（VAS）：EPI 04 試験 82
表 2.7.4-42 鼻刺激感の評価：EPI 07 試験 83
表 2.7.4-43 粘膜紅斑：EPI 07 試験 85
表 2.7.4-44 粘膜浮腫：EPI 07 試験 86
表 2.7.4-45 鼻汁：EPI 07 試験 87
表 2.7.4-46 粘膜痂皮形成：EPI 07 試験 88
表 2.7.4-47 鼻粘膜出血：EPI 07 試験 89
表 2.7.4-48 鼻痛（VAS）：EPI 07 試験 90
表 2.7.4-49 用量及び時点別の鼻刺激感：EPI 10 試験 91
表 2.7.4-50 用量及び時点別の粘膜紅斑：EPI 10 試験 92
表 2.7.4-51 用量及び時点別の粘膜浮腫：EPI 10 試験 93
表 2.7.4-52 用量及び時点別の鼻汁：EPI 10 試験 94
表 2.7.4-53 用量及び時点別の粘膜痂皮形成：EPI 10 試験 95
表 2.7.4-54 用量及び時点別の鼻粘膜出血：EPI 10 試験 96
表 2.7.4-55 製剤及び投与期別の鼻痛（VAS）：EPI 12 試験 97
表 2.7.4-56 鼻刺激感：EPI 14 試験 99
表 2.7.4-57 粘膜紅斑：EPI 14 試験 99
表 2.7.4-58 鼻汁：EPI 14 試験 100
表 2.7.4-59 粘膜痂皮形成：EPI 14 試験 100
表 2.7.4-60 鼻刺激感–パート 1：EPI 15 試験 101
表 2.7.4-61 鼻刺激感–パート 2–EPI 15 試験 102
表 2.7.4-62 鼻汁–パート 2：EPI 15 試験 103
表 2.7.4-63 投与部位疼痛（VAS）–パート 1：EPI 15 試験 104
表 2.7.4-64 投与部位疼痛（VAS）–パート 2：EPI 15 試験 105
表 2.7.4-65 粘膜紅斑：EPI JP01 試験 107
表 2.7.4-66 粘膜浮腫：EPI JP01 試験 108
表 2.7.4-67 鼻汁：EPI JP01 試験 109
表 2.7.4-68 粘膜痂皮形成：EPI JP01 試験 110
表 2.7.4-69 用量及び時点別の鼻症状：EPI JP03 試験 112
表 2.7.4-70 鼻刺激感：EPI 01 試験 114
表 2.7.4-71 鼻刺激感：EPI 02 試験 115
表 2.7.4-72 VAS に基づく鼻痛（VAS：0–100 mm）：EPI 02 試験 116
表 2.7.4-73 鼻痛（VAS）：EPI 09 試験 119
表 2.7.4-74 鼻刺激感–第 1 群：EPI 11b 試験 121
表 2.7.4-75 鼻刺激感–第 2 群：EPI 11b 試験 122
表 2.7.4-76 粘膜紅斑–第 1 群：EPI 11b 試験 124

表 2.7.4-77　粘膜紅斑–第 2 群：EPI 11b 試験 125
表 2.7.4-78　粘膜痂皮形成–第 1 群：EPI 11b 試験 126
表 2.7.4-79　VAS に基づく鼻痛（VAS：0–100 mm）：EPI 13 試験 127
表 2.7.4-80　投与法別／時点別の心電図パラメータ 130
表 2.7.4-81　心電図の判定結果：EPI 03 試験（安全性解析対象集団） 137
表 2.7.4-82　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 04 試験（安全性解析対象集団） 138
表 2.7.4-83　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 07 試験（安全性解析対象集団） 138
表 2.7.4-84　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 12 試験（安全性解析対象集団） 138
表 2.7.4-85　投与法及び時点別の平均心拍数：パート 1 140
表 2.7.4-86　投与法及び時点別の平均心拍数：パート 2 141
表 2.7.4-87　QTcF－投与法及び時点別の Fridericia 補正式：パート 1 142
表 2.7.4-88　QTcF－投与法及び時点別の Fridericia 補正式：パート 2 143
表 2.7.4-89　投与法及び時点別の平均 PR 間隔：パート 1 144
表 2.7.4-90　投与法及び時点別の平均 PR 間隔：パート 2 145
表 2.7.4-91　投与法及び時点別の平均 QRS 間隔：パート 1 146
表 2.7.4-92　投与法及び時点別の平均 QRS 間隔：パート 2 147
表 2.7.4-93　投与法及び時点別の平均 QT 間隔：パート 1 148
表 2.7.4-94　投与法及び時点別の平均 QT 間隔：パート 2 149
表 2.7.4-95　心電図の判定結果：パート 1 150
表 2.7.4-96　心電図の判定結果：パート 2 150
表 2.7.4-97　投与法及び測定時点別の心電図所見のシフトテーブル：パート 1 152
表 2.7.4-98　投与法及び測定時点別の心電図所見のシフトテーブル：パート 2 153
表 2.7.4-99　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 16 試験（安全性解析対象集団） 154
表 2.7.4-100　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 17 試験（安全性解析対象集団） 154
表 2.7.4-101　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 18 試験（安全性解析対象集団） 154
表 2.7.4-102　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI JP01 試験（安全性解析対象集団） 155
表 2.7.4-103　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI JP02 試験（安全性解析対象集団） 155
表 2.7.4-104　心電図の判定結果：EPI JP03 試験（安全性解析対象集団） 155
表 2.7.4-105　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 06 試験（安全性解析対象集団） 156
表 2.7.4-106　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 09 試験（安全性解析対象集団） 156
表 2.7.4-107　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 11b 試験（安全性解析対象集団） 156
表 2.7.4-108　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 13 試験（安全性解析対象集団） 157
表 2.7.4-109　15 日報告のラインリスト 158
表 2.7.4-110　30 日医療機器報告のラインリスト 158
表 2.7.4-111　器官別大分類別の全有害事象の概要-初発の重篤かつ予測できない有害事象 158
表 2.7.4-112　器官別大分類別の全報告すべき事象の概要-初発の重篤かつ予測できる有害事象 159
表 2.7.4-113　器官別大分類別の全事象の概要-初発の非重篤かつ予測できない有害事象 159
表 2.7.4-114　器官別大分類別の全事象の概要-初期の非重篤かつ予測できる有害事象 160

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
AE	adverse event	有害事象
A-NCS	abnormal, not clinically significant	心電図所見が重大でない異常
ARS-1	adrenaline nasal spray	アドレナリン点鼻液
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDM	dodecylmaltoside	ドデシルマルトシド
ECG	electrocardiogram	心電図
IM	intramuscular	筋肉内
IN	intranasal	鼻腔内
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性統合解析
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NAC	nasal allergen challenge	鼻粘膜アレルゲン誘発
OFC	oral food challenge	食物経口負荷試験
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	pulse rate	脈拍数
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 補正式による補正 QT 間隔
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TNSS	Total Nasal Symptom Score	総合鼻症状スコア
URTI	upper respiratory tract infection	上気道感染症
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

アドレナリン点鼻液（ARS-1）の臨床的安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。ARS-1 の臨床的安全性は、主な臨床試験 10 試験、日本人集団を対象とした試験 3 試験、他の臨床試験 7 試験の合計 20 試験で評価した。

本申請では、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児を含む ARS-1 の安全性を裏付けるために、主な臨床試験 10 試験を併合して安全性統合解析（5.3.5.3 項 Integrated Summary of Safety［ISS］）を実施し、同等なデータを有する達成可能な最大の被験者数に基づいて有害事象の発現割合を推定し、発現割合が低い又はまれな有害事象を検出する可能性を高めた。併合した臨床試験には、健康被験者（EPI 03 試験、EPI 07 試験及び EPI 15 試験）、I 型アレルギー患者（EPI 12 試験及び EPI 17 試験）、アレルギー性鼻炎患者（EPI 04 試験、EPI 16 試験及び EPI 18 試験）、上気道感染症（URTI）患者（EPI 14 試験）及び I 型アレルギーを有する小児患者（EPI 10 試験）を対象に ARS-1 を投与した薬物動態（PK）、薬力学（PD）又は安全性を評価した試験が含まれた。日本人集団を対象とした試験には、EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験が含まれた。他の臨床試験には、EPI 06 試験、EPI 09 試験、EPI 11 試験、EPI 11b 試験及び EPI 13 試験、並びに他の補助的な安全性試験（EPI 01 試験及び EPI 02 試験）が含まれる。

各臨床試験では、本申請における ARS-1 と濃度の異なるドデシルマルトシド（DDM）（0.25%～0.35%）を添加剤として含有する製剤を用いて実施された。本申請における ARS-1 の DDM 濃度（[redacted]%）は、この濃度範囲に含まれている。

重度のアレルギー反応及びアナフィラキシーの治療における ARS-1 の臨床的安全性は、体重 15 kg 以上 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児、並びに成人を対象とした以下の臨床試験成績によって十分に特性が評価されている。

主な臨床試験

EPI 03 試験

EPI 03 試験の目的は、ARS-1 1.0 mg を単回及び 2 回鼻腔内（IN）投与したときのバイオアベイラビリティを、アドレナリン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.5 mg を単回及び 2 回筋肉内（IM）投与したときと比較することであった。

本試験は第 I 相、無作為化、単回及び反復投与、5 投与法、5 期、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期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 2 回 IN 投与のバイオアベイラビリティを、アドレナリンの単回及び 2 回 IM 投与と比較した。

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

- ARS-1 1.0 mg/100 μL を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg/100 μL 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（1 mg/mL）を左大腿前外側に単回 IM 投与

- アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL（1 mg/mL）を左右の大腿前外側に 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（1 mg/mL）を左大腿前外側に単回 IM 投与

合計 70 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 03 試験の治験総括報告書（CSR）は 5.3.4.1 項に示す。

EPI 04 試験

EPI 04 試験の目的は、アレルギー性鼻炎を誘発させた被験者を対象として、ARS-1 1.0 mg の IN 投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価することであった。

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

第 1～3 期に、明らかな鼻炎症状が認められない状態の健康被験者に対して以下の治験薬を順に投与した。治験薬の投与順序について無作為割付を行った。

- ARS-1 1.0 mg/100 µL の単回 IN 投与
- アドレナリン 0.3 mg の単回 IM 投与
- アドレナリン 0.3 mg の単回皮下（SC）投与

第 4 期は逐次投与であり、アレルギー誘発により明らかな鼻炎症状が確認された（総合鼻症状スコア［TNSS］12 点中 5 点以上及び鼻閉スコア 3 点中 2 点以上）被験者に ARS-1 1.0 mg を IN 投与した。

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

合計 36 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 04 試験の CSR は 5.3.4.1 項に示す。

EPI 07 試験

EPI 07 試験の目的は、ARS-1 1.0 mg の単回及び 2 回 IN 投与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 2 回 IM 投与と比較評価することであった。

本試験は第 I 相、無作為化、単回投与、5 投与法、5 期、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期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 2 回 IN 投与のバイオアベイラビリティを、エピペン（アドレナリンオートインジェクターによる 0.3 mg IM 投与）の単回及び 2 回 IM 投与と比較した。

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

- ARS-1 1.0 mg/100 µL 左鼻腔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg/100 µL を左右の鼻孔に 1 回ずつ 10 分間隔で IN 投与（計 2 回投与）
- ARS-1 1.0 mg/100 µL を左鼻孔に 10 分間隔で 2 回 IN 投与
- エピペン（0.3 mg/0.3 mL）を用いてアドレナリンを左大腿前外側に単回 IM 投与
- エピペン（0.3 mg/0.3 mL）を用いてアドレナリンを左右の大腿前外側に 1 回ずつ 10 分間隔で IM 投与（計 2 回投与）

合計 36 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 07 試験の CSR は 5.3.4.1 項に示す。

EPI 10 試験

EPI 10 試験の主要目的は、1）小児アレルギー患者を対象に、ARS-1 を 0.65 mg、1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で IN 投与した後のアドレナリンの PK を評価すること、2）小児アレルギー患者を対象に、ARS-1 を 0.65 mg、1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときの、自由行動下血圧測定（ABPM）装置を用いて測定した脈拍数（PR）及び血圧に基づく PD 反応を評価することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、PK 試験であり、スクリーニング期及び投与期で構成された。小児アレルギー患者を対象に、ARS-1 を体重に応じて 0.65 mg、1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときのバイオアベイラビリティ及び PD 反応を評価した。

各被験者の体重に基づいて ARS-1 を 1 回投与した。

パート 1：

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

パート 2：

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

合計 80 例を安全性解析対象集団に含めた。再スクリーニングを受け、再登録された被験者が 18 例いたため、被験者数としては合計 62 例であった。

EPI 10 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

EPI 12 試験

EPI 12 試験の目的は、1）I 型アレルギー症状を有する被験者が ARS-1（1 mg、0.25% DDM）、ARS-1（1 mg、0.35% DDM）、エピペン（0.3 mg、アドレナリンオートインジェクター）及び Symjepi（0.3 mg、アドレナリンプレフィルドシリンジ）を自己投与した後のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較すること、並びに 2）ABPM を用いて測定した PR 及び収縮期血圧（SBP）に基づく PD 反応を比較することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、4 投与法、4 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、並びに非盲検無作為化投与期で構成された。被験者が臨床現場で治験薬を自己投与した後、以下のバイオアベイラビリティを評価した。

- ARS-1（1 mg、0.25% DDM）の単回投与
- ARS-1（1 mg、0.35% DDM）の単回投与

- エピペン（0.3 mg アドレナリンオートインジェクター）の単回投与
- Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）の単回投与

合計 36 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 12 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

EPI 14 試験

EPI 14 試験の目的は、鼻腔状態が正常な被験者及び URTI を有する被験者に ARS-1 を IN 投与したときの PK 及び安全性を評価すること、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。

本試験は第 I 相、単回投与、2 投与期試験であり、スクリーニング及びベースライン期並びに非盲検投与期で構成された。鼻閉及び鼻浮腫を伴う URTI（インフルエンザ、風邪、鼻感染など）が発現した被験者を登録した。被験者には ARS-1 2.0 mg を 2 回連続で投与した。

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

合計 21 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 14 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

EPI 15 試験

EPI 15 試験の目的は、1）健康被験者を対象に絶食下で ARS-1（2.0 mg）を IN 投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティを、エピペン（アドレナリン 0.3 mg）及びアドレナリン 0.3 mg の IM 投与（注射針及びシリンジ）と比較すること、及び 2）ABPM を用いて測定した SBP、拡張期血圧（DBP）及び PR に基づく PD 反応を製剤間及び用量間で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 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。

パート 1：

ARS-1（2.0 mg）の単回 IN 投与時のバイオアベイラビリティを、エピペン（0.3 mg IM アドレナリンオートインジェクター）の単回投与及び標準的な注射針及びシリンジを用いたアドレナリン 0.3 mg の単回 IM 注射と比較して評価した。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設けた。パート 1 の投与法は以下のとおりであり、治験薬の投与順序は無作為割付により決定した。

- ARS-1 2.0 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与
- エピペン（0.3 mg IM アドレナリンオートインジェクター）を左大腿前外側に単回投与
- アドレナリン 0.3 mg を標準的な注射針及びシリンジを用いて右大腿前外側に単回 IM 投与

パート 2：

パート 1 とパート 2 の間には 12 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。パート 2 に参加した被験者については、初回投与前夜の確認後に治験責任医師が必要と判断した場合を除き、心電図（ECG）、起立性低血圧検査、血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、及び尿検査を除くベースライン評価を再度実施した。ARS-1（2.0 mg）の反復 IN 投与時のバイオアベイラビリティをエピペン（0.3 mg IM アドレナリンオートインジェクター）の 2 回投与と比較した。

パート 2 の投与法は以下のとおりであった。

- ARS-1 2.0 mg/100 µL を右鼻孔に 10 分間隔で 2 回 IN 投与
- ARS-1 2.0 mg/100 µL を左右の鼻孔に 10 分間隔で 1 回ずつ（計 2 回）IN 投与
- エピペン（0.3 mg IM アドレナリンオートインジェクター）を左右の大腿前外側に 1 回ずつ（計 2 回）10 分間隔で投与

合計 59 例を安全性解析対象集団に含めた。しかしながら、本試験に再登録された被験者が 5 例いたため、最終的な安全性解析対象集団の被験者数としては 54 例であった。

EPI 15 試験の CSR は 5.3.4.1 項に示す。

EPI 16 試験

EPI 16 試験の主要目的は、アレルギー性鼻炎（鼻腔内アレルゲン投与）を誘発させた被験者と誘発させなかった被験者を対象として、ARS-1 2.0 mg の IN 投与後の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。

本試験は第 I 相、単回投与、4 期、一部無作為化、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。既知の原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被験者を登録した。

鼻炎を誘発（鼻腔内アレルゲン投与）させた状態及び誘発させなかった状態での ARS-1（2.0 mg）の単回 IN 投与のバイオアベイラビリティを、標準的な注射針及びシリンジを用いたアドレナリン 0.3 mg 及び 0.5 mg の単回 IM 投与と比較した。各投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

各被験者に以下の各投与を行った。

- 正常な鼻腔状態で、ARS-1 2.0 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与
- 標準的な注射針及びシリンジを用いてアドレナリン 0.3 mg を左大腿前外側に単回 IM 投与
- 標準的な針及びシリンジを用いてアドレナリン 0.5 mg を右大腿前外側に単回 IM 投与
- 鼻腔内アレルゲン投与後に、ARS-1 2.0 mg/100 µL を右鼻孔に単回 IN 投与

合計 36 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 16 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

EPI 17 試験

EPI 17 試験の目的は、1）I 型アレルギー疾患を有する被験者を対象として、ARS-1（アドレナリン 2.0 mg の IN 投与）の自己投与後又は医療従事者による IM 注射後のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較すること、並びに 2）ABPM を用いて測定した SBP、DBP 及び PR に基づく PD 反応を 2 つの投与法間で比較することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、2 投与法、2 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。自己投与による単回 IN 投与下の ARS-1（アドレナリン 2.0 mg）のバイオアベイラビリティを、治験スタッフによる単回 IM 注射（アドレナリン 0.3 mg）（病院及びクリニックで実施されている治療）と比較した。

各被験者に以下の投与を行った。

- ARS-1 2.0 mg/100 µL を一方の鼻腔（右又は左）に単回自己 IN 投与
- アドレナリン 0.3 mg を医療従事者により右大腿前外側に単回 IM 投与（0.3 mL）

合計 45 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 17 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

EPI 18 試験

EPI 18 試験の主要目的は、1）アレルギー性鼻炎状態下で ARS-1 2.0 mg 及びアドレナリン IM 0.3 mg をそれぞれ 2 回投与したときの PK を、正常な鼻腔状態下での 2 回投与と比較すること、並びに 2）アレルギー性鼻炎状態下で ARS-1 2.0 mg 及びアドレナリン IM 0.3 mg をそれぞれ 2 回投与したときの ABPM を用いて測定した SBP、DBP、及び PR に基づく PD を正常な鼻腔状態下で 2 回投与と比較することであった。副次目的は、1）正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎状態下で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与したときの PK/PD 関係を比較すること、2）正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎状態下でアドレナリン IM 0.3 mg を 2 回投与したときの PK/PD 関係を比較して評価すること、並びに 3）ARS-1 の安全性及び忍容性をアドレナリン IM 0.3 mg 投与と比較することであった。

本試験は第 I 相、5 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。既知の原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被験者を登録した。正常な鼻腔状態の被験者とアレルギー性鼻炎状態の被験者の両方を対象に、ARS-1 の 2 回投与時とアドレナリン IM 0.3 mg の 2 回投与時の PK を比較評価した。

本試験では 5 つの投与期を設定した。

投与期 1～2：正常な鼻腔状態

正常な鼻腔状態下で ARS-1 2.0 mg を 2 回投与したときの PK を評価し、アドレナリン IM 0.3 mg を 2 回投与したときと比較した。各被験者を以下の投与法に無作為に割り付け、その後もう一方の製剤の投与に切り替えた。24 時間のウォッシュアウト期間を設けて以下の投与を実施した。

- ARS-1 2.0 mg を左右（R/L）の鼻孔に 1 回ずつ 10 分間隔で 2 回投与

- アドレナリン IM 0.3 mg 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：鼻炎状態

鼻粘膜誘発テストによる鼻炎の誘発後に ARS-1 2.0 mg を 2 回投与したときの PK を評価し、アドレナリン IM 0.3 mg の 2 回投与と比較した。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 IM 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
- ARS-1 2.0 mg を左右の鼻孔に 1 回ずつ（計 2 回）10 分間隔で投与
- ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に 10 分間隔で 2 回投与

合計 43 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 18 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

日本人集団を対象とした試験

EPI JP01 試験

EPI JP01 試験の目的は、1）正常な鼻腔状態の被験者及びアレルギー性鼻炎を誘発させた被験者を対象に、ARS-1 1.0 mg IN 投与後のアドレナリンの PK を評価し、鼻浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価すること、並びに 2）正常な鼻腔状態の被験者に ARS-1 1.0 mg を IN 投与したときの PK を、アドレナリンを注射針／シリンジ及びエピペンを用いて IM 投与したときの PK と比較することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、4 期試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検投与期で構成された。投与期 1～3 は以下の治験薬を順に単回投与した。治験薬の投与順序について無作為割付を行った。

投与期 1～3：正常な鼻腔状態

- ARS-1 1.0 mg の単回 IN 投与（左鼻孔）
- 注射針／シリンジを用いてアドレナリン 0.3 mg を左大腿前外側に単回 IM 投与
- エピペンを用いてアドレナリン 0.3 mg を左大腿前外側に単回 IM 投与

投与期 4：鼻炎状態

- アレルギー性鼻炎症状を誘発するためのアレルゲン投与後に ARS-1 1.0 mg を単回 IN 投与

合計 36 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI JP01 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

EPI JP02 試験

EPI JP02 試験の目的は、1）日本人被験者を対象に、ARS-1 2.0 mg 又はアドレナリン 0.3 mg を IM 投与したときのバイオアベイラビリティを比較すること、2）ARS-1 及びアドレナリン

0.3 mg IM 投与の安全性及び忍容性を評価すること、並びに 3）ABPM を用いて測定した SBP、DBP 及び PR に基づく PD 反応を比較することであった。

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。各投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

各被験者に以下のように投与した。

- ARS-1 2.0 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与
- アドレナリン 0.3 mg（0.3 mL）を右大腿前外側に単回 IM 投与

合計 13 例（日本人被験者）を安全性解析対象集団に含めた。

EPI JP02 試験の CSR は 5.3.4.1 項に示す。

EPI JP03 試験

EPI JP03 試験の目的は、食物経口負荷試験（OFC）により誘発された症状（アナフィラキシーガイドラインに基づいてグレード 2 以上と定義する）を有する患者に ARS-1 を投与したときの有効性を評価することであった。

本試験は第 III 相、1 期、単回投与試験であり、スクリーニング期及び非盲検投与期で構成された。OFC により誘発された症状（アナフィラキシーガイドラインに基づいてグレード 2 以上と定義する）を有する患者に ARS-1（アドレナリン 1.0 mg 又は 2.0 mg）を単回投与したときの有効性及び安全性を評価した。食物アレルギーの確定診断を有する患者に対して標準的な OFC を実施し、「日本アレルギー学会アナフィラキシーガイドライン」の「アナフィラキシーにより誘発される器官症状の重症度分類」に従い、グレード 2 以上の消化器症状、呼吸器症状又は循環器症状を呈した被験者に ARS-1 を投与した。

各被験者に以下のように投与した。

- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には、ARS-1 1.0 mg/100 µL を単回投与
- 体重 30 kg 以上の患者には、ARS-1 2.0 mg/100 µL を単回投与

合計 15 例（日本人被験者）を安全性解析対象集団に含めた。

EPI JP03 試験の CSR は 5.3.5.2 項に示す。

他の臨床試験

EPI 01 試験

EPI 01 試験の目的は、緩衝液を含有する ARS-1 の探索的製剤とエピペンのバイオアベイラビリティを比較することであった。

本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、無作為化、非盲検、単回投与、2 投与法、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検無作為化投与期で構成された。以下の投与法のバイオアベイラビリティを比較した。

- ARS-1 0.3 mg の単回 IN 投与
- エピペン 0.3 mg の単回投与

合計 12 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 01 試験の CSR は 5.3.1.1 項に示す。

EPI 02 試験

EPI 02 試験の目的は、3 用量の ARS-1 を投与したときの PK の用量比例性を評価すること及び ARS-1 とアドレナリン IM 投与のバイオアベイラビリティを比較することであった。

本試験は、健康被験者を対象として、第 I 相、無作為化、非盲検、用量漸増試験として実施した後、2 パートの無作為化、非盲検、単回投与、2 投与、2 期、クロスオーバー試験の、合計 3 パートで構成される試験であった。以下のように、ARS-1 IN 投与の PK 及びバイオアベイラビリティをアドレナリン IM 投与と比較して評価した。

- パート 1：ARS-1 0.5 mg、1 mg 及び 2 mg IN 投与の用量漸増
- パート 2：ARS-1 1 mg 単回 IN 投与又はアドレナリン 0.3 mg 単回 IM 投与
- パート 3：ARS-1 1 mg 単回 IN 投与又はアドレナリン 0.3 mg 単回 IM 投与

合計 27 例を安全性解析対象集団に含めた（パート 1：3 例、パート 2：12 例、パート 3：12 例）。

EPI 02 試験の CSR は 5.3.1.1 項に示す。

EPI 06 試験

EPI 06 試験の目的は、健康被験者に絶食条件下で IN 投与した 5 種類の濃度の ARS-1 のバイオアベイラビリティを比較することであった。

本試験は、健康被験者に ARS-1 を IN 投与した後のアドレナリンの PK を評価する第 I 相、5 投与期、5 投与法、無作為化、クロスオーバー試験であった。5 種類の濃度の ARS-1 IN 投与のバイオアベイラビリティを評価した。

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

- ARS-1 0.50 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 0.65 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 0.80 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.0 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与
- ARS-1 1.30 mg/100 µL を左鼻孔に単回 IN 投与

合計 12 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 06 試験の CSR は 5.3.1.1 項に示す。

EPI 09 試験

EPI 09 試験の目的は、1）I 型アレルギー反応を有する被験者が ARS-1 1.0 mg、エピペン及び Symjepi を自己投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較すること及び 2）ABPM を用いて測定した PR 及び SBP に基づく PD 反応を比較することであった。

本試験は第 I 相、単回投与、3 投与法、3 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。被験者が臨床現場で ARS-1、エピペン又は Symjepi を自己投与した後、各薬剤のバイオアベイラビリティを評価した。

各被験者に以下の薬剤を投与した。治験薬の投与順序は無作為割付により決定した。各投与の間隔は約 24 時間とした。

- ARS-1 1.0 mg/100 μL 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）を一方の脚（右又は左）の大腿前外側に単回 IM 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を一方の脚（右又は左）の大腿前外側に単回 IM 投与

合計 55 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 09 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

EPI 11 試験

EPI 11 試験の目的は、健康被験者を対象に、絶食条件下で DDM 濃度の異なる 5 種類の ARS-1 製剤を投与したときのバイオアベイラビリティを比較して評価することであった。

本試験は、健康被験者に ARS-1 を IN 投与した後のアドレナリンの PK を評価する第 I 相、5 投与期、5 投与法、無作為化、クロスオーバー試験であった。5 種類の ARS-1 製剤のバイオアベイラビリティを評価した。

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

- アドレナリン 1.0 mg/100 μL と 0.20% DDM（pH[redacted]）を左鼻孔に単回 IN 投与
- アドレナリン 1.0 mg/100 μL と 0.25% DDM（pH[redacted]）を左鼻孔に単回 IN 投与
- アドレナリン 1.0 mg/100 μL と 0.30% DDM（pH[redacted]）を左鼻孔に単回 IN 投与
- アドレナリン 1.0 mg/100 μL と 0.50% DDM（pH[redacted]）を左鼻孔に単回 IN 投与
- アドレナリン 1.0 mg/100 μL と 0.30% DDM [redacted]（pH[redacted]）を左鼻孔に単回 IN 投与

合計 12 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 11 試験の CSR は 5.3.1.1 項に示す。

EPI 11b 試験

EPI 11b 試験の目的は、1）健康被験者を対象として、絶食条件下で、4 種類の ARS-1 の薬局調合製剤（0.25%又は 0.30% DDM 及び異なる濃度のアドレナリンを含有）のバイオアベイラビリティを比較して評価すること（第 1 群）、並びに 2）健康被験者を対象として、絶食条件下で、製造日の異なる 2 種類の市販用製剤の ARS-1 と 2 種類の薬局調合製剤のバイオアベイラビリティを比較すること（第 2 群）であった。

本試験は、第 I 相、5 期、5 投与法、無作為化、クロスオーバー試験であり、健康被験者に ARS-1 を IN 投与した後のアドレナリンの PK を評価するために 2 群で実施された。治験薬の投与は、訓練を受けた医療専門家が管理された臨床環境で実施した。8 種類の被験物質（ARS-1）の IN 投与と 2 種類のアドレナリン注射のバイオアベイラビリティを 2 群で評価した。

第 1 群：各被験者は、以下の各投与を受けた。

- Symjepi（アドレナリン注）0.3 mg を単回投与
- ARS-1 1.3 mg（0.25% DDM、pH[redacted]）を単回投与
- ARS-1 1.5 mg（0.25% DDM、pH[redacted]）を単回投与
- ARS-1 1.5 mg（0.30% DDM、pH[redacted]）を単回投与

- ARS-1 1.8 mg（0.30% DDM、pH[redacted]）を単回投与

第2群：各被験者は、以下の各投与を受けた。

- エピペン（アドレナリン注）0.3 mg を単回投与
- ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）（市販ロット 190932）を単回投与
- ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM）（市販ロット 202130）を単回投与
- ARS-1 1.5 mg（0.30% DDM [redacted]、pH[redacted]）を単回投与
- ARS-1 2.0 mg（0.30% DDM、pH[redacted]）を単回投与

合計 26 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 11b 試験の CSR は 5.3.1.1 項に示す。

EPI 13 試験

EPI 13 試験の目的は、1）I 型アレルギー疾患を有する被験者を対象として、ARS-1（アドレナリン 2.0 mg IN）、エピペン（0.3 mg アドレナリンオートインジェクター）、及び Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）の自己投与後のアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較すること、並びに 2）ABPM を用いて測定した SBP、DBP 及び PR に基づく PD 反応を比較することであった。

本試験は、I 型全身性アレルギー患者を対象に、ARS-1、エピペン及び Symjepi を用いてアドレナリンを自己投与したときの PK、PD 及び投与過誤を検討する第 I 相、単回投与、3 期、3 投与法、6 投与順、無作為化、クロスオーバー試験であった。被験者が臨床現場で ARS-1（アドレナリン 2.0 mg）、エピペン（0.3 mg アドレナリンオートインジェクター）又は Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）製剤を単回自己投与したときのアドレナリンのバイオアベイラビリティを比較した。

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

- ARS-1 2.0 mg の IN 投与：ARS-1 2.0 mg/100 µL を一方の鼻孔（右又は左）に IN 投与
- エピペン 0.3 mg：エピペン 0.3 mg（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL）を一方の脚（右又は左）の大腿前外側に投与
- Symjepi 0.3 mg：Symjepi（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL）プレフィルドシリンジをいずれかの脚（右又は左）の大腿前外側に投与

合計 42 例を安全性解析対象集団に含めた。

EPI 13 試験の CSR は 5.3.4.2 項に示す。

なお、ARS-1 開発の初期の試験（EPI 03 試験、EPI 07 試験、EPI 06 試験及び EPI 11 試験）では持ち越し効果が認められた。したがって、これらの試験でのアドレナリンの曝露量は通常使用時よりも高かったが、持ち越し効果があっても本剤の安全性プロファイルは良好であることを示すため ISS ではこれらのデータも含めて評価した。

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した臨床試験の概要

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
Main Studies									
EPI 03	1	19 Mar 2019 30 Apr 2019	70/70	Phase 1, randomized, single-dose, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 1.0 mg IN ARS-1 1.0 mg IN, twice Adrenaline 0.3 mg IM Adrenaline 0.3 mg IM, twice Adrenaline 0.5 mg IM	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg IN: once twice Adrenaline IM 0.3 mg, once 0.3 mg, twice 0.5 mg, once	 68 70 68 70 69	42M/28F 21 to 55 years White: 22 (31.4%) Black: 38 (54.3%) Asian: 3 (4.3%) American Indian/Alaska Native: 2 (2.9%) Native Hawaiian or Other Pacific Islander: 1 (1.4%) Other: 4 (5.7%)
EPI 04	1	13 Feb 2019 07 Apr 2019	36/36	Phase 1, randomized, single-dose, 5-period, partial cross-over study	ARS-1 1.0 mg IN Adrenaline 0.3 mg IM Adrenaline 0.3 mg SC ARS-1 1.0 mg IN, with rhinitis	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg IN: once once (rhinitis) Adrenaline IM: 0.3 mg, once 0.5 mg, once Adrenaline SC: 0.3 mg once	 35 33 36 23 35	22M/14F 19 to 55 years White: 14 (38.9%) Black: 14 (38.9%) Asian: 3 (8.3%) American Indian/Alaska Native: 1 (2.8%) Native Hawaiian or Other Pacific Islander: 1 (2.8%) Other: 3 (8.3%)

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI 07	1	10 Jul 2019 17 Jul 2019	36/36	Phase 1, randomized, single-dose, 5-treatment, 5-period, crossover study	ARS-1 1.0 mg IN ARS-1 1.0 mg IN, twice (L/L nostrils) ARS-1 1.0 mg IN (L/R nostrils) EpiPen 0.3 mg EpiPen 0.3 mg twice	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg IN once twice (L/L) twice (L/R) EpiPen 0.3 mg once 0.3 mg twice	 35 36 35 35 36	24M/12F 19 to 54 years White: 12 (33.3%) Black: 19 (52.8%) Asian: 1 (2.8%) American Indian/Alaska Native: 2 (5.6%) Other: 2 (5.6%)
EPI 10	5	17 Jul 2020 [redacted] 202[redacted]	82	Phase 1, single-dose, single treatment study	Study Part 1: Subjects 15 to <30 kg body weight received a single 0.65 mg/100 µL IN dose of ARS-1 in the left nare, Subjects 30 kg or greater body weight received a single 1.0 mg/100 µL IN dose of ARS-1 in the left nare. Study Part 2: Subjects 15 to <30 kg body weight received a single 1.0 mg/100 µL IN dose of ARS-1 in the left nare, Subjects 30 kg or greater body weight received a single 2.0 mg/100 µL IN dose of ARS-1 in the left nare	Treatment of anaphylaxis	15 to < 30 kg: ARS-1 0.65 mg ARS-1 1.0 mg ≥ 30 kg: ARS-1 1.0 mg ARS-1 2.0 mg	 12 17 26 21	46M/34F 4 to 17 years White: 57 (71.2%) Black: 15 (18.8%) Asian: 5 (6.2%) Other: 3 (3.8%)

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI 12	1	12 Jan 2021 19 Mar 2021	36/36	Phase 1, single-dose, four treatment, four-period, randomized crossover study	A single 1 mg; 0.25% DDM/100 µL IN dose of ARS-1 into one naris (right or left), a single 1 mg; 0.35% DDM/100 µL IN dose of ARS-1 into one naris (right or left), a single EpiPen (0.3 mg adrenaline in 0.3 mL) injection in the anterolateral thigh of one leg (right or left), a single Symjepi (0.3 mg adrenaline in 0.3 mL) pre-filled syringe injection in the anterolateral thigh of one leg (right or left)	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg; 0.25% DDM ARS-1 1.0 mg; 0.35% DDM EpiPen (0.3 mg) Symjepi (0.3 mg)	36 36 36 36	17M/19F 21 to 54 years White: 23 (63.9%) Black: 11 (30.6%) Asian: 2 (5.6%)
EPI 14	2	16 Aug 2021 08 Mar 2022	21	Phase 1, open-label, single-dose, two- period study	Part 1 Single dose of ARS-1 2.0 mg (during URTI) Part 2 Single dose of ARS-1 2.0 mg (normal nasal condition) Note: Subjects enrolled in both Periods 1 and 2 received a total of two doses of ARS-1 2.0 mg	Treatment of anaphylaxis	Part 1 ARS-1 2.0 mg Part 2 ARS-1 2.0 mg	 21 17	11M/10F 19 to 55 years White: 18 (85.7%) Black: 1 (4.8%) Asian: 1 (4.8%) Native Hawaiian or Other Pacific Islander: 1 (4.8%)

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI 15	1	14 Jul 2021 19 Sep 2021	59	Phase 1, two-part, six-treatment, six-period, single and repeat dose, crossover study	Part 1 Single dose of ARS-1 2.0 mg Single dose of EpiPen 0.3 mg Single dose of IM adrenaline 0.3 mg Part 2 Two doses of ARS-1 2.0 mg, both in the right naris, spaced 10 minutes apart Two doses of ARS-1 2.0 mg, one in the left and one in the right nares, spaced 10 minutes apart, Two doses of EpiPen 0.3 mg in the left and right anterolateral thigh, 10 minutes apart.	Treatment of anaphylaxis	Part 1 ARS-1 2.0 mg EpiPen 0.3 mg IM adrenaline 0.3 mg Part 2 ARS-1 2.0 mg (twice) - L/R ARS-1 2.0 mg (twice) - R/R EpiPen 0.3 mg (twice) - L/R	 56 55 55 39 39 42	38M/16F 21 to 54 years White: 30 (55.6%) Black: 17 (31.5%) Asian: 4 (7.4%) Other: 3 (5.6%)
EPI 16	1	05 Oct 2020 09 Oct 2020	36	Phase 1, four-treatment, partially randomized, crossover study	A single 2.0 mg/100 µL IN dose of ARS-1 in the left (L) naris under normal nasal conditions, A single dose of IM injection of 0.3 mg adrenaline with standard needle and syringe in the left anterolateral thigh, A single dose of 0.5 mg adrenaline IM injection with standard needle and syringe in the right (R) anterolateral thigh, A single 2.0 mg/100 µL IN dose of ARS-1 in the right naris after nasal challenge.	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 2.0 mg IM adrenaline 0.3 mg IM adrenaline 0.5 mg ARS-1 2.0 mg after nasal challenge	36 35 35 34	20M/16F 20 to 52 years White: 16 (44.4%) Black: 8 (22.2%) Asian: 8 (22.2%) Native Hawaiian: 1 (2.8%) Other: 3 (8.3%)

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI 17	1	08 Apr 2022 14 May 2022	42	Phase 1, single-dose, two-treatment, two-period, randomized crossover study	A single 2.0 mg/100 µL IN dose of ARS-1 self-administered into one naris (right or left), A single 0.3 mg IM adrenaline injection (0.3 mL) study staff-administered in the anterolateral thigh of the right leg.	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 2.0 mg, self-administered IM adrenaline injection 0.3 mg, study staff-administered	42 44	26M/19F 23 to 53 years White: 14 (31.1%) Black: 17 (37.8%) Asian: 6 (13.3%) American Indian: 3 (6.7%) Native Hawaiian: 1 (2.2%) Other: 4 (8.9%)
EPI 18	1	09 Oct 2023 Completion date"12 Dec 2023	43	Phase 1, five-period, five-treatment, randomized, crossover study	Normal nasal conditions Two doses of ARS-1 2.0 mg in the right and left naris Two doses of IM 0.3 mg in the right and left anterolateral thigh Under NAC conditions: Two doses of ARS-1 2.0 mg in the left and right naris Two doses of ARS-1 2.0 mg both in the right naris Two doses of IM 0.3 mg in the left and right anterolateral thigh	Treatment of anaphylaxis	Normal nasal conditions Two doses of ARS-1 2.0 mg – R/L Two doses of IM 0.3 mg – R/L Under NAC conditions: Two doses of ARS-1 2.0 mg R/L Two doses of ARS-1 2.0 mg R/R Two doses of IM 0.3 mg R/L	 43 42 40 41 42	19M/24F 24 to 63 years White: 16 (37.2%) Black: 18 (41.9%) Asian: 6 (14.0%) American Indian: 3 (7.0%)
Japanese Population Studies									
EPI JP01	1	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]	36/36	Phase 1, partially randomized, 4-treatment study	ARS-1 1.0 mg IN Adrenaline 0.3 mg IM EpiPen 0.3 mg ARS-1 1.0 mg IN, with rhinitis	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg IN Adrenaline 0.3 mg IM EpiPen 0.3 mg	36 36 36	23M/13F 24 to 55 years Asian: 36 (100%)

表 2.7.4-1　臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI JP02	1	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]	13/13	Phase 1, 2-period, 2-treatment, randomized, crossover study	A single dose of ARS-1 2.0 mg IN A single dose of adrenaline 0.3 mg IM	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 2.0 mg IN Adrenaline 0.3 mg IM	13 12	9M/4F 29 to 54 years Asian: 13 (100%)
EPI JP03	1	18 Jul 2023 31 Aug 2023	15/15	Phase 3, single-period, single-dose study	A single dose of ARS-1 1.0 mg IN A single dose of ARS-1 2.0 mg IN	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg IN ARS-1 2.0 mg IN	6 9	7M/8F 6 to 17 Asian: 15 (100%)
Other Studies									
EPI 01	1	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]	12/12	Phase 1, randomized, open-label, single-dose, 2-treatment crossover study	A single dose of ARS-1 0.3 mg IN A single dose of EpiPen 0.3 mg IM	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 0.3 mg IN EpiPen 0.3 mg IM	12 12	12M 19 to 29 years Black: 10 (83.3%) Asian: 1 (8.3%) Other: 1 (8.3%)
EPI 02	1	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]	27/27	Phase 1, randomized, open-label 3-treatment dose-escalation followed by 2 randomized, open-label, single-dose, 2-treatment, 2-period crossover studies	Part 1: A single dose of ARS-1 0.5 mg, 1.0 mg or 2.0 mg IN Part 2: A single dose of ARS-1 1.0 mg IN or Adrenaline 0.3 mg IM Part 3: A single dose of ARS-1 1.0 mg IN or adrenaline 0.3 mg IM	Treatment of anaphylaxis	Part 1: ARS-1 IN 0.5 mg 1.0 mg 2.0 mg Part 2: ARS-1 1.0 mg IN Adrenaline 0.3 mg IM Part 3: ARS-1 1.0 mg IN Adrenaline 0.3 mg IM	 3 3 3 12 12 12 12	27M 20 to 24 years White: 23 (85.0%) Black: 1 (4.0%) Asian: 3 (11%)

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI 06	1	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]	12/12	Phase 1, five-period, five-treatment, randomized crossover study	ARS-1 IN: 0.5 mg, single dose 0.65 mg, single dose 0.8 mg, single dose 1.0 mg, single dose 1.3 mg, single dose	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 IN: 0.5 mg 0.65 mg 0.8 mg 1.0 mg 1.3 mg	 12 12 12 12 12	10M/2F 21 to 54 years White: 3 (25.0%) Black: 7 (58.8%) Other: 2 (16.7%)
EPI 09	2	15 Jun 2020 02 Sep 2020	55/55	Phase 1, randomized, single-dose, 3-treatment, 3-period, 6 sequence crossover study	ARS-1 1.0 mg IN EpiPen 0.3 mg Symjepi 0.3 mg	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg IN EpiPen 0.3 mg Symjepi 0.3 mg	53 54 54	31M/24F 18 to 54 years White: 39 (70.9%) Black: 11 (20.0%) American Indian/Alaska Native: 3 (5.4%) Other: 2 (4.3)
EPI 11	1	[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]	12/12	Phase 1, five-period, five treatment, randomized crossover study	A single IN dose of ARS-1 1.0 mg with 0.20% DDM in the left nostril A single IN dose of ARS-1 1.0 mg with 0.25% DDM in the left nostril A single IN dose of ARS-1 1.0 mg with 0.30% DDM in the left nostril A single IN dose of ARS-1 1.0 mg with 0.50% DDM A single IN dose of ARS-1 1.0 mg with 0.30% DDM, [redacted] in the left nostril	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 1.0 mg with 0.20% DDM ARS-1 1.0 mg with 0.25% DDM ARS-1 1.0 mg with 0.30% DDM ARS-1 1.0 mg with 0.50% DDM ARS-1 1.0 mg with 0.30% DDM + [redacted]	11 11 10 12 11	7M/5F 19 to 54 years White: 10 (83.3%) Black: 2 (16.7%)

表 2.7.4-1　臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI 11b	1	29 Mar 2021 28 Apr 2021	26/26	Phase 1, five-period, five-treatment, randomized, crossover study	*Group 1:* Symjepi 0.3 mg ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM *Group 2:* EpiPen (0.3 mg) ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM (Lot 190932) ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM (Lot 202130) ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM, [redacted] ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	Treatment of anaphylaxis	*Group 1:* Symjepi 0.3 mg ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM *Group 2*: EpiPen (0.3 mg) ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM (Lot 190932) ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM (Lot 202130) ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM, [redacted] ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM	 13 13 13 13 13 13 13 13 13 13	16M/10F 21 to 54 years White: 22 (84.6%) Black: 2 (7.7%) Asian: 1 (3.8%) Native Hawaiian: 1 (3.8%)

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した臨床試験の概要（続き）

Study ID	No. of Ctrs	Study Dates (Start–Completion)	Total Enrollment (Planned/ Actual)	Design	Dose, Route, and Regimen	Indication	No. of Patients by Treatment (Entered)		Sex (M/F) Age (Min-Max) Race
EPI 13	1	21 Sep 2021 02 Dec 2021	42	Phase 1, single-dose, three-period, three-treatment, six-sequence, randomized crossover study	ARS-1 2.0 mg IN; 2.0 mg in 100 µL IN dose of ARS-1 into one naris (right or left) EpiPen 0.3 mg; 0.3 mg adrenaline in 0.3 mL injection in the anterolateral thigh of one leg (right or left) Symjepi 0.3 mg; 0.3 mg adrenaline in 0.3 mL pre-filled syringe injection in the anterolateral thigh of one leg (right or left)	Treatment of anaphylaxis	ARS-1 2.0 mg EpiPen 0.3 mg Symjepi 0.3 mg	40 40 40	19M/23F 22 to 53 years White: 16 (38.1%) Black: 6 (14.3%) Asian: 12 (28.6%) Native Hawaiian: 1 (2.4%) Other: 7 (16.7%)

Definitions: Ctrs = centers, DDM = dodecylmaltoside, F = female, IM = intramuscular, IN = intranasal, M = male, NAC = nasal allergen challenge, No. = number, SC = subcutaneous, URTI = upper respiratory tract infection

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　主な臨床試験での全般的な曝露状況

累積投与量別及び投与経路別のアドレナリンの曝露量を表 2.7.4-2（ARS-1 投与）及び表 2.7.4-3（アドレナリン注射投与）に示す。

EPI 03 試験では、70 例中 70 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。70 例中 67 例（95.7%）が 5 つの投与法全てを完了した。3 例が全 5 期の完了前に同意撤回によって試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 04 試験では、36 例中 36 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。36 例中 33 例（91.7%）が本試験の主要評価期間の 4 期を完了し、3 例が早期に試験を中止した。そのうち 1 例は同意撤回によって試験を中止し、2 例は鼻炎が十分に誘発されなかったため不適格とされた。23 例が第 5 期（0.5 mg IM 投与）の治験薬投与を受けた。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 07 試験では、36 例中 36 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。36 例中 35 例（97.2%）が試験の 5 期間全てを完了した。1 例が同意撤回によって早期に試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 10 試験では、82 例中 80 例（97.6%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。80 例中 80 例（100%）が試験を完了した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。再スクリーニングを受け、再登録された被験者が 18 例いたため、個別の被験者としては合計 62 例であった。

EPI 12 試験では、36 例中 36 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。36 例全例（100%）が試験を完了した。早期に試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 14 試験では、21 例中 21 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。21 例中 16 例（76.2%）が試験を完了した。5 例が試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 15 試験では、59 例中 59 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。50 例（84.7%）が試験を完了した。9 例が試験を早期に中止した。なお、治験実施施設での PK 検体の処理ミスにより、被験者 17 例から成る追加コホートが登録された。当該施設では PK 検体の処理時に約 10 倍の酸が添加されたため、そのコホートの検体を廃棄した。この 17 例のうち 5 例は、再登録したコホート 1 の被験者であった。したがって、合計 54 例の被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

EPI 16 試験では、36 例中 36 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。34 例（94.4%）が試験を完了した。2 例が早期に試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 17 試験では、45 例中 45 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。41 例（91.1%）が試験を完了した。医師の判断によって 4 例が初回投与後に試験を中止した。このうち 3 例は有害事象による試験中止であった。これら 3 例の叙述を 2.7.4.2.2 項に示す。

EPI 18 試験では、43 例中 43 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。41 例（95.3%）が試験を完了した。2 例が早期に試験を中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-2　累積投与量別の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：ARS-1 投与

ARS-1				
0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
12 (100.0)	21 (100.0)	200 (100.0)	277 (100.0)	85 (100.0)

N = unique subjects per treatment received

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose and subjects that received two 1.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 2

表 2.7.4-3　累積投与量別の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）：注射剤投与

Adrenaline						
IM			SC	EpiPen		Symjepi
0.3 mg (N = 233) n (%)	0.5 mg (N = 127) n (%)	0.6 mg[1] (N = 113) n (%)	0.3 mg (N = 35) n (%)	0.3 mg (N = 122) n (%)	0.6 mg[2] (N = 78) n (%)	0.3 mg (N = 36) n (%)
233 (100.0)	127 (100.0)	113 (100.0)	35 (100.0)	122 (100.0)	78 (100.0)	36 (100.0)

N = unique subjects per treatment received

[1] Adrenaline IM 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] EpiPen 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 3

2.7.4.1.2.2　日本人集団を対象とした試験での全般的な曝露状況

日本人集団を対象とした試験（EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験）での全般的な曝露状況を用量別及び投与経路別に表 2.7.4-4 に示す。

EPI JP01 試験では、36 例中 36 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。36 例中 35 例（97.2%）が試験を完了した。1 例が「その他」のために早期に試験を中止し、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI JP02 試験では、13 例中 13 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。12 例（92.3%）が試験を完了した。1 例（7.7%）が同意撤回によって早期に中止した。

EPI JP03 試験では、15 例中 15 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。全 15 例（100%）が試験を完了した。試験を早期に中止した被験者及び有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-4　治験薬の曝露状況：EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験

Study	ARS-1					Adrenaline IM	EpiPen
	15 to < 30 kg	≥ 30 kg					
	1.0 mg	2.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	2.0 mg	0.3 mg	0.3 mg
	Anaphylaxis Symptoms		Normal	With Rhinitis			
EPI JP01	0	0	36	35	0	36	36
EPI JP02	0	0	0	0	13	12	0
EPI JP03[1]	6	9	0	0	0	0	0

Total	ARS-1			Adrenaline IM 0.3 mg	EpiPen 0.3 mg
	1.0 mg	1.0 mg	2.0 mg		
	15 to < 30 kg	≥ 30 kg			
	6	36	22	48	36

N = Unique subjects

Source: EPI JP01 CSR; EPI JP02 CSR; EPI JP03 CSR, Table 14.1.2.1

2.7.4.1.2.3　他の臨床試験での全般的な曝露状況

他の臨床試験（EPI 01 試験、EPI 02 試験、EPI 06 試験、EPI 09 試験、EPI 11 試験、EPI 11b 試験及び EPI 13 試験）での投与法及び投与経路別の曝露状況を表 2.7.4-5 に示す。

EPI 01 試験では、12 例中 12 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。12 例全例（100%）が試験及び全ての評価を完了した。試験を早期に中止した被験者及び有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 02 試験では、27 例中 27 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。27 例全例（100%）が試験及び全ての評価を完了した。試験を早期に中止した被験者及び有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 06 試験では、12 例中 12 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。全 12 例（100%）が試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 09 試験では、55 例中 55 例（100%）がアドレナリンの投与を 1 回以上受けた。55 例中 53 例（96.4%）が試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

EPI 11 試験では、12 例中 12 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。12 例中 10 例（83.3%）が試験を完了した。2 例が試験を早期に中止した。

EPI 11b 試験では、26 例中 26 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。26 例中 25 例（96.2%）が試験を完了した。1 例が試験を早期に中止した。

EPI 13 試験では、42 例中 42 例（100%）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。42 例全例（100%）が試験を完了した。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-5 治験薬の曝露状況：他の臨床試験

	ARS-1									Adrenaline IM	EpiPen	Symjepi
Study	0.3 mg	0.5 mg	0.65 mg	0.80 mg	1.0 mg	1.3 mg	1.5 mg	1.8 mg	2.0 mg	0.3 mg	0.3 mg	0.3 mg
EPI 01	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0
EPI 02	0	3	0	0	27	0	0	0	3	24	0	0
EPI 06	0	12	12	12	12	12	0	0	0	0	0	0
EPI 09	0	0	0	0	53	0	0	0	0	54	54	0
EPI 11	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0
EPI 11b	0	0	0	0	13	13	13	13	13	0	13	13
EPI 13	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	40	40

N = unique subjects per dose received

Source: EPI 01 CSR, Table 14.1.1; EPI 02 CSR, Table 14.1.3; EPI 06 CSR, Table 14.1.1; EPI 09 CSR, Table 14.2.3; EPI 11 CSR, Table 14.1.2.1; EPI 11b CSR, Table 14.2

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 主な臨床試験での人口統計学的特性及びその他の特性

ISS での被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-6 に示す。

EPI 03 試験では、合計 70 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21 歳から 55 歳であった。男性が 42 例（60.0%）、女性が 28 例（40.0%）であった。白人が 22 例（31.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 38 例（54.3%）、アジア人が 3 例（4.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 2 例（2.9%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（1.4%）、その他が 4 例（5.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 17 例（24.3%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 53 例（75.7%）であった。

EPI 04 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19 歳から 55 歳であった。男性が 22 例（61.1%）、女性が 14 例（38.9%）であった。白人が 14 例（38.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 14 例（38.9%）、アジア人が 3 例（8.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 1 例（2.8%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.8%）、その他が 3 例（8.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 4 例（11.1%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 32 例（88.9%）であった。

EPI 07 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19 歳から 54 歳であった。男性が 24 例（66.7%）、女性が 12 例（33.3%）であった。白人が 12 例（33.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 19 例（52.8%）、アジア人が 1 例（2.8%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 2 例（5.6%）、その他が 2 例（5.6%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 12 例（33.3%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 24 例（66.7%）であった。

EPI 10 試験では、合計 62 例（再登録例を除く）の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 4 歳から 17 歳であった。男性が 35 例（56.5%）、女性が 27 例（43.5%）であった。白人が 44 例（71.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 12 例（19.4%）、アジア人が 5 例（8.1%）、その他が 1 例（1.6%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 5 例（8.1%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 57 例（91.9%）であった。

EPI 12 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21 歳から 54 歳であった。男性が 17 例（47.2%）、女性が 19 例（52.8%）であった。白人が 23 例（63.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 11 例（30.6%）、アジア人が 2 例（5.6%）であった。非ヒスパニック系又は非ラテン系は 16 例（44.4%）、ヒスパニック系又はラテン系は 20 例（55.6%）であった。

EPI 14 試験では、合計 21 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19 歳から 55 歳であった。男性が 11 例（52.4%）、女性が 10 例（47.6%）であった。白人が 18 例（85.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例（4.8%）、アジア人が 1 例（4.8%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（4.8%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 10 例（47.6%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 11 例（52.4%）であった。

EPI 15 試験では、合計 59 例の被験者が試験に登録された。PK 検体の処理ミスにより、17 例（被験者[redacted]）からなる追加コホートを登録した。この 17 例のうち 5 例は、再登録したコホート 1 の被験者であった。したがって、54 例が治験薬の投与を 1 回以上受け、人口統計学的特性の要約に含まれた。被験者の年齢は 21～54 歳であった。男性が 38 例（70.4%）、女性が 16

例（29.6%）であった。白人が 30 例（55.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 17 例（31.5%）、アジア人が 4 例（7.4%）、その他が 3 例（5.6%）であった。非ヒスパニック系又は非ラテン系は 33 例（61.1%）であり、ヒスパニック系又はラテン系は 21 例（38.9%）であった。

EPI 16 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 20～52 歳であった。男性が 20 例（55.6%）、女性が 16 例（44.4%）であった。白人が 16 例（44.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 8 例（22.2%）、アジア人が 8 例（22.2%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.8%）、その他が 3 例（8.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 5 例（13.9%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 31 例（86.1%）であった。

EPI 17 試験では、合計 45 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 23～53 歳であった。男性が 26 例（57.8%）、女性が 19 例（42.2%）であった。白人が 14 例（31.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 17 例（37.8%）、アジア人が 6 例（13.3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 3 例（6.7%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.2%）、その他が 4 例（8.9%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 11 例（24.4%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 34 例（75.6%）であった。

EPI 18 試験では、合計 43 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 24～63 歳であった。男性が 19 例（44.2%）、女性が 24 例（55.8%）であった。白人が 16 例（37.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 18 例（41.9%）、アジア人が 6 例（14.0%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 3 例（7.0%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 6 例（14.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 37 例（86.0%）であった。

表 2.7.4-6 安全性統合解析での人口統計学的特性（ARS-1 併合集団）

	ARS-1 Treatments				
	IN				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
Demographic	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
Age (Years)					
N	12	21	200	277	85
Mean (SD)	7.8 (1.90)	7.8 (1.76)	34.4 (12.25)	36.2 (11.35)	41.3 (9.88)
Median	8.0	8.0	34.0	36.0	39.0
Minimum, Maximum	4, 11	4, 11	9, 55	8, 55	24, 63
Sex					
Male	6 (50.0)	13 (61.9)	117 (58.5)	169 (61.0)	49 (57.6)
Female	6 (50.0)	8 (38.1)	83 (41.5)	108 (39.0)	36 (42.4)
Race					
White	9 (75.0)	15 (71.4)	87 (43.5)	125 (45.1)	36 (42.4)
Black or African American	2 (16.7)	3 (14.3)	87 (43.5)	100 (36.1)	33 (38.8)
Asian	1 (8.3)	1 (4.8)	11 (5.5)	24 (8.7)	10 (11.8)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	7 (2.5)	3 (3.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (1.4)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (9.5)	8 (4.0)	17 (6.1)	3 (3.5)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	1 (8.3)	3 (14.3)	54 (27.0)	75 (27.1)	21 (24.7)
Not Hispanic or Latino	11 (91.7)	18 (85.7)	146 (73.0)	202 (72.9)	64 (75.3)

N = unique subjects per treatment received

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose and subjects that received two 1.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 4

2.7.4.1.3.2　日本人集団を対象とした試験での人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団を対象とした試験での被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-7 に示す。

EPI JP01 試験では、合計 36 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 24～55 歳であった。男性が 23 例（63.9%）、女性が 13 例（36.1%）であった。36 例（100%）がアジア人及び非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

EPI JP02 試験では、合計 13 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 29～54 歳であった。男性が 9 例（69.2%）、女性が 4 例（30.8%）であった。13 例全例（100.0%）がアジア人及び非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

EPI JP03 試験では、合計 15 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 6～17 歳であった。男性が 7 例（46.7%）、女性が 8 例（53.3%）であった。15 例全例（100%）がアジア人及び非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

表 2.7.4-7　日本人集団を対象とした試験での人口統計学的特性

Demographics	EPI JP01 (N = 36) n (%)	EPI JP02 (N = 13) n (%)	EPI JP03 (N = 15) n (%)
Age			
Mean (SD)	39.5 (9.24)	42.9 (7.41)	10.4 (3.31)
Median	39.0	46.0	11
Minimum, Maximum	24, 55	29, 54	6, 17
Gender			
Male	23 (63.9)	9 (69.2)	7 (46.7)
Female	13 (36.1)	4 (30.8)	8 (53.3)
Race			
Asian	36 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Not Hispanic or Latino	36 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)

Definitions: N = total number of subjects; n = percent of subjects, SD = Standard Deviation
Source: EPI JP01 CSR, Table 5; EPI JP02 CSR, Table 13; EPI JP03 CSR, Table 14

2.7.4.1.3.3　他の臨床試験での人口統計学的特性及びその他の特性

他の臨床試験での被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-8 に示す。

EPI 01 試験では、合計 12 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 19～29 歳であった。12 例全例（100%）が男性であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人が 10 例（83.3%）、アジア人が 1 例（8.3%）、その他が 1 例（8.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 1 例（8.3%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 11 例（91.7%）であった。

EPI 02 試験では、合計 27 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 18～30 歳であった。27 例全例（100%）が男性であった。白人が 23 例（85%）、アジア人が 3 例（11%）、黒人が 1 例（4%）であった。本試験では民族に関する情報は収集しなかった。

EPI 06 試験では、合計 12 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21～54 歳であった。男性が 10 例（83.3%）、女性が 2 例（16.7%）であった。白人が 3 例（25.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 7 例（58.3%）、その他が 2 例（16.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 3 例（25.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 9 例（75.0%）であった。

EPI 09 試験では、合計 55 例の被験者が試験に登録された。登録された 55 例のうち、合計 47 例が本試験の自己投与パートに登録された。被験者の年齢は 18～54 歳であった。男性が 25 例（53.2%）、女性が 22 例（46.8%）であった。白人が 35 例（74.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 8 例（17.0%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民並びにその他が各 2 例（4.3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 26 例（55.3%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 21 例（44.7%）であった。本試験の治験責任医師が投与するパートには、計 8 例が登録された。被験者の年齢は 30 歳から 44 歳であった。男性が 6 例（75.0%）、女性が 2 例（25.0%）であった。白人が 4 例（50.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 例（37.5%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 1 例（12.5%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 2 例（25.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 6 例（75.0%）であった。

EPI 11 試験では、合計 12 例の被験者が登録された。被験者の年齢は 19～54 歳であった。男性が 7 例（58.3%）、女性が 5 例（41.7%）であった。白人が 10 例（83.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 例（16.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 8 例（66.7%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 4 例（33.3%）であった。

EPI 11b 試験では、合計 26 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 21～54 歳であった。男性が 16 例（61.5%）、女性が 10 例（38.5%）であった。白人が 22 例（84.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 例（7.7%）、アジア人が 1 例（3.8%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（3.8%）であった。非ヒスパニック系又は非ラテン系は 13 例（50.0%）であり、ヒスパニック系又はラテン系は 13 例（50.0%）であった。

EPI 13 試験では、合計 42 例の被験者が試験に登録された。被験者の年齢は 22～53 歳であった。男性が 19 例（45.2%）、女性が 23 例（54.8%）であった。白人が 16 例（38.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 例（14.3%）、アジア人が 12 例（28.6%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民が 1 例（2.4%）、その他が 7 例（16.7%）であった。ヒスパニック系又はラテン系は 13 例（31.0%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系は 29 例（69.0%）であった。

表 2.7.4-8 他の臨床試験での人口統計学的特性

Demographics	EPI 01 (N = 12) n (%)	EPI 02 (N = 27) n (%)	EPI 06 (N = 12) n (%)	EPI 09 (N = 47)[1] n (%)	EPI 09 (N = 8)[2] n (%)	EPI 11 (N = 12) n (%)	EPI 11b (N = 26) n (%)	EPI 13 (N = 42) n (%)
Age								
Mean (SD)	24.3 (3.75)	24.0 (3.8)	37.8 (13.56)	36.2 (9.45)	36.3 (5.42)	36.9 (9.84)	37.8 (9.38)	36.7 (9.20)
Median	24.0	24.0	38.0	36.0	35.0	35.0	36.0	37.5
Minimum, Maximum	19, 29	18, 30	21, 54	18, 54	30, 44	19, 54	21, 54	22, 53
Gender								
Male	12 (100.0)	27 (100.0)	10 (83.3)	25 (53.2)	6 (75.0)	7 (58.3)	16 (61.5)	19 (45.2)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	22 (46.8)	2 (25.0)	5 (41.7)	10 (38.5)	23 (54.8)
Race								
White	0 (0.0)	23 (85)	3 (25.0)	35 (74.5)	4 (50.0)	10 (83.3)	22 (84.6)	16 (38.1)
Black or African American	10 (83.3)	1 (4)	7 (58.3)	8 (17.0)	3 (37.5)	2 (16.7)	2 (7.7)	6 (14.3)
Asian	1 (8.3)	3 (11)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	12 (28.6)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (2.4)
Other	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.7)
Ethnicity								
Hispanic or Latino	1 (8.3)	NC	3 (25.0)	26 (55.3)	2 (25.0)	8 (66.7)	13 (50.0)	13 (31.0)
Not Hispanic or Latino	11 (91.7)	NC	9 (75.0)	21 (44.7)	6 (75.0)	4 (33.3)	13 (50.0)	29 (69.0)

NC = Not collected

[1] Self-Administration

[2] Investigator-Administration

Source: EPI 01 CSR, Table 4; EPI 02 CSR, Table 14.1.2; EPI 06 CSR, Table 3; EPI 09 CSR, Table 12 and Table 13; EPI 11 CSR, Table 5; EPI 11b CSR, Table 13; EP 13 CSR, Table 15

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 10 試験、EPI 12 試験、EPI 14 試験、EPI 15 試験、EPI 16 試験、EPI 17 試験及び EPI 18 試験の ISS から得られた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の全般的な要約を用量別又は投与法別に表 2.7.4-9（ARS-1 併合集団）及び表 2.7.4-10（アドレナリン注射剤併合集団）に示す。

被験者に鼻の不快感、及び鼻刺激感又は鼻痛（これら 2 つは試験の評価尺度の一部）を感じたかどうかを質問したことから、ARS-1 投与群に報告バイアスがあることに注意すべきである。一方、注射剤群の不快感、刺激感、疼痛は自発的報告であった。注射剤群の報告は全て自発的に報告された。

表 2.7.4-9　用量別の TEAE の要約（ARS-1 併合集団）

	ARS-1				
	Nasal				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
No. (%) of Subjects with at Least 1 TEAE	6 (50.0)	11 (52.4)	102 (51.0)	124 (44.8)	42 (49.4)
No. (%) of Subjects with at Least 1 SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects with TEAE Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects with Treatment Related TEAE	2 (16.7)	10 (47.6)	95 (47.5)	118 (42.6)	40 (47.1)
No. (%) of Subjects Who Died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Definitions: N = unique subjects per treatment received, No = number, TEAE = treatment emergent adverse event, SAE = serious adverse event, % = percent

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose and subjects that received two 1.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 8

表 2.7.4-10 投与法別の TEAE の要約（アドレナリン注射剤併合集団）

	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
No. (%) of Subjects with at Least 1 TEAE	26 (11.2)	23 (18.1)	42 (37.2)	9 (25.7)	22 (18.0)	20 (25.6)	8 (22.2)
No. (%) of Subjects with at Least 1 SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects with TEAE Leading to Discontinuation	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects with Treatment Related TEAE	24 (10.3)	16 (12.6)	38 (33.6)	8 (22.9)	20 (16.4)	19 (24.4)	8 (22.2)
No. (%) of Subjects Who Died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Definitions: N = unique subjects per treatment received, No = number, TEAE = treatment emergent adverse event, SAE = serious adverse event, % = percent

[1] Adrenaline IM 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] EpiPen 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 9

日本人を対象とした試験（EPI JP01 試験、EPI JP02 試験及び EPI JP03 試験）で認められた TEAE の全般的な要約を投与法別にそれぞれ表 2.7.4-11、表 2.7.4-12 及び表 2.7.4-13 に示す。

表 2.7.4-11　投与法別の TEAE の要約：EPI JP01 試験

	ARS-1 1.0 mg IN (N = 36) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN with Rhinitis (N = 36) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	Total (N = 36) n(%)
Number of Subjects with AEs	6 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (8.3)	8 (22.2)
Number of Subjects with SAEs	0	0	0	0	0
Number of Subjects who discontinued due to AE	0	0	0	0	0
Number of Subjects with Treatment Related AEs	6 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (8.3)	8 (22.2)

Source: EPI JP01 CSR, Table 46

表 2.7.4-12　投与法別の TEAE の要約：EPI JP02 試験

	ARS-1 2.0 mg (N = 13) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 12) n(%)	Total (N = 13) n(%)
Number of subjects with AEs	6 (46.2)	0 (0.0)	6 (46.2)
Number of subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with treatment related AEs	6 (46.2)	0 (0.0)	6 (46.2)

Source: EPI JP02 CSR, Table 34

表 2.7.4-13　投与群別の TEAE の要約（OFC により誘発された事象を除く）：EPI JP03 試験

	ARS-1 1.0 mg (n = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (n = 9) n(%)	Total (n = 15) n(%)
Number of subjects with AEs	2 (33.3)	5 (55.6)	7 (46.7)
Number of subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with treatment related AEs	1 (16.7)	5 (55.6)	6 (40.0)

Source: EPI JP03 CSR, Table 22

他の臨床試験で発現した TEAE の全般的な要約を投与群別に表 2.7.4-14（EPI 01 試験）、表 2.7.4-15（EPI 02 試験）、表 2.7.4-16（EPI 06 試験）、表 2.7.4-17（EPI 09 試験）、表 2.7.4-18（EPI 11 試験）、表 2.7.4-19（EPI 11b 試験）及び表 2.7.4-20（EPI 13 試験）に示す。

表 2.7.4-14　投与法別の TEAE の要約：EPI 01 試験

	ARS-1 - EpiPen N = 6 n(%)	EpiPen - ARS-1 N = 6 n(%)	Total N = 12 n(%)
Subjects with at least one TEAE	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)

Source: EPI 01 CSR, Table 10

表 2.7.4-15　用量別／投与法別の TEAE の要約：EPI 02 試験

	---------- PART 1----------			
	0.5 mg (IN) (N = 3) n(%)	1.0 mg (IN) (N = 3) n(%)	2.0 mg (IN) (N = 3) n(%)	Total (N = 3) n(%)
Number of Subjects with TEAEs	3 (100)	2 (67)	2 (67)	3 (100)
Number of Subjects with TEAEs Related to the Drug	2 (67)	2 (67)	2 (67)	3 (100)
Number of Subjects with SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

	-------PART 2------		
	0.3 mL (IM) (N = 12) n(%)	1.0 mg (IN) (N = 12) n(%)	Total (N = 12) n(%)
Number of Subjects with TEAEs	6 (50)	9 (75)	12 (100)
Number of Subjects with TEAEs Related to the Drug	5 (42)	9 (75)	12 (100)
Number of Subjects with SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)

	----------PART 3----------				
	0.3 mL (IM) (N = 12)	1.0 mg (IN, A) (N = 6)	1.0 mg (IN, B) (N = 6)	1.0 mg (IN, A/B) (N = 12)	Part 3 All (N = 12)
Number of Subjects with TEAEs	5 (42)	5 (83)	6 (100)	11 (92)	11 (92)
Number of Subjects with TEAEs Related to the Drug	3 (25)	5 (83)	6 (100)	11 (92)	11 (92)
Number of Subjects with SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source: EPI 02 CSR, Table 14.3.1.1

表 2.7.4-16 投与法別の TEAE の要約：EPI 06 試験

	ARS-1 0.50 mg IN (N = 12) n(%)	ARS-1 0.65 mg IN (N = 12) n(%)	ARS-1 0.80 mg IN (N = 12) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN (N = 12) n(%)	ARS-1 1.30 mg IN (N = 12) n(%)	Total (N = 12) n(%)
Number of Subjects with AEs	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	11 (91.7)
Number of Subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with Treatment Related	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	11 (91.7)

Source: EPI 06 CSR, Table 15

表 2.7.4-17 投与法別の TEAE の要約：EPI 09 試験

	ARS-1 1.0 mg IN (N = 53) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 54) n(%)	Symjepi 0.3 mg (N = 54) n(%)	Total (N = 55) n(%)
Number of Subjects with AEs	15 (28.3)	19 (35.2)	13 (38.2)	31 (56.4)
Number of Subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with Treatment Related	14 (26.4)	18 (33.3)	13 (38.2)	30 (54.5)

Source: EPI 09 CSR, Table 68

表 2.7.4-18 投与法別の TEAE の要約：EPI 11 試験

	ARS-1 1.0 mg DDM 0.20% N = 11 n (%)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% N = 11 n (%)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.30% N = 10 n (%)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.50% N = 12 n (%)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.30% ([redacted]) N = 11 n (%)	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with AEs	7 (63.6)	7 (63.6)	10 (100.0)	12 (100.0)	7 (63.6)	12 (100.0)
Number of subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with treatment related AEs	7 (63.6)	7 (63.6)	10 (100.0)	12 (100.0)	7 (63.6)	12 (100.0)

Source: EPI 11 CSR, Table 51

表 2.7.4-19　投与法別の TEAE の要約：EPI 11b 試験

第 1 群

	ARS-1 1.3 mg DDM 0.25% (n = 13) n(%)	ARS-1 1.5 mg DDM 0.25% (n = 13) n(%)	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30% (n = 13) n(%)	ARS-1 1.8 mg DDM 0.30% (n = 13) n(%)	Symjepi 0.3 mg (n = 13) n(%)	Total (N = 13) n(%)
Number of subjects with AEs	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
Number of subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with treatment related AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

第 2 群

	ARS-1 1.0 mg (commercial lots) Total (N = 25) n(%)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 190932) (n = 13) n(%)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 202130) (n = 12) n(%)	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30% + [redacted] (n = 13) n(%)	ARS-1 2.0 mg DDM 0.30% (n = 13) n(%)	EpiPen 0.3 mg (n = 13) n(%)	Total (N = 13) n(%)
Number of subjects with AEs	3 (12.0)	2 (15.4)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	4 (30.8)
Number of subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with treatment related AEs	1 (4.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)

Source: EPI 11b CSR, Table 61 and Table 62

表 2.7.4-20　投与法別の TEAE の要約：EPI 13 試験

	ARS-1 2.0 mg IN (N = 40) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 40) n(%)	Symjepi 0.3 mg (N = 40) n(%)	Total (N = 42) n(%)
Number of subjects with AEs	4 (10.0)	1 (2.5)	6 (15.0)	9 (21.4)
Number of subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects who discontinued due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with treatment related AEs	4 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	6 (14.3)

Source: EPI 13 CSR, Table 37

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　主な臨床試験で比較的よく見られる有害事象

ISS での治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合を表 2.7.4-21（ARS-1 併合集団）及び表 2.7.4-22（アドレナリン注射剤併合集団）に示す。

表 2.7.4-21　因果関係を問わない TEAE の発現割合（ARS-1 併合集団）

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
Subjects with at least One Adverse Event	6 (50.0)	11 (52.4)	102 (51.0)	124 (44.8)	42 (49.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (41.7)	9 (42.9)	70 (35.0)	66 (23.8)	34 (40.0)
鼻部不快感	1 (8.3)	1 (4.8)	44 (22.0)	48 (17.3)	11 (12.9)
鼻漏	1 (8.3)	1 (4.8)	9 (4.5)	11 (4.0)	6 (7.1)
咽喉刺激感	2 (16.7)	1 (4.8)	7 (3.5)	11 (4.0)	16 (18.8)
鼻腔内異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)
鼻出血	1 (8.3)	0 (0.0))	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	1 (4.8)	6 (3.0)	3 (1.1)	1 (1.2)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.1)	3 (3.5)
鼻閉	0 (0.0)	4 (19.0)	10 (5.0)	1 (0.4)	2 (2.4)
鼻浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻そう痒症	0 (0.0)	1 (4.8)	5 (2.5)	1 (0.4)	3 (3.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (4.8)	5 (2.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
咽頭異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
上気道分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
鼻乾燥	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
上気道うっ血	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (4.8)	20 (10.0)	37 (13.4)	1 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (8.0)	31 (11.2)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	10 (3.6)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (0.7)	1 (1.2)
体温低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数不整	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (9.5)	25 (12.5)	32 (11.6)	20 (23.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.5)	22 (7.9)	15 (17.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	7 (2.5)	2 (2.4)
錯感覚	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (1.5)	3 (1.1)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.5)	1 (0.4)	7 (8.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.2)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.0)	25 (9.0)	13 (15.3)
びくびく感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	21 (7.6)	9 (10.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.2)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.2)
粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
分泌物分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (8.3)	0 (0.0)	9 (4.5)	22 (7.9)	9 (10.6)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	9 (3.2)	2 (2.4)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.1)	3 (3.5)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (2.4)

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (3.5)
歯の知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (1.2)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯肉不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (3.5)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
口腔内痛	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.5)	21 (7.6)	1 (1.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.0)	20 (7.2)	1 (1.2)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	10 (3.6)	2 (2.4)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	6 (2.2)	1 (1.2)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (1.4)	1 (1.2)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.1)	1 (1.2)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.1)	1 (1.2)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (1.2)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
静脈破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (2.4)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
耳垢栓塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
耳そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Unique subjects per treatment received.

Note: MedDRA version 22 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose and subjects that received two 1.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 10

表 2.7.4-22 因果関係を問わない TEAE の発現割合（アドレナリン注射剤併合集団）

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
Subjects with at least One Adverse Event	26 (11.2)	23 (18.1)	42 (37.2)	9 (25.7)	22 (18.0)	20 (25.6)	8 (22.2)
神経系障害	9 (3.9)	2 (1.6)	10 (8.8)	1 (2.9)	2 (1.6)	1 (1.3)	4 (11.1)
浮動性めまい	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	4 (1.7)	2 (1.6)	5 (4.4)	1 (2.9)	1 (0.8)	1 (1.3)	3 (8.3)
失神寸前の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (8.3)
胃腸障害	8 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
悪心	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
口内丘疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.4)	12 (9.4)	18 (15.9)	4 (11.4)	5 (4.1)	4 (5.1)	0 (0.0)
びくびく感	3 (1.3)	9 (7.1)	9 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
無力症	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.4)	3 (2.4)	5 (4.4)	1 (2.9)	2 (1.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
分泌物分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	7 (3.0)	5 (3.9)	8 (7.1)	2 (5.7)	2 (1.6)	5 (6.4)	2 (5.6)
動悸	7 (3.0)	5 (3.9)	7 (6.2)	2 (5.7)	2 (1.6)	5 (6.4)	2 (5.6)
心粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7)	1 (0.8)	11 (9.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.7)	2 (1.6)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (2.9)	4 (3.3)	0 (0.0)	3 (8.3)
不安	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (8.3)
神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (0.9)	3 (2.4)	1 (0.9)	2 (5.7)	9 (7.4)	12 (15.4)	0 (0.0)
血圧低下	2 (0.9)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.6)	10 (12.8)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (5.7)	1 (0.8)	4 (5.1)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Unique subjects per treatment received.

Note: MedDRA version 22 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

[1] Adrenaline IM 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] EpiPen 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 11

被験者の 2 例以上かつ 10%以上に認められた主な TEAE

【ARS-1 投与群】

15 kg 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻閉（19.0%）及び上気道うっ血（14.3%）

30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻部不快感（22.0%）
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2.0 mg 及び 1.0 mg 反復投与）：鼻部不快感（17.3%）及び血圧上昇（11.2%）
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2.0 mg 反復投与）：咽喉刺激感（18.8%）、頭痛（17.6%）、鼻部不快感（12.9%）及びびくびく感（10.6%）

【アドレナリン注射剤投与群】

エピペン 0.6 mg 投与以外では 2 例以上かつ 10%以上に認められた TEAE はなかった。

- エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：血圧上昇（12.8%）

被験者の 2 例以上かつ 1%以上 10%未満に認められたその他の TEAE

【ARS-1 投与群】

15 kg 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：咽喉乾燥（9.5%）、鼻乾燥（9.5%）及び錯感覚（9.5%）

30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：血圧上昇（8.0%）、鼻浮腫（6.0%）、鼻閉（5.0%）、頭痛（4.5%）、動悸（4.0%）、鼻漏（4.5%）、咽喉刺激感（3.5%）、鼻粘膜障害（3.0%）、鼻痛（3.0%）、振戦（3.5%）、鼻そう痒症（2.5%）、びくびく感（2.0%）、副鼻腔不快感（2.5%）、浮動性めまい（2.5%）、流涙増加（2.5%）、悪心（1.0%）及び錯感覚（1.5%）
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2.0 mg 及び 1.0 mg 反復投与）：頭痛（7.9%）、びくびく感（7.6%）、動悸（7.2%）、心拍数増加（3.6%）、咽喉刺激感（4.0%）、鼻漏（4.0%）、悪心（3.2%）、浮動性めまい（2.5%）、鼻腔内異常感覚（1.4%）、流涙増加（2.2%）、鼻出血（1.1%）、鼻痛（1.1%）、くしゃみ（1.1%）及び錯感覚（1.1%）
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2.0 mg 反復投与）：振戦（8.2%）、鼻漏（7.1%）、鼻そう痒症（3.5%）、歯肉痛（3.5%）、口の感覚鈍麻（3.5%）、鼻閉（2.4%）、腹痛（3.5%）及び浮動性めまい（2.4%）

【アドレナリン注射剤投与群】

- アドレナリン 0.3 mg IM 投与後：動悸（3.0%）、悪心（2.1%）、浮動性めまい（2.1%）、頭痛（1.7%）、多汗症（1.7%）及びびくびく感（1.3%）
- エピペン 0.3 mg 投与後：血圧上昇（6.6%）、不安（2.5%）、動悸（1.6%）及び注射部位疼痛（1.6%）

- アドレナリン 0.3 mg SC 投与後：動悸（5.7%）及び心拍数増加（5.7%）
- Symjepi 0.3 mg 投与後：頭痛（8.3%）及び動悸（5.6%）
- アドレナリン 0.5 mg IM 投与後：びくびく感（7.1%）、動悸（3.9%）、注射部位疼痛（2.4%）及び頭痛（1.6%）
- アドレナリン 0.6 mg IM 投与後（0.3 mg 反復投与）：びくびく感（8.0%）、動悸（6.2%）、注射部位疼痛（4.4%）、頭痛（4.4%）、鼻部不快感（4.4%）、咽喉刺激感（4.4%）、振戦（2.7%）及び錯感覚（1.8%）
- エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：動悸（6.4%）、心拍数増加（5.1%）及びびくびく感（3.8%）

その他の TEAE（1%未満）又は 1 例の被験者に発現した TEAE

【ARS-1 投与群】

15 kg 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻部不快感、咽喉刺激感、鼻そう痒症、口腔咽頭痛、鼻痛、鼻漏及び上気道咳症候群

30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：鼻乾燥、口腔咽頭痛、期外収縮、結膜充血、歯肉不快感、流涎過多、歯痛、熱感、体温上昇、心拍数増加、味覚異常、頭部不快感、不安、神経過敏及び末梢冷感
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2.0 mg 及び 1.0 mg 反復投与）：鼻閉、鼻浮腫、鼻そう痒症、口腔咽頭痛、咽頭異常感覚、頻脈、眼瞼痙攣、眼部不快感、羞明、口唇炎、口内乾燥、歯肉不快感、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、流涎過多、嘔吐、疲労、熱感、体温低下、体温上昇、心拍数減少、高血糖、頚部痛、顎関節症候群、味覚異常、頭部不快感、感覚鈍麻、失神、振戦、不安、多幸気分、神経過敏、多汗症、そう痒症及び低血圧
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2.0 mg 反復投与）：咽喉乾燥、上気道分泌増加、口腔咽頭痛、咽頭感覚鈍麻、咽頭異常感覚、鼻痛、くしゃみ、動悸、耳不快感、耳そう痒症、流涙増加、歯肉不快感、悪心、嚥下痛、口腔内不快感、流涎過多、歯痛、嘔吐、悪寒、冷感、熱感、粘膜障害、分泌物分泌、体温上昇、失神寸前の状態、傾眠、皮膚変色及びほてり

【アドレナリン注射剤投与群】

- アドレナリン 0.3 mgIM 投与後：下痢、口内乾燥、嘔吐、適用部位疼痛、無力症、疲労、熱感、注射部位疼痛、血圧低下、失神寸前の状態、失神、不安、神経過敏、鼻浮腫、鼻粘膜障害、口腔咽頭痛及び低血圧
- エピペン 0.3 mg 投与後：冷感、注射部位不快感、心拍数増加、頭痛、振戦及び多幸気分
- アドレナリン 0.3 mgSC 投与後：適用部位疼痛、適用部位そう痒感、注射部位疼痛、頭痛、神経過敏及び鼻閉
- Symjepi 0.3 mg 投与後：なし
- アドレナリン 0.5 mgIM 投与後：胸部不快感及び鼻閉

- アドレナリン 0.6 mgIM 投与後（0.3 mg 反復投与）：心粗動、悪心、流涎過多、胸痛、悪寒、冷感、注射部位不快感、分泌物分泌、心拍数増加、四肢不快感、筋痙縮、浮動性めまい、不安、神経過敏、鼻出血、鼻そう痒症、咽頭感覚鈍麻、鼻痛、冷汗及び多汗症
- エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：注射部位疼痛及び頭痛

治験薬と関連のある TEAE

ISS での治験薬と関連のある TEAE を用量別又は投与経路別に表 2.7.4-23（ARS-1 併合集団）及び表 2.7.4-24（アドレナリン注射剤併合集団）に示す。

表 2.7.4-23　治験薬と関連のある TEAE の発現割合（ARS-1 併合集団）

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
Subjects with at least One Adverse Event	2 (16.7)	10 (47.6)	95 (47.5)	118 (42.6)	40 (47.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	9 (42.9)	67 (33.5)	64 (23.1)	34 (40.0)
鼻部不快感	1 (8.3)	1 (4.8)	44 (22.0)	48 (17.3)	11 (12.9)
咽喉刺激感	1 (8.3)	1 (4.8)	6 (3.0)	10 (3.6)	16 (18.8)
鼻漏	0 (0.0)	1 (4.8)	7 (3.5)	8 (2.9)	6 (7.1)
鼻腔内異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	1 (4.8)	6 (3.0)	3 (1.1)	1 (1.2)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (1.2)
鼻閉	0 (0.0)	4 (19.0)	9 (4.5)	1 (0.4)	2 (2.4)
鼻浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (6.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻そう痒症	0 (0.0)	1 (4.8)	5 (2.5)	1 (0.4)	3 (3.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
咽頭異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
上気道分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
鼻乾燥	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
上気道うっ血	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (8.5)	37 (13.4)	1 (1.2)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (8.0)	31 (11.2)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	10 (3.6)	0 (0.0)
体温低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (9.5)	21 (10.5)	30 (10.8)	20 (23.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.5)	22 (7.9)	15 (17.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	5 (1.8)	2 (2.4)
錯感覚	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (1.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	1 (0.4)	7 (8.2)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	24 (8.7)	12 (14.1)
びくびく感	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	21 (7.6)	9 (10.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
分泌物分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.5)	21 (7.6)	1 (1.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.0)	20 (7.2)	1 (1.2)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	14 (5.1)	8 (9.4)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	8 (2.9)	1 (1.2)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (1.2)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
歯肉不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (3.5)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)
嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 Dose				
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)
	15 to < 30 kg		≥ 30 kg		
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	7 (2.5)	1 (1.2)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (1.4)	1 (1.2)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (1.2)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.2)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.4)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(1.2)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
耳そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

N = Unique subjects per treatment received.

Note: MedDRA version 22 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose and subjects that received two 1.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 12

表 2.7.4-24 治験薬と関連のある TEAE の発現割合（アドレナリン注射剤併合集団）

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
Subjects with at least One Adverse Event	24 (10.3)	16 (12.6)	38 (33.6)	8 (22.9)	20 (16.4)	19 (24.4)	8 (22.2)
神経系障害	9 (3.9)	2 (1.6)	10 (8.8)	1 (2.9)	2 (1.6)	1 (1.3)	4 (11.1)
浮動性めまい	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	4 (1.7)	2 (1.6)	5 (4.4)	1 (2.9)	1 (0.8)	1 (1.3)	3 (8.3)
失神寸前の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (8.3)
心臓障害	7 (3.0)	5 (3.9)	8 (7.1)	2 (5.7)	2 (1.6)	5 (6.4)	2 (5.6)
動悸	7 (3.0)	5 (3.9)	7 (6.2)	2 (5.7)	2 (1.6)	5 (6.4)	2 (5.6)
心粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.0)	12 (9.4)	17 (15.0)	3 (8.6)	4 (3.3)	4 (5.1)	0 (0.0)
びくびく感	3 (1.3)	9 (7.1)	9 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
適用部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.4)	3 (2.4)	5 (4.4)	1 (2.9)	2 (1.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
分泌物分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (2.9)	4 (3.3)	0 (0.0)	3 (8.3)
不安	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	3 (8.3)
神経過敏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多幸気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)	1 (0.8)	9 (8.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	5(4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	IM Injection			SC Injection	EpiPen		Symjepi
	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[1] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[2] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
鼻そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (5.7)	8 (6.6)	12 (15.4)	0 (0.0)
血圧低下	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.6)	10 (12.8)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (5.7)	1 (0.8)	4 (5.1)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Unique subjects per treatment received.

Note: MedDRA version 22 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

[1] Adrenaline IM 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

[2] EpiPen 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart.

Source: ISS, Table 13

重症度別の TEAE

報告された TEAE のほとんどが軽度であった。重症度別の TEAE の発現状況を以下に示し、中等度及び重度の TEAE については詳細を示した。

グレード 4（生命を脅かす）又はグレード 5（死亡）の TEAE は報告されなかった。

【ARS-1 投与】

体重 15 kg 以上 30 kg 未満

- ARS-1 1.0 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）10 例（47.6%）
  - 中等度（グレード 2）1 例（4.8%）：鼻部不快感、咽喉刺激感及び上気道咳症候群

体重 30 kg 以上

- ARS-1 1.0 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）100 例（50.0%）
  - 中等度（グレード 2）2 例（1.0%）：鼻浮腫
- ARS-1 2.0 mg 投与後（2.0 mg 及び 1.0 mg 反復投与）：
  - 軽度（グレード 1）116 例（41.9%）
  - 中等度（グレード 2）7 例（2.5%）：鼻部不快感及び頭痛（各 3 例、1.1%）；浮動性めまい及び悪心（各 2 例、0.7%）；くしゃみ、心拍数減少、嘔吐及び高血糖（各 1 例、0.4%）
  - 重度（グレード 3）1 例（0.4%）：失神及び低血圧
- ARS-1 4.0 mg 投与後（2.0 mg 反復投与）：
  - 軽度（グレード 1）42 例（49.4%）

【アドレナリン注射剤投与】

- アドレナリン 0.3 mg IM 投与後：
  - 軽度（グレード 1）22 例（9.4%）
  - 中等度（グレード 2）2 例（0.9%）：頭痛（2 例、0.9%）、失神寸前の状態、嘔吐及び低血圧（各 1 例、0.4%）
  - 重度（グレード 3）2 例（0.9%）：失神、無力症及び血圧低下（各 1 例、0.4%）
- エピペン 0.3 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）22 例（18.0%）
- アドレナリン 0.3 mg SC 投与後：
  - 軽度（グレード 1）9 例（25.7%）
- Symjepi 0.3 mg 投与後：
  - 軽度（グレード 1）8 例（22.2%）
- アドレナリン 0.5 mg IM 投与後：
  - 軽度（グレード 1）23 例（18.1%）
- アドレナリン 0.6 mg IM 投与後（0.3 mg 反復投与）：

- 軽度（グレード 1）41 例（36.3%）
- 中等度（グレード 2）1 例（0.9%）：嘔吐

- エピペン 0.6 mg 投与後（0.3 mg 反復投与）：
  - 軽度（グレード 1）20 例（25.6%）

2.7.4.2.1.1.2 日本人集団を対象とした試験での比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 EPI JP01 試験

EPI JP01 試験では、36 例中 8 例（22.2%）に 1 件以上の有害事象が発現した。全ての有害事象が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ARS-1 1.0 mg IN 投与後の 6 例（16.7%）、エピペン 0.3 mg 投与後の 3 例（8.3%）及び鼻炎を誘発した被験者への ARS-1 1.0 mg IN 投与後の 2 例（5.7%）に認められた。アドレナリン 0.3 mg IM 投与後に有害事象の報告はなかった。

TEAE はいずれも軽度と判断され、生命を脅かす事象及び死に至る事象は認められなかった。

重篤な有害事象も、試験の中止に至った有害事象も認められなかった。

ARS-1 1.0 mg IN 投与後に多く認められた TEAE は、鼻部不快感、咽喉刺激感及び頭痛（各 2 例、5.6%）、並びに口腔咽頭不快感及びそう痒症（各 1 例、2.8%）であった。エピペン 0.3 mg の IM 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（2 例、5.6%）及び頭痛（1 例、2.8%）であった。鼻炎誘発後の ARS 1 1.0 mg IN 投与後に多く認められた TEAE は、頭痛及びそう痒症（各 1 例、2.9%）であった。アドレナリン 0.3 mg IM 投与後に TEAE の報告はなかった。

TEAE 及びその発現割合（治験薬との因果関係を問わない）を、投与法別に表 2.7.4-25 に示す。

表 2.7.4-25 TEAE の発現割合：EPI JP01 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg IN (N = 36) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN with Rhinitis (N = 36) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	Total (N = 36) n(%)
Subjects with at least One Adverse Event	6 (16.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (8.3)	8 (22.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
鼻部不快感	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
咽喉刺激感	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
口腔咽頭不快感	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
神経系障害	2 (5.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.3)
頭痛	2 (5.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.3)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
そう痒症	1 (2.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

N = Unique subjects

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI JP01 CSR, Table 47

2.7.4.2.1.1.2.2　EPI JP02 試験

EPI JP02 試験で、ARS-1 2.0 mg 投与後に認められた TEAE は、鼻部不快感（3 例、23.1%）、頭痛（2 例、15.4%）、鼻出血、咽喉刺激感、浮動性めまい、動悸及び熱感（各 1 例、7.7%）であった。アドレナリン 0.3 mg IM 投与後に TEAE の報告はなかった。認められた TEAE は全て軽度であった。中等度及び重度の TEAE はなく、生命を脅かす事象及び死に至った事象は認められなかった。重篤と判断された有害事象も、試験の中止に至った有害事象も認められなかった。

TEAE 及び発現割合（治験薬との因果関係を問わない）を、投与法別に表 2.7.4-26 に示す。

表 2.7.4-26　TEAE の発現割合：EPI JP02 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 2.0 mg (N = 13) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 12) n(%)	Total (N = 13) n(%)
Subjects with at least one TEAE	6 (46.2)	0 (0.0)	6 (46.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	0 (0.0)	4 (30.8)
鼻部不快感	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (23.1)
鼻出血	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
咽喉刺激感	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
神経系障害	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
頭痛	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
浮動性めまい	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
心臓障害	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
動悸	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
熱感	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI JP02 CSR, Table 14.3.1.2

2.7.4.2.1.1.2.3　EPI JP03 試験

EPI JP03 試験では、TEAE を、全ての TEAE、OFC によって誘発された TEAE 及び OFC に起因しない TEAE に分類した。重篤な有害事象はなく、中止又は死亡に至った TEAE も認められなかった。

OFC との因果関係を問わず 2 例以上に認められた TEAE は、振戦（3 例、20.0%）並びに咳嗽、鼻粘膜障害、紅斑及び発疹（各 2 例、13.3%）であった。

ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（6 例）

- 発疹（2 例、33.3%）

ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（9 例）

- 咳嗽（2 例、22.2%）
- 振戦（3 例、33.3%）

EPI JP03 試験での治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合を投与群別に表 2.7.4-27 及び表 2.7.4-28（OFC に起因しない TEAE）に示す。

表 2.7.4-27　TEAE の発現割合–全ての TEAE：EPI JP03 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg (N = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 9) n(%)	Total (N = 15) n(%)
Subjects with at least one TEAE	4 (66.7)	6 (66.7)	10 (66.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (33.3)
咳嗽	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
鼻粘膜障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻腔内感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
神経系障害	0 (0.0)	4 (44.4)	4 (26.7)
振戦	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (20.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	1 (11.1)	3 (20.0)
紅斑	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
発疹	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (13.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
腹痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
悪寒	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
疼痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
頻脈	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
眼障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼瞼浮腫	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
眼充血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: EPI JP03 CSR, Table 14.3.1.2.1

2 例以上に認められた OFC に起因しない TEAE は、振戦（3 例、20.0%）及び鼻粘膜障害（2 例、13.3%）であった。

ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（6 例）

- ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者 2 例以上に認められた、OFC によって誘発された TEAE は発現しなかった。

ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（9 例）

- 振戦（3 例、33.3%）

OFC に起因しなかった TEAE（重症度別）は以下のとおりであった：5 例（33.3%）に OFC に起因しない軽度の TEAE、2 例（13.3%）に OFC に起因しない中等度の TEAE が発現した。ARS-1 1.0 mg 投与後、1 例（16.7%）に OFC に起因しない中等度の TEAE（腹痛）が 1 件発現した。ARS-1 2.0 mg 投与後、1 例（11.1%）に OFC に起因しない中等度の TEAE（頭痛）が 1 件発現した。

表 2.7.4-28　TEAE の発現割合–OFC に起因しない TEAE：EPI JP03 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg (N = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 9) n(%)	Total (N = 15) n(%)
Subjects with at least one TEAE	2 (33.3)	5 (55.6)	7 (46.7)
神経系障害	0 (0.0)	4 (44.4)	4 (26.7)
振戦	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (20.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (26.7)
鼻粘膜障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
咳嗽	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻腔内感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痂皮	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
咽頭感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
鼻痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
腹痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
悪寒	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
疼痛	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
頻脈	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
Source: EPI JP03 CSR, Table 14.3.1.2.3

2.7.4.2.1.1.3 他の臨床試験での比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1 EPI 01 試験

EPI 01 試験では、全体で 12 例中 1 例（8.3%）に TEAE が 1 件認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。重篤な有害事象が発現した被験者はいなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

1 例に認められた TEAE は軽度（グレード 1）と判断された。重度又は中等度の TEAE は報告されなかった。

本試験で報告された TEAE は傾眠（EpiPen - ARS-1 投与）のみであり、重症度は軽度（グレード 1）で、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.1.3.2 EPI 02 試験

EPI 02 試験で発現した TEAE を表 2.7.4-29 に示す。EPI 02 試験全体（パート 1、2 及び 3 の併合）では、27 例中 26 例（96.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。26 例（96.3%）で、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した。

パート 1 では、重度及び中等度の TEAE の報告はなかった。3 例全例（100%）に軽度（グレード 1）と判断された計 13 件の TEAE が認められた。パート 2 では、重度及び中等度の TEAE の報告はなかった。12 例全例（100%）に合計で 20 件の TEAE が発現し、軽度（グレード 1）と判断された。パート 3 では、重度の TEAE の報告はなかった。12 例中 1 例（8.3%）に中等度（グレード 2）の TEAE が 1 件発現した。12 例中 10 例（83%）に、軽度（グレード 1）と判断された TEAE が計 23 件認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。最もよく見られた事象は、投与部位刺激感（20 例 24 件）であった。5 例に 5 件の注射部位不快感が発現した。3 例に 3 件の動悸、頭痛及び注射部位疼痛が発現した。2 例に 2 件の投与部位疼痛及び鼻閉が発現した。1 例に 2 件の高血圧が発現した。残りの事象は 1 件のみ発現した。56 件の事象は軽度（グレード 1）と判定され、1 件（投与部位刺激感）は中等度と判定された。これらの事象の大部分（26 例 48 件）は、ARS-1 と「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定され、3 例 9 件は ARS-1 と「おそらく関連なし」と判定された。「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された事象のほとんどは、投与部位刺激感（20 例 24 件）であった。

高血圧は 1 例で 2 件、血圧上昇は 1 例で 1 件報告された。血圧上昇は ARS-1 2.0 mg を投与された被験者で認められた。高血圧は ARS-1 1.0 mg 又はアドレナリン 0.3 mg IM を投与された被験者で認められた。いずれの事象も軽度（グレード 1）で、測定することなく約 20～30 分で回復した。ARS-1 1.0 mg 又は 2.0 mg を投与された 3 例に 3 件の動悸が発現した。

表 2.7.4-29　TEAE の発現割合：EPI 02 試験（パート 1、2、3 の併合）

System Organ Class Preferred Term	0.3 mg (IM) N = 24	0.5 mg (IN) N = 3	1.0 mg (IN) N = 27	2.0 mg (IN) N = 3
Subjects with at least 1 TEAE	11 (46)	3 (100)	22 (81)	2 (67)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (33)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (33)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (38)	2 (67)	21 (78)	1 (33)
投与部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
投与部位刺激感	0 (0.0)	2 (67)	19 (70)	1 (33)
投与部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位不快感	5 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)
神経系障害	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
頭痛	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
錯感覚	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (33)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (33)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (33)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
高血圧	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI 02 CSR, Table 9, Table 10, and Table 11

2.7.4.2.1.1.3.3　EPI 06 試験

EPI 06 試験で発現した TEAE を表 2.7.4-30 に示す。12 例中 11 例（91.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。11 例に認められた全ての TEAE が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

ARS-1 0.50 mg、ARS-1 0.65 mg 及び ARS-1 1.0 mg の投与後、各 6 例（50%）に TEAE が発現し、ARS-1 0.80 mg の投与後には 5 例（41.7%）、ARS-1 1.30 mg の投与後には 3 例（25.0%）に TEAE が発現した。TEAE は全て軽度（グレード 1）と判断され、生命を脅かす事象及び死亡に至った事象は認められなかった。重篤と判断された TEAE も、試験の中止に至った TEAE も認められなかった。

ARS-1 0.50 mg 投与後に多く認められた TEAE は、びくびく感（3 例、25.0%）であった。ARS-1 0.65 mg 投与後に多く認められた TEAE は、血圧上昇（5 例、41.7%）及びびくびく感（2 例、16.7%）であった。ARS-1 0.80 mg 投与後に最も多く認められた TEAE は、血圧上昇（3 例、25.0%）であった。ARS-1 1.0 mg 投与後に多く認められた TEAE は、血圧上昇（4 例、33.3%）及びびくびく感（3 例、25.0%）であった。ARS-1 1.30 mg 投与後に最も多く認められた TEAE は、血圧上昇（2 例、16.7%）であった。

表 2.7.4-30　TEAE の発現割合：EPI 06 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 0.50 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 0.65 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 0.80 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 1.0 mg IN (N = 12) n (%)	ARS-1 1.30 mg IN (N = 12) n (%)	Total (N = 12) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	11 (91.7)
臨床検査	2 (16.7)	5 (41.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	10 (83.3)
血圧上昇	1 (8.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	9 (75.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
呼吸数増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)
びくびく感	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)
活力増進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
動悸	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
胃腸障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
悪心	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
歯の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
浮動性めまい	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
精神障害	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
不安	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
多幸気分	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI 06 CSR, Table 16

2.7.4.2.1.1.3.4 EPI 09 試験

EPI 09 試験で発現した投与法別の TEAE の要約を表 2.7.4-31 に示す。

55 例中 31 例（56.4%）に 1 件以上の有害事象が発現し、30 例に治験薬と関連のある有害事象が発現した。合計で 83 件の TEAE が報告され、73 件が治験薬と関連ありと判断され、10 件が関連なしと判断された。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ARS-1 1.0 mg の投与後では 53 例中 14 例（26.4%）、エピペン 0.3 mg の投与後では 54 例中 18 例（33.3%）、Symjepi 0.3 mg の投与後では 54 例中 13 例（24.1%）に発現した。

中等度の TEAE（ARS-1 1.0 mg 投与後の血管迷走神経エピソード）が 1 件認められた。他の TEAE はいずれも軽度と判断され、生命を脅かす事象及び死に至る事象は認められなかった。重篤と判断された有害事象も、試験の中止に至った有害事象も認められなかった。

ARS-1 1.0 mg 投与後に 2 例以上に発現した TEAE は、鼻部不快感（7 例、13.2%）、頭痛（5 例、9.4%）、失神寸前の状態（3 例、5.7%）及び口の錯感覚（2 例、3.8%）であった。

エピペン 0.3 mg 投与後に 2 例以上に発現した TEAE は、動悸（5 例、9.3%）、浮動性めまい、及び注射部位疼痛（各 4 例、7.4%）、振戦、悪心、びくびく感及び不安（各 3 例、5.6%）、並びに頭痛（2 例、3.7%）であった。

Symjepi 0.3 mg 投与後に 2 例以上に発現した TEAE は、振戦（4 例、7.4%）、頭痛、浮動性めまい及び悪心（各 3 例、5.6%）、並びに動悸（2 例、3.7%）であった。

表 2.7.4-31　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 09 試験

System Organ Class Preferred Term	ARS-1 1.0 mg IN (N = 53) n (%)	EpiPen 0.3 mg (N = 54) n (%)	Symjepi 0.3 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 55) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	15 (28.3)	19 (35.2)	13 (24.1)	31 (56.4)
神経系障害				
頭痛	5 (9.4)	2 (3.7)	3 (5.6)	9 (16.4)
振戦	0 (0.0)	3 (5.6)	4 (7.4)	7 (12.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (7.4)	3 (5.6)	6 (10.9)
失神寸前の状態	3 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (7.3)
胃腸障害				
悪心	0 (0.0)	3 (5.6)	3 (5.6)	6 (10.9)
口の錯感覚	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
びくびく感	1 (1.9)	3 (5.6)	0 (0.0)	4 (7.3)
注射部位疼痛	0 (0.0)	4 (7.4)	0 (0.0)	4 (7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻部不快感	7 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.7)
心臓障害				
動悸	0 (0.0)	5 (9.3)	2 (3.7)	7 (12.7)
精神障害				
不安	1 (1.9)	3 (5.6)	0 (0.0)	3 (5.5)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI 09 CSR, Table 69

2.7.4.2.1.1.3.5　EPI 11 試験

EPI 11 試験で 2 例以上に発現した TEAE の製剤別の要約を表 2.7.4-32 に示す。12 例中 12 例（100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。

- DDM 0.20%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 7 例（63.6%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 7 例（63.6%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.30%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 10 例（100%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.50%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 12 例（100%）に有害事象が発現した。
- DDM 0.30%及び[redacted]を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 7 例（63.6%）に有害事象が発現した。

中等度の TEAE（DDM 0.50%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後の呼吸困難）が 1 件認められた。他の TEAE はいずれも軽度と判断され、生命を脅かす事象及び死に至る事象は認められなかった。

重篤と判断された有害事象も、試験の中止に至った有害事象も認められなかった。

DDM 0.20%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（3 例、27.3%）並びに不安、流涙増加及び振戦（各 2 例、18.2%）であった。

DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に多く認められた TEAE は、動悸（3 例、27.3%)、鼻部不快感及び口腔咽頭痛（各 2 例、18.2%）であった。

DDM 0.30%を含有するARS-1 1.0 mg投与後に多く認められたTEAEは、動悸（5例、50.0%）、鼻部不快感（4例、40.0%）、流涙増加（3例、30.0%）及び口腔咽頭痛（2例、20.0%）であった。

DDM 0.50%を含有するARS-1 1.0 mg投与後に多く認められたTEAEは、動悸（7例、58.3%）、鼻部不快感、流涙増加及び振戦（各3例、25.0%）、並びに不安（2例、16.7%）であった。

DDM 0.30%及び[redacted]を含有するARS-1 1.0 mg投与後に多く認められたTEAEは、鼻部不快感（4例、36.4%）、不安（3例、27.3%）、並びに動悸及び胸部不快感（各2例、18.2%）であった。

表 2.7.4-32　2例以上に発現したTEAEの発現割合：EPI 11試験

System Organ Class Preferred Term	DDM Concentration					
	0.20% N = 11 n (%)	0.25% N = 11 n (%)	0.30% N = 10 n (%)	0.50% N = 12 n (%)	0.30% + [redacted] N = 11 n (%)	Total N = 12 n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	7 (63.6)	7 (63.6)	10 (100.0)	12 (100.0)	7 (63.6)	12 (100.0)
心臓障害						
動悸	3 (27.3)	3 (27.3)	5 (50.0)	7 (58.3)	2 (18.2)	10 (83.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻部不快感	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (40.0)	3 (25.0)	4 (36.4)	5 (41.7)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	5 (41.7)
精神障害						
不安	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (27.3)	6 (50.0)
眼障害						
流涙増加	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (30.0)	3 (25.0)	1 (9.1)	5 (41.7)
神経系障害						
振戦	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	4 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸部不快感	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害						
多汗症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI 11 CSR, Table 52

2.7.4.2.1.1.3.6 EPI 11b 試験

EPI 11b 試験で発現した TEAE の要約を表 2.7.4-33（第 1 群）及び表 2.7.4-34（第 2 群）に示す。

第 1 群：

第 1 群の 13 例中 2 例（15.4%）に、DDM 0.30%を含有する ARS-1 1.8 mg 投与後に 1 件以上の TEAE が発現した。DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.3 mg 投与後に 1 例の TEAE が発現した。第 1 群では 2 例以上に報告された TEAE はなかった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

重篤と判断された TEAE、並びに試験の中止及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

第 2 群：

第 2 群の 13 例中 4 例（30.8%）に 1 件以上の TEAE が発現した。ARS-1 1.0 mg（市販ロット番号 190932）投与後に 2 例（15.4%）に TEAE が発現し、ARS-1 1.0 mg（市販ロット番号 202130）投与後に 1 例（8.3%）に TEAE が発現した。DDM 0.30%を含有する ARS-1 2.0 mg 投与後に 2 例（15.4%）に TEAE が発現し、エピペン 0.3 mg 投与後に 1 例（7.7%）に TEAE が発現した。

DDM 0.30%を含有する ARS-1 2.0 mg 投与後に 1 例（7.7%）に治験薬と関連のある TEAE が発現した。DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.0 mg 投与後に 1 例の TEAE が発現した。

第 2 群で 2 例以上に報告された唯一の TEAE は頭痛であった。頭痛は、ARS-1 1.0 mg（市販ロット番号 190932）投与後に 2 例（15.4%）に、DDM 0.30%を含有する ARS-1 2.0 mg 投与後に 1 例（7.7%）に報告された。

重篤と判断された TEAE も、試験の中止又は死亡に至った TEAE も認められなかった。

表 2.7.4-33　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 1 群）

System Organ Class Preferred Term	ARS-1				Symjepi 0.3 mg (N = 13) n (%)	Total (N = 13) n (%)
	1.3 mg DDM 0.25% (pH [redacted]) (N = 13) n (%)	1.5 mg DDM 0.25% (pH [redacted]) (N = 13) n (%)	1.5 mg DDM 0.30% (pH [redacted]) (N = 13) n (%)	1.8 mg DDM 0.30% (pH [redacted]) (N = 13) n (%)		
Subjects with at least One Adverse Event	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (15.4)
胃腸障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
便秘	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
悪心	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI 11b CSR, Table 14.3.1.2.1

表 2.7.4-34　TEAE の発現割合：EPI 11b 試験（第 2 群）

System Organ Class Preferred Term	ARS-1					EpiPen 0.3 mg (N = 13) n (%)	Total (N = 13) n (%)
	1.0 mg (commercial lots) Total (N = 25) n (%)	1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 190932) (N = 13) n (%)	1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 202130) (N = 12) n (%)	1.5 mg DDM 0.30% + [redacted] (N = 13) n (%)	2.0 mg DDM 0.30% (N = 13) n (%)		
Subjects with at least One Adverse Event	3 (12.0)	2 (15.4)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	4 (30.8)
神経系障害	2 (8.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
頭痛	2 (8.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)
生殖系および乳房障害	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
月経困難症	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: EPI 11b CSR, Table 14.3.1.2.2

2.7.4.2.1.1.3.7　EPI 13 試験

EPI 13 試験で 2 例以上に発現した TEAE の要約を表 2.7.4-35 に示す。

42 例中 9 例（21.4%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

- ARS-1 2.0 mg 投与後に 4 例（10.0%）に有害事象が発現した。
- エピペン 0.3 mg 投与後に 1 例（2.5%）に有害事象が発現した。
- Symjepi 0.3 mg 投与後に 6 例（15.0%）に有害事象が発現した。

TEAE は全て軽度と判断され、生命を脅かす事象又は死に至った事象は認められなかった。重篤と判断された有害事象も、試験の中止に至った有害事象もなかった。

ARS-1 2.0 mg 投与後に最も多く認められた有害事象は鼻出血及び鼻痛（各 2 例、5.0%）であった。

Symjepi 0.3 mg 投与後に最も多く認められた有害事象は頭痛（5 例、12.5%）であった。

エピペン 0.3 mg 投与後に 2 例を超える被験者に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.4-35　2 例以上に発現した TEAE の発現割合：EPI 13 試験

System Organ Class Preferred Term	Treatment			
	ARS-1 2.0 mg IN (N = 40) n (%)	EpiPen 0.3 mg (N = 40) n (%)	Symjepi 0.3 mg (N = 40) n (%)	Total (N = 42) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	4 (10.0)	1 (2.5)	6 (15.0)	9 (21.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
鼻痛	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
神経系障害				
頭痛	1 (2.5)	1 (2.5)	5 (12.5)	7 (16.7)

Note: MedDRA version 22.0 used for coding. Subjects with two or more AEs in the same SOC (or with the same preferred term) are counted only once for that SOC (or preferred term).

Source: EPI 13, Table 38

2.7.4.2.1.2　死亡

ARS-1 の臨床試験では死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

ARS-1 の臨床試験では重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

ARS-1 の臨床試験では、重要な有害事象は報告されなかった。

3 例が有害事象のため医師の判断で EPI 17 試験を中止した。中止に至った TEAE を表 2.7.4-36 に、中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-37 に示す。3 例の被験者（被験者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の叙述を 2.7.4.2.2 項に示す。これら 3 例の症例報告書を第 5 部に添付する。

表 2.7.4-36 中止に至った TEAE の発現割合：併合集団

System Organ Class Preferred Term	ARS-1					Adrenaline IM			SC	EpiPen		Symjepi
	0.65 mg (N = 12) n(%)	1.0 mg (N = 21) n(%)	1.0 mg (N = 200) n(%)	2.0 mg[1] (N = 277) n(%)	4.0 mg[2] (N = 85) n(%)	0.3 mg (N = 233) n(%)	0.5 mg (N = 127) n(%)	0.6 mg[3] (N = 113) n(%)	0.3 mg (N = 35) n(%)	0.3 mg (N = 122) n(%)	0.6 mg[3] (N = 78) n(%)	0.3 mg (N = 36) n(%)
	15 to < 30 kg		≤ 30 kg									
Subjects with at least One Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Unique subjects per treatment received.

Note: MedDRA version 22 used for coding. Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

[1] ARS-1 2.0 mg dose includes subjects that received a single 2.0 mg dose with and without rhinitis.

[2] ARS-1 4.0 mg dose includes subjects that received two 2.0 mg doses spaced 10 minutes apart with and without rhinitis.

[3] Adrenaline IM and EpiPen 0.6 mg includes subjects that received two 0.3 mg doses spaced 10 minutes apart with and without rhinitis.

Source: ISS, Table 15

表 2.7.4-37　中止に至った有害事象の一覧

Subject ID	Treatment	Adverse Event	AE Start Date AE Stop Date	Serious	Severity	Relationship to Study Drug	Outcome
EPI-17-[redacted]	Adrenaline 0.3 mg IM	低血圧	04/08/2022 04/08/2022	No	Moderate	Related	Recovered/Resolved
		多汗症	04/08/2022 04/08/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved
		無力症	04/08/2022 04/08/2022	No	Severe	Related	Recovered/Resolved
		失神	04/08/2022 04/08/2022	No	Severe	Related	Recovered/Resolved
		悪心	04/08/2022 04/08/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved
		疲労	04/08/2022 04/08/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved
EPI-17-[redacted]	ARS-1 2.0 mg	体温低下	04/19/2022 04/19/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved
		低血圧	04/19/2022 04/19/2022	No	Severe	Related	Recovered/Resolved
		失神	04/19/2022 04/19/2022	No	Severe	Related	Recovered/Resolved
		心拍数減少	04/19/2022 04/19/2022	No	Moderate	Related	Recovered/Resolved
		浮動性めまい	04/19/2022 04/19/2022	No	Moderate	Related	Recovered/Resolved
		多汗症	04/19/2022 04/19/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved

Subject ID	Treatment	Adverse Event	AE Start Date AE Stop Date	Serious	Severity	Relationship to Study Drug	Outcome
EPI-17-[redacted]	Adrenaline 0.3 mg IM	頭痛	04/19/2022 04/19/2022	No	Moderate	Related	Recovered/Resolved
		低血圧	04/19/2022 04/19/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved
		多汗症	04/19/2022 04/19/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved
		口腔咽頭痛	04/19/2022 04/19/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved
		失神寸前の状態	04/19/2022 04/19/2022	No	Moderate	Related	Recovered/Resolved
		口内乾燥	04/19/2022 04/19/2022	No	Mild	Related	Recovered/Resolved

Source: ISS, Table 16

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 鼻刺激感及び疼痛

ほとんどの ARS-1 の臨床試験では、アドレナリンの IN 投与に関連した鼻刺激感（0～5 のスケール）及び疼痛（視覚的アナログスケール［VAS］：0＝ 疼痛なし、100＝ 極度の疼痛）などの鼻症状の評価が実施された。

2.7.4.2.1.5.1.1 主な臨床試験における鼻症状及び疼痛

####### 2.7.4.2.1.5.1.1.1 EPI 03 試験

鼻刺激感の所見を表 2.7.4-38 に要約する。

全ての時点において、大部分の被験者で鼻刺激感は認められなかった。鼻刺激感が認められた場合、そのほとんどはグレード 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）に限られており、全ての投与群で認められた。ARS-1 1.0 mg 投与後にグレード 1B（表在性粘膜びらん）の所見が 2 件認められた。これらは投与後 1 時間及び 2 時間の時点で観察され、4 時間の時点までに消失した。

VAS による鼻痛スコアを表 2.7.4-39 に示す。

ARS-1 1.0 mg 投与後の平均鼻痛スコアは、5.51～10.11（100 点中）であった。平均スコアの最高値（10.11）は ARS-1 1.0 mg 投与後 15 分の時点で認められ、その群の平均スコアは投与後 1 時間の時点で 7.11 に低下した。アドレナリンの IM 投与後、鼻痛はほとんど又は全く報告されなかった。

表 2.7.4-38 鼻刺激感の評価：EPI 03 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN N = 68 n (%)	ARS-1 1.0 mg IN twice N = 70 n (%)	Adrenaline 0.3 mg IM N = 68 n (%)	Adrenaline 0.3 mg IM twice N = 70 n (%)	Adrenaline 0.5 mg IM N = 69 n (%)
Baseline					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	66 (97.1)	70 (100.0)	68 (100.0)	70 (100.0)	68 (98.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
5 (+/- 2) minutes					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	65 (95.6)	70 (100.0)	68 (100.0)	70 (100.0)	69 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 (+/- 2) minutes					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	64 (94.1)	69 (98.6)	66 (97.1)	69 (98.6)	69 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	4 (5.9)	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)
30 (+/- 5) minutes					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	64 (94.1)	67 (95.7)	66 (97.1)	70 (100.0)	69 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	4 (5.9)	3 (4.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 (+/- 5 min) hour					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	63 (92.6)	61 (87.1)	64 (94.1)	66 (94.3)	66 (95.7)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	4 (5.9)	9 (12.9)	3 (4.4)	4 (5.7)	2 (2.9)
Grade 1B: Superficial mucosal erosion	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
2 (+/- 10 min) hours					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	63 (92.6)	63 (90.0)	64 (94.1)	68 (97.1)	68 (98.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	4 (5.9)	7 (10.0)	3 (4.4)	2 (2.9)	1 (1.4)
Grade 1B: Superficial mucosal erosion	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 (+/- 10 min) hours					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	66 (97.1)	69 (98.6)	64 (94.1)	69 (98.6)	68 (98.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	2 (2.9)	1 (1.4)	4 (5.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
Discharge					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	13 (92.9)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	13 (92.9)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

Source: EPI 03 CSR, Table 77

表 2.7.4-39 鼻痛（VAS）：EPI 03 試験

	ARS-1 1.0 mg IN N = 68 n (%)	ARS-1 1.0 mg IN twice N = 70 n (%)	Adrenaline 0.3 mg IM N = 68 n (%)	Adrenaline 0.3 mg IM twice N = 70 n (%)	Adrenaline 0.5 mg IM N = 69 n (%)
Baseline					
Mean (SD)	0.06 (0.485)	0.01 (0.120)	0.00 (0.000)	0.36 (2.988)	0.67 (5.417)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 4.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 25.0	0.0, 45.0
15 (+/- 2) minutes					
Mean (SD)	9.90 (19.813)	10.11 (19.484)	0.00 (0.000)	0.37 (2.260)	0.03 (0.241)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 99.0	0.0, 100.0	0.0, 0.0	0.0, 18.0	0.0, 2.0
Change from baseline					
Mean (SD)	9.84 (19.743)	10.10 (19.417)	0.00 (0.000)	0.01 (1.123)	-0.64 (5.426)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 99.0	0.0, 99.0	0.0, 0.0	-7.0, 6.0	-45.0, 2.0
30 (+/- 5) minutes					
Mean (SD)	7.66 (17.086)	9.44 (18.050)	0.00 (0.000)	0.31 (2.393)	0.03 (0.169)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 70.0	0.0, 99.0	0.0, 0.0	0.0, 20.0	0.0, 1.0
Change from baseline					
Mean (SD)	7.60 (16.888)	9.43 (17.979)	0.00 (0.000)	-0.04 (0.624)	-0.64 (5.423)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 70.0	0.0, 98.0	0.0, 0.0	-5.0, 1.0	-45.0, 1.0
1 (+/- 5 min) hour					
Mean (SD)	5.51 (14.128)	7.11 (15.805)	0.01 (0.121)	0.11 (0.733)	0.42 (3.136)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 72.0	0.0, 79.0	0.0, 1.0	0.0, 6.0	0.0, 26.0
Change from baseline					
Mean (SD)	5.46 (13.973)	7.10 (15.767)	0.01 (0.121)	-0.24 (2.281)	-0.25 (6.305)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 72.0	0.0, 79.0	0.0, 1.0	-19.0, 1.0	-45.0, 26.0

Source: EPI 03 CSR, Table 83

2.7.4.2.1.5.1.1.2　EPI 04 試験

鼻刺激感の評価を表 2.7.4-40 に要約する。

全ての時点において、大部分の被験者で鼻刺激感は認められなかった。鼻刺激感が認められた場合、そのほとんどはグレード 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）又はグレード 1B（表在性粘膜びらん）に限られていた。グレード 2（中等度の粘膜びらん）及びグレード 3（潰瘍）の刺激感がそれぞれ 2 件認められた。グレード 2 の所見は、アドレナリン 0.3 mg の IM 投与とアドレナリン 0.3 mg の SC 投与後に認められた。グレード 3 の所見はいずれもアドレナリン 0.3 mg の SC 投与後に認められた。

表 2.7.4-40　鼻刺激感の評価：EPI 04 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN N = 35 n (%)	Adrenaline 0.3 mg IM N = 36 n (%)	Adrenaline 0.3 mg SC N = 35 n (%)
Baseline			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	35 (100.0)	36 (100.0)	32 (91.4)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)
5 (+/- 2) minutes			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	35 (100.0)	35 (97.2)	34 (97.1)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.9)
15 (+/- 2) minutes			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	31 (88.6)	35 (97.2)	33 (94.3)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	3 (8.6)	1 (2.8)	2 (5.7)
Grade 1B: Superficial mucosal erosion	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 (+/- 5) minutes			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	28 (80.0)	34 (94.4)	34 (97.1)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	6 (17.1)	2 (5.6)	1 (2.9)
Grade 1B: Superficial mucosal erosion	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 (+/- 5 min) hour			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	28 (80.0)	35 (97.2)	34 (97.1)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 1B: Superficial mucosal erosion	4 (11.4)	1 (2.8)	0 (0.0)
Grade 3: Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
2 (+/- 10 min) hours			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	30 (85.7)	34 (94.4)	33 (94.3)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	4 (11.4)	1 (2.8)	1 (2.9)
Grade 1B: Superficial mucosal erosion	1 (2.9)	1 (2.8)	0 (0.0)
Grade 3: Ulceration	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
4 (+/- 10 min) hours			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	31 (88.6)	32 (88.9)	31 (88.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	3 (8.6)	2 (5.6)	3 (8.6)
Grade 1B: Superficial mucosal erosion	1 (2.9)	1 (2.8)	0 (0.0)
Grade 2: Moderate mucosal erosion	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.9)

Source: EPI 04 CSR, Table 54

VAS スコアを表 2.7.4-41 に示す。

正常な鼻腔状態で治験薬を投与した期間（投与期 1～3）のみ、VAS を用いて治験薬投与後の急性鼻痛を評価した。ARS-1 1.0 mg を IN 投与した被験者における各時点の鼻痛の平均 VAS は軽度であり（100 点中 5～8 点）、ほとんどの被験者が、鼻痛はない、又はほとんどないと報告した。アドレナリンの IM 投与又は SC 投与を受けた被験者では、鼻痛はほとんど又は全く認められなかった。

表 2.7.4-41　鼻痛（VAS）：EPI 04 試験

	ARS-1 1.0 mg IN N = 35 n (%)	Adrenaline 0.3 mg IM N = 36 n (%)	Adrenaline 0.3 mg SC N = 35 n (%)
Baseline			
Mean (SD)	0.11 (0.404)	0.58 (2.999)	0.06 (0.236)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 2.0	0.0, 18.0	0.0, 1.0
15 (+/- 2) minutes			
Mean (SD)	7.14 (10.505)	0.47 (1.424)	0.46 (1.172)
Median	3.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 47.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0
Change from baseline			
Mean (SD)	7.03 (10.413)	-0.11 (2.315)	0.40 (1.193)
Median	2.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 47.0	-12.0, 6.0	-1.0, 6.0
30 (+/- 5) minutes			
Mean (SD)	7.31 (11.950)	1.03 (3.047)	0.54 (1.578)
Median	2.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 51.0	0.0, 16.0	0.0, 9.0
Change from baseline			
Mean (SD)	7.20 (11.814)	0.44 (3.938)	0.49 (1.560)
Median	2.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-1.0, 51.0	-15.0, 15.0	0.0, 9.0
1 (+/- 5 min) hour			
Mean (SD)	5.89 (10.119)	0.69 (1.969)	0.77 (3.540)
Median	2.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 50.0	0.0, 10.0	0.0, 21.0
Change from baseline			
Mean (SD)	5.77 (9.870)	0.11 (3.404)	0.71 (3.544)
Median	2.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-1.0, 48.0	-16.0, 10.0	0.0, 21.0

Source: EPI 04 CSR, Table 60

2.7.4.2.1.5.1.1.3 EPI 07 試験

鼻刺激感

鼻刺激感の評価を表 2.7.4-42 に要約する。

全ての時点において、大部分の被験者で鼻刺激感は認められなかった。鼻刺激感が認められた場合、グレード 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）に限られており、全ての投与群で認められた。刺激感はベースライン時及び最初の 1 時間での報告頻度が高く、2 時間までには消失すると考えられた。

表 2.7.4-42 鼻刺激感の評価：EPI 07 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 35) n (%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) (N = 35) n (%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) (N = 36) n (%)	EpiPen 0.3 mg (N = 36) n (%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R)) (N = 36) n (%)
Baseline					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	30 (85.7)	26 (74.3)	25 (69.4)	29 (80.6)	25 (69.4)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	5 (14.3)	9 (25.7)	11 (30.6)	7 (19.4)	11 (30.6)
5 (+/- 2) minutes					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	29 (82.9)	28 (80.0)	22 (61.1)	33 (91.7)	28 (77.8)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	6 (17.1)	7 (20.0)	14 (38.9)	3 (8.3)	8 (22.2)
15 (+- 5 min) mins					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	30 (85.7)	30 (85.7)	23 (63.9)	31 (86.1)	31 (86.1)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	5 (14.3)	5 (14.3)	13 (36.1)	5 (13.9)	5 (13.9)
1 (+/- 10 min) hour					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	32 (91.4)	32 (91.4)	23 (63.9)	29 (80.6)	32 (88.9)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	3 (8.6)	3 (8.6)	13 (36.1)	7 (19.4)	4 (11.1)
2 (+/- 10 min) hours					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	32 (91.4)	30 (85.7)	32 (88.9)	30 (83.3)	32 (88.9)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	3 (8.6)	5 (14.3)	4 (11.1)	6 (16.7)	4 (11.1)
4 (+/- 10 min) hours					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	32 (91.4)	33 (94.3)	32 (88.9)	32 (91.4)	34 (94.4)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	3 (8.6)	2 (5.7)	4 (11.1)	3 (8.6)	2 (5.6)
Discharge					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	6 (85.7)	7 (100.0)	6 (85.7)	7 (87.5)	6 (85.7)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or Inflammation	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (14.3)

Source: EPI 07 CSR Amendment 1, Table 75

粘膜紅斑

粘膜紅斑の所見を表 2.7.4-43 に要約する。

報告された粘膜紅斑はほとんどがスコア 1（軽度の粘膜紅斑）の軽度であり、全ての投与群で認められた。中等度の粘膜紅斑（スコア 2）が 3 件認められた。これらの所見は、ARS-1 1.0 mg の 2 回（L/R）の IN 投与後（1 時間後及び 4 時間後に各 1 件）及び EpiPen 0.3 mg 投与 4 時間後に 1 件に認められた。

2 を超えるスコアは報告されなかった。

表 2.7.4-43　粘膜紅斑：EPI 07 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) (N = 36) n(%)
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal erythema	27 (77.1)	25 (71.4)	28 (77.8)	26 (72.2)	22 (61.1)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	8 (22.9)	10 (28.6)	8 (22.2)	10 (27.8)	14 (38.9)
5 (+/- 2) minutes					
Score 0: No sign of mucosal erythema	33 (94.3)	31 (88.6)	33 (91.7)	30 (83.3)	29 (80.6)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	2 (5.7)	4 (11.4)	3 (8.3)	6 (16.7)	7 (19.4)
15 (+- 5 min) mins					
Score 0: No sign of mucosal erythema	28 (80.0)	28 (80.0)	28 (77.8)	27 (75.0)	28 (77.8)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	7 (20.0)	7 (20.0)	8 (22.2)	9 (25.0)	8 (22.2)
1 (+/- 10 min) hour					
Score 0: No sign of mucosal erythema	23 (65.7)	27 (77.1)	26 (72.2)	25 (69.4)	23 (63.9)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	12 (34.3)	7 (20.0)	10 (27.8)	11 (30.6)	13 (36.1)
Score 2: Moderate mucosal erythema (redness)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal erythema	27 (77.1)	24 (68.6)	21 (58.3)	16 (44.4)	16 (44.4)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	8 (22.9)	11 (31.4)	15 (41.7)	20 (55.6)	20 (55.6)
4 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal erythema	17 (48.6)	11 (31.4)	13 (36.1)	20 (57.1)	15 (41.7)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	18 (51.4)	23 (65.7)	23 (63.9)	14 (40.0)	21 (58.3)
Score 2: Moderate mucosal erythema (redness)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal erythema	5 (71.4)	4 (57.1)	4 (57.1)	4 (50.0)	3 (42.9)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	2 (28.6)	3 (42.9)	3 (42.9)	4 (50.0)	4 (57.1)

Source: EPI 07 CSR Amendment 1, Table 76

粘膜浮腫

粘膜浮腫の所見を表 2.7.4-44 に要約する。

全ての時点において、大部分の被験者で粘膜浮腫は認められなかった。認められた粘膜浮腫は軽度（スコア 1）であり、全ての投与群で認められた。中等度又は重度の浮腫の報告はなかった。

表 2.7.4-44 粘膜浮腫：EPI 07 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg I (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) (N = 36) n(%)
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal edema	35 (100.0)	35 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)
5 (+/- 2) minutes					
Score 0: No sign of mucosal edema	34 (97.1)	35 (100.0)	35 (97.2)	35 (97.2)	36 (100.0)
Score 1: Mild mucosal edema	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)
15 (+- 5 min) mins					
Score 0: No sign of mucosal edema	34 (97.1)	34 (97.1)	35 (97.2)	35 (97.2)	36 (100.0)
Score 1: Mild mucosal edema	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)
1 (+/- 10 min) hour					
Score 0: No sign of mucosal edema	32 (91.4)	35 (100.0)	35 (97.2)	35 (97.2)	34 (94.4)
Score 1: Mild mucosal edema	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (5.6)
2 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal edema	34 (97.1)	33 (94.3)	32 (88.9)	35 (97.2)	35 (97.2)
Score 1: Mild mucosal edema	1 (2.9)	2 (5.7)	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.8)
4 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal edema	29 (82.9)	34 (97.1)	36 (100.0)	32 (91.4)	36 (100.0)
Score 1: Mild mucosal edema	6 (17.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal edema	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (71.4)	4 (50.0)	5 (71.4)
Score 1: Mild mucosal edema	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (50.0)	2 (28.6)

Source: EPI 07 CSR Amendment 1, Table 77

鼻汁

全ての投与群で鼻汁が認められた。2（中等度の鼻汁）を超えるスコアは認められなかった。鼻汁はベースライン時及び最初の 1 時間での報告頻度が高く、2 時間までに消失すると考えられた。

鼻汁の所見を表 2.7.4-45 に要約する。

表 2.7.4-45　鼻汁：EPI 07 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) (N = 36) n(%)
Baseline					
Score 0: No sign of nasal discharge	26 (74.3)	24 (68.6)	24 (66.7)	26 (72.2)	26 (72.2)
Score 1: Mild nasal discharge	9 (25.7)	11 (31.4)	12 (33.3)	10 (27.8)	10 (27.8)
5 (+/- 2) minutes					
Score 0: No sign of nasal discharge	16 (45.7)	11 (31.4)	16 (44.4)	21 (58.3)	17 (47.2)
Score 1: Mild nasal discharge	19 (54.3)	23 (65.7)	19 (52.8)	15 (41.7)	19 (52.8)
Score 2: Moderate nasal discharge	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 (+- 5 min) mins					
Score 0: No sign of nasal discharge	19 (54.3)	11 (31.4)	14 (38.9)	18 (50.0)	17 (47.2)
Score 1: Mild nasal discharge	16 (45.7)	23 (65.7)	21 (58.3)	18 (50.0)	19 (52.8)
Score 2: Moderate nasal discharge	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 (+/- 10 min) hour					
Score 0: No sign of nasal discharge	16 (45.7)	12 (34.3)	12 (33.3)	18 (50.0)	15 (41.7)
Score 1: Mild nasal discharge	19 (54.3)	21 (60.0)	24 (66.7)	18 (50.0)	20 (55.6)
Score 2: Moderate nasal discharge	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
2 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of nasal discharge	28 (80.0)	20 (57.1)	20 (55.6)	28 (77.8)	19 (52.8)
Score 1: Mild nasal discharge	7 (20.0)	15 (42.9)	16 (44.4)	8 (22.2)	17 (47.2)
4 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of nasal discharge	26 (74.3)	28 (80.0)	22 (61.1)	25 (71.4)	19 (52.8)
Score 1: Mild nasal discharge	9 (25.7)	7 (20.0)	14 (38.9)	10 (28.6)	17 (47.2)
Discharge					
Score 0: No sign of nasal discharge	3 (42.9)	2 (28.6)	4 (57.1)	6 (75.0)	4 (57.1)
Score 1: Mild nasal discharge	4 (57.1)	5 (71.4)	3 (42.9)	2 (25.0)	3 (42.9)

Source:　EPI 07 CSR Amendment 1, Table 78

粘膜痂皮形成

全ての時点において、大部分の被験者で粘膜痂皮形成は認められなかった。認められた粘膜痂皮形成は軽度（スコア 1）であり、全ての投与群で認められた。中等度又は重度の痂皮形成の報告はなかった。

粘膜痂皮形成の所見を表 2.7.4-46 に要約する。

表 2.7.4-46　粘膜痂皮形成：EPI 07 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) (N = 36) n(%)
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal crusting	35 (100.0)	31 (88.6)	33 (91.7)	36 (100.0)	33 (91.7)
Score 1: Mild mucosal crusting	0 (0.0)	4 (11.4)	3 (8.3)	0 (0.0)	3 (8.3)
5 (+/- 2) minutes					
Score 0: No sign of mucosal crusting	34 (97.1)	35 (100.0)	34 (94.4)	33 (91.7)	35 (97.2)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.3)	1 (2.8)
15 (+- 5 min) mins					
Score 0: No sign of mucosal crusting	35 (100.0)	35 (100.0)	34 (94.4)	33 (91.7)	34 (94.4)
Score 1: Mild mucosal crusting	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.3)	2 (5.6)
1 (+/- 10 min) hour					
Score 0: No sign of mucosal crusting	34 (97.1)	34 (97.1)	35 (97.2)	35 (97.2)	33 (91.7)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	1 (2.8)	3 (8.3)
2 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal crusting	33 (94.3)	31 (88.6)	35 (97.2)	34 (94.4)	33 (91.7)
Score 1: Mild mucosal crusting	2 (5.7)	4 (11.4)	1 (2.8)	2 (5.6)	3 (8.3)
4 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal crusting	31 (88.6)	31 (88.6)	36 (100.0)	32 (91.4)	34 (94.4)
Score 1: Mild mucosal crusting	4 (11.4)	4 (11.4)	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (5.6)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal crusting	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (87.5)	7 (100.0)
Score 1: Mild mucosal crusting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)

Source: EPI 07 CSR Amendment 1, Table 79

鼻粘膜出血

全ての時点において、大部分の被験者で鼻粘膜出血は認められなかった。認められた鼻粘膜出血は軽度（スコア 1）であり、全ての投与群で認められた。中等度又は重度の鼻出血の報告はなかった。

鼻粘膜出血の所見を表 2.7.4-47 に要約する。

表 2.7.4-47　鼻粘膜出血：EPI 07 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) (N = 36) n(%)
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	34 (97.1)	35 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 (+/- 2) minutes					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	32 (91.4)	33 (94.3)	36 (100.0)	34 (94.4)	34 (94.4)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	3 (8.6)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
15 (+- 5 min) mins					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	32 (91.4)	33 (94.3)	36 (100.0)	34 (94.4)	33 (91.7)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	3 (8.6)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.3)
1 (+/- 10 min) hour					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	33 (94.3)	34 (97.1)	33 (91.7)	33 (91.7)	32 (88.9)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (8.3)	3 (8.3)	4 (11.1)
2 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	34 (97.1)	34 (97.1)	35 (97.2)	34 (94.4)	33 (91.7)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)	2 (5.6)	3 (8.3)
4 (+/- 10 min) hours					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	31 (88.6)	34 (97.1)	33 (91.7)	31 (88.6)	34 (94.4)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	4 (11.4)	1 (2.9)	3 (8.3)	4 (11.4)	2 (5.6)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)

Source: EPI 07 CSR Amendment 1, Table 80

鼻痛

VAS スコアを表 2.7.4-48 に示す。

VAS を用いて、治験薬投与後の急性鼻痛を評価した。ARS-1 1.0 mg を IN 投与した被験者における各時点（1 回又は 2 回）の鼻痛の平均 VAS は軽度であり（100 点中 5～8 点）、ほとんどの被験者が、鼻痛は全くない又はほとんどないと報告した（中央値のほとんどが 0）。アドレナリン注射剤の投与を受けた被験者では、鼻痛はほとんど又は全く認められなかった。

表 2.7.4-48　鼻痛（VAS）：EPI 07 試験

	ARS-1 1.0 mg IN (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/R) (N = 35) n(%)	ARS-1 1.0 mg IN twice (L/L) (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) (N = 36) n(%)
Baseline					
n	35	35	36	36	36
Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0
15 (+/- 2) minutes					
n	35	35	36	36	36
Mean (SD)	4.89 (8.924)	6.66 (11.614)	6.89 (11.805)	3.36 (14.309)	1.72 (5.029)
Median	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 36.0	0.0, 47.0	0.0, 54.0	0.0, 82.0	0.0, 26.0
Change from baseline					
n	35	35	36	36	36
Mean (SD)	4.89 (8.924)	6.66 (11.614)	6.89 (11.805)	3.36 (14.309)	1.72 (5.029)
Median	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 36.0	0.0, 47.0	0.0, 54.0	0.0, 82.0	0.0, 26.0
30 (+/- 5) minutes					
n	35	35	36	35	36
Mean (SD)	5.03 (11.286)	6.66 (15.815)	7.69 (14.523)	1.49 (7.164)	1.89 (6.154)
Median	0.00	0.00	1.50	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 54.0	0.0, 73.0	0.0, 71.0	0.0, 42.0	0.0, 26.0
Change from baseline					
n	35	35	36	35	36
Mean (SD)	5.03 (11.286)	6.66 (15.815)	7.69 (14.523)	1.49 (7.164)	1.89 (6.154)
Median	0.00	0.00	1.50	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 54.0	0.0, 73.0	0.0, 71.0	0.0, 42.0	0.0, 26.0
1 (+/- 5 min) hour					
n	35	35	36	35	36
Mean (SD)	5.26 (12.703)	6.66 (17.760)	3.86 (10.111)	0.71 (4.055)	0.72 (2.212)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 60.0	0.0, 78.0	0.0, 58.0	0.0, 24.0	0.0, 10.0
Change from baseline					
n	35	35	36	35	36
Mean (SD)	5.26 (12.703)	6.66 (17.760)	3.86 (10.111)	0.71 (4.055)	0.72 (2.212)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 60.0	0.0, 78.0	0.0, 58.0	0.0, 24.0	0.0, 10.0

Source: EPI 07 CSR Amendment 1, Table 81

2.7.4.2.1.5.1.1.4 EPI 10 試験

用量別及び時点別の鼻刺激感スコアを表 2.7.4-49 に示す。

大部分の被験者では、投与前後のいずれにおいても鼻刺激感は報告されなかった。報告された場合、鼻刺激感は概して軽度であり、グレード 1A（局所刺激）を超えるスコアは認められなかった。全ての用量で、投与前及び投与後のいずれにおいても軽度の鼻刺激感が報告された。

表 2.7.4-49 用量及び時点別の鼻刺激感：EPI 10 試験

Parameter Visit Value	Subjects Between 15-30 kg		Subjects ≥ 30 kg		Total (N = 80) n(%)
	ARS-1 0.65 mg (N = 12) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 21) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 26) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 21) n(%)	
Baseline					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	9 (75.0)	16 (76.2)	22 (84.6)	19 (90.5)	66 (82.5)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	3 (25.0)	5 (23.8)	4 (15.4)	2 (9.5)	14 (17.5)
1-hour post-dose					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	9 (75.0)	12 (57.1)	18 (69.2)	16 (76.2)	55 (68.8)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	3 (25.0)	9 (42.9)	8 (30.8)	5 (23.8)	25 (31.3)
Discharge					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	8 (66.7)	13 (61.9)	21 (80.8)	18 (85.7)	60 (75.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	4 (33.3)	8 (38.1)	5 (19.2)	3 (14.3)	20 (25.0)

Source: EPI 10 CSR Amendment 2, Table 74

粘膜紅斑

用量別及び時点別の粘膜紅斑スコアを表 2.7.4-50 に示す。

大部分の被験者では、投与前後のいずれにおいても粘膜紅斑は報告されなかった。報告された場合、粘膜紅斑は軽度～中等度であり、2（中等度の粘膜紅斑）を超えるスコアは認められなかった。全ての用量で、投与前及び投与後のいずれにおいても軽度～中等度の粘膜紅斑が報告された。

表 2.7.4-50　用量及び時点別の粘膜紅斑：EPI 10 試験

Parameter Visit Value	Subjects Between 15-30 kg		Subjects ≥ 30 kg		Total (N = 80) n(%)
	ARS-1 0.65 mg (N = 12) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 21) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 26) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 21) n(%)	
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal erythema	7 (58.3)	15 (71.4)	16 (61.5)	14 (66.7)	52 (65.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	5 (41.7)	6 (28.6)	10 (38.5)	5 (23.8)	26 (32.5)
Score 2: Moderate mucosal erythema (redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (2.5)
1-hour post-dose					
Score 0: No sign of mucosal erythema	9 (75.0)	14 (66.7)	16 (61.5)	12 (57.1)	51 (63.8)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	3 (25.0)	7 (33.3)	7 (26.9)	8 (38.1)	25 (31.3)
Score 2: Moderate mucosal erythema (redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (4.8)	4 (5.0)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal erythema	6 (50.0)	13 (61.9)	17 (65.4)	13 (61.9)	49 (61.3)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	6 (50.0)	8 (38.1)	7 (26.9)	8 (38.1)	29 (36.3)
Score 2: Moderate mucosal erythema (redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (2.5)

Source: EPI 10 CSR Amendment 2, Table 75

粘膜浮腫

用量別及び時点別の粘膜浮腫スコアを表 2.7.4-51 に示す。

大部分の被験者では、投与前後のいずれにおいても粘膜浮腫は報告されなかった。報告された場合、粘膜浮腫は軽度～中等度であり、2（中等度の粘膜浮腫）を超えるスコアは認められなかった。全ての用量で、投与前及び投与後のいずれにおいても軽度～中等度の粘膜浮腫が報告された。

表 2.7.4-51　用量及び時点別の粘膜浮腫：EPI 10 試験

Parameter Visit Value	Subjects Between 15-30 kg		Subjects ≥ 30 kg		Total (N = 80) n(%)
	ARS-1 0.65 mg (N = 12) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 21) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 26) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 21) n(%)	
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal edema	6 (50.0)	13 (61.9)	16 (61.5)	17 (81.0)	52 (65.0)
Score 1: Mild mucosal edema	6 (50.0)	8 (38.1)	9 (34.6)	1 (4.8)	24 (30.0)
Score 2: Moderate mucosal edema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (14.3)	4 (5.0)
1-hour post-dose					
Score 0: No sign of mucosal edema	6 (50.0)	12 (57.1)	17 (65.4)	16 (76.2)	51 (63.8)
Score 1: Mild mucosal edema	6 (50.0)	9 (42.9)	8 (30.8)	2 (9.5)	25 (31.3)
Score 2: Moderate mucosal edema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (14.3)	4 (5.0)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal edema	6 (50.0)	13 (61.9)	17 (65.4)	17 (81.0)	53 (66.3)
Score 1: Mild mucosal edema	6 (50.0)	8 (38.1)	7 (26.9)	3 (14.3)	24 (30.0)
Score 2: Moderate mucosal edema	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.8)	3 (3.8)

Source: EPI 10 CSR Amendment 2, Table 76

鼻汁

ARS-1 0.65 mg の投与を受けた被験者のベースライン測定値を除き、大部分の被験者では投与前後のいずれにおいても鼻汁は報告されなかった。報告された場合、鼻汁は軽度～中等度であり、2（中等度の鼻汁）を超えるスコアは認められなかった。全ての用量で、投与前及び投与後のいずれにおいても軽度～中等度の鼻汁が報告された。

用量別及び時点別の鼻汁スコアを表 2.7.4-52 に示す。

表 2.7.4-52　用量及び時点別の鼻汁：EPI 10 試験

Parameter Visit Value	Subjects Between 15-30 kg		Subjects ≥ 30 kg		Total (N = 80) n(%)
	ARS-1 0.65 mg (N = 12) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 21) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 26) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 21) n(%)	
Baseline					
Score 0: No sign of nasal discharge	5 (41.7)	17 (81.0)	18 (69.2)	16 (76.2)	56 (70.0)
Score 1: Mild nasal discharge	7 (58.3)	3 (14.3)	8 (30.8)	4 (19.0)	22 (27.5)
Score 2: Moderate nasal discharge	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (2.5)
1-hour post-dose					
Score 0: No sign of nasal discharge	7 (58.3)	19 (90.5)	15 (57.7)	14 (66.7)	55 (68.8)
Score 1: Mild nasal discharge	5 (41.7)	2 (9.5)	10 (38.5)	6 (28.6)	23 (28.8)
Score 2: Moderate nasal discharge	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	2 (2.5)
Discharge					
Score 0: No sign of nasal discharge	8 (66.7)	20 (95.2)	14 (53.8)	16 (76.2)	58 (72.5)
Score 1: Mild nasal discharge	4 (33.3)	1 (4.8)	12 (46.2)	5 (23.8)	22 (27.5)

Source: EPI 10 CSR Amendment 2, Table 77

粘膜痂皮形成

大部分の被験者では、投与前後のいずれにおいても粘膜痂皮形成は報告されなかった。報告された場合、粘膜痂皮形成は軽度であり、1（軽度の粘膜痂疲形成）を超えるスコアは認められなかった。全ての用量で、投与前及び投与後のいずれにおいても軽度の粘膜痂皮形成が報告された。

用量別及び時点別の粘膜痂皮形成スコアを表 2.7.4-53 に示す。

表 2.7.4-53　用量及び時点別の粘膜痂皮形成：EPI 10 試験

Parameter Visit Value	Subjects Between 15-30 kg		Subjects ≥ 30 kg		Total (N = 80) n(%)
	ARS-1 0.65 mg (N = 12) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 21) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 26) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 21) n(%)	
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal crusting	11 (91.7)	20 (95.2)	26 (100.0)	20 (95.2)	77 (96.3)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (8.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (3.8)
1-hour post-dose					
Score 0: No sign of mucosal crusting	11 (91.7)	19 (90.5)	25 (96.2)	19 (90.5)	74 (92.5)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (8.3)	2 (9.5)	1 (3.8)	2 (9.5)	6 (7.5)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal crusting	10 (83.3)	18 (85.7)	26 (100.0)	20 (95.2)	74 (92.5)
Score 1: Mild mucosal crusting	2 (16.7)	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	6 (7.5)

Source: EPI 10 CSR Amendment 2, Table 78

鼻粘膜出血

大部分の被験者では、投与前後のいずれにおいても鼻粘膜出血は報告されなかった。報告された場合、鼻粘膜出血は軽度～中等度であり、2（中等度の鼻粘膜出血）を超えるスコアは認められなかった。全ての用量で、投与前及び投与後のいずれにおいても軽度～中等度の鼻粘膜出血が報告された。

用量及び時点別の鼻粘膜出血スコアを表 2.7.4-54 に示す。

表 2.7.4-54　用量及び時点別の鼻粘膜出血：EPI 10 試験

Parameter Visit Value	Subjects Between 15-30 kg		Subjects ≥ 30 kg		Total (N = 80) n(%)
	ARS-1 0.65 mg (N = 12) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 21) n(%)	ARS-1 1.0 mg (N = 26) n(%)	ARS-1 2.0 mg (N = 21) n(%)	
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	11 (91.7)	21 (100.0)	26 (100.0)	20 (95.2)	78 (97.5)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.3)
Score 2: Moderate mucosal epistaxis	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
1-hour post-dose					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	11 (91.7)	19 (90.5)	25 (96.2)	18 (85.7)	73 (91.3)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (3.8)	1 (4.8)	4 (5.0)
Score 2: Moderate mucosal epistaxis	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (3.8)
Discharge					
Score 0: No sign of mucosal epistaxis	11 (91.7)	19 (90.5)	26 (100.0)	19 (90.5)	75 (93.8)
Score 1: Mild mucosal epistaxis	1 (8.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)
Score 2: Moderate mucosal epistaxis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (2.5)

Source: EPI 10 CSR Amendment 2, Table 79

2.7.4.2.1.5.1.1.5　EPI 12 試験

鼻痛の VAS スコアを表 2.7.4-55 に示す。鼻痛以外の鼻症状は EPI 12 試験では評価しなかった。

ARS-1 1.0 mg を IN 投与した被験者における各時点の鼻痛の平均 VAS は軽度（100 点中 4.89～7.97 点）であった。エピペン及び Symjepi 投与後の鼻痛の報告も散見され、平均 VAS スコアは 100 点中 0.67～4.25 点であった。

表 2.7.4-55 製剤及び投与期別の鼻痛（VAS）：EPI 12 試験

Nasal Pain	ARS-1 (1.0 mg; 0.25%) (N = 36)	ARS-1 (1.0 mg; 0.35%) (N = 36)	EpiPen 0.3 mg Total (N = 36)	EpiPen 0.3 mg Lot # (9GM583) (N = 12)	EpiPen 0.3 mg Lot # (0GM229) (N = 24)	Symjepi 0.3 mg (N = 35)
	n(%)					
Baseline						
n	36	36	36	12	24	36
Mean (S.D.)	0.19 (0.525)	0.22 (0.637)	0.11 (0.398)	0.08 (0.289)	0.13 (0.448)	0.19 (0.401)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 2.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 1.0
Study Drug Administration						
n	36	36	36	12	24	36
Mean (S.D.)	0.78 (2.392)	1.86 (5.276)	6.19 (9.328)	11.17 (12.021)	3.71 (6.630)	4.33 (9.778)
Median	0.00	0.00	2.00	4.50	1.00	0.50
Minimum, Maximum	0.0, 14.0	0.0, 30.0	0.0, 33.0	0.0, 33.0	0.0, 30.0	0.0, 55.0
Change from Baseline						
n	36	36	36	12	24	36
Mean (S.D.)	0.58 (2.442)	1.64 (4.812)	6.08 (9.299)	11.08 (11.996)	3.58 (6.573)	4.14 (9.822)
Median	0.00	0.00	2.00	4.50	1.00	0.00
Minimum, Maximum	-2.0, 14.0	0.0, 27.0	0.0, 33.0	0.0, 33.0	0.0, 30.0	-1.0, 55.0
15 min post-administration						
n	36	36	36	12	24	36
Mean (S.D.)	6.81 (13.967)	7.97 (10.459)	3.17 (4.607)	4.25 (5.311)	2.63 (4.230)	3.00 (5.682)
Median	0.50	3.00	1.00	3.00	0.50	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 67.0	0.0, 39.0	0.0, 16.0	0.0, 15.0	0.0, 16.0	0.0, 22.0

表 2.7.4-55 製剤及び投与期別の鼻痛（VAS）：EPI 12 試験（続き）

Nasal Pain	ARS-1 (1.0 mg; 0.25%) (N = 36)	ARS-1 (1.0 mg; 0.35%) (N = 36)	EpiPen 0.3 mg Total (N = 36)	EpiPen 0.3 mg Lot # (9GM583) (N = 12)	EpiPen 0.3 mg Lot # (0GM229) (N = 24)	Symjepi 0.3 mg (N = 35)
	n(%)					
Change from Baseline						
n	36	36	36	12	24	36
Mean (S.D.)	6.61 (14.064)	7.75 (10.280)	3.06 (4.610)	4.17 (5.323)	2.50 (4.222)	2.81 (5.686)
Median	0.00	3.00	0.50	2.50	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-2.0, 67.0	0.0, 39.0	0.0, 16.0	0.0, 15.0	0.0, 16.0	-1.0, 22.0
30 min post administration						
n	36	36	36	12	24	36
Mean (S.D.)	4.89 (13.779)	6.64 (12.541)	1.50 (3.996)	3.17 (6.506)	0.67 (1.373)	1.64 (3.424)
Median	1.00	1.50	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 80.0	0.0, 52.0	0.0, 22.0	0.0, 22.0	0.0, 6.0	0.0, 15.0
Change from Baseline						
n	36	36	36	12	24	36
Mean (S.D.)	4.69 (13.846)	6.42 (12.429)	1.39 (3.959)	3.08 (6.543)	0.54 (1.062)	1.44 (3.376)
Median	1.00	1.50	0.00	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-2.0, 80.0	0.0, 52.0	0.0, 22.0	0.0, 22.0	0.0, 4.0	-1.0, 15.0

Source: EPI 12 CSR, Table 54

2.7.4.2.1.5.1.1.6 EPI 14 試験

最も重症度の高い所見を含む時点別の鼻症状を表 2.7.4-56（鼻刺激感）、表 2.7.4-57（粘膜紅斑）、表 2.7.4-58（鼻汁）及び表 2.7.4-59（粘膜痂皮形成）に示す。

投与期 2（鼻粘膜正常）において投与前及び投与後に鼻症状（鼻刺激感、粘膜紅斑、粘膜浮腫、鼻汁、粘膜痂皮形成及び鼻粘膜出血）を評価した。いずれの時点でも粘膜浮腫及び鼻粘膜出血は認められなかった。

ほとんどの被験者では投与後に鼻症状は認められなかったが、発現した場合でも、軽度と分類された。

表 2.7.4-56 鼻刺激感：EPI 14 試験

Visit/ n	Nasal Irritation Findings	n (%)
Day 0, Pre-dose 1 n = 17	No signs of nasal irritation or mucosal erosion	16 (94.1)
	Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (5.9)
Day 0, 30 minutes post-dose n = 16	No signs of nasal irritation or mucosal erosion	15 (93.8)
	Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (6.3)
Day 0, 60 minutes post-dose n = 16	No signs of nasal irritation or mucosal erosion	15 (93.8)
	Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (6.3)
Day 0, 120 minutes post-dose n = 16	No signs of nasal irritation or mucosal erosion	15 (93.8)
	Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (6.3)
Day 0, 240 minutes post-dose n = 16	No signs of nasal irritation or mucosal erosion	16 (100)

Source: EPI 14 CSR, Table 37

表 2.7.4-57 粘膜紅斑：EPI 14 試験

Visit/ n	Mucosal Erythema Findings	n (%)
Day 0, Pre-dose 1 n = 17	No sign of mucosal erythema	14 (82.4)
	Mild mucosal erythema	3 (17.6)
Day 0, 30 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal erythema	13 (81.3)
	Mild mucosal erythema	3 (18.8)
Day 0, 60 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal erythema	14 (87.5)
	Mild mucosal erythema	2 (12.5)
Day 0, 120 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal erythema	15 (93.8)
	Mild mucosal erythema	1 (6.3)
Day 0, 240 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal erythema	15 (93.8)
	Mild mucosal erythema	1 (6.3)

Source: EPI 14 CSR, Table 38

表 2.7.4-58 鼻汁：EPI 14 試験

Visit/ n	Nasal Discharge Findings	n (%)
Day 0, Pre-dose 1 n = 17	No sign of nasal discharge	13 (76.5)
	Mild nasal discharge	4 (23.5)
Day 0, 30 minutes post-dose n = 16	No sign of nasal discharge	12 (75)
	Mild nasal discharge	4 (25)
Day 0, 60 minutes post-dose n = 16	No sign of nasal discharge	13 (81.3)
	Mild nasal discharge	3 (18.8)
Day 0, 120 minutes post-dose n = 16	No sign of nasal discharge	15 (93.8)
	Mild nasal discharge	1 (6.3)
Day 0, 240 minutes post-dose n = 16	No sign of nasal discharge	15 (93.8)
	Mild nasal discharge	1 (6.3)

Source: EPI 14 CSR, Table 39

表 2.7.4-59 粘膜痂皮形成：EPI 14 試験

Visit/ n	Mucosal Crusting Findings	n (%)
Day 0, Pre-dose 1 n = 17	No sign of mucosal crusting	14 (82.4)
	Mild mucosal crusting	3 (17.6)
Day 0, 30 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal crusting	14 (87.5)
	Mild mucosal crusting	2 (12.5)
Day 0, 60 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal crusting	14 (87.5)
	Mild mucosal crusting	2 (12.5)
Day 0, 120 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal crusting	15 (93.8)
	Mild mucosal crusting	1 (6.3)
Day 0, 240 minutes post-dose n = 16	No sign of mucosal crusting	16 (100)

Source: EPI 14 CSR, Table 40

2.7.4.2.1.5.1.1.7 EPI 15 試験

鼻刺激感

鼻刺激感スコアの要約を表 2.7.4-60（パート 1）及び表 2.7.4-61（パート 2）に示す。

パート 1 及びパート 2 の被験者の大部分では鼻刺激感は認められなかった。報告された鼻刺激感は軽度であった。

表 2.7.4-60 鼻刺激感–パート 1：EPI 15 試験

Visit/ Value	ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	EpiPen 0.3 mg
	n (%)		
Baseline			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	56 (100.0)	55 (100.0)	55 (100.0)
5 minutes			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	54 (96.4)	55 (100.0)	55 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 minutes			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	53 (94.6)	55 (100.0)	55 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 hour			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	53 (94.6)	54 (98.2)	55 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)
2 hours			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	55 (98.2)	55 (100.0)	55 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 hours			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	56 (100.0)	55 (100.0)	55 (100.0)
Discharge			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	19 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)

Source: EPI 15 CSR, Table 79

表 2.7.4-61 鼻刺激感–パート 2–EPI 15 試験

Visit/ Value	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R)
	n (%)		
Baseline			
Grade 0:No sign of nasal irritation or mucosal erosion	38 (97.4)	39 (100.0)	42 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 minutes			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	39 (100.0)	37 (94.9)	41 (97.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.4)
15 minutes			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	39 (100.0)	37 (94.9)	42 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
1 hour			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	39 (100.0)	38 (97.4)	42 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
2 hours			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	38 (97.4)	39 (100.0)	42 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 hours			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	39 (100.0)	39 (100.0)	42 (100.0)
Discharge			
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	18 (100.0)	18 (100.0)	2 (100.0)

Source: EPI 15 CSR, Table 80

粘膜紅斑

パート 1：いずれの時点でも粘膜紅斑は認められなかった。

パート 2：ARS-1 2.0 mg を右鼻孔に 2 回投与（R/R）後 1 時間の時点で、39 例中 1 例（2.6%）に軽度の粘膜紅斑（軽微な発赤）が認められた。他の投与後又は他の時点では、粘膜紅斑は認められなかった。

粘膜浮腫

パート 1：ARS-1 2.0 mg 投与後 1 時間の時点で、56 例中 1 例（1.8%）に軽度の粘膜浮腫が認められた。他の投与後又は他の時点では、粘膜浮腫は認められなかった。

パート 2：いずれの時点でも粘膜浮腫は認められなかった。

鼻汁

パート 1：いずれの時点でも鼻汁は認められなかった。

パート 2：大部分の被験者では鼻汁は認められなかった。鼻汁が認められた場合、軽度であった。

パート 2 の鼻汁所見の要約を表 2.7.4-62 に示す。

表 2.7.4-62　鼻汁–パート 2：EPI 15 試験

Visit/ Value	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R)
	n (%)		
Baseline			
Grade 0:No sign of nasal discharge	38 (97.4)	39 (100.0)	42 (100.0)
Grade 1A: mild nasal discharge	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 minutes			
Grade 0:No sign of nasal discharge	37 (94.9)	38 (97.4)	42 (100.0)
Grade 1A: mild nasal discharge	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)
15 minutes			
Grade 0:No sign of nasal discharge	39 (100.0)	38 (97.4)	42 (100.0)
Grade 1A: mild nasal discharge	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
1 hour			
Grade 0:No sign of nasal discharge	38 (97.4)	37 (94.9)	42 (100.0)
Grade 1A: mild nasal discharge	1 (2.6)	2 (5.1)	0 (0.0)
2 hours			
Grade 0:No sign of nasal discharge	39 (100.0)	39 (100.0)	42 (100.0)
4 hours			
Grade 0:No sign of nasal discharge	39 (100.0)	39 (100.0)	42 (100.0)
Discharge			
Grade 0:No sign of nasal discharge	18 (100.0)	18 (100.0)	2 (100.0)

Source: EPI 15 CSR, Table 81

粘膜痂皮形成

パート 1：アドレナリン 0.3 mg の IM 投与後 15 分時点で、55 例中 1 例（1.8%）に軽度の粘膜痂皮形成が認められた。他の投与後又は他の時点では、粘膜痂皮形成は認められなかった。

パート 2：いずれの時点でも粘膜痂皮形成は認められなかった。

鼻粘膜出血

パート 1：エピペン投与後 15 分の時点で、55 例中 1 例（1.8%）に軽度の鼻粘膜出血が認められた。他の投与後又は他の時点では、鼻粘膜出血は認められなかった。

パート 2：いずれの時点でも鼻粘膜出血は認められなかった。

鼻痛

投与部位疼痛スコアを表 2.7.4-63（パート 1）及び表 2.7.4-64（パート 2）に示す。

投与部位疼痛は、100 mm の水平な直線からなる VAS スケールを用いて評価した。いずれの投与群でも、ベースライン時に投与部位疼痛はほとんどない、又は全くないと報告された。平均 VAS スコアは全ての投与後に増加した。しかし、この増加は、ARS-1 2.0 mg の投与後により顕著であった。単回投与直後の疼痛の平均増加量が最も大きかったのは、アドレナリン IM 投与後の 8.73 mm であった。15 分後、疼痛の最大平均増加量は ARS-1 2.0 mg 投与時で 8.04 mm であった。ARS-1 2.0 mg の 2 回投与では、投与直後の鼻痛は約 5 mm であった。

表 2.7.4-63 投与部位疼痛（VAS）–パート 1：EPI 15 試験

Timepoint	ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	EpiPen 0.3 mg
Baseline			
n	54	55	55
Mean (SD)	0.43 (0.924)	0.36 (0.825)	0.38 (0.933)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 5.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0
At time of dosing			
n	56	55	55
Mean (SD)	3.79 (9.779)	8.73 (14.553)	2.49 (5.517)
Median	0.00	2.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 55.0	0.0, 68.0	0.0, 29.0
Change from baseline			
n	54	55	55
Mean (SD)	3.30 (9.502)	8.36 (14.151)	2.11 (5.308)
Median	0.00	2.00	0.00
Minimum, Maximum	-1.0, 54.0	-1.0, 65.0	-2.0, 28.0
15 minutes			
n	56	55	55
Mean (SD)	8.04 (13.076)	2.76 (7.300)	1.35 (4.226)
Median	1.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 60.0	0.0, 40.0	0.0, 30.0
Change from baseline			
n	54	55	55
Mean (SD)	7.46 (12.797)	2.40 (6.996)	0.96 (4.046)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-1.0, 59.0	-1.0, 37.0	-1.0, 29.0
30 minutes			
n	56	55	55
Mean (SD)	7.63 (16.159)	1.64 (4.129)	1.43 (4.040)
Median	1.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 91.5	0.0, 21.0	0.0, 28.0
Change from baseline			
n	54	55	55
Mean (SD)	7.12 (15.885)	1.27 (3.822)	1.05 (3.873)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-1.0, 89.5	-2.0, 18.0	-2.0, 27.0

Source: EPI 15 CSR, Amendment 1, Table 1

Note: Administration site pain was specific to the route of administration (ARS-1 = nasal pain; Adrenaline IM and EpiPen = injection site pain).

表 2.7.4-64 投与部位疼痛（VAS）–パート 2：EPI 15 試験

Timepoint	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R)
Baseline			
n	39	39	42
Mean (SD)	0.64 (1.530)	0.44 (1.231)	0.50 (1.311)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 7.0
At time of dosing			
n	39	39	42
Mean (SD)	5.18 (16.757)	5.46 (17.575)	4.29 (13.644)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 96.0	0.0, 98.0	0.0, 82.0
Change from baseline			
n	39	39	42
Mean (SD)	4.54 (16.827)	5.03 (16.805)	3.79 (13.238)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-2.0, 96.0	0.0, 95.0	0.0, 80.0
15 minutes			
n	38	39	42
Mean (SD)	9.18 (16.339)	10.90 (21.994)	4.60 (13.074)
Median	2.00	2.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 75.0	0.0, 99.0	0.0, 80.0
Change from baseline			
n	38	39	42
Mean (SD)	8.53 (16.054)	10.46 (21.307)	4.10 (12.616)
Median	1.00	2.00	0.00
Minimum, Maximum	-1.0, 75.0	-1.0, 96.0	0.0, 78.0
30 minutes			
n	38	39	42
Mean (SD)	11.55 (23.409)	9.95 (21.796)	2.19 (6.387)
Median	1.00	1.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 99.0	0.0, 99.0	0.0, 35.0
Change from baseline			
n	38	39	42
Mean (SD)	10.89 (23.260)	9.51 (21.137)	1.69 (5.624)
Median	0.00	1.00	0.00
Minimum, Maximum	-1.0, 99.0	-1.0, 96.0	-2.0, 32.0

Source: EPI 15 CSR, Amendment 1, Table 2

Note:Administration site pain was specific to the route of administration (ARS-1 = nasal pain; Adrenaline IM and EpiPen = injection site pain).

2.7.4.2.1.5.1.1.8 EPI 16 試験

鼻刺激感、粘膜紅斑、粘膜浮腫、鼻汁、粘膜痂皮形成、及び鼻粘膜出血は、正常な鼻腔状態の被験者においてベースライン時及び投与後の規定の間隔で評価した。全ての評価項目のスコアは、正常な鼻腔状態での全ての投与法及び ARS-1 投与後の全ての時点で 0（症状なし）であった。

2.7.4.2.1.5.1.1.9 EPI 17 試験

鼻症状及び疼痛は EPI 17 試験では評価しなかった。

2.7.4.2.1.5.1.1.10 EPI 18 試験

鼻症状及び疼痛は EPI 18 試験では評価しなかった。

2.7.4.2.1.5.1.2 日本人集団を対象とした試験での鼻症状及び疼痛

2.7.4.2.1.5.1.2.1 EPI JP01 試験

EPI JP01 試験では以下の鼻症状を評価した：鼻刺激感、鼻紅斑、粘膜浮腫、鼻汁、粘膜痂皮形成及び鼻出血。鼻炎誘発後の ARS-1 1.0 mg 投与後には鼻症状を評価しなかった（投与期 4）。

報告された鼻症状の所見を表 2.7.4-65（粘膜紅斑）、表 2.7.4-66（粘膜浮腫）、表 2.7.4-67（鼻汁）及び表 2.7.4-68（粘膜痂皮形成）に要約する。

鼻刺激感及び鼻出血の報告はなかった。

全ての時点で、ほとんどの被験者（88.0%～100%）に鼻症状は認められなかった。症状が認められた場合には、全ての投与法で認められた。

粘膜紅斑

報告された粘膜紅斑は軽度であり（スコア 1）、全ての投与法で認められた。1 を超えるスコアは報告されなかった。

粘膜浮腫

報告された粘膜浮腫は軽度～中等度であり（スコア 1 又は 2）、全ての投与法で認められた。2 を超えるスコアは報告されなかった。

鼻汁

報告された鼻汁は軽度であり（スコア 1）、全ての投与法で認められた。1 を超えるスコアは報告されなかった。

粘膜痂皮形成

報告された粘膜痂皮形成は軽度であり（スコア 1）、全ての投与法で認められた。1 を超えるスコアは報告されなかった。

表 2.7.4-65 粘膜紅斑：EPI JP01 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 36) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	Total (N = 108) n(%)
Baseline				
Score 0: No sign of mucosal erythema	36 (100.0)	32 (88.9)	32 (88.9)	100 (92.6)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	4 (11.1)	4 (11.1)	8 (7.4)
5 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of mucosal erythema	36 (100.0)	35 (97.2)	36 (100.0)	107 (99.1)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
15 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of mucosal erythema	36 (100.0)	35 (97.2)	35 (97.2)	106 (98.1)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (1.9)
30 (+/- 5) minutes				
Score 0: No sign of mucosal erythema	35 (97.2)	35 (97.2)	36 (100.0)	106 (98.1)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
1 (+/- 5 min) hour				
Score 0: No sign of mucosal erythema	36 (100.0)	36 (100.0)	35 (97.2)	107 (99.1)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.9)
2 (+/- 10 min) hours				
Score 0: No sign of mucosal erythema	36 (100.0)	36 (100.0)	34 (94.4)	106 (98.1)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (1.9)
4 (+/- 30 min) hours				
Score 0: No sign of mucosal erythema	36 (100.0)	36 (100.0)	35 (97.2)	107 (99.1)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.9)

Source: EPI JP01 CSR, Table 49

表 2.7.4-66 粘膜浮腫：EPI JP01 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 36) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	Total (N = 108) n(%)
Baseline				
Score 0: No sign of mucosal edema	34 (94.4)	30 (83.3)	31 (86.1)	95 (88.0)
Score 1: Mild mucosal edema	2 (5.6)	5 (13.9)	5 (13.9)	12 (11.1)
Score 2: Moderate mucosal edema	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
5 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of mucosal edema	36 (100.0)	32 (88.9)	33 (91.7)	101 (93.5)
Score 1: Mild mucosal edema	0 (0.0)	4 (11.1)	3 (8.3)	7 (6.5)
15 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of mucosal edema	36 (100.0)	34 (94.4)	33 (91.7)	103 (95.4)
Score 1: Mild mucosal edema	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.3)	5 (4.6)
30 (+/- 5) minutes				
Score 0: No sign of mucosal edema	36 (100.0)	35 (97.2)	33 (91.7)	104 (96.3)
Score 1: Mild mucosal edema	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.3)	4 (3.7)
1 (+/- 5 min) hour				
Score 0: No sign of mucosal edema	35 (97.2)	35 (97.2)	33 (91.7)	103 (95.4)
Score 1: Mild mucosal edema	1 (2.8)	1 (2.8)	3 (8.3)	5 (4.6)
2 (+/- 10 min) hours				
Score 0: No sign of mucosal edema	34 (94.4)	35 (97.2)	30 (83.3)	99 (91.7)
Score 1: Mild mucosal edema	1 (2.8)	1 (2.8)	6 (16.7)	8 (7.4)
Score 2: Moderate mucosal edema	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
4 (+/- 30 min) hours				
Score 0: No sign of mucosal edema	35 (97.2)	32 (88.9)	32 (88.9)	99 (91.7)
Score 1: Mild mucosal edema	0 (0.0)	4 (11.1)	4 (11.1)	8 (7.4)
Score 2: Moderate mucosal edema	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Source: EPI JP01 CSR, Table 50

表 2.7.4-67 鼻汁：EPI JP01 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 36) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	Total (N = 108) n(%)
Baseline				
Score 0: No sign of nasal discharge	32 (88.9)	29 (80.6)	34 (94.4)	95 (88.0)
Score 1: Mild nasal discharge	4 (11.1)	7 (19.4)	2 (5.6)	13 (12.0)
5 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of nasal discharge	32 (88.9)	34 (94.4)	33 (91.7)	99 (91.7)
Score 1: Mild nasal discharge	4 (11.1)	2 (5.6)	3 (8.3)	9 (8.3)
15 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of nasal discharge	35 (97.2)	36 (100.0)	34 (94.4)	105 (97.2)
Score 1: Mild nasal discharge	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (2.8)
30 (+/- 5) minutes				
Score 0: No sign of nasal discharge	35 (97.2)	35 (97.2)	35 (97.2)	105 (97.2)
Score 1: Mild nasal discharge	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	3 (2.8)
1 (+/- 5 min) hour				
Score 0: No sign of nasal discharge	33 (91.7)	36 (100.0)	33 (91.7)	102 (94.4)
Score 1: Mild nasal discharge	3 (8.3)	0 (0.0)	3 (8.3)	6 (5.6)
2 (+/- 10 min) hours				
Score 0: No sign of nasal discharge	33 (91.7)	34 (94.4)	34 (94.4)	101 (93.5)
Score 1: Mild nasal discharge	3 (8.3)	2 (5.6)	2 (5.6)	7 (6.5)
4 (+/-30 min) hours				
Score 0: No sign of nasal discharge	34 (94.4)	31 (86.1)	35 (97.2)	100 (92.6)
Score 1: Mild nasal discharge	2 (5.6)	5 (13.9)	1 (2.8)	8 (7.4)

Source: EPI JP01 CSR, Table 51

表 2.7.4-68 粘膜痂皮形成：EPI JP01 試験

Parameter Time Value	ARS-1 1.0 mg IN (N = 36) n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	EpiPen 0.3 mg IM (N = 36) n(%)	Total (N = 108) n(%)
Baseline				
Score 0: No sign of mucosal crusting	32 (88.9)	33 (91.7)	36 (100.0)	101 (93.5)
Score 1: Mild mucosal crusting	4 (11.1)	3 (8.3)	0 (0.0)	7 (6.5)
5 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of mucosal crusting	33 (91.7)	33 (91.7)	36 (100.0)	102 (94.4)
Score 1: Mild mucosal crusting	3 (8.3)	3 (8.3)	0 (0.0)	6 (5.6)
15 (+/- 2) minutes				
Score 0: No sign of mucosal crusting	34 (94.4)	33 (91.7)	36 (100.0)	103 (95.4)
Score 1: Mild mucosal crusting	2 (5.6)	3 (8.3)	0 (0.0)	5 (4.6)
30 (+/- 5) minutes				
Score 0: No sign of mucosal crusting	34 (94.4)	35 (97.2)	36 (100.0)	105 (97.2)
Score 1: Mild mucosal crusting	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)
1 (+/- 5 min) hour				
Score 0: No sign of mucosal crusting	35 (97.2)	35 (97.2)	36 (100.0)	106 (98.1)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
2 (+/- 10 min) hours				
Score 0: No sign of mucosal crusting	35 (97.2)	34 (94.4)	36 (100.0)	105 (97.2)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (2.8)	2 (5.6)	0 (0.0)	3 (2.8)
4 (+/-30 min) hours				
Score 0: No sign of mucosal crusting	35 (97.2)	33 (91.7)	35 (97.2)	103 (95.4)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (2.8)	3 (8.3)	1 (2.8)	5 (4.6)

Source: EPI JP01 CSR, Table 52

2.7.4.2.1.5.1.2.2 EPI JP02 試験

EPI JP02 試験では投与後の鼻症状及び疼痛を評価しなかった。

2.7.4.2.1.5.1.2.3 EPI JP03 試験

報告された鼻症状の所見を表 2.7.4-69 に要約する。

EPI JP03 試験では、以下の鼻症状を評価した：鼻の炎症又はびらん、鼻紅斑、粘膜浮腫、粘膜痂皮形成及び鼻出血。

出血及び炎症／びらんの報告はなかった。

粘膜紅斑

ベースライン時に 3 例（20.0%）に紅斑が認められた。投与後の紅斑は、15 分時点で 4 例（26.7%）、20 分時点で 5 例（33.3%）、30 分時点で 6 例（40.0%）、60 分及び 120 分時点で 4 例（26.7%）、Day 2 で 3 例（20.0%）に認められた。

粘膜痂皮形成

1 例（6.7%）に投与後 120 分の時点で鼻痂皮が発現し、これは Day 2 までに消失した。

表 2.7.4-69 用量及び時点別の鼻症状：EPI JP03 試験

Parameter/ Timepoint/ Value	ARS-1 1.0 mg (n = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (n = 9) n(%)	Total (n = 15) n(%)
Erythema			
Baseline			
None	5 (83.3)	7 (77.8)	12 (80.0)
Y	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (20.0)
15(± 2)minutes			
None	5 (83.3)	6 (66.7)	11 (73.3)
Y	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (26.7)
20(± 2)minutes			
None	5 (83.3)	5 (55.6)	10 (66.7)
Y	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (33.3)
30(± 5) minutes			
None	4 (66.7)	5 (55.6)	9 (60.0)
Y	2 (33.3)	4 (44.4)	6 (40.0)
60(± 5) minutes			
None	5 (83.3)	6 (66.7)	11 (73.3)
Y	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (26.7)
120(± 10) minutes			
None	5 (83.3)	6 (66.7)	11 (73.3)
Y	1 (16.7)	3 (33.3)	4 (26.7)
Day 2/At the time of stop			
None	5 (83.3)	7 (77.8)	12 (80.0)
Y	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (20.0)
Haemorrhage			
Baseline			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
15(± 2) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
20(± 2) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
30(± 5) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
60(± 5) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
120(± 10) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
Day 2/At the time of stop			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
Inflammation or erosion			
Baseline			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
15(± 2) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
20(± 2) minutes			

Parameter/ Timepoint/ Value	ARS-1 1.0 mg (n = 6) n(%)	ARS-1 2.0 mg (n = 9) n(%)	Total (n = 15) n(%)
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
30(± 5) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
60(± 5) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
120(± 10) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
Day 2/At the time of stop			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
Nasal crusting*			
Baseline			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
15(± 2) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
20(± 2) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	1 5(100.0)
30(± 5) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
60(± 5) minutes			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
120(± 10) minutes			
None	6 (100.0)	8 (88.9)	14 (93.3)
Y	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (6.7)
Day 2/At the time of stop			
None	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)

*Nasal crusting was originally coded as scab fatigue

Source: EPI JP03 CSR, Table 30

2.7.4.2.1.5.1.3 他の臨床試験

2.7.4.2.1.5.1.3.1 EPI 01 試験

EPI 01 試験では、鼻刺激感及び疼痛の結果に治療に関連した傾向は認められず、投与直前から投与後までの変化も認められなかった。臨床的に重要と判断された異常は TEAE として報告することとした。

ARS-1 投与後のいずれの時点でも、大部分の被験者で刺激感は認められず、1（粘膜の炎症、出血なし）を超えるスコアはみられなかった（表 2.7.4-70）。

表 2.7.4-70　鼻刺激感：EPI 01 試験

	ARS-1 0.3 mg IN + 0.3 mg EpiPen N = 6	0.3 mg EpiPen + 1.0 mg ARS-1 IN N = 6
Grade 0/1		
Baseline (Visit 0)	6/0	0/0
30 (± 5) min (Visit 0)	5/1	0/0
1 (± 10 min) hr (Visit 0)	5/1	0/0
2 (± 15 min) hr (Visit 0)	6/0	0/0
4 (± 30 min) hr (Visit 0)	6/0	0/0
6 (± 30 min) hr (Visit 0)	6/0	0/0
Baseline (Visit 1)	0/0	6/0
30 (± 5) min (Visit 1)	0/0	6/0
1 (± 10 min) hr (Visit 1)	0/0	6/0
2 (± 15 min) hr (Visit 1)	0/0	6/0
4 (± 30 min) hr (Visit 1)	0/0	6/0
6 (± 30 min) hr (Visit 1)	0/0	6/0

Source: EPI 01 CSR, Table 12

VAS 疼痛スコアはなし～軽度（44.0 mm）であった。被験者の VAS 疼痛スコアの中央値は、全ての評価時点で 0 であった。被験者の平均 VAS 疼痛スコアは、100 mm スケールの 0～8.0 mm の範囲であった。いずれの投与法でも、有害事象としての鼻痛は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.1.3.2　EPI 02 試験

鼻刺激感及び疼痛の結果に用量に関連する傾向は認められず、投与直前から投与後までの変化も認められなかった。臨床的に重要と判断された異常は TEAE として報告することとした。

投与後のいずれの時点でも、大部分の被験者で刺激感は認められず、1（粘膜の炎症、出血なし）を超えるスコアはみられなかった（表 2.7.4-71）。

表 2.7.4-71　鼻刺激感：EPI 02 試験

Dose	Subject No.	Frequency					
		Pre-Dose	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
Part 1							
0.5 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
0.5 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
0.5 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
	Score = 1	-	-	-	-	-	-
	Score = 0	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
	Score = 1	-	-	-	-	-	-
	Score = 0	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
2.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
2.0 mg IN	[redacted]	0	0	1	1	1	0
2.0 mg IN	[redacted]	0	1	1	1	0	0
	Score = 1	-	1 (33%)	2 (67%)	2 (67%)	1 (33%)	-
	Score = 0	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)	1 (33%)	2 (67%)	3 (100%)
Part 2							
1.0 mg IN	[redacted]	0	1	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	1	1	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	1	0	0	0	0
1.0 mg IN	[redacted]	0	0	0	0	0	0
	Score = 1	-	3 (25%)	1 (8%)	-	-	-
	Score = 0	12 (100%)	9 (75%)	11 (92%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)

Dose	Subject No.	Frequency					
		Pre-Dose	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
Part 3							
1.0 mg IN, A	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN, A	[redacted]	0	0	0	1	1	0
1.0 mg IN, A	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN, A	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN, A	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN, A	[redacted]	0	0	0	1	1	0
	Score = 1	-	-	-	2 (33%)	2 (33%)	-
	Score = 0	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (67%)	4 (67%)	6 (100%)
1.0 mg IN, B	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN, B	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN, B	[redacted]	0	0	0	0	0	0
1.0 mg IN, B	[redacted]	0	0	1	1	0	0
1.0 mg IN, B	[redacted]	0	0	1	1	1	1
1.0 mg IN, B	[redacted]	0	1	1	1	1	1
	Score = 1	-	1 (17%)	3 (50%)	3 (50%)	2 (33%)	2 (33%)
	Score = 0	6 (100%)	5 (83%)	3 (50%)	3 (50%)	4 (67%)	4 (67%)

Definitions: IN = Intranasal (IN) ARS-1 (Intranasal adrenaline); A = pH ([redacted]); B = pH ([redacted])
Source: EPI 02 CSR, Table 16

全ての投与法において、VAS 鼻痛スコアはなし～軽度の範囲であり、IN 投与では中等度の疼痛スコアが散見された（表 2.7.4-72）。IM 投与を受けた被験者の VAS 鼻痛スコア（被験者に鼻の疼痛について質問した）の平均値及び中央値は、それぞれ 0.00～0.83 mm 及び 0.0～0.5 mm であった。IN 投与を受けた被験者の VAS 鼻痛スコアの平均値及び中央値は、それぞれ 1.00～15.33 mm 及び 0.5～16.0 mm であった。

表 2.7.4-72　VAS に基づく鼻痛（VAS：0–100 mm）：EPI 02 試験

Treatment	Visit	Time Point	N	Measured Values (mm)	
				Mean	Median
0.5 mg (IN) Part 1	Day 0	Pre-dose	3	1.00	1.0
	Day 0	15 min	3	14.33	16.0
	Day 0	30 min	3	6.33	4.0
	Day 0	1 hour	3	2.00	2.0

Treatment	Visit	Time Point	N	Measured Values (mm)	
				Mean	Median
1.0 mg (IN) Part 1	Day 1	Pre-dose	3	0.67	1.0
	Day 1	15 min	3	5.67	4.0
	Day 1	30 min	3	3.67	3.0
	Day 1	1 hour	3	1.67	2.0
2.0 mg (IN) Part 1	Day 2	Pre-dose	3	0.67	1.0
	Day 2	15 min	3	5.33	5.0
	Day 2	30 min	3	2.33	2.0
	Day 2	1 hour	3	1.00	1.0
0.3 mg (IM) Part 2	Day 0	Pre-dose	6	0.67	0.5
	Day 0	15 min	6	0.17	0.0
	Day 0	30 min	6	0.50	0.0
	Day 0	1 hour	5	0.40	0.0
1.0 mg (IN) Part 2	Day 1	Pre-dose	6	0.17	0.0
	Day 1	15 min	6	7.83	6.5
	Day 1	30 min	6	6.17	4.5
	Day 1	1 hour	6	5.50	2.0
0.3 mg (IM) Part 2	Day 1	Pre-dose	6	0.33	0.0
	Day 1	15 min	6	0.33	0.0
	Day 1	30 min	6	0.00	0.0
	Day 1	1 hour	6	0.33	0.0
1.0 mg (IN) Part 2	Day 0	Pre-dose	6	0.33	0.0
	Day 0	15 min	6	4.50	0.5
	Day 0	30 min	6	6.83	7.0
	Day 0	1 hour	6	1.33	0.0
0.3 mg (IM) Part 3	Day 0	Pre-dose	6	1.00	0.5
	Day 0	15 min	6	0.50	0.5
	Day 0	30 min	6	0.17	0.0
	Day 0	1 hour	6	0.33	0.0
1.0 mg (IN, B) Part 3	Day 1	Pre-dose	6	0.33	0.0
	Day 1	15 min	6	9.33	4.0
	Day 1	30 min	6	5.50	1.5
	Day 1	1 hour	6	1.50	0.5
0.3 mg (IM) Part 3	Day 1	Pre-dose	6	0.50	0.5
	Day 1	15 min	6	0.83	0.5
	Day 1	30 min	6	0.33	0.0
	Day 1	1 hour	6	0.33	0.0
1.0 mg (IN, A) Part 3	Day 0	Pre-dose	6	0.67	1.0
	Day 0	15 min	6	15.33	10.0
	Day 0	30 min	6	4.17	3.5
	Day 0	1 hour	6	4.17	1.5

Definitions: IM = Intramuscular (IM) adrenaline injection; IN = Intranasal (IN) ARS-1 (Intranasal adrenaline); A = pH ([redacted]); B = pH ([redacted])

Source: EPI 02 CSR, Table 17

アドレナリンを IN 投与された被験者には鼻刺激感は発現しなかったか軽度であり、これらの被験者の大多数は投与に伴う軽度の疼痛のみを報告した。

2.7.4.2.1.5.1.3.3 EPI 06 試験

鼻症状及び疼痛は EPI 06 試験では評価しなかった。

2.7.4.2.1.5.1.3.4 EPI 09 試験

鼻痛の VAS スコアを表 2.7.4-73 に示す。疼痛以外の鼻症状は EPI 09 試験では評価しなかった。

100 mm の水平な直線からなる制約のない VAS を使用して、投与部位の急性疼痛を評価した。ARS-1 群では鼻痛を評価するよう被験者に依頼し、エピペン又は Symjepi 群では、治験薬投与後に注射部位の疼痛をスコア化するよう被験者に依頼した。各投与期の投与前に TNSS を用いて鼻閉を評価した。

いずれの投与法でも、ベースライン時に鼻痛はほとんどない又は全くないと報告された。平均 VAS スコアは全ての投与後に増加した。しかし、この増加は、ARS-1 1.0 mg の投与後に最も顕著であった。

表 2.7.4-73 鼻痛（VAS）：EPI 09 試験

	ARS-1 1.0 mg	EpiPen 0.3 mg	Symjepi 0.3 mg
Baseline			
n	53	54	55
Mean (SD)	0.55 (3.331)	0.07 (0.328)	0.05 (0.229)
Median	0.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 24.0	0.0, 2.0	0.0, 1.0
15 (+/- 2) minutes			
n	53	54	54
Mean (SD)	9.79 (12.762)	4.67 (8.052)	3.61 (8.160)
Median	5.00	1.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 44.0	0.0, 34.0	0.0, 48.0
Change from baseline			
n	53	54	54
Mean (SD)	9.25 (13.521)	4.59 (8.067)	3.56 (8.172)
Median	5.00	1.00	0.00
Minimum, Maximum	-24.0, 44.0	0.0, 34.0	-1.0, 48.0
30 (+/- 5) minutes			
n	53	54	54
Mean (SD)	5.72 (9.732)	1.96 (6.422)	1.56 (3.154)
Median	2.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	0.0, 51.0	0.0, 43.0	0.0, 15.0
Change from baseline			
n	53	54	54
Mean (SD)	5.17 (10.133)	1.89 (6.427)	1.50 (3.155)
Median	2.00	0.00	0.00
Minimum, Maximum	-15.0, 51.0	0.0, 43.0	0.0, 15.0

Source: EPI 09 CSR, Table 71

2.7.4.2.1.5.1.3.5 EPI 11 試験

鼻症状及び疼痛は EPI 11 試験では評価しなかった。

2.7.4.2.1.5.1.3.6 EPI 11b 試験

鼻刺激感

第 1 群（表 2.7.4-74）では、ベースライン時に鼻粘膜の刺激又は炎症の徴候は認められず、投与後のいずれの時点でもグレード 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）を超えるスコアは認められなかった。グレード 1A のスコアはいずれも ARS-1 投与後に認められた。Symjepi 投与後では、鼻粘膜の刺激や炎症の徴候は認められなかった。

第 2 群（表 2.7.4-75）では、全製剤でベースライン時にグレード 1A のスコアが認められた。退院時を除く投与後の全ての時点で、全製剤でグレード 1A のスコアが認められた。グレード 1A を超えるスコアは認められなかった。

粘膜紅斑

第 1 群（表 2.7.4-76）では、ベースライン時に粘膜紅斑の徴候は認められず、投与後のいずれの時点でもスコア 1（軽度の粘膜紅斑／軽微な発赤）を超えるスコアは認められなかった。スコア 1 は全て、ARS-1 投与後に認められた。Symjepi 投与後では 0 を超えるスコアは認められなかった。

第 2 群（表 2.7.4-77）では、ベースライン時、及び投与 2 時間後を除く投与後のいずれの時点でも粘膜紅斑の徴候は認められなかった。投与後 2 時間の時点では、DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.0 mg を投与された被験者 1 例にスコア 1（軽度の粘膜紅斑／軽微な発赤）が認められた。

粘膜痂皮形成

第 1 群（表 2.7.4-78）では、ベースライン時、並びに投与 5 分後、15 分後及び 4 時間後に粘膜痂皮形成（スコア 1）が認められた。投与後に軽度の粘膜痂皮形成が認められたのは、ARS-1 の投与後のみであった。Symjepi 投与後では粘膜痂皮形成は認められなかった。

第 2 群では、いずれの時点でも粘膜痂皮形成は認められなかった。

鼻汁

ベースライン時に軽度の鼻汁が 1 例に認められた。投与後のその他の時点では、いずれの被験者にも鼻汁は認められなかった。

鼻粘膜出血

第 1 群では、いずれの時点でも鼻粘膜出血は認められなかった。第 2 群では、ARS-1 + DDM 0.25%（ロット番号 190932）投与後に 1 例で軽度（スコア 1）の鼻粘膜出血が報告された。

粘膜浮腫

粘膜浮腫はいずれの群のいずれの被験者においても認められなかった。

表 2.7.4-74 鼻刺激感–第 1 群：EPI 11b 試験

Visit Value	ARS-1 1.3 mg DDM 0.25%	ARS-1 1.5 mg DDM 0.25%	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30%	ARS-1 1.8 mg DDM 0.30%	Symjepi 0.3 mg
	n (%)				
Baseline					
Grade 0:No sign of nasal irritation or mucosal erosion	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
5 (+- 2 min) mins					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	13 (100.0)	12 (92.3)	13 (100.0)	12 (92.3)	13 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
15 (+- 2 min) mins					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	12 (92.3)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 (+- 5 min) hr					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	11 (84.6)	12 (92.3)	11 (84.6)	12 (92.3)	13 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
2 (+- 10 min) hrs					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	12 (92.3)	13 (100.0)	11 (84.6)	11 (84.6)	13 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)
4 (+- 30 min) hrs					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	12 (92.3)	12 (92.3)	12 (92.3)	12 (92.3)	13 (100.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
Discharge					
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: EPI 11b CSR, Table 64

表 2.7.4-75 鼻刺激感–第 2 群：EPI 11b 試験

Visit/ Value	Treatment					
	ARS-1 1.0 mg (commercial lots) Total	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 190932)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 202130)	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30% + [redacted]	ARS-1 2.0 mg DDM 0.30%	EpiPen 0.3 mg
	n (%)					
Baseline						
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	21 (84.0)	11 (84.6)	10 (83.3)	12 (92.3)	11 (84.6)	10 (76.9)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	4 (16.0)	2 (15.4)	2 (16.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)
5 (+- 2 min) mins						
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	20 (80.0)	10 (76.9)	10 (83.3)	12 (92.3)	10 (76.9)	10 (76.9)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	5 (20.0)	3 (23.1)	2 (16.7)	1 (7.7)	3 (23.1)	3 (23.1)
15 (+- 2 min) mins						
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	19 (76.0)	10 (76.9)	9 (75.0)	11 (84.6)	10 (76.9)	11 (84.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	6 (24.0)	3 (23.1)	3 (25.0)	2 (15.4)	3 (23.1)	2 (15.4)
1 (+- 5 min) hr						
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	18 (72.0)	10 (76.9)	8 (66.7)	10 (76.9)	10 (76.9)	11 (84.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	7 (28.0)	3 (23.1)	4 (33.3)	3 (23.1)	3 (23.1)	2 (15.4)
2 (+- 10 min) hrs						
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	17 (68.0)	8 (61.5)	9 (75.0)	12 (92.3)	7 (53.8)	11 (84.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	8 (32.0)	5 (38.5)	3 (25.0)	1 (7.7)	6 (46.2)	2 (15.4)

Visit/ Value	Treatment					
	ARS-1 1.0 mg (commercial lots) Total	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 190932)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 202130)	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30% + [redacted]	ARS-1 2.0 mg DDM 0.30%	EpiPen 0.3 mg
	n (%)					
4 (+- 30 min) hrs						
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	17 (68.0)	9 (69.2)	8 (66.7)	11 (84.6)	8 (61.5)	11 (84.6)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	8 (32.0)	4 (30.8)	4 (33.3)	2 (15.4)	5 (38.5)	2 (15.4)
Discharge						
Grade 0: No sign of nasal irritation or mucosal erosion	5 (83.3)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
Grade 1A: Focal nasal mucosal irritation or inflammation	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: EPI 11b CSR, Table 65

表 2.7.4-76 粘膜紅斑–第 1 群：EPI 11b 試験

Visit/ Value	ARS-1 1.3 mg DDM 0.25%	ARS-1 1.5 mg DDM 0.25%	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30%	ARS-1 1.8 mg DDM 0.30%	Symjepi 0.3 mg
	n (%)				
Baseline					
Score 0:No sign of mucosal erythema	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
5 (+- 2 min) mins					
Score 0:No sign of mucosal erythema	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)	13 (100.0)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 (+- 2 min) mins					
Score 0:No sign of mucosal erythema	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)	12 (92.3)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)
1 (+- 5 min) hr					
Score 0:No sign of mucosal erythema	12 (92.3)	13 (100.0)	11 (84.6)	11 (84.6)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)
2 (+- 10 min) hrs					
Score 0:No sign of mucosal erythema	13 (100.0)	13 (100.0)	11 (84.6)	12 (92.3)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
4 (+- 30 min) hrs					
Score 0:No sign of mucosal erythema	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)	13 (100.0)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discharge					
Score 0:No sign of mucosal erythema	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (100.0)	0 (0.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: EPI 11b CSR, Table 66

表 2.7.4-77 粘膜紅斑–第 2 群：EPI 11b 試験

Visit/ Value	ARS-1 1.0 mg (commercial lots) Total	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 190932)	ARS-1 1.0 mg DDM 0.25% (commercial lot 202130)	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30% + [redacted]	ARS-1 2.0 mg DDM 0.30%	EpiPen 0.3 mg
	n (%)					
Baseline						
Score 0:No sign of mucosal erythema	25 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
5 (+- 2 min) mins						
Score 0:No sign of mucosal erythema	25 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
15 (+- 2 min) mins						
Score 0:No sign of mucosal erythema	25 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
1 (+- 5 min) hr						
Score 0:No sign of mucosal erythema	25 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
2 (+- 10 min) hrs						
Score 0:No sign of mucosal erythema	24 (96.0)	13 (100.0)	11 (91.7)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal erythema (slight redness)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 (+- 30 min) hrs						
Score 0:No sign of mucosal erythema	25 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
Discharge						
Score 0:No sign of mucosal erythema	6 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)

Source: EPI 11b CSR, Table 67

表 2.7.4-78 粘膜痂皮形成–第 1 群：EPI 11b 試験

Visit/ Value	ARS-1 1.3 mg DDM 0.25%	ARS-1 1.5 mg DDM 0.25%	ARS-1 1.5 mg DDM 0.30%	ARS-1 1.8 mg DDM 0.30%	Symjepi 0.3 mg
	n (%)				
Baseline					
Score 0: No sign of mucosal crusting	13 (100.0)	12 (92.3)	13 (100.0)	12 (92.3)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal crusting	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
5 (+- 2 min) mins					
Score 0: No sign of mucosal crusting	12 (92.3)	13 (100.0)	12 (92.3)	11 (84.6)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)
15 (+- 2 min) mins					
Score 0: No sign of mucosal crusting	12 (92.3)	13 (100.0)	12 (92.3)	11 (84.6)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal crusting	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)
1 (+- 5 min) hr					
Score 0: No sign of mucosal crusting	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
2 (+- 10 min) hrs					
Score 0: No sign of mucosal crusting	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
4 (+- 30 min) hrs					
Score 0: No sign of mucosal crusting	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)	13 (100.0)	13 (100.0)
Score 1: Mild mucosal crusting	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discharge					
Score 0: Mild mucosal crusting	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)

Source: EPI 11b CSR, Table 68

2.7.4.2.1.5.1.3.7　EPI 13 試験

VAS 鼻痛スコアの要約を表 2.7.4-79 に示す。鼻痛以外の鼻症状は EPI 13 試験では評価しなかった。

いずれの投与法でもベースライン時に重大な鼻痛は報告されなかった。全ての投与後に VAS スコアのわずかな増加が認められた。

表 2.7.4-79　VAS に基づく鼻痛（VAS：0–100 mm）：EPI 13 試験

Treatment	Visit	N	Measured Values (mm)	
			Mean (SD)	Median
ARS-1 2.0 mg IN	Baseline	40	3.45 (10.432)	1.00
	At Time of Dosing	40	4.70 (8.281)	2.00
	Change from Baseline	40	1.25 (8.148)	0.50
EpiPen 0.3 mg	Baseline	40	2.08 (4.582)	1.00
	At Time of Dosing	40	9.45 (12.484)	4.00
	Change from Baseline	40	7.38 (11.701)	3.00
Symjepi 0.3 mg	Baseline	40	2.05 (4.557)	0.50
	At Time of Dosing	40	8.90 (10.190)	5.00
	Change from Baseline	40	6.85 (10.119)	3.00

Source: CSR EPI 13, Table 14.2.3

2.7.4.2.1.5.1.4　鼻刺激感及び疼痛に関する結論

認められた鼻刺激感及び疼痛は概して軽度であった。

2.7.4.2.1.5.2　嗅覚への影響

いずれの試験でも嗅覚に対する影響は認められなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

発現した有害事象に基づく医師の判断により、3 例が EPI 17 試験を中止した。簡潔な叙述の要約を以下に示す。

- 被験者[redacted]：本被験者はアドレナリン 0.3 mg の IM 投与後に試験を中止した。被験者は針の挿入（IM 注射）直後に重度の失神、中等度の低血圧及び重度の無力症を発現した。その他に報告された有害事象は軽度の悪心、軽度の疲労及び軽度の多汗症であった。投与直後に重度の失神及び関連する有害事象が発現したため、試験関連の手順（例：採血又はその他の評価）は実施しなかった。治験責任医師は、この事象に基づいて被験者を試験から脱落させた。
- 被験者[redacted]：本被験者は ARS-1 2.0 mg 投与後に試験を中止した。投与直後及び採血開始直後に、重度の失神、重度の低血圧、中等度の浮動性めまい、及び中等度の心拍数減少が発現した。その他に報告された有害事象は軽度の多汗症及び軽度の体温低下であった。事象発現後、治験責任医師は本被験者の試験中止を決定した。

- 被験者[redacted]：本被験者はアドレナリン 0.3 mg の IM 投与後に試験を中止した。投与後、中等度の失神寸前の状態が発現した。報告されたその他の有害事象は、軽度の口内乾燥、軽度の口腔咽頭痛、軽度の多汗症、軽度の低血圧であった。失神が治験薬又は治験手順（すなわち採血）によって引き起こされたものかどうか、また、事象が中等度であったかどうかを判断することは困難であるが、治験責任医師は被験者の試験中止を決定した。

被験者[redacted]、[redacted]及び[redacted]では、失神及び関連事象は少なくとも一部は治験手順（IM 注射のための針の挿入又は採血）が原因であった可能性があるが、これらの被験者が治験薬の投与を受け、中止前に有害事象を発現していたことを考慮し、これらの事象は TEAE による中止として読み替えた。

これら 3 例の症例報告書を第 5 部に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

ARS-1 及びアドレナリン注射剤に関する臨床試験では、被験物質の安全性に関連する重大な臨床検査評価所見は認められていない。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

EPI 03 試験、EPI 04 試験、EPI 07 試験、EPI 15 試験及び EPI 16 試験のデータを用いて、PK 及び PD の統合解析を実施した（EPI 03 試験、EPI 04 試験及び EPI 07 試験の持ち越し効果を除く）。結果の詳細を 2.7.2 項及び 2.7.3 項に要約する。

2.7.4.4.1 SBP

アドレナリン 0.6 mg IM 投与（0.3 mg 反復投与）と比べ、ARS-1 4.0 mg（2.0 mg 反復投与）では、SBP の変化が大きかった。正常な鼻腔状態及び鼻粘膜アレルゲン誘発（NAC）鼻炎のいずれにも差が認められた。

この影響は、関連する血圧の上昇又は低下につながるものではなかった。血圧が低下した唯一の症例はアドレナリン 0.3 mg IM 単回投与後に認められた。

15～30 kg の小児アレルギー患者に ARS-1 1.0 mg を投与すると、SBP が顕著に上昇したが、DBP には影響を及ぼさないようであった。

ARS-1 反復投与から得られた SBP の結果は 2.7.2 項に示す。

2.7.4.4.2 PR

アドレナリン 0.6 mg IM 投与（0.3 mg 反復投与）と比べ、ARS-1 4.0 mg（2.0 mg 反復投与）では、PR の変化が大きかった。正常な鼻腔状態及び NAC 鼻炎のいずれにも差が認められた。

「心臓障害」の器官別大分類では、ARS-1 4.0 mg 投与後に 1 例に、アドレナリン 0.3 mg IM 投与後に 2 例に動悸が認められた。アドレナリン 0.6 mg IM 投与後に心粗動が 1 例に認められた。

15～30 kg の小児アレルギー患者に ARS-1 1.0 mg を投与すると、PR が増加した。

ARS-1 反復投与から得られた PR の結果は 2.7.2 項に示す。

2.7.4.4.3　心電図検査

2.7.4.4.3.1　EPI 03 試験での心電図パラメータの評価

EPI 03 試験で 70 例に ARS-1 又はアドレナリン IM 注射剤をそれぞれ 1 回及び 2 回投与し、連続心電図所見の予備的評価を実施した。EPI 03 試験が、アドレナリンを IM 注射及び IN 投与の両経路で 1 回及び 2 回投与した被験者の連続心電図評価を含む唯一の臨床試験であることを考慮して広範な評価を実施した。

EPI 03 試験での心電図データを表 2.7.4-80 に示す。

R-R 間隔：5 つの投与法でのベースラインの平均 R-R 間隔は 910.97～941.56 msec であった。投与 15 分及び 45 分後における R-R 間隔のベースラインからの平均変化量は、アドレナリン IM 投与と比較して、ARS-1 1.0 mg の 1 回及び 2 回投与でより大幅に減少した。この所見は、アドレナリン IM 投与時の 1.1～9.0 拍／分に対して、ARS-1 1.0 mg の投与では心拍数が 7.6～13.6 拍／分増加していることと一致する。これらの投与法間の R-R 間隔の変化量の差は、全ての投与法で投与後 60 分までに減少した。いずれの投与法においても、R-R 間隔及び心拍数の変化は臨床的に重要ではなかった。

PR 間隔：5 つの投与法でのベースラインの平均 PR 間隔は 164.56～165.82 msec であった。投与後の PR 間隔のベースラインからの平均変化量は小さく、5 つの投与法で同程度であった（-13.1～-0.87 msec）。第一度房室ブロック（PR 間隔 200 msec 超）の発現割合は低く（5%未満）、5 つの投与法で同程度であった。1 日 1 回又は 2 回の ARS-1 1.0 mg 投与に伴う PR 間隔の臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

QRS 間隔：5 つの投与法において、ベースライン時の Q 波、R 波及び S 波（QRS）間隔の平均値は、88.54～89.56 msec であった。投与後の QRS 間隔のベースラインからの平均変化量は小さく、5 つの投与法で同程度であった（0～3 msec）。心室内伝導遅延（QRS 間隔 120 msec 超）は非常にまれであり、各投与群で同程度であった。1 日 1 回又は 2 回の ARS-1 1.0 mg 投与に伴う QRS 間隔の臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

QTcF 間隔：5 つの投与群におけるベースライン時の QTcF（Fridericia 補正式）の平均値は 404.52～406.27 msec であった。全ての投与法において、投与 15 分後までに QTcF の平均値にわずかな延長（4.72～7.22 msec）が認められ、高用量のアドレナリン IM 投与で最も大きかった（アドレナリン 0.3 mg の 2 回 IM 投与では 60 分後に 14.06 msec、0.5 mg の 1 回 IM 投与群では 45 分後に 14.62 msec）。ベースラインからの変化量は、ARS-1 1.0 mg 投与では 30 分後と 45 分後のいずれにおいても小さかった（30 分後と 45 分後でそれぞれ、ARS-1 1.0 mg 投与で 8.43 msec 及び 8.22 msec、ARS-1 1.0 mg 2 回投与群で 10.52 msec 及び 10.67 msec）。ARS-1 1.0 mg を 1 回又は 2 回投与した被験者において、500 msec を超える QTcF 値は認められなかった。ARS-1 1.0 mg 投与での QTcF のベースラインからの変化は、臨床的に重要ではなかった。

表 2.7.4-80 投与法別／時点別の心電図パラメータ

	ARS-1 1.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN twice	Adrenaline 0.3 mg IM	Adrenaline 0.3 mg IM twice	Adrenaline 0.5 mg IM
PR Duration (msec)					
Baseline					
Mean (SD)	164.56 (25.702)	165.20 (24.778)	165.15 (26.293)	165.82 (24.626)	164.96 (23.801)
15 (+-1) min					
Mean (SD)	156.76 (22.892)	152.44 (24.292)	161.93 (25.286)	160.15 (22.433)	160.36 (23.027)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-7.79 (10.298)	-13.10 (10.579)	-3.22 (9.254)	-5.68 (7.605)	-4.76 (8.169)
30 (+-2) min					
Mean (SD)	155.96 (22.362)	154.68 (23.927)	159.56 (25.571)	157.86 (22.948)	158.48 (23.753)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-8.60 (9.961)	-10.87 (9.644)	-5.03 (7.290)	-8.14 (7.796)	-7.02 (7.863)
45 (+-2) min					
Mean (SD)	157.23 (22.814)	154.69 (23.528)	161.13 (24.824)	156.03 (22.294)	155.99 (23.109)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-7.11 (9.649)	-10.85 (10.441)	-4.01 (7.833)	-9.56 (11.359)	-9.34 (7.553)
60 (+-2) min					
Mean (SD)	157.24 (21.786)	156.79 (23.691)	160.32 (24.341)	157.23 (21.708)	156.62 (22.194)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-7.60 (10.859)	-8.75 (8.362)	-4.33 (8.029)	-8.36 (12.873)	-8.34 (7.148)
75 (+-2) min					
Mean (SD)	157.58 (20.589)	158.00 (23.252)	160.06 (24.513)	158.78 (22.979)	159.51 (24.206)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-6.30 (11.546)	-6.53 (9.094)	-4.72 (8.388)	-7.23 (7.868)	-5.44 (7.982)

	ARS-1 1.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN twice	Adrenaline 0.3 mg IM	Adrenaline 0.3 mg IM twice	Adrenaline 0.5 mg IM
90 (+-2) min					
Mean (SD)	158.49 (23.350)	157.65 (23.570)	162.60 (25.256)	159.22 (23.734)	161.10 (24.935)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-6.57 (9.119)	-7.55 (8.432)	-2.01 (5.971)	-6.80 (8.163)	-4.81 (6.914)
120 (+-5) min					
Mean (SD)	159.93 (24.769)	158.91 (22.715)	163.87 (26.991)	159.38 (23.693)	161.91 (24.409)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-4.78 (8.355)	-6.29 (7.844)	-0.87 (6.701)	-6.44 (6.891)	-3.25 (7.289)
QRS Duration (msec)					
Baseline					
Mean (SD)	89.56 (9.211)	88.80 (9.597)	88.54 (9.184)	88.54 (9.107)	89.41 (8.627)
15 (+-1) min					
Mean (SD)	90.26 (8.560)	90.44 (8.843)	89.03 (8.849)	89.69 (9.906)	89.94 (8.898)
Change from Baseline					
Mean (SD)	0.71 (5.212)	1.79 (5.109)	0.49 (3.116)	1.15 (4.190)	0.36 (3.712)
30 (+-2) min					
Mean (SD)	90.93 (9.623)	92.28 (9.730)	89.56 (9.815)	90.48 (9.505)	90.71 (9.862)
Change from Baseline					
Mean (SD)	1.37 (5.617)	3.63 (5.052)	0.85 (3.623)	2.02 (4.768)	1.27 (4.963)
45 (+-2) min					
Mean (SD)	91.88 (8.924)	91.93 (8.834)	90.45 (9.680)	91.39 (10.450)	91.51 (10.139)
Change from Baseline					
Mean (SD)	2.17 (5.541)	3.28 (5.753)	1.91 (4.441)	2.79 (5.726)	2.24 (6.425)
60 (+-2) min					
Mean (SD)	92.31 (10.486)	91.53 (9.117)	89.41 (9.717)	90.70 (10.125)	91.29 (10.012)
Change from Baseline					
Mean (SD)	2.66 (8.781)	2.88 (5.613)	0.93 (4.610)	2.09 (5.870)	1.88 (5.721)
75 (+-2) min					
Mean (SD)	91.12 (9.800)	90.68 (9.252)	90.15 (9.710)	90.75 (9.467)	90.76 (9.572)

	ARS-1 1.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN twice	Adrenaline 0.3 mg IM	Adrenaline 0.3 mg IM twice	Adrenaline 0.5 mg IM
Change from Baseline					
Mean (SD)	1.39 (7.975)	1.71 (4.769)	1.66 (4.996)	2.22 (4.964)	1.35 (5.603)
90 (+-2) min					
Mean (SD)	89.72 (9.277)	89.83 (8.780)	89.68 (9.553)	89.92 (9.390)	90.04 (10.005)
Change from Baseline					
Mean (SD)	0.28 (5.421)	1.03 (4.614)	1.04 (3.971)	1.38 (5.098)	0.93 (5.298)
120 (+-5) min					
Mean (SD)	89.85 (8.904)	89.32 (8.776)	88.57 (8.995)	88.95 (8.912)	89.42 (9.349)
Change from Baseline					
Mean (SD)	0.16 (5.642)	0.52 (4.411)	-0.01 (3.150)	0.39 (3.874)	-0.12 (3.828)
QT Duration (msec)					
Baseline					
Mean (SD)	395.99 (23.574)	393.59 (22.457)	392.21 (23.307)	391.15 (21.883)	394.40 (22.593)
15 (+-1) min					
Mean (SD)	385.79 (23.372)	376.73 (25.171)	395.07 (21.103)	391.18 (21.193)	394.15 (23.110)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-10.19 (11.380)	-16.03 (18.744)	2.87 (11.264)	0.13 (9.561)	0.31 (9.359)
30 (+-2) min					
Mean (SD)	389.73 (25.687)	380.30 (23.374)	393.13 (25.423)	388.41 (23.053)	389.31 (21.181)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-6.28 (12.863)	-12.46 (19.169)	1.30 (13.534)	-2.59 (12.542)	-2.85 (15.043)
45 (+-2) min					
Mean (SD)	386.55 (23.446)	378.82 (24.840)	391.51 (26.931)	387.95 (22.213)	391.61 (24.089)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-8.15 (13.930)	-14.15 (18.968)	-0.70 (18.233)	-2.86 (12.676)	-2.12 (14.717)
60 (+-2) min					
Mean (SD)	385.82 (25.351)	378.87 (22.820)	390.12 (25.762)	388.88 (20.386)	391.51 (25.228)
Change from Baseline					

	ARS-1 1.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN twice	Adrenaline 0.3 mg IM	Adrenaline 0.3 mg IM twice	Adrenaline 0.5 mg IM
Mean (SD)	-9.55 (13.220)	-13.76 (16.577)	-1.73 (17.203)	-1.76 (14.061)	-2.81 (15.518)
75 (+-2) min					
Mean (SD)	384.42 (22.825)	378.03 (21.320)	391.60 (24.840)	389.18 (22.493)	391.84 (23.878)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-10.70 (14.536)	-14.97 (16.398)	-0.57 (14.964)	-1.26 (12.915)	-2.56 (14.058)
90 (+-2) min					
Mean (SD)	382.93 (22.525)	374.65 (20.533)	391.56 (24.031)	385.46 (22.816)	389.42 (22.881)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-12.43 (13.736)	-18.75 (14.299)	-0.55 (11.990)	-4.98 (13.612)	-5.07 (14.407)
120 (+-5) min					
Mean (SD)	385.36 (22.966)	376.50 (22.010)	391.06 (22.547)	383.53 (24.025)	387.70 (23.327)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-10.83 (12.851)	-16.90 (14.867)	-0.90 (10.629)	-7.77 (11.695)	-6.98 (12.886)
RR Interval (msec)					
Baseline					
Mean (SD)	941.56 (138.888)	931.61 (128.006)	910.97 (128.624)	914.74 (123.857)	931.63 (136.086)
15 (+-1) min					
Mean (SD)	835.15 (121.703)	777.79 (125.358)	895.76 (112.329)	865.47 (121.950)	888.57 (130.379)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-106.41 (70.999)	-151.16 (79.989)	-15.21 (72.776)	-49.26 (61.057)	-43.54 (71.041)
30 (+-2) min					
Mean (SD)	841.15 (132.526)	780.91 (119.046)	873.93 (121.326)	825.08 (124.437)	849.00 (139.735)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-100.41 (73.581)	-148.04 (93.199)	-37.04 (78.874)	-85.57 (74.412)	-79.70 (89.816)
45 (+-2) min					
Mean (SD)	831.91 (128.269)	768.90 (125.769)	851.51 (125.988)	804.74 (116.462)	820.25 (140.173)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-108.38 (74.592)	-160.06 (90.325)	-59.46 (91.821)	-105.73 (91.858)	-108.01 (100.050)

	ARS-1 1.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN twice	Adrenaline 0.3 mg IM	Adrenaline 0.3 mg IM twice	Adrenaline 0.5 mg IM
60 (+-2) min					
Mean (SD)	838.42 (125.515)	787.59 (120.455)	855.79 (120.396)	807.82 (108.147)	837.60 (145.627)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-102.90 (80.870)	-141.37 (79.641)	-54.76 (79.241)	-102.65 (90.461)	-94.03 (98.237)
75 (+-2) min					
Mean (SD)	855.96 (133.015)	799.18 (125.816)	872.03 (136.176)	818.49 (112.437)	840.22 (131.720)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-83.09 (88.470)	-131.01 (96.894)	-39.31 (95.482)	-90.98 (99.276)	-91.41 (91.133)
90 (+-2) min					
Mean (SD)	852.76 (137.836)	800.97 (110.495)	889.53 (126.592)	828.98 (118.048)	857.46 (125.119)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-86.79 (92.137)	-130.64 (87.626)	-22.24 (70.664)	-80.49 (77.942)	-74.00 (86.096)
120 (+-5) min					
Mean (SD)	890.48 (127.598)	833.48 (119.953)	912.28 (112.498)	837.94 (110.316)	877.79 (128.244)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-54.55 (82.694)	-98.13 (81.929)	0.52 (72.966)	-76.17 (80.368)	-55.61 (80.200)
Ventricular Rate (BPM)					
Baseline					
Mean (SD)	65.21 (9.690)	65.83 (8.929)	67.43 (10.044)	66.96 (8.902)	66.06 (9.254)
15 (+-1) min					
Mean (SD)	73.10 (10.590)	78.84 (12.383)	67.66 (8.582)	70.38 (9.749)	68.67 (10.078)
Change from Baseline					
Mean (SD)	7.90 (5.918)	12.84 (7.875)	0.22 (6.464)	3.43 (5.158)	2.61 (5.513)
30 (+-2) min					
Mean (SD)	72.79 (11.038)	78.41 (12.069)	69.93 (10.386)	74.17 (11.558)	72.47 (11.472)
Change from Baseline					
Mean (SD)	7.59 (6.426)	12.41 (8.854)	2.52 (7.437)	6.94 (7.628)	6.20 (7.898)
45 (+-2) min					

	ARS-1 1.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN twice	Adrenaline 0.3 mg IM	Adrenaline 0.3 mg IM twice	Adrenaline 0.5 mg IM
Mean (SD)	73.49 (11.020)	79.84 (12.917)	71.85 (10.669)	75.95 (10.829)	75.10 (12.887)
Change from Baseline					
Mean (SD)	8.14 (6.896)	13.84 (9.208)	4.42 (8.432)	8.73 (8.180)	8.84 (8.809)
60 (+-2) min					
Mean (SD)	72.91 (10.754)	77.79 (12.061)	71.44 (10.124)	75.39 (10.298)	73.49 (12.513)
Change from Baseline					
Mean (SD)	7.66 (6.973)	11.79 (8.018)	4.00 (7.139)	8.17 (7.852)	7.43 (8.369)
75 (+-2) min					
Mean (SD)	71.37 (10.738)	76.63 (12.295)	70.29 (10.993)	74.54 (10.559)	72.88 (11.504)
Change from Baseline					
Mean (SD)	6.00 (8.006)	10.69 (9.317)	2.93 (8.398)	7.23 (8.723)	6.82 (8.041)
90 (+-2) min					
Mean (SD)	71.97 (10.732)	76.22 (10.656)	68.60 (9.629)	73.54 (10.334)	71.23 (10.226)
Change from Baseline					
Mean (SD)	6.63 (8.088)	10.39 (7.403)	1.24 (6.248)	6.23 (6.593)	5.19 (6.995)
120 (+-5) min					
Mean (SD)	68.54 (9.031)	73.36 (10.625)	66.50 (8.108)	72.91 (9.397)	69.66 (10.027)
Change from Baseline					
Mean (SD)	3.63 (6.775)	7.54 (7.134)	-0.87 (6.250)	5.88 (6.508)	3.73 (6.508)
QTcF – Fridericia’s Correction Formula (msec)					
Baseline					
Mean (SD)	405.47 (19.460)	404.52 (19.153)	406.27 (19.081)	404.53 (19.311)	405.43 (19.535)
15 (+-1) min					
Mean (SD)	410.93 (19.191)	410.85 (19.635)	410.99 (19.962)	411.49 (20.199)	411.54 (22.294)
Change from Baseline					
Mean (SD)	5.46 (9.818)	6.96 (15.142)	4.72 (8.429)	7.22 (9.028)	6.73 (9.570)
30 (+-2) min					
Mean (SD)	413.36 (17.996)	414.42 (18.868)	412.33 (21.845)	415.02 (22.087)	413.49 (21.446)

	ARS-1 1.0 mg IN	ARS-1 1.0 mg IN twice	Adrenaline 0.3 mg IM	Adrenaline 0.3 mg IM twice	Adrenaline 0.5 mg IM
Change from Baseline					
Mean (SD)	8.43 (10.513)	10.52 (15.540)	6.58 (10.485)	10.23 (9.543)	9.46 (13.972)
45 (+-2) min					
Mean (SD)	412.57 (21.759)	415.14 (19.840)	414.46 (22.501)	418.40 (22.544)	419.67 (25.090)
Change from Baseline					
Mean (SD)	8.22 (12.860)	10.67 (17.738)	8.19 (15.283)	13.78 (12.346)	14.62 (15.569)
60 (+-2) min					
Mean (SD)	410.20 (22.119)	411.57 (16.851)	411.76 (22.014)	418.70 (21.208)	416.75 (24.550)
Change from Baseline					
Mean (SD)	5.47 (12.624)	7.33 (12.301)	5.96 (14.264)	14.06 (12.728)	11.69 (14.139)
75 (+-2) min					
Mean (SD)	406.14 (19.351)	408.84 (17.186)	411.50 (20.248)	416.85 (19.880)	416.56 (24.245)
Change from Baseline					
Mean (SD)	1.33 (11.398)	4.40 (11.438)	5.34 (9.622)	12.25 (11.616)	11.13 (13.984)
90 (+-2) min					
Mean (SD)	405.81 (21.228)	404.99 (18.754)	408.24 (19.634)	411.66 (20.736)	411.48 (22.825)
Change from Baseline					
Mean (SD)	0.69 (10.204)	0.37 (9.923)	2.19 (8.907)	7.06 (10.764)	5.94 (12.360)
120 (+-5) min					
Mean (SD)	401.89 (19.449)	401.69 (16.960)	404.22 (19.925)	407.88 (19.960)	406.18 (19.754)
Change from Baseline					
Mean (SD)	-3.12 (10.259)	-2.93 (11.466)	-1.66 (8.029)	3.06 (10.655)	0.67 (9.439)

Source: EPI 03 CSR, Table 74

2.7.4.4.3.2 心電図所見

2.7.4.4.3.2.1 主な臨床試験における心電図所見

2.7.4.4.3.2.1.1 EPI 03 試験

ベースライン時に心電図異常が認められた被験者の割合は 57.3%であった（表 2.7.4-81）。心電図異常が認められた被験者の割合が高かった理由は、心電図異常の定義が非制限的であったためであり、臨床的に問題となる異常はなかった。心電図異常の内訳は、右軸偏位、洞性徐脈、洞性不整脈、第一度房室ブロック、早期再分極、左室電圧上昇、心拍数増加及び非特異的 ST-T 波変化などであった。

表 2.7.4-81 心電図の判定結果：EPI 03 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	ARS-1 1 mg IN n(%)	ARS-1 1 mg IN twice n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM n(%)	Adrenaline 0.3 mg IM twice n(%)	Adrenaline 0.5 mg IM n(%)	Total n(%)
Baseline	Normal	27 (40.3)	25 (36.2)	30 (44.1)	32 (47.1)	31 (45.6)	145 (42.6)
	Abnormal NCS	11 (16.4)	15 (21.7)	9 (13.2)	11 (16.2)	13 (19.1)	59 (17.4)
	Abnormal CS	29 (43.3)	29 (42.0)	29 (42.6)	25 (36.8)	24 (35.3)	136 (40.0)
15 mins	Normal	27 (40.3)	23 (33.8)	35 (52.2)	37 (54.4)	31 (46.3)	153 (45.4)
	Abnormal NCS	20 (29.9)	16 (23.5)	21 (31.3)	13 (19.1)	20 (29.9)	90 (26.7)
	Abnormal CS	20 (29.9)	29 (42.6)	11 (16.4)	18 (26.5)	16 (23.9)	94 (27.9)
30 mins	Normal	24 (35.8)	24 (34.8)	32 (47.1)	29 (43.9)	29 (43.9)	138 (41.1)
	Abnormal NCS	19 (28.4)	14 (20.3)	16 (23.5)	14 (21.2)	17 (25.8)	80 (23.8)
	Abnormal CS	24 (35.8)	31 (44.9)	20 (29.4)	23 (34.8)	20 (30.3)	118 (35.1)
45 mins	Normal	23 (34.8)	28 (40.6)	36 (52.9)	25 (37.9)	29 (42.6)	141 (41.8)
	Abnormal NCS	20 (30.3)	11 (15.9)	9 (13.2)	15 (22.7)	10 (14.7)	65 (19.3)
	Abnormal CS	23 (34.8)	30 (43.5)	23 (33.8)	26 (39.4)	29 (42.6)	131 (38.9)
60 mins	Normal	26 (39.4)	18 (26.1)	30 (44.1)	28 (42.4)	26 (38.2)	128 (38.0)
	Abnormal NCS	20 (30.3)	19 (27.5)	15 (22.1)	12 (18.2)	14 (20.6)	80 (23.7)
	Abnormal CS	20 (30.3)	32 (46.4)	23 (33.8)	26 (39.4)	28 (41.2)	129 (38.3)
75 mins	Normal	30 (46.2)	30 (44.1)	29 (42.6)	25 (38.5)	27 (39.7)	141 (42.2)
	Abnormal NCS	15 (23.1)	14 (20.6)	16 (23.5)	12 (18.5)	9 (13.2)	66 (19.8)
	Abnormal CS	20 (30.8)	24 (35.3)	23 (33.8)	28 (43.1)	32 (47.1)	127 (38.0)
90 mins	Normal	27 (40.3)	26 (37.7)	34 (50.0)	27 (41.5)	26 (37.7)	140 (41.4)
	Abnormal NCS	18 (26.9)	16 (23.2)	16 (23.5)	15 (23.1)	14 (20.3)	79 (23.4)
	Abnormal CS	22 (32.8)	27 (39.1)	18 (26.5)	23 (35.4)	29 (42.0)	119 (35.2)
120 mins	Normal	30 (45.5)	32 (46.4)	33 (48.5)	30 (45.5)	32 (47.8)	157 (46.7)
	Abnormal NCS	22 (33.3)	18 (26.1)	22 (32.4)	18 (27.3)	15 (22.4)	95 (28.3)
	Abnormal CS	14 (21.2)	19 (27.5)	13 (19.1)	18 (27.3)	20 (29.9)	84 (25.0)

Abbreviations: CS = clinically significant; NCS = not clinically significant

Source: EPI 03 CSR, Table 75

2.7.4.4.3.2.1.2 EPI 04 試験

EPI 04 試験のベースラインでの心電図の判定結果の要約を表 2.7.4-82 に示す。

ベースライン時の心電図異常は 20 例（55.6%）で認められた。

表 2.7.4-82 ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 04 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Assessment	Total N = 36 n (%)
Baseline Day -1	Normal	16 (44.4)
	Abnormal	20 (55.6)

Source: EPI 04 CSR, Table 9

2.7.4.4.3.2.1.3 EPI 07 試験

EPI 07 試験のベースラインでの心電図の判定結果の要約を表 2.7.4-83 に示す。ベースライン時の心電図異常は評価全体の 58.3%で認められた。

表 2.7.4-83 ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 07 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 36) n(%)
Baseline -2 to 0	Normal	15 (41.7)
	Abnormal	21 (58.3)

Source: EPI 07 CSR, Table 8

2.7.4.4.3.2.1.4 EPI 12 試験

EPI 12 試験のベースラインでの心電図の判定結果の要約を表 2.7.4-84 に示す。ベースライン時に心電図異常所見が 10 例（27.8%）に認められた。これらの所見はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4-84 ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 12 試験（安全性解析対象集団）

Timepoint	All Subjects (N = 36) n(%)
Baseline	
Normal	26 (72.2)
Abnormal	10 (27.8)

Source: EPI 12 CSR, Table 13

2.7.4.4.3.2.1.5 EPI 15 試験

心電図パラメータ

投与後一定間隔で心電図パラメータデータを収集した。

- 平均心拍数のデータを表 2.7.4-85（パート 1）及び表 2.7.4-86（パート 2）に示す。
- QTcF パラメータを表 2.7.4-87（パート 1）及び表 2.7.4-88（パート 2）に示す。
- 平均 PR 間隔データを表 2.7.4-89（パート 1）及び表 2.7.4-90（パート 2）に示す。
- QRS 間隔パラメータを表 2.7.4-91（パート 1）及び表 2.7.4-92（パート 2）に示す。
- QT 間隔パラメータを表 2.7.4-93（パート 1）及び表 2.7.4-94（パート 2）に示す。

パート 1：

心拍数：ベースラインの平均心拍数は 64.54 bpm（ARS-1 2.0 mg）～66.02 bpm（アドレナリン 0.3 mg IM 投与）であった。全ての時点で、ARS-1 2.0 mg 投与後に最大の増加が認められ、投与 60 分後で最大 8.57 bpm の増加が認められた。

QTcF：ベースラインの平均 QTcF 値は 398.67 msec（エピペン）～399.21 msec（ARS-1 2.0 mg）であった。ベースラインからの延長は全ての投与法で同程度であった。

PR 間隔：ベースラインでの PR 間隔の平均値は 160.84 msec（アドレナリン 0.3 mg IM 投与）～163.29 msec（ARS-1 2.0 mg）であった。概して、ベースラインからの最大の短縮は ARS-1 2.0 mg 投与後に認められた。QTcF 値が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

QRS 間隔：ベースラインの平均 QRS 間隔は 92.58 msec（エピペン）～93.21 msec（ARS-1 2.0 mg）であった。ベースライン付近の変動は全ての投与法で同程度であった。

QT 間隔：ベースラインでの QT 間隔の平均値は 387.98 msec（アドレナリン 0.3 mg IM 投与）～391.13 msec（ARS-1 2.0 mg）であった。ARS-1 投与後はベースラインからの短縮が認められたのに対し、アドレナリン及びエピペンの IM 投与後にはベースラインからの延長が認められた。

パート 2：

心拍数：ベースラインの平均心拍数は 64.62 bpm（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［R/R］）～66.18 bpm（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［L/R］）であった。ベースラインからの増加は全ての投与法で同程度であり、最大で 15.72 bpm の増加が ARS-1 2.0 mg の 2 回投与（R/R）後 60 分に認められた。

QTcF：ベースラインの平均 QTcF 値は 400.17 msec（エピペン 0.3 mg の 2 回投与）～402.36 msec（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［L/R］）であった。ベースラインからの延長は全ての投与法で同程度であった。ARS-1 2.0 mg を 2 回 IN 投与した被験者では 500 msec を超える QTcF 値は認められなかった。

PR 間隔：ベースラインでの PR 間隔の平均値は 161.49 msec（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［L/R］）～166.36 msec（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［R/R］）であった。ベースラインからの短縮は全ての投与法で同程度であった。

QRS 間隔：ベースラインでの QRS 間隔の平均値は 93.03 msec（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［L/R］及び ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［R/R］）～93.69 msec（エピペン 2 回投与）であった。ベースライン付近の変動は全ての投与群で同程度であった。

QT 間隔：ベースラインでの QT 間隔の平均値は 384.92 msec（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［L/R］）～389.18 msec（ARS-1 2.0 mg の 2 回投与［R/R］）であった。ベースラインからの短縮は、ARS-1 のいずれの用量でもエピペンと比較して大きかった。

表 2.7.4-85 投与法及び時点別の平均心拍数：パート 1

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	EpiPen 0.3 mg	
Mean Ventricular Rate (bpm)				
Baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	64.54 (8.115)	66.02 (7.514)	65.22 (8.270)	65.25 (7.949)
Median	65.00	68.00	67.00	67.00
Minimum, Maximum	47.0, 83.0	51.0, 86.0	44.0, 86.0	44.0, 86.0
10 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	71.59 (12.192)	67.56 (8.160)	68.16 (10.079)	69.12 (10.381)
Median	70.50	67.00	68.00	69.00
Minimum, Maximum	48.0, 110.0	49.0, 85.0	49.0, 90.0	48.0, 110.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	7.05 (7.470)	1.55 (4.545)	2.95 (5.877)	3.87 (6.495)
Median	5.50	2.00	3.00	3.00
Minimum, Maximum	-5.0, 41.0	-10.0, 11.0	-9.0, 17.0	-10.0, 41.0
20 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	71.79 (11.119)	67.05 (8.120)	68.00 (9.674)	68.96 (9.882)
Median	73.50	67.00	68.00	69.00
Minimum, Maximum	51.0, 97.0	50.0, 83.0	49.0, 96.0	49.0, 97.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	7.25 (6.028)	1.04 (4.674)	2.78 (6.520)	3.71 (6.332)
Median	6.00	1.00	2.00	3.00
Minimum, Maximum	-3.0, 24.0	-10.0, 16.0	-12.0, 23.0	-12.0, 24.0
30 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	72.04 (10.738)	67.85 (9.089)	69.67 (9.911)	69.87 (10.029)
Median	73.00	69.00	69.00	70.00
Minimum, Maximum	53.0, 95.0	49.0, 92.0	48.0, 90.0	48.0, 95.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	7.50 (6.084)	1.84 (4.545)	4.45 (6.134)	4.61 (6.068)
Median	6.00	1.00	4.00	4.00
Minimum, Maximum	-2.0, 30.0	-6.0, 17.0	-9.0, 17.0	-9.0, 30.0
60 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	73.11 (12.827)	69.07 (9.748)	68.07 (8.563)	70.10 (10.711)
Median	72.00	69.00	68.00	70.00
Minimum, Maximum	49.0, 110.0	51.0, 94.0	49.0, 86.0	49.0, 110.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	8.57 (9.708)	3.05 (6.401)	2.85 (4.983)	4.85 (7.750)
Median	6.50	2.00	3.00	4.00
Minimum, Maximum	-8.0, 40.0	-10.0, 25.0	-7.0, 17.0	-10.0, 40.0

Source: EPI 15 CSR, Table 65

表 2.7.4-86 投与法及び時点別の平均心拍数：パート 2

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) n (%)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) n (%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) n (%)	
Mean Ventricular Rate (bpm)				
Baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	66.18 (8.687)	64.62 (9.607)	65.21 (7.257)	65.33 (8.493)
Median	68.00	65.00	66.50	66.00
Minimum, Maximum	50.0, 85.0	45.0, 89.0	48.0, 77.0	45.0, 89.0
10 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	74.77 (11.303)	72.36 (11.011)	73.12 (9.216)	73.41 (10.477)
Median	74.00	73.00	73.00	73.50
Minimum, Maximum	50.0, 97.0	53.0, 99.0	57.0, 97.0	50.0, 99.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	8.59 (9.141)	7.74 (5.977)	7.90 (5.720)	8.08 (7.036)
Median	6.00	5.00	7.50	6.50
Minimum, Maximum	-6.0, 38.0	0.0, 26.0	-4.0, 21.0	-6.0, 38.0
20 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	77.03 (14.210)	77.85 (14.467)	71.71 (9.871)	75.42 (13.124)
Median	76.00	75.00	70.00	74.00
Minimum, Maximum	49.0, 107.0	58.0, 106.0	56.0, 96.0	49.0, 107.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	10.76 (10.538)	13.23 (7.945)	6.50 (6.264)	10.07 (8.762)
Median	9.50	13.00	6.00	9.00
Minimum, Maximum	-6.0, 48.0	-1.0, 31.0	-10.0, 23.0	-10.0, 48.0
30 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	79.76 (15.826)	76.23 (13.783)	73.55 (11.006)	76.41 (13.724)
Median	76.50	73.00	71.00	74.00
Minimum, Maximum	53.0, 115.0	52.0, 103.0	49.0, 102.0	49.0, 115.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	13.50 (12.087)	11.62 (8.914)	8.33 (8.971)	11.06 (10.199)
Median	9.50	11.00	7.00	9.00
Minimum, Maximum	-3.0, 50.0	-12.0, 33.0	-6.0, 41.0	-12.0, 50.0
60 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	80.95 (16.642)	80.33 (15.039)	74.50 (9.531)	78.49 (14.166)
Median	78.00	80.00	72.50	76.00
Minimum, Maximum	50.0, 112.0	50.0, 108.0	53.0, 99.0	50.0, 112.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	14.77 (13.254)	15.72 (10.428)	9.29 (5.545)	13.16 (10.474)
Median	12.00	15.00	8.00	11.00
Minimum, Maximum	-4.0, 46.0	-8.0, 38.0	-3.0, 22.0	-8.0, 46.0

Source: EPI 15 CSR, Table 66

表 2.7.4-87 QTcF－投与法及び時点別の Fridericia 補正式：パート 1

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	EpiPen 0.3 mg	
QTcF - Fridericia's Correction Formula (msec)				
Baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	399.21 (15.943)	399.07 (15.194)	398.67 (16.699)	398.99 (15.862)
Median	399.50	398.00	399.00	398.00
Minimum, Maximum	365.0, 428.0	366.0, 426.0	348.0, 430.0	348.0, 430.0
10 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	404.80 (17.151)	406.31 (19.706)	401.96 (24.863)	404.36 (20.753)
Median	404.00	408.00	407.00	406.00
Minimum, Maximum	364.0, 450.0	364.0, 469.0	303.0, 439.0	303.0, 469.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	5.59 (8.650)	7.24 (12.439)	3.29 (20.941)	5.37 (14.890)
Median	5.00	6.00	7.00	6.00
Minimum, Maximum	-15.0, 29.0	-31.0, 47.0	-74.0, 31.0	-74.0, 47.0
20 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	404.95 (27.124)	406.58 (18.268)	410.87 (20.013)	407.45 (22.177)
Median	409.50	407.00	409.00	409.00
Minimum, Maximum	261.0, 455.0	370.0, 438.0	364.0, 444.0	261.0, 455.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	5.73 (25.813)	7.51 (11.606)	12.20 (17.467)	8.46 (19.327)
Median	6.50	7.00	14.00	8.00
Minimum, Maximum	-137.0, 46.0	-29.0, 43.0	-55.0, 52.0	-137.0, 52.0
30 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	413.98 (19.033)	408.78 (18.923)	411.71 (20.759)	411.51 (19.584)
Median	415.50	410.00	411.00	411.00
Minimum, Maximum	364.0, 450.0	374.0, 450.0	380.0, 456.0	364.0, 456.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	14.77 (16.761)	9.71 (13.297)	13.04 (17.928)	12.52 (16.160)
Median	12.50	10.00	14.00	12.00
Minimum, Maximum	-18.0, 79.0	-22.0, 45.0	-38.0, 50.0	-38.0, 79.0
60 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	410.89 (22.499)	412.95 (20.035)	408.84 (18.191)	410.89 (20.278)
Median	410.00	412.00	407.00	410.00
Minimum, Maximum	329.0, 455.0	377.0, 455.0	362.0, 451.0	329.0, 455.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	11.68 (18.539)	13.87 (14.975)	10.16 (14.412)	11.90 (16.070)
Median	9.50	12.00	11.00	11.00
Minimum, Maximum	-69.0, 41.0	-24.0, 54.0	-30.0, 33.0	-69.0, 54.0

Source: EPI 15 CSR, Table 67

表 2.7.4-88 QTcF－投与法及び時点別の Fridericia 補正式：パート 2

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) n (%)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) n (%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) n (%)	
QTcF - Fridericia's Correction Formula(msec)				
Baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	396.21 (19.561)	396.87 (17.790)	395.07 (17.814)	396.03 (18.252)
Median	396.00	397.00	395.00	396.00
Minimum, Maximum	352.0, 435.0	358.0, 433.0	363.0, 439.0	352.0, 439.0
10 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	402.79 (19.774)	403.13 (18.993)	405.50 (19.916)	403.85 (19.448)
Median	401.00	405.00	407.00	402.50
Minimum, Maximum	366.0, 449.0	359.0, 442.0	357.0, 447.0	357.0, 449.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	6.59 (14.598)	6.26 (9.442)	10.43 (12.690)	7.83 (12.478)
Median	6.00	6.00	11.50	8.00
Minimum, Maximum	-35.0, 64.0	-10.0, 26.0	-23.0, 39.0	-35.0, 64.0
20 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	404.37 (24.172)	408.90 (20.588)	409.38 (23.145)	407.62 (22.603)
Median	404.00	411.00	415.50	409.00
Minimum, Maximum	340.0, 445.0	340.0, 447.0	344.0, 457.0	340.0, 457.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	7.66 (21.418)	12.03 (18.309)	14.31 (16.487)	11.44 (18.812)
Median	9.00	15.00	13.50	13.00
Minimum, Maximum	-45.0, 52.0	-46.0, 55.0	-38.0, 41.0	-46.0, 55.0
30 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	408.29 (26.125)	413.08 (25.727)	412.31 (37.011)	411.28 (30.123)
Median	411.00	414.00	411.00	412.00
Minimum, Maximum	331.0, 448.0	342.0, 466.0	359.0, 575.0	331.0, 575.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	11.58 (30.754)	16.21 (25.662)	17.24 (34.968)	15.09 (30.652)
Median	16.50	18.00	21.50	20.00
Minimum, Maximum	-87.0, 71.0	-79.0, 60.0	-43.0, 179.0	-87.0, 179.0
60 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	411.41 (26.287)	416.90 (20.555)	409.88 (21.868)	412.66 (23.010)
Median	411.00	415.00	412.00	413.50
Minimum, Maximum	368.0, 464.0	370.0, 463.0	363.0, 456.0	363.0, 464.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	15.21 (21.325)	20.03 (23.448)	14.81 (19.496)	16.63 (21.386)
Median	18.00	20.00	19.00	19.00
Minimum, Maximum	-34.0, 59.0	-42.0, 59.0	-29.0, 48.0	-42.0, 59.0

Source: EPI 15 CSR, Table 68

表 2.7.4-89 投与法及び時点別の平均 PR 間隔：パート 1

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	EpiPen 0.3 mg	
Mean PR Duration (msec)				
Baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	163.29 (21.647)	160.84 (21.313)	162.02(20.450)	162.05(21.041)
Median	160.00	158.00	158.00	159.00
Minimum, Maximum	122.0, 211.0	120.0, 217.0	120.0, 216.0	120.0, 217.0
10 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	160.18 (23.948)	159.07 (25.215)	156.25(23.522)	158.51(24.147)
Median	157.00	154.00	152.00	154.00
Minimum, Maximum	118.0, 225.0	117.0, 263.0	120.0, 253.0	117.0, 263.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-3.11 (16.843)	-1.76 (14.967)	-5.76 (12.608)	-3.54 (14.922)
Median	-5.00	-2.00	-5.00	-4.00
Minimum, Maximum	-50.0, 69.0	-28.0, 91.0	-36.0, 47.0	-50.0, 91.0
20 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	154.18 (19.794)	159.91 (20.634)	156.29 (20.349)	156.78 (20.275)
Median	153.50	154.00	153.00	153.00
Minimum, Maximum	117.0, 201.0	118.0, 210.0	118.0, 212.0	117.0, 212.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-9.11 (13.513)	-0.93 (10.403)	-5.73 (9.398)	-5.28 (11.685)
Median	-5.00	-2.00	-4.00	-4.00
Minimum, Maximum	-60.0, 12.0	-19.0, 41.0	-37.0, 10.0	-60.0, 41.0
30 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	154.27 (18.154)	156.60 (19.599)	154.65 (21.037)	155.17 (19.531)
Median	151.50	152.00	152.00	152.00
Minimum, Maximum	115.0, 200.0	113.0, 205.0	97.0, 216.0	97.0, 216.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-9.02 (14.377)	-4.24 (8.834)	-7.36 (9.610)	-6.89 (11.341)
Median	-6.50	-3.00	-5.00	-4.50
Minimum, Maximum	-64.0,20.0	-31.0,13.0	-49.0,10.0	-64.0,20.0
60 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	155.82 (22.182)	158.53 (22.273)	159.62(20.262)	157.98(21.524)
Median	150.00	155.00	156.00	154.50
Minimum, Maximum	108.0, 237.0	116.0, 240.0	123.0, 212.0	108.0, 240.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-7.46 (16.990)	-2.31 (13.530)	-2.40 (7.866)	-4.08 (13.500)
Median	-5.50	-2.00	-2.00	-3.00
Minimum, Maximum	-61.0, 51.0	-34.0, 68.0	-23.0, 14.0	-61.0, 68.0

Source: EPI 15 CSR, Table 69

表 2.7.4-90 投与法及び時点別の平均 PR 間隔：パート 2

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) n (%)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) n (%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) n (%)	
Mean PR Duration (msec)				
Baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	161.49 (18.277)	166.36 (21.917)	165.50 (20.167)	164.48 (20.116)
Median	156.00	168.00	162.00	162.50
Minimum, Maximum	136.0, 211.0	123.0, 218.0	132.0, 220.0	123.0, 220.0
10 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	156.21 (21.526)	159.18 (22.948)	157.24 (21.466)	157.53 (21.826)
Median	152.00	156.00	153.00	153.00
Minimum, Maximum	122.0, 213.0	119.0, 218.0	112.0, 217.0	112.0, 218.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	-5.28 (12.738)	-7.18 (11.218)	-8.26 (13.925)	-6.94 (12.663)
Median	-4.00	-4.00	-9.00	-6.00
Minimum, Maximum	-35.0, 41.0	-45.0, 11.0	-42.0, 53.0	-45.0, 53.0
20 (+- 2 min)				
n	37	39	42	118
Mean (S.D.)	148.68 (17.918)	152.95 (19.786)	156.21 (22.620)	152.77 (20.367)
Median	145.00	153.00	156.50	148.50
Minimum, Maximum	121.0, 197.0	111.0, 195.0	114.0, 230.0	111.0, 230.0
Change from baseline				
n	37	39	42	118
Mean (S.D.)	-12.00 (12.693)	-13.41 (12.754)	-9.29 (14.938)	-11.50 (13.552)
Median	-7.00	-13.00	-8.00	-9.00
Minimum, Maximum	-46.0, 16.0	-50.0, 11.0	-44.0, 51.0	-50.0, 51.0
30 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	147.00 (18.213)	153.44 (20.591)	155.45 (18.855)	152.09 (19.418)
Median	148.00	151.00	155.00	151.00
Minimum, Maximum	114.0, 199.0	125.0, 210.0	113.0, 204.0	113.0, 210.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	-13.79 (13.218)	-12.92 (14.397)	-10.05 (14.535)	-12.18 (14.056)
Median	-12.00	-11.00	-8.00	-11.00
Minimum, Maximum	-42.0, 21.0	-43.0, 13.0	-50.0, 42.0	-50.0, 42.0
60 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	150.74 (20.690)	154.97 (24.606)	156.50 (19.426)	154.16 (21.593)
Median	148.00	151.00	152.50	151.00
Minimum, Maximum	98.0, 199.0	107.0, 214.0	127.0, 204.0	98.0, 214.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	-11.13 (12.705)	-11.38 (16.554)	-9.00 (10.863)	-10.46 (13.455)
Median	-9.00	-8.00	-7.00	-8.00
Minimum, Maximum	-49.0, 12.0	-56.0, 22.0	-41.0, 19.0	-56.0, 22.0

Source: EPI 15 CSR, Table 70

表 2.7.4-91 投与法及び時点別の平均 QRS 間隔：パート 1

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	EpiPen 0.3 mg	
Mean QRS Duration (msec)				
Baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	93.21 (8.887)	92.89 (9.568)	92.58 (8.297)	92.90 (8.881)
Median	92.00	90.00	91.00	91.00
Minimum, Maximum	77.0, 114.0	76.0, 125.0	79.0, 118.0	76.0, 125.0
10 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	93.14 (8.635)	92.29 (8.519)	94.40 (9.410)	93.28 (8.851)
Median	91.50	91.00	93.00	92.00
Minimum, Maximum	79.0, 114.0	78.0, 111.0	82.0, 121.0	78.0, 121.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-0.07 (4.285)	-0.60 (6.677)	1.82 (4.141)	0.38 (5.235)
Median	0.00	1.00	2.00	1.00
Minimum, Maximum	-12.0, 10.0	-39.0, 8.0	-8.0, 12.0	-39.0, 12.0
20 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	94.20 (9.349)	92.35 (9.149)	94.64 (8.782)	93.73 (9.097)
Median	93.00	90.00	92.00	92.00
Minimum, Maximum	79.0, 117.0	77.0, 114.0	74.0, 121.0	74.0, 121.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	0.98 (4.228)	-0.55 (5.633)	2.05 (4.712)	0.83 (4.975)
Median	1.00	0.00	2.00	1.00
Minimum, Maximum	-14.0, 9.0	-28.0, 10.0	-10.0, 13.0	-28.0, 13.0
30 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	95.21 (9.657)	93.02 (9.241)	94.20 (9.150)	94.15 (9.340)
Median	92.00	89.00	93.00	91.50
Minimum, Maximum	80.0, 116.0	79.0, 121.0	78.0, 123.0	78.0, 123.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	2.00 (4.802)	0.13 (7.188)	1.62 (4.536)	1.25 (5.655)
Median	1.50	0.00	2.00	1.00
Minimum, Maximum	-16.0, 14.0	-34.0, 20.0	-9.0, 13.0	-34.0, 20.0
60 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	96.16 (9.334)	94.76 (9.551)	94.11 (8.719)	95.02 (9.193)
Median	93.50	92.00	92.00	92.00
Minimum, Maximum	83.0, 117.0	80.0, 119.0	80.0, 124.0	80.0, 124.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	2.95 (5.757)	1.87 (8.293)	1.53 (3.990)	2.12 (6.256)
Median	3.00	2.00	1.00	2.00
Minimum, Maximum	-15.0, 25.0	-28.0, 43.0	-7.0, 13.0	-28.0, 43.0

Source: EPI 15 CSR, Table 71

表 2.7.4-92 投与法及び時点別の平均 QRS 間隔：パート 2

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) n (%)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) n (%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) n (%)	
Mean QRS Duration (msec)				
Baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	93.03 (8.842)	93.03 (9.051)	93.69 (8.883)	93.26 (8.855)
Median	92.00	92.00	91.00	91.50
Minimum, Maximum	79.0, 116.0	77.0, 116.0	80.0, 113.0	77.0, 116.0
10 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	94.56 (8.908)	94.18 (10.097)	96.60 (9.968)	95.15 (9.659)
Median	93.00	92.00	96.00	93.00
Minimum, Maximum	80.0, 116.0	74.0, 114.0	79.0, 119.0	74.0, 119.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	1.54 (6.565)	1.15 (4.227)	2.90 (4.541)	1.89 (5.211)
Median	0.00	0.00	2.50	1.00
Minimum, Maximum	-11.0, 30.0	-6.0, 17.0	-8.0, 11.0	-11.0, 30.0
20 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	96.39 (11.260)	95.31 (9.285)	97.40 (10.881)	96.39 (10.460)
Median	95.00	95.00	94.50	95.00
Minimum, Maximum	81.0, 127.0	79.0, 115.0	83.0, 125.0	79.0, 127.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	3.24 (6.487)	2.28 (3.755)	3.71 (4.805)	3.09 (5.111)
Median	1.50	2.00	3.00	2.00
Minimum, Maximum	-7.0, 24.0	-4.0, 11.0	-4.0, 14.0	-7.0, 24.0
30 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	96.26 (10.165)	97.41 (10.127)	100.55 (18.044)	98.15 (13.488)
Median	94.00	94.00	95.50	95.00
Minimum, Maximum	82.0, 117.0	85.0, 120.0	84.0, 197.0	82.0, 197.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	3.11 (5.249)	4.38 (4.637)	6.86 (16.801)	4.85 (10.776)
Median	2.50	4.00	4.00	4.00
Minimum, Maximum	-7.0, 14.0	-3.0, 17.0	-2.0, 110.0	-7.0, 110.0
60 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	97.33 (9.328)	96.90 (11.697)	96.95 (9.838)	97.06 (10.240)
Median	96.00	97.00	93.50	95.50
Minimum, Maximum	84.0, 117.0	59.0, 120.0	82.0, 120.0	59.0, 120.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	4.31 (4.900)	3.87 (6.944)	3.26 (4.156)	3.80 (5.404)
Median	4.00	4.00	2.50	4.00
Minimum, Maximum	-4.0, 18.0	-28.0, 16.0	-5.0, 14.0	-28.0, 18.0

Source: EPI 15 CSR, Table 72

表 2.7.4-93 投与法及び時点別の平均 QT 間隔：パート 1

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN	Adrenaline 0.3 mg IM	EpiPen 0.3 mg	
Mean QT Duration (msec)				
Baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	391.13 (23.060)	387.98 (21.498)	388.89 (21.963)	389.34 (22.094)
Median	394.00	390.00	388.00	391.00
Minimum, Maximum	343.0, 435.0	338.0, 438.0	330.0, 431.0	330.0, 438.0
10 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	383.55 (26.039)	391.36 (24.296)	388.76 (29.395)	387.87 (26.695)
Median	380.50	391.00	385.00	385.00
Minimum, Maximum	312.0, 446.0	344.0, 445.0	322.0, 448.0	312.0, 448.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-7.57 (11.795)	3.38 (12.482)	-0.13 (20.382)	-1.48 (15.950)
Median	-6.00	3.00	5.00	-1.00
Minimum, Maximum	-41.0, 16.0	-35.0, 62.0	-79.0, 34.0	-79.0, 62.0
20 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	385.14 (27.807)	392.85 (25.096)	395.44 (27.220)	391.11 (26.939)
Median	385.50	395.00	393.00	390.50
Minimum, Maximum	326.0, 452.0	346.0, 449.0	318.0, 450.0	318.0, 452.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-5.98 (18.757)	4.87 (12.743)	6.55 (19.083)	1.77 (17.911)
Median	-2.00	7.00	10.00	5.00
Minimum, Maximum	-77.0, 24.0	-57.0, 35.0	-83.0, 38.0	-83.0, 38.0
30 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	390.84 (25.123)	393.67 (24.754)	393.02 (26.753)	392.50 (25.429)
Median	391.00	392.00	389.00	390.50
Minimum, Maximum	325.0, 451.0	344.0, 453.0	338.0, 448.0	325.0, 453.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-0.29 (14.912)	5.69 (13.808)	4.13 (19.343)	3.16 (16.292)
Median	1.50	6.00	6.00	5.00
Minimum, Maximum	-39.0, 26.0	-45.0, 30.0	-58.0, 43.0	-58.0, 43.0
60 (+- 2 min)				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	386.70 (28.133)	395.40 (26.027)	393.07 (25.685)	391.69 (26.742)
Median	388.50	392.00	390.00	390.00
Minimum, Maximum	298.0, 445.0	352.0, 448.0	328.0, 442.0	298.0, 448.0
Change from baseline				
n	56	55	55	166
Mean (S.D.)	-4.43 (19.189)	7.42 (16.197)	4.18 (15.476)	2.35 (17.671)
Median	0.00	7.00	6.00	4.00
Minimum, Maximum	-79.0, 28.0	-35.0, 50.0	-47.0, 31.0	-79.0, 50.0

Source: EPI 15 CSR, Table 73

表 2.7.4-94 投与法及び時点別の平均 QT 間隔：パート 2

ECG Parameter/ Timepoint	Treatment			Total
	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) n (%)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) n (%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) n (%)	
Mean QT Duration (msec)				
Baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	384.92 (23.255)	389.18 (25.606)	385.38 (21.367)	386.47 (23.302)
Median	384.00	394.00	381.50	385.50
Minimum, Maximum	340.0, 443.0	339.0, 442.0	353.0, 449.0	339.0, 449.0
10 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	376.03 (25.841)	380.31 (25.335)	381.05 (24.174)	379.18 (24.989)
Median	370.00	385.00	380.00	378.50
Minimum, Maximum	330.0, 443.0	338.0, 441.0	330.0, 444.0	330.0, 444.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	-8.90 (16.359)	-8.87 (9.038)	-4.33 (15.460)	-7.29 (14.094)
Median	-9.00	-9.00	-3.00	-6.50
Minimum, Maximum	-60.0, 27.0	-32.0, 7.0	-46.0, 24.0	-60.0, 27.0
20 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	374.61 (30.670)	377.69 (32.118)	386.83 (26.278)	379.93 (29.914)
Median	373.00	382.00	385.00	381.00
Minimum, Maximum	287.0, 431.0	290.0, 437.0	304.0, 448.0	287.0, 448.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	-10.71 (22.216)	-11.49 (21.994)	1.45 (18.798)	-6.67 (21.673)
Median	-2.50	-6.00	4.00	-1.00
Minimum, Maximum	-65.0, 21.0	-76.0, 26.0	-53.0, 33.0	-76.0, 33.0
30 (+- 2 min)				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	374.08 (32.848)	384.05 (33.650)	384.17 (26.969)	380.91 (31.269)
Median	372.00	387.00	383.50	382.00
Minimum, Maximum	273.0, 439.0	301.0, 442.0	324.0, 452.0	273.0, 452.0
Change from baseline				
n	38	39	42	119
Mean (S.D.)	-11.24 (32.002)	-5.13 (24.856)	-1.21 (23.758)	-5.70 (27.080)
Median	-5.00	0.00	4.50	1.00
Minimum, Maximum	-122.0, 31.0	-108.0, 32.0	-60.0, 36.0	-122.0, 36.0
60 (+- 2 min)				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	375.18 (30.953)	378.18 (32.947)	382.55 (25.131)	378.73 (29.657)
Median	373.00	386.00	383.00	379.50
Minimum, Maximum	303.0, 448.0	285.0, 434.0	320.0, 436.0	285.0, 448.0
Change from baseline				
n	39	39	42	120
Mean (S.D.)	-9.74 (22.303)	-11.00 (25.509)	-2.83 (21.635)	-7.73 (23.263)
Median	-4.00	-9.00	1.00	-3.00
Minimum, Maximum	-67.0, 21.0	-78.0, 27.0	-53.0, 39.0	-78.0, 39.0

Source: EPI 15 CSR, Table 74

心電図異常所見

投与後の心電図の判定結果を表 2.7.4-95（パート 1）及び表 2.7.4-96（パート 2）に示す。ベースライン時及び全ての投与後に、大部分の被験者で心電図異常が認められた。これらの割合が高かった理由は、心電図異常の定義が非制限的であったためで、臨床的に重要と判断された異常はなかった。心電図異常の割合は投与法及び時点間で同程度であった。

表 2.7.4-95　心電図の判定結果：パート 1

Visit	Assessment	ARS-1 2.0 mg IN n (%)	Adrenaline 0.3 mg IM n (%)	EpiPen 0.3 mg n (%)	Total n (%)
Baseline	Abnormal NCS	43 (76.8)	44 (80.0)	39 (70.9)	126 (75.9)
	Normal	13 (23.2)	11 (20.0)	16 (29.1)	40 (24.1)
10 (+- 2 min)	Abnormal NCS	40 (71.4)	41 (74.5)	45 (81.8)	126 (75.9)
	Normal	16 (28.6)	14 (25.5)	10 (18.2)	40 (24.1)
20 (+- 2 min)	Abnormal NCS	45 (80.4)	41 (74.5)	43 (78.2)	129 (77.7)
	Normal	11 (19.6)	14 (25.5)	12 (21.8)	37 (22.3)
30 (+- 2 min)	Abnormal NCS	44 (78.6)	40 (74.1)	44 (80.0)	128 (77.6)
	Normal	12 (21.4)	14 (25.9)	11 (20.0)	37 (22.4)
60 (+- 2 min)	Abnormal NCS	45 (80.4)	37 (67.3)	41 (74.5)	123 (74.1)
	Normal	11 (19.6)	18 (32.7)	14 (25.5)	43 (25.9)

Source: EPI 15 CSR, Table 75

表 2.7.4-96　心電図の判定結果：パート 2

Visit	Assessment	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) n (%)	ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) n (%)	EpiPen 0.3 mg twice (L/R) n (%)	Total n (%)
Baseline	Abnormal NCS	29 (74.4)	29 (74.4)	34 (81.0)	92 (76.7)
	Normal	10 (25.6)	10 (25.6)	8 (19.0)	28 (23.3)
10 (+- 2 min)	Abnormal NCS	30 (76.9)	32 (82.1)	36 (85.7)	98 (81.7)
	Normal	9 (23.1)	7 (17.9)	6 (14.3)	22 (18.3)
20 (+- 2 min)	Abnormal NCS	27 (73.0)	35 (89.7)	35 (83.3)	97 (82.2)
	Normal	10 (27.0)	4 (10.3)	7 (16.7)	21 (17.8)
30 (+- 2 min)	Abnormal NCS	31 (81.6)	33 (84.6)	33 (78.6)	97 (81.5)
	Normal	7 (18.4)	6 (15.4)	9 (21.4)	22 (18.5)
60 (+- 2 min)	Abnormal NCS	31 (83.8)	34 (87.2)	34 (81.0)	99 (83.9)
	Normal	6 (16.2)	5 (12.8)	8 (19.0)	19 (16.1)

Source: EPI 15 CSR, Table 76

投与群及び時点別の心電図カテゴリーの推移

ベースライン時に正常と判定された心電図について、「重大でない異常」、「重大な可能性がある異常」のカテゴリーへの推移を投与法及び投与後の時間別に集計した。ベースライン時に正常であった心電図の大半は、投与後期間も正常であった。ベースライン時に正常と解釈された心電図所見が重大でない異常（A-NCS）と判定された割合は、全ての測定時点（投与後 10、20、30、60 分）において投与法間で同程度と考えられる。

投与法及び測定時点別の心電図のシフトテーブルを表 2.7.4-97（パート 1）及び表 2.7.4-98（パート 2）に示す。

表 2.7.4-97 投与法及び測定時点別の心電図所見のシフトテーブル：パート 1

Visit	ARS-1 2.0 mg IN --------(BASELINE)--------			Adrenaline 0.3 mg IM -----(BASELINE)-----			EpiPen 0.3 mg --------(BASELINE)--------		
	NOR n (%)	A-NCS n (%)	A-CS n (%)	NOR n (%)	A-NCS n (%)	A-CS n (%)	NOR n (%)	A-NCS n (%)	A-CS n (%)
10 (+- 2 min)									
NOR	6 (10.7)	10 (17.9)	0 (0.0)	6 (10.9)	8 (14.5)	0 (0.0)	5 (9.1)	5 (9.1)	0 (0.0)
A-NCS	7 (12.5)	33 (58.9)	0 (0.0)	5 (9.1)	36 (65.5)	0 (0.0)	11 (20.0)	34 (61.8)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
20 (+- 2 min)									
NOR	6 (10.7)	5 (8.9)	0 (0.0)	8 (14.5)	6 (10.9)	0 (0.0)	7 (12.7)	5 (9.1)	0 (0.0)
A-NCS	7 (12.5)	38 (67.9)	0 (0.0)	3 (5.5)	38 (69.1)	0 (0.0)	9 (16.4)	34 (61.8)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 (+- 2 min)									
NOR	3 (5.4)	9 (16.1)	0 (0.0)	5 (9.3)	9 (16.7)	0 (0.0)	6 (10.9)	5 (9.1)	0 (0.0)
A-NCS	10 (17.9)	34 (60.7)	0 (0.0)	6 (11.1)	34 (63.0)	0 (0.0)	10 (18.2)	34 (61.8)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
60 (+- 2 min)									
NOR	3 (5.4)	8 (14.3)	0 (0.0)	6 (10.9)	12 (21.8)	0 (0.0)	6 (10.9)	8 (14.5)	0 (0.0)
A-NCS	10 (17.9)	35 (62.5)	0 (0.0)	5 (9.1)	32 (58.2)	0 (0.0)	10 (18.2)	31 (56.4)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: NOR = normal; A-NCS = abnormal, not clinically significant; A-CS = abnormal, clinically significant

Source: CSR EPI 15, Table 77

表 2.7.4-98 投与法及び測定時点別の心電図所見のシフトテーブル：パート 2

Visit	ARS-1 2.0 mg IN twice (L/R) --------(BASELINE)--------			ARS-1 2.0 mg IN twice (R/R) -----(BASELINE)-----			EpiPen twice (L/R) --------(BASELINE)--------		
	NOR n (%)	A-NCS n (%)	A-CS n (%)	NOR n (%)	A-NCS n (%)	A-CS n (%)	NOR n (%)	A-NCS n (%)	A-CS n (%)
10 (+- 2 min)									
NOR	4 (10.3)	5 (12.8)	0 (0.0)	5 (12.8)	2 (5.1)	0 (0.0)	3 (7.1)	3 (7.1)	0 (0.0)
A-NCS	6 (15.4)	24 (61.5)	0 (0.0)	5 (12.8)	27 (69.2)	0 (0.0)	5 (11.9)	31 (73.8)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
20 (+- 2 min)									
NOR	6 (16.2)	4 (10.8)	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (5.1)	0 (0.0)	3 (7.1)	4 (9.5)	0 (0.0)
A-NCS	2 (5.4)	25 (67.6)	0 (0.0)	8 (20.5)	27 (69.2)	0 (0.0)	5 (11.9)	30 (71.4)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 (+- 2 min)									
NOR	4 (10.5)	3 (7.9)	0 (0.0)	2 (5.1)	4 (10.3)	0 (0.0)	5 (11.9)	4 (9.5)	0 (0.0)
A-NCS	5 (13.2)	26 (68.4)	0 (0.0)	8 (20.5)	25 (64.1)	0 (0.0)	3 (7.1)	30 (71.4)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
60 (+- 2 min)									
NOR	3 (8.1)	3 (8.1)	0 (0.0)	4 (10.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.1)	5 (11.9)	0 (0.0)
A-NCS	7 (18.9)	24 (64.9)	0 (0.0)	6 (15.4)	28 (71.8)	0 (0.0)	5 (11.9)	29 (69.0)	0 (0.0)
A-CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: NOR = normal; A-NCS = abnormal, not clinically significant; A-CS = abnormal, clinically significant

Source: EPI 15 CSR, Table 78

2.7.4.4.3.2.1.6 EPI 16 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-99 に示す。ベースライン時の心電図異常は評価全体の 66.7%で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4-99 ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 16 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 55) n (%)
Baseline -1 to 0	Normal	12 (33.3)
	Abnormal (NCS)	24 (66.7)

NCS: not clinically significant

Source: EPI 16 CSR, Table 17

2.7.4.4.3.2.1.7 EPI 17 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-100 に示す。ベースライン時の心電図異常は評価全体の 31.1%で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4-100 ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 17 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 45) n (%)
Baseline -1 to 0	Normal	31 (68.9)
	Abnormal (NCS)	14 (31.1)

NCS: not clinically significant

Source: EPI 17 CSR, Table 20

2.7.4.4.3.2.1.8 EPI 18 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-101 に示す。ベースライン時の心電図異常は評価全体の 60.5%で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4-101 ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 18 試験（安全性解析対象集団）

ECG Interpretation	Total (n = 43) n (5)
Normal	17 (39.5)
Abnormal, not clinically significant	26 (60.5)
Abnormal, clinically significant	0

Source: EPI 18 CSR, Table 23

2.7.4.4.3.2.2　日本人集団を対象とした試験における心電図検査の結果

2.7.4.4.3.2.2.1　EPI JP01 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-102 に示す。ベースライン時の心電図異常は認められなかった。

表 2.7.4-102　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI JP01 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 36) n(%)
Baseline -1 to 0	Normal	36 (100)
	Abnormal (NCS)	0

NCS: not clinically significant

Source: EPI JP01 CSR, Table 9

2.7.4.4.3.2.2.2　EPI JP02 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-103 に示す。ベースライン時の心電図異常は評価全体の 84.6%で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に重要とはみなされなかった。

表 2.7.4-103　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI JP02 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 13) n(%)
Baseline -1 to 0	Normal	2 (15.4)
	Abnormal (NCS)	11 (84.6)

NCS: not clinically significant

Source: EPI JP02 CSR, Table 17

2.7.4.4.3.2.2.3　EPI JP03 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-104 に示す。ベースライン時の心電図異常は認められなかった。治験薬投与後の測定時点での心電図の異常変動はみられなかった。

表 2.7.4-104　心電図の判定結果：EPI JP03 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Assessment	ARS-1 1.0 mg IN (N = 6) n (%)	ARS-1 2.0 mg IN (N = 9) n (%)	Total (N = 15) n (%)
Baseline	Normal	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
15 (+- 2 min)	Normal	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
30 (+- 2 min)	Normal	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
60 (+- 2 min)	Normal	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)
120 (+- 2 min)	Normal	6 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)

Source: EPI JP03 CSR, Table 14.3.5.1

2.7.4.4.3.2.3　他の臨床試験での心電図検査の結果

2.7.4.4.3.2.3.1　EPI 06 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-105 に示す。ベースライン時の心電図異常は評価全体の 41.7%で認められたが、これらの所見はいずれも被験者登録を除外するものではなかった。

表 2.7.4-105　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 06 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 12) n(%)
Baseline -1 to 0	Normal	7 (58.3)
	Abnormal	5 (41.7)

Source: EPI 06 CSR, Table 7

2.7.4.4.3.2.3.2　EPI 09 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-106 に示す。ベースライン時の心電図異常は評価全体の 43.6%で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4-106　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 09 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 55) n(%)
Baseline -1 to 0	Normal	31 (56.4)
	Abnormal	24 (43.6)

Source: EPI 09 CSR, Table 17

2.7.4.4.3.2.3.3　EPI 11b 試験

心電図の判定結果を表 2.7.4-107 に示す。スクリーニング時に心電図異常所見が 12 例（46.2%）に認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4-107　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 11b 試験（安全性解析対象集団）

Timepoint	All Subjects (n = 26) n (%)
Baseline	
Normal	14 (53.8)
Abnormal, Not Clinically Significant	12 (46.2)

Source: EPI 11b CSR, Table 14

2.7.4.4.3.2.3.4　EPI 13 試験

ベースライン時の心電図判定の判定結果の要約を表 2.7.4-108 に示す。ベースライン時の心電図異常は 57.1%で認められたが、これらの所見はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.4-108　ベースライン時の心電図の判定結果：EPI 13 試験（安全性解析対象集団）

Visit	Result	Total (N = 42) n (%)
Baseline -1 to 0	Normal	18 (42.9)
	Abnormal	24 (57.1)

Source: EPI 13 CSR, Table 19

2.7.4.4.3.3　心電図検査の要約及び結論

ベースライン時及び全ての投与後に、大部分の被験者で心電図の異常所見が認められた。これらの割合が高かった理由は、使用した心電図異常の定義が非制限的なものであったためであり、臨床的に重要と判断された異常はなかった。心電図異常の割合は投与法及び時点間で同程度であった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な集団を対象とした ARS-1 の試験は実施しなかった。

2.7.4.6　市販後データ

1) 海外市販後のデータ

海外における市販後安全性情報は、2024 年 8 月 9 日から 2025 年 2 月 8 日までを報告期間とした Periodic Adverse Drug Experience Reports (PADERs)を ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.（以下 ARS 社）より米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下 FDA）に報告している。

アレルギー誘発クリニックにおけるネフィーの適正使用のため、ARS 社は neffy Experience Program を通して業務用製剤を要請した医療提供者（health care providers）にネフィー2 mg の業務用製剤を提供し（医療従事者 1 人につき業務用製剤を 3 つ提供）、ARS 社の販売担当者はこれらの参加医療従事者を訪問し、ネフィーの使用経験について医師に調査した。この市販後の neffy Experience Program で得られた有害事象の報告はいずれも、刺激型自発報告として扱い、表 2.7.4-111 から表 2.7.4-113 の（*）印で示した。

なお、事象の予測性は、米国で既承認の neffy US Prescribing Information （version 08/2024）に記載されている有害事象に基づいて評価した。

(1) 15 日報告のラインリスト

15 日報告のラインリストを表 2.7.4-109 に示す。報告期間内に初回 15 日報告として提出した報告書は 1 件(2024ARP00005)であった。

表 2.7.4-109　15 日報告のラインリスト

MedDRA/J version:22.0

Mfg. ID Number	MedDRA 基本語 [1]	初回確認日	追跡確認日	提出日
2024ARP00005	**失神** 薬効欠如 過少量投与	10/17/24	N/A	10/31/24

[1] の太字は、重大で予期しない事象を示した

出典：Oracle Argus Database as of 12 February 2025

(2) 30 日医療機器報告のラインリスト

30 日医療機器報告のラインリストを表 2.7.4-110 に示す。

表 2.7.4-110　30 日医療機器報告のラインリスト

Mfg. ID Number	機器の不具合の説明	有害事象	初回確認日	提出日
2024ARP00017	医療機器接続不具合	なし	11/19/24	12/30/24
2025ARP00007	製品供給メカニズムの問題	なし	01/20/25	02/19/25

出典: Oracle Argus Database as of 12 February 2025

(3) 全有害事象の器官別大分類による集計

以下に報告期間中に報告された器官別大分類別に集計したすべての有害事象の概要を示す。これらの有害事象は米国の自発報告からの情報であり、文献からの報告や FDA から ARS 社への報告はなかった。

要約表は、重篤で予測できない有害事象（表 2.7.4-111）、重篤で予測できる有害事象（表 2.7.4-112）、非重篤で予測できない有害事象（表 2.7.4-113）、非重篤で予測できる有害事象（表 2.7.4-114）に分けて示す。

表 2.7.4-111　器官別大分類別の全有害事象の概要-初発の重篤かつ予測できない有害事象

MedDRA/J version:22.0

Mfg. ID Number(s)	器官別大分類/MedDRA 基本語	発現件数
	全器官	1
	神経系障害	1
2024ARP00005*	失神	1

* Neffy Experience Program にて受け取った刺激型自発報告

出典: Oracle Argus Database as of 12 February 2025

表 2.7.4-112 器官別大分類別の全報告すべき事象の概要-初発の重篤かつ予測できる有害事象

MedDRA/J version:22.0

Mfg. ID Number(s)	器官別大分類/MedDRA 基本語	発現件数
	全器官	1
	一般・全身障害および投与部位の状態	1
2024ARP00005*	薬効欠如[1]	1

* Neffy Experience Program にて受け取った刺激型自発報告

[1] 添付文書に記載されている臨床的に改善が認められない状態での 2 回目の投与を行わず、ネフィーを 1 回のみ投与したため、予想されるとした。

出典: Oracle Argus Database as of 12 February 2025

表 2.7.4-113 器官別大分類別の全事象の概要-初発の非重篤かつ予測できない有害事象

MedDRA/J version:22.0

Mfg. ID Number(s)	器官別大分類/MedDRA 基本語	発現件数
	全器官	18
	皮膚および皮下組織障害	1
2024ARP00009*	発疹	1
	眼障害	4
2024ARP00022*	眼部腫脹	1
2024ARP00014*	流涙増加	1
2024ARP00020* 2024ARP00022*	眼充血	2
	胃腸障害	1
2024ARP00012*	歯痛	1
	一般・全身障害および投与部位の状態	2
2024ARP00010*	薬効欠如	1
2024ARP00011*	分泌物分泌	1
	傷害、中毒および処置合併症	2
2024ARP00009*	適応外使用	1
2024ARP00019*	製品適用過誤	1
	神経系障害	1
2024ARP00014*	粘膜の灼熱感	1
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7
2024ARP00021 2024ARP00024*	鼻出血	2
2024ARP00024*	鼻乾燥	1
2025ARP00009*	口腔咽頭痛	1
2025ARP00001	副鼻腔不快感	1
2024ARP00013*	鼻痛	1
2025ARP00001	副鼻腔うっ血	1

* Neffy Experience Program にて受け取った刺激型自発報告

出典: Oracle Argus Database as of 12 February 2025

表 2.7.4-114　器官別大分類別の全事象の概要-初期の非重篤かつ予測できる有害事象

MedDRA/J version:22.0

Mfg. ID Number(s)	器官別大分類/MedDRA 基本語	発現件数
	全器官	25
	胃腸障害	4
2024ARP00009*	上腹部痛	1
2024ARP00019*	腹痛	1
2024ARP00014*	歯肉痛	1
2024ARP00021	口の感覚鈍麻	1
	一般・全身障害および投与部位の状態	3
2024ARP00011*	薬効欠如	1
2024ARP00014* 2024ARP00023*	びくびく感	2
	傷害、中毒および処置合併症	2
2024ARP00005*	過少量投与	1
2024ARP00011*	過少量投与	1
	神経系障害	6
2024ARP00018 2024ARP00020* 2024ARP00021 2024ARP00022* 2024ARP00023* 2025ARP00004*	頭痛	6
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10
2024ARP00012* 2024ARP00022* 2024ARP00024* 2025ARP00002 2025ARP00003 2025ARP00008* 2025ARP00010	鼻部不快感	7
2024ARP00014*	鼻漏	1
2025ARP00003 2025ARP00005	咽喉刺激感	2

* Neffy Experience Program にて受け取った刺激型自発報告

出典: Oracle Argus Database as of 12 February 2025

(4) 15 日報告の臨床的意義に関する叙述

報告期間中に報告された 15 日報告は 1 件であった。有害事象の詳細な記述については、PADER #1 のセクション 1.4 を参照。

(5) 重篤で予測できる有害事象の臨床的意義に関する叙述

報告期間中に報告された重篤で予測できる特有の有害事象は 1 件であった。重篤な有害事象の詳細な記述については、PADER #1 のセクション 1.5 を参照。

(6) 非重篤で予測できない有害事象の臨床的意義に関する叙述

報告期間中に報告された非重篤で予測できない有害事象は 18 件であった。有害事象の詳細な記述については、PADER #1 のセクション 1.6 および PADER #2 のセクション 1.8 を参照。

この報告期間中に受けた非重篤で予測できない有害事象の評価に基づくと、ネフィー（アドレナリン点鼻液）のリスク・ベネフィットプロファイルに変化はない。

(7) 非重篤で予測できる有害事象の臨床的意義に関する叙述

報告期間中に受けた非重篤で予測される有害事象は 25 件であった。有害事象の詳細な記述については、PADER #1 のセクション 1.7 および PADER #2 のセクション 1.9 を参照。

(8) 医療機器報告の叙述

これまでに報告された 30 日医療機器報告に至った機器不具合報告は 2 件であった。詳細な記述については、PADER #2 の第 1.10 項を参照。

(9) 結論

これまでに、ARS 社は個別安全性報告（Individual Case Safety Reports、ICSR）として初回 15 日報告書を 1 件提出し、非重篤の初回 ICSR を 1 件受領した。

副作用報告(2024ARP00005、2024ARP00010、2024ARP00011)の 3 件は、ネフィーの薬理作用の欠如や減弱が関与しているとは考えられず、むしろ、臨床的改善が認められない場合に初回投与から 5 分後にネフィーの 2 回目の投与を開始しないこと又は処方情報に従った初回治療後に症状が悪化したことが、効果の欠如に対する最も可能性の高い説明と考える。2 件の医療機器の不具合報告（機器接続問題および製品配送機構問題）は患者に危害を及ぼすことはなかった。
FDA に提出した市販後安全性報告の完全な要約については、PADER #1 および PADER #2 を参照。

市販後の安全性情報を総合的に分析した結果、ネフィー（アドレナリン点鼻液）のリスク・ベネフィットプロファイルには変化がないことが示されており、成人及び小児患者においても、アナフィラキシーを含む I 型アレルギー反応の緊急治療において、ネフィーは良好なリスク・ベネフィットプロファイルを有し続けている。

2.7.4.6.1 付録

該当なし

ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

アルフレッサ ファーマ株式会社

2.7.5 参考文献

1) Adrenaline – Epinephrine Injection Prescribing Information. Par Pharmaceutical, Inc. 01/2019.
2) Al-Gindan YY, Hankey C, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean ME. Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data. Am J Clin Nutr. 2014 Oct;100(4):1041-51.
3) Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. Arch Dis Child. 2018 Jun 16.
4) Andre M, Hammer J. Life-Threatening Accidental Intravenous Epinephrine Overdose in a 12-Year-Old Boy. Pediatric Emergency Care. 2019; Vol 35: No 6: e110-e112.
5) Arkwright PD. Automatic epinephrine device use in children with food allergies. J Allergy Clin Immunol. 2009 Jan;123(1):267-8; author reply 268.
6) Armstrong M, Kerndt CC, Moore RA. Physiology, Baroreceptors. 2022 Mar 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30844199.
7) Arnold JJ, Ahsan F, Meezan E, Pillion DJ. Correlation of tetradecylmaltoside induced increases in nasal peptide drug delivery with morphological changes in nasal epithelial cells. Journal of pharmaceutical sciences. 2004;93(9):2205-13.
8) Arnold JJ, Williams PM. Anaphylaxis: Recognition and Management. Am Fam Physician. 2011 Nov ;84(10):1111-8.
9) Asthma and Allergy Foundation of America. My Life with Food Allergy Parent Survey Report. Asthma and Allergy Foundation of America. 2019.
10) Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. Am J Physiol. 1994;266(4 Pt 1):L461-L468.
11) Barach EM, Nowak RM, Lee TG. Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. JAMA 1984;251(16):2118-2122.
12) Baraniuk JN. Neural control of human nasal secretion. Pulm Pharmacol. 1991;4(1):20-31.
13) Barnes PJ. Effect of β-agonists on inflammatory cells. J Allergy Clin Immunol Pract. 1999;104(2):10-17.
14) Bautista E, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K, Tillett M, Kepron W, Mink SN. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128:151-164.
15) Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. Clin Exp Allergy. 2003 Apr;33(4):475-82.
16) Ben-Shoshan M, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, Mill C, Perkins E, Joseph L, Morris J, Clarke A. Anaphylaxis treated in a Canadian pediatric hospital: Incidence, clinical characteristics, triggers, and management. J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep;132(3):739-741.e3.
17) Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. The New England Journal of Medicine. 1991;324(25):1785-1790.
18) Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M. Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans. Am J Physiol. 1996 Sep;271(3 Pt 2):H1139-44.

19) Breuer C, Wachall B, Gerbeth K, Abdel-Tawab M, Fuhr U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist inhalation adrenaline using a mobile inhaler. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jun;69(6):1303-10.

20) Brooks C, Coffman A, Erwin E, Mikhail I. Diagnosis and treatment of food allergic reactions in pediatric emergency settings. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Nov;119(5):467-468.

21) Brown AFT. Therapeutic controversies in the management of acute anaphylaxis. Accid Emerg Med 1998;15:89-95.

22) Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2004; August 371-376.

23) Brown S, Mullins R. Anaphylaxis: diagnosis and management. MJA Practice Essentials - Allergy. Sept 2006;185(5):283-289.

24) Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the Management of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1186-1195.

25) Calmet H, Inthavong K, Eguzkitza B, Lehmkuhl O, Houzeaux G, Vázquez M. Nasal sprayed particle deposition in a human nasal cavity under different inhalation conditions. PLOS One. 2019 Sep 6;14(9):e0221330.

26) Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Dec;113(6):599-608.

27) Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, Hess EP. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015a Jan-Feb;3(1):76-80.

28) Campbell RL, Bashore CJ, Lee S, Bellamkonda VR, Li JT, Hagan JB, Lohse CM, Bellolio MF. Predictors of Repeat Epinephrine Administration for Emergency Department Patients with Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015b Jul-Aug;3(4):576-84.

29) Cardona V, Ferré-Ybarz L, Guilarte M, Moreno-Pérez N, Gómez-Galán C, Alcoceba-Borràs E, Delavalle MB, Garriga-Baraut T; AdreSCAIC Research Group. Safety of adrenaline use in anaphylaxis: a multicentre register. Int Arch Allergy Immunol. 2017;173(3):171-177.

30) Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020 Oct 30;13(10):100472.

31) Carlson JN, Cook S, Djarv T, Woodin JA, Singletary E, Zideman DA. Second Dose of Epinephrine for Anaphylaxis in the First Aid Setting: A Scoping Review. Cureus. 2020 Nov 9;12(11):e11401.

32) Casale TB, Wang J, Oppenheimer J, Nowak-Wegrzyn A. Acute At-Home Management of Anaphylaxis: 911: What Is the Emergency? J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May 13:S2213-2198(22)00485-8.

33) Chaaban MR, Warren Z, Baillargeon JG, Baillargeon G, Resto V, Kuo YF. Epidemiology and trends of anaphylaxis in the United States, 2004-2016. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Jun;9(6):607-614.

34) Chad L, Ben-Shoshan M, Asai Y, Cherkaoui S, Alizadehfar R, St-Pierre Y, Harada L, Allen M, Clarke A. A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector. Allergy. 2013 Dec;68(12):1605-9.

35) Chung M, Costello R, Symchowicz S. Comparison of netilmicin and gentamicin pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1980 Feb;17(2):184-7.

36) Christensen ML, Mottern RK, Jabbour JT, Fuseau E. Pharmacokinetics of sumatriptan nasal spray in children. J Clin Pharmacol. 2004 Apr;44(4):359-67.

37) Clutter WE, Bier DM, Shah SD, Cryer PE. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. J Clin Invest. 1980 Jul;66(1):94-101.

38) Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, Foletti G. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. Eur Neurol. 2003;49(3):173-7.

39) Dave H, Agarwal V, Maseeh A, Patel KR. Novel Methylcobalamin Nasal Spray versus Intramuscular Injection: A Randomized, Crossover Comparative Bioavailability Study. Int J Endocrinol Metab Disord. 2021. 7(1).

40) Değermenci M, Ertekin T, Ülger H, Acer N, Coşkun A. The age-related development of maxillary sinus in children. J Craniofac Surg. 2016 Jan;27(1):e38-44.

41) De Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. Eur J Pediatr. 2008 Nov;167(11):1251-61.

42) Dhamankar, Varsha Sudhir. "Cytochrome P450-mediated drug metabolizing activity in the nasal mucosa." PhD (Doctor of Philosophy) thesis, University of Iowa, 2013.http://ir.uiowa.edu/etd/1585.

43) Dietz D. NTP toxicology and carcinogenesis studies of l-epinephrine hydrochloride (CAS No. 55-31-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1990 Mar;380:1-205.

44) Dinakar C. Anaphylaxis in Children: Current Understanding and Key Issues in Diagnosis and Treatment. Curr Allergy Asthma Rep.2012; 12:641-649.

45) Dodd A, Hughes A, Turner PJ. Anaphylaxis management - Why are guidelines inconsistent?: A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis. Resuscitation. 2021 Feb;159:165-167.

46) Druce HM, Kaliner MA. Allergic rhinitis. JAMA. 1988 Jan 8;259(2):260-3.

47) Duvauchelle T, Robert P, Donazzolo Y, Loyau S, Orlandini B, Lehert P, Lecomte JM, Schwartz JC. Bioavailability and cardiovascular effects of adrenaline administered by Anapen autoinjector in healthy volunteers. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul - Aug;6(4):1257-1263.

48) El Turki A, Smith H, Llewellyn C, Jones CJ. A systematic review of patients', parents' and healthcare professionals' adrenaline auto-injector administration techniques. Emerg Med J. 2017 Jun;34(6):403-416.

49) Edwards ES, Gunn R, Simons ER, Carr K, Chinchilli VM, Painter G, Goldwater R. Bioavailability of epinephrine from Auvi-Q compared with EpiPen. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Aug;111(2):132-7.

50) Ellis AK, Day JH. The role of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep. 2003 Jan;3(1):11-4.

51) Ensinger H, et al. Relationship between arterial and peripheral venous catecholamine plasma catecholamine concentrations during infusion of noradrenaline and adrenaline in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1992: 43: 245-249.

52) EpiPen - epinephrine injection. Mylan Specialty. L.P. June 2020.

53) Fisher M. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. Anaesth Intens Care. 1986;14:17-21.

54) Fisher M. Anaphylaxis. DM. August 1987:438-479.

55) Fisher M. Treating anaphylaxis with sympathomimetic drugs. BMJ. 1992;305:1107.

56) Fisher DA. Adverse Effects of topical corticosteroid use. West J Med. 1995;162:123-126.

57) Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, Henning AK, Stablein D, Sampson HA, Sicherer SH. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. Pediatrics. 2012 Jul;130(1):e25-32.

58) Flemming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jan-Feb;3(1):57-62.

59) Frank DO, Kimbell JS, Pawar S, Rhee JS. Effects of anatomy and particle size on nasal sprays and nebulizers. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Feb;146(2):313-9.

60) Freedman BJ. Accidental adrenaline overdosage and its treatment with piperoxan. Lancet. 1955 Sep 17;269(6890):575-8.

61) Galli SJ1, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. Nature. 2008 Jul 24;454(7203):445-54.

62) Gandia P, Saivin S, Le-Traon AP, Guell A, Houin G. Influence of simulated weightlessness on the intramuscular and oral pharmacokinetics of promethazine in 12 human volunteers. J Clin Pharmacol. 2016 Sep;46(9):1008-16.

63) Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). J Allergy Clin Immunol. 2000 Jul;106(1 Pt 1):171-6.

64) Gloaguen A, Pouessel G, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, Beaudouin E, Meininger C. Management of Anaphylaxis in Emergency Medicine. Mediterranean Journal of Emergency Medicine, 2017;(25), 4-24.

65) Główka FK. Stereoselective pharmacokinetics of ibuprofen from tablets and intramuscular injections in man. Chirality. 2000 Jan;12(1):38-42.

66) Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Koehli A, Mahler V, Spindler T, Lange L, Bilò MB, Papadopoulos NG, Hourihane JOB, Lang R, Fernández-Rivas M, Christoff G, Cichocka-Jarosz E, Worm M. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Nov-Dec;6(6):1898-1906.e1.

67) Gupta RS, Sehgal S, Brown DA, Das R, Fierstein JL, Casale TB, Nowak-Wegrzyn AH, Bilaver LA. Characterizing Biphasic Food-Related Allergic Reactions Through a US Food Allergy Patient Registry. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct;9(10):3717-3727.

68) Hansen I, Klimek L, Mösges R, Hörmann K. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Jun;4(3):159-63.

69) Hasunuma T, Tohkin M, Kaniwa N, Jang IJ, Yimin C, et. al. Absence of ethnic differences in the pharmacokinetics of moxifloxacin, simvastatin, and meloxicam among three East Asian populations and Caucasians. Br J Clin Pharmacol. 2016 Jun;81(6):1078-90.

70) Heilborn H, Hjemdahl P, Daleskog M, Adamsson U. Comparison of subcutaneous injection and high-dose inhalation of epinephrine--implications for self-treatment to prevent anaphylaxis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1986;78(6):1174-9.

71) Hekkala AM, Swan H, Viitasalo M, Vaananen H, Toivonen L. Epinephrine bolus test in detecting long QT syndrome mutation carriers with indeterminable electrocardiographic phenotype. Ann Noninvasive Electrocardiol 2011;16(2):172–179.

72) Hill RL, Wilmot JG, Belluscio BA, Clear K, Lindisch D, et. al. Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh. Medical Devices: Evidence and Research. 2016;9:257-266.

73) Hogan RE, Gidal BE, Koplowitz B, Koplowitz LP, Lowenthal RE, Carrazana E. Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. Epilepsia. 2020;61:455–464. https ://doi.org/10.1111/epi.16449.

74) Hoffmann BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Goodman & Gilman: The pharmaceutical basis of therapeutics. Eds: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A. Mc Graw Hill, New York 2002.

75) Hosseini S, Golshahi L. An in vitro evaluation of importance of airway anatomy in sub-regional nasal and paranasal drug delivery with nebulizers using three different anatomical nasal airway replicas of 2-, 5- and 50-Year old human subjects. Int J Pharm. 2019 May 30;563:426-436.

76) Hu W, Kemp A, Kerridge I. Ethics in practice - Making clinical decisions when the stakes are high and the evidence unclear. BMJ. 2004;329:852-4.

77) Jang YJ, Kim SC. Pneumatization of the sphenoid sinus in children evaluated by magnetic resonance imaging. Am J Rhinol. 2000 May-Jun;14(3):181-5.

78) Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of adrenaline in food-induced anaphylaxis in children. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jul;122(1):133-8.

79) Jern S, Pilhall M, Jern C. Infusion of Epinephrine Augments Pressor Responses to Mental Stress. Hypertension. 1991; Vol 18, No 4: 467-474.

80) Johnson J, Malinovschi A, Alving K, Lidholm J, Borres MP, Nordvall L. Ten-year review reveals changing trends and severity of allergic reactions to nuts and other foods. Acta Paediatr. 2014 Aug;103(8):862-7.

81) Joint Task Force on Practice Parameters, et al. Anaphylaxis-apractice parameter update2015. Ann Allergy Asthma Immunol 115(2015) 341-384 -2015.

82) Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis. World Allergy Organ J. 2018 Aug 15;11(1):19.

83) Jung D, Mroszczak E, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. Eur J Clin Pharmacol. 1988;35(4):423-5.

84) Kahveci M, Akarsu A, Koken G, Sahiner UM, Soyer O, Sekerel BE. Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Nov;31(8):954-961.

85) Kaliner M, Austen KF. Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells. The Journal of Immunology. 1974;Vol 112 No 2: 664-674.

86) Kapoor M, Cloyd JC, Siegel RA. A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies. Journal of Controlled Release. 2016; 237: 147-159.

87) Kawano T, et al. Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: Clinical outcomes and cardiovascular complications. Resuscitation. 2017; 112: 53-58 - 2017.

88) Kelso JM. A second dose of adrenaline for anaphylaxis: how often needed and how to carry. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):464-5.

89) Kemp SF, Lockey RF, Estelle F, Simons R. Epinephrine: The drug of choice for anaphylaxis - A statement of the World Allergy Organization. WAO Journal. 2008;2:S18-S26.

90) Kemp SF, Navigating the Updated Anaphylaxis Parameters. Allergy Asthma Clin Immunol. 2007 ;3(2):40-9.

91) Klabundel, R PhD. Cardiovascular Physiology Concepts (Lippincott Connect) (Third ed.). 2021. LWW.

92) Kondo A, Ishikawa K, Nagasawa H, Takeuchi I, Jitsuiki K, Ohsaka H, Omori K, Yanagawa Y. An Analysis of Patients with Anaphylaxis Treated by a Physician-Staffed Helicopter. Air Med J. 2018 Jul-Aug;37(4):259-263.

93) Korenblat P, Lundie MJ, Dankner RE, Day JH. A retrospective study of adrenaline administration for anaphylaxis: how many doses are needed? Allergy Asthma Proc. 1999 Nov-Dec;20(6):383-6.

94) Krieter P, Chiang N, Gyaw S, Skolnick P, Crystal R, Keegan F, Aker J, Beck M, Harris J. Pharmacokinetic Properties and Human Use Characteristics of an FDA-Approved Intranasal Naloxone Product for the Treatment of Opioid Overdose. J Clin Pharmacol. 2016 Oct;56(10):1243-53.

95) Lacwik P, Bialas AJ, Wielanek M, Sklodowska M, Kupczyk M, Gorski P, Kuna P. Single, short-time exposure to heat in a car during sunny day can decrease epinephrine concentration in autoinjectors: a real-life pilot study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019.

96) Lee S, Harris ND, Robinson RT, Yeoh L, Macdonald IA, Heller SR. Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man. Eur J Clin Invest. 2003 Feb;33(2):93-8.

97) Lee M, Stukus DR. Pre-hospital use of epinephrine for treatment of anaphylaxis in children and adolescents [abstract]. J Allergy Clin Immunol 2015;(suppl 1): 205.

98) Levine RD, Orkin LR. Epinephrine overdose; a continuing problem. N Y State J Med. 1981 Oct;81(11):1669-70.

99) Lichtwarch-Achoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intensive Care Med. 1992;18:142-147.

100) Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis - a practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115:341-384.

101) Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight R, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C, Westfal RE. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. J Allergy Clin Immunol 2000;106:65-71.

102) Lindbeck G, Burns DM, Rockwell DD. Out-of hospital Provider Use of Epinephrine for Allergic Reactions: Pilot Program. Academic Emergency Medicine. 1995; Vol 2/No 7; 592– 596.

103) Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. DFN-02 (sumatriptan 10 mg with a permeation enhancer) nasal spray vs placebo in the acute treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. Headache. 2018;58:676-687.

104) Lorkiewicz-Muszyńska D, Kociemba W, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Patelska-Banaszewska M, Przystańska A. Development of the maxillary sinus from birth to age 18. Postnatal growth pattern. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Sep;79(9):1393-400.

105) Maggio ET. Absorption enhancing excipients in systemic nasal drug delivery. IPEC-Americas Inc. 2014; J. Excipients and Food Chem.5(2): 100-112.

106) Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, Bloomfield DM, Garan H. Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization: the normative effects of adrenaline and isoproterenol in healthy subjects. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006 Sep;17(9):983-9.

107) Mali S, Jambure R. Anaphylaxis management: Current concepts. Anesth Essays Res. 2012 Jul-Dec; 6(2):115-123.

108) Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW. Factors associated with repeated use of adrenaline for the treatment of anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Nov;103(5):395-400.

109) Maslov MY, Wei AE, Pezone MJ, Edelman ER, Lovich MA. Vascular dilation, tachycardia, and increased inotropy occur sequentially with increasing epinephrine dose rate, plasma and myocardial concentrations, and camp. Heart, Lung and Circulation (2015) 24, 912–918.

110) McHugh K, Repanshek Z. Anaphylaxis: Emergency Department Treatment. Emerg Med Clin North Am. 2022 Feb;40(1):19-32.

111) Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 1998 Jan 5;29(1-2):13-38.

112) Miceli JJ, Wilner KD, Swan SK, Tensfeldt TG. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intramuscular ziprasidone in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2005 Jun;45(6):620-30.

113) Miller's Anesthesia 9th Edition. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, et. al (editors). Part II: Anesthetic Physiology - Epinephrine. 2014: 366.

114) Mink SN, et al. Effect of bolus epinephrine on systemic hemodynamics in canine anaphylactic shock. Cardiovascular Research. 1998; 40: 546-556.

115) Mink SN, Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Duke K. Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs. Clin Exp Allergy 2004; 34:1776–1783.

116) Moss J, Jani Y, Edwards B, Tomlin S, Rashed AN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence of adrenaline administered via auto-injector for anaphylactic reactions: A review of literature. British Journal of Clinical Pharmacology. 2021;87(3):816–824.

117) Munjal S, Brand-Schieber E, Allenby K, Spierings LH, Cady RK, Rapoport AM. A multicenter, open-label, long-term safety and tolerability study of DFN-02, an intranasal spray of sumatriptan 10 mg plus permeation enhancer DDM, for the acute treatment of episodic migraine. The Journal of Headache and Pain. 2017;18:31.

118) Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022 Feb;77(2):357-377.

119) Naclerio R. Clinical manifestations of the release of histamine and other inflammatory mediators. J Allergy Clin Immunol. 1999 Mar;103(3 Pt 2):S382-5. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70216-2. PMID: 10069897.

120) National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5816, Epinephrine. Retrieved August 11, 2022 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epinephrine#section=Drug-Warnings.

121) Nara E, Masegi M, Hatono T, Hashida M. Pharmacokinetic analysis of drug absorption from muscle based on a physiological diffusion model: effect of molecular size on absorption. Pharm Res. 1992 Feb;9(2):161-8.

122) Nogic C, Belousoff J, Krieser D. The diagnosis and management of children presenting with anaphylaxis to a metropolitan emergency department: A 2-year retrospective case series. J Paediatr Child Health. 2016 May;52(5):487-92.

123) Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, Hyer W, Vance G, Townshend C, Alfaham M, Arkwright PD, Rao R, Kapoor S, Summerfield A, Warner JO, Roberts G. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. Clin Exp Allergy. 2012 Feb;42(2):284-92.

124) Oliveira P, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Drug-metabolizing Enzymes and Efflux Transporters in Nasal Epithelium: Influence on the Bioavailability of Intranasally Administered Drugs. Current Drug Metabolism.2016; 17: 1-20.

125) Oren E, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 Nov;99(5):429-32.

126) Oya S, Kinoshita K, Daya M, Kinoshita H. Characteristics of Anaphylactic Reactions: A Prospective Observational Study in Japan. J Emerg Med. 2020 Dec;59(6):812-819.

127) Ozbek OY. Epinephrine Auto-Injectors. Int J Aller Medications. 2015;1:2.

128) Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, Lee HM. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Dec;74(12):1347-50.

129) Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, Turner PJ. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2021 Nov;148(5):1307-1315.

130) Pawankar R, Canonica G, Holgate S and Lockey R. World Allergy Organization (WAO) White Book On Allergy. Worldallergy.org. 2020:1-220.

131) Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Aug; 8(4): 310–315.

132) Pöyhiä R, Seppälä T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 1992 Jun;33(6):617-21.

133) Prasad K. Chapter 3: Peripheral circulation and its control mechanism. J. B. Chang et al. (eds.), Textbook of Angiology. 2000:39-45.

134) Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. J Asthma Allergy. 2018 Jun 20;11:143-151.

135) Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy. 2000 Aug;30(8):1144-50.

136) Randall OS, Esler MD, Bulloch EG, Maisel AS, Ellis CN, Zweifler AJ, Julius S. Relationship of age and blood pressure to baroreflex sensitivity and arterial compliance in man. Clin Sci Mol Med Suppl. 1976 Dec;3:357s-360s.

137) Regents of University of Minnesota. Atlas of human cardiac anatomy - Cardiovascular function. 2020.

138) Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. 2008 Jan.

139) Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 528-34.

140) Rubin T, Clayton J, Adams D, Jou H, Vohra S. Systematic review of outcome measures in trials of pediatric anaphylaxis treatment. BMC Pediatrics. 2014;14:158.

141) Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of repeat adrenaline treatments for food-related anaphylaxis. Pediatrics. 2010 Apr;125(4):e711-8.

142) Samoliński BK, Grzanka A, Gotlib T. Changes in nasal cavity dimensions in children and adults by gender and age. Laryngoscope. 2007 Aug;117(8):1429-33.

143) Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med. 1992 Aug 6;327(6):380-4.

144) Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J. Anaphylactic shock: Is vasopressin the drug choice? Anesthesiology 2004; 101:1025-7.

145) Schwirtz A, Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. J Asthma Allergy. 2012;5:39-49.

146) Shah RK, Dhingra JK, Carter BL, Rebeiz EE. Paranasal sinus development: a radiographic study. Laryngoscope. 2003 Feb;113(2):205-9.

147) Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, et. al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr;145(4):1082-1123.

148) Shamji MH, Bellido V, Scadding GW, Layhadi JA, Cheung DK, Calderon MA, Asare A, Gao Z, Turka LA, Tchao N, Togias A, Phippard D, Durham SR. Effector cell signature in peripheral blood following nasal allergen challenge in grass pollen allergic individuals. Allergy. 2015 Feb;70(2):171-9.

149) Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;4:1-17.

150) Sicherer S, Simons E. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. American Academy of Pediatrics. 2017; Vol 139: no 3: e1-e11.

151) Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. J allergy clin immunol. Jan 1998;101(1):33-37.

152) Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2011;4(2):13-37.

153) Simons FE, X Gu, L M Johnston, K J Simons. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? Pediatrics. 2000 Nov;106(5):1040-4.

154) Simons FER, Xiaochen G, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:171-5.

155) Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010a Feb;125(2 Suppl 2):S161-81.

156) Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov;108(5):871-3.

157) Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:367-77.

158) Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010b;10, 354-61.

159) Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, et. al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J. 2015 Oct 28;8(1):32.

160) Smith PL, Permutt S, Lichtenstein LM. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. Journal of Clinical Investigation. 1980; 66(5): 1072-1080.

161) Soller L, Teoh T, Baerg I, Wong T, Hildebrand KJ, Cook VE, Biggs CM, Lee N, Yaworski L, Cameron SB, Chan ES. Extended analysis of parent and child confidence in recognizing anaphylaxis and using the epinephrine autoinjector during oral food challenges. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Feb;7(2):693-695.

162) Søreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. Acta Anaesthesiol Scand 1988;32:339-342.

163) Spack EF, Wehner NG, Winkelhake JL. Preclinical and Pharmacological Studies of AG284 a Soluble HLA-DR2: Myelin Basic Protein Peptide Complex for the Treatment of Multiple Sclerosis. CNS Drug Reviews. 1998; Vol 4: No3: 225-246.

164) Spaeth J, Krügelstein U, Schlöndorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1997 Feb 14;39(1):25-40.

165) Srisawat C, Nakponetong K, Benjasupattananun P, Suratannon C, Wachirutmanggur L, Boonchoo S, Pankaew D, Laocharoenkiat A, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Vichyanond P. A preliminary study of intranasal adrenaline administration as a potential route for anaphylaxis treatment. Asian Pac J Allergy Immunol. 2016 Mar;34(1):38-43.

166) Stratton JR, Malpall TW, Ritchie JL, Pfeifer MA, Harker LA. Studies of platelet factor 4 and beta thromboglobulin release during exercise: lack of relationship to myocardial ischemia. Circulation. 1982;66(1):33-43.

167) Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB. Hemodynamic effects of adrenaline: concentration-effect study in humans. J Appl Physiol. 1985 Apr;58(4):1199-206.

168) Struthers AD, Reid JL, Whitesmith R, Rodger JC. The effects of cardioselective and non-selective beta-adrenoceptor blockade on the hypokalaemic and cardiovascular responses to adrenomedullary hormones in man. Clin Sci (Lond). 1983b Aug;65(2):143-7.

169) Tang Mimi LK, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2009, 9:351-356.

170) Tanimoto S, Kaliner M, Lockey R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly: An integrated analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;130:508-514.

171) Turner PJ, Ruiz-Garcia M, Durham SR, Boyle RJ. Limited effect of intramuscular epinephrine on cardiovascular parameters during peanut-induced anaphylaxis: an observational cohort study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Jan 1;9(1):527-30.

172) Turner PJ, Muraro A, Roberts G. Pharmacokinetics of adrenaline autoinjectors. Clin Exp Allergy. 2022 Jan;52(1):18-28.

173) Uguz A, Lack G, Pumphrey R, Ewan P, Warner J, Dick J, Briggs D, Clarke S, Reading D, Hourihane J. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. Clin Exp Allergy. 2005 Jun;35(6):746-50.

174) Upton J, Vadas P. Potential therapeutic strategies for severe anaphylaxis targeting platelet-activating factor and PAF acetylhydrolase. Current Treatment Options in Allery. 2014;1:232-246.

175) Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1456-62.

176) van der Heijden P, Korsten-Meijer AG, van der Laan BF, Wit HP, Goorhuis-Brouwer SM. Nasal growth and maturation age in adolescents: a systematic review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Dec;134(12):1288-93.

177) Warren CM, Zaslavsky JM, Kan K, Spergel JM, Gupta RS. Epinephrine auto-injector carriage and use practices among US children, adolescents, and adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Oct;121(4):479-489.e2.

178) Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Jul;97(1):39-43.

179) Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. In. eds.

180) White MV. The role of histamine in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 1990 Oct;(4 Pt 2):599-605.

181) White MV, Hogue SL, Bennett ME, Goss D, Millar K, Hollis K, Siegel PH, Wolf RA, Wooddell MJ, Silvia S. EpiPen4Schools pilot survey: Occurrence of anaphylaxis, triggers, and epinephrine administration in a U.S. school setting. Allergy Asthma Proc. 2015 Jul-Aug;36(4):306-12.

182) Whyte AF, Soar J, Dodd A, Hughes A, Sargant N, Turner PJ. Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance. Clin Med (Lond). 2022 Jul;22(4):332-339.

183) Wolf G, Anderhuber W, Kuhn F. Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Sep;102(9):705-11.

184) Wood JP, Traub SJ, Lipinski C. Safety of adrenaline for anaphylaxis in the emergency setting. World J Emerg Med. 2013;4(4):245-51.

185) Worm M, Nguyen D, Rackley R, Muraro A, Du Toit G, et. al. Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. Clin Transl Allergy. 2020;10:21.

186) Wortsman J. Role of epinephrine in acute stress. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002 Mar;31(1):79-106.

187) Xi J, Kim JW, Si XA. Ultrafine and fine aerosol deposition in the nasal airways of a 9-month-old girl, a 5-year-old boy and a 53-year-old male. In: The Continuum of Health Risk Assessments, Ch. 4. IntechOpen. Rijeka. 2012.

188) Xi J, Si X, Zhou Y, Kim J, Berlinski A. Growth of nasal and laryngeal airways in children: implications in breathing and inhaled aerosol dynamics. Respir Care. 2014 Feb;59(2):263-73.

189) Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Waserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014 Jul 22;10(1):38.

190) Zakka K, Gadi S, Koshlelashvili N, Maleque NM. Acute myocardial injury after administration of intravenous epinephrine for allergic reaction. SAGE Open Med Case Rep. 2020;8:2050313X20933104.

191) Zankl A, Eberle L, Molinari L, Schinzel A. Growth charts for nose length, nasal protrusion, and philtrum length from birth to 97 years. Am J Med Genet. 2002 Sep 1;111(4):388-91.

192) Zhang X, Chen W, Li S, Zhou W. developmental fine-tuning of human olfactory discriminability. Chem Senses. 2017 Oct 1;42(8):655-662.

193) Zhou HH, Chan YP, Arnold K, Sun M. Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy Chinese adults. Antimicrob Agents Chemother. 1985 Feb;27(2):192-6.

194) Ziegler MG. Atherosclerosis and Blood Pressure Variability. Hypertension. 2018 Mar;71(3):403-405.

195) Zimmerman J, Cahalan M. Vasopressors and inotropes. Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Dec 2013: 390-404.

196) 佐藤 さくら, 柳田 紀之, 伊藤 浩明, 岡本 美孝, 斎藤 博久, 谷口 正実, ほか. 日本のアナフィラキシーの実態：日本アレルギー学会認定教育研究施設におけるアナフィラキシー症例の集積調査. アレルギー. 2022;71(2),120-129.

197) 食物アレルギー学会．厚生労働科学研究班による食物経口負荷試験の手引き 2020. Available from: https://www.foodallergy.jp/wp-content/uploads/2023/11/manual-OFC2020.pdf

198) 日本アレルギー学会．アナフィラキシーガイドライン 2022．Available from: https://www.jsaweb.jp/uploads/files/Web_AnaGL_2023_0301.pdf

199) 海老澤 元宏, 西間 三馨, 秋山 一男, ルビー・パワンカール. アナフィラキシー対策とエピペン®. アレルギー. 2013;62(2),144-154.

ネフィー点鼻液 1 mg
ネフィー点鼻液 2 mg

（アドレナリン）

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.6　個々の試験のまとめ

アルフレッサ ファーマ株式会社

臨床試験一覧表

CTD 章番号	試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告の種類
2.7.6.1	BA	EPI 01	5.3.1.1-1（参考資料）	鼻腔内投与（ARS-1）及び筋肉内注射（エピペン）をした後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.	第 I 相，無作為化，非盲検，単回投与，2 期，2 治療，クロスオーバー試験	ARS-1 0.3 mg IN（単回投与） エピペン 0.3 mg（単回投与）	12 例	健康成人（外国人）	2 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.2	BA	EPI 02	5.3.1.1-2（参考資料）	ARS-1 の最適用量を決定する．また，鼻腔内投与（ARS-1）及び筋肉内注射（アドレナリン IM）をした後の相対的バイオアベイラビリティを評価する.	第 I 相 パート 1： 非盲検，単回投与，3 治療，用量漸増試験 パート 2，3： 無作為化，非盲検，単回投与，2 治療，2 期，クロスオーバー試験	パート 1： ARS-1 IN 0.5 mg（単回投与） 1.0 mg（単回投与） 2.0 mg（単回投与） パート 2： ARS-1 1.0 mg IN アドレナリン 0.3 mg IM パート 3： ARS-1 1.0 mg IN アドレナリン 0.3 mg IM	パート 1： 3 例 パート 2： 12 例 パート 3： 12 例	健康成人（外国人）	パート 1： 3 日間 パート 2： 2 日間 パート 3： 2 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.3	BA	EPI 06	5.3.1.1-3（参考資料）	ARS-1 の 5 つの用量の相対的バイオアベイラビリティを評価する.	第 I 相，無作為化，非盲検，単回投与，5 治療，5 期，クロスオーバー試験	ARS-1 IN： 0.50 mg（単回投与） 0.65 mg（単回投与） 0.80 mg（単回投与） 1.0 mg（単回投与） 1.30 mg（単回投与）	12 例	健康成人（外国人）	5 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.4	BA	EPI 11	5.3.1.1-4（参考資料）	異なる DDM 濃度の ARS-1 の 5 製剤における相対的バイオアベイラビリティを評価する.	第 I 相，非盲検，単回投与，5 期，5 治療，無作為化，クロスオーバー試験	ARS-1 1.0 mg（0.20% DDM） ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM） ARS-1 1.0 mg（0.30% DDM） ARS-1 1.0 mg（0.50% DDM） ARS-1 1.0 mg（0.30% DDM，[redacted]）	12 例	健康成人（外国人）	5 日間	完了 完全な報告書

CTD 章番号	試験の 種類	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告の種類
2.7.6.5	BA	EPI 11b	5.3.1.1-5 （参考資料）	グループ 1： 0.25%又は 0.30%DDM 及び異なるアドレナリン濃度からなる ARS-1 の 4 製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する． グループ 2： 製造日が異なる 2 つの ARS-1 製剤及び 2 つの調合製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する．	第 I 相，非盲検，単回投与，5 期，5 治療，無作為化，クロスオーバー試験を 2 グループで実施	グループ 1： Symjepi 0.3 mg ARS-1 1.3 mg（0.25% DDM） ARS-1 1.5 mg（0.25% DDM） ARS-1 1.5 mg（0.30% DDM） ARS-1 1.8 mg（0.30% DDM） グループ 2： エピペン 0.3 mg ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM，Lot 190932） ARS-1 1.0 mg（0.25% DDM，Lot 202130） ARS-1 1.5 mg（0.30% DDM，[redacted]） ARS-1 2.0 mg（0.30% DDM）	26 例	健康成人 （外国人）	5 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.6	PK/PD	EPI JP02	5.3.4.1-1 （評価資料）	日本人被験者に ARS-1 2.0 mg 又はアドレナリン 0.3 mg IM を投与した後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．	第 I 相，非盲検，単回投与，2 期，2 治療，無作為化，クロスオーバー試験	ARS-1 2.0 mg アドレナリン 0.3 mg IM	13 例	健康成人 （日本人）	2 日間	完了 完全な報告書

CTD 章番号	試験の 種類	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告の種類
2.7.6.7	PK/PD	EPI 15	5.3.4.1-2 （評価資料）	健康な被験者に ARS-1 2.0 mg，エピペン 0.3 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM を投与した後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．また，PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，無作為化，非盲検，2 パート，6 治療，6 期，単回及び反復投与，クロスオーバー試験	パート 1： ARS-1 2.0 mg（単回投与） エピペン 0.3 mg（単回投与） アドレナリン 0.3 mg IM（単回投与） パート 2： ARS-1 2.0 mg（2 回投与，R/R，10 分間隔） ARS-1 2.0 mg（2 回投与，L/R，10 分間隔） エピペン 0.3 mg（2 回投与，L/R，10 分間隔）	59 例	健康成人 （外国人）	パート 1： 3 日間 パート 2： 3 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.8	PK/PD	EPI 03	5.3.4.1-3 （参考資料）	ARS-1 を単回投与及び反復投与したときのバイオアベイラビリティを，アドレナリン IM の単回投与及び反復投与したときと比較して評価する．	第 I 相，無作為化，非盲検，単回及び反復投与，5 治療，5 期，クロスオーバー試験	ARS-1 1.0 mg IN（単回投与） ARS-1 1.0 mg IN（2 回投与） アドレナリン 0.3 mg IM（単回投与） アドレナリン 0.3 mg IM（2 回投与） アドレナリン 0.5 mg IM	70 例	健康成人 （外国人）	5 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.9	PK/PD	EPI 07	5.3.4.1-4 （参考資料）	ARS-1 及びエピペンを 1 回及び 2 回投与した後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．また，脈拍数及び血圧に基づく PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，無作為化，非盲検，単回及び反復投与，5 治療，5 期，クロスオーバー試験	ARS-1 1.0 mg IN（単回投与） ARS-1 1.0 mg IN（2 回投与，L/L） ARS-1 1.0 mg IN（2 回投与，L/R） エピペン 0.3 mg（単回投与） エピペン 0.3 mg（2 回投与）	36 例	健康成人 （外国人）	5 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.10	PK/PD	EPI 10	5.3.4.2-1 （評価資料）	小児アレルギー被験者における ARS-1 の 3 用量の PK を評価する．また，PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，非盲検，単回投与，1 治療，1 期	ARS-1 0.65 mg ARS-1 1.0 mg ARS-1 2.0 mg	80 例	I 型アレルギーを有する小児被験者 （外国人）	単回投与（1 日）	完了 完全な報告書

CTD 章番号	試験の 種類	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告の種類
2.7.6.11	PK/PD	EPI JP01	5.3.4.2-2 （参考資料）	正常な鼻腔状態及びアレルギー性鼻炎を誘発させた被験者に ARS-1 を投与した後の PK の比較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． また，正常な鼻腔状態の被験者に ARS-1，アドレナリン IM 及びエピペンを投与した後の PK の比較を評価する．	第 I 相，部分無作為化，非盲検，単回投与，4 治療，4 期，クロスオーバー試験	ARS-1 1.0 mg IN アドレナリン 0.3 mg IM エピペン 0.3 mg	36 例	アレルギー性鼻炎を有する被験者 （日本人）	4 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.12	PK/PD	EPI 04	5.3.4.2-3 （参考資料）	アレルギー性鼻炎を誘発させた被験者に ARS-1 を単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する．また，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．	第 I 相，無作為化，非盲検，単回投与，5 治療，5 期，部分クロスオーバー試験	ARS-1 1.0 mg IN アドレナリン 0.3 mg IM アドレナリン 0.3 mg SC ARS-1 1.0 mg IN（鼻炎時） アドレナリン 0.5 mg IM	36 例	アレルギー性鼻炎を有する被験者 （外国人）	5 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.13	PK/PD	EPI 09	5.3.4.2-4 （参考資料）	I 型アレルギーを有する被験者に ARS-1 1.0 mg IN，エピペン 0.3 mg 及び Symjepi 0.3 mg を自己投与した後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．また，自動血圧測定装置を用いた脈拍数及び収縮期血圧に基づく PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，無作為化，非盲検，単回投与，3 治療，3 期，6 投与順序，クロスオーバー試験	ARS-1 1.0 mg IN エピペン 0.3 mg Symjepi 0.3 mg	55 例	I 型アレルギーを有する被験者 （外国人）	3 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.14	PK/PD	EPI 12	5.3.4.2-5 （参考資料）	I 型アレルギーを有する被験者に 2 つの異なる DDM 濃度の ARS-1，エピペン及び Symjepi を自己投与した後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．また，PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，非盲検，単回投与，4 治療，4 期，無作為化，クロスオーバー試験	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	36 例	I 型アレルギーを有する被験者 （外国人）	4 日間	完了 完全な報告書

CTD 章番号	試験の 種類	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告の種類
2.7.6.15	PK/PD	EPI 13	5.3.4.2-6 （参考資料）	I 型アレルギーを有する被験者に ARS-1 2.0 mg，エピペン 0.3 mg 及び Symjepi 0.3 mg を自己投与した後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．また，PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，非盲検，単回投与，3 治療，3 期，6 投与順序，無作為化，クロスオーバー試験	ARS-1 2.0 mg エピペン 0.3 mg Symjepi 0.3 mg	42 例	I 型アレルギーを有する被験者 （外国人）	3 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.16	PK/PD	EPI 14	5.3.4.2-7 （参考資料）	正常な鼻腔状態及び上気道感染時の被験者に ARS-1 を鼻腔内投与した後の PK を評価する．また，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．	第 I 相，非盲検，単回投与，2 治療，2 期，クロスオーバー試験	ARS-1 2.0 mg（上気道感染時） ARS-1 2.0 mg（正常な鼻腔状態）	21 例	上気道感染症を有する被験者 （外国人）	各治療期につき 1 日から 2 日	完了 完全な報告書
2.7.6.17	PK/PD	EPI 16	5.3.4.2-8 （参考資料）	健康な被験者に ARS-1 2.0 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM を投与した後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．また，PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，非盲検，単回投与，4 治療，4 期，部分無作為化，クロスオーバー試験	ARS-1 2.0 mg アドレナリン 0.3 mg IM アドレナリン 0.5 mg IM ARS-1 2.0 mg（鼻炎誘発後）	36 例	アレルギー性鼻炎の既往歴を有する被験者 （外国人）	4 日間	完了 完全な報告書
2.7.6.18	PK/PD	EPI 17	5.3.4.2-9 （参考資料）	I 型アレルギーを有する被験者に，ARS-1 2.0 mg を自己投与した後又は治験スタッフによりアドレナリン IM 投与をした後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．また，PD 反応の比較を評価する．	第 I 相，非盲検，単回投与，2 治療，2 期，無作為化，クロスオーバー試験	ARS-1 2.0 mg（自己投与） アドレナリン 0.3 mg IM（治験スタッフが投与）	45 例	I 型アレルギーを有する被験者 （外国人）	2 日間	完了 完全な報告書

CTD 章番号	試験の 種類	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告の種類
2.7.6.19	PK/PD	EPI 18	5.3.4.2-10 （参考資料）	正常時及びアレルギー性鼻炎時において，ARS-1ARS-1 2.0 mg 及びアドレナリン 0.3 mg IM をそれぞれ 2 回投与したときの PK 及び PD の比較を評価する.	第 I 相，非盲検，2 回投与，5 治療，5 期，無作為化，クロスオーバー試験	正常な鼻腔状態 ARS-1ARS-1 2.0 mg（2 回投与，L/R） アドレナリン 0.3 mg IM（2 回投与，L/R） 鼻炎状態 アドレナリン 0.3 mg IM（2 回投与，L/R） ARS-1ARS-1 2.0 mg（2 回投与，L/R） ARS-1ARS-1 2.0 mg（2 回投与，R/R）	43 例	I 型アレルギーを有する被験者 （外国人）	治療期ごとに 1 日	完了 完全な報告書
2.7.6.20	有効性	EPI JP03	5.3.5.2-1 （評価資料）	食物経口負荷試験によって誘発された症状（アナフィラキシーガイドラインに基づきグレード 2 以上）を有する患者に ARS-1 を投与し有効性を評価する.	第 III 相，非盲検，1 期，単回投与試験	ARS-1 1.0 mg ARS-1 2.0 mg	15 例	食物アレルギーを有する患者 （日本人）	1 日	完了 完全な報告書

2.7.6.1　EPI 01 試験［資料番号：5.3.1.1-1，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc.
被験薬の名称：	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
適応症：	アナフィラキシー
相：	第 I 相（健康なボランティアにおける薬物動態）
試験の表題：	健康なボランティアに ARS-1 およびエピペンを投与した後のアドレナリンの生物学的利用率および薬物動態を評価する 2 投与期，2 投与法，無作為化，クロスオーバー試験
報告書の詳細	
報告書の日付：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
改訂日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
プロトコールおよび改訂：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，第 0 版
治験責任医師：	[redacted], M.D., C.P.I.
治験実施医療機関：	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
目的	
本試験の主な目的は，健康なボランティアに絶食状態において，アドレナリンを ARS-1 で鼻孔内投与およびエピペン®（アドレナリン注射剤）で筋肉内投与し．アドレナリンの相対的生物学的利用率を評価することであった． 本試験の副次目的は，健康なボランティアを対象として ARS-1 の安全性および忍容性を評価することであった．	
試験デザイン	
本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検投与期間で構成する第 I 相，非盲検，無作為化，単回投与，2 投与法，クロスオーバー試験である． スクリーニング期間：被験者は，本試験の非盲検投与期間に入る前 21 日以内にスクリーニングを受けた． ベースライン期間：ベースライン期間は投与前 24 時間以内であった．すべての評価が投与前 24 時間以内に行なわれた場合，スクリーニング来院とベースライン来院を併合した．スクリーニングとベースラインで共通する評価項目は反復しなかった． 非盲検投与期間：一晩絶食後，12 例の適格な被験者を無作為に 0.3 mg の ARS-1 又はエピペンの単回投与に割り付けた．投与後 360 分間，血液検体を採取した．投与法を交換する前に，24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた． 安全性評価は試験日ごとに行い，1 日目の退院時検査後に被験者を退院させた． PK 解析用の血液検体を投与前（0 分）および投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，25，45，60，90，120，150，180，240，360 分に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせた．1）2～20 分後の検体については±1 分，2）25～90 分後の検体については±2 分，3）120～360 分後については±5 分．実際の採血時間を記録した．	
試験集団	
12 例の健康な男性ボランティアを本試験に登録した．すべての被験者が，別々の日に計 2 回，治験薬（ARS-1 およびエピペン）の単回投与を受けた．	

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下の基準のすべてを満たす必要があった．

1. 18 歳から 30 歳までの男性．
2. 試験参加に対する同意を文書で提示．
3. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～28 kg/m².
4. 過去 10 年間に高血圧および心血管疾患の病歴がない．
5. スクリーニング時とベースライン時の血圧と心拍数が正常範囲内．
6. スクリーニング期間中に病歴，身体診察，心電図（QTcF < 450 msec），臨床検査結果に臨床的に重大な異常所見が認められなかった．
7. 被験者は本試験終了時まで治験施設収容となることに同意しなければならず，必要な試験手順に従う意志がなければならない．

主な除外基準

登録に適格とみなすには，被験者は以下の除外基準のいずれにも該当しないことが必要であった．

1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，心血管疾患，重度の季節性又は非季節性アレルギー，点鼻剤投与を妨げ得る鼻茸などの鼻道異常，又は被験者の安全を脅かしたり試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の疾患の病歴がある．
2. スクリーニング前 6 か月以内に喫煙したことがある．
3. スクリーニング前 30 日以内に重大な外傷，大手術，又は切開生検を受けた．
4. アドレナリン又は同等ないし類似の製剤に対するアレルギー反応又は有害反応の病歴がある．
5. 理由にかかわらず，試験前 4 週間に異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［絶食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた．
6. 治験薬の最初の投与前 30 日以内に血液献血又は血漿献血を行った．
7. 治験薬の最初の投与前 30 日以内になんらかの臨床試験に参加した．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしない．
8. 血管アクセスが不十分又は困難であるため，薬物動態（PK）検体の品質又は採取タイミングが損なわれる可能性がある．
9. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎陽性，又は尿スクリーニングでアルコール，乱用薬物又はコチニン陽性．

制限

本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した．

1. 治験薬投与前 7 日間にビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した．
2. 治験薬の最初の投与前 14 日間，又は試験期間中に何らかの処方薬を使用した．ただし，治験責任医師（PI）およびメディカルモニターが承認した場合を除く．
3. 治験薬の最初の投与前 14 日以内又は試験期間中に鼻うっ血除去薬（経口および／又は点鼻）を使用した．
4. 治験薬の最初の投与前 6 ヵ月間および試験期間中は喫煙およびタバコ製品を使用した．
5. 本試験の収容期間中に激しい運動を行った．

試験期間

被験者は治験薬投与の前日から 6 時間の採血およびバイタルサイン測定が終了するまで治験実施施設に滞在した．

治験薬，製剤およびロット番号

ARS-1：治験実施医療機関で調合

ARS-1 は，経鼻投与を意図したアドレナリンの溶液製剤である．ARS-1 は，10 mM 酢酸緩衝液中にアドレナリン（3 mg/mL），Intravail® A3，塩化ベンザルコニウム（BZK），およびエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を含む．[redacted] が市販する複数回用量鼻スプレーデバイスを使用し

て，100 µL のスプレーを投与した． エピペン：ロット 5GM818 比較製剤である 0.3 mg アドレナリン筋注剤は，Meridian Medical Technologies 社が製造する市販のエピペンで投与した．エピペンオートインジェクター中の薬剤には，0.3 mL あたりアドレナリン 0.3 mg，塩化ナトリウム 1.8 mg，メタ重亜硫酸ナトリウム 0.5 mg，pH 調整用の塩酸および注射用水が含まれていた．	
治験薬の用法用量	
一晩絶食後，被験者 12 例は以下のように鼻孔内投与（ARS-1）および筋肉内投与（エピペン）により 0.3 mg のアドレナリンの単回投与を受けた． ● 順序 1：0 日目（ARS-1），1 日目（エピペン），被験者 6 例． ● 順序 2：0 日目（エピペン），1 日目（ARS-1），被験者 6 例．	
併用療法と除外療法	
本試験の期間中は，併用薬の使用を禁止した． 治験薬投与前の 14 日間は，一般用医薬品（OTC）の鼻うっ血除去薬（経口および／又は点鼻）の使用を禁止した．治験薬の最初の投与から 7 日以内は，他の OTC 薬の使用を禁止した．治験薬の最初の投与前 14 日間は，すべての処方薬の使用を禁止した．	
被験者数（予定数および解析対象数）	
予定数：12 例の健康な男性ボランティア被験者． 解析対象数：12 例の健康な男性ボランティア被験者．	
評価	
薬物動態：	アドレナリンの以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析を使用して算出した．最大血漿濃度（C_{max}），最大血漿濃度到達時間（t_{max}），定量限界以上の濃度の最終時間までの曲線下面積（AUC_{0-t}），無限大時間までの曲線下面積（AUC_{inf}），排出速度定数（λz）および半減期（$T_{1/2}$），アドレナリンのみについて生物学的利用率非補正（F）の見かけの全身クリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（Vz/F）．
薬力学：	ARS-1 又はエピペンで 0.3 mg のアドレナリン投与した後に脈拍数と血圧の変化を評価した．
安全性：	治療下で発現した有害事象（TEAE）を評価した．収集したその他の安全性データは，血液学的検査，血清生化学検査，尿検査，バイタルサイン，および心電図であった． ARS-1 による鼻刺激の客観的評価は，治験薬投与後に 6 点（0 → 5）スコアを使用して行った．ARS-1 投与後のスコア付けは，訓練を受けた治験スタッフが，投与前（ベースライン），投与後 30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分），4 時間（±30 分）および 6 時間（±30 分）における鼻粘膜の評価に基づいて行った．刺激は鼻粘膜の炎症と出血の程度に従って評価した．また，被験者には，評価時点から次の評価時点までの間に出血又は炎症が生じた場合，これらを報告するように求めた． 10 cm（100 mm）の水平直線からなる非制約付き視覚的アナログスケール（VAS）を使用して，ARS-1 およびエピペン投与後の急性鼻痛を評価した．VAS スケールの両端を，痛みの感覚の両極端とした．0＝ 痛みなし，10＝極度の痛み．治験薬投与直前（ベースライン），投与後 15 分（±2 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分）の時点で，痛みの強さを最もよく表す点をスケール上にマークするように被験者に求めた．各時点におけるマーク位置を測定し，被験者が報告したスコアとして記録した．
有効性：	この試験では有効性の評価は行なわなかった．

統計解析	
有効性：	本試験は健康なボランティア集団を対象とすることから，有効性評価項目は設定しなかった．
安全性：	安全性データは投与法ごとにまとめた．バイタルサインと体重の実際の値とベースラインからの変化について，記述統計量を示した．
薬物動態：	PK 解析は PK 解析集団について実施した． データベースは米国連邦規則第 21 条第 11 章に従って，WinNonlin®を用いて作成した．使用したプログラムは，バリデーション済みの Phoenix® WinNonlin プログラム，バージョン 6.4（Certara Company）であった．
試験集団の結果	
被験者内訳：	計 12 例の被験者を登録し，12 例（100%）が試験を完了した．安全性解析集団に含めた登録され投与を受けた被験者のうち 10 例は黒人（10/12，83%），1 例はアジア系（1/12，8%），1 例はその他（1/12，8%）であった．被験者の年齢は 19～29 歳であった．被験者は全員男性であった（12/12，100%）．
投与の終了：	同意の撤回，プロトコールからの逸脱，又は有害事象により試験を中止した被験者はいなかった．
薬物動態に関する結果	
アドレナリンの平均 C_{max} と AUC_{0-t} は，ARS-1 でエピペンより低く，それぞれ 83 対 333 pg/mL， 8932 対 19878 pg·min/mL であった．しかし，t_{max} 値は両者とも同等であった（ARS-1 では 23 分，エピペンでは 20 分）． ARS-1 として製剤化されたアドレナリンの鼻孔内投与による生物学的利用率は，エピペンによる筋肉内投与を基準として，C_{max} に基づくと約 25%，AUC_{0-t} に基づくと約 35%であった．	
安全性の結果	
曝露の程度：	本試験では，計 12 例の被験者を登録し，12 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた．したがって，被験者 12 例全員を安全性解析集団に含めた．
TEAE：	全体として，本試験中，被験者 12 例中 1 例（8.3%）で治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件生じた．治療に関係すると評価された TEAE はなかった． いずれの被験者にも重篤な有害事象は生じなかった．AE のために試験を中止した被験者はいなかった． 被験者 12 例中 1 例（100%）で軽度と評価された TEAE が計 1 件生じた．重度又は中等度の TEAE は報告されなかった． この試験で報告された唯一の TEAE は軽度の傾眠であり，治験責任医師は投与に関連するとは評価しなかった．
死亡およびその他の重篤な有害事象：	本試験では死亡や重篤な有害事象は認められなかった．
バイタルサインおよび心電図：	バイタルサインの結果や投与直前から最終来院時／投与終了来院時までの変化について，医学的に有意味な投与法間の差は認められなかった．異常な心電図検査所見は，ベースライン時に 12 例の被験者のうち 3 例で報告された．治験責任医師は，異常な心電図所見のいずれについても臨床的に重要とは評価しなかった．心電図関連の TEAE は報告されなかった．

臨床検査結果：	多くの被験者で臨床検査所見に異常が認められたが（正常範囲をわずかに上回るか下回る），これらの値は臨床的に重要とはみなされなかった.
鼻刺激と鼻痛：	ARS-1 投与後のいずれの時点でも大多数の被験者で鼻刺激は観察されず，1（粘膜の炎症，出血なし）を超えるスコアは認められなかった. 視覚的アナログスケール（VAS）鼻痛スコア（0 mm～100 mm）は，鼻痛なしから軽度（44.0 mm）までの範囲であった（表 11）．全評価時の VAS 鼻痛スコアの中央値は鼻痛なし（0.0 mm）であった. どの投与群からも，AE としての鼻痛は報告されなかった.
結論	
健康な男性ボランティアに投与したとき，ARS-1 として製剤化されたアドレナリンの鼻孔内投与による生物学的利用率は，エピペンによる筋肉内投与を基準として，C_{max} に基づくと約 25%，AUC_{0-t} に基づくと約 35%であった. 本試験では，アドレナリンの両投与経路について，治療に関連する AE は報告されなかった. ARS-1 の鼻孔内投与を受けた被験者では，鼻刺激および鼻痛は軽度又はなしであった．全体として，ARS-1 は非常に良好な安全性プロファイルを示した.	

2.7.6.2 EPI 02 試験［資料番号：5.3.1.1-2，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals Pty Ltd
被験薬の名称：	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
適応症：	アナフィラキシー
相：	第 I 相（健康なボランティアにおける薬物動態）
試験の表題：	健康なボランティアに ARS-1 点鼻剤およびアドレナリン筋注剤を投与した後のアドレナリンの生物学的利用率および薬物動態を評価する 3 用量，用量漸増パイロット試験後の 2 投与期，2 投与法，無作為化，クロスオーバー試験
報告書の詳細	
報告書の日付：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
プロトコールおよび改訂：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，第 2.0 版 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，第 3.0 版
治験責任医師：	[redacted], M.D.
治験実施医療機関：	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] Australia
目的	
本試験のパート 1 の主な目的は，パート 2 およびパート 3 で使用する ARS-1 の最適用量を決定することであった． 本試験のパート 2 およびパート 3 の主な目的は，健康なボランティアに絶食状態で ARS-1 として鼻孔内投与したアドレナリンの相対的生物学的利用率を，筋肉内投与したアドレナリンと比較して評価することであった． 本試験の副次目的は，健康なボランティアを対象として ARS-1 の安全性および忍容性を評価することであった．	
方法	
本試験は，用量漸増試験後に被験者 12 例を対象として非盲検，無作為化，単回投与，2 投与法，2 投与期，クロスオーバー試験を実施する第 I 相試験であり，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検投与期間で構成する． パート 1：被験者 3 例を対象として用量を漸増しアドレナリンの最適用量を決定 スクリーニング期間：本試験のパート 1 に入る前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した． 非盲検投与期間：被験者 3 例を登録し，一晩絶食後，0.5 mg，1.0 mg および 2.0 mg のアドレナリンを含む ARS-1 を鼻孔内投与した．投与後 360 分間，血液検体を採取した．投与法を交換する前に，24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた． パート 2：筋肉内投与と比較したときの相対的生物学的利用率を被験者 12 例を対象として評価する非盲検，無作為化，単回投与，2 投与法，2 投与期，クロスオーバー試験．スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検投与期間で構成する． スクリーニング期間：本試験のパート 2 に入る前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した． 非盲検投与期間：12 例の適格な被験者を，本試験のパート 1 で決定した最適用量（1.0 mg）の ARS-1 の鼻孔内投与か，アドレナリン 0.3 mg の筋肉内投与（いずれも一晩絶食後）に無作為に割り付けた．投与後 360 分間，血液検体を採取した．投与法を交換する前に，24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた． パート 3：2 つの pH 条件（A および B）の ARS-1 の相対的生物学的利用率をアドレナリン筋肉内投与と比較して評価する被験者 12 例（各群 6 例）を対象とする非盲検，無作為化，単回投	

与，2投与法，2投与期，クロスオーバー試験．スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検投期間で構成する．
スクリーニング期間：本試験のパート3に入る前28日以内に被験者のスクリーニングを実施した．
非盲検投与期間：12例の適格な被験者を，2つのpH条件（AおよびB）のいずれかで1.0 mg/100 μLのARS-1点鼻剤を投与する群と，アドレナリン0.3 mgを筋肉内投与する群（いずれも一晩絶食後，単回投与）に6例ずつ無作為に割り付けた．投与後360分間，血液検体を採取する．投与法を交換する前に，24時間以上のウォッシュアウト期間を置く．
パート1，2および3：
安全性評価を試験日ごとに行い，パート1については2日目，パート2とパート3については1日目の退院時評価後に被験者を退院させた．治験薬の最終投与後6時間，被験者の追跡を行った．
アドレナリン血漿濃度測定用の血液検体を投与前（0分）および投与後2，4，6，8，10，12.5，15，20，25，45，60，90，120，150，180，240，360分に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせた．（1）2～20分後の検体については±1分，（2）25～90分後の検体については±2分，（3）120～360分後については±5分．実際の採血時間を記録した．

投与期間と曝露量

本試験のパート1に参加した被験者の試験期間は最大31日であった．内訳は，28日間のスクリーニング期間および投与のための約3日の収容期間であった．パート2およびパート3の被験者の試験期間は最大30日であった．内訳は，28日間のスクリーニング期間および投与のための約2日の収容期間であった．

治験薬および製剤

この試験で使用した薬剤はアドレナリンであり，剤形は点鼻用に製剤化したARS-1と市販のアドレナリン筋注剤であった．
ARS-1は鼻孔内投与を意図したアドレナリンの液体製剤である．ARS-1は，0.9%の生理食塩水中にアドレナリン，ドデシルマルトシド（DDM，Intravail A3），塩化ベンザルコニウム（BZK），およびエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を含む．本試験では，3段階のアドレナリン濃度（5 mg/mL，10 mg/mL，20 mg/mL）のARS-1製剤を総用量0.5 mg，1.0 mg，2.0 mgとなるように容量100 μLで送達した．
本試験のパート2およびパート3では，単一のアドレナリン濃度（10 mg/mL）のARS-1製剤を使用し，総用量1.0 mgとなるように容量100 μLで送達した．さらに，0.3 mgのアドレナリンを大腿部の前外側に筋肉内注射により投与した．
100 μLのARS-1を左鼻孔に投与してアドレナリンを送達した．ARS-1は，[redacted]が市販する複数回用量鼻スプレーデバイスを使用して投与した．この複数回用量スプレーはプライミングが必要であるため，被験者に投与する前10分以内に5回エア抜きした．

用量および投与経路

本試験で使用したアドレナリンの用量と投与経路は次の通りである．
パート1：
- 投与法1：0.5 mg（5 mg/mL×100 μL）鼻孔内
- 投与法2：1.0 mg（10 mg/mL ×100 μL）鼻孔内
- 投与法3：2.0 mg（20 mg/mL ×100 μL）鼻孔内

パート2およびパート3：
- 投与法1：1.0 mg（10 mg/mL ×100 μL）鼻孔内
- 投与法2：0.3 mg（1 mg/mL ×0.3 mL）筋肉内

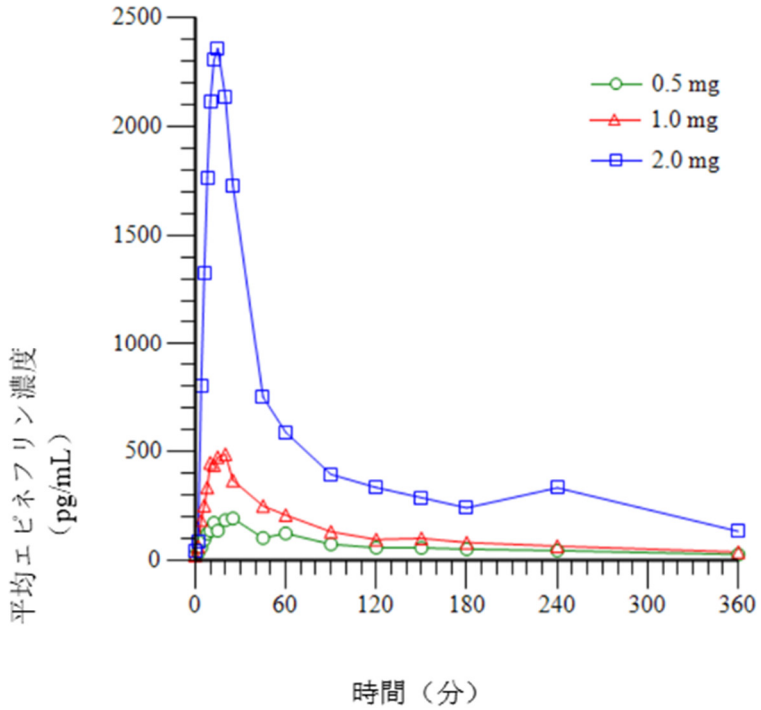
併用療法と除外療法

治験薬投与前の14日間は，一般用医薬品（OTC）の鼻うっ血除去薬（経口および／又は点鼻）の使用を禁止した．治験薬の最初の投与から7日以内は，他のOTC薬の使用を禁止した．治験薬の最初の投与前14日間は，すべての処方薬の使用を禁止した．

被験者数（予定数および解析対象数）	
予定数：最大 27 例の健康な男性ボランティア（パート 1 に 3 例，パート 2 および 3 にそれぞれ 12 例）． 解析対象数：27 例の健康な男性ボランティア（パート 1 の 3 例，パート 2 および 3 のそれぞれ 12 例）．	
選択基準	
本試験に適格な被験者とするには，以下の基準のすべてを満たす必要があった． 1. 18 歳から 30 歳までの男性． 2. 試験参加に対する同意を文書で提示． 3. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～28 kg/m²． 4. 過去 10 年間に高血圧および心血管疾患の家族歴および病歴がなく，スクリーニング時の血圧が正常範囲内（140/90 mmHg 未満）． 5. スクリーニング期間中に病歴，身体診察，心電図（Fridericia 補正 QT 間隔［QTcF］＜450 msec），臨床検査結果に臨床的に重大な異常所見が認められなかった． 6. 被験者はパート 1 の 2 日目，パート 2 および 3 の 1 日目まで治験施設収容となることに同意しなければならず，必要な試験手順に従う意志がなければならない．	
除外基準	
登録に適格とみなすには，被験者は以下の除外基準のいずれにも該当しないことが必要であった． 1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，心血管疾患，重度の季節性又は非季節性アレルギー，点鼻剤投与を妨げ得る鼻茸などの鼻道異常，又は被験者の安全を脅かしたり試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の疾患の病歴がある． 2. スクリーニング前 6 か月以内に喫煙したことがある． 3. スクリーニング前 30 日以内に重大な外傷，大手術，又は切開生検を受けた． 4. アドレナリン又は同等ないし類似の製剤に対するアレルギー反応又は有害反応の病歴がある． 5. 理由にかかわらず，試験前 4 週間に異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［絶食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた． 6. 治験薬の最初の投与前 30 日以内に血液献血又は血漿献血を行った． 7. 治験薬の最初の投与前 30 日以内になんらかの臨床試験に参加した．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしない． 8. 血管アクセスが不十分又は困難であるため，薬物動態（PK）検体の品質又は採取タイミングが損なわれる可能性がある． 9. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎陽性，又は尿スクリーニングでアルコール，乱用薬物又はコチニン陽性．	
制限	
本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した． 1. 治験薬投与前 7 日間にビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した． 2. 治験薬の最初の投与前 14 日間，又は試験期間中に何らかの処方薬を使用した．ただし，治験責任医師およびメディカルモニターが承認した場合を除く． 3. 治験薬の最初の投与前 14 日以内又は試験期間中に鼻うっ血除去薬（経口および／又は点鼻）を使用した． 4. 治験薬の最初の投与前 6 ヵ月間および試験期間中は喫煙およびタバコ製品を使用した． 5. 本試験の収容期間中に激しい運動を行った．	
評価	
薬物動態：	アドレナリンの以下の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析を使用して算出した．最大血漿濃度 （C_{max}），最大血漿濃度到達時間

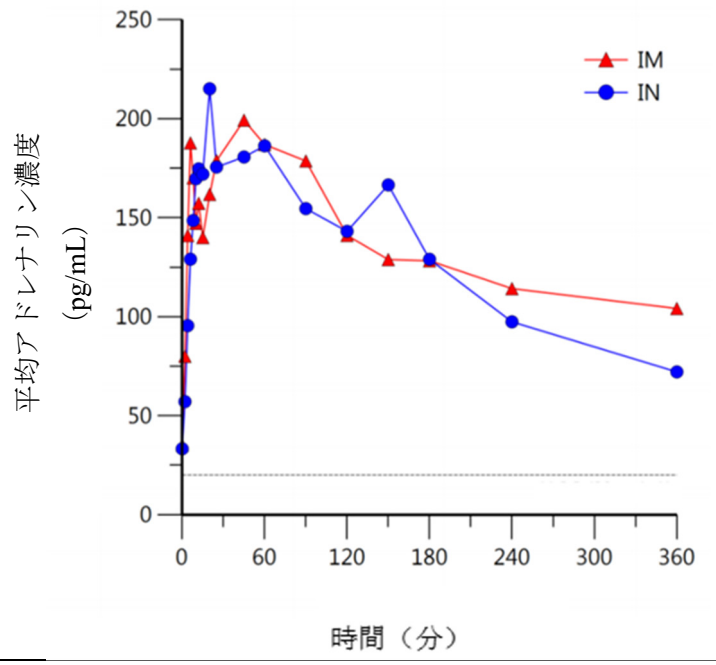
	（t_{max}），定量限界以上の濃度の最終時間までの曲線下面積（AUC_{0-t}），無限大時間までの曲線下面積（AUC_{inf}），排出速度定数（λ_z）および半減期（$t_{1/2}$），アドレナリンのみについて生物学的利用率非補正（F）の見かけの全身クリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（Vz/F）.
薬力学：	この試験では薬力学の評価は行わなかった.
安全性：	試験中に報告された AE の発生率と重症度，ならびに治験薬との関係を表にまとめた．AE は MedDRA を用いてコード化し，器官分類別に示した. 血清生化学検査，血液学的検査および尿検査を含む臨床検査結果をスクリーニング期間（治験薬投与前 28 日以内）に収集した. ARS-1 による鼻刺激の客観的評価は，治験薬投与後に 6 点（0→5）スコアを使用して行った．ARS-1 投与後のスコア付けは，訓練を受けた治験スタッフが，投与前（ベースライン），投与後 30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分），4 時間（±30 分）および 6 時間（±30 分）における鼻粘膜の評価に基づいて行った．刺激は鼻粘膜の炎症と出血の程度に従って評価した．また，被験者には，評価時点から次の評価時点までの間に出血又は炎症が生じた場合，これらを報告するように求めた. 10 cm（100 mm）の水平直線からなる非制約付き視覚的アナログスケール（VAS）を使用して，ARS-1 投与後およびアドレナリン筋注後の急性鼻痛を評価した．VAS スケールの両端を，痛みの感覚の両極端とした．0＝ 痛みなし，10＝ 極度の痛み．治験薬投与直前（ベースライン），投与後 15 分（±2 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分）の時点で，痛みの強さを最もよく表す点をスケール上にマークするように被験者に求めた．各時点におけるマーク位置を測定し，被験者が報告したスコアとして記録した.
有効性：	この試験では有効性の評価は行なわなかった.
統計的方法および解析	
有効性：	本試験は健康なボランティア集団を対象とすることから，有効性評価項目は設定しなかった.
安全性：	安全性データは用量群ごとに要約する．バイタルサインおよび体重の実際の値とベースラインからの変化について，記述統計量を示す.
薬物動態：	薬物動態（PK）解析は PK 解析集団について実施した. データベースは米国連邦規則第 21 条第 11 章に従って，WinNonlin®を用いて作成した．使用したプログラムは，バリデーション済みの Phoenix® WinNonlin プログラム，バージョン 6.4（Certara Company）であった.
試験集団の結果	
投与法および内訳：	計 27 例の被験者を本試験に登録した．無作為化した被験者 27 例中 27 例（100%）が治験薬 ARS-1 の投与を受けた. 安全性解析集団に含めた登録され投与を受けた被験者のうち 23 例は白人（23/27，85%），3 例はアジア系（3/27，11%），1 例は黒人（1/27，4%）であった．被験者の年齢は 20～24 歳であった．被験者は全員男性であった（27/27，100%）.
投与の終了：	同意の撤回，プロトコールからの逸脱，又は有害事象により試験を中止した被験者はいなかった.
薬物動態に関する結果	
0.5 mg，1.0 mg，2.0 mg の鼻孔内投与後のアドレナリン曝露量は，用量に比例して増加した（パート 1）．0.5 mg，1.0 mg，2.0 mg における AUC_{0-t} はそれぞれ 24,000 pg· min/mL,	

43,900 pg·min/mL，166,000 pg· min/mL であった．0.5 mg，1.0 mg，2.0 mg における C_{max} はそれぞれ 234 pg/mL，586 pg/mL，2,470 pg/mL であった．試験した最高用量における平均 t_{max} は 12～13 分であった．



パート 2 において ARS-1 点鼻剤（1.0 mg）の薬物動態をアドレナリン筋注剤（0.3 mg）と比較したところ，パート 1 で得たデータに基づく予測よりも低いものとなった．この食い違いは，配合を行った薬局において ARS-1 製剤の調製ミスが生じたためであった．そのため，2 つの pH 条件（A および B）の ARS-1 を使用してパート 2 を繰り返した．

パート 3 では，ARS-1 点鼻薬投与後の t_{max} は 0.3 mg アドレナリン筋注剤と同じであり（25 分），曝露量も以下の通り同等であった．C_{max} は ARS-1 で 305 pg/mL，アドレナリン筋注剤で 236 pg/mL，AUC_{0-t} はそれぞれ 44,221 pg· min/mL，45,294 pg· min/mL であった．さらに，治験薬投与後の最初の 20 分間の AUC 値も同等であった．アドレナリン点鼻後の血漿曝露量の範囲は筋注後に比べ低く，変動係数は ARS-1 で有意に低かった．ARS-1 点鼻剤の生物学的利用率プロファイルは筋注剤と同等であった．



安全性の結果	
曝露の程度：	本試験では，計 27 例の被験者を登録し，27 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた．したがって，被験者 27 例全員を安全性解析集団に含めた．
安全性および TEAE：	全体として，この試験では 27 例の被験者のうち 26 例（96.3%）に少なくとも 1 件の治療下で発現した有害事象（TEAE）が生じ，治験責任医師は 26 例（96.3%）で生じた TEAE が治療に関連すると評価した． パート 1 では，重度又は中等度の TEAE は報告されなかった．3 例中 3 例（100%）で計 13 件の TEAE が生じ，いずれも軽度と評価された． パート 2 では，重度又は中等度の TEAE は報告されなかった．12 例中 12 例（100%）で計 20 件の TEAE が生じ，いずれも軽度と評価された．パート 3 では，重度の TEAE は報告されなかった．中等度の TEAE 1 件が 12 例中 1 例（8.3%）で生じた．12 例中 10 例（83%）で計 23 件の軽度の TEAE が生じた． 報告された TEAE の大半は，器官別大分類が「一般・全身障害および投与部位の状態」であった．
死亡およびその他の重篤な有害事象：	本試験では死亡や重篤な有害事象は認められなかった．
バイタルサインおよび心電図：	多くの患者で，バイタルサイン値が正常範囲をわずかに上回るか下回った．臨床的に重大と考えられたバイタルサイン異常は，TEAE として報告することになっていた．バイタルサインに関係する 3 件の TEAE が報告された．被験者 1 例ではアドレナリン筋注後および点鼻後に高血圧が生じた．他の 1 例ではアドレナリン点鼻後に血圧上昇が生じた．これらの TEAE は軽度で，治験責任医師は治験薬とおそらく関連ありと評価した．
臨床検査結果：	多くの被験者で臨床検査所見に異常が認められたが（正常範囲をわずかに上回るか下回る），これらの値は臨床的に重要とはみなされなかった．
鼻刺激と鼻痛：	投与直前から投与後までの鼻刺激および鼻痛の結果又は変化に，用量に関連する傾向は認められなかった． 投与後のいずれの時点でも大多数の被験者で鼻刺激は観察されず，1（粘膜の炎症，出血なし）を超えるスコアは認められなかった．

	どの投与法群でも，有害事象としての鼻痛の報告はなかった．
結論	
健康な男性ボランティアに 0.5 mg，1.0 mg および 2.0 mg の ARS-1 を単回鼻孔内投与した結果，アドレナリンの血漿濃度は非比例的に上昇した．1.0 mg の ARS-1 が最適な薬物動態プロファイルを示し，t_{max} は 12.7 分，C_{max} は 586 pg/mL，AUC_{0-t} は 43,900 pg·min/mL であった．これは，筋注剤について発表されているデータと同等であった．後続の 2 投与期，2 投与法，無作為化，クロスオーバー試験に使用する用量として 1.0 mg を選択した．この後続の試験では，ARS-1 点鼻剤投与後のアドレナリンの生物学的利用率および薬物動態をアドレナリン筋注後と比較した． 最初のクロスオーバー試験（パート 2）では，ARS-1 投与後のアドレナリンの薬物動態は，予測外に，アドレナリン筋注後の薬物動態よりも劣っていた．この食い違いは，配合を行った薬局において ARS-1 製剤の調製ミスが生じたためであった．そのため，2 つの pH 条件（A および B）の ARS-1 を使用してクロスオーバー試験を繰り返した． 繰り返したクロスオーバー試験（パート 3）では，ARS-1（1.0 mg）の薬物動態プロファイルは市販のアドレナリン筋注剤（0.3 mg）と同等であった．t_{max}（算術平均）は両方の投与経路で同じであり（25 分），C_{max} および AUC_{0-t} の幾何平均も同等で，それぞれ 305 対 236 pg/mL，44,221 対 45,294 pg·min/mL であった． 薬物動態データに基づくと，ARS-1（1.0 mg）鼻孔内投与後のアドレナリン曝露量は，アドレナリン筋注（0.3 mg）後と同じである． 健康な男性ボランティアに単回投与した 0.5 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg の ARS-1 は，良好な安全性プロファイルを示した．試験中に報告された TEAE は 1 件を除き軽度であり，その大半は投与部位の刺激に関するものであった．重篤な有害事象は認められなかった． 結論として，本試験では ARS-1 として鼻孔内投与する 1.0 mg アドレナリンが最適の用量および剤形であることが明らかになり，薬物動態プロファイルは 0.3 mg アドレナリン筋注剤と同等であったことから，この用量と剤形の投与による安全性上の問題はきわめて小さいと評価された．	

2.7.6.3 EPI 06 試験［資料番号：5.3.1.1-3，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	アドレナリン筋注剤および皮下注剤
相：	第 I 相
試験の表題：	健康なボランティアに ARS-1 点鼻剤を投与した後のアドレナリンの薬物動態を評価する 5 期間，5 投与法，無作為化，クロスオーバー試験（EPI 06）
報告書の詳細	
報告書の日付：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
プロトコールおよび改訂：	EPI 06 修正第 2.0 版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 EPI 06 修正第 2.1 版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 EPI 06 修正第 2.2 版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], M.D
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	
主要目的： ● 健康なボランティアに 5 段階の濃度の ARS-1 を絶食下で投与し，相対的な生物学的利用率を評価する． 副次目的： ● 健康なボランティアにおける ARS-1 の安全性および忍容性を評価する． 探索的な目的： ● 用量 1 mg の ARS-1（アドレナリン点鼻剤）投与後の曝露量（定量可能な濃度の最終時点までの曲線下面積（AUC_{last}）に基づく）および最大血漿濃度（C_{max}）の約 50%の曝露量および最大血漿濃度が得られる ARS-1 用量を特定する．	
試験デザイン	
本試験は健康なボランティアに ARS-1 点鼻剤を投与した後のアドレナリンの薬物動態を評価する第 I 相，5 投与期，5 投与法，無作為化，クロスオーバー試験として実施した．5 段階の濃度の ARS-1 について生物学的利用率を評価した． 被験者を以下のいずれかに無作為に割り付けた． ● 0.50 mg/100 µL の ARS-1 点鼻剤を左鼻孔に単回投与． ● 0.65 mg/100 µL の ARS-1 点鼻剤を左鼻孔に単回投与． ● 0.80 mg/100 µL の ARS-1 点鼻剤を左鼻孔に単回投与． ● 1.0 mg/100 µL の ARS-1 点鼻剤を左鼻孔に単回投与． ● 1.30 mg/100 µL の ARS-1 点鼻剤を左鼻孔に単回投与． スクリーニング期間：被験者は試験に入る前 28 日以内にスクリーニングを受けた． 非盲検投与期間：適格な男性および女性の被験者 12 例を無作為に各 6 例の 2 群に分け，上記の 5 通りの投与法（一晩絶食後）のいずれかに無作為順に割り付けた．ARS-1 点鼻スプレーは左鼻孔に投与する． 薬物動態（PK）解析用の血液検体を治験薬投与後 480 分間採取した．投与法を交換する前に，24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた． 安全性評価は試験日ごとに行い，被験者は 4 日目の PK 検体採取および試験の最終評価終了後に	

退院させた．治験薬の最終投与後，被験者の追跡を 8 時間以上行った．
少なくとも本試験の 1 つの投与期間を完了したすべての被験者から採取した血漿検体について分析を行った．本試験は，濃度の増加が曝露量に及ぼす影響を評価する相対的生物学的利用率試験として行った．正式な生物学的同等性解析は実施しなかったが，相対的生物学的利用率と今後の試験に使用する用量を評価するという目的には，12 例という被験者数は十分であると判断した．
アドレナリン血漿濃度測定用の血液検体（各 4 mL）を各投与期間の投与前（-10 分および-5 分）および投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360，480 分後に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせた．1）2～20 分の検体については±1 分，2）30～90 分後の検体については±2 分，3）120～480 分後の検体については±5 分．実際の採血時間を記録した．
安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）の評価を含めた．併用薬を記録した．AE 評価を実施し，鼻痛やその他の有害事象を AE として報告した．

試験集団

本試験への参加に同意した 21～54 歳の健康な成人ボランティア．

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下の基準のすべてを満たす必要があった．

1. 18 歳から 55 歳までの男性又は女性．
2. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～30 kg/m^2．
3. 過去 10 年間に高血圧および心血管疾患の病歴がないこと．
4. スクリーニング時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）．
    - 収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下．
    - 拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下．
    - 脈拍数（PR）が 45 bpm 以上，100 bpm 以下．

    注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の追加測定を行い，1 時間以内に最大で 3 回の連続評価を実施してもよいものとした．その場合，被験者を座位で 5 分間安静にさせてから次の評価を行うこととした．
5. ベースライン時および各投与期前における総合鼻症状スコア（TNSS）で鼻閉スコアが 0 であること．
6. 過去 2 カ月以内（最初の投与を起点として算出）に喫煙をしておらず，タバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）を使用していないこと．
7. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以上絶食後）および完全尿検査の結果が検査を行った試験室の基準範囲内である．ただし，基準範囲外であっても，治験責任医師が臨床的に重要ではないと考えた場合は除外対象ではない．
8. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
    - ベースラインの少なくとも 2 週間前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，かつベースライン時の尿妊娠検査が陰性，又は，
    - 外科的不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術，両側卵管切除術，および／又は両側卵巣摘出術）を受けたため臨床的不妊であり，妊娠する可能性がない，又は
    - 閉経後の状態（すなわち，他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（先天的子宮欠損など）が記録されている）であることが確認された．
    - 注：次の方法が高度に効果的な避妊法と考えられる．ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ．子宮内器具．二重バリア法（コンドーム，ペッサリー，又は子宮頸管キャップを，殺精子フォーム，クリーム又はジェルと併用）．男性パートナーの不妊手術．
9. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与

最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（上記の基準に示した方法）を使用することに同意していること．
10. 4 日目まで臨床病棟に収容されることに同意し，必要な全ての試験手順に従う意志があること．
11. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．

試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

登録に適格とみなすには，被験者は以下の除外基準のいずれにも該当しないことが必要であった．

1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液学的疾患，内分泌疾患，腫瘍学的疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患，重度のアレルギー，又は被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断したその他の疾患の病歴がある．
2. 現在又は過去の喘息又は血管浮腫の病歴がある．
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷又は鼻疾患の病歴（例：ポリープ，ポリポーシス，再発性鼻出血[月に 1 回を超える鼻出血]，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性がある鼻道異常，鼻うっ血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸症候群）がある．
4. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察所見がある．
5. スクリーニング時の心血管検査で次のような異常所見が認められた．心筋梗塞の既往又は臨床的に重大な ECG 異常（例：第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不能な不整脈，QTcF（Fridericia 補正）間隔が男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超）．
6. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）がある．
7. スクリーニング前 30 日以内に重大な外傷，大手術，又は切開生検を受けた．
8. 治験薬投与前の 30 日間に献血したか急性失血（>500 mL）が生じた，又は試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分の献血を予定している．
9. 臨床的に重要な全身性アレルギー疾患を有するか，重要な薬物アレルギー又は薬物有害反応の既往がある．これには次のような例があるが，これらに限定されるわけではない．
    - 季節性アレルギー，鼻炎又は過去のアナフィラキシー反応の病歴．
    - 重大な病的状態を引き起こした薬物アレルギー反応．
    - 被験薬中のいずれかの化合物又はその他の類縁化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症．
10. スクリーニング前 12 ヵ月以内の薬物乱用（違法薬物の使用と定義）の既往，又はスクリーニング期間ないし治験施設入院時に乱用薬物検査陽性，又はアルコール乱用の既往（1 日に 2 ドリンク超［最大で週に 14 ドリンク］のアルコール消費），および／又は試験期間中のいずれかの時点でアルコール検査陽性，又は試験期間中を通じてアルコール又は薬物を控える意志がない．1 ドリンクはビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義される．
11. -1 日目の前 4 週間の間に異常な食事を摂っていた（特定の基本的な食品群を厳しく制限［ケトジェニックダイエットなど］，カロリー制限（絶食など），および／又は食事時間に通常食べる食品の代わりにサプリメントの使用を毎日必要としていたなど）．
12. 治験薬の最初の投与前 30 日以内になんらかの臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．
13. -1 日目の前 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリンを含む製品による治療を受けた．
14. 血管アクセスが不十分又は困難なため，血液動態検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある．
15. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg），又は C 型肝炎陽性，又は尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニン陽性，又は唾液検査でアルコール陽性である．
16. 治験責任医師の近親者である，又は本治験ないし治験責任医師／治験実施医療機関の指示で

実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本治験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意する可能性がある．
制限
本試験の期間中に以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した． 1. -1 日目の前 14 日以内および試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450 酵素，モノアミン酸化酵素［MAO］など）に対する既知の強力な，又は中程度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた． 2. -1 日目の前 7 日間および試験期間中に，ビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した． 3. -1 日目の前 14 日以内および試験期間中に処方薬を使用した（ホルモン避妊薬を除く）．ただし，治験責任医師およびメディカルモニターが承認した場合を除く． 4. -1 日目の前 14 日以内および試験期間中に鼻うっ血除去薬（経口および／又は点鼻）を使用した． 5. -1 日目の前 30 日以内および試験期間中にステロイド含有製剤を使用した． 6. 480 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除く本試験の収容期間中，ビデオゲーム，アクションテレビ番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を引き起こしうるその他の活動など，興奮を引き起こす可能性のある活動にかかわった．投与後の最初の 120 分間，被験者には半仰臥位を維持し，刺激を受けずに落ち着いた状態でいるよう求めた．
試験期間
被験者は 34 日間にわたって本試験に参加した．その内訳は，28 日間のスクリーニング期間，投与のためのおよそ 5 泊 6 日の収容期間であった．
治験薬，製剤，製品コードおよびロット番号
製剤は製剤調製シートに基づいて [redacted] の薬局で現場調製された．次の番号のロットが使用された． 5-052019-1：　原体とアクチュエータの組み合わせ 6.5-052019-1：　原体とアクチュエータの組み合わせ 8-052019：　原体とアクチュエータの組み合わせ 10-052019：　原体 13-052019：　原体
治験薬の力価測定値
治験薬サンプル（原体および以下の [redacted] デバイス調製物）の力価を検査した． 原体 5-052019-1：115.9% アクチュエータとの組み合わせ 5-052019-1：116.0% 原体 6.5-052019-1：112.4% アクチュエータとの組み合わせ 6.5-052019：113.3% 原体 8-052019：111.9% アクチュエータとの組み合わせ 8-052019：113.9% 原体 10-052019：110.9% 原体 13-052019：109.2%
治験薬の用法用量
本試験における ARS-1 の鼻孔内投与量は投与 1 回当たりアドレナリンとして 0.50 mg，0.65 mg，0.80 mg，1.0 mg，又は 1.30 mg とし，100 μL の水溶液として送達する．ARS-1 は予定の市販製品と同じ [redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を使用して左鼻孔に投与した．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した． 国際的なガイドラインはアドレナリン 0.5 mg を推奨用量とし，反復投与は総用量 1.0 mg までとしている．本試験の鼻孔内投与量は，0.5 mg アドレナリン筋肉内投与による曝露量を超えないと予測される．最大 0.5 mg のアドレナリン筋注用量は，健康なボランティアを対象としたこれまでの多くの試験（一部試験で 2.0 mg まで投与）で安全な用量と評価されている．また，この用量で

は，アドレナリンの PK と薬力学の結果を両製剤間で十分に比較できる血漿アドレナリン濃度を得られるだけでなく，被験者へのリスクを最小限に抑えられるものと予想される．ARS-1 の用量は，0.5 mg，1.0 mg および 2.0 mg を投与したパイロット PK 試験に基づいて選択した．1 mg の ARS-1 の PK は，0.3 mg アドレナリン筋注剤にきわめて近く，同等の曲線下面積（AUC），最大血漿濃度（C_{max}），最大血漿濃度到達時間（t_{max}）が得られた．0.5 mg の ARS-1 用量は 0.15 mg アドレナリン筋注剤と同等の結果を得るには低すぎ，2.0 mg の ARS-1 用量は 0.5 mg アドレナリン筋注剤と同等の結果を得るには高すぎたが，両用量とも健康なボランティアにとって安全であった．したがって，これらの ARS-1 点鼻剤の用量による曝露量は，アドレナリン筋注剤で予測される曝露量の範囲内にあり，アドレナリン筋注剤の既知の安全な用量ならびにこれまでの ARS-1 試験に用いた点鼻用量（最大 2 mg）に基づき安全とみなされる．	
評価	
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，有害事象の情報を収集し確認した．その他の安全性測定項目にはバイタルサインの測定を含めた．AE 情報の収集は 0 日目の最初の投与後に開始し，4 日目の退院時評価の時点で終了した．有害事象は被験者が自発的に報告するか，質問や検査の際に被験者から聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した． 標準的なバイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）は投与後 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），6 時間（±30 分）の時点で評価した．
薬物動態評価	PK パラメータは，投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出した．ベースライン値を差し引かないアドレナリン血漿濃度を使用したことには，臨床的根拠と PK 上の根拠がある．まず，アドレナリンの内因性濃度は，日周周期と刺激の両方に基づいて変化する．2 つ目として，臨床的には，有効な反応を引き起こす濃度として血漿濃度の絶対値（100 pg/mL など）のほうが重要と考えられる． 以下のアドレナリン PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した．C_{max}，t_{max}，定量下限以上の濃度の最終検体が得られるまでの曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$），治験薬投与後最初の 60 分間の曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}60\ min)}$），および治験薬投与後最初の 20 分間の部分曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}10\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUC_{(0\ \text{-}20\ min)}$）．
薬力学的評価	標準的なバイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）を規定の時点で評価し，群間で比較した．
統計解析：	
安全性解析	安全性データの用量群別要約は，初期用量レベル又は初期投与群に基づいて行った（すなわち，減量した場合，その被験者は初期用量群に含めて要約した）．バイタルサインおよび体重の実際の値とベースラインからの変化について，記述統計量を示す． 試験中に報告された AE の発生率と重症度，ならびに治験薬との関係を表にまとめる．
薬物動態解析	アドレナリンの PK パラメータ $C_{max,}$，$AUC_{0\text{-}t}$および部分 AUC の自然対数データを，投与法，期間，順序，順序内被験者を分類変数とする線形混合モデル解析により投与法間で比較した．ベースライン値を差し引いていない曝露量の幾何平均比について，信頼区間（CI）（90%）を求めた． 点推定値および信頼限界は累乗して元の目盛りに戻した．ARS-1 濃度間の同等性は，PK パラメータの幾何平均比と 90%信頼区間から評価した．
薬力学解析	SBP，DPB および PR 又は心拍数（HR）の薬力学データは，1）実測値

	（生データ）と 2）ベースラインからの変化（ΔBaseline）で表す．ここで，ΔBaseline＝投与後各時点の測定値－投与前の測定値． ベースラインデータからの変化を薬力学の解析と図に使用する．ベースラインデータからの変化は，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%）を使用し，時点別および投与法別に要約する．欠測データはデータの要約および記述統計において欠測として扱った．ベースラインデータからの個々の変化を線形目盛りで図示する．ベースラインデータからの平均変化は，投与法および名目時間ごとに線形目盛りで表す．薬力学解析には，投与時間の実時間を使用した．
試験集団の結果	
被験者内訳	本試験には計 12 例の被験者を登録した．12 例の被験者全員が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたことから，安全性解析集団および薬物動態解析集団に含めた．被験者の年齢は 21～54 歳であった．被験者 10 例（83.3%）が男性，2 例（16.7%）が女性であった．被験者 3 例（25.0%）は白人，7 例（58.3%）はアフリカ系アメリカ人，2 例（16.7%）はその他であった．被験者の中にアジア系，アメリカ先住民，アラスカ先住民，ハワイ又はその他の太平洋諸島の先住民はいなかった．被験者 3 例（25.0%）はヒスパニック系又はラテン系，9 例（75.0%）は非ヒスパニック／ラテン系であった．
投与の終了	試験を中止した被験者はいなかった．
薬物動態に関する結果	
● アドレナリンの血漿濃度は用量の増加とともに増加した．同様に，C_{max} および AUC に基づくアドレナリン曝露量は投与した ARS-1 の用量レベルに従って増加した．一般に平均 C_{max} は 0.50 mg 投与後の 223 pg/mL から 1.30 mg 投与後の 575 pg/mL まで用量増加に比例して増加し，t_{max} 中央値は 12.0～20.0 分であった． ● 平均 AUC_{last} は 0.50 mg 投与後の 18,600 h*pg/mL から 1.30 mg 投与後の 32,900 h*pg/mL までの範囲であった．ただし，中間用量（特に 0.65 mg と 0.80 mg）では C_{max} 又は AUC の平均値に差が認められなかった．これはおそらく用量のレベルが近かったことと，薬物動態の変動性（CV は最大 122%）によるものと考えられる．また，1.0 mg の用量では平均 C_{max} がこの濃度の ARS-1 について実施された他の試験から予測される値よりも低かったが，これも薬物動態の変動性によるものである． ● 0.50，0.65，0.80，および 1.30 mg の ARS-1 製剤の平均生物学的利用率（F_{rel}）は，1.0 mg を 1 として，それぞれ 1.67，1.94，1.44，および 1.21 であった． ● 本試験に用いた ARS-1 用量のうち，0.50 mg の用量で 1.0 mg 投与後のアドレナリン曝露量の 50%に最も近い曝露量が得られた．曝露量パラメータ（C_{max}，複数の AUC）の幾何平均の比を 0.50 mg と 1.0 mg の間で算出したところ，55.43%から 89.53%の範囲であった． ● 粘膜を介した吸収は濃度に依存する可能性が高いことと，t_{max} および C_{max} を含む全体的な結果を考慮して，0.15 mg 注射剤による曝露量に最も近い曝露量になると思われる用量として 0.65 mg を選択した．この結論は，1.0 mg ARS-1 点鼻剤を筋肉内注射およびエピペンと比較した完了済の他の試験を含む複数の要素に基づくものである．用量比例性評価で求めた勾配の推定値は C_{max} については 0.8090，AUC_{las} については 0.4293 であった．	
薬力学および薬物動態／薬力学関係の結果	
● 収縮期血圧：ARS-1 の点鼻後，ベースラインを 10～25 mmHg 上回る SBP の増加が認められ，ほとんどの用量レベルで最大 SBP は投与後 15 分で観察された．一般に，ベースラインからの SBP 変化の効果曲線下面積（AUEC）平均値は用量とともに増加し，1.30 mg の ARS-1 投与後に最も高かった．用量に関連した AUEC の増加が観察されたが，用量が低い場合には AUEC 値に多少の変動が認められた．PK-PD 相関係数は 0.1225～0.5098 の範囲であり，ARS-1 点鼻後の SBP とアドレナリン血漿濃度との間に相関関係があることが示唆される．	

● 拡張期血圧：ARS-1 の点鼻後 5 分の時点で DBP の小さい変化（ベースラインを 3～8 mmHg 上回る）が観察された．ベースラインからの DBP 変化の平均 AUEC は ARS-1 の用量によって異なり，用量に関連した明確な傾向は認められなかった．PK-PD 相関係数は-0.0481～0.1736 の範囲であり，ARS-1 点鼻後の DBP とアドレナリン血漿濃度との間には強い相関関係はないことが示唆される． ● 脈拍数：ARS-1 の点鼻後 5～10 分以内に PR がベースラインより約 10～14 拍/分増加し，その後 480 分間にわたってベースラインに向かって減少した．一般に，ベースラインからの PR 変化の平均 AUEC は用量とともに増加し，1.30 mg の ARS-1 投与後に最も高かった．PK-PD 相関係数は 0.1894～0.4915 の範囲であり，ARS-1 点鼻後の PR とアドレナリン血漿濃度との間に相関関係があることが示唆される．	
安全性の結果	
曝露の程度	被験者 12 例が登録され，12 例全員が試験を完了した．試験を中止した被験者はいなかった．
TEAE	治療下で発現した有害事象（TEAE）： 被験者 12 例中 11 例（91.7%）で少なくとも 1 件の TEAE が生じた．被験者 11 例で計 45 件の TEAE が報告され，治験責任医師は 45 件すべてが治療に関連すると判断した．TEAE はすべて軽度（グレード 1）と評価された． 被験者 6 例（50.0%）では 0.50 mg，0.65 mg，1.0 mg ARS-1 点鼻後に治療に関連する有害事象が生じた．5 例（41.7%）では 0.80 mg ARS-1 点鼻後に治療に関連する有害事象が生じた．3 例（25.0%）では 1.30 mg ARS-1 点鼻後に治療に関連する有害事象が生じた． TEAE はすべて軽度とみなされ，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった． 被験者 12 例中 11 例（91.7%）で少なくとも 1 件の TEAE が生じた．被験者 11 例で計 45 件の TEAE が報告され，治験責任医師は 45 件すべてが治療に関連すると判断した．TEAE はすべて軽度とみなされ，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった． 0.50 mg ARS-1 点鼻後の最も一般的な TEAE はびくびく感（3 例，25.0%）であった．0.65 mg ARS-1 点鼻後に最も一般的な TEAE は，血圧上昇（5 例，41.7%）とびくびく感（2 例，16.7%）であった．0.80 mg ARS-1 点鼻後の最も一般的な TEAE は血圧上昇（3 例，25.0%）であった．1.0 mg ARS-1 点鼻後に最も一般的な TEAE は，血圧上昇（4 例，33.3%）とびくびく感（3 例，25.0%）であった．1.30 mg ARS-1 点鼻後の最も一般的な TEAE は血圧上昇（2 例，16.7%）であった． 死亡，重篤な有害事象，又は試験中止： 本試験では死亡，重篤な有害事象（SAE），又は AE による試験中止は生じなかった． バイタルサイン： バイタルサインに関連する 17 件の TEAE が生じた． 血圧上昇が被験者 9 例で 15 件生じた．血圧上昇は，0.5 mg ARS-1 点鼻後に 1 件，0.65 mg ARS-1 点鼻後に 5 件，0.8 mg ARS-1 点鼻後に 3 件，1.0 mg ARS-1 点鼻後に 4 件，1.3 mg ARS-1 点鼻後に 2 件報告された． 0.50 mg ARS-1 点鼻後に被験者 1 例で呼吸数増加が報告され，1.0 mg ARS-1 点鼻後に被験者 1 例で心拍数増加が報告された． 身体診察： ベースライン時又は退院時に異常な身体診察所見は報告されなかった．

鼻刺激および鼻痛	鼻症状に関連する TEAE として，0.65 mg ARS-1 点鼻後の鼻の不快感/左鼻孔の灼熱感が 1 件報告された． 鼻痛は報告されなかった．
考察および結論	
本試験の主要目的は，健康なボランティアに 5 段階の濃度の ARS-1 を絶食下で点鼻し，相対的な生物学的利用度を評価することであった．0.50，0.65，0.80，および 1.30 mg の ARS-1 製剤の F_{rel} は，1.0 mg を 1 として，それぞれ 2.61，2.51，2.11，1.55 であった．また，本試験では，アドレナリンの血漿濃度が一般に用量の増加に比例して増加することも示された．同様に，C_{max} および AUC に基づくアドレナリン曝露量は投与した ARS-1 の用量レベルに従って増加した．中間用量（特に 0.65 mg と 0.80 mg）では C_{max} 又は AUC の平均値に差が認められなかった．これはおそらく用量のレベルが近かったことと，薬物動態の変動性によるものと考えられる．粘膜を介した吸収は濃度に依存する可能性が高いことと，t_{max} および C_{max} を含む全体的な結果を考慮して，0.15 mg 注射剤による曝露量に最も近い曝露量になると思われる用量として 0.65 mg を選択した．この結論は，1.0 mg ARS-1 点鼻剤を筋肉内注射およびエピペンと比較した完了済の他の試験を含む複数の要素に基づくものである． PD データから，拡張期血圧は ARS-1 点鼻後のアドレナリン血漿濃度と相関しなかったことが明らかになった．ただし，収縮期血圧と脈拍数については，アドレナリン血漿レベルとの正の相関が認められた． すべての用量の ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを示した．TEAE はすべて軽度とみなされ，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった．	

2.7.6.4 EPI 11 試験［資料番号：5.3.1.1-4，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
相：	第 I 相
試験の表題：	健常な被験者に ARS-1 点鼻剤を投与した後のアドレナリンの薬物動態を評価する 5 投与期，5 投与法，無作為化クロスオーバー試験（EPI 11）
報告の詳細	
報告日：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験実施計画書及び修正：	EPI 11 第 1.0 版 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], MD
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	
主要目的： ● 絶食条件下の健常な被験者において，ドデシルマルトシド（DDM）濃度の異なる ARS-1 の 5 つの製剤の相対的な生物学的利用能を評価すること． 副次目的： ● 健常な被験者において ARS-1 の安全性及び忍容性を評価すること．	
試験デザイン	
本試験は健常な被験者に ARS-1 を鼻腔内投与（IN）した後のアドレナリンの薬物動態を評価する第 I 相，5 投与期，5 投与法，無作為化クロスオーバー試験である．ARS-1 点鼻剤の 5 つの製剤の生物学的利用能を評価した． 各被験者を次の投与法に無作為に割り付けた． ● 0.20%の DDM を含有する pH[redacted]のアドレナリン 1.0 mg/100 µL の単回用量を左鼻孔に鼻腔内投与． ● 0.25%の DDM を含有する pH[redacted]のアドレナリン 1.0 mg/100 µL の単回用量を左鼻孔に鼻腔内投与． ● 0.30%の DDM を含有する pH[redacted]のアドレナリン 1.0 mg/100 µL の単回用量を左鼻孔に鼻腔内投与． ● 0.50%の DDM を含有する pH[redacted]のアドレナリン 1.0 mg/100 µL の単回用量を左鼻孔に鼻腔内投与． ● 0.30%の DDM，[redacted]を含有する pH[redacted]のアドレナリン 1.0 mg/100 µL の単回用量を左鼻孔に鼻腔内投与． スクリーニング期間：被験者には試験参加の 1 日前から 28 日前までの間にスクリーニングを受けてもらった．スクリーニング評価とベースライン評価は試験の 1 日前から組み合わせて実施してもよいものとした．	

非盲検投与期間：12 例の適格な男性又は女性の被験者を，各群 12 例として，一晩絶食後の上記で定義した 5 つの投与法のいずれかに無作為に割り付けた．ARS-1 の鼻腔内噴霧は左鼻孔に投与した．

治験薬の投与後 120 分間，薬物動態（PK）の血液検体を採取した．次の投与までの間に最低でも 24 時間以上のウォッシュアウト時間を設けた．
安全性評価は各試験日に実施し，被験者には 4 日目の PK 検体採取と最終評価終了後に退院を許可した．治験薬の最終用量の投与後，被験者は少なくとも 8 時間以上にわたって追跡した．
少なくとも本試験の 1 つの投与期間を完了したすべての被験者から採取した血漿検体について分析を行った．これは，濃度の上昇が曝露量に及ぼす影響を評価するための相対的生物学的利用能の試験である．正式な生物学的同等性解析は実施しなかったが，12 例という被験者数は相対的生物学的利用能と今後の試験のための用量を評価するのに十分であると判断した．
各投与期の投与前（10 分前及び 5 分前），及び投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120 分後にアドレナリン血漿濃度の測定に使用する血液検体（各 4 mL）を採取した．実際の採血時間には，1) 2～20 分後の検体では± 1 分，2) 30～90 分後の検体では± 2 分，3) 120 分後の検体では± 5 分の幅を持たせてもよいこととした．実際の採血時間を記録した．
安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）の評価を含めた．併用薬を記録した．AE 評価を実施し，鼻痛やその他の有害事象を AE として報告した．

試験集団

12 例の健常な被験者

主な選択基準

本試験に適格と認められるには，被験者は以下に挙げる基準をすべて充足しなければならないこととした．

1. 18 歳から 55 歳までの男女であること．
2. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数（BMI）が 18～30 kg/m²であること．
3. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと．
4. スクリーニング時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）．
   収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下．
   拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下．
   心拍数（HR）が 45 bpm 以上，100 bpm 以下．
   注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の追加測定を行い，1 時間以内に最大で 3 回の連続評価を実施してもよいものとした．その場合，被験者は座位で 5 分間安静にさせてから次の評価を行うこととした．
5. ベースライン時及び各投与期の前における総合鼻症状スコア（TNSS）が 0 であること．
6. 過去 2 カ月以内（最初の投与を起点として算出）に喫煙をしておらず，タバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）を使用していないこと．
7. スクリーニング時及びベースライン時の生化学，血液学，凝固（少なくとも 8 時間以上の絶食下），完全尿検査の結果が臨床検査室の基準範囲内であること．ただし，結果が範囲外であっても，治験責任医師が臨床的に重要ではないと判断した場合を除く．
8. 女性の場合，以下に基づいて，妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
   a. ベースラインの 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，ベースライン時に尿妊娠検査が陰性．又は，
   b. 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的不妊として定義される，妊娠の可能性がない状態である．又は，
   c. 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン[FSH]値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態[先天的子宮欠損など]が記録されている状態として定義）であることが確認された．

注：次の方法，すなわち，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（コンドーム，ペッサリー又は子宮頸管キャップの殺精子フォーム，クリーム又はジェルとの併用），男性パートナーの不妊手術は効果の高い避妊法と判断した．

9. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（上記の基準 8 に示した方法）を使用することに同意していること．
10. 3 日目まで臨床病棟内に拘束されることに同意し，必要なすべての試験手順に従う意志があること．
11. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
12. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．

1. 臨床的に重大な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患を有するか，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の状態がある．
2. 現在又は過去の喘息若しくは血管浮腫の病歴がある．
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープやポリポーシス，反復性鼻出血[月に 1 回を超える鼻出血]，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻腔の異常，鼻粘膜充血除去薬の乱用，睡眠時無呼吸症候群など）がある．
4. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察（PE）の所見がある．
5. スクリーニング時の心血管検査において，心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）の異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF[フリデリシア補正]間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超など）がある．
6. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎など）がある．
7. 試験のスクリーニングに先立つ 30 日以内に，重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた．
8. 治験薬投与前の 30 日間に献血をしたか，急性失血（>50 mL）があった．若しくは試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分の献血を予定している．
9. 臨床的に重要な全身性アレルギー疾患，又は重要な薬物アレルギー若しくは薬物有害反応の既往がある．
10. 薬物乱用歴（違法薬物の使用として定義）（スクリーニング前の 12 カ月以内）や，スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時における乱用薬物検査陽性，アルコール乱用歴（1 日に 2 ドリンク[週に最大で 14 ドリンク]を超えるアルコール摂取として定義），試験のいずれかの時点でアルコール検査陽性，又は試験の全期間を通じてアルコール及び薬物を控える意志がない．1 ドリンクはビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義される．
11. 試験の 1 日前から過去 4 週間の異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた．
12. 治験薬の初回投与前の 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．
13. 試験の 1 日前から過去 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリンを含有する製剤による治療を受けた．
14. 血管アクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある．

15. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg）又は C 型肝炎陽性，若しくは尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニン陽性，若しくは唾液検査でアルコール陽性である．
16. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある．

制限

本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した．
1. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450 酵素，MAO など）に対する既知の強力な，若しくは中等度の阻害薬や誘導薬による治療を受けた．
2. 試験の 1 日前から過去 7 日間及び試験期間中に，ビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した．
3. 試験前日から過去 14 日以内及び試験期間中に何らかの処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く．
4. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に口腔粘膜や鼻粘膜充血除去薬，又はその両方を使用した．
5. 試験の 1 日前から過去 30 日間及び試験期間中にステロイド含有製剤を使用した．
6. 120 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除き，本試験の拘束期間中，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるその他の活動など，興奮を引き起こした可能性のある活動に従事した．投与から最初の 120 分間，被験者には半仰臥位を維持し，刺激を受けずに落ち着いた状態でいるよう求めた．

試験期間

各被験者は 33 日間にわたって本試験に参加した．その内訳は 28 日間のスクリーニング期間，投与のための約 5 日 5 泊の拘束期間であった．

治験薬の力価測定値

製剤	アドレナリンの力価	DDM の力価
0.20%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg	107.8%	101.6%
0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg	108.5%	97.1%
0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg	107.7%	100.1%
0.50%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg	108.4%	96.6%
0.30%の DDM＋[redacted]を含有する ARS-1 1.0 mg	109.2%	102.1%

治験薬の用法用量

本試験の鼻腔内投与による ARS-1 のアドレナリン用量は，すべての製剤において 1.0 mg とし，100 μL の水溶液として送達した．
機能性吸収添加剤の DDM は，5 つの投与群で 0.20%（pH[redacted]），0.25%（pH[redacted]），0.30%（pH[redacted]），0.30%（pH[redacted]）及び 0.50%（pH[redacted]）であった．ARS-1 は予定の市販製品と同じ[redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を使用して左鼻孔に投与した．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した．

評価	
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，AE の情報を収集し，照査した．その他の安全性測定項目にはバイタルサインの測定を含めた． AE の収集は 0 日目の初回投与後に開始し，4 日目の退院時評価の時点で終了した．AE は被験者が自発的に報告するか，若しくは質問や検査の際に聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した． 血圧（BP）及び脈拍数（PR）は，自動血圧測定装置により，投与前（仰臥位又は半仰臥位での安静から少なくとも 5 分後に，最低 5 分以上の間隔をおいて 2 回），投与後 5 分（± 2 分），10 分（± 2 分），15 分（± 5 分），20 分（± 5 分），25 分（± 5 分），30 分（± 5 分），1 時間（± 10 分），2 時間（± 15 分）の時点で測定した． 呼吸数と体温は，投与前及び投与後 15 分（± 5 分），30 分（± 5 分），1 時間（± 10 分），2 時間（± 15 分）の時点で評価した．
薬物動態評価	アドレナリンに関する以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した． ● C_{max}（最高血漿濃度） ● t_{max}（最高血漿濃度到達時間） ● 濃度が定量下限（LOQ）以上の最終検体までの血漿濃度時間曲線下面積[$AUC_{0\text{-}t}$] ● 最初の 60 分間の曲線下面積[$AUC_{(0\text{-}60\ min)}$] ● 治験薬投与後の最初の 20 分までの部分的曲線下面積（AUC）値：[$AUC_{(0\text{-}10\ min)}$, $AUC_{(0\text{-}15\ min)}$, $AUC_{(0\text{-}20\ min)}$]
薬力学的評価	血圧及び脈拍数を規定の時点で評価し，群間で比較した．
統計解析：	
個々の被験者の血漿濃度，実際の採血時間，PK パラメータを解析項目及び投与法別に列記する．血漿濃度及び PK パラメータについて，記述統計量を解析項目別及び投与法別に算出した． 個々の被験者の血漿濃度と平均血漿濃度を線形及び片対数軸上に表示する．PK パラメータは投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出した． 上述のアドレナリンの PK パラメータ C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$，及び部分的 AUC を，データの自然対数を使用し，投与法，投与期，投与順，投与順における被験者を分類変数とする線形混合モデル解析を用いて投与群間で比較した．ベースライン値を差し引いていない曝露量の幾何平均比について，信頼区間（CI）（90%）を構築した． 点推定値及び信頼限界は累乗して元のスケールに戻した．ARS-1 濃度間の同等性は，PK パラメータの幾何平均比と 90%信頼区間から評価した．	
試験集団の結果	
被験者の内訳	試験には合計で 12 例の被験者を登録した．12 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けた． 被験者の年齢は 19～54 歳であった．被験者 7 例（58.3%）が男性，5 例（41.7%）が女性であった．被験者 10 例（83.3%）は白人，2 例（16.7%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった．被験者 8 例（66.7%）はヒスパニック系又はラテン系，4 例（33.3%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった．
投与の終了	被験者 2 例が試験を早期に中止した．

薬物動態に関する結果

- C_{max}：投与後 10 分までの早い時点では，DDM 0.50%の ARS-1 において最も高い平均アドレナリン濃度が観察され，次いで DDM 0.25%，DDM 0.20%，DDM 0.30%，DDM 0.30%＋[redacted]の順であった．それ以降の時点（45 分以降）では，DDM のレベルが 0.30%以下の場合，C_{max} 値は投与法全体においてほぼ同様であった．幾何平均の C_{max} 値は，DDM が 0.20%の ARS-1 の投与後における 637 pg/mL から，DDM が 0.50%の ARS-1 投与後における 1280 pg/mL の範囲であった．DDM 0.30%＋[redacted]の場合における C_{max} は 792 pg/mL であった．
- AUC：幾何平均の AUC は，最初の 20 分まで，0.20% DDM，0.25% DDM，0.30% DDM 及び 0.30% DDM＋[redacted]においてほぼ同様であった．ゼロ時間から最後の定量可能な濃度時間（AUC_{last}）までの血漿濃度時間曲線下の幾何平均による面積は，0.20% DDM 投与後の 18600 pg.min/mL から 0.50% DDM 投与後の 32100 pg.min/mL の範囲であった．
- t_{max}：t_{max} の中央値は 9.00 分（DDM 0.50%）から 12.0 分（DDM 0.50%＋[redacted]）の範囲であり，投与法間で有意な差は認められなかった．
- T_{100}：100 pg/mL のアドレナリン濃度への到達時間の中央値（T_{100}）は，1.79 分（DDM 0.50%）から 2.46 分（DDM 0.30%）の範囲であった．
- $T_{>100}$：アドレナリン濃度が 100 pg/mL を超過した時間（$T_{>100}$）の中央値は，49.5 分（DDM 0.20%）から 76.7 分（DDM 0.30%＋[redacted]）の範囲であった．

相対的生物学的利用能

- DDM 濃度の段階的上昇：DDM 濃度を 0.20%から 0.25%に上昇させると C_{max} と AUC がわずかに上昇し，幾何平均の被験群／対照群（T/R）の比は 116.71%（AUC_{0-10}）から 126.60%（C_{max}）の範囲であった．
- 0.20%の DDM と比較した DDM 含有量の影響 DDM 濃度の上昇を 0.20%の対照濃度と比較したところ，曝露量に最も顕著な差が観察されたのは DDM 0.50%であり，T/R 比は 161.60%（AUC_{0-120}）から 184.57%（AUC_{0-20}）の範囲であった．差は，いずれの時点においても，C_{max} と部分的曲線下面積（pAUC）の両方ともに有意であった（$p<0.05$）．C_{max} では 83%，pAUC では 62%から 85%の上昇が認められた．
- [redacted]の影響：[redacted]は，アドレナリンの吸収速度及び吸収の程度に影響を及ぼさなかった（$p>0.05$）．C_{max} および AUC の T/R 比は 87.47%から 98.72%の範囲であった．

持ち越し効果

- 最初の投与期における ARS-1 の投与後では，その後に続く投与の場合よりも，C_{max} と AUC の値がいずれも顕著に低かった．これは 24 時間のウォッシュアウト期間を超えても持ち越し効果が持続しており，第 2 投与期から第 4 投与期におけるアドレナリンの吸収が人為的に上昇したことを示唆している．

探索的薬物動態解析

切断解析：
切断データと非切断データの間には注目すべき差異は認められなかった．
ベースライン補正後の解析：
すべての主要な薬物動態パラメータは，総アドレナリン値を使用した場合とベースライン補正値を使用した場合で一貫していた．本試験の主要解析は，通常のばらつきと内因性アドレナリンの変動を考慮し，補正なしの血漿濃度に基づいて実施した．

薬力学に関する結果

収縮期血圧

- 収縮期血圧は全ての DDM 濃度に反応してベースラインから上昇し，0.50% DDM の投与後に最も顕著な上昇が観察された．
- SBP における平均の最大効果（E_{max}）値は 0.25% DDM 投与後の 23.1 mmHg から 0.50% DDM 投与後の 35.2 mmHg の範囲であり，9.00 分から 19.0 分の t_{Emax} 中央値において認め

られた．平均の $AUEC_{last}$ 値が裏付けているように，SBP にはすべての投与法において正の変化が確認された． • 全体として，SBP E_{max} 及び効果曲線下面積（AUEC）値には，DDM 濃度又は[redacted]の存在による有意な影響は認められなかった． 拡張期血圧 • 全体として，DBP の変化には一貫性がなく，ベースライン付近の変動を示した．早い時点では，0.30% DDM 及び 0.50% DDM の投与後に平均の DBP が上昇し，0.20% DDM，0.25% DDM 及び[redacted]を含む 0.30% DDM の投与後にはわずかに低下した． • DBP E_{max} の平均は 4.00 mmHg から 9.42 mmHg の範囲であり（平均の DBP－時間プロファイルと一致），4.98 分から 14.0 分の t_{Emax} 中央値において認められた．平均の $AUEC_{last}$ 値が裏付けているように，DBP にはすべての投与法において正の変化が確認された． • 全体として，DBP E_{max} 及び AUEC 値には，DDM 濃度又は[redacted]の存在による有意な影響は認められなかった． 脈拍数 • 平均脈拍数は投与後にすべての投与法において上昇し，最も長時間に及ぶ上昇は 0.50% DDM 及び[redacted]を含む 0.30% DDM の投与後に観察された． • 平均の PR E_{max} は 0.30% DDM 投与後の 15.3 回／分から 0.50% DDM 投与後の 26.4 回／分の範囲であり，4.98 分から 9.00 分の t_{Emax} 中央値において認められた．脈拍数の AUEC（部分的及び全体）はすべての投与法においてほぼ同様であった．平均の PR $AUEC_{last}$ は，0.50% DDM > 0.30% DDM＋[redacted] > 0.25% DDM > 0.30% DDM > 0.20% DDM の順を示した． • 全体として，PR E_{max} 及び AUEC 値には，DDM 濃度又は[redacted]の存在による有意な影響は認められなかった．
薬物動態／薬力学に関する結果
全体として，血漿アドレナリン濃度とベースラインの薬力学的（PD）測定項目からの変化の相関性は SBP において最も強く（ピアソン相関係数は 0.5627 から 0.8142），DBP で最も弱かった（ピアソン相関係数は 0.0843 から 0.5627）． PD パラメータの血漿アドレナリン濃度の線形混合効果モデル解析結果は，[redacted]製剤を含む全ての DDM 濃度において，血漿アドレナリン濃度とベースラインの SBP 及び PR からの変化に有意な正の関係が認められたことを示すものであった．DBP については，DDM 0.30%＋[redacted]を除くすべての製剤において，血漿アドレナリン濃度とベースラインからの変化に有意な正の関係が認められた． SBP，DBP 及び PR では，大部分の時点における大部分の DDM 製剤において，部分的効果曲線下面積（pAUEC）と pAUC の間に有意な正の関係が確認された． どの PD 変数についても，t_{Emax} と t_{max} の間にはいかなる関係も観察されなかった．
安全性に関する結果

曝露の程度	被験者 12 例が登録され，10 例が試験を完了した．被験者 2 例が試験を中止した．被験者 12 例全員を安全性，PK 及び PD の解析に含めた．
治療下で発現した有害事象 （TEAE）	被験者 12 例中 12 例（100%）に少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した．合計で 95 件の有害事象が報告された． • 被験者 7 例（63.6%）は DDM 0.20%を含有する ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に有害事象を発現した． • 被験者 7 例（63.6%）は DDM 0.25%を含有する ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に有害事象を発現した． • 被験者 10 例（100%）は DDM 0.30%を含有する ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に有害事象を発現した． • 被験者 12 例（100%）は DDM 0.50%を含有する ARS-1 1.0 mg 点

	鼻剤の投与後に有害事象を発現した. ● 被験者 7 例（63.6%）は，DDM が 0.30%で[redacted]を含有する ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に有害事象を発現した. 重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった. 最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）： ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.20%の投与後に認められた主な TEAE は，動悸（3 例，27.3%），不安，流涙増加，振戦（各 2 例，18.2%）であった. ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.25%の投与後に認められた主な TEAE は，動悸（3 例，27.3%），鼻部不快感及び口腔咽頭痛（各 2 例，18.2%）であった. ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.30%の投与後に認められた主な TEAE は，動悸（5 例，50.0%），鼻部不快感（4 例，40%），流涙増加（3 例，30.0%），口腔咽頭痛（2 例，20.0%）であった. ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.50%の投与後に認められた主な TEAE は，動悸（7 例，58.3%），鼻部不快感，流涙増加，振戦（各 3 例，25.0%），不安（2 例，16.7%）であった. DDM 0.30%と[redacted]を含有する ARS-1 1.0 mg IN の投与後に認められた主な TEAE は，鼻部不快感（4 例，36.4%），不安（3 例，27.3%），動悸，胸部不快感（各 2 例，18.2%）であった. 重症度別の TEAE： 中等度の TEAE（ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.50%の投与後における呼吸困難）が 1 件発現した．他の TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった. 重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった. 治療関連 TEAE： ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.20%の投与後における治療関連 TEAE は，動悸（3 例，27.3%），不安，流涙増加，振戦（各 2 例，18.2%），鼻部不快感，鼻そう痒症，耳不快感，胸部不快感，歯痛（各 1 例，9.1%）であった. ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.25%の投与後に認められた治療関連 TEAE は，動悸（3 例，27.3%），鼻部不快感及び口腔咽頭痛（各 2 例，18.2%），不安，流涙増加，振戦，頭痛，耳そう痒症（各 1 例，9.1%）であった. ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.30%の投与後に認められた治療関連 TEAE は，動悸（5 例，50.0%），鼻部不快感（4 例，40%），流涙増加（3 例，30.0%），口腔咽頭痛（2 例，20.0%），鼻痛，咽頭刺激感，不安，浮動性めまい，錯感覚，耳痛，胸部不快感（各 1 例，10%）であった. ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.50%の投与後に認められた治療関連 TEAE は，動悸（7 例，58.3%），鼻部不快感，流涙増加，振戦（各 3 例，25.0%），不安（2 例，16.7%），口腔咽頭痛，呼吸困難，頭痛，錯感覚，耳痛，耳鳴，無力症，胸痛，筋緊張（各 1 例，8.3%）であった. [redacted]を含有する ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.30%の投与後における治療関連 TEAE は，鼻部不快感（4 例，36.4%），不安（3 例，27.3%），動悸及び胸部不快感（各 2 例，18.2%），鼻乾燥，流涙増加，頭痛，耳不快感，歯痛（各 1 例，9.1%）であった.
身体診察	異常な身体診察所見は報告されなかった.

バイタルサイン	バイタルサインに関連する TEAE を発現した被験者はいなかった.

考察及び結論

本試験の主要目的は，絶食条件下の健常な被験者において，DDM 濃度の異なる ARS-1 の 5 つの製剤を評価することであった.

【薬物動態に関する結論】

PK パラメータ：

投与後 10 分までの早い時点では，DDM 0.50%の ARS-1 において最も高い平均アドレナリン濃度が観察され，次いで DDM 0.25%，DDM 0.20%，DDM 0.30%，DDM 0.30%＋[redacted]の順であった．それ以降の時点（45 分以降）では，DDM のレベルが 0.30%以下の場合，C_{max} 値は投与法全体においてほぼ同様であった.

幾何平均の AUC は，最初の 20 分まで，0.20% DDM，0.25% DDM，0.30% DDM，0.30% DDM ＋[redacted]においてほぼ同様であった.

最高血漿濃度到達時間（t_{max}）には，投与法間で有意な差は認められなかった.

相対的生物学的利用能：

DDM の段階的増加がもたらす影響：DDM の濃度を 0.20%から 0.25%に上昇させると C_{max} と AUC がわずかに上昇し，幾何平均の T/R 比は 116.71%（AUC0-10）から 126.60%（C_{max}）の範囲であった.

0.20%の DDM と比較した DDM 含有量の影響：DDM 濃度の上昇を 0.20%の対照濃度と比較したところ，曝露量に最も顕著な差が観察されたのは DDM 0.50%であり，T/R 比は 161.60%（AUC0-120）から 184.57%（AUC0-20）の範囲であった．差は，いずれの時点においても，C_{max} と pAUC の両方ともに有意であった（$p<0.05$）．C_{max} では 83%，pAUC では 62%から 85%の上昇が認められた.

[redacted]の影響：[redacted]は，アドレナリンの吸収速度及び吸収の程度に影響を及ぼさなかった.

持ち越し効果：

最初の投与期における ARS-1 の投与後では，その後に続く投与の場合よりも，C_{max} と AUC の値がいずれも顕著に低かった．これは 24 時間のウォッシュアウト期間を超えても持ち越し効果が持続しており，第 2 投与期から第 4 投与期におけるアドレナリンの吸収が人為的に上昇したことを示唆している.

【薬力学に関する結論】

収縮期血圧：

収縮期血圧は全ての DDM 濃度に反応してベースラインから上昇し，0.50% DDM の投与後に最も顕著な上昇が観察された.

DDM の段階的増加がもたらす影響：0.25% DDM と 0.20% DDM の比較により，低濃度の DDM（0.20%）では高濃度の DDM（0.25%）と比較して E_{max} 及び早い時点の AUEC 値がわずかに上昇することが明らかになった．0.30% DDM と 0.25% DDM，及び 0.50% DDM と 0.30% DDM の比較では DDM 濃度の及ぼす反対の影響が実証され，DDM の濃度が高い方が E_{max} 及び AUEC 値がわずかに上昇した.

0.20%の DDM と比較した DDM 含有量の影響：0.25% DDM と 0.2% DDM の比較により，どちらの濃度でも E_{max} 及び AUEC 値がほぼ同様であることが明らかになった．他の 2 つの比較，0.30% DDM 対 0.20% DDM，及び 0.50% DDM 対 0.20% DDM では，DDM 濃度が上昇すると，全体として E_{max} 及び AUEC が上昇した.

[redacted]の影響：E_{max} 及び早い時点での AUEC 値（投与後 20 分まで）はいずれも，0.30% DDM のみの投与後の方がわずかに高かった．この影響は 60 分後に逆転し，[redacted]を含有する DDM 0.3%の投与後の方が AUCE 値が高くなった.

拡張期血圧：

全体として，DBP の変化には一貫性がなく，ベースライン付近の変動を示した．早い時点では，0.30% DDM 及び 0.50% DDM の投与後に平均の DBP が上昇し，0.20% DDM，0.25% DDM 及び[redacted]を含む 0.30% DDM の投与後にはわずかに低下した.

DDM の段階的増加がもたらす影響：0.25% DDM と 0.20% DDM の比較により，低濃度の DDM

（0.20%）では高濃度の DDM（0.25%）と比較して E_{max} 及び早い時点の AUEC 値がわずかに上昇することが明らかになった．0.30% DDM と 0.25% DDM，及び 0.50% DDM と 0.30% DDM の比較では DDM 濃度の及ぼす反対の影響が実証され，DDM の濃度が高い方が E_{max} 及び AUEC 値がわずかに上昇した．
0.20%の DDM と比較した DDM 含有量の影響：0.25% DDM と 0.20% DDM の比較では，0.20% DDM の投与後の方が E_{max} と AUEC が高いことが実証されたが，これらの差は統計的に有意なものではなかった．他の 2 つの比較（0.30% DDM 対 0.20% DDM，及び 0.50% DDM 対 0.20% DDM）では反対の所見が観察され，DDM 濃度が上昇すると，全体として E_{max} 及び AUEC が上昇した．
[redacted]の影響：早い時点（投与後 10 分まで）では，[redacted]を含まない 0.30% DDM の投与後に平均の DBP 応答に上昇が認められたが，[redacted]を含有する製剤の投与後にはこの所見は観察されなかった．その後の DBP プロファイルは 2 つの投与法でほぼ同様であった．
脈拍数：
平均脈拍数は投与後にすべての投与法において上昇し，最も長時間に及ぶ上昇は 0.50% DDM 及び[redacted]を含む 0.30% DDM の投与後に観察された．
DDM の段階的増加がもたらす影響：0.30% DDM と 0.25% DDM の比較により，低濃度の DDM（0.25%）では高濃度の DDM（0.30%）と比較して E_{max} 及び早い時点の AUEC 値がわずかに上昇することが明らかになった．ただし，これらの差は統計的に有意なものではなかった．
0.25% DDM と 0.20% DDM，及び 0.50% DDM と 0.30% DDM の比較では DDM 濃度の及ぼす反対の影響が実証され，DDM の濃度が高い方が E_{max} 及び AUEC 値がわずかに上昇した．
0.20%の DDM と比較した DDM 含有量の影響：0.25% DDM と 0.20% DDM の比較では，高い方の DDM 濃度（0.25%）の投与後の方が E_{max} と AUEC が高いことが実証されたが，これらの差は統計的に有意なものではなかった．同様に，0.50% DDM と 0.20% DDM の比較でも，高濃度の DDM（0.5%）の方が E_{max} と AUEC が高いことが実証された．対照的に，0.20% DDM と 0.30% DDM を比較した場合は，DDM 濃度が低い方が（0.20%），E_{max} 及び AUEC 値が上昇した．
[redacted]の影響：120 分間の検体採取時間の全体を通じて，平均の PR 応答は，[redacted]を含有している方が（0.30% DDM＋[redacted]），[redacted]のない 0.30% DDM よりも高かった．
【薬物動態／薬力学に関する結論】
全体として，血漿アドレナリン濃度とベースラインの PD 測定値からの変化との相関性は，SBP で最も強く，DBP で最も弱かった．
PD パラメータの血漿アドレナリン濃度の線形混合効果モデル解析結果は，[redacted]製剤を含む全ての DDM 濃度において，血漿アドレナリン濃度とベースラインの SBP 及び PR からの変化に有意な正の関係が認められたことを示すものであった．DBP については，DDM 0.30%＋[redacted]を除くすべての製剤において，血漿アドレナリン濃度とベースラインからの変化に有意な正の関係が認められた．
SBP，DBP 及び PR では，大部分の時点における大部分の DDM 製剤において，pAUEC と pAUC の間に有意な正の関係が確認された．
どの PD 変数についても，t_{Emax} と t_{max} の間にはいかなる関係も観察されなかった．
【安全性に関する結論】
ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを示した．中等度の TEAE（ARS-1 1.0 mg IN DDM 0.50% の投与後における呼吸困難）が 1 件発現した．他の TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった．

2.7.6.5 EPI 11b 試験［資料番号：5.3.1.1-5，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
相：	第 I 相
試験の表題：	健常な被験者に ARS-1 点鼻剤を投与した後のアドレナリンの薬物動態を評価するための 5 投与期，5 投与法，無作為化クロスオーバー2 群試験（EPI 11B）
報告の詳細	
報告日：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	2021 年 3 月 29 日～2021 年 4 月 28 日
プロトコールおよび修正：	EPI 11b V2.2，202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], MD
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted], [redacted] [redacted] [redacted], [redacted]

目的

主要目的：
第 1 群：絶食条件下の健常な被験者において，0.25%又は 0.30%の DDM 及び異なる濃度のアドレナリンを含有する 4 つの ARS-1 薬局調合製剤の相対的生物学的利用能を評価すること．
第 2 群：絶食条件下の健常な被験者において，製造日の異なる 2 つの ARS-1 商用製造製剤並びに 2 つの薬局調合製剤の相対的生物学的利用能を評価すること．
副次目的：
- 健常な被験者において，ロットの経年劣化が ARS-1 の性能に及ぼす影響を評価すること．
- 健常な被験者において ARS-1 の安全性及び忍容性を評価すること．

試験デザイン

本試験は，健常な被験者に ARS-1 点鼻剤を投与した後のアドレナリンの薬物動態を評価するため，2 群において実施した 5 投与期，5 投与法，無作為化クロスオーバー第 I 相試験である．治験薬の投与は，管理された臨床環境において，訓練を受けた医療専門家が実施した．ARS-1 点鼻剤の 8 つの供試品と 2 つのアドレナリン注射剤の生物学的利用能を 2 群において評価した．
第 1 群：各被験者には次の投与法に従って投与した．
- Symjepi（アドレナリン注射剤）0.3 mg の単回投与．
- 0.25%の DDM を含有する pH[redacted] の ARS-1 1.3 mg の単回投与．
- 0.25%の DDM を含有する pH[redacted] の ARS-1 1.5 mg の単回投与．
- 0.30%の DDM を含有する pH[redacted] の ARS-1 1.5 mg の単回投与．
- 0.30%の DDM を含有する pH[redacted] の ARS-1 1.8 mg の単回投与．

第 2 群：各被験者には次の投与法に従って投与した．
- EpiPen（0.3 mg のアドレナリン注射剤）の単回投与．
- 0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（商用ロット 190932）の単回投与．
- 0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（商用ロット 202130）の単回投与．

- 0.30%の DDM, [redacted]を含有する pH[redacted] の ARS-1 1.5 mg の単回投与.
- 0.30%の DDM を含有する pH[redacted] の ARS-1 2.0 mg の単回投与.

スクリーニング期間：各群の被験者は，試験への参加に先立つ 28 日前から 1 日前までにスクリーニングを受けた．被験者が診療所内に留まるケースでは，2 日前から 1 日前まで，スクリーニング評価とベースライン評価を組み合わせて実施してもよいものとした．所見及び試験への適格性を電子症例報告書（eCRF）に記録した.

非盲検投与期間：投与群あたり最大 13 例の適格な男性又は女性の被験者に対し，一晩の絶食後に上記に定義した 5 つの投与法によって治験薬を投与する.

すべての投与法は各群において無作為化した．各投与群では，以下のとおり，鼻腔内への投与において左と右の鼻孔に交互に投与を行った.

第 1 群

- 第 1 期：左鼻孔への投与
- 第 2 期：右鼻孔への投与
- 第 3 期：Symjepi の前外側大腿部への注射
- 第 4 期：左鼻孔への投与
- 第 5 期：右鼻孔への投与

第 2 群

- 第 1 期：左鼻孔への投与
- 第 2 期：右鼻孔への投与
- 第 3 期：EpiPen の前外側大腿部への注射
- 第 4 期：左鼻孔への投与
- 第 5 期：右鼻孔への投与

試験集団

本試験への参加に同意した 24 歳から 54 歳の 26 例の健常な被験者（1 群あたり 13 例）

主な選択基準

本試験に適格と認められるには，被験者は以下に挙げる基準をすべて充足しなければならないこととした.

1. 18 歳から 55 歳までの男女であること.
2. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～30 kg/m²であること.
3. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと.
4. スクリーニング時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）.
    - 収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下.
    - 拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下.
    - 心拍数（HR）が 45 bpm 以上，100 bpm 以下.
    - 注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の追加測定を行い，1 時間以内に最大で 3 回の連続評価を実施してもよいものとした．その場合，被験者は座位で 5 分間安静にさせてから次の評価を行うこととした.
5. ベースライン時及び 0 日目の投与前における総合鼻症状スコア（TNSS）で鼻閉スコアが 0 であること.
6. 過去 2 カ月以内（最初の投与を起点として算出）に喫煙をしておらず，タバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）を使用していないこと.
7. スクリーニング時及びベースライン時の生化学，血液学，凝固（少なくとも 8 時間以上の絶食下），完全尿検査の結果が臨床検査室の基準範囲内であること．ただし，結果が範囲外であっても，治験責任医師が臨床的に重要ではないと判断した場合を除く.
8. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること.
    - ベースラインの少なくとも 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度

に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，なおかつベースライン時の尿妊娠検査が陰性である．又は，
- 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的不妊として定義され，妊娠する可能性がない．又は，
- 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（先天的子宮欠損など）が記録されている状態として定義）であることが確認された．
- 注：次の方法，すなわち，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（コンドーム，ペッサリー又は子宮頸管キャップの殺精子フォーム，クリーム又はジェルとの併用），男性パートナーの不妊手術は効果の高い避妊法と判断した．

9. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（上記の基準に示した方法）を使用することに同意していること．
10. 3 日目まで臨床病棟内に拘束されることに同意し，必要なすべての試験手順に従う意志があること．
11. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
12. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．

1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患を有するか，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の疾患がある．
2. 現在又は過去の喘息若しくは血管浮腫の病歴がある．
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷又は鼻疾患の病歴（例：ポリープ，ポリポーシス，再発性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻道の異常，鼻うっ血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸症候群）．
4. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察（PE）の所見がある．
5. スクリーニング時の心血管検査における，心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な ECG 異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF（フリデリシア補正）間隔が男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超）などの異常．
6. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）．
7. 試験のスクリーニングに先立つ 30 日以内に重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた．
8. 治験薬投与前の 30 日間に献血をしたか，急性失血（>50 mL）があった，又は試験完了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血する予定である．
9. 臨床的に重要な全身性アレルギー疾患，又は重要な薬物アレルギー若しくは薬物有害反応の既往がある．
10. 既知の薬物乱用歴（違法な薬物の使用と定義）（スクリーニング前の 12 カ月以内）やスクリーニング時若しくは治験実施医療機関への入院時に乱用薬物検査陽性，又はアルコール乱用歴（1 日に 2 ドリンク［最大で週に 14 ドリンク］を超えるアルコール摂取として定義），試験中のいずれかの時点におけるアルコール検査陽性，又は試験期間を通じてアルコール若しくは薬物を控える意志がないこと．1 ドリンクはビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定

義される.
11. 試験の 1 日前から過去 4 週間に異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた.
12. 治験薬の初回投与前 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった.
13. 試験の 1 日前から過去 7 日以内におけるアドレナリン又はノルアドレナリン含有製剤による治療.
14. 薬物動態（PK）検体の質又は採取のタイミングを損なう可能性のある不十分又は困難な静脈アクセス.
15. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg）又は C 型肝炎陽性，若しくは尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニン陽性，若しくは唾液検査でアルコール陽性.
16. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある.

制限

本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した.
1. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認を得ることなく，代謝酵素（例えば CYP-P450 酵素や MAO など）の既知の強力又は中等度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた（禁止薬剤のリストは別紙 B を参照）.
2. 試験の 1 日前から過去 7 日間及び試験期間中に，ビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した.
3. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に何らかの処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く.
4. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に口腔又は鼻粘膜若しくはその両方の充血除去薬を使用した.
5. 試験の 1 日前から過去 30 日間及び試験期間中にステロイド含有製剤を使用した.
6. 120 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除き，本試験の拘束期間中，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるその他の活動など，興奮を引き起こした可能性のある活動に従事した．投与から最初の 120 分間，被験者には半仰臥位を維持し，刺激を受けずに落ち着いた状態でいるよう求めた.

試験期間

各被験者は 44 日間にわたって本試験に参加した．その内訳は，28 日間のスクリーニング期間，投与のための最長 16 日間であった．各被験者は，5 投与期間の全てを通じて臨床現場に拘束した.

治験薬剤及びロット番号

ARS-1：
ARS-1 の全ての用量は実施医療機関において調合し，試験によって力価が 103.0～113.1%の範囲であることを確認した.
EpiPen：
試験によって確認されたロット 0FM626 の力価は 106.6%であった.
Symjepi：
試験によって確認されたロット 20121W の力価は 109.3%であった.

治験薬の用法用量

ARS-1：

ARS-1 は市販の鼻腔内（IN）噴霧器を用いて，1 回の噴霧につきアドレナリン 1.0 mg，1.3 mg，1.5 mg，1.8 mg，2.0 mg の用量を 100 µL の水溶液中で送達した．ARS-1 は予定している市販製品であり，商用製造施設で製造された[redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を用いて投与した．投与は，市販製品に付属の使用説明書（IFU）及びクイックスタートガイド（QSG）に従い，試験の参加者が実施した． EpiPen： EpiPen はラベルに記載された指示及び IFU に従って 0.3 mg の用量で投与した．EpiPen は，本試験のため，商業供給業者から調達した（EpiPen は Pfizer-Meridian によって製造されており，欧州連合及びアジア（世界各国）でも販売されているのと同じ製造施設で製造された同じ製品である）． Symjepi： Symjepi はラベルに記載された指示及び IFU に従って 0.3 mg の用量で投与した．Symjepi は，本試験のため，米国の商業供給者から調達した．	
評価	
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，有害事象（AE）の情報を収集し，照査した．その他の安全性測定項目にはバイタルサインの測定を含めた． AE の収集は 0 日目の初回投与後に開始し，4 日目の退院時評価の時点で終了した．AE は被験者が自発的に報告するか，若しくは質問や検査の際に聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した． 血圧及び脈拍数は，自動血圧測定装置（ABPM）により，投与前（仰臥位又は半仰臥位での安静から少なくとも 5 分後に，最低 5 分以上の間隔をおいて 2 回），投与後 5 分（±2 分），10 分（±2 分），15 分（±5 分），20 分（±5 分），25 分（±5 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分）の時点で測定した． 呼吸数と体温は投与前，及び投与後 15 分（±5 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分）の時点で評価した．
薬物動態評価	アドレナリンに関する以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した． • C_{max}：最大血漿濃度．個々の濃度－時間データから直接決定されるもの． • t_{max}：最大血漿濃度時間 • AUC_{0-t}：濃度が定量下限以上の最終時間までの曲線下面積 • $AUC_{(0-60\ min)}$：最初の 60 分間における AUC • 治験薬投与後の最初の 20 分間における各時点の部分的 AUC 値［$AUC_{(0-10\ min)}$，$AUC_{(0-15\ min)}$，$AUC_{(0-20\ min)}$］ • T_{last}：最後の定量可能な血漿濃度時間 • t_{100}：投与後，濃度が 100 pg/mL に達するまでの時間（分） • $t_{>100}$：濃度が 100 pg/mL を超過した持続時間（分）
薬力学的評価	血圧および脈拍数は，ABPM 装置により，投与前（座位で 5 分以上安静に維持した後，背部を支持し，脚は組まず，上腕を露出し，快適な測定のためわずかにリクライニングした姿勢を認めた状態で 2 回），さらに投与後 5 分（±2 分），10 分（±2 分），15 分（±5 分），20 分（±5 分），25 分（±5 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分）の時点で測定した．実際の読取り時間を時間／分／秒で記録した． 以下の薬力学（PD）パラメータを算出した． • E_{max}：最大効果 • T_{Emax}：最大効果時間

	● $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与のゼロ時間から x 分後までの効果－時間曲線下面積．この場合の x は 5，10，15，20，25，30，45，60 分後までとし，線形台形規則を用いて算出することにより，必要に応じて外挿／内挿が認められるものとした． ● $AUEC_{last}$：ゼロ時間から最後に報告された PD 測定時間までの効果－時間曲線下面積．線形台形規則を用いて算出した．

統計解析：

【安全性解析】
安全性データは，初期の用量レベル又は投与群に基づいて要約した（すなわち，減量が発生した場合，被験者は初期の用量群に含めて検討した）．バイタルサイン及び体重の実測値とベースラインからの変化について，記述統計量を提示した．
試験中に報告された AE の発生率と重症度，並びに治験薬との関係を作表した．AE は MedDRA™を用いてコード化し，器官分類別に提示した．

【薬物動態解析】
相対的生物学的利用能：
自然対数変換した PK パラメータ C_{max}，部分 AUC（投与後 10 分，15 分，20 分，60 分），及び AUC_{last} について，順序，順序内の被験者，時間，投与法を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用して解析し，投与法間で比較した．解析は，線形混合効果モデルを使用し，第 1 群と第 2 群に対して実施した．
最大濃度到達時間：
幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．ノンパラメトリック解析（例えば Wilcoxon など）を用いて，第 1 群及び第 2 群への投与における t_{max} を比較した．
濃度－時間データ：
個々の被験者の濃度－時間データを，投与法及び時点ごとにリストする．データのリストには，所定の投与における実際の検体採取時間を，予定されていた名目時間からの相違と合わせて提示した．
濃度－時間データは，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均を使用し，投与法別及び時点別に要約した．
濃度は 3 桁の有効数字で報告した（濃度報告の精度は解析データセットの精度に応じて修正してもよいものとした）．データの作表と記述統計量の計算では，定量限界未満（BLQ）の濃度は定量下限値（LLOQ）/2 = 10.0 pg/mL として扱うこととした．
平均血漿濃度－時間データは，投与群，投与法及び名目時間別に提示している．平均値は投与群あたり 5 つの投与法のすべてを 1 つに作図することによって提示した．個々の被験者の血漿濃度－時間データ（被験者ごとに 1 つのプロットに全ての投与法を作図したもの）及びスパゲッティプロット（投与法ごとに 1 つのプロットに全ての被験者を作図したもの）は，実際の時間別に提示した．

【薬力学解析】
薬力学－時間データ：
PD の実測値とベースラインからの変化に関するデータはデータ一覧に含まれている．データの変化は，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，CV%を使用し，投与群，投与法及び時点別に要約した．欠測データはデータの要約および記述統計における欠測として扱った．
ベースラインデータからの平均の変化は，投与法及び名目時間別に提示している．平均値は各群に対する 5 つの投与法のすべてを 1 つに作図することによって提示した．
個々の被験者におけるベースラインデータからの変化（被験者ごとに 1 つのプロットに全ての投与法を作図したもの）は，実際の時間を用いて作成した．スパゲッティプロット（投与法ご

とに 1 つのプロットに全ての被験者を作図したもの）は，実際の時間を用いて線形スケール上に投与法別に作成した．
ノンコンパートメント薬力学解析：
SBP，DBP 及び HR のノンコンパートメント PD 解析は，ベースラインデータからの変化に基づいて実施した．欠測値は PD パラメータの計算における欠測として扱った．PD 解析では，投与時間に対する実際の時間を適用した．
薬力学パラメータは，記述統計量，すなわち，n，算術平均，中央値，SD，最小値，最大値，CV%を使用し，投与法ごとに要約した．個々の AUEC に対する箱ひげ図を作成し，投与法ごとに並べ替えを行った．
相対的生物学的利用能－PD 解析：
非対数変換 PD パラメータ E_{max}，部分 AUEC（投与後 10 分，15 分，20 分，60 分まで），及び $AUEC_{last}$ を，上述の薬物動態解析の部分で述べた線形混合効果モデルを使用し，各群ごとに投与法全体で統計学的に解析した．幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．
最大効果到達時間：
解析の際には，ノンパラメトリック解析（例えば Wilcoxon など）を用いて投与法における T_{Emax} を比較した．
時点ごとの PD：
予定した各時点における PD 測定値（ベースラインからの変化，非対数変換）を各群ごとに投与法間で比較した．比較した投与法のそれぞれについて，LS の平均，標準偏差（SE），95% CI，p 値を報告した．投与法間の比較を行うため，LS 平均の差（被験薬 – 参照薬）を，相違に対する SE，95% CI，p 値とともに報告した．

【薬物動態／薬力学解析】
ピアソン相関係数：
アドレナリンの PK 反応と PD 反応の関係について検討した．PD の各変数（SBP，DBP，HR）について，ベースラインからの変化と血漿アドレナリン濃度の関係を示す散布図を作成した．PK-PD データ（ベースラインからの変化及び血漿アドレナリン濃度）を解析し，ピアソン相関係数を報告した．時間を一致させた PK 及び PD 測定値について相関解析を実施した．
PK-PD プロット－二重の y 軸：
PK-PD データの傾向を例示し，効果における時間的遅延を特定するため，平均のデータと個々の被験者のデータについて，x 軸を二重（アドレナリン濃度を左軸，PD のベースラインからの変化を右軸）とする PK-PD プロットを作図した．プロットには，時間を一致させたデータ時点だけでなく，PK と PD の両方の全データ時点を含めた．プロットは，SBP，DBP 及び HR に対して別個に作成した．解析の際，SBP と HR のプロファイルを投与法ごとに 1 つのプロットに統合するよう試みた．曲線の定性的解釈によって，血行動態に関する ARS-1 製剤の差異を説明することができる．
ヒステリシスプロット：
平均のデータに対し，時間を一致させたデータ時点のみを用いて，ベースラインからの PD の変化の平均（SBP，DBP，HR）と平均のアドレナリン濃度の関係を示す PK-PD プロットを作図した．（x=PK，y=PD）のデータ時点を時間（分）ごとにラベル付けした．これらのヒステリシスプロットは，経時的なアドレナリン濃度の変化に伴う PD の変化を示すものである．
PK パラメーター－PD パラメータ：
PK および PD のノンコンパートメントパラメータ，C_{max}/E_{max}，$AUC_{(0\text{-}xmin)}/AUEC_{(0\text{-}xmin)}$（この場合における x = 10，15，20，30，45，60 分）及び $AUC_{last}/AUEC_{last}$ について相関解析を実施した．PD パラメータと PK パラメータのベースラインからの変化を対応させる散布図を作成した．PK－PD データ（PK および PD のノンコンパートメントパラメータ）の解析を実施し，ピアソン相関係数を報告した．
線形混合効果モデル：
濃度又は PK パラメータを回帰変数，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて PK－PD 解析を実施した．傾きと p 値を報告する．

試験集団の結果	
被験者の内訳	合計で 26 例の被験者が登録され，このうち 25 例の被験者（96.2%）が試験を完了した．26 例の被験者全員に対し，治験薬を少なくとも 1 回以上投与した． 被験者の年齢は 21～54 歳であった．被験者 16 例（61.5%）が男性，10 例（38.5%）が女性であった．被験者 22 例（84.6%）は白人，2 例（7.7%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，1 例（3.8%）はアジア人，1 例（3.8%）はハワイ又はその他の太平洋諸島先住民であった．被験者 13 例（50.0%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系，13 例（50.0%）はヒスパニック系又はラテン系であった．
投与の終了	早期の中止は 1 例であった．

薬物動態の結果

【第 1 群】
濃度－時間プロファイル：
アドレナリン濃度と時間のプロファイルには，一貫性のある傾向は観察されなかった．
薬物動態パラメータ：

- C_{max}：集団全体において，ARS-1 投与後の幾何平均の C_{max} は，DDM が 0.25%の ARS-1 1.3 mg 投与後における 202 pg/mL から，DDM が 0.30%の ARS-1 1.5 mg 投与後における 366 pg/mL の範囲であった．Symjepi 投与後における幾何平均の C_{max} は 363 pg/mL であった．
- AUC_{last}：集団全体において，ARS-1 投与後の幾何平均の AUC_{last} は，DDM が 0.25%の ARS-1 1.5 mg 投与後における 11100 pg·min/mL から，DDM が 0.30%の ARS-1 1.5 mg 投与後における 19200 pg·min/mL の範囲であった．Symjepi 投与後における幾何平均の AUC_{last} は 18300 pg·min/mL であった．
- t_{max}：集団全体において，t_{max} の中央値は，ARS-1 では 20.0 分（DDM が 0.25%及び 0.30%の 1.5 mg）から 30.0 分（DDM が 0.25%の 1.3 mg）の範囲であった．Symjepi 投与後における t_{max} の中央値は 30.0 分であった．

相対的生物学的利用能：
一次集団における幾何平均比は次の範囲であった．

- ARS-1 1.3 mg 対 Symjepi では 53.58～68.83%
- ARS-1 1.5 mg 対 Symjepi では 48.51～60.42%
- ARS-1 1.5 mg 対 Symjepi では 64.45～107.23%
- ARS-1 1.8 mg 対 Symjepi では 64.67～82.23%

0.30%の DDM を含有する ARS -1 1.5 mg と Symjepi における C_{max} と AUC_{last} の比は，それぞれ 107.23%と 104.54%であった．
二次集団における幾何平均比は次の範囲であった．

- ARS-1 1.3 mg 対 Symjepi では 49.46～69.06%
- ARS-1 1.5 mg 対 Symjepi では 45.55～60.62%
- ARS-1 1.5 mg 対 Symjepi では 59.50～104.88%
- ARS-1 1.8 mg 対 Symjepi では 60.41～85.84%

0.30%の DDM を含有する ARS -1 1.5 mg と Symjepi における C_{max} と AUC_{last} の比は，それぞれ 100.76%と 104.88%であった．
投与の効果：

- Symjepi との比較における ARS の異なる製剤の統計解析から，一次集団と二次集団のいずれにおいても，ARS-1 1.3 mg＋0.25% DDM，ARS-1 1.5 mg＋0.25%，ARS.1 1.8 mg＋0.30% DDM の投与後では Symjepi に比べてアドレナリンへの曝露のピーク（C_{max}）及び総量（AUC_{last}）が低かった．
- 一次集団における幾何平均比（%）（ARS-1 対 Symjepi）は，ARS-1 1.3 mg の 53.58～68.83，ARS-1 1.5 mg の 48.51～60.42，ARS-1 1.5 mg の 64.45～107.23%，ARS-1

1.8 mg の 64.67～82.23 の範囲であった．0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.5 mg における C_{max} と AUC_{last} の比は，それぞれ 107.23 と 104.54 であった．

【第 2 群】

濃度－時間プロファイル：

- 全体として，第 2 群における ARS-1 投与後の濃度－時間プロファイルは用量とともに増加したが，平均の濃度－時間プロファイルは ARS-1 の 2 つの商用ロットにおいてほぼ同様であった．

薬物動態パラメータ：

- C_{max}：集団全体において，ARS-1 投与後の幾何平均の C_{max} は，ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）の投与後における 164 pg/mL から，DDM が 0.30%の ARS-1 2.0 mg の投与後における 449 pg/mL の範囲であった．EpiPen 投与後における幾何平均の C_{max} は 741 pg/mL であったが，血管注射の可能性を除外すると，この値はさらに低くなった．
- AUC_{last}：集団全体において，ARS-1 投与後の幾何平均の AUC_{last} は，ARS-1 1.0 mg（ロット 202130）の投与後における 10300 pg·min/mL から，DDM が 0.30%の ARS-1 2.0 mg の投与後における 24900 pg·min/mL の範囲であった．EpiPen 投与後における幾何平均の AUC_{last} は 16600 pg·min/mL であった．
- t_{max}：集団全体において，ARS-1 投与後の tmax 中央値は 15.0 分（0.30%の DDM, [redacted] を含有する ARS-1 1.5 mg）から 20.0 分（ARS-1 1.0 mg （ロット 190932）及び ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM）の範囲であり，EpiPen 投与後では 4.00 分であった．

相対的生物学的利用能：

一次集団と二次集団のいずれにおいても，アドレナリンへの曝露のピーク（C_{max}）と総量（AUC_{last}）は，ARS-1 投与後の方が，両集団における EpiPen の投与後よりも低かった．

一次集団における幾何平均比は次の範囲であった．

- ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）対 EpiPen では 18.48～66.88%
- ARS-1 1.0 mg（ロット 202130）対 EpiPen では 18.16～63.67%
- ARS-1 1.5 mg 対 EpiPen では 32.35～94.73%
- ARS-1 2.0 mg 対 EpiPen では 31.49～150.17%

二次集団における幾何平均比は次の範囲であった．

- ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）対 EpiPen では 14.97～64.11%
- ARS-1 1.0 mg（ロット 202130）対 EpiPen では 14.91～65.60%
- ARS-1 1.5 mg 対 EpiPen では 24.68～90.37%
- ARS-1 2.0 mg 対 EpiPen では 21.74～150.10%

投与の効果：

- EpiPen との比較における ARS の異なる製剤の統計分析から，一次集団と二次集団のいずれにおいても，すべての ARS-1 の投与後では，EpiPen に比べてアドレナリンへの曝露のピーク（C_{max}）及び総量（AUC_{last}）が低かった．
- 一次集団における幾何平均比（%）（ARS-1 対 EpiPen）は，ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）の 18.48～66.88，ARS-1 1.0 mg（ロット 202130）の 18.16～63.67，ARS-1 1.5 mg の 32.35～94.73，ARS-1 2.0 mg の 31.49～150.17 の範囲であった．

探索的解析：

- すべての主要な薬物動態パラメータは，総アドレナリン値を使用した場合とベースライン補正値を使用した場合で一貫していた．
- 切断薬物動態パラメータは，完全な検体採取時間の全体において認められたものとほぼ同様のパターンを示した．

薬力学に関する結果

収縮期血圧：

経時的にみたベースラインからの平均の変化

- 第 1 群では，すべての投与法において投与後 45 分まではベースライン SBP から

の平均の変化が上昇を示し，その後はベースラインの SBP から低下した．しかしながら，第 2 群におけるベースライン SBP からの平均の変化のプロファイルには一貫性がなく，すべての投与法でベースライン付近の変動が認められた．

薬力学パラメータ

- 第 1 群：集団全体において，ARS-1 投与後における平均の SBP_{Emax} は Symjepi よりも高かった（16.9 mmHg～23.1 mmHg 対 10.1 mmHg）．ARS-1 の投与全体における平均の $AUEC_{last}$ SBP の変化は Symjepi よりも大きかった（658 min*mmHg～1170 min*mmHg 対 200 min*mmHg）．ARS-1 投与後における T_{Emax} は 25.0～29.0 分の範囲であり，Symjepi と同等であった（T_{Emax} = 29.0 分）．一次集団からも同様の傾向が得られた．
- 第 2 群：集団全体において，ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM 投与後における平均の SBP E_{max} は EpiPen よりも高く（17.3 mmHg 対 14.1 mmHg），その他の ARS-1 投与法による投与後の平均の SBP E_{max} は EpiPen とほぼ同様であった（13.3 mmHg～14.3 mmHg 対 14.1 mmHg）．ARS-1 の投与全体における平均の $AUEC_{last}$ SBP の変化は EpiPen よりも大きかった（363 min*mmHg～839 min*mmHg 対 363 min*mmHg）．ARS-1 投与後における T_{Emax} は 19.0～25.0 分の範囲であり，EpiPen に比べて高かった（T_{Emax} = 4.98 分）．一次集団からも同様の傾向が得られた．

投与の効果

- 第 1 群：ベースラインの SBP からの変化の統計的比較により，ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM，ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM，ARS-1 1.8 mg 0.30% DDM の投与後における平均の E_{max} 値は Symjepi 投与後の平均の E_{max} 値よりも有意に高いことが実証された．ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM 及び ARS-1 .8 mg 0.30% DDM の投与後における平均の AUEC 値は，Symjepi 後の平均の AUEC 値よりも有意に高かった．Symjepi と ARS-1 1.5 mg 0.25% DDM の PD パラメータの間には有意差は認められなかった．
- 第 2 群：全体として，SBP E_{max} と AUEC には治療に関連する統計的有意差は確認されなかった．

拡張期血圧：

経時的にみたベースラインからの平均の変化

- 平均の DBP が低下した Symjepi（第 1 群）と EpiPen（第 2 群）を除き，ベースライン DBP からの平均の変化のプロファイルには一貫性がなく，両群ともに ARS-1 の投与ではベースライン付近で変動が認められた．

薬力学パラメータ

- 第 1 群：集団全体において，ARS-1 投与後における平均の DBP E_{max} は Symjepi よりも高かった（7.46 mmHg～9.31 mmHg 対 3.62 mmHg）．ARS-1 の投与法全体で，平均の $AUEC_{last}$ における正の変化は Symjepi よりも大きかった（125 min*mmHg～299 min*mmHg 対-21.4 min*mmHg）．ARS-1 投与後における T_{Emax} は 9.00～59.0 分の範囲であり，Symjepi と同等であった（T_{Emax} = 25.0 分）．一次集団からも同様の傾向が得られた．
- 第 2 群：集団全体において，ARS-1 投与後における平均の DBP E_{max} は EpiPen よりも高かった（4.62 mmHg～7.54 mmHg 対 4.08 mmHg）．ARS-1 の投与法全体で，平均の $AUEC_{last}$ には EpiPen と比較して正の変化が認められた（136 min*mmHg～316 min*mmHg 対-107 min*mmHg）．ARS-1 投与後における T_{Emax} は 14.0～25.0 分の範囲であり，EpiPen と同等であった（T_{Emax} = 14.0 分）．一次集団からも同様の傾向が得られた．

投与の効果

- 第 1 群：Symjepi 投与後におけるベースライン DBP パラメータ（E_{max} 及び AUEC）からの変化を 4 つの全ての ARS-1 投与法と統計的に比較したところ，E_{max} 及び AUEC は全体として高いものの，有意な差ではないことが実証された

（$p > 0.05$）．唯一の例外は，ARS-1 1.3 mg 0.25% DDM の投与後における E_{max} と $AUEC_{0-60}$，並びに 0.25%及び 0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.5 mg の投与後における 45 分以降の AUEC であった（$p < 0.05$）．

- 第 2 群：全体として，EpiPen と 4 つの ARS-1 投与の間では，ベースラインの DBP E_{max} からの変化と AUEC の間には投与の有意差は認められなかった．唯一の例外は，集団全体での ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM，ロット 190932 における $AUEC_{last}$ と 30 分までの AUEC であり，一次集団における早期の pAUC でも同様の傾向が確認された（$p < 0.05$）．

脈拍数：

経時的にみたベースラインからの平均の変化

- 第 1 群では全ての投与法において 60 分まではベースラインの HR からの平均の変化が（変動を伴う）上昇を示し，その後はベースラインの HR からの低下が認められた．例外は DDM が 0.30%の ARS-1 1.8 mg であり，60 分以降に HR の上昇が確認された．第 2 群の場合，ベースラインの HR プロファイルからの平均の変化は 10 分から 15 分でピークの効果に達し，その後はベースラインの HR から低下した．

薬力学パラメータ

- 第 1 群：集団全体において，ARS-1 投与後における平均の HR E_{max} は Symjepi よりも高かった（13.2 beats/min～14.9 beats/min 対 11.1 beats/min）．全ての ARS-1 投与の全体における平均の $AUEC_{last}$ HR の変化は Symjepi よりも大きかった（446 min*beats/min～850 min* beats/min 対 470 min*beats/min）．ARS-1 投与後における T_{Emax} は 19.0～29.0 分の範囲であり，Symjepi と同等であった（TE_{max} = 29.0 分）．
- 第 2 群：集団全体において，ARS-1 投与後における平均の HR E_{max} は，概して EpiPen よりも高かった（9.08 beats/min～17.4 beats/min 対 11.9 beats/min）．全ての ARS-1 投与の全体における平均の $AUEC_{last}$ HR の変化は EpiPen よりも大きかった（415 min*beats/min～1010 min* beats/min 対 586 min*beats/min）．ARS-1 投与後における T_{Emax} は 14.0～19.0 分の範囲であり，EpiPen に比べて高かった（T_{Emax} = 4.98 分）．

投与の効果

- 第 1 群：4 つの全ての ARS-1 投与後におけるベースラインの HR パラメータからの変化と Symjepi 投与後を統計的に比較したところ，E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は全体として高いものの，有意な差ではないことが実証された（$p > 0.05$）．
- 第 2 群：4 つの全ての ARS-1 投与後における HR パラメータと EpiPen 投与後を統計的に比較したところ，E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は全体として高いものの，有意な差ではないことが実証された（$p > 0.05$）．唯一の例外は，一次集団での ARS-1 1.5 mg 0.30% DDM＋[redacted]投与後の E_{max} 値（$p = 0.0431$）と，一次集団及び集団全体での ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM 投与後の E_{max}，いくつかの pAUC，$AUEC_{last}$（$p <= 0.005$）であった．

探索的薬力学解析－切断データ

切断薬力学パラメータは，完全な検体採取時間の全体において認められたものとほぼ同様のパターンを示した．

薬物動態／薬力学に関する結果

全体として，調整済み r^2 は小さく（第 1 群では-0.0999，第 2 群では-0.1427 への低下），PK－PD データの適合度が低いことを示している．良好な適合度が観察されたのは，ごく少数の比較結果のみであった．

収縮期血圧

- 第 1 群：SBP の最も強い相関（最も高い調整済み r^2）は，0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.8 mg の 1.0000（$AUEC_{0-20}/AUC_{0-20}$），0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.3 mg の（$AUEC_{last}/AUC_{last}$）であった．

<table>
<tr><td colspan="2">

第 2 群：SBP における最も強い相関（最も高い調整済み r^2）が認められたのは，EpiPen の 1.0000（$AUEC_{0-10}/AUC_{0-10}$），0.30%の DDM を含有する ARS-1 2.0 mg の（$AUEC_{0-20}/AUC_{0-20}$），EpiPen の（$AUEC_{0-45}/AUC_{0-45}$），0.30%の DDM を含有する ARS-1 2.0 mg の（$AUEC_{0-60}/AUC_{0-60}$），EpiPen，0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（ロット 190932），0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（ロット 202130）の（$AUEC_{last}/AUC_{last}$）であった．

拡張期血圧

第 1 群：DBP における最も強い相関（最も高い調整済み r^2）が認められたのは，0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.5 mg の 1.0000（$AUEC_{0-20}/AUC_{0-20}$），Symjepi 及び 0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.8 mg の（$AUEC_{0-60}/AUC_{0-60}$），0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.8 mg の（$AUEC_{last}/AUC_{last}$）及び 0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.5 mg の（TE_{max}/t_{max}）であった．
第 2 群：DBP における最も強い相関（最も高い調整済み r^2）が認められたのは，0.30%の DDM を含有する ARS-1 2.0 mg の 1.0000（$AUEC_{0-30}/AUC_{0-30}$），0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）の（$AUEC_{0-60}/AUC_{0-60}$），EpiPen の（$AUEC_{last}/AUC_{last}$）であった．

心拍数

第 1 群：HR における最も強い相関（最も高い調整済み r^2）が認められたのは，0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.8 mg の 1.0000（$AUEC_{0-20}/AUC_{0-20}$），0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.5 mg の（$AUEC_{0-45}/AUC_{0-45}$），Symjepi 及び 0.30%の DDM を含有する ARS-1 1.8 mg の（$AUEC_{0-60}/AUC_{0-60}$），0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.3 mg の（$AUEC_{last}/AUC_{last}$）であった．
第 2 群：HR における最も強い相関（最も高い調整済み r^2）が認められたのは，0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）及び 0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（ロット 202130）の 1.0000（$AUEC_{0-20}/AUC_{0-20}$），EpiPen の（$AUEC_{0-45}/AUC_{0-45}$），EpiPen 及び 0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）の（$AUEC_{0-60}/AUC_{0-60}$），EpiPen 及び 0.25%の DDM を含有する ARS-1 1.0 mg（ロット 190932）の（$AUEC_{last}/AUC_{last}$）であった．

探索的 PK／PD 解析－切断データ
一次集団の切断データに基づくベースラインからの PD パラメータの変化と PK パラメータを比較した解析により，相関係数は，概して完全な時間間隔の解析において認められたものと同じ範囲内であった．
</td></tr>
<tr><td colspan="2">安全性に関する結果</td></tr>
<tr><td>曝露の程度</td><td>合計で 26 例の被験者が登録され，このうち 25 例の被験者（96.2%）が試験を完了した．26 例の被験者全員に対し，治験薬を少なくとも 1 回以上投与した．</td></tr>
<tr><td>治療下で発現した有害事象 （TEAE）</td><td>【全体】
第 1 群：第 1 群の被験者 13 例のうち 2 例（15.4%）は，0.3%の DDM を含有する ARS-1 1.8 mg の投与後に少なくとも 1 件以上の TEAE を発現した．他の投与法では，いずれにおいても TEAE は報告されなかった．第 1 群で観察された事象のいずれも，治療に関連するものとは判断されなかった．
第 1 群では，重篤と判断されるか，若しくは試験の中止や死亡に至った TEAE は確認されなかった．
第 2 群：第 2 群の被験者 13 例のうち 4 例（30.8%）は，少なくとも 1 件以上の TEAE を発現した．ARS-1 1.0 mg の商用ロット番号 190932 の投与後では被験者 2 例（15.4%），ARS-1 1.0 mg の商用ロット番号 202130 の投与後では被験者 1 例（8.3%），0.3%の DDM を含有する ARS-1 2.0 mg の投与後では被験者 2 例（15.4%），並びに EpiPen 0.3 mg の投与</td></tr>
</table>

	後には被験者 1 例（7.7%）がそれぞれ TEAE を発現した． 第 2 群の被験者 1 例（7.7%）は，0.3%の DDM を含有する ARS-1 2.0 mg の投与後に治療に関連する TEAE を発現した．他に治療に関連すると判断された TEAE はなかった． 第 2 群では，重篤と判断されるか，若しくは試験の中止や死亡に至った TEAE は確認されなかった． 【投与による重症度別の有害事象】 第 1 群および第 2 群の両方におけるすべての TEAE は軽度と判断された． 【最も高い頻度で報告された TEAE】 第 1 群：第 1 群において 2 例以上の被験者から報告された TEAE はなかった． 第 2 群：第 2 群において 2 例以上の被験者から報告された唯一の TEAE は頭痛であった．頭痛は，ARS-1 1.0 mg 商用ロット番号 202130 の投与後に被験者 2 例（115.4%）から，また，0.30%の DDM を含有する ARS-1 2.0 mg の投与後に被験者 1 例（7.7%）から報告された． 【治療に関連した有害事象】 第 1 群：第 1 群では治療に関連した TEAE は認められなかった． 第 2 群：第 2 群では被験者 2 例（15.4%）が治療に関連する TEAE を発現した．ARS-1 1.0 mg 商用ロット番号 190932 の投与後に被験者 2 例（15.4%）が，また，0.30%の DDM を含有する ARS-1 2.0 mg の投与後に被験者 1 例（7.7%）が頭痛を発現した． 【重篤な有害事象】 本試験では SAE は報告されなかった． 【バイタルサイン】 バイタルサインに関連する TEAE を発現した被験者はいなかった． 【身体診察】 ベースライン：ベースライン時に被験者 17 例（47.2%）において異常な皮膚科学的所見が確認された．ベースライン時に被験者 1 例（2.8%）において異常な鼻の所見が確認された．ベースライン時におけるその他の身体診察所見はいずれも正常であった． 退院時：退院時に被験者 17 例（47.2%）において異常な皮膚科学的所見が確認された．退院時に被験者 1 例（2.8%）において異常な鼻の所見が確認された．退院時におけるその他の身体診察所見はいずれも正常であった．
鼻の症状	鼻部刺激感： 第 1 群ではベースライン時に鼻粘膜の刺激感又は炎症の徴候は認められず，投与後のどの時点でもグレード 1A（局所的な鼻粘膜の刺激感又は炎症）を超えるスコアは確認されなかった．グレード 1A のスコアは，いずれも ARS-1 の投与後に観察された．Symjepi の投与後には，鼻粘膜の刺激感又は炎症の徴候は観察されなかった． 第 2 群では，すべての投与群においてベースライン時にグレード 1A のスコアが観察された．全ての投与法において，退院時を除く投与後の全ての時点でグレード 1A のスコアが観察された．グレード 1A を超えるスコアは観察されなかった． 粘膜紅斑： 第 1 群ではベースライン時に粘膜紅斑の徴候は認められず，投与後のどの時点でもスコア 1（軽度の粘膜紅斑／軽微な充血）を超えるスコアは確認されなかった．1 のスコアは，いずれも ARS-1 の投与後に観察された．Symjepi の投与後には，0 を超えるいかなるスコアも観察されな

	かった． 第 2 群では，ベースライン時又は投与後 2 時間を除く投与後のどの時点でも粘膜紅斑の徴候は認められなかった．投与後 2 時間の時点では，0.25%の DDM を含有する ARS_1 1.0 mg の投与を受けた被験者 1 例においてスコア 1（軽度の粘膜紅斑／軽微な充血）が確認された． 粘膜痂皮形成： 第 1 群では，ベースライン時，並びに投与の 5 分後，15 分後，4 時間後に軽度の粘膜痂皮形成（スコア 1）が観察された．投与後の観察では，軽度の粘膜痂皮形成が認められたのは ARS-1 の投与後のみであった．Symjepi の投与後には，粘膜痂皮形成は観察されなかった． 第 2 群では，いかなる時点でも粘膜痂皮形成は観察されなかった． 鼻汁： ベースライン時に，被験者 1 例において軽度の鼻汁が観察された．他の投与後の時点では，どの被験者にも鼻汁は観察されなかった． 鼻粘膜出血： 鼻粘膜出血は第 1 群のいかなる時点でも観察されなかった．第 2 群では，被験者 1 例から，ARS-1＋DDM 0.25%（ロット番号 190932）の投与後に軽度（スコア 1）の鼻粘膜出血が報告された． 粘膜浮腫： 粘膜浮腫はどちらの投与群のどの被験者においても観察されなかった．
考察及び結論	
本試験の主要目的は，1）第 1 群：絶食条件下の健常な被験者において，0.25%又は 0.30%の DDM 及び異なる濃度のアドレナリンを含有する 4 つの ARS-1 薬局調合製剤の相対的生物学的利用能を評価すること，並びに 2）第 2 群：絶食条件下の健常な被験者において，製造日の異なる 2 つの ARS-1 商用製造製剤並びに 2 つの薬局調合製剤の相対的生物学的利用能を評価することであった． 薬物動態に関する結論： 第 1 群では，（C_{max} 及び AUC_{last} によって測定される）最も高いアドレナリン曝露量が観察されたのは ARS-1 1.5 mg DDM の投与後，次いで Symjepi 0.3 mg の投与後であった．他の ARS-1 投与群では，用量に関係なく，曝露量がわずかに低かった．第 2 群では EpiPen 0.3 mg が最も C_{max} が高かったが，AUC_{last} が最も高かったのは ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM であった．ARS-1 における幾何平均の C_{max} 及び AUC 値には用量によってばらつきが認められた．全体的に，ARS-1 2.0 mg 0.30% DDM では Symjepi 及び EpiPen と比較して最適な曝露量が得られるものと考えられる． 薬力学に関する結論： 概して，アドレナリン曝露量は低いにもかかわらず，ARS-1 を用いた投与ではすべての薬力学的測定項目に対する効果がより大きかった． 安全性に関する結論： ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを示した．全ての TEAE は軽微と判断され，治験中止に至った TEAE は発生しなかった．ARS-1 の投与後，少数の被験者において軽度の鼻症状が観察された．	

2.7.6.6　EPI JP02 試験［資料番号：5.3.4.1-1，評価資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
開発の相：	第 I 相
試験の標題：	健常な日本人被験者を対象として，ARS-1 点鼻剤によるアドレナリンを投与したときの薬物動態及び薬力学を筋肉内（IM）注射と比較する 2 投与期，2 投与法，無作為化クロスオーバー試験
報告の詳細	
報告書の日付：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験実施計画書及び修正：	EPI JP02 試験実施計画書第 1.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI JP02 試験実施計画書第 1.1 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
治験責任医師：	[redacted], MD
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	

本試験の主要目的は以下の通りであった．

- 日本人被験者を対象として，ARS Pharmaceuticals Inc.の委託を受けて製造した 0.3 mg アドレナリン鼻スプレー懸濁液（ARS-1）（2.0 mg アドレナリン点鼻剤 （IN））又は筋肉内（IM）注射剤を投与したときのアドレナリンの相対的生物学的利用能を検討する．

本試験の副次目的は以下の通りであった．

- ARS-1 と IM 注射剤の安全性及び忍容性を検討する．
- 自動血圧モニタリング（ABPM）装置を用いて測定した収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP）及び脈拍数（PR）に基づいて，2 投与群間の相対的薬力学（PD）反応を検討する．

試験デザイン

本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間及び非盲検無作為化投与期間で構成する第 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る．IN ARS-1（アドレナリン 2.0 mg）の単回投与における生物学的利用能を，IM 注射剤（アドレナリン 0.3 mg）の単回投与と比較した．次の投与までの間には 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．

- 2.0 mg/100 μL の ARS-1 の単回 IN 用量を左鼻孔に投与．
- 0.3 mg の IM アドレナリン注射剤（0.3 mL）の単回用量を右脚の大腿部前外側に投与．

被験者は投与の 28 日前から 1 日前までの間にスクリーニングを受けた．スクリーニング時には起立性低血圧の検査を実施した．測定は被験者を少なくとも 5 分以上仰臥位に維持した後で実施し，その後 3 分以内に立位で再度測定した．所見を電子症例報告書（eCRF）に記録した．

被験者は，投与前日に臨床病棟に入院した時点で，ベースラインの評価を受けた．適格な男性又は女性の被験者を，以下の 2 つのいずれかの順序で上述の 2 つの投与法を受けるよう無作為に割り付けた．

- ARS-1 > IM 注射剤
- IM 注射剤 > ARS-1

被験者は，投与前の 60 分間，投与時，並びに投与から最初の 120 分が経過するまで，安楽な座位（背中を背もたれで支え，脚は組まず，上腕を露出し，楽な姿勢をとるためのわずかなリクライニングを許可）に維持した．ベースラインの薬物動態（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．投与後，治験実施計画書及び治験スケジュール表に従って，定期的に PK 検体の採取と評価を実施した．次の投与法までの間には約 24 時間（± 1 時間）のウォッシュアウト期間を置いた．

各投与期において，投与前（10 分前及び 5 分前），並びに投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360 分後に，アドレナリン血漿濃度を測定するための血液検体（6 mL 以上）を採取した．実際の採血時間には，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．実際の検体採取時間を時間/分/秒で記録した．

薬力学測定項目には，ABPM 装置を使用して投与日から投与 1 日目までに測定される SBP，DBP 及び PR を組み入れた．

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．

安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）を含めた．併用薬を記録した．安全性評価は各試験日に実施し，被験者には投与後 1 日目の PK 検体採取と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少なくとも 6 時間以上にわたって被験者を追跡した．

試験集団

本試験への参加に同意した 29～54 歳の健常な男女日本人被験者 13 例．

主な選択基準

本試験に適格と認められるには，被験者は以下に挙げる基準をすべて充足しなければならないこととした．

1. 18 歳から 55 歳までの日本人の男性又は女性であること．被験者は日本のパスポートを所持し，4 人の実の日本人祖父母がいることを条件とした．
2. 体重が男性では 50 kg，女性では 45 kg を超え，ボディマス指数が 18～32 kg/m²であること．
3. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと．
4. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）．
    - SBP が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
    - DBP が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
    - 心拍数（HR）が 45 bpm 以上，100 bpm 以下．
      注：仰臥位の後に立位を取らせて起立性低血圧の検査を実施した．その他の BP 測定は，椅子に腰掛け，背もたれで背中を支え，脚は組まず，上腕を露出した状態で（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），少なくとも 5 分以上経過した後で実施した．バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の測定を実施し，最大で 3 回の連続評価を 1 時間以内に実施してもよいものとした．
5. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
    d. ベースラインの少なくとも 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，なおかつベースライン時の尿妊娠検査が陰性である．又は，
    e. 外科的不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術，両側卵管切除術，両側卵巣摘出術）

の結果，臨床的に不妊として定義される妊娠の可能性がない状態である．又は，

f. 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（先天的子宮欠損など）が記録されている状態として定義）であることが確認された．

注：次の方法，すなわち，禁欲，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（コンドーム，ペッサリー又は子宮頸管キャップの殺精子フォーム，クリーム又はジェルとの併用），ネクスプラノン（Nexplanon）避妊インプラント（3 年以内の埋込み），男性パートナーの不妊手術を高度に効果の高い避妊法と判断した．

6. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（上記の基準 5 に示した方法）を使用することに同意していること．
7. 1 日目（2 泊）まで臨床病棟内に拘束されることに同意し，必要なすべての試験手順に従う意志があること．
8. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
9. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．

1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患の病歴，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼしたりすると治験責任医師が判断したその他の状態がある．
2. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープやポリポーシス，反復性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，臨床的に意味のある鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻腔の異常，鼻粘膜充血除去薬の乱用，睡眠時無呼吸症候群）がある．
3. 治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察（PE）所見がある．
4. スクリーニング時の心血管検査において，心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）の異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF［フリデリシア補正］間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超）がある．
5. 粘膜の炎症性疾患（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）がある．
6. ベースライン前 30 日以内に重大な外傷，大手術，又は切開生検を受けた．
7. 治験薬投与前の 30 日間に献血（血小板又は血漿のみの献血を含む）をしたか，急性失血（>50 mL）があった．又は試験完了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血する予定である．
8. 被験薬中のいずれかの化合物又はその他の類縁化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症がある．
9. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以上の絶食時）及び尿検査の結果に正常範囲を外れる臨床的に重要な結果が認められ，治験責任医師がこれらを臨床的に重要とみなして当該試験参加者をアドレナリンの投与から除外すべきであると判断した．
10. 投与前 2 週間以内のタバコ又はニコチン含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）の使用．
11. 起立性低血圧の検査結果が陽性．
12. スクリーニング前 12 ヵ月以内の薬物乱用（違法薬物の使用と定義）の既往や，スクリー

ニング時ないし治験実施医療機関への入院時における乱用薬物検査陽性，アルコール乱用の既往（1 日に 2 ドリンク［最大で週に 14 ドリンク］を超えるアルコール摂取），試験期間中のいずれかの時点におけるアルコール検査陽性が確認されたか，若しくは試験期間中を通じてアルコール又は薬物を控える意志がない．1 ドリンクは，ビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義した．

13. 試験の 1 日前から過去 4 週間に異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた．
14. 治験薬の最初の投与前 30 日以内になんらかの臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．
15. 試験の 1 日前から過去 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリン含有製剤による治療を受けた．
16. 静脈へのアクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある．
17. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg）若しくは C 型肝炎が陽性，又は尿スクリーニングで薬物乱用若しくはコチニンが陽性，又は唾液／尿検査でアルコールが陽性．
18. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある．

制限

本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した．

1. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450 酵素，MAO など）に対する既知の強力な，若しくは中等度の阻害薬や誘導薬による治療を受けた．
2. 試験の 1 日前から過去 3 日以内及び試験期間中に一般用医薬品（OTC）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く．
3. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，処方薬（ホルモン避妊薬及び銅付加 IUD を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く．
4. 試験の 1 日前から過去 7 日以内及び試験期間中に鼻粘膜充血除去薬を使用した．
5. 試験の 1 日前から過去 30 日間及び試験期間中に全身性ステロイド含有製剤（ステロイド外用薬を除く）を使用した．
6. 被験者には，投与前の 60 分間，投与時，並びに投与から最初の 120 分が経過するまで座位を維持し（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），刺激のない安静な状態を保つよう要請した．被験者には試験期間の 60 分前から投与の 30 分前までにトイレに行くよう促した．被験者は血行動態評価を実施する 180 分間（投与前 60 分間及び投与後 120 分間），座位を維持するとともに，電子機器（携帯電話又はタブレット）の使用，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画の視聴，激しい運動，又は刺激を生じさせるおそれのあるその他の活動を含め，興奮を生じさせうる活動は行わなかった．

試験期間

被験者は最長で 30 日間にわたって本試験に参加した．その内訳は 28 日間のスクリーニング期間，投与のための 2 泊の拘束期間であった．

治験薬のロット番号

ARS-1 2.0 mg： 220612 アドレナリン筋注剤：55324	
治験薬の用法及び用量	
ARS-1 は，市販の IN 噴霧器を使用し，1 回の噴霧につきアドレナリン 2.0 mg の用量を 100 μL の水溶液中で治験スタッフが左鼻孔に投与した．ARS-1 は，予定している市販製品であり，商用製造施設で製造された [redacted]UDS を用いて投与した．ARS-1 の投与は，市販製品に付属の使用説明書及びクイックリファレンスガイドに従い，治験スタッフが実施した． アドレナリン IM 注射剤は，標準的な 1 mL IM 針と注射器（病院又は診療所用製品）を使用し，治験スタッフが右大腿部前外側に用手で投与した． PK 結果への影響を避けるため，全ての被験者に対し，投与前の少なくとも 8 時間以上，並びに投与後の 4 時間絶食するよう求めた．試験中，水は飲んでもよいものとし，治験薬投与の 1 時間前から投与の 1 時間後までを除き，自由な摂取を許可した．	
評価	
薬物動態評価	各投与期において，投与の 10 分前及び 5 分前，並びに投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360 分後に，アドレナリン血漿濃度を測定するための血液検体（6 mL 以上）を採取した．実際の採血時間には，以下のように，すなわち 1）10 分前から 20 分後の検体では± 1 分，2）30 分後から 90 分後の検体では± 2 分，3）120 分後から 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．実際の検体採取時間を時間/分/秒で記録した． アドレナリンに関する以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した． • $C_{max0-60}$： 60 分までの最大血漿濃度 • $C_{max0-360}$： 360 分までの最大血漿濃度 • $t_{max0-60}$： 60 分までの最大血漿濃度到達時間 • $t_{max0-360}$： 360 分までの最大血漿濃度到達時間 • $AUC_{(0-x)}$： 60 分までの各時点，すなわち，投与後ゼロ時点から X 分までにおける血漿濃度－時間曲線下の部分的面積．この場合の x は 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45 及び 60 分である． • $AUC_{(0-120\ min)}$：最初の 120 分間における曲線下面積 • $AUC_{(60-360\ min)}$：60 分から 360 分までの曲線下面積 • AUC_{0-t}：濃度が定量下限以上の最終時間までの曲線下面積 • $AUC_{(0-360\ min)}$：最初の 360 分間における曲線下面積
薬力学的評価	薬力学測定項目には，ABPM 装置を使用して投与日から投与 1 日目までに測定される SBP，DBP 及び PR を組み入れた．血圧及び PR は，各投与期におけるベースライン時，投与の 10（± 2）分前及び 5（± 2）分前，投与の 1（± 1）分後，5（± 2）分後，10（± 2）分後，15（± 2）分後，20（± 2）分後，25（± 2）分後，30（± 2）分後，45（± 5）分後，60（± 5）分後，90（± 5）分後，120（± 5）分後に測定を行った．実際の読取り時間を時間／分／秒で記録した． 薬力学は，被験者を座位に維持したまま，投与後 120 分まで評価した． SBP，DPB 及び HR のベースラインからの変化について，以下の PD パラメータを算出した． • $E_{max0-60}$： 60 分までの最大効果

	● $E_{max0-120}$： 120 分までの最大効果 ● $T_{Emax0-60}$： 60 分までの最大効果時間 ● $T_{Emax0-120}$： 120 分までの最大効果時間 ● $AUEC_{0-xmin}$： 投与後ゼロ時点から X 分までにおける効果－時間曲線下面積．この場合の x は 5，10，15，20，25，30，45，60 分である． ● $AUEC_{0-120\,min}$： 投与後ゼロ時点から 120 分までにおける効果－時間曲線下面積． ● $AUEC_{last}$： ゼロ時間から，PD 測定値の Δ ベースラインの正の変化が最後に報告された時間までの効果－時間曲線下面積．
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，有害事象の情報を収集し，照査した．
統計解析：	
薬物動態解析	【相対的生物学的利用能】 濃度－時間データ： アドレナリンのベースライン補正データ及び非ベースライン補正データについて，記述統計量（N，算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均）を算出し，報告した． 薬物動態パラメータ：アドレナリンのベースライン補正データ及び非ベースライン補正データの PK 集合における C_{max}，AUC_{0-t}，部分的 AUC の薬物動態パラメータについて，記述統計量（N，算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均）を算出し，報告した． アドレナリンの非ベースライン補正データの PK 集合において，対数変換した C_{max}，AUC_{0-t}，部分的 AUC の薬物動態パラメータに対し，分散分析（ANOVA）を実施した．ANOVA モデルには固定効果として順序，製剤，投与期を，変量効果として被験者 （順序）をそれぞれ含めた．被験者（順序）を誤差項として使用し，順序効果の検定を行った．各分散分析には，最小二乗平均，補正した製剤平均の差，並びにこの差に付随する標準誤差を含めた．モデルに組み入れた効果の統計的有意性を求めるため，有意水準 5%（$\alpha = 0.05$）で F 検定を実施した． 対数変換したアドレナリンの非ベースライン補正データにおける C_{max}，AUC_{0-t}，部分的 AUC の薬物動態パラメータに対し，幾何最小二乗平均の製剤間の比を算出し，報告した．対数変換したアドレナリンの非ベースライン補正データにおける C_{max}，AUC_{0-t}，部分的 AUC の薬物動態パラメータについて，幾何最小二乗平均の製剤間の比における 90%信頼区間を算出した． 以下の比較を行った． ● ARS-1 対 IM 注射剤 【最大濃度到達時間】 Wilcoxon 符号順位検定のノンパラメトリック解析を用いて，ARS-1 と IM 注射剤の t_{max} を比較した．この t_{max} 解析は，ベースラインの補正を行っていない薬物動態データの PK 集合に対して実施した． 【探索的薬物動態解析】 各 t_{max} カテゴリーにおける被験者の割合： t_{max} に関する追加の要約統計量には，探索的薬物動態解析として，投与期ごとに，PK 集合における t_{max} が 10 分以内，10 分超から 20

	分以内，20 分超から 30 分以内，30 分から 45 分以内，並びに 60 分以上の被験者の割合を含めた． ベースライン補正： ベースライン補正後の濃度－時間データに対し，探索的 PK 解析を実施した．ベースライン補正は，ゼロ時点の濃度（2 つの投与前検体を用いて上述のとおり定義）を各投与後の濃度から差し引くことによって実施した．計画上の投与前濃度の片方しか得られなかった場合は，報告された 1 回の投与前濃度をベースライン補正に使用した．定義に従って，ゼロ時点（0 分）におけるベースライン補正濃度を 0.00 pg/mL とした．ベースライン補正によって投与後の濃度がマイナスになる場合は，0.00 pg/mL として設定した．PK 解析では，ゼロ時点から最初に定量可能な濃度が認められた時点まで 0.00 pg/mL であったベースライン補正濃度を 0.00 pg/mL として扱い，埋込み値や終末値又はその両方における 0.00 pg/mL の濃度は「欠測」として扱った．
薬力学的解析	投与法間の比較： ベースラインからの変化（Δ ベースライン）－時間データについて，記述統計量（N，算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，CV%，幾何平均）を算出し，報告した． アドレナリンの PD データにおいて認められた実測値－時間データについて，記述統計量（N，算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，CV%，幾何平均）を算出し，報告した． ベースラインの PD データからの変化に関する PD 集合における E_{max}，$AUEC_{0\text{-}120\ min}$，部分的 AUC，$AUEC_{last}$ の薬力学的パラメータについて，記述統計量（N，算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，CV%，幾何平均）を算出し，報告した． SBP，DBP 及び PR の PD データに関する PD 集合において，未変換の E_{max}，$AUEC_{0\text{-}t}$，部分的 AUEC の薬力学的パラメータに対する分散分析（ANOVA）を実施した．ANOVA モデルには固定効果として順序，製剤，投与期を，変量効果として被験者 （順序）をそれぞれ含めた． 被験者（順序）を誤差項として使用し，順序効果の検定を行った．各分散分析には，最小二乗平均，補正した製剤平均の差，並びにこの差に付随する標準誤差を含めた．モデルに組み入れた効果の統計的有意性を求めるため，有意水準 5%（$\alpha = 0.05$）で F 検定を実施した． アドレナリンの PD データにおける未変換の E_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び部分的 AUEC のデータに対し，最小二乗平均の製剤間の差について，90%信頼区間を算出した．アドレナリンの PD データにおける未変換の E_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び部分的 AUEC の薬物動態パラメータに対し，最小二乗平均の製剤間の差を算出し，報告した． 探索的薬物動態解析： T_{Emax} に関する追加の要約統計量には，探索的薬物動態解析として，投与期ごとに，PD 集合における T_{Emax} が 10 分以内，10 分超から 20 分以内，20 分超から 30 分以内，30 分超から 45 分以内，45 分超から 60 分未満，並びに 60 分以上の被験者の割合を含めた．
薬物動態／ 薬力学解析	平均データと個々の被験者のデータについて，二重 y 軸（左軸が非ベースライン補正アドレナリン濃度，右軸がベースラインからの PD の変化）を用いて薬物動態－薬力学プロットを作成し，PK-PD データの傾向を示すとともに効果の遅延を特定した．プロットには，時間を一致させたデータ時点だけでなく，PK と PD の両方の全

	データ時点を含めた．これらの二重 y 軸プロットを，SBP，DBP 及び PR について個別に作成した． 平均のデータは PK/PD 集合に対して作図し，個別の被験者データは全被験者を対象に作図した．
安全性解析	安全性データは，初期の用量レベル又は投与群に基づいて，用量群ごとに要約した（すなわち，減量が発生した場合，被験者は初期の投与群に含めて検討した）．バイタルサイン及び体重の実測値とベースラインからの変化について，記述統計量を提示した． 試験中に報告された AE の発生率と重症度，並びに治験薬との関係を作表した．有害事象は MedDRA のバージョン 22.0 を用いてコード化し，器官分類別に提示した．
試験集団の結果	
被験者の内訳	計 13 例の被験者が登録され，12 例（92.3%）が試験を完了した．13 例の被験者全員が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた． 被験者の年齢は 29 歳から 54 歳であった．被験者 9 例（69.2%）は男性，4 例（30.8%）は女性であった．13 例の被験者全員（100.0%）はアジア系であり，13 例の被験者のいずれも（100.0%）ヒスパニック系又はラテン系ではなかった．
投与の中止	被験者 1 例（7.69%）が「被験者による同意撤回」により，早期に試験を中止した．
薬物動態の結果	
【薬物動態パラメータ – 360 分間の検体採取範囲全体】 C_{max}：平均の C_{max} 値は ARS-1 2.0 mg の投与後では 814 pg/mL，アドレナリン 0.3 mg IM の投与後では 268 pg/mL であった． t_{max}：t_{max} の中央値は ARS-1 2.0 mg の投与後では 20.0 分，アドレナリン 0.3 mg IM の投与後では 45.0 分であった． AUC_{total}：総曝露量は ARS-1 2.0 mg 投与後では 56782 pg·min/mL，アドレナリン 0.3 mg IM（29000 pg·min/mL）投与後では 30644 pg·min/mL であった． 【薬物動態パラメータ – 最初の 60 分間】 C_{max}：平均の C_{max} 値は ARS-1 2.0 mg の投与後では 800 pg/mL，アドレナリン 0.3 mg IM の投与後では 266 pg/mL であった． t_{max}：t_{max} の中央値は ARS-1 2.0 mg の投与後では 20.0 分，アドレナリン 0.3 mg IM の投与後では 37.5 分であった． AUC_{0-60}：最初の 60 分間における曝露量は ARS-1 2.0 mg 投与後では 23780 pg·min/mL，アドレナリン 0.3 mg IM（29000 pg·min/mL）投与後では 9870 pg·min/mL であった． 【相対的生物学的利用能】 C_{max}： 360 分間の検体採取時間の全体，並びに最初の 60 分間では，アドレナリン最高濃度の平均値は ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 03 mg IM よりも有意に高かった． アドレナリン曝露量： 全体的なアドレナリン曝露量（AUC_{0-t}）は，ARS-1 2.0 mg 投与後の方が高かった．15 分から 360 分までの間における部分的 AUC 値は ARS-1 2.0 mg 投与後の方が高かった．	
薬力学に関する結果	
【収縮期血圧】 経時的にみたベースラインからの平均の変化：ARS-1 の投与では SBP がベースラインから即時的かつ顕著に上昇し，これが投与の約 25 分後まで持続した後，ベースラインに向かって段階的に低下した．IM アドレナリンの投与では最初に SBP が一時的に低下し，その後，20 分から 30 分の間にはベースラインからの上昇が認められた．IM 注射から 30 分後には，SBP は	

ベースライン又はベースラインをわずかに下回る値に復帰した． 薬力学パラメータ： 平均の SBP E_{max} 値は，ARS-1 投与後（27 mmHg）の方が IM アドレナリン投与後（8 mmHg）よりも高かった． 平均の $AUEC_{last}$ によって測定した全体的な曝露量は，ARS-1 投与後（1080 min* mmHg）の方が IM アドレナリンの投与後（40 min* mmHg）よりも高かった． T_{Emax} の中央値は，ARS-1 と IM アドレナリンのいずれの投与でも 25 分後であった． 投与法間の比較：平均の T_{Emax}，$AUEC_{0-t}$，部分的効果曲線下面積（pAUEC）の値は，全ての時点において，ARS-1 投与後の方が IM アドレナリンよりも有意に高かった． 【拡張期血圧（主要集団）】 経時的にみたベースラインからの平均の変化：ARS-1 の投与では DBP のベースラインからの初期上昇が認められ，その後，一時的に低下してベースラインに復帰したのに対し，IM アドレナリンでは DBP が即座にベースラインから低下し，その後段階的にベースラインに向かって上昇した．IM アドレナリンの投与後には，DBP が 120 分間の評価時間全体にわたってベースラインよりも低いままであった． 薬力学パラメータ：平均の DBP E_{max} 値は，ARS-1 投与後（8 mmHg）の方が IM アドレナリン投与後（5 mmHg）よりも高かった． 平均の $AUEC_{last}$ に基づく所見では，IM アドレナリン投与後（- 49 min*mmHg）には DBP に負の変化が認められたが，ARS-1 の投与後（189 min*mmHg）にはこのような変化は確認されなかった． T_{Emax} の中央値は，ARS-1 の投与では 12 分後，IM では 1 分後であった． 投与法間の比較：平均の T_{Emax}，$AUEC_{0-t}$，pAUEC 値は，全ての時点において，ARS-1 投与後の方が IM アドレナリンよりも有意に高かった． 【脈拍数（主要集団）】 ベースラインからの変化：ARS-1 の投与では PR がベースラインから即時的かつ顕著に上昇し，120 分の評価時間全体を通じて持続した．IM アドレナリンの投与では PR にベースラインからの初期の低下が認められ，その後，ベースラインに向かって段階的に上昇した．ただし，PR E_{max} の平均値は 120 分間の評価時間全体を通じて概ねベースラインよりも低いままであった． 薬力学パラメータ：平均の PR E_{max} 値は，ARS-1 投与後（20 bmp）の方が IM アドレナリン投与後（12 bpm）よりも高かった． 平均の $AUEC_{last}$ によって測定した全体的な曝露量は，ARS-1 投与後（1141 min* bpm）の方が IM アドレナリンの投与後（565 min* bpm）よりも高かった． T_{Emax} の中央値は ARS-1 の投与では 16 分後，IM アドレナリンでは 25 分後であった． 投与法間の比較：平均の T_{Emax} 及び pAUEC 値は，120 分を除く全ての時点において，ARS-1 投与後の方が IM アドレナリンよりも有意に高かった．$AUEC_{0-t}$ と $AUEC_{1-120}$ では有意差は認められなかった．	
薬物動態／薬力学に関する結果	
ARS の先行試験と一致して，SPB と PR の反応はいずれもアドレナリン濃度と相関しているものと思われた．	
安全性に関する結果	
曝露の程度	被験者 13 例に ARS-1 2.0 mg を，被験者 12 例にアドレナリン 0.3 mg IM をそれぞれ投与した．
治療下で発現した有害事象（TEAE）	全体： ARS-1 2.0 mg の投与後，被験者 13 例のうち 6 例（46.2%）において TEAE が発現した． アドレナリン 0.3 mg IM の投与では TEAE は報告されなかった． 最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）： ARS-1 2.0 mg 投与後，2 例以上の被験者において発現した TEAE

	は，鼻部不快感（被験者 3 例，23.1%）および頭痛（被験者 2 例，15.4%）のみであった．アドレナリン 0.3 mg IM の投与後には TEAE は報告されなかった． 重症度別の TEAE： 全ての TEAE は軽度と判定された．TEAE はいずれも中等度又は重度ではなく，生命を脅かすものや死亡に至るものは発現しなかった． 治療関連 TEAE： 本試験における全ての TEAE は治療に関連するものと判断された．
バイタルサイン	バイタルサインに関連する TEAE が発現した被験者はいなかった．
身体診察	スクリーニング／ベースライン時又は退院時に異常な身体診察所見は報告されなかった．
ECG 所見	心電図検査はスクリーニング時／ベースライン時にのみ実施した．
考察及び結論	
本試験の主要目的は，日本人被験者を対象として，ARS-1（2.0 mg アドレナリン点鼻剤）又は IM 注射剤を投与したときのアドレナリンの相対的生物学的利用能を検討することであった． 薬物動態に関する結論： ARS-1 2.0 mg では全体の C_{max} 平均値が 814 pg/mL であり，アドレナリン 0.3 mg IM（268 pg/mL）の投与後における C_{max} よりも有意に高かった．ARS-1 2.0 mg では，投与後の最初の 60 分間における C_{max} も有意に高かった（800 pg/mL 対 266 pg/mL）． 総アドレナリン曝露量（AUC_{0-t}）は，ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM 投与後よりも有意に高かった．t_{max} の中央値は ARS-1 2.0 mg の投与後では 20.0 分，アドレナリン 0.3 mg IM の投与後では 37.5 分であった．投与の 15 分後から 360 分後までのアドレナリン曝露量は，ARS-1 2.0 mg 投与後の方がアドレナリン 0.3 mg IM 投与後よりも有意に高かった． 薬力学に関する結論： ARS-1 2.0 mg では，IM 0.3 mg アドレナリンと比較して，SBP，DBP 及び PR により顕著で持続的な増加が認められた． 安全性に関する結論： ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを示した．TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤と判断されるか，治験中止に至った AE は発生しなかった．	

2.7.6.7 EPI 15 試験［資料番号：5.3.4.1-2，評価資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
相：	第 I 相
試験の表題：	健康な被験者に ARS-1 点鼻剤又はアドレナリン注射剤を単回投与および反復投与した後の薬物動態を評価する 2 パート，6 期間，6 投与法，クロスオーバー試験（EPI 15）
報告書の詳細	
報告書の日付:	2022 年 7 月 19 日
試験期間：	2021 年 7 月 14 日～2021 年 9 月 19 日
プロトコールおよび改訂：	EPI 15 試験プロトコール第 1.0 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 15 試験プロトコール第 1.1 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 15 試験プロトコール第 2.0 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 15 試験プロトコール第 2.1 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
治験責任医師：	[redacted], MD
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	WCCT Global, Inc. 5630 Cerritos Avenue Cypress, CA 90630

目的

本試験の主要目的は以下の通りであった．

- 健康なボランティアに絶食状態で ARS-1（2.0 mg）を鼻孔内投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用率を，エピペン（アドレナリン 0.3 mg）の投与およびアドレナリン 0.3 mg の針とシリンジによる筋肉内投与と比較して評価する．
- 自動血圧モニタリング（ABPM）装置で測定した収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP）および脈拍数（PR）に基づく薬力学（PD）反応を製剤間および投与法間で比較する．

本試験の副次目的は以下の通りであった．

- ARS-1（2.0 mg 点鼻剤）を右鼻孔と左鼻孔に各 1 回投与したときの相対的生物学的利用率を，右鼻孔に 2 回投与した場合と比較して評価する．
- 健康なボランティアにおける ARS-1 とエピペンの安全性および忍容性を評価する．

試験デザイン

本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検無作為化投与期間で構成する第 I 相，2 パート，6 投与法，6 期間，単回および反復投与，クロスオーバー試験である．本試験は 2 つのパートに分けて実施した．

パート 1：ARS-1（2.0 mg 点鼻剤）単回投与後の生物学的利用率を，エピペン（アドレナリン 0.3 mg 筋注オートインジェクター）の単回投与および標準的な針とシリンジによるアドレナリン 0.3 mg の単回筋注と比較して評価する．本試験のパート 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 通りの投与法について完全無作為化を実施した．パート 1 では，以下の投与法を各被験者に無作為順に割り付けた．

- 2.0 mg/100 μL のアドレナリンを ARS-1 で左鼻孔に単回鼻孔内投与，
- エピペン（アドレナリン 0.3 mg 筋注オートインジェクター）を左大腿部前外側に単回投

与，
- アドレナリン 0.3 mg を標準的な針とシリンジを使用して右大腿部前外側に単回筋注.

パート 2：本試験のパート 1 とパート 2 の間に，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，ECG，起立性低血圧，血液学的検査，血清生化学検査，凝固検査，尿検査を除くベースライン評価を再度実施した．ただし，1 回目の投与の前夜にチェックした後，治験責任医師が上記除外検査を必要と判断した場合にはその限りではない．ARS-1（2.0 mg）の反復鼻孔内投与の生物学的利用率を，エピペン（アドレナリン 0.3 mg 筋注オートインジェクター）の 2 回の投与と比較した．

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/100 µL を 2 回投与．2 回とも右鼻孔に，10 分の間隔を空けて投与，
- ARS-1 2.0 mg/100 µL を計 2 回，1 回は左鼻孔に，1 回は右鼻孔に，10 分の間隔を空けて投与，
- エピペン（アドレナリン 0.3 mg 筋注オートインジェクター）を左右の大腿部前外側に 10 分の間隔を空けて計 2 回投与.

クロスオーバー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，各投与法による投与の間に十分なウォッシュアウト期間（6 日以上）を確保した（鼻孔内投与の場合は投与法間の間隔を 12 日とした）．投与は，鼻孔からの洗い出しを最大化することを意図した以下の 2 つの無作為化順序に基づいて計画した．
- ARS-1（L/R） > エピペン（L/R） > ARS-1（R/R）
- ARS-1（R/R） > エピペン（L/R） > ARS-1（L/R）

スクリーニング期間：被験者は 0 日目の 28 日前までにスクリーニングを受けた．スクリーニング時およ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 分間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．所見を電子症例報告書（eCRF）に記録した.

非盲検投与期間：登録された適格な男女被験者 59 例が，パート 1 の 3 通りの投与法すべてを受けた．12 日以上のウォッシュアウト期間の後，被験者は再度治験実施医療機関を訪れ，パート 2 の 3 通りの投与法すべてを受けた．59 例の被験者数は，30 例以上がすべての投与期間を完了することを確保するために十分であると予測された．複数の患者群を対象として試験を実施した．パート 1 で脱落し，パート 2 の投与群に戻らなかった被験者がいた場合には，被験者を置き換えられるものとした.

試験実施日ごとに安全性評価を実施し，各投与期間の後 4 時間，安全性事象について被験者のモニタリングを積極的に実施した．被験者は治験実施医療機関を退出する前に，最終評価を受けた．安全性評価には，有害事象（AE），バイタルサイン，ECG パラメータの評価を含めた．併用薬を記録した.

治験薬の投与後 360 分間，薬物動態（PK）血液検体を採取した．少なくとも本試験の 1 つの投与期間を完了したすべての被験者から採取した血漿検体について分析を行った．本試験は相対的生物学的利用率試験である．正式な生物学的同等性解析は実施しなかったが，第 1 種の過誤率を 5%として算出した検出力に基づき，30 例という被験者数で十分であると考えた．しかし，十分な検出力を確保するために，また安全性評価を実施するために，被験者 42 例を登録した．各投与期間に，アドレナリンの血漿濃度の測定に使用する血液検体（各 4 mL）を，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，投与前（-10 分および-5 分），投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360 分に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせた：1）-10 分および-20 分の検体については±1 分，2）30～90 分後の検体については±2 分，3）120～360 分後の検体については±5 分．実際の採血時間を時間/分/秒で記録した.

薬力学測定項目には，各投与後の SBP，DBP，PR を含めた．4～5 分ごとに測定できる自動血圧装置を採用した.

治験薬の鼻孔内投与および筋肉内投与の前と後に左右の鼻孔について鼻刺激評価を実施した．この評価には，鼻刺激，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成，鼻粘膜出血を含めた．治

験薬の鼻孔内投与後および筋肉内投与後に臭覚に対する影響が生じないことを確認するために，バリデート済みの臭覚検査（米国国立衛生研究所［NIH］Toolbox Odor Identification Test）を実施した．急性の投与部位痛を評価するために，100 mm の水平直線から成る非制約付き VAS を使用した．ARS-1 投与後は鼻の痛みを評価するように被験者に求め，注射剤投与後は注射部位痛のスコアを被験者が付けた．鼻の状態は，総合鼻症状スコア（TNSS）を使用して，各投与期間のベースライン時および投与前に評価した．

試験集団

本試験への参加に同意した 21～54 歳の適格で健康な男女被験者 59 例．

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下の基準のすべてを満たす必要があった．

1. 18 歳から 55 歳までの男女．
2. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～30 kg/m².
3. 過去 10 年間に高血圧および心血管疾患の病歴がない．
4. スクリーニング時にバイタルサインが安定しており，以下の範囲にあった（5 分間の安静後）．
   SBP が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
   DBP が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
   PR が 45 bpm 以上， 100 bpm 以下
   注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の測定を行え，最大で 3 回連続の評価を 1 時間以内に行うものとした．評価前に 5 分間，被験者は椅子に座り，背もたれにもたれ，脚を組まず，上腕を出した状態で（快適なようにわずかにリクライニングすることは許可）安静にしていた．
5. ベースライン時又は 0 日目の投与前に総鼻症状スコア（TNSS）でうっ血スコアが 0 であった．
6. 女性の場合，以下に基づいて妊娠中又は授乳中ではないこと．
   a. ベースラインの 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，ベースライン時に尿妊娠検査陰性，又は
   b. 外科的不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術，および／又は両側卵巣摘出術）を受けたため臨床的不妊であり，妊娠する可能性がない，又は
   c. 閉経後状態であることが確認された（他の原因なく 12 ヵ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（生まれつき子宮がないなど）が記録されている）．
   注：次の方法が高度に効果的な避妊法と考えられる．：禁欲，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ．子宮内器具．二重バリア法（コンドーム，ペッサリー，又は子宮頸管キャップを，殺精子フォーム，クリーム又はジェルと併用）．男性パートナーの不妊手術．
7. 男性の場合（精管切除術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（基準 6 に示した方法）を使用することに同意した．
8. パート 1 の 2 日目まで，パート 2 の 12 日目まで臨床病棟に収容されることに同意し，必要な試験手順すべてに従う意志があった．
9. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れる．質問票を読んで記入でき，試験手順を理解できる．
10. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があった．

主な除外基準

登録に適格とみなすには，被験者は以下の除外基準のいずれにも該当しないことが必要であった．

1. 臨床的に重大な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患を有するか，又は被験者の安全を脅かしたり試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の状態がある．
2. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例：ポリープ，ポリポーシス，再発性鼻出血[月に 1 回以上の鼻出血]，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻道の異常，鼻うっ血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸症候群)．
3. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重大な医学的状態又は身体診察（PE）所見がある．
4. スクリーニング時の心血管検査で次のような異常所見が認められた．心筋梗塞の既往又は臨床的に重大な ECG 異常（例：第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不能な不整脈，QTcF（Fridericia 補正）間隔が男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超)．
5. 粘膜の炎症性障害（例：天疱瘡，シェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）を有する．
6. 試験ベースライン前 30 日以内に重大な外傷，大手術，又は切開生検を受けた．
7. 治験薬投与前の 30 日間に献血又は急性失血（>50 mL）があった，又は試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分の献血を予定している．
8. 被験薬に含まれるいずれかの化合物，又はそれに密接に関連した他の化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症
9. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以上絶食)，および尿検査の結果が正常範囲外であり，治験医師がこれを臨床的に重要とみなし，アドレナリンを投与すべきではないと判断した．
10. 投与前 2 週間以内のタバコ含有製品（紙巻きタバコ，パイプ，葉巻，噛みタバコ，又はニコチンパッチ又はニコチンガムを含むがこれらに限定されない）の使用．
11. 臨床的に重大な全身性アレルギー疾患を有するか，重大な薬物アレルギー又は薬物有害反応の既往がある．
12. プロトコールの定義に従い，起立性低血圧の検査結果が陽性である．
13. スクリーニング前 12 ヵ月以内の薬物乱用（違法薬物の使用）の既往，又はスクリーニング時ないし治験実施医療機関入院時に乱用薬物検査陽性，又はアルコール乱用の既往（1 日に 2 ドリンク超［最大で週に 14 ドリンク］のアルコール消費)，および／又は試験期間中のいずれかの時点でアルコール検査陽性，又は試験期間中を通してアルコール又は薬物を控える意志がない．1 ドリンクは，ビール 12 オンス（約 360 mL)，ワイン 4 オンス（約 120 mL)，又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）と定義．
14. -1 日目の前 4 週間の間に異常な食事を摂っていた（特定の基本的な食品群を厳しく制限［ケトジェニックダイエットなど]，カロリー制限（断食など)，および/又は食事時間に通常食べる食品の代わりにサプリメントの使用を毎日必要としていた)．
15. 治験薬の初回投与前 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象ではない．
16. -1 日目の前 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリンを含む製剤による治療を受けた．
17. 血管アクセスが不十分又は困難であるため薬物動態（PK）検体の品質又は採取タイミングが損なわれる可能性がある．
18. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV)，B 型肝炎表面抗原（HbSAg)，又は C 型肝炎陽性，又は尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニン陽性，又は唾液検査でアルコール陽性．
19. 治験責任医師の近親者である，又は本試験ないし治験責任医師／治験実施医療機関の指示で実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本治験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など)，又は強要されて同意する可能性がある．

制限

本試験の期間中に以下の基準のいずれかを満たした被験者は本試験の参加から除外した．

1. -1 日目の前 14 日以内および試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（例：CYP-P450 酵素又は MAO）に対する既知の強力な，又は中程度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた（禁止薬のリストについては付録 B を参照）. 2. -1 日目の前 3 日以内および試験期間中に一般用医薬品（OTC 薬）を使用した．ただし，治験責任医師（PI）およびメディカルモニターが承認した場合を除く. 3. -1 日目の前 14 日以内および試験期間中に処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師およびメディカルモニターが承認した場合を除く. 4. -1 日目の前 12 日以内および試験期間中に鼻うっ血除去薬を使用した. 5. -1 日目の前 30 日間および試験期間中に，全身性ステロイド含有製剤（局所ステロイドを除く）を使用した. 6. 興奮を引き起こしうる活動にかかわった．このような活動には，血行動態評価を実施する 180 分間（投与前 60 分間および投与後 120 分間）に刺激を引き起こしうる電子機器（携帯電話又はタブレット）の使用，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画を見る，激しい運動などが含まれる.
試験期間
各被験者は 55 日間本試験に参加した．その内訳は 28 日間のスクリーニング期間，パート 1 の 3 日間，3 泊の収容期間，12 日間のウォッシュアウト期間，パート 2 の投与のための約 12 日間，12 泊の収容期間であった.
治験薬のロット番号
ARS-1 2.0 mg：ロット番号 210928A エピペン 0.3 mg：ロット番号 1FM201 および 1FM209 アドレナリン筋注剤：ロット番号 29671 および 36224
治験薬の用法用量
ARS-1 2.0 mg： 本試験における ARS-1 の鼻孔内投与量はアドレナリンとして投与 1 回当たり 2.0 mg とし，100 µL の水溶液として送達した．ARS-1 は，予定の市販製品と同じく [redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を使用して左鼻孔に投与した．過度の鼻汁がある場合には，ARS-1 を投与する前に鼻を拭けるものとした．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した. エピペン 0.3 mg： エピペンを本試験のために米国の販売業者より入手し，ラベルに記載の指示に従って投与した．エピペンは同じ施設で製造された同じ製品であり，EU と日本（世界各国）でも販売されている．エピペンは，左大腿筋に筋肉内経路で投与した．安全上の理由から，針／シリンジおよび自己投与キットを用いた左大腿部前外側へのアドレナリン筋注は部位をずらして行い，全く同じ部位に投与することを避けた．投与は本試験で提供する IFU に従って実施した. アドレナリン筋注剤 0.3 mg： 0.3 mg を含有する 0.3 mL のエピエフリン注射剤（アドレナリン塩酸塩 USP 1.0 mg/mL）を筋肉内経路で大腿筋に投与した.
評価

薬物動態評価	各投与期間に，アドレナリンの血漿濃度の測定に使用する血液検体（各 4 mL）を，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，投与前（-10 分および-5 分），投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360 分に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせた：1）-10 分および-20 分の検体については±1 分，2）30～90 分後の検体については±2 分，3）120～360 分後の検体については±5 分．実際の採血時間を時間/分/秒で記録した.

	以下のアドレナリン PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した. ● C_{max}：最大血漿濃度 ● t_{max}：最大血漿濃度までの時間 ● $AUC_{0\text{-}xmin}$：時間ゼロから投与後 x 分までの血漿濃度-時間曲線下面積．ここで，x は投与後 60 分までの各時点 （2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60 分） ● $AUC_{0\text{-}120\ min}$：投与後 0 分から 120 分までの血漿濃度-時間曲線下面積 ● $AUC_{60\text{-}360\ min}$：投与後 60 分から 360 分までの血漿濃度-時間曲線下面積 ● AUC_{last}：時間ゼロから定量可能な濃度が最後に認められた時点までの血漿濃度-時間曲線下面積 ● C_{last}：最後の定量可能な血漿濃度 ● t_{last}：最後の定量可能な血漿濃度に達するまでの時間 ● t_{100}：投与後，濃度が 100 pg/mL に達するまでの時間（分） ● $t_{>100}$：濃度>100 pg/mL の持続時間（分） ● $t_{>10060\ min}$：投与後 60 分以内における濃度>100 pg/mL の持続時間（分） ● t_{50}：投与後，濃度が 50 pg/mL に達するまでの時間（分） ● $t_{>50}$：濃度>50 pg/mL の持続時間（分） ● $t_{>50\text{-}60\ min}$：投与後 60 分以内における濃度> 50 pg/mL の持続時間（分）
薬力学的評価	薬力学測定項目には，0 日目から 3 日目まで自動血圧測定装置により測定した脈拍数と血圧（収縮期血圧および拡張期血圧）を含めた．脈拍数と血圧の測定は，ベースライン，投与前（座位で 20 分以上安静にした後，5 分以上の間隔をあけて 2 回測定），シミュレーションと自己投与の前，投与後 5 分（±2 分），10 分(±2 分)，15 分(±2 分)，20 分(±2 分)，25 分(±2 分)，30 分(±2 分)，45 分(±5 分)，60 分(±5 分)，90 分(±5 分)，120 分（±5 分）に実施した. SBP，DPB，および HR のベースラインからの変化について，以下の PD パラメータを算出した. ● E_{max}：最大効果 ● t_{Emax}：最大効果までの時間 ● $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与後 0 分から x 分までの効果時間曲線下面積．ここで，x は投与後 60 分までの PK 解析時点（5，10，15，20，25，30，45，60 分） ● $AUEC_{last}$：時間ゼロから PD 測定値が最後に報告された時間までの効果-時間曲線下面積
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するために有害事象の情報を収集し確認した.
統計解析：	
薬物動態解析	【濃度-時間データ】 個々の被験者の濃度-時間データを，投与法および時点ごとに示した． データの作表および記述統計量の計算にあたっては，濃度が定量限界未満（BLQ）であった場合，定量下限（LLOQ）/2 = 10.0 pg/mL として処理した．各投与期間における実際の検体採取時間と，規定の名目時間との差も示した. 主要集団と副次集団の濃度-時間データを，投与法別および時点別に以

	下の記述統計量を用いて要約した．算術平均，標準偏差（SD），中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均．濃度は有効数字 3 桁で報告した（濃度をどの精度で報告するかを，分析データセットの精度に応じて見直した）． 平均値は名目検体採取時間を使用して算出し，1) パート 1 とパート 2 に分けてすべての投与法を同じ図にプロットするとともに，2) 各パートについて以下のように一対比較を実施した． パート 1 ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤（左鼻孔）対エピペン 0.3 mg（左大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤（左鼻孔）対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（右大腿） パート 2： ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔） 被験者別の血漿濃度-時間プロット（被験者ごとにひとつのプロットにすべての投与法を含める．副次集団）およびスパゲティプロット（投与法ごとにひとつのプロットに全被験者を含める．主要集団および副次集団）を実際の時間を使用して作成した．検体採取期間 360 分全体にわたる図と 60 分までの図をすべて，線形目盛りおよび片対数目盛で作成した． 【ノンコンパートメント薬物動態解析】 薬物動態パラメータは，以下の記述統計量を使用してパート別および投与法別に要約した．算術平均，標準偏差（SD），中央値，最小値，最大値，変動係数 （CV%）．さらに，C_{max} と AUC については幾何平均と幾何 CV%を報告した． 相対的生物学的利用率： 自然対数変換した PK パラメータ C_{max}，部分 AUC（投与後 2～360 分）および AUC_{last} について，順序，順序内の被験者，期間，投与法を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用して解析し，投与法間で比較した．以下の被験薬対参照薬比較を行うために，線形混合効果モデル（SAS PROC MIXED）を用いて統計解析を実施した． パート 1 ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 （左鼻孔）対エピペン（0.3 mg）（左大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤（左鼻孔）対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（右大腿） パート 2： ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔） 【最大濃度までの時間】

	ノンパラメトリック解析（Wilcoxon 検定など）を用いて t_{max} 値を比較した．次の被験薬対参照薬比較を実施した． パート 1 ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 （左鼻孔）対エピペン（0.3 mg）（左大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤（左鼻孔）対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（右大腿） パート 2： ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔） 【探索的 PK 解析】 薬物動態切断データ： 投与後 60 分以内の PK-PD 相関を明らかにするために，切断データセットを使用して濃度-時間データの探索的 PK 解析を実施した．この解析では，60 分未満内（実際の検体採取時間に基づく）に収集した濃度-時間データを使用した．60 分かそれ以降に収集したデータは除外した．得られた C_{max}，t_{max}，および $AUC_{last<60}$ を報告した． ベースライン補正： ベースライン補正濃度-時間データについて探索的 PK 解析を実施した．ベースライン補正は，時間ゼロにおける濃度（上記の通り，2 つの投与前検体を使用して求めた）を投与後の各濃度から差し引いて行った．規定時点の投与前濃度のうち一方しか得られなかった場合には，報告された単一の投与前濃度をベースライン補正に使用した．定義に従って，時間ゼロ（0 分）におけるベースライン補正濃度は 0.00 pg/mL とした．ベースライン補正により投与後の濃度がマイナスとなる場合，0.00 pg/mL として処理した．PK 解析では，時間ゼロから定量可能な濃度が最初に認められた時点までのベースライン補正濃度を 0.00 pg/mL として扱った．埋め込み値および／又は終末値が 0.00 pg/mL の場合，「欠損値」として扱った． 体重とボディマス指数（BMI）が PK に及ぼす影響： 投与法ごとに PK パラメータを被験者の体重又は BMI に対してプロットし，体重と BMI がアドレナリンの曝露パラメータに及ぼす影響を検討した． 体重又は BMI がアドレナリン曝露量に有意な影響を及ぼしているかを，回帰分析を行って評価した．
薬力学解析	薬力学パラメータ： 非対数変換 PD パラメータ E_{max}，部分 AUEC（投与後 5～60 分），$AUEC_{0\text{-}120}$ および $AUEC_{last}$ を，薬物動態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．以下の比較を実施した． パート 1 ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 （左鼻孔）対エピペン（0.3 mg）（左大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤（左鼻孔）対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（右大腿） パート 2：

	● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔） 最大効果までの時間： ノンパラメトリック解析（Wilcoxon 検定など）を用いて t_{Emax} 値を比較した．次の被験薬対参照薬比較を実施した． パート 1 ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 （左鼻孔）対エピペン（0.3 mg）（左大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤（左鼻孔）対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（右大腿） パート 2： ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔）対エピペン 0.3 mg 2 回投与（左／右大腿） ● 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／右鼻孔）対 2.0 mg ARS-1 点鼻剤 2 回投与（右／左鼻孔） 時点別の薬力学データ： 規定の各時点における薬力学測定値（ベースラインからの変化，非対数変換）を投与法間で比較した． 薬力学データの比較： PD の結果を投与法間で比較した．「相対的生物学的利用率 - PK」で述べたものと同じ比較を行った． 探索的薬力学解析： 薬力学切断データ 投与後 60 分以内の PK-PD 相関を明らかにするために，切断データを使用して探索的 PD 解析を実施した．この解析では，60 分未満内（実際の検体採取時間に基づく）に収集したベースラインからの変化のデータを使用した．60 分かそれ以降に収集したデータは除外した．得られた E_{max}，t_{Emax}，および $AUEC_{last<60}$ を報告した．
薬物動態／薬力学解析	Pearson 相関係数： アドレナリンの PK と PD 反応の関係を評価した．各 PD 測定項目（SBP，DBP，HR）について，ベースラインからの変化を血漿アドレナリン濃度に対してプロットし，散布図を作成した．PK-PD データ（ベースラインからの変化および血漿アドレナリン濃度）を解析し，Pearson 相関係数を報告した． さらに，PK および PD 反応の解析を，濃度を回帰変数，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用して実施した． 傾き，調整 R^2（適合度）および p 値を報告した． PK-PD プロット – 二重 y 軸： 平均データと個々の被験者のデータを二重 y 軸（左軸にアドレナリン濃度，右軸にベースラインからの PD の変化を示す）を用いて薬物動態／薬力学プロットを作成し，PK-PD データの傾向を示すとともに効果の遅延を特定した． ヒステリシスプロット： また，PD パラメータ（SBP，DBP，HR）のベースラインからの変化の

	平均を示す平均データを平均エプネフリン濃度に対してプロットし（時間を一致させたデータ点のみを使用），薬物動態／薬力学プロットを作成した．データポイント（x=PK，y=PD）を時間（分）でラベル付けした．これらのヒステリシスプロットは，経時的なアドレナリン濃度の変化に伴うPDの変化を示す． PKパラメータ-PDパラメータ： PKおよびPDのノンコンパートメントパラメータのC_{max}とE_{max}，$AUC_{(0\text{-}xmin)}$と$AUEC_{(0\text{-}xmin)}$（x = 10，15，20，30，45，60，120分）およびAUC_{last}と$AUEC_{last}$について相関解析を実施した．PDパラメータのベースラインからの変化とPKパラメータを対応させる散布図を作成した．PK-PDデータ（PKおよびPDのノンコンパートメントパラメータ）の解析を行い，Pearson相関係数を報告した．さらに，PK-PD解析を，PKパラメータを回帰変数，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用して実施した．傾き，調整R^2およびp値を報告した． 探索的薬物動態／薬力学解析： 切断データ 切断データ（0～60分）のノンコンパートメント解析で得られたPKおよびPDパラメータを使用して探索的PK-PD解析を実施した．以下の早期全身曝露量および早期反応について，この探索的PK-PD相関解析を実施した．$E_{max<60}/C_{max<60}$，$t_{Emax<60}/t_{max<60}$，$AUEC_{last<60}/AUC_{last<60}$．
安全性解析	安全性データの用量群別要約は，初期用量レベル又は初期投与群に基づいて行った（すなわち，減量した場合，その被験者は初期用量群に含めて要約した）．バイタルサインと体重の実際の値とベースラインからの変化について，記述統計量を示す． 試験中に報告されたAEの発生率と重症度，ならびに治験薬との関係を表にまとめた．有害事象はMedDRA™を使用してコード化し，器官分類別に示した．
試験集団の結果	
被験者内訳	計59例の被験者を本試験に登録した．17例（被験者[redacted]～[redacted]）から成る別のコホートでは，PK検体に約10倍の酸を添加するという処理ミスが臨床施設で生じ，このコホートの検体は使用できなくなった．この17例うち5例はコホート1に属しており本試験に再度登録された被験者であった．したがって，治験薬の投与を少なくとも1回受けた被験者のうち54例を，人口統計データ要約に含めた． 被験者の年齢は21～54歳であった．被験者38例（70.4%）が男性，16例（29.6%）が女性であった．被験者30例（55.6%）は白人，17例（31.5%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，4例（7.4%）はアジア系，3例（5.6%）はその他であった．被験者21例（38.9%）は非ヒスパニック系又はラテン系，33例（61.1%）はヒスパニック/ラテン系であった．
投与の終了	計59例の被験者を登録し，50例（84.7%）が試験を完了した．59例の被験者全員が治験薬の投与を少なくとも1回受けた．被験者9例が試験を早期に中止した．

薬物動態の結果
【薬物動態パラメータ – パート 1（主要集団）】 C_{max}：平均 C_{max} 値はエピペン投与後（612 pg/mL）に最も高く，次いで ARS-1 投与後（481 pg/mL）アドレナリン筋注後（309 pg/mL）であった． t_{max}：t_{max} 中央値は，エピペン投与後（8.00 分）が最も速く，次いで ARS-1 投与後（30.0 分），アドレナリン筋注後（45.0 分）であった． AUC_{last}：総曝露量が最も大きかったのは ARS-1 投与後（43500 pg·min/mL）で，次いでエピペン投与後（30900 pg·min/mL），アドレナリン筋注後（29000 pg·min/mL）であった． 部分 AUC：ARS-1 投与後 20 分から 60 分までのアドレナリン曝露量（$AUC_{0\text{-}20\ min}$ と $AUC_{0\text{-}60\ min}$ に基づく）はエピペンと比較して低かったが，アドレナリン筋注よりは高かった． 【薬物動態パラメータ – パート 2（主要集団）】 C_{max}：平均 C_{max} 値はすべての投与法で同等であったが，ARS-1 投与後（右／右）（946 pg/mL）で最も高く，次いで ARS-1 投与後（左／右）（805 pg/mL），エピペン投与後（719 pg/mL）であった．これらの差は統計的に有意ではなかった．ARS-1（右／右）と（左／右）との差は有意ではなく，臨床的に意味があるとはみなされなかった． t_{max}：t_{max} 中央値は，エピペン投与後に最も早かった（15.0 分）．ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）後の t_{max} 中央値は 30.0 分であった． AUC_{last}：平均総曝露量は，ARS-1（右／右）（85000 pg·min/mL）および ARS-1（左／右）（72500 pg·min/mL）と比較して，エピペン使用後に低かった（49900 pg·min/mL）．ARS-1 の場合，単回投与と 2 回投与との間で総曝露量の用量比例性が比較的明確に認められたが，エピペンでは用量比例性が弱かった． 部分 AUC：2 分から 60 分までのアドレナリン曝露量（$AUC_{0\text{-}2\ min}$ と $AUC_{0\text{-}60\ min}$ に基づく）は，エピペンと比較して ARS-1 投与後に低かった．投与後 60 分以降のアドレナリン曝露量（$AUC_{60\text{-}360\ min}$，$AUC_{0\text{-}120\ min}$ および $AUC_{0\text{-}360}$ に基づく）は，エピペンと比較して ARS-1 投与後に高かった．部分 $AUC_{60\text{-}360\ min}$ は，ARS-1（右／右）投与後は 55800 pg·min/mL，ARS-1（左／右）投与後は 48900 pg·min/mL，エピペン投与後は 25900 pg·min/mL であった． 【相対的生物学的利用率 – パート 1（主要集団）】 アドレナリン曝露量：ARS-1 投与後の C_{max} はエピペンと比較して 38%低く，アドレナリン筋注と比較して 26%高かった．ARS-1 投与後の総曝露量（AUC_{last} に基づく）は，エピペンと比較して 17%高く，アドレナリン筋注と比較して 30%高かった． t_{max}：ARS-1 投与後の t_{max} 中央値は，エピペンと比較して有意に長かった．ARS-1 とアドレナリン筋注の間に有意差は認められなかった（PK 報告書の付録表 18a）． 【相対的生物学的利用率 – パート 2（主要集団）】 アドレナリン曝露量：ARS-1（右／右）投与後の C_{max} はエピペンと比較して 7%高く，ARS-1（左／右）と比較して 13%高かった．ARS-1（右／右）投与後の総曝露量（AUC_{last} に基づく）は，エピペンと比較して 45%高く，ARS-1（左／右）と比較して 14%高かった．ARS-1（左／右）投与後のアドレナリン C_{max} および AUC_{last} は，エピペンと比較してそれぞれ 6%低値，27%高値であった． t_{max}：ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）投与後の t_{max} 中央値は，エピペンと比較して有意に長かった．ARS-1（右／右）と ARS-1（左／右）との間に有意差は認められなかった．
薬力学の結果
【収縮期血圧（主要集団）】 パート 1 ベースラインからの経時的な平均変化：3 通りの投与法のすべてで，投与後に SBP がベースラインから上昇した．この上昇は，ARS-1 投与後 30 分間，アドレナリン筋注後 45 分間，エピペン投与後 5 分間持続した．一般に，ベースラインからの SBP の上昇は ARS-1 で最も大きかっ

た．すべての投与法で，SBP は約 120 分までに正常に戻った．
薬力学パラメータ：
平均 SPB E_{max} 値は ARS-1 投与後に最も高く（23.6 mmHg），次いでエピペン（15.6 mmHg），アドレナリン筋注（12.0 mmHg）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な曝露量は ARS-1 で最も高く（834 min* mmHg），次いでエピペン（459 min* mmHg），アドレナリン筋注（222 min* mmHg）であった．
t_{Emax} 中央値は ARS-1 で最も長く（25.0 分），次いでアドレナリン筋注（20.0 分），エピペン（10.0 分）であった．
投与法間の比較：一般に，平均 E_{max} および $AUEC_{las}$ は，エピペンおよびアドレナリン筋注と比較して ARS-1 で有意に高かった．

パート 2
ベースラインからの経時的な平均変化：3 つの投与法のすべてで，投与後 30 分までは SBP がベースラインから上昇し，その後はベースライン値に向かって低下した．投与後 120 分までの SBP のベースラインからの変化は，エピペンと比較して両方の ARS-1 投与法で高かった．
薬力学パラメータ：平均 SPB E_{max} 値は ARS-1（右／右）投与後に最も高く（28.6 mmHg），次いで ARS-1（左／右）（28.5 mmHg），エピペン（左／右）（19.2 mmHg）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な曝露量は ARS-1（右／右）投与後に最も高く（1500 min*mmHg），次いで ARS-1（左／右）（1430 min*mmHg），エピペン（左／右）（691 min*mmHg）であった．
t_{Emax} 中央値は ARS-1（左／右）投与後に最も長く（29.0 分），次いで ARS-1（右／右）（28.5 分），エピペン（左／右）（14.0 分）であった．
投与法間の比較：一般に，E_{max} と $AUEC_{last}$ はともにエピペンと比較して ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）で有意に高かった．ARS-1（右／右）と ARS-1（左／右）との間に E_{max} および $AUEC_{last}$ の有意差は認められなかった．

【拡張期血圧（主要集団）】
パート 1
ベースラインからの経時的な平均変化：3 通りの投与法のすべてで，投与後に DBP がベースラインから低下した．この低下は，ARS-1 投与後 60 分間，アドレナリン筋注後 45 分間，エピペン投与後 30 分間持続し，その後ベースライン値に向かって上昇した．低下の程度は，エピペンおよびアドレナリン筋注と比較して ARS-1 で最も小さかった．
薬力学パラメータ：平均 DPB E_{max} 値は ARS-1 投与後に最も高く（8.10 mmHg），次いでエピペン（5.83 mmHg），アドレナリン筋注（5.63 mmHg）であった．
平均 $AUEC_{last}$ に基づくと，エピペン投与後（-26.3 min*mmHg）およびアドレナリン筋注後（-63.0 min*mmHg）には DBP に負の変化が生じ，ARS-1 投与後（180 min*mmHg） には負の変化は認められなかった．
t_{Emax} 中央値はエピペンで最も長く（14.0 分），次いで ARS-1（13.0 分），アドレナリン筋注（9.0 分）であった．
投与法間の比較：ARS-1 投与後の平均 DBP E_{max} 値は，アドレナリン筋注後と比較すると有意差が認められたが，エピペンとの有意差は認められなかった．ARS-1 投与後の平均 DBP AUEC は，エピペン注射後およびアドレナリン筋注後と有意に異なっていた．

パート 2
ベースラインからの経時的な平均変化：拡張期血圧は，ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）投与後には 120 分の観察期間を通じて変動し，120 分の終わりにおける DBP の低下は全体としてごく小さかった．しかし，エピペン投与後，約 30 分まで DBP が平均してベースラインから低下し，その後 120 分までベースラインから上昇した．一般に，DBP の全体的な平均低下は，エピペン（-5.93 mmHg）と比較して ARS-1（右／右）（-0.731 mmHg）および ARS-1（左／右）（-1.32 mmHg）で小さかった．
薬力学パラメータ：平均 DPB E_{max} 値は ARS-1（左／右）投与後に最も高く（9.92 mmHg），次

いで ARS-1（右／右）（9.37 mmHg），エピペン（左／右）（6.43 mmHg）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な曝露量は ARS-1（左／右）投与後に最も高く（289 min*mmHg），次いで ARS-1（右／右）（271 min*mmHg），エピペン（左／右）（6,22 min*mmHg）であった．
t_{Emax} 中央値は ARS-1（左／右）投与後に最も長く（19.0 分），次いで ARS-1（右／右）（11.5 分），エピペン（左／右）（5.00 分）であった．
投与法間の比較：一般に，平均 DBP E_{max} と $AUEC_{last}$ はエピペン（左／右）と比較して ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）で有意に高かった．ARS-1（右／右）と ARS-1（左／右）との間に有意差は認められなかった．

【脈拍数（主要集団）】
パート 1
ベースラインからの経時的な平均変化：すべての投与法で，投与後の最初の 5 分間に PR がベースラインから増加した．アドレナリン筋注後とエピペン投与後には PR はベースライン値に向かって減少したが，ARS-1 投与後は 120 分間にわたって増加が持続した．
薬力学パラメータ：平均 PR E_{max} 値は ARS-1 投与後に最も高く（17.3 bp），次いでエピペン（11.7 bpm），アドレナリン筋注（9.73 bpm）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な曝露量は ARS-1 で最も高く（893 min* bpm），次いでエピペン（414 min* bpm），アドレナリン筋注（386 min* bpm）であった．
t_{Emax} 中央値はアドレナリン筋注で最も長く（29.0 分），次いで ARS-1（19.0 分），エピペン（11.0 分）であった．
投与法間の比較：一般に，E_{max} および $AUEC_{las}$ は，エピペンおよびアドレナリン筋注と比較して ARS-1 で有意に高かった．

パート 2
ベースラインからの経時的な平均変化：3 通りの投与法のすべてで，投与後に PR がベースラインから増加した．この増加は，エピペン（左／右）投与後 10 分間，ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）投与後 45 分間持続した．それ以降の時点では PR に一貫した変化はなく，すべての投与法で 120 分間にわたり変動した．全体として，PR のベースラインからの増加は，エピペン投与後と比較して ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）投与後に顕著であった．

薬力学パラメータ：平均 PR E_{max} 値は ARS-1（右／右）投与後に最も高く（22.4 bpm），次いで ARS-1（左／左）（21.0 bpm），エピペン（左／右）（17.3 bpm）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な曝露量は ARS-1（右／右）投与後に最も高く（1430 min* bpm），次いで ARS-1（左／右）（1270 min* bpm），エピペン（左／右）（1000 min* bpm）であった．
t_{Emax} 中央値は ARS-1（右／右）投与後に最も長く（40.0 分），次いで ARS-1（左／左）（34.5 分），エピペン（左／右）（26.0 分）であった．
投与法間の比較：一般に，E_{max} および $AUEC_{last}$ は，エピペンと比較して ARS-1（右／右）および ARS-1（左／右）で有意に高かった（$p < 0.05$）．ARS-1（右／右）と ARS-1（左／右）との間に E_{max} および $AUEC_{last}$ の有意差は認められなかった．

薬物動態／薬力学の結果

パート 1
【収縮期血圧（主要集団）】
SBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度：SBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度との相関が最も強かったのは ARS-1 投与後（$r^2 = 0.3902$）で，次いでエピペン（$r^2 = 0.2426$），アドレナリン筋注（$r^2 = 0.1417$）であった．
線形混合効果解析：3 通りの投与法のいずれにおいても，E_{max} と C_{max} の有意な関係は認められなかった．ARS-1 では部分 AUEC と部分 AUC の有意な関係が複数認められ，$AUEC_{0-120}$ と AUC_{0-120} との有意な関係は 3 通りの投与法すべてで認められた．ARS-1 では t_{Emax} と t_{max} の間に

有意な正の関係が認められたが，エピペンとアドレナリン筋注では認められなかった． 【拡張期血圧（主要集団）】 DBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度：DBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度の間に認められた相関関係はすべて逆相関であり，またすべて弱い相関と評価され，その範囲は-0.2475（エピペン）から -0.1704（アドレナリン筋注）までであった． 線形混合効果解析：3 通りの投与法のいずれにおいても，E_{max} と C_{max} の有意な関係は認められなかった．$AUEC_{0\text{-}120}$ と $AUEC_{0\text{-}120}$ の間には，3 通りの投与法すべてで有意な関係が認められた．ARS-1 では t_{Emax} と t_{max} の間に有意な正の関係が認められたが，エピペンとアドレナリン筋注では認められなかった． 【脈拍数】 PR のベースラインからの変化とアドレナリン濃度：PR のベースラインからの変化とアドレナリン濃度との相関が最も強かったのは ARS-1 投与後（$r^2 = 0.5334$）で，次いでエピペン（$r^2 = 0.2788$），アドレナリン筋注（$r^2 = 0.2191$）であった． 線形混合効果解析：ARS-1 では E_{max} と C_{max}，t_{Emax} と t_{max} の間に有意な正の関係が認められたが，エピペンとアドレナリン筋注では認められなかった．ARS-1 では部分 AUEC と部分 AUC の有意な関係が複数認められ，ARS-1 とエピペンでは $AUEC_{0\text{-}120}$ と $AUC_{0\text{-}120}$ との有意な関係が認められたが，アドレナリン筋注では認められなかった． パート 2 【収縮期血圧（主要集団）】 SBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度：SBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度との相関が最も強かったのは ARS-1（右／左）投与後（$r^2 = 0.3532$）で，次いで ARS-1（右／右）（$r^2 = 0.3097$），エピペン（左／右）（$r^2 = 0.1719$）であった． 線形混合効果解析：3 通りの投与法のいずれにおいても，E_{max} と C_{max}, t_{Emax} と t_{max} の有意な関係は認められなかった．ARS-1（右／右）とエピペン（左／右）では $AUEC_{0\text{-}120}$ と $AUEC_{0\text{-}120}$ の間には有意な関係が認められたが，ARS-1（右／左）ではこの関係は認められなかった． 【拡張期血圧（主要集団）】 DBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度：DBP のベースラインからの変化とアドレナリン濃度の間に認められた相関関係はすべて逆相関であり，またすべて弱い相関と評価され，その範囲は-0.0.0847（ARS-1（右／左）から-0.143（ARS-1（右／右））までであった． 線形混合効果解析：3 通りの投与法のいずれにおいても，E_{max} と C_{max}, t_{Emax} と t_{max} の有意な関係は認められなかった．$AUEC_{0\text{-}120}$ と $AUEC_{0\text{-}120}$ の間には，3 通りの投与法すべてで有意な関係が認められた． 【脈拍数（主要集団）】 PR のベースラインからの変化とアドレナリン濃度：PR のベースラインからの変化とアドレナリン濃度との相関が最も強かったのは ARS-1 投与後（$r^2 = 0.5334$）で，次いでエピペン（$r^2 = 0.2788$），アドレナリン筋注（$r^2 = 0.2191$）であった． 線形混合効果解析：ARS-1 では E_{max} と C_{max}，t_{Emax} と t_{max} の間に有意な正の関係が認められたが，エピペンとアドレナリン筋注では認められなかった．ARS-1（右／右）と ARS-1（右／左）では $AUEC_{0\text{-}120}$ と $AUEC_{0\text{-}120}$ の間に有意な関係が認められたが，エピペン（左／右）では認められなかった．
安全性の結果	
曝露の程度	被験者 59 例が登録され，50 例が試験を完了した．被験者 9 例が試験を中止した． パート 1 ● 被験者 56 例が ARS-1 2.0 mg の投与を受けた ● 被験者 55 例がアドレナリン 0.3 mg 筋注を受けた ● 被験者 55 例がエピペン 0.3 mg の投与を受けた パート 2 ● 被験者 39 例が ARS-1 2.0 mg の 2 回投与（右／右）を受けた

	● 被験者 39 例が ARS-1 2.0 mg の 2 回投与（左／右）を受けた ● 被験者 42 例がエピペン 0.3 mg の 2 回投与（左／右）を受けた
治療下で発現した有害事象 （TEAE）	【全体】 パート 1： 本試験のパート 1 では，被験者 56 例中 4 例（7.1%）で有害事象が 1 件以上生じた． ● 被験者 3 例（5.4%）で ARS-1 2.0 mg の投与後に有害事象が生じた． ● 被験者 2 例（3.6%）でエピペン投与後に有害事象が生じた． パート 1 で発生したすべての TEAE は軽度と評価され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．パート 1 では，重篤とみなされるか，治験中止に至った TEAE は発生しなかった． パート 2： 本試験のパート 2 では，被験者 42 例中 8 例（19.0%）で有害事象が 1 件以上生じた． ● 被験者 6 例（15.4%）で ARS-1 2.0 mg 2 回投与後（左／右）に TEAE が生じた． ● 被験者 4 例（10.3%）で ARS-1 2.0 mg 2 回投与後（右／右）に TEAE が生じた． ● 被験者 1 例（2.4%）でエピペン投与後に TEAE が生じた． パート 2 で発生したすべての TEAE は軽度と評価され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．パート 2 では，重篤とみなされるか，治験中止に至った TEAE は発生しなかった． 【最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）】 パート 1： パート 1 で 2 例以上の被験者に発生した唯一の TEAE は，ARS-1 2.0 mg 投与後に被験者 2 例（3.6%）で生じた嘔吐であった． パート 2： パート 2 で被験者 2 例以上で発生した TEAE は，頭痛（3 例，7.7%）および鼻漏（2 例，4.8%）であった． 頭痛は ARS-1 2.0 mg の 2 回投与後（右／右）に被験者 3 例（7.7%）で報告され，ARS-1 2.0 mg の 2 回投与後（左／右）に 1 例（2.6%）で報告された．鼻漏は ARS-1 2.0 mg の 2 回投与後（左／右）に被験者 1 例（2.6%）で報告され，ARS-1 2.0 mg の 2 回投与後（右／右）に 1 例（2.6%）で報告された． 【重症度別の TEAE】 すべての TEAE は軽度と考えられ，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった． 【治療関連 TEAE】 パート 1： ARS-1 2.0 mg 投与後に発生した治療関連 TEAE には，眼部不快感および咽喉刺激感が含まれていた（各 1 例，1.8%）． エピペン投与後に発生した治療関連 TEAE には，注射部位不快感および頭痛が含まれていた（各 1 例，1.8%）． アドレナリン 0.3 mg 筋注後には，治療関連 TEAE は認められなかった． パート 2： ARS-1 2.0 mg 2 回投与後（左／右）に発生した治療関連 TEAE には，頭痛，失神寸前の状態，鼻漏，くしゃみが含まれていた（各 1 例，1.8%）．

	ARS-1 2.0 mg 2 回投与後（右／右）に発生した治療関連 TEAE には，頭痛（3 例，7.7%），鼻漏および口唇知覚異常が含まれていた（各 1 例，2.6%）． エピペン投与後に発生した治療関連 TEAE には，注射部位痛が含まれていた（1 例，2.4%）．
バイタルサイン	バイタルサインに関連する TEAE が生じた被験者はいなかった．
身体診察	以下のパラメータないし身体部位に異常な身体診察所見は報告されなかった．腹部，心血管，内分泌／代謝，胃腸，一般的外観，リンパ，筋骨格，鼻，呼吸器． 以下が異常な身体診察所見として報告された． 皮膚 パート 1：ベースライン時 24 例（40.7%），退院時 23 例（39.0%） パート 2：ベースライン時 22 例（37.3%），退院時 17 例（28.8%） 四肢 パート 1：ベースライン時 1 例（1.7%） 眼，耳，咽頭 パート 1：ベースライン時 1 例（1.7%），退院時 1 例（1.7%）
ECG 所見	異常な ECG の結果は，ベースライン時およびすべての投与法での投与後に大半の被験者で認められた．この高い割合は，ECG 異常を定義する特徴が恣意的であったことに起因し，いずれも臨床的に重要であるとはみなされなかった．ECG 異常の割合は，投与法間および時点間で同等であった． 【パート 1】 心室心拍数：ベースライン時の平均心室心拍数は 64.54 bpm（ARS-1 2.0 mg）から 66.02 bpm（アドレナリン 0.3 mg 筋注）の範囲であった．すべての時点で，最大の増加は ARS-1 2.0 mg の投与後に観察され，投与後 60 分で最大 8.57 bpm の増加が認められた． QTcF：ベースライン時の平均 QTcF 値は 398.67 msec（エピペン）から 399.21（ARS-1 2.0 mg）の範囲であった．ベースラインからの増加はすべての投与法で同等であった． PR 間隔：ベースライン時の平均 PR 間隔は 160.84 msec（アドレナリン 0.3 mg 筋注）から 163.29 msec（ARS-1 2.0 mg）の範囲であった．一般に，ベースラインからの最大の減少は，ARS-1 2.0 mg の投与後に観察された．500 msec を超える QTcF は認められなかった． QRS 間隔：ベースライン時の平均 QRS 間隔は 92.58 msec（エピペン）から 93.21 msec（ARS-1 2.0 mg）の範囲であった．ベースラインからの増減はすべての投与法で同等であった． QT 間隔：ベースライン時の平均 QT 間隔は 387.98 msec（アドレナリン 0.3 mg 筋注）から 391.13 msec（ARS-1 2.0 mg）の範囲であった．ARS-1 投与後にはベースラインからの短縮が認められたが，アドレナリン筋注後およびエピペン投与後はベースラインからの増加が観察された． 【パート 2】 心室心拍数：ベースライン時の平均心室心拍数は 64.62 bpm（ARS-1 2.0 mg 2 回（右／右））から 66.18 bpm（ARS-1 2.0 mg 2 回（左／右））の範囲であった．ベースラインからの増加はすべての投与法で同等であり，ARS-1 2.0 mg 2 回投与後（右／右）60 分に 15.72 bpm の最大増加が観察された． QTcF：ベースライン時の平均 QTcF 値は 400.17 msec（エピペン 0.3 mg 2 回）から 402.36 msec（ARS-1 2.0 mg 2 回（左／右））の範囲であっ

	た．ベースラインからの増加はすべての投与法で同等であった．ARS-1 2.0 mg 点鼻剤を 2 回投与した被験者では，500 msec を超える QTcF は認められなかった． PR 間隔：ベースライン時の平均 PR 間隔は 161.49 msec（ARS-1 2.0 mg 2 回（左／右））から 166.36 msec（ARS-1 2.0 mg 2 回（右／右））の範囲であった．ベースラインからの短縮はすべての投与法で同等であった． QRS 間隔：ベースライン時の平均 QRS 間隔は，93.03 msec（ARS-1 2.0 mg 2 回（左／右）および ARS-1 2.0 mg 2 回（右／右））から 93.69 mg（エピペン 2 回）の範囲であった．ベースラインからの増減はすべての投与法で同等であった． QT 間隔：ベースライン時の平均 QT 間隔は 387.98 msec（アドレナリン 0.3 mg 筋注）から 391.13 msec（ARS-1 2.0 mg）の範囲であった．ベースラインからの短縮は，エピペンと比較して，ARS-1 の両投与法で大きかった．
鼻の症状	被験者の大部分には鼻症状は生じなかった．報告された鼻症状は軽度に分類された．
投与部位痛	どの投与法でも，ベースライン時には投与部位痛はほとんど，又は全くないと報告された．すべての投与法で，投与後に平均 VAS スコアが増加した．しかし，この増加は ARS-1 2.0 mg の投与後により顕著であった．単回投与直後の疼痛スコアの平均増加が最大であったのはアドレナリン筋注後で，8.73 mm であった．15 分時点での疼痛の平均増加は ARS-1 2.0 mg で最も高く，8.04 mm であった．ARS-1 2.0 mg 2 回投与直後の鼻部痛は約 5 mm であった．
考察および結論	
この試験の主な目的は，1）健康なボランティアに絶食状態で ARS-1（2.0 mg）を鼻孔内投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用率を，エピペン（アドレナリン 0.3 mg）の投与およびアドレナリン 0.3 mg の針とシリンジによる筋肉内投与と比較して評価し，2）ABPM 装置で測定した SBP，DBP，および PR に基づく PD 反応を投与法間で評価することであった． 薬物動態の結論： ARS-1 2.0 mg の平均 C_{max} は 481 pg/mL であり，エピペン（612 pg/mL）とアドレナリン筋注（309 pg/mL）の間にあった．アドレナリン総曝露量が最も大きかったのは ARS-1 投与後（43500 pg·min/mL）で，次いでエピペン投与後（30900 pg·min/mL），アドレナリン筋注後（29000 pg·min/mL）であった．ARS-1 投与後の C_{max} はエピペンと比較して 38%低く，アドレナリン筋注と比較して 26%高かった．ARS-1 投与後の総曝露量（AUC_{last} に基づく）は，エピペンと比較して 17%高く，アドレナリン筋注と比較して 30%高かった．ARS-1 の C_{max} および t_{max} は，エピペンとアドレナリン筋注の間にあった． 2 回目の投与を反対側の鼻孔で行った場合（ARS-1（左／右）），平均 C_{max} は 805 pg/mL に増加した．2 回目の投与を同側の鼻孔で行った場合（ARS-1（右／右）），平均 C_{max} はわずかに増加し 946 pg/mL となった．エピペンの 2 回目投与後の平均 C_{max} は 719 pg/mL であった．ARS-1（右／右）投与後の C_{max} はエピペンと比較して 7%高く，ARS-1（左／右）と比較して 13%高かった．2 回投与の投与法間で認められたこれらの C_{max} の差は有意ではなかった．ARS-1（右／右）投与後の総曝露量（AUC_{last} に基づく）は，エピペンと比較して 45%高く，ARS-1（左／右）と比較して 14%高かった．ARS-1（左／右）投与後のアドレナリン C_{max} および AUC_{last} は，エピペンと比較してそれぞれ 6%低値，27%高値であった． 血管注射や他の外れ値が認められた被験者を含めた副次解析の結果も，全体として主要解析と一致した．ベースライン補正アドレナリン解析も，すべての結果がアドレナリンに関する主要解析と一致した． 薬力学の結論： 一般に，ARS-1 を 1 回又は 2 回投与した後の SBP，DBP，および PR の増加は，エピペン又は	

アドレナリン筋注と比較して顕著であった.
薬物動態／薬力学の結論：
一般に，ARS-1 では，SBP に関する部分 AUEC と部分 AUC，t_{Emax} と t_{max} の間，HR に関する部分 AUEC と部分 AUC，t_{Emax} と t_{max} の間により強い相関が認められた.
安全性に関する結論：
ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを示した．すべての TEAE は軽度と考えられ，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった.

2.7.6.8 EPI 03 試験［資料番号：5.3.4.1-3，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc （ARS）
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	アドレナリン筋注剤および皮下注剤
相：	第 I 相
試験の表題：	健康なボランティアに ARS-1 およびアドレナリン筋注剤を投与した後のアドレナリンの薬物動態および薬力学を評価する 5 期間，5 投与法，無作為化クロスオーバー試験（EPI 03）
報告書の詳細	
修正版報告日：	202■年■月■日
報告書の日付：	202■年■月■■日
試験期間：	2019 年 3 月 19 日～2019 年 4 月 30 日
プロトコールおよび改訂：	プロトコール EPI 03 第 1 版：201■年 ■月 ■日 EPI 03 修正第 2 版：201■年■月 ■日 EPI 03 修正第 3 版：201■年■月 ■ 日
治験責任医師：	■■■■■■■■■■, FACP, CPI
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■, ■■■■■■■
目的	
主要目的： ● 健康なボランティアに絶食状態で ARS-1 点鼻剤（アドレナリン 0.3 mg 点鼻懸濁液，ARS Pharmaceuticals Inc.製造）を 1 回および 2 回投与した後のアドレナリンの生物学的利用率を，アドレナリン筋注剤を 1 回および 2 回投与したときと比較する． ● 連続心電図（ECG）で測定した心拍数（HR）および携帯型血圧モニター（ABPM）で測定した血圧（BP）に対する相対的薬力学（PD）反応を，鼻孔内経路と筋肉内経路で比較して評価する． 副次目的： ● 健康なボランティアにおける ARS-1 の安全性および忍容性を評価する．	
試験デザイン	
本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検無作為化投与期間で構成する第 I 相，単回投与および反復投与，5 投与法，5 期間，無作為化クロスオーバー試験である．ARS-1 点鼻剤の単回投与と反復投与の生物学的利用率を，アドレナリン筋注の単回投与および反復投与と比較して評価した． 各被験者に以下の投与法を無作為順に割り付けた． ● 1 mg のアドレナリンを含む 100 µL の ARS-1 点鼻剤を左鼻孔に単回投与 ● ARS-1 1 mg/100 µL を 1 回は左鼻孔に，1 回は右鼻孔に，5 分の間隔を空けて鼻孔内投与 ● 0.3 mL のアドレナリン 0.3 mg（1 mg/mL）を左大腿部前外側に単回筋注 ● 0.3 mL のアドレナリン 0.3 mg（1 mg/mL）を左右の大腿部前外側に 1 回ずつ，5 分の間隔を空けて筋注．	

● 0.5 mL のアドレナリン 0.5 mg（1 mg/mL）を左大腿部前外側に単回筋注. スクリーニング期間：被験者は試験に入る前 21 日以内にスクリーニングを受けた．スクリーニング時およ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．所見を電子症例報告書（eCRF）に記録した.
非盲検投与期間：適格な男女被験者 70 例を 14 例ずつ次の投与群に無作為順に割り付けた. 1 mg のアドレナリンを含有する 100 µL の ARS-1 点鼻剤を 1 回鼻孔内にスプレー，1 mg のアドレナリンを含有する 100 µL の ARS-1 点鼻剤を 5 分の間隔を空けて 2 回鼻孔内にスプレー（左右の鼻孔に 1 回ずつ），アドレナリン 0.3 mg を 1 回筋注，アドレナリン 0.3 mg を 5 分の間隔を空けて 2 回筋注（左右の大腿に 1 回ずつ），アドレナリン 0.5 mg を 1 回筋注．いずれも一晩絶食後．アドレナリンの単回筋注では，容量 0.3 mL および 0.5 mL（アドレナリン塩酸塩 USP 1 mg/mL）を左大腿部前外側に投与．反復投与では，1 mg のアドレナリンを含有する 100 µL の ARS-1 点鼻剤は左右の鼻孔に 1 回ずつ投与．アドレナリン 0.3 mg 筋注剤は左右の大腿に 1 回ずつ投与. すべての被験者が-1 日目にプラセボ筋注を受け，ベースラインおよび注射後 120 分までの規定の時点で連続 ECG による HR 測定，ABPM による BP（収縮期および拡張期血圧）測定を受けた. 治験薬の投与後 480 分間，薬物動態（PK）血液検体を採取した．投与法を交換する前に，24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた. 安全性評価は試験実施日ごとに行い，4 日目の PK 検体採取および最終評価終了後に退院とした．治験薬の最終投与後，被験者の追跡を 8 時間以上行った. 少なくとも本試験の 1 つの投与期間を完了したすべての被験者から採取した血漿検体について分析を行った．本試験は相対的生物学的利用率試験である．正式な生物学的同等性解析は実施しなかったが，第 1 種の過誤率を 5%として算出した検出力に基づくと，70 例という被験者数は十分であると考えられる. 各投与期間に，アドレナリン血漿濃度の測定に使用する血液検体（各 4 mL）を投与前（-10 分および-5 分），投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360，480 分に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせた．1）2～20 分後の検体については±1 分，2）30～90 分後の検体については±2 分，3）120～480 分後の検体については±5 分．実際の採血時間を記録した. PD 測定には，HR を測定するための連続 ECG モニタリングと，BP（収縮期血圧および拡張期血圧）を測定するための ABPM モニタリングを含めた．-1 日目に，ベースラインの ECG および ABPM をプラセボ（生理食塩液）筋注の 30 分前から行い，投与後 120 分まで測定を継続した．0 日目から 4 日目まで，連続 ECG および ABPM をアドレナリン投与の 30 分前から開始し，試験投与後 120 分まで継続した．ECG および ABPM 測定値の評価はすべて，コア中央試験室が実施した. ARS-1 投与期間のみ，ベースライン，投与前，投与後 5（±2）分，15（±2）分，60（±5）分に鼻粘膜の写真を撮影した. 安全性評価には，バイタルサインと有害事象（AE）の評価を含めた．併用薬を記録した. 治験薬の鼻孔内投与および筋肉内投与の前と後に鼻部刺激感評価を実施した．この評価には，鼻部刺激，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成，鼻粘膜出血を含めた. 治験薬の鼻孔内投与後および筋肉内投与後に臭覚に対する影響が生じないことを確認するために，バリデート済みの臭覚検査（米国国立衛生研究所［NIH］Toolbox Odor Identification Test）を実施した. 100 mm の水平直線からなる非制約付き視覚的アナログスケール（VAS）を使用して，治験薬鼻孔内投与および筋注後の鼻の急性痛を評価した. アレルギー症状は，総合鼻症状スコア（TNSS）を使用して，各投与期間のベースライン時および投与前に評価した.

試験集団

18～55 歳の健康な成人ボランティア 70 例が本試験の参加に適格であった.

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下の基準のすべてを満たす必要があった.

1. 18 歳から 55 歳までの男女.
2. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～30 kg/m².
3. 過去 10 年間に高血圧および心血管疾患の病歴がない.
4. バイタルサインが安定しており，以下の範囲にあった（5 分間の安静後）.
   - 収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
   - 拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
   - PR が 45 bpm 以上， 100 bpm 以下

   注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 1 回の測定を行え，最大で 2 回連続の評価を 1 時間以内に行うものとした．評価前に 5 分間，被験者を座位で安静にさせた.
5. 過去 2 ヵ月以内に喫煙をしておらず（最初の投与を起点とする），タバコ含有製品（紙巻タバコ，パイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムを含むが，これに限定されない）を使用しなかった.
6. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以上絶食），および尿検査の結果が検査を行った試験室の基準範囲内である．ただし，基準範囲外であっても，治験責任医師が臨床的に重要ではないと考えた場合は除外対象ではない.
7. 女性の場合，以下に基づいて妊娠中又は授乳中ではないこと.
   a. ベースラインの 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，ベースライン時に尿妊娠検査陰性，又は
   b. 外科的不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術，および／又は両側卵巣摘出術）を受けたため臨床的不妊であり，妊娠する可能性がない，又は
   c. 閉経後状態であることが確認された（他の原因なく 12 ヵ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（生まれつき子宮がないなど）が記録されている）.

   注：次の方法が高度に効果的な避妊法と考えられる．ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ．子宮内器具．二重バリア法（コンドーム，ペッサリー，又は子宮頸管キャップを，殺精子フォーム，クリーム又はジェルと併用）．男性パートナーの不妊手術.
8. 男性の場合（精管切除術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（基準 7 に示した方法）を使用することに同意した.
9. 4 日目まで臨床病棟に収容されることに同意し，必要な試験手順すべてに従う意志がある.
10. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れた．質問票を読んで記入でき，試験手順を理解できた.
11. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があった.

主な除外基準

登録に適格とみなすには，被験者は以下の除外基準のいずれにも該当しないことが必要であった.

1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液学的疾患，内分泌疾患，腫瘍学的疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患，重度のアレルギー，あるいは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼす可能性があると治験責任医

師が判断したその他の疾患の既往歴がある．
2. 現在又は過去に喘息又は血管浮腫の病歴がある．
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例：ポリープ，ポリポーシス，再発性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻道の異常，鼻うっ血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸症候群）．
4. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重大な医学的状態又は身体診察（PE）所見がある．
5. スクリーニング時の心血管検査で次のような異常所見が認められた．心筋梗塞の既往又は臨床的に重大な ECG 異常（例：第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不能な不整脈，QTcF［Fridericia 補正］間隔が男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超）．
6. 粘膜の炎症性障害（例：天疱瘡，シェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）を有する．
7. スクリーニング前 30 日以内に重大な外傷，大手術，又は切開生検を受けた．
8. 治験薬投与前の 30 日間に献血又は急性失血（>500 mL）があった，又は試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血する予定である．
9. 臨床的に重要な全身性アレルギー疾患を有するか，重要な薬物アレルギー又は薬物有害反応の既往がある．これには次のような例があるが，これらに限定されるわけではない．
    - アナフィラキシー反応の既往．
    - 重大な病的状態を引き起こした薬物アレルギー反応．
    - 被験薬に含まれるいずれかの化合物，又はそれに密接に関連した他の化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症．
10. 起立性低血圧の検査結果が陽性．
11. スクリーニング前 12 ヵ月以内の薬物乱用（違法薬物の使用と定義）の既往，又はスクリーニング時ないし治験実施医療機関入院時に乱用薬物検査陽性，又はアルコール乱用の既往（1 日に 2 ドリンク超［最大で週に 14 ドリンク］のアルコール消費），および／又は試験期間中のいずれかの時点でアルコール検査陽性，又は試験期間中を通じてアルコール又は薬物を控える意志がない．1 ドリンクは，ビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）と定義．
12. -1 日目の前 4 週間の間に異常な食事を摂っていた（特定の基本的な食品群を厳しく制限［ケトジェニックダイエットなど］，カロリー制限（断食など），および／又は食事時間に通常食べる食品の代わりにサプリメントの使用を毎日必要としていたなど）．
13. 治験薬の初回投与前 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象ではない．
14. -1 日目の前 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリンを含む製剤による治療を受けた．
15. 血管アクセスが不十分又は困難であるため PK 検体の品質又は採取タイミングが損なわれる可能性がある．
16. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg），又は C 型肝炎陽性，又は尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニン陽性，又はアルコールの唾液検査陽性．
17. 治験責任医師の近親者である，又は本試験ないし治験責任医師／治験実施医療機関の指示で実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本治験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意する可能性がある．

制限

本試験の期間中に以下の基準のいずれかを満たす被験者は本試験の参加から除外した．
1. 1 日目の前 14 日以内および試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450 酵素，モノアミン酸化酵素［MAO］など）に対する既知の強力な，又は中程度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた．
2. -1 日目の前 7 日以内および試験期間中にビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品

（OTC）を使用した. 3. -1 日目の前 14 日以内および試験期間中に処方薬を使用した（ホルモン避妊薬を除く）. ただし，治験責任医師（PI）およびメディカルモニターが承認した場合を除く. 4. -1 日目の前 14 日以内および試験期間中に経口又は点鼻うっ血除去薬を使用した. 5. -1 日目の前 30 日以内および試験期間中にステロイド含有製剤を使用した. 480 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除く本試験の収容期間中，ビデオゲーム，アクションテレビ番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を引き起こしうるその他の活動など，興奮を引き起こす可能性のある活動にかかわった. 連続 ECG モニタリングおよび ABPM モニタリングを実施する 120 分の PD 測定期間，ならびに各投与期間の投与前 1 時間以上，半仰臥位で刺激のない静かな状態を保つように被験者に求めた.
試験期間
各被験者は 27 日間本試験に参加した. その内訳は 21 日間のスクリーニング期間，投与のためのおよそ 6 泊 7 日の収容期間であった.
治験薬，製剤，製品コード，およびロット番号
ARS-1 アドレナリン点鼻剤：ロット番号 182195 アドレナリン筋注剤（1 mg/mL）：[redacted] ロット番号 321041
治験薬の力価測定値
ARS-1 ロット番号 182195：106.4% アドレナリン筋注剤 ロット番号 321041：106.2%
治験薬の用法用量
本試験における ARS-1 の鼻孔内投与量は投与 1 回当たりアドレナリンとして 1 mg とし，100 µL の水溶液として送達する. ARS-1 は市販品に使用する予定の [redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を用いて，まず左鼻孔に投与した. 鼻孔内 2 回投与期間では，ARS-1 を最初に左鼻孔に投与し，次に 5 分の間隔を空けて右鼻孔に投与した. 投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した. アドレナリン 0.3 mg を含有する 0.3 mL の注射剤又は 0.5 mg を含有する 0.5 mL の注射剤（アドレナリン塩酸塩 USP 1.0 mg/mL） を左大腿筋に筋肉内投与した. 2 回投与の治療期間では，0.3 mL 筋注剤に含まれるアドレナリン 0.3 mg をまず左大腿筋に投与し，続いて 5 分の間隔を空けて 2 回目の投与を右大腿筋に対して行った.
評価

安全性評価：	ARS-1 ならびにアドレナリン筋注剤の安全性と忍容性を評価するために，AE に関する情報を収集し確認した. その他の安全性測定項目にはバイタルサインを含めた. AE 情報の収集は，-1 日目のプラセボ筋注剤投与後に開始し，4 日目の退院時評価で終了した. AE は被験者が自発的に報告するか，質問や検査を行うときに聞き出した. AE 情報は誘導的ではない間接的な質問を適切な間隔で行うことで聞き出した. ABPM による血圧モニタリング（SBP および DBP）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. 測定は投与前（-10 分および-5 分）と投与後 1，5，9，13，17，21，25，30，45，60，90，120 分に行った. 連続 ECG 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 分まで継続した. 安全性評価のために，補正 QT 間隔（QTcF）の測定を投与前（-10 分および-5 分）と投与後 15，30，45，60，75，90，120 分に行った. 連続 ECG モニタリングによる HR 測定は次の PK 評価時点で行った. 投与前（-10 分および-5 分）および投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，

	30，45，60，90，120 分． 脈拍数（PR），呼吸数（RR）および体温を，投与前および投与後 15 分（±5 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分），および 2 時間（±15 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）および 6 時間（±30 分）の時点で評価した． 鼻部刺激感の客観的評価は，訓練を受けたスタッフが次の時点で実施した．治験薬（点鼻剤又は筋注剤）の投与前，投与後 5 分（±2 分），15 分（±2 分），30 分（±5 分），1 時間（±5 分），2 時間（±10 分），4 時間（±30 分），および退院時．各回の鼻部の評価では，鼻部刺激感，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成，および鼻粘膜出血の評価が行われた． 臭覚試験をベースライン，投与前，治験薬投与後 4 時間（±30 分）および 8 時間（±30 分）（退院前）に実施した．NIH Toolbox Odor Identification Test を臭覚検査として使用した． 100 mm の水平直線から成る VAS を使用して，治験薬の投与後の鼻の急性痛を評価した．VAS スケールの両端を，痛みの感覚の両極端とした．0 = 痛みなし，100 = 極度の痛み．ベースライン，治験薬投与前，投与後 15 分（±5 分），30 分（±10 分），1 時間（±10 分）の時点で，鼻の痛みの強さを最もよく表す点をスケール上にマークするように被験者に求めた．各時点におけるマーク位置を測定し，スコアとして記録した． 2 回の投与を行う場合，すべての手順のタイミングは 1 回目の投与を起点とした．
薬力学的評価：	PD 測定には，HR を測定するための連続 ECG モニタリングと，BP（SBP および DBP）を測定するための ABPM モニタリングを含めた．ABPM 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．ABPM 測定は，投与前（-10 分および-5 分）と投与後 1，5，9，13，17，21，25，30，45，60，90 および 120 分に実施した（なお，ABPM 測定は約 1 分かかるため，HR 測定時点および PK 評価時点と対応させるためにこれらの時点で測定を開始した）．連続 ECG 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 ECG モニタリングによる HR 測定は次の PK 評価時点で行った．投与前（-10 分および-5 分）および投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120 分． ECG および ABPM 測定値の評価はすべて，コア中央試験室が実施した．さらに，前述の PD 評価時点はすべて，投与後 120 分までの PK 検体採取時点と一致させた． PR，RR および体温を，投与前および投与後 15 分（±5 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分），4 時間（±30 分），6 時間（±30 分）の時点で評価した． 標準的なバイタルサイン（SBP，DBP，PR，RR，体温）を，投与後 4 時間（±30 分）および 6 時間（±30 分）の時点で評価した．
薬物動態評価：	PK パラメータは，投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出した． ベースライン値を差し引かないアドレナリン血漿濃度を使用したことには，臨床的根拠と PK 上の根拠がある．まず，アドレナリンの内因性濃度は，日内周期と刺激の両方に基づいて変化する．第 2 に，臨床的にみて，有効な反応を引き起こす濃度として，血漿濃度の絶対値（100 pg/mL など）のほうが重要であると考えた． 以下のアドレナリン PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した．最大血漿濃度（C_{max}），最大血漿濃度到達時間（t_{max}），定量下限以上の濃度の最終時間までの曲線下面積（AUC）（$AUC_{(0\text{-}t)}$），最初の 60 分間の AUC（$AUC_{(0\text{-}60\ min)}$），および治験薬投与後の最初の 20 分間の部分 AUC

	（pAUC）〔$AUC_{(0\text{-}10\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUC_{(0\ \text{-}20\ min)}$〕. さらに，関連のあるコア試験室が採用している心血管安全性パラメータをアドレナリン血漿濃度と対応させる探索的 PK/PD 解析を実施した. 1 回目の投与の 5 分後に 2 回目の投与を行う 2 回投与期間では，PK 採血時点は治験薬の 1 回目の投与を起点とした.
統計解析	
安全性解析：	安全性データの用量群別要約は，初期用量レベル又は初期投与群に基づいて行った（すなわち，減量した場合，その被験者は初期用量群に含めて要約した）. バイタルサインおよび体重の実際の値とベースラインからの変化について，記述統計量を示した. 試験中に報告された AE の発生率と重症度，ならびに治験薬との関係を表にまとめる.
薬物動態解析：	個々の被験者の血漿濃度，実際の採血時間，および PK パラメータを検査項目別および投与法別に示す．血漿濃度および PK パラメータについて，記述統計量を検査項目別および投与法別に算出した．個々の被験者の血漿濃度と平均血漿濃度を線形目盛りと片対数目盛りで示す．PK パラメータは投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出した. アドレナリンの PK パラメータ C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，および部分 AUC を投与法間で比較した．この比較は自然対数データを用い，投与法，期間，順序，順序内の被験者を分類変数とする線形混合モデルを使用して実施した．ベースライン値を差し引かない曝露量を PK パラメータの ARS-1 とアドレナリン筋注で比較する幾何平均比（GMR）を対数変換データおよび 2 つの片側 t 検定法を使用して求め，GMR の信頼区間（CI 90%）を算出した．点推定値および CI は累乗して元の目盛りに戻した．ARS-1 とアドレナリン筋注剤の同等性を PK パラメータの GMR および 90% CI に基づいて評価した.
薬力学解析：	ARS-1（被験薬）の鼻孔内投与後とアドレナリン筋注剤（参照薬）の単回投与後および 2 回投与後に得られた部分効果時間曲線下面積（AUE）について，統計比較（線形混合効果モデルを使用）を実施した.
持ち越し効果解析：	試験 EPI 09 で得られた PK の結果から，ARS-1 投与後のアドレナリン吸収が以前の ARS-1 投与により増強される可能性が示唆された. アドレナリンは半減期が短い（5 分未満）ことから，アドレナリン注射剤の効果を評価する試験では 24 時間のウォッシュアウトが標準法として使用されている．EPI 試験で選択した 24 時間のウォッシュアウト時間は，文献および既知のアドレナリン PK と一致している．しかし，ドデシルマルトシド（DDM）や他の吸収促進剤の吸収促進効果の継続時間に関する試験は発表されておらず，したがってこのような効果が 24 時間を超えて継続すると考える根拠はなかった. 試験 EPI 03 の結果を再度分析し，PK および PD パラメータに対する持ち越し効果（ARS-1 への 1 回目の投与，2 日間のウォッシュアウト期間後，4 日間のウォッシュアウト期間後）を評価した.
試験集団の結果	
被験者内訳：	計 70 例の被験者が本試験に登録された．70 例全員が治験薬の投与を 1 回以上受けたことから，全員を安全性解析および PK データセットに含めた．被験者の年齢は 21～55 歳であった．被験者 42 例（60.0%）が男性，28 例（40.0%）が女性であった．被験者 22 例（31.4%）は白人，38 例（54.3%）はアフリカ系アメリカ人，3 例（4.3%）はアジア系，2 例（2.9%）はアメリ

	カ又はアラスカ先住民，1 例（1.4%）はハワイ又は他の太平洋諸島先住民，4 例（5.7%）はその他であった．被験者 17 例（24.3%）はヒスパニック系又はラテン系，53 例（75.5%）は非ヒスパニック／ラテン系であった．
投与の終了：	被験者全員が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた．被験者 67 例が 5 通りの投与法のすべてで投与を受けた．被験者 3 例は 5 通りの投与法すべてを受ける前に，自発的に試験を中止した．

薬物動態の結果

C_{max}：単回投与後の PK パラメータを評価した結果，ARS-1 1.0 mg 鼻孔内投与後の C_{max} はアドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも高く，幾何平均はそれぞれ 271 pg/mL，207 pg/mL であり，アドレナリン 0.5 mg 筋注後と比較した場合には ARS-1 投与後の C_{max} は低かったことが明らかになった．同様の所見が 2 回投与後の PK パラメータでも認められ，C_{max} の幾何平均は ARS-1 1.0 mg 鼻孔内 2 回投与後に 538 pg/mL，アドレナリン 0.3 mg 2 回筋注後に 386 pg/mL であった．
t_{max}：ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後，アドレナリン 0.3 mg および 0.5 mg 筋注後に比べ C_{max} に早く到達し，t_{max} 中央値は単回投与後も 2 回投与後もそれぞれ 20 分，45 分であった．
AUC_{0-t}：AUC_{0-t} 幾何平均は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤で同等であり，単回投与後はそれぞれ 25,800 min·pg/mL，25,600 min·pg/mL，2 回投与後はそれぞれ 43,000 min·pg/mL，45,300 min·pg/mL であった．アドレナリン 0.5 mg 筋注後の AUC_{0-t} の幾何平均は上記の単回投与後の値と 2 回投与後の値の間にあった．
部分 AUC：単回投与群でも 2 回投与群でも，ほとんどの場合，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の部分 AUC はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤に比べ大きかった．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤単回投与後の部分 AUC は，アドレナリン 0.5 mg 筋注後の部分 AUC 値と同等であった．
相対的生物学的利用率：アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較したときの ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の相対的生物学的利用率を単回投与および 2 回投与データを用いて $Ln(AUC_{0-t}/Dose)$の比として求めたところ，それぞれ 31%，28%であった．したがって， 血漿曝露量（AUC_{0-t}）は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤単回投与後で生物学的に同等であり，両者の比が単回投与後は 102%（90% CI 91～114%），2 回投与後は 95%（90% CI 85～106%）であった．
持ち越し効果解析：吸収が最も小さかったのは，最初の単回投与後（ARS-1 投与未経験の被験者に投与した後）であった．
投与後 2 日のウォッシュアウト期間後，吸収は増大し，ウォッシュアウト 4 日目まで持続した．C_{max} および AUC_{0-t} で評価した全体的なアドレナリン曝露量は ARS-1 1.0 mg の最初の投与後（ARS-1 1.0 mg 投与未経験の被験者に投与した後）に低かった．単回投与時の曝露量は 2 日のウォッシュアウト期間後に最も高く，その後，ウォッシュアウト期間 4 日目までわずかに低下したが，4 日のウォッシュアウト期間は曝露量が投与未経験状態における値まで戻るには不十分であったと思われた．この持ち越し効果は，最初の単回投与後の曝露量を当初の解析結果（無作為化曝露）と比較した場合にも明らかであることから，当初の解析から引き出した PK の結論は ARS-1 投与未経験の被験者における ARS-1 の PK を正確に反映していない．同様の所見が，部分 AUC 値，特に遅い時点での値についても認められた．さらに，予測されたように，生物学的利用率を比較した結果，C_{max} および AUC_{0-t} で評価した全体的な曝露量は ARS-1 1.0 mg を 2 日のウォッシュアウト期間後に投与した場合に最も高く，ARS-1 1.0 mg 投与未経験の被験者に投与した場合に最も低かった．
薬物動態の結論：ARS-1 1.0 mg 点鼻剤およびアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の AUC_{0-t} 幾何平均は，単回投与と 2 回投与の両方で生物学的同等性基準を満たした．単回投与後にも 2 回投与後にも t_{max} は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で 20 分，筋注剤で 45 分であった．一般に，投与後 1 時間にわたる部分 AUC は単回投与でも 2 回投与でもアドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較して ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で大きく，したがって ARS-1 1.0 mg 点鼻剤のほうが速く吸収される．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の部分 AUC は，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤の投与後に一般的に観察された範囲内であった．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の幾何平均 C_{max} はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の投与後に観

察された値よりもわずかに高かったが，C_{max} はアドレナリン 0.5 mg 筋注剤の投与後に観察された値より低かった．これらの所見は，単回投与と 2 回投与の両方で一致した．全体として，この PK の結果は，投与後最初の 60 分間，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤と同等のアドレナリン曝露量をもたらし，吸収は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤でより速く，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤に近かったことを示している．
持ち越し効果解析の所見は，当初の解析から引き出した結論は ARS-1 投与未経験の被験者における PK を正確に反映していないことを示唆している．

探索的薬物動態解析

【100 pg/mL に達するまでの時間と 100 pg/mL を超えていた時間】
100 pg/mL に達するまでの時間：
筋肉内投与と比較して，ASR-1 1.0 mg の鼻孔内投与後は血漿アドレナリン濃度が 100 pg/mL に到達するまでの時間が短かった．血漿アドレナリン濃度が 100 pg/mL を超えていた累積時間は，単回投与でも 2 回投与でも ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤で同等であった．
血漿アドレナリン濃度が 100 pg/mL に到達するまでの時間の算術平均は，投与経路，用量，投与法によって異なった．100 pg/mL に達するまでの平均時間は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で 10.7 分，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与で 7.22 分であった．アドレナリン筋注後の平均時間は，0.3 mg 筋注で 19.5 分，0.3 mg 2 回筋注で 12.3 分，0.5 mg 筋注で 15.2 分であった．
100 pg/mL を超えていた時間：
血漿アドレナリン濃度が 100 pg/mL を超えていた累積時間の算術平均は，投与経路，用量，投与法によって異なった．100 pg/mL を超えていた時間の平均値は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤単回投与で 74.3 分，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与で 128 分であった．アドレナリン筋注後の平均時間は，0.3 mg 単回筋注で 59.8 分，0.3 mg 2 回筋注で 137 分，0.5 mg 筋注で 119 分であった．
50 pg/mL，100 pg/mL，および 200 pg/mL に達した被験者の割合：
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤は吸収がより迅速であることから予測されるように，投与後最初の 20 分間に血漿濃度が 100 pg/mL および 200 pg/mL に到達した被験者の割合は，アドレナリン筋注剤に比べ ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で高かった．200 pg/mL に到達しなかった被験者の割合は，アドレナリン 0.3 mg および 0.5 mg 筋注後に比べ ARS-1 投与後に低かった．これらの結果は，総血漿濃度およびベースライン補正血漿濃度の間で一致していた．
【ベースライン補正薬物動態パラメータの計算】
主要な PK パラメータおよび主要な解析はすべて，総アドレナリン値を使用した場合でもベースライン補正値を使用した場合でも一貫していた．ベースライン補正値を使用した場合にも全体として同じ結果が得られるが，ベースライン補正により統計的検出力が幾分低下する．この試験の主要解析は，正常な変動性および内因性アドレナリンの変動を考慮に入れて，非補正血漿濃度に基づいて行った．
【用量補正解析】
注射剤中のアドレナリン濃度は 1 ヵ月あたり 0.5%～0.75%低下するという安定性の問題があるため，アドレナリン注射剤は標的濃度の約 110%で製造される．治験依頼者は，本試験において ARS-1 の臨床ロットと参照リスト薬（RLD）の力価を測定したが，ARS-1 と RLD（注射剤）の力価はほぼ同一であった（ARS-1 で 106.4%，RLD で 106.2%）．したがって，用量補正解析は実施しなかった．
【生物学的同等性試験】
生物学的同等性試験において ARS-1 1.0 mg とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤単回投与ならびに 0.3 mg 筋注剤 2 回投与を比較した結果，Ln(AUC_{0-t})値とその差の 90% CI は米国食品医薬品局が定めた生物学的同等性の許容範囲（80.0～125.0%）内であった．
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤：
アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の C_{max} は 133%（90% CI，112～158%），AUC_{0-t} は 102%（90% CI，91～114%）であった．
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤 2 回投与：

アドレナリン 0.3 mg 筋注剤 2 回投与と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の C_{max} は 139%（90% CI，118～164%），AUC_{0-t} は 95%（90% CI，85～106%）であった．
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤対アドレナリン 0.5 mg 筋注剤：
アドレナリン 0.5 mg 筋注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の C_{max} は 84%（90% CI，71～99%），AUC_{0-t} は 62%（90% CI，56～70%）であった．
したがって，血漿曝露量（AUC_{0-t}）は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤（針とシリンジで投与）単回投与および 2 回投与で生物学的に同等であり，両者の比は対単回投与で 102%（90% CI，91～114%），対 2 回投与で 95%（90% CI，85～106%）であった．

薬力学の結果

E_{max}：SBP に対する平均最大効果（E_{max}）を解析した結果，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の SBP の上昇はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤に比べて大きかったことが明らかになった．この所見は，ARS-1 1.0 mg 単回投与（平均 E_{max} = 17 mmHg）および ARS-1 1.0 mg 2 回投与（平均 E_{max} = 25.6 mmHg）の両方で認められた．一方，アドレナリン筋注後の平均 E_{max} 値は 11.1 mmHg（アドレナリン 0.3 mg 単回筋注）から 13.4 mmHg（アドレナリン 0.3 mg 2 回筋注）の範囲であった．SBP の最大変化から最小変化までの範囲は，投与法間で同等であった．HR に関しては，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で認められた平均 E_{max} に対応する HR 増加は，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤に比べて大きかった（単回投与で 16 bpm 対 12.8 bpm，2 回投与で 23.2 bpm 対 17 bpm）．HR の最大変化から最小変化までの範囲は，投与法間で同等であった．
t_{Emax}：SBP に対する最大効果到達時間（t_{Emax}）の中央値を検討したところ，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後 20.5 分であり，他の単回投与法と比較して最も短かった（アドレナリン 0.3 mg 筋注では 31.5 分，0.5 mg 筋注では 31 分）．ARS-1 2 回投与とアドレナリン 0.3 mg 2 回筋注の t_{Emax} 中央値は同等であり，それぞれ 21 分，21.5 分であった．HR に対する最大効果到達時間の（t_{Emax}）の中央値を検討したところ，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後 15 分であり，他の単回投与法と比較して最も短かった（アドレナリン 0.3 mg 筋注では 30 分，0.5 mg 筋注では 45 分）．
ARS-1 1.0 mg 2 回投与の t_{Emax} 中央値も，アドレナリン 0.3 mg 2 回筋注と比較して短かった（それぞれ 20 分，45 分）．
最小二乗解析：SBP と HR について，ベースラインからの変化の最小二乗平均の差，ならびにベースラインからの変化の最小二乗平均について，統計的比較を実施した．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤をアドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較し，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与をアドレナリン 0.3 mg 筋注剤 2 回投与と比較した．これらの統計的比較は，E_{max} および部分 AUE に対して実施した．ほとんどの比較において，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の SBP および HR の変化は，アドレナリン筋注剤投与後と比較して統計的に大きかった．
平均／最大血行動態反応：単回投与と 2 回投与の両方において，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の平均血行動態反応（SBP および HR）は，アドレナリン筋注剤の投与後と比較して一般により迅速に生じ（ピーク反応までの時間が短い），より顕著であった（平均変化が大きい）．ただし，SBP 又は HR の最大増加には投与法間で有意味な差は認められなかったことから，点鼻剤投与では平均反応はより顕著であったものの，筋注剤投与と比較して安全性上の問題は大きくないことが示唆されていることに留意することが重要である．ARS-1 点鼻剤投与後の反応のほうが迅速で大きかったが，t_{max} と部分 AUC から明らかなように，点鼻剤投与後は筋注剤に比べてアドレナリン曝露がより早期に生じたことに起因すると思われる．そのため効果が現れるまでの時間が短縮され，おそらくは全体的な有効性も高まると考えられ，これは重度の全身性アレルギー反応が生じている患者にとって恩恵となると思われる．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤単回投与による血行動態的反応は，安全で有効な用量であることが臨床的に確立されているアドレナリン 0.5 mg を筋注した後に認められた反応と同等である．さらに，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の単回投与よりも有効性が高いことが十分に立証されていることを考慮すると，本試験の所見はアドレナリン点鼻剤の 2 回目の投与は必要性が低いことを示すものと思われる．
SBP および HR の増加は一時的なものであり，正常な生理学的変化の範囲内であった（SBP の上昇は 50～70 mmHg［Palatini-1989］）．これは運動や他の興奮状態において観察される変化である．したがって，本試験で認められた SBP や HR の一時的な増加のいずれも，重大な安全性

上の懸念を示すものではないと結論付けることができる．これが特に当てはまるのは，生命を脅かす徴候がみられ，多くの場合治療時に低血圧が生じる重度の全身性アレルギー反応の患者である． 持ち越し効果解析：濃度および PK パラメータについて観察された持ち越し効果は，PD データではあまり明白ではない．ARS-1 投与未経験の被験者では吸収が低値であったものの，このような被験者で認められた PD 反応は以前に ARS-1 投与経験がある被験者における反応と同等であった．
薬物動態／薬力学の結果
二重 y 軸プロット： 5 通りの投与法すべてで，SBP のベースラインからの平均変化は，アドレナリン濃度-時間曲線で示される薬物動態と同等の時間経過をたどる．HR のベースラインからの平均変化についても類似のパターンが認められ，5 通りの投与法すべてでアドレナリン濃度-時間曲線で示される薬物動態と同等の時間経過をたどる． ヒステリシス： SBP のベースラインからの平均変化と総アドレナリン濃度との関係を，5 通りの投与法それぞれについてプロットした．その結果，平均 SBP は時計回りのヒステリシスと相関することが示され，したがってアドレナリンへの早期の全身曝露の有効性は，後の時点における同じ濃度の有効性よりも高いことが示唆される．同等の総アドレナリン濃度では，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤による SBP のベースラインからの平均変化はアドレナリン筋注剤よりも大きかった． HR のベースラインからの平均変化と総アドレナリン濃度との関係を，5 通りの投与法それぞれについてプロットした．HR のベースラインからの平均変化と総アドレナリン濃度との間には正の相関が認められたが，平均曲線の明確なヒステリシスパターンが一貫してみられることはなかった．同等の総アドレナリン濃度では， ARS-1 1.0 mg 点鼻剤による HR のベースラインからの変化はアドレナリン筋注剤よりも大きかった． 線形混合効果モデル解析： 薬理学的効果（SBP のベースラインからの平均変化および HR のベースラインからの平均変化）と総アドレナリン濃度との間の関係を，5 通りの投与法それぞれについて評価した．この評価には，アドレナリンを固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用した．すべての投与法において，SBP と HR のベースラインからの平均変化について総アドレナリン濃度との有意な相関が認められた． この解析から，任意のアドレナリン濃度における最大の薬理学的反応（SBP および HR のベースラインからの平均変化）は投与法間で同等であったが，平均変化はアドレナリン濃度と相関し，点鼻剤投与による平均変化は筋注剤投与による変化よりもおそらく大きいことが明らかになった．
安全性の結果

曝露の程度：	70 例の被験者を登録し，全員が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた．67 例の被験者が本試験の 5 通りの投与法すべてを完了した．被験者 3 例は 5 通りの投与法すべてを受ける前に，自発的に試験を中止した．
TEAE：	治療下で発現した有害事象 （TEAE）： 全体として，被験者 70 例中 47 例（67.1%）で少なくとも 1 件の AE が生じた．45 例（64.3%）では，治験責任医師が治療に関連すると評価した TEAE が生じた． 46 例（65.7%）で軽度と評価された TEAE が生じ，1 例（1.4%）では中等度と評価された TEAE が生じた．この 1 件の中等度の TEAE（嘔吐）は，アドレナリン 0.3 mg 2 回筋注後に報告された．ほとんどの事象は一時的なものであった．重度，又は生命を脅かすものや死亡に至ると評価された TEAE は生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった．

	26 例（38.2%）で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に TEAE が生じた．31 例（44.3%）では ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与後に TEAE が生じた．9 例（13.2%）ではアドレナリン 0.3 mg 筋注後に TEAE が生じた．20 例（28.6%）ではアドレナリン 0.3 mg 2 回筋注後に TEAE が生じた．14 例（20.3%）ではアドレナリン 0.5 mg 筋注後の TEAE 事象が生じた． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に最も多く報告された TEAE は次の通りであった．鼻部不快感（11 例，16.2%），頭痛（4 例，5.9%），咽喉刺激感，動悸，びくびく感（各 3 例，4.4%），鼻そう痒症，副鼻腔不快感，浮動性めまい，悪心（各 2 例，2.9%）． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与後に最も多く報告された TEAE は次の通りであった．鼻部不快感（15 例，21.4%），びくびく感（10 例，14.3%），動悸（8 例，11.4%），頭痛，心拍数増加（各 3 例，4.3%），咽喉刺激感（2 例，2.9%）． 最も頻繁に報告された有害事象： ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に最も多く報告された TEAE は次の通りであった．鼻部不快感（11 例，16.2%），頭痛（4 例，5.9%），咽喉刺激感，動悸，びくびく感（各 3 例，4.4%），鼻そう痒症，副鼻腔不快感，浮動性めまい，悪心（各 2 例，2.9%）． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与後に最も多く報告された TEAE は次の通りであった．鼻部不快感（15 例，21.4%），びくびく感（10 例，14.3%），動悸（8 例，11.4%），頭痛，心拍数増加（各 3 例，4.3%），咽喉刺激感（2 例，2.9%）． アドレナリン 0.3 mg 筋注後に最も多く報告された TEAE は，動悸（4 例，5.9%）およびびくびく感（3 例，4.4%）であった． アドレナリン 0.3 mg 2 回筋注後に最も多く報告された TEAE は，動悸（7 例，10.0%），びくびく感（4 例，5.7%），注射部位痛および振戦（各 2 例，2.9%）であった． アドレナリン 0.5 mg 筋注後に最も多く報告された TEAE は，動悸およびびくびく感（各 6 例，8.7%）ならびに注射部位痛（3 例，4.3%）であった． 治療関連 TEAE： ARS-1 1.0 mg 投与後の治療関連 TEAE は次の通りであった．鼻部不快感（11 例，16.2%），頭痛（4 例，5.9%），咽喉刺激感，動悸，びくびく感（各 3 例，4.4%），鼻そう痒症，副鼻腔不快感，浮動性めまい，悪心（各 2 例，2.9%），鼻痛，鼻粘膜障害，振戦，感覚異常，味覚不全，歯肉不快感，流涎過多，体温上昇（各 1 名，1.5%）． ARS-1 1.0 mg 2 回投与後の治療関連 TEAE は次の通りであった．鼻部不快感（15 例，21.4%），びくびく感（10 例，14.3%），動悸（8 例，11.4%），頭痛，心拍数増加（各 3 例，4.3%），咽喉刺激感（2 例，2.9%），鼻痛，鼻そう痒症，鼻漏，浮動性めまい，知覚低下，口内乾燥，歯肉不快感，口唇異常感覚，体温上昇，血圧上昇，不安，多幸気分，そう痒（各 1 例，1.4%）． アドレナリン 0.3 mg 筋注後の治療関連 TEAE は次の通りであった．動悸（4 例，5.9%），びくびく感（3 例，4.4%），鼻粘膜障害，熱感，頭痛，不安，神経過敏（各 1 例，1.5%）． アドレナリン 0.3 mg 2 回筋注後に報告された治療関連 TEAE は次の通りであった．動悸（7 例，10.0%），注射部位痛，振戦（各 2 例，2.9%），鼻部不快感，鼻痛，鼻出血，頭痛，異常感覚，流涎過多，心拍数増加，不安，神経過敏，筋痙縮（各 1 例，1.4%）． アドレナリン 0.5 mg 筋注後の治療関連 TEAE は次の通りであった．動悸（4 例，5.8%），注射部位痛（3 例，4.3%），鼻閉，熱感（各 1 例，1.4%）． バイタルサイン：

	バイタルサインに関連する TEAE が被験者 7 例に生じた． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与後，被験者 1 例で血圧上昇が報告された． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤およびアドレナリン 0.5 mg 筋注剤の投与後，被験者 1 例で血圧の低下が観察された． 心拍数増加が，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与後に被験者 3 例で，アドレナリン 0.3 mg 2 回筋注後に被験者 1 例で報告された． 体温上昇が，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に被験者 1 例で，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回投与後に被験者 1 例で報告された． 群間差： 鼻への投与に関連する事象（器官別大分類，呼吸器，胸部および縦隔障害）を除けば，投与法間で AE の有意差は認められなかった． 死亡，重篤な有害事象（SAE），又は中止： 本試験に死亡，SAE，又は AE による試験中止は生じなかった． ECG： 有害な ECG 所見は認められなかった．ECG の評価では，アドレナリン筋注剤と比較して，ARS-1 点鼻剤の単回および 2 回投与後には心室心拍数の一時的な増加と RR 間隔の短縮が認められた．ARS-1 点鼻剤投与後の心拍数増加は臨床的に重要ではなく（< 14 拍/分），投与後 60 分以内に減少した． QTcF を含む心伝導や心調律に対する ARS-1 点鼻剤の影響は認められなかった．ECG 異常が認められた患者の割合に基づくと，臨床 ECG データに不均衡は認められなかった． 身体診察： PE の異常所見が 70 例中 9 例（12.9%）で認められた．6 例（8.6%）は，スクリーニング時および／又はベースライン時に PE 異常所見が認められ，3 例（4.3%）は鼻，2 例（2.9%）は皮膚の異常所見であった．これらの所見は臨床的に重大ではないとみなされた．被験者 5 例（7.1%）では，スクリーニング時又はベースライン時には観察されなかった PE 異常所見が退院時に認められた．スクリーニング時又はベースライン時には観察されなかった退院時の異常所見には，皮膚（2 例，2.9%）および鼻（3 例，4.3%）が含まれる．
鼻部刺激感と鼻痛：	鼻部刺激感： すべての時点で，大多数の被験者で鼻部刺激感は認められなかった．鼻部刺激感は大半がグレード 1A（局所的な鼻粘膜の刺激感又はたは炎症）であり，すべての投与法で報告された．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤単回投与後に，グレード 1B（表層粘膜びらん）の鼻部刺激感が 2 件観察された．これらの事象は投与後 1 時間と 2 時間の時点で観察され，4 時間の時点までに軽快した． 粘膜紅斑： 報告された粘膜紅斑は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 粘膜浮腫： すべての時点で，大多数の被験者で粘膜浮腫は認められなかった．報告された粘膜浮腫は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻汁： 観察された鼻汁は大半が軽度であり（スコア 1），すべての投与法で発生した．1 を超えるスコアは報告されなかった． 粘膜痂皮形成： すべての時点で，大多数の被験者で粘膜痂皮形成は認められなかった．報告された粘膜痂皮形成は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての

	投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻粘膜出血： すべての時点で，大多数の被験者で鼻粘膜出血は認められなかった．報告された鼻粘膜出血は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻痛： ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の平均鼻痛スコアは 5.51～10.11（100 点中）であった．最も高い平均スコア（10.11）は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後 15 分の時点で観察され，この投与法の平均スコアは 1 時間の時点で 7.11 に低下した．アドレナリン注射後の鼻痛はほとんど，又はまったく報告されなかった．

考察および結論

本試験の主要目的は以下の通りであった．1）絶食状態で健康なボランティアに ARS-1 点鼻剤を単回および 2 回投与した後の生物学的利用率を，アドレナリン単回および 2 回筋注後と比較する．2）連続 ECG で測定した HR および ABPM で測定した BP に基づいて，アドレナリンの鼻孔内経路と筋肉内経路の間で PD 反応を比較する．

本試験では，相対的生物学的利用率について以下の所見が得られた．

- アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較したときの ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の相対的生物学的利用率を単回投与および 2 回投与データを用いて Ln($AUC_{0\text{-}t}$/Dose)の比として求めたところ，それぞれ 31%，28%であった．
- 単回投与と 2 回投与の両方で，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤およびアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の $AUC_{0\text{-}t}$ 幾何平均は生物学的同等性を示すものであった．
- アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では t_{max} が有意に短く，100 pg/mL に達するまでの時間が速く，投与後の最初の 1 時間における部分 AUC が大きかった．これは ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の吸収がより迅速であることを示している．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤単回投与後の部分 AUC は，安全なアドレナリン用量として承認されている 0.5 mg の筋注投与後と同等であった．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の C_{max} 幾何平均はアドレナリン 0.3 mg 筋注よりもわずかに高かったが，承認された用量である 0.5 mg 筋注の投与後と同等であった．
- すべての PK 変数について，総アドレナリンから求めた結果とベースライン補正濃度から求めた結果の間に有意差は認められなかった．

ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の血漿アドレナリン濃度は，筋注後と同様に迅速に（より迅速ではないとしても）100 pg/mL に到達した．血漿アドレナリン濃度が 100 pg/mL を超えていた累積時間は，1 単回投与でも 2 回投与でも ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤で同等であった．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤は吸収がより迅速であることから予測されるように，投与後最初の 20 分間に血漿濃度が 100 pg/mL および 200 pg/mL に到達した被験者の割合は，アドレナリン筋注剤に比べ ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与で高かった．200 pg/mL に到達しなかった被験者の割合は，アドレナリン 0.3 mg および 0.5 mg 筋注後に比べ ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に低かった．これらの結果は，総血漿濃度およびベースライン補正血漿濃度の間で一致していた．

潜在的な持ち越し効果について PK データを解析した結果，次の所見が得られた．

- 最大血漿濃度：吸収が最も小さかったのは，最初の単回投与後（ARS-1 投与未経験の被験者に投与した後）であった．投与後 2 日のウォッシュアウト期間後，吸収は増大し，ウォッシュアウト 4 日目まで持続した．
- PK パラメータ：単回投与時の曝露量は 2 日のウォッシュアウト期間後に最も高く，その後，4 日間のウォッシュアウト期間にわずかに低下したが，4 日のウォッシュアウト期間は曝露量が投与未経験状態の値にまで戻るには不十分であったと思われた．この持ち越し効果は，最初の単回投与後の曝露量を当初の解析結果（無作為化曝露）と比較した場合にも明らかであることから，当初の解析から引き出した PK の結論は ARS-1 投与未経験の被験者における ARS-1 の PK を正確に反映していない．
- 相対的生物学的利用率と生物学的同等性：生物学的利用率を比較した結果，予測されたよ

うに，C_{max} および AUC_{0-t} で評価した全体的な曝露量は ARS-1 1.0 mg を 2 日のウォッシュアウト期間後に投与した場合に最も高く，ARS-1 1.0 mg 投与未経験の被験者に投与した場合に最も低かった．

この PD 結果は，アドレナリン筋注と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤単回投与および 2 回投与が SBP および HR に対してより大きな平均効果を及ぼすことを示している．ただし，最大 PD 効果については，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン筋注剤との間に差がなかったことに留意することが重要である．SBP および HR の一時的な最大増加は，運動又は他の形態の興奮の後に観察される正常な生理学的反応（50～70 mmHg）の範囲内であった（Palatini-1998）．したがって，SBP 又は HR のこのような一時的な上昇は，重大な安全上の懸念を示すものではない．作用がより迅速に一貫して開始されることが α-アドレナリン作動性および β-アドレナリン作動性受容体刺激の代替マーカーに基づいて示されたことを考慮すると，この迅速で大幅な血行動態反応は，アナフィラキシーに進行しうる重度のアレルギー反応の患者にとって，SBP および HR の一過性の増加というリスクをはるかに凌ぐ利点となる．

濃度および PK パラメータについて観察された持ち越し効果は，PD データではあまり明白ではない．ARS-1 投与未経験の被験者では吸収が低値であったものの，このような被験者で認められた PD 反応は以前に ARS-1 投与経験がある被験者における反応と同等であった．

SBP および HR のベースラインからの平均変化と総アドレナリン濃度との関係を評価した結果，5 通りの投与法すべてで，SBP および HR のベースラインからの平均変化はアドレナリン濃度-時間曲線と同等の経過をたどることが明らかになった．同等の総アドレナリン濃度において，SBP のベースラインからの変化は筋注剤に比べ ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に大きかった．これは，SBP は時計回りのヒステリシスを示し，そのためアドレナリンへの早期全身曝露は後の時点の曝露よりも有効性が高いと考えると説明できるであろう．アドレナリンを固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用することで，SBP および HR のベースラインからの平均変化はアドレナリン濃度と有意な相関を示すことがより明らかになった．

アドレナリン 0.5 mg 筋注後に報告された 1 件の中等度 TEAE を除いて，すべての AE は一過性で軽度（グレード 1）であった．重度，又は生命を脅かすものや死亡に至ると評価された TEAE は生じなかった．臨床的に重要な ECG 所見は認められなかった．被験者の多くは鼻の症状を示さなかったが，鼻の症状はすべての投与群，投与法で報告された．

総合すると，これらの結果から，ARS-1 を介したアドレナリン鼻孔内投与は安全で忍容性が高いが，筋肉内投与と比較してより迅速かつ大幅な血行動態反応（SBP および HR）を伴うことが示唆される．これらの結果は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤が筋注剤よりも迅速にアドレナリンへの全身曝露をもたらし，有意味な AE の増加を伴わずに，より迅速な効果が得られる可能性があることを示している．

2.7.6.9 EPI 07 試験［資料番号：5.3.4.1-4，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	アドレナリン筋注剤（エピペン）
相：	第 I 相（健常な被験者における薬物動態）
試験の表題：	健常な被験者に対する ARS-1 点鼻剤又は EpiPen の投与後におけるアドレナリンの薬物動態を評価する 5 投与期，5 投与法，無作為化クロスオーバー試験（EPI 07）
報告書の詳細	
修正版報告日：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
報告書の日付：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	2019 年 7 月 10 日～2019 年 7 月 17 日
治験実施計画書及び修正：	治験実施計画書 EPI07 第 1 版：201[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], M.D
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	

主要目的：
- 絶食条件下において健常な被験者に ARS-1 1.0 mg を鼻腔内（IN）から 1 回及び 2 回投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用能を EpiPen（アドレナリン 0.3 mg の筋肉内［IM］注射）と比較して評価すること．
- 自動血圧測定装置を使用し，脈拍及び血圧（BP）に基づいて投与群間の相対的薬力学（PD）反応を比較し，評価すること．

副次目的：
- ARS-1（1.0 mg 点鼻剤）を右鼻孔と左鼻孔に各 1 回投与した時の相対的生物学的利用能を，左鼻孔に 2 回投与した場合と比較して評価すること．
- 健常な被験者における ARS-1 と EpiPen の安全性及び忍容性を評価すること．

試験デザイン

本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検無作為化投与期間で構成される第 I 相，単回投与，5 投与法，5 投与期，無作為化クロスオーバー試験である．ARS-1 点鼻剤（1.0 mg）の単回投与と反復投与の両方における生物学的利用能を，EpiPen（0.3 mg アドレナリン筋注剤の自己投与型注射器）の単回投与及び反復投与と比較して評価した．
各被験者を以下のいずれかの投与法に無作為に割り付けた．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を 1.0 mg/100 µL の IN 単回用量で左鼻孔に投与．
- ARS-1 を 1.0 mg/100 µL の IN 用量で計 2 回，1 回は左鼻孔，1 回は右鼻孔に 10 分の間隔を空けて投与．
- ARS-1 を 1.0 mg/100 µL の IN 用量で計 2 回，いずれも左鼻孔に 10 分の間隔を空けて投与．
- アドレナリン筋注剤を EpiPen（0.3 mg/0.3 mL）の単回用量で左前外側大腿部に投与．

- アドレナリン筋注剤を EpiPen（0.3 mg/0.3 mL）の用量で左右の前外側大腿部に 1 回ずつ，10 分の間隔を空けて 2 回投与.

スクリーニング期間：被験者には試験参加前の 28 日以内にスクリーニングを受けてもらった．スクリーニング時及びベースライン時には起立性低血圧の検査を実施した．測定は被験者を 5 分以上にわたって仰臥位に維持した後で実施し，その後 3 分以内に立位で再度測定した.
非盲検投与期間：36 例の適格な男性又は女性の被験者を，5 つ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無作為に割り付けた.
治験薬の投与後 480 分間にわたって薬物動態（PK）血液検体を採取した．次の投与までの間に最低でも 24 時間以上のウォッシュアウト時間を設けた.
安全性評価は各試験日に実施し，被験者には 4 日目の PK 検体採取と最終評価終了後に退院を許可した．治験薬の最終用量の投与後，被験者の追跡を 8 時間以上行った.
少なくとも本試験の 1 つ以上の投与期間を完了したすべての被験者の血漿検体を解析した．本試験は相対的生物学的利用能試験である．正式な生物学的同等性解析は実施しなかったが，第一種の過り率を 5%として算出した検出力に基づいて，36 例という被験者数は十分であると判断した.
各投与期の投与前（10 分前及び 5 分前），並びに投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360，480 分後にアドレナリン血漿濃度の測定に使用する血液検体（各 4 mL）を採取した．実際の採血時間は，1）2 分から 20 分までの検体では± 1 分，2）30 分から 90 分までの検体では± 2 分，3）120 分から 480 分までの検体では± 5 分の幅を持たせてもよいこととした．実際の採血時間を記録した.
PD の測定には，0 日目から 4 日目までの脈拍と BP（収縮期圧および拡張期圧）を含めた.
安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）の評価を含めた．併用薬を記録した.
ARS-1 及び EpiPen 治験薬の投与前と投与後に鼻部刺激感の評価を実施した．この評価には，鼻部刺激感，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成，鼻粘膜出血を含めた.
100 mm の水平の直線で構成される非拘束型の視覚的評価スケール（VAS）を用いて，ARS-1 及び EpiPen 治験薬投与後における鼻内の急性疼痛を評価した.
鼻閉は，総合鼻症状スコア（TNSS）を使用して，各投与期のベースライン時及び投与前に評価を行った.

試験集団

本試験への参加に同意した 18～54 歳の健常な成人被験者.

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下に挙げる基準をすべて充足していなければならないこととした.

1. 18 歳から 55 歳までの男女であること.
2. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～30 kg/m²であること.
3. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと.
4. スクリーニング時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）.
    - 収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下.
    - 拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下.
    - 心拍数（HR）が 45 bpm 以上，100 bpm 以下.

    注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の追加測定を行い，1 時間に最大で 3 回の連続評価を実施してもよいものとした．その場合，被験者は座位で 5 分間安静にさせてから次の評価を行うこととした.
5. 過去 2 カ月以内（最初の投与を起点として算出）に喫煙をしておらず，タバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）を使用していないこと.
6. スクリーニング時及びベースライン時の生化学，血液学，凝固（少なくとも 8 時間以上の絶食下），完全尿検査の結果が臨床検査室の基準範囲内であること．ただし，結果が範囲外

であっても，治験責任医師が臨床的に重要ではないと判断した場合を除く．
7. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
   a. ベースラインの少なくとも 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，なおかつベースライン時の尿妊娠検査が陰性である．又は，
   b. 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的不妊として定義され，妊娠の可能性がない．又は，
   c. 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（先天的子宮欠損など）が記録されている状態として定義）であることが確認された．
   注：次の方法，すなわち，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（コンドーム，ペッサリー又は子宮頸管キャップの殺精子フォーム，クリーム又はジェルとの併用），男性パートナーの不妊手術を効果の高い避妊法と判断した．
8. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（上記の基準 7 に示した方法）を使用することに同意していること．
9. 4 日目まで臨床病棟に拘束されることに同意し，必要な全ての試験手順に従う意志があること．
10. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
11. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．
1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液学的疾患，内分泌疾患，腫瘍学的疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患，重度のアレルギー，あるいは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断したその他の疾患の既往歴がある．
2. 現在又は過去の喘息若しくは血管浮腫の病歴がある．
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープやポリポーシス，反復性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレーの投与を妨げる可能性のある鼻腔の異常，鼻粘膜充血除去薬の乱用，睡眠時無呼吸症候群など）．
4. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察（PE）の所見がある．
5. スクリーニング時の心血管検査において，心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）の異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF［フリデリシア補正］間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超など）がある．
6. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）がある．
7. 試験のスクリーニングに先立つ 30 日以内に，重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた．
8. 治験薬投与前の 30 日間に献血をしたか，急性失血（>500 mL）があった，又は試験完了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血する予定である．
9. 臨床的に重要な全身性アレルギー疾患を有するか，重要な薬物アレルギー又は薬物有害反応の既往がある．これには次のような例があるが，これらに限定されるわけではない．

- 季節性アレルギー，鼻炎又は過去のアナフィラキシー反応の病歴.
- 重大な病的状態を引き起こした薬物アレルギー反応.
- 被験薬中のいずれかの化合物又はその他の類縁化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症.

10. 起立性低血圧の検査結果が陽性である.
11. （違法薬物の使用として定義される）薬物乱用歴（スクリーニング前の 12 カ月以内）や，スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時における薬物乱用検査結果が陽性，（1 日に 2 ドリンク［週に最大で 14 ドリンク］を超えるアルコール摂取として定義される）アルコール乱用歴，試験期間中のいずれかの時点でアルコール検査結果が陽性，又は試験期間を通じてアルコール及び薬物を控える意志がないこと．1 ドリンクは，ビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義した.
12. 試験の 1 日前から過去 4 週間の異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた.
13. 治験薬の初回投与前の 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった.
14. 試験の 1 日前から過去 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリン含有製剤による治療を受けた.
15. 血管アクセスが不十分又は困難なため，薬物動態（PK）検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある.
16. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg）若しくは C 型肝炎が陽性，又は尿スクリーニングで薬物乱用若しくはコチニンが陽性，又は唾液／尿検査でアルコールが陽性.
17. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある.

制限

本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した.

1. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450 酵素，MAO など）に対する既知の強力又は中等度の阻害薬又は誘導薬による治療を受けた.
2. 試験の 1 日前から過去 7 日間及び試験期間中に，ビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した.
3. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く.
4. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に口腔粘膜や鼻粘膜充血除去薬，又はその両方を使用した.
5. 試験の 1 日前から過去 30 日間及び試験期間中にステロイド含有製剤を使用した.
6. 480 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除き，本試験の拘束期間中，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるその他の活動など，興奮を引き起こした可能性のある活動に従事した．投与後の最初の 120 分間，被験者には半仰臥位を維持し，刺激を受けずに落ち着いた状態でいるよう求めた.
7. ベースライン時及び各投与時間前の TNSS 鼻閉スコアが 0 を超えていた.

試験期間
各被験者は34日間にわたって本試験に参加した．その内訳は28日間のスクリーニング期間，投与のための約6日5泊の拘束期間であった．
治験薬，製剤，製品コード及びロット番号
ARS-1 アドレナリン点鼻剤：ロット 19034 EpiPen：ロット 9FM253
治験薬の力価測定値
ARS-1 ロット 19034：　110.9% EpiPen ロット 9FM253：　108.1%
治験薬の用法用量
ARS-1は，市販の噴霧器を用いたIN投与により，1回の噴霧につきアドレナリン1.0 mgの用量を100 µLの水溶液中で送達した．ARS-1は市販を予定している製品の [redacted]Unit Dose Sprayer（UDS）を用いて投与した．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した．ARS-1投与群には以下の用量を含めた． • 左鼻孔へのARS-1（1.0 mg）の単回用量． • ARS-1（1.0 mg）の2回の用量．それぞれ10分間の間隔を置き，最初は左鼻孔に，次に2回目の用量を右鼻孔に投与する． • ARS-1（1.0 mg）の2回の用量．それぞれ10分間の間隔を置き，両方とも左鼻孔に投与する． EpiPenは本試験のためにMylan N.V.から調達し，ラベルに記載の指示に従って投与した．EpiPenは欧州連合（EU）及び日本（世界各国）でも販売されているものと同じ施設で製造された同じ製品である．EpiPen投与群には以下の用量を含めた． • 左前外側大腿部へのEpiPen（0.3 mg）の単回投与． • EpiPen（0.3 mg）の2回の用量．それぞれ10分間の間隔を置き，最初は左前外側大腿部に，次に2回目の用量を右前外側大腿部に投与する． 国際的なガイドラインは，アドレナリン0.5 mgの総用量1.0 mgまでの反復投与を推奨用量としている．本試験のIN用量は，0.5 mgのIM投与による曝露量を超過するとは予想されなかった．IM注射による最大0.5 mgのアドレナリン用量は，健常な被験者に2.0 mgまで投与された複数の臨床評価を含め，過去の多くの健常被験者での試験に使用された安全な用量と考えられている．この用量では，両方の製剤の投与後にアドレナリンのPKとPDの結果を十分に比較できる血漿アドレナリン濃度を得られるだけでなく，被験者へのリスクを最小限に抑制できるものと予想された． ARS-1の用量は，0.5 mgから2.0 mgの用量を組み入れ，臨床的に意味のある副作用を認めなかったPKのパイロット試験に基づいて選択した．鼻腔内投与による1.0 mg用量のARS-1では，アドレナリン0.3 mgのIM注射と非常に類似したPKの結果（曲線下面積［AUC］，最高血漿濃度［C_{max}］，最高血漿濃度到達時間［t_{max}］）が得られた．したがって，IN投与によるARS-1の用量はアドレナリンのIM注射から予想される曝露の範囲内であり，既知のIMの安全な用量と，最高で2 mgまでのIN用量によるARS-1の以前の試験の両方をふまえて安全であると考えられる． EpiPenは世界中で販売されており，IMおよびSC投与経路によるアドレナリン投与の主導的な製剤である．EpiPenは0.3 mg用量の最高で2回までの投与がラベルに記載されており，一般に安全であると考えられている．
評価

安全性評価	ARS-1の安全性と忍容性を評価するため，有害事象の情報を収集し，照査した．有害事象の収集はベースライン評価の実施後に開始し，4日目の退院時評価の時点で終了した．有害事象は被験者が自発

	的に報告するか，若しくは質問や検査の際に聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した． その他の安全測定項目にはバイタルサインの測定（BP，脈拍数，呼吸数，体温）を含めた．
薬力学的評価	薬力学の測定には，自動血圧測定装置により測定した脈拍数と BP（収縮期血圧および拡張期血圧）を含めた．脈拍数と BP の測定は，ベースライン時，投与前（仰臥位又は半仰臥位で 5 分以上安静にした後，少なくとも 5 分以上の間隔をあけて 2 回測定），さらに投与後 5 分（± 2 分），10 分（± 2 分），15 分（± 2 分），20 分（± 2 分）， 25 分（± 2 分），30 分（± 2 分），45 分（± 5 分），60 分（± 5 分），90 分（± 5 分），120 分（± 5 分）に実施した． 薬力学は投与後 120 分までの PK 血液検体を用いて評価した．呼吸数と体温は投与前，及び投与後 15 分（± 5 分），30 分（± 5 分），1 時間（± 10 分），2 時間（± 15 分），4 時間（± 30 分），6 時間（± 30 分）の時点で評価した． 標準的なバイタルサイン（BP，脈拍数，呼吸数，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． 実際の読取り時間を時間／分／秒で記録した．
薬物動態評価	アドレナリンに関する以下の PK パラメータ，すなわち，C_{max}，t_{max}，定量下限以上の濃度の最終時間までの曲線下面積［$AUC_{0\text{-}t}$］，最初の 60 分間の曲線下面積［$AUC_{(0\text{-}60\ min)}$］，及び治験薬投与から最初の 20 分間における各時点での部分的 AUC 値［$AUC_{(0\text{-}2\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}4\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}6\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}8\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}10\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}12.5\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}20\ min)}$］をノンコンパートメント解析を用いて算出した． 探索的 PK 解析には，ベースライン補正後の PK データの解析と，100 pg/mL の血漿濃度到達時間の評価を含めた．さらに，関連のあるコア試験室が採用している心血管安全性パラメータをアドレナリン血漿濃度と対応させる探索的 PK/PD 解析を実施した． 10 分後に 2 回目の投与を必要とする 3 つの試験群では，PK 検体採取時間は 1 回目の治験薬投与を起点として決定した． 実際の採血時間を時間／分／秒で記録した．
統計解析	
【薬物動態解析】 一次薬物動態解析は，ベースライン補正なしで報告されたアドレナリンの血漿濃度に基づいて実施した．投与前濃度（0 分）は 10 分前及び 5 分前における濃度の平均値に設定した．これらの計画濃度のうち一つしか得られなかった場合は，報告された 1 回の投与前濃度を 0 分値として使用した．投与前濃度の計算において，定量限界を下回る（BLQ）10 分前及び 5 分前の濃度は定量下限の 2 分の 1 に設定した（LLOQ/2 = 10.0 pg/mL）．薬物動態解析は，投与時間を基準とする実際の検体採取時間に基づいて実施した． 濃度－時間データ： 濃度－時間データは，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均を使用し，時点別及び投与法別に要約した． 濃度は 3 桁の有効数字で報告した．ただし，濃度報告の精度は解析データセットの精度に応じて修正してもよいものとした．内因性アドレナリンが存在しているため，データの要約と記述統計では，BLQ の濃度は定量下限の 2 分の 1（LLOQ/2 = 10.0 pg/mL）として扱った．平均血漿濃度－時間データは投与法別及び名目時間別に提示している．個々の被験者の血漿濃度－時間データ（被験者ごとに 1 つのプロットに全ての投与法を作図したもの）及びスパゲッティプ	

ロット（投与法ごとに1つのプロットに全ての被験者を作図したもの）は，実際の時間によって作成した．全ての図は480分の検体採取時間全体と60分までの時間にわたって作成したものである．いずれの図も線形と片対数の両方のスケールで作成した．投与法ごとに，個々の被験者に対する実際の検体採取時間と名目時間を作表し，予定されていた名目時間からの逸脱を併記した．

ノンコンパートメント薬物動態解析：

一次薬物動態解析（ベースライン調整を行わずに観察された濃度に基づいて実施したもの）では，ゼロ時間から定量可能な最初の濃度が認められた時点までのBLQ濃度はLLOQ/2（10.0 pg/mL）として扱い，埋込み値や終末値又はその両方によるBLQ濃度は「欠測」として扱った．薬物動態解析では，投与時間を基準とする実時間を適用した．2回の投与を行う投与法では，実時間は初回（1回目）の投与を基準とすることとした．

相対的生物学的利用能：

自然対数に変換した薬物動態パラメータのC_{max}，ゼロ時間以降，投与後2分から60分後までの部分的AUC，$AUC_{60\text{-}360\ min}$，濃度が定量限界以上の最終検体までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）を，投与順，投与順における被験者，期間，投与法に関する因子による線形混合効果モデルを使用し，投与群全体において分析した．

以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，SAS PROC MIXEDを用いて統計解析を実施した．

- 1 mg用量のARS-1 1.0 mgの左鼻孔へのINによる単回投与（A）対0.3 mg用量のEpiPenの左大腿部へのIMによる単回投与（D）
- 1 mg用量のARS-1 1.0 mgの左および右鼻孔へのINによる2回の投与（B）対0.3 mg用量のEpiPenの左および右大腿部へのIMによる2回の投与（E）
- 1 mg用量のARS-1 1.0 mgのいずれも左鼻孔へのINによる2回の投与（C）対0.3 mg用量のEpiPenの左および右大腿部へのIMによる2回の投与（E）幾何平均の被験薬／参照薬比を90%信頼区間とともに報告する．

用量比例率：

ARS-1とEpiPenの投与における比例率を評価するため，用量で補正したC_{max}（全体），$AUC_{0\text{-}60\ min}$，$AUC_{0\text{-}t}$に基づいて以下の比較を行った．

- 1 mg用量のARS-1 1.0 mgのいずれも左鼻孔へのINによる2回の投与（C）対1 mg用量のARS-1 1.0 mgの左鼻孔へのINによる単回投与（A）
- 0.3 mg用量のEpiPenの左および右大腿部へのIMによる2回の投与（E）対0.3 mg用量のEpiPenの左大腿部へのIMによる単回投与（D）

幾何平均の被験薬／参照薬比を90%信頼区間とともに報告した．90%信頼区間が80.00～125.00%の範囲内にある場合，比例関係があると判断した．

探索的薬物動態解析：

ベースライン補正後の解析：探索的解析として，ベースライン補正した濃度－時間データに対して薬物動態解析を実施した．ベースライン補正は，10分前および5分前の濃度の平均値（投与前のゼロ時間における濃度として定義）を各投与後の濃度から差し引くことによって実施した．これらの計画濃度の片方しか得られなかった場合は，報告された1回の投与前濃度をベースライン補正に使用した．負の値となったベースライン補正濃度は 0.00 pg/mLに設定した．

ベースライン補正データの薬物動態解析は，一次解析に関して上記で概説した方法とパラメータに従って実施した．ゼロ時間から定量可能な最初の濃度が認められた時点までのベースライン補正濃度が0.00 pg/mLであった場合は0.00 pg/mLとして扱い，埋込み値や終末値又はその両方における0.00 pg/mLの濃度は「欠測」として扱った．

100 pg/mL到達時間：アドレナリン血漿濃度が100 pg/mLの閾値血漿濃度に達し，これを超えると薬理学的反応が誘発されるものと予想されている．このため，個々の投与群における100 pg/mLのアドレナリン濃度に到達する時間を確定するための探索的解析を実施した．

【薬力学解析】

SBP，DPB及びPRの薬力学データは，実測値（未処理データ）とベースラインからの変化（ΔBaseline）の両方として表わされる．この場合，ΔBaseline＝測定値（各時点）－測定値（投与前）である．SBP，DPB及びPRのベースライン値は，2回の投与前測定値（仰臥位又は半

仰臥位で 5 分以上安静にした後，少なくとも 5 分以上の間隔を空けて 2 回測定したもの）の平均値に基づくものである．これらの計画測定値のうち一つしか得られなかった場合は，報告された 1 回の値を測定値（投与前）として使用した．ベースラインデータからの変化を薬力学解析と表に使用した．

薬力学－時間データ：

実測値とベースラインからの変化に関するデータはデータ一覧に含まれている．ベースラインデータからの変化は，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，CV%を使用し，時点別及び投与法別に要約した．欠測データはデータの要約及び記述統計では欠測として扱った．ベースラインデータからの平均の変化は，投与法及び名目時間別に，線形スケール上に提示している．個々の被験者におけるベースラインデータからの変化（被験者ごとに 1 つのプロットに全ての投与法を作図したもの）は，実際の時間を用いて線形スケール上に作成した．スパゲッティプロット（投与法ごとに 1 つのプロットに全ての被験者を作図したもの）は，実際の時間を用いて線形スケール上に投与法別に作成した．

ノンコンパートメント薬力学解析：

ノンコンパートメント薬力学解析はベースラインからの変化に基づいて実施した．欠測値は薬力学的パラメータ計算における欠測として扱った．薬力学解析では，投与時間を基準とする実時間を適用した．ベースラインの SBP，DPB 及び PR からの変化について，以下の薬力学パラメータ，すなわち，最大効果（E_{max}），最大効果時間（TE_{max}），0 分から x 分までの効果時間曲線下面積（$AUEC_{0\text{-}xmin}$），$AUEC_{0\text{-}360\ min}$，$AUEC_{60\text{-}360\ min}$，ゼロ時間から最後に報告された PD 測定値の時間（$AUEC_{last}$）までの効果曲線下面積を計算によって求めた．

PD パラメータの E_{max}，ゼロ時間以降，投与後 2 分から 60 分までの部分的 AUEC，$AUEC_{60\text{-}360\ min}$，$AUEC_{last}$ を，上記の薬物動態解析で詳述した線形混合効果モデルを使用し，投与群全体において統計学的に解析した．以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，SAS PROC MIXED を用いて統計解析を実施した．

- 1 mg 用量の ARS-1 1.0 mg の左鼻孔への IN による単回投与（A）対 0.3 mg 用量の EpiPen の左大腿部への IM による単回投与（D）
- 1 mg 用量の ARS-1 1.0 mg の左および右鼻孔への IN による 2 回の投与（B）対 0.3 mg 用量の EpiPen の左および右大腿部への IM による 2 回の投与（E）
- 1 mg 用量の ARS-1 1.0 mg のいずれも左鼻孔への IN による 2 回の投与（C）対 0.3 mg 用量の EpiPen の左および右大腿部への IM による 2 回の投与（E）幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．

幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．

【薬物動態／薬力学解析】

アドレナリンの薬物動態学的（PK）反応と薬力学的（PD）反応の関係について検討した．

個々の薬力学的変数について，ΔBaseline と血漿アドレナリン濃度の関係を示す散布図を作成した．PK-PD データ（ΔBaseline 及び血漿アドレナリン濃度）を解析し，ピアソン相関係数を報告した．相関解析は，薬物吸収段階と薬物消失段階における PK-PD の相関を識別するため，例えば 10 分，15 分，20 分，30 分，60 分及び 120 分までの短縮時間で実施した．60 分までの個々の時点ごとに，C_{max}/E_{max} 及び部分的 $AUC_{(0\text{-}x\ 分)}/AUEC_{(0\text{-}x\ 分)}$ について，同様の相関解析を実施した．また，濃度又は PK パラメータを回帰変数，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて PK-PD 解析を実施した．PK-PD データの傾向を例示し，効果における時間的遅延を特定するため，平均のデータと個々の被験者のデータについて，x 軸を二重（アドレナリン濃度を左軸，PD のベースラインからの変化を右軸）とする PK-PD プロットを作図した．プロットは，SBP，DPB 及び PR に対して別々に作成した．

試験集団の結果	
被験者の内訳	本試験には合計で 36 例の被験者が登録された．36 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けたことから，全員を安全性解析及び薬物動態データセットの両方に組み入れた．被験者の年齢は 19～54 歳であった．被験者 24 例（66.7%）は男性，12 例（33.3%）は女性であった．被験者 12 例（33.3%）は白人，19 例

	（52.8%）はアフリカ系アメリカ人，1 例（2.8%）はアジア人，2 例（5.6%）はアメリカ先住民又はアラスカ原住民，2 例（5.6%）はその他であった．被験者 12 例（33.3%）はヒスパニック系又はラテン系，24 例（66.7%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった．
投与の終了	被験者 1 例は自発的に試験を早期に中止した．
薬物動態の結果	

【薬物動態パラメータ】

C_{max}：ARS-1 1.0 mg の IN 投与後における平均の C_{max} は EpiPen 0.3 mg の投与後に認められた値よりもわずかに低く，それぞれ 245 pg/mL と 311 pg/mL であった．平均の C_{max} は ARS-1 1.0 mg の IN と ARS-1 1.0 mg の IN2 回（左［L］／右［R］）の間ではほぼ比例していたのに対し，ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／L）後の平均 C_{max} は ARS-1 1.0 mg IN 後に認められた値の約 3.5 倍であった．

t_{max}：血漿アドレナリンのピーク値への到達は ARS-1 1.0 mg の IN 投与後の方が早かった．ARS-1 1.0 mg IN の全ての用量における t_{max} の中央値は 20 分であった．EpiPen 0.3 mg における t_{max} の中央値は 24 分，EpiPen 0.3 mg の 2 回の投与における t_{max} の中央値は 25.5 分であった．

AUC：

ARS-1 とアドレナリン 0.3 mg IM の比較：部分的 AUC から，ARS-1 1.0 mg の IN 投与では，投与後約 30 分までのアドレナリンへの曝露量が EpiPen 0.3 mg の IM よりも少なかった．ただし，その後（45～480 分）の時点における AUC データでは，これらの投与法における相違はそれほど顕著ではなかった．幾何平均の AUC_{last} は ARS-1 1.0 mg IN 投与後では 23300 pg·min/mL，EpiPen 0.3 mg IM 投与後では 27000 pg·min/mL であった．

ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／R）と ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／L）の比較：部分的 AUC から，ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／R）と ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／L）では，投与後における曝露量がほぼ同様であった．ただし，2 回目の投与後（10 分後）に収集したデータに基づくパラメータは，（L／L）の投与の方が曝露量が高いことを示唆していた．幾何平均の AUC_{last} は ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／R）の投与後では 39700 pg·min/mL，ARS-1 1.0 mg IN2 回（L／L）の投与後では 47300 pg·min/mL であった．

EpiPen 0.3 mg と EpiPen 0.3 mg2 回の比較：幾何平均の AUC_{last} は EpiPen 0.3 mg IM 投与後では 27000 pg·min/mL，EpiPen 0.3 mg IM2 回投与後では 48100 h*pg/mL であった．全体的に，EpiPen 0.3 mg IM2 回投与後の曝露量は，EpiPen 0.3 mg IM 投与後の曝露量の 2 倍未満であった．

生物学的利用能／生物学的同等性：EpiPen 0.3 mg に対する ARS-1 1.0 mg IN の生物学的利用能は，3 つの投与法においてほぼ同様であった．平均の F_{rel} は ARS-1 1.0 mg IN 投与後で 0.252，ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／R）投与後で 0.235，ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／L）投与後で 0.287 であった．

ARS-1 1.0 mg IN と EpiPen 0.3 mg の比較：

単回投与後における ARS-1 1.0 mg IN と EpiPen 0.3 mg の比較から，幾何平均比（ARS-1/EpiPen）は C_{max} では 80.06%，AUC では 53.55～107.14%の範囲であった．したがって，1.0 mg ARS-1 では C_{max} が 0.3 mg EpiPen よりも 20%低く，早い時点における部分的 AUC は最大で 46%低かった．ただし，後の方の時点では投与法間の相違はそれほど顕著ではなかった．1.0 mg ARS-1 では，0.3 mg EpiPen と比較して $AUC_{0\text{-}60}$ と $AUC_{0\text{-}t}$ がそれぞれ 16%と 12%低く，$AUC_{60\text{-}360}$ は 7%高かった．

ARS-1.0 mg 2 回（L／R）と EpiPen 0.3 mg 2 回の比較：

1.0 mg の ARS-1 を 2 回（L／R）と EpiPen 0.3 mg を 2 回（L／R）の比較から，幾何平均比（ARS-1/EpiPen）は C_{max} では 98.13%，AUC では 70.49～108.73%の範囲であった．C_{max} は投与法間で同等であり，早い時点における部分的 AUC は，ARS-1 1.0 mg IN 2 回（L／R）の方が最大で 30%低かった．ただし，濃度－時間データ及び PK パラメータの考察においてすでに述べたように，2 回目の投与後はこれらの投与法間の相違はそれほど顕著ではなくなり，12.5～30 分までの部分的 AUC は ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／R）の方が約 4～

8%高かった．
ARS-1.0 mg を 2 回（L／L）と EpiPen 0.3 mg を 2 回の比較：
1.0 mg の ARS-1 を 2 回（L／L）と EpiPen 0.3 mg を 2 回（L／R）の比較から，幾何平均比（ARS-1/EpiPen）は C_{max} では 162.04%，AUC では 71.78～150.48%の範囲であった．C_{max} は ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／L）の方が 62%高かったが，2 回目の投与の前の部分的 AUC は最大で 28%低かった．2 回目の投与後，ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／L）では，EpiPen 0.3 mg を 2 回（L／R）よりも曝露量が最大で 50%高かった．$AUC_{60\text{-}360}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に基づく全身曝露量は，両方の投与法でほぼ同様であった（また，80～125%の 90%信頼区間に基づき，有意な差は認められなかった）．

用量比例率：用量比例率の評価は，用量で補正した曝露パラメータに基づいて実施した．100%の被験薬／参照薬比は，用量の変化に比例して曝露量が変化することを示している．
ARS-1 1.0 mg を単回用量として IN から投与した場合と，ARS-1 1.0 mg を IN から 2 回（L／R）投与した場合では，用量の 2 倍の増加に対し，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}60}$ はほぼ比例して増加した．$AUC_{0\text{-}60}$ では 90%信頼区間は 80.00～125.00%の範囲内であり，PK SAP で定義されている比例性の厳格な基準を充足した．$AUC_{0\text{-}t}$ の増加は用量比例よりもわずかに小さかった．
ARS-1 1.0 mg を単回用量として IN から投与した場合と，ARS-1 1.0 mg を IN から 2 回（L／L）投与した場合では，用量の 2 倍の増加に対し，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}60}$ は用量比を超える増加を示した．$AUC_{0\text{-}t}$ の増加は用量に比例しており，90%信頼区間は 80.00～125.00%の範囲内であることから，PK SAP で定義されている比例性の厳格な基準を充足した．
EpiPen 0.3 mg を単回用量として投与した場合と，EpiPen 0.3 mg を 2 回（L／R）投与した場合では，C_{max}，$AUC_{0\text{-}60}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は用量比よりもわずかに低い増加を示した．

【持ち越し効果解析】
血漿濃度：事前の ARS-1 投与に続く投与後の吸収は，初回の ARS-1 曝露後の吸収と比べて著しく高かった．
PK パラメータ：ARS-1 の（投与未経験の被験者に対する）初回の投与では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ で測定評価した全体的なアドレナリン曝露量が低かった．単回用量の投与による曝露量は，L／R＋L／L から 3 日間のウォッシュアウト後が最も高かった．2 回の投与による投与法での曝露量は，単回＋2 回の投与（L／R）後における投与 2 回目の投与（L／L）後が最も高かった．この持ち越し効果は，単回投与の最初の投与群における曝露量を元の解析結果（無作為化による曝露量）と比較した場合にも著明であった．この再分析結果から考えて，EPI 07 試験から導き出された PK に関する結論は，投与未経験の被験者における ARS-1 の薬物動態を正確に反映していない．
相対的生物学的利用能：予想されたように，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ で評価した全体的な曝露量は ARS-1 1.0 mg を 2 回（L／R）＋（L／L）投与した後の 3 日間のウォッシュアウト期間後に投与した場合に最も高く，投与未経験の被験者に投与した場合に最も低かった．

探索的薬物動態解析

100 pg/mL への到達時間及び 100 pg/mL 超過時間：
- 100 pg/mL 到達時間の中央値は，ARS-1 1.0 mg IN の投与後で 8.15 分，ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与後（L／R）で 6.02 分，ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与後（L／L）後で 5.32 分，EpiPen 0.3 mg では 3.66 分，EpiPen 0.3 mg 2 回の投与後では 4.31 分であった．
- 100 pg/mL 超過時間の中央値は，ARS-1 1.0 mg IN の投与後で 56.6 分，ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与後（L／R）で 124 分，ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与後（L／L）後で 120 分，EpiPen 0.3 mg では 57.8 分，EpiPen 0.3 mg 2 回の投与後では 96.6 分であった．
- 100 pg/mL への到達の最長時間（29.8 分）は，EpiPen 0.3 mg の 2 回の投与後（L／R）に認められた．100 pg/mL への到達の最短時間（15.7 分）は，ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与後（L／R）に認められた．

ARS-1 1.0 mg IN を 1 回投与した被験者の 54%，ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／R）投与した被験者の 86%及び ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／L）投与した被験者の 78%は，投与から 10 分以内に 100 pg/mL の血漿濃度に到達した．EpiPen 0.3 mg を 1 回投与した被験者の 81%，

EpiPen 0.3 mg を 2 回（L／R）投与した被験者の 69%は，10 分以内に 100 pg/mL の血漿濃度に到達した．ARS-1 1.0 mg IN を 1 回投与した被験者の 77%，ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／R）投与した被験者の 97%及び ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／L）投与した被験者の 94%は，投与から 20 分以内に 100 pg/mL に到達した．
EpiPen 0.3 mg を 1 回投与した被験者の 92%，EpiPen 0.3 mg を 2 回（L／R）投与した被験者の 97%は，20 分以内に 100 pg/mL の血漿濃度に到達した．
ベースライン補正薬物動態パラメータの計算：
すべての主要な薬物動態パラメータ及び主要な解析結果は，総アドレナリン値を使用した場合でもベースライン補正値を使用した場合でも一貫していた．ベースライン補正値を使用した場合にも全体として同じ結果が得られるが，ベースライン補正により，統計的検出力は若干低下する．本試験の主要解析は，通常のばらつきと内因性アドレナリンの変動を考慮し，補正なしの血漿濃度にもとづいて実施した．

薬力学に関する結果

収縮期血圧：
- 全体として，1 人の人における SBP の最大の変化は，ARS-1 と EpiPen のいずれにおいても単回投与群と反復投与群でほぼ同様であったが，単回投与と 2 回の投与の両方において，ベースラインからの SBP の変化の平均は ARS-1 1.0 mg IN 投与後の方が EpiPen 0.3 mg の場合よりも高かった．SBP に対するアドレナリンの効果は，他の投与法と比較して，ARS-1 1.0 mg IN を 2 回の投与後が最も顕著であった．ベースラインからの SBP の変化の平均は（L／L）の方が（L／R）よりも高かった．
- すべての投与法において，ベースラインからの SBP の変化とアドレナリン濃度の間には有意な関係が認められた．ただし，全体として，ARS-1 1.0 mg IN と EpiPen 0.3 mg の単回投与後では，ベースラインからの SBP の変化に対するノンコンパートメントパラメータとアドレナリンへの曝露の PK パラメータの関係に有意性は認められなかった．2 回の投与を行う投与法（ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／R），ARS-1 1.0 mg IN を 2 回（L／L），EpiPen 1.0 mg を 2 回）では，有意な関係が確認された．

拡張期血圧：
- ベースラインからの DBP の変化はすべての投与法において小さく，被験者間でかなりのばらつきが認められた．早期の時点では，EpiPen 0.3 mg と EpiPen 0.3 mg を 2 回（L／R）の両方において，ベースラインからの DBP の負の変化が認められた．
- 単回投与後及び 2 回投与後の ARS-1 1.0 mg IN と EpiPen 0.3 mg の比較では，一貫した傾向は観察されなかった．全体として，ベースラインからの DBP の変化とアドレナリンの薬物動態プロファイルの間には有意な関係は認められなかった．

脈拍数：
- 1 人の人における PR の最大の変化は，ARS-1 と EpiPen のいずれにおいても単回投与群と反復投与群でほぼ同様であったが，単回投与と 2 回の投与の両方において，ベースラインからの PR の変化の平均は ARS-1 1.0 mg IN 後の方が EpiPen 0.3 mg の場合よりも高かった．PR に対するアドレナリンの効果は，他の投与法と比較して，ARS-1 1.0 mg IN を 2 回の投与後の方が顕著であった．ベースラインからの PR の変化の平均は（L／L）の方が（L／R）よりも高かった．
- すべての投与法において，ベースラインからの PR の変化とアドレナリン濃度の間には有意な関係が認められた．全体として，ARS-1 1.0 mg IN（単回投与），ARS-1 1.0 mg IN（L／L），EpiPen 1.0 mg（単回投与），EpiPen 1.0 mg を 2 回の投与後では，ベースラインからの PR の変化に対するノンコンパートメント効果パラメータとアドレナリンへの曝露の PK パラメータの関係に有意性が認められた．ARS-1 1.0 mg IN（L／R）の場合，有意な PK-PD パラメータ関係は後期の時点でのみ観察された．

持ち越し効果解析：吸収の違いにもかかわらず，ARS-1 に対する PD 反応は，投与未経験の被験者と既に ARS-1 に曝露されていた被験者の間でほぼ同様であった．

薬物動態／薬力学に関する結果	
二重 Y 軸グラフ及び散布図（E_{max} 対 C_{max}）： ● SBP：C_{max} と SBP E_{max} の関係は ARS-1 で最も強く，ARS-1 後の相関係数は 0.3143（ARS-1 1.0 mg IN）から 0.5802（ARS-1 1.0 mg 2 回，L／R）の範囲であった．EpiPen 投与後の相関係数は-0.0132，EpiPen 2 回では 0.3420 であった． ● DBP：C_{max} と DBP E_{max} の間には一貫した相関関係は認められなかった．ARS-1 投与後における相関係数は，0.1648（ARS-1 1.0 mg を 2 回，L／R）から 0.3595（ARS-1 1.0 mg を 2 回，L／L）の範囲であった．EpiPen 投与後の相関係数は-0.1345，EpiPen 2 回では 0.0510 であった． ● PR：C_{max} と PR E_{max} の間には，弱から中等度の正の相関が認められた．ARS-1 投与後における相関係数は，0.2321（ARS-1 1.0 mg を 2 回，L／R）から 0.5249（ARS-1 1.0 mg を 2 回，L／L）の範囲であった．EpiPen 投与後の相関係数は 0.3723，EpiPen 2 回の投与後では 0.4868 であった． 線形混合効果モデル解析： ● SBP：すべての投与法において，ベースラインからの SBP の変化とアドレナリン濃度の間には有意な関係が認められた．全体として，ARS-1 1.0 mg IN と EpiPen 0.3 mg（単回投与）後では，ベースラインからの SBP の変化に対するノンコンパートメント効果パラメータとアドレナリン曝露の PK パラメータの関係に有意性は認められなかった．EpiPen 0.3 mg 投与から 6 分後と ARS-1 1.0 mg 投与の 15 分後における AUEC/AUC のみが例外であった．EpiPen 0.3 mg の 2 回の投与（L／R）からすべての投与時点まで，並びに ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与（L／R）と（L／L）におけるそれぞれ $AUEC_{0\text{-}12\ min}/AUC_{0\text{-}12\ min}$，$AUEC_{0\text{-}12.5\ min}/AUC_{0\text{-}12.5\ min}$ 以降の時点では，ベースラインからの SBP の変化に対するノンコンパートメント効果パラメータとアドレナリン曝露の PK パラメータの関係に有意性が認められた． ● DBP：ベースラインからの DBP の変化とアドレナリン濃度の関係には一貫性がなく，ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与（L／R）および（L／L）でのみ有意性が確認された．全体として，ベースラインの DBP からの変化に関するノンコンパートメント効果パラメータとアドレナリン曝露の PK パラメータに有意な関係は確認されなかった．有意な関係が認められたのは，ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与（L／L）後における E_{max}/C_{max}（p=0.0277），$AUEC_{0\text{-}10\ min}/AUC_{0\text{-}10\ min}$，$AUEC_{0\text{-}15\ min}/AUC_{0\text{-}15\ min}$，$AUEC_{0\text{-}30\ min}/AUC_{0\text{-}30\ min}$，$AUEC_{0\text{-}45\ min}/AUC_{0\text{-}45\ min}$（p<0.0001 から p=0.0479 の範囲），ARS-1 1.0 mg IN の投与後における $AUEC_{0\text{-}10\ min}/AUC_{0\text{-}10\ min}$，$AUEC_{0\text{-}30\ min}/AUC_{0\text{-}30\ min}$（p<0.0001），並びに EpiPen 0.3 mg IM の 2 回の投与後における $AUEC_{0\text{-}12.5\ min}/AUC_{0\text{-}12.5\ min}$，$AUEC_{0\text{-}45\ min}/AUC_{0\text{-}45\ min}$（P<0.0001）のみであった． ● PR：すべての投与法において，ベースラインからの HR の変化とアドレナリン濃度の間には有意な関係が認められた．ARS-1 1.0 mg IN（L／R）では，ベースラインからの HR の変化に対するノンコンパートメントパラメータとアドレナリン曝露の PK パラメータとの有意な関係は，45 分後以降（すなわち，$AUEC_{0\text{-}45\ min}/AUC_{0\text{-}45\ min}$ および $AUEC_{0\text{-}60\ min}/AUC_{0\text{-}60\ min}$）にのみ認められた．$AUEC_{0\text{-}2\ min}/AUC_{0\text{-}2\ min}$（どの投与法も有意性なし），$AUEC_{0\text{-}2\ min}/AUC_{0\text{-}2\ min}$（ARS-1 1.0 mg IN の 2 回の投与（L／L）でのみ有意），並びに $AUEC_{0\text{-}6\ min}/AUC_{0\text{-}6\ min}$（EpiPen 0.3 mg IM の 2 回の投与では有意性なし）を除き，ARS-1 1.0 mg IN（単回投与），ARS-1 1.0 mg IN（L／L），EpiPen 1.0 mg IM（単回投与）及び EpiPen 1.0 mg IM の 2 回の投与後には有意な関係が確認された．	
安全性に関する結果	
曝露の程度	合計で 36 例の被験者が登録され，このうち 35 例の被験者全員（97.2%）が試験における 5 つのすべての投与法を完了した．被験者 1 例は同意を撤回し，早期に試験を中止した．
TEAE	治験薬投与下の有害事象： 全体として，被験者 36 例中 33 例（91.7%）に少なくとも 1 件以上の

	有害事象が発現した．治験責任医師は 32 例（88.9%）を治療関連と判断した． 報告された TEAE はいずれも軽度（グレード 1）と判断された．重度，又は生命を脅かすか，死亡に至ると判断されたものはなかった．いずれの AE も重篤ではなく，試験の中止には至らなかった． 被験者 21 例（60.0%）において，ARS-1 1.0 mg の IN からの 1 回の投与後に TEAE が発現した．24 例（68.6%）では ARS-1 1.0 mg IN の 2 回（L／R）の投与後に TEAE が発現し，29 例（80.6%）では ARS-1 1.0 mg IN の 2 回（L／L）の投与後に TEAE が発現した．11 例（30.6%）では EpiPen 0.3 mg の 1 回の投与後に TEAE が発現した．19 例（52.8%）では EpiPen 0.3 mg の 2 回（L／R）の投与後に TEAE が発現した． 鼻への投与に関連する事象（器官別大分類，呼吸器，胸郭及び縦隔障害）を除けば，投与法群間で AE の有意差は認められなかった． 最も高い頻度で報告された TEAE： ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 1 回の投与後における主な TEAE は，血圧上昇（被験者 14 例，40.0%），鼻部不快感（被験者 7 例，20.0%），心拍数増加，体温上昇，鼻漏，心悸亢進，頭部不快感（被験者各 1 例，2.9%）であった． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／L）の投与後における主な TEAE は，血圧上昇（被験者 28 例，77.8%），心悸亢進（被験者 9 例，25.0%），心拍数増加（被験者 6 例，16.7%），びくびく感（被験者 3 例，8.3%），頭痛，流涎過多（被験者各 2 例，5.6%）であった． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／R）の投与後における主な TEAE は，血圧上昇（被験者 19 例，54.3%），鼻部不快感及び心悸亢進（被験者各 5 例，14.3%），心拍数増加（被験者 3 例，8.6%），咽喉刺激感（被験者 2 例，5.7%）であった． EpiPen 0.3 mg の 1 回の投与後における主な TEAE は，血圧上昇（被験者 8 例，22.2%）であった． EpiPen 0.3 mg の 2 回（L／R）の投与後における主な TEAE は，血圧上昇（被験者 10 例，27.8%），心悸亢進（被験者 5 例，13.9%），心拍数増加（被験者 4 例，11.1%），びくびく感（被験者 3 例，8.3%）であった． 治療関連 TEAE： ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 1 回の投与後における治療関連 TEAE は，血圧上昇（被験者 14 例，40.0%），鼻部不快感（被験者 7 例，20.0%），心拍数増加，心悸亢進および頭部不快感，副鼻腔手術（被験者各 1 例，2.9%）であった． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／R）の投与後における治療関連 TEAE は，血圧上昇（被験者 19 例，54.3%），鼻部不快感及び心悸亢進（被験者各 5 例，14.3%），心拍数増加（被験者 3 例，8.6%），咽喉刺激感（被験者 2 例，5.7%），鼻浮腫，頭痛，頭部不快感，流涙増加，羞明，流涎過多（被験者各 1 例，2.9%）であった． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／L）の投与後における治療関連 TEAE は，血圧上昇（被験者 28 例，77.8%），心悸亢進（被験者 9 例，25.0%），心拍数増加（被験者 6 例，16.7%），びくびく感（被験者 3 例，8.3%），頭痛及び流涎過多（被験者各 2 例，5.6%），咽喉刺激感及び頭部不快感（被験者各 1 例，2.8%）であった． EpiPen 0.3 mg の 1 回の投与後における治療関連 TEAE は，血圧上昇（被験者 8 例，22.2%），心拍数増加，心悸亢進（被験者各 1 例，

	2.8%）であった． EpiPen 0.3 mg の 2 回（L／R）の投与後における治療関連 TEAE は，血圧上昇（被験者 10 例，27.8%），心悸亢進（被験者 5 例，13.9%），心拍数増加（被験者 4 例，11.1%），びくびく感（被験者 3 例，8.3%），頭痛（被験者 1 例，2.8%）であった．
バイタルサイン	33 例の被験者において，バイタルサインに関連する TEAE が発現した． 全体として，被験者 32 例において 79 件の血圧上昇が認められた．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 1 回の投与後では被験者 14 例，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／R）の投与後では 19 例，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／L）の投与後では 28 例，EpiPen 0.3 mg の 1 回の投与後では 8 例，EpiPen 0.3 mg の 2 回（L／R）の投与後では 10 例において血圧上昇が観察された． EpiPen 0.3 mg の投与後，被験者 1 例では血圧低下が報告された．全体として，脈拍数増加は被験者 9 例で 15 件認められた．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 1 回の投与後では被験者 1 例，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／R）の投与後では 3 例，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 2 回（L／L）の投与後では 6 例，EpiPen 0.3 mg の 1 回の投与後では 1 例，EpiPen 0.3 mg の 2 回（L／R）の投与後では 4 例において脈拍数増加が観察された． 体温上昇は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に被験者 1 例で，また，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤 2 回の投与後に被験者 1 例において観察された． バイタルサインに関連する TEAE はすべて軽度と評価された．
身体診察	被験者 3 例（8.3%）では，退院時に異常な身体診察所見が認められた．退院時に，被験者 1 例では腹部の異常所見，1 例では鼻の異常所見があることが確認され，被験者 1 例では四肢の異常所見及び筋骨格の異常所見が報告された
鼻部刺激感と鼻痛	鼻部刺激感：すべての時点において，被験者の大多数には鼻部刺激感は認められなかった．観察された鼻部刺激感はグレード 1A（局所的な鼻粘膜の刺激感又は炎症）に限定され，すべての投与法全体において観察された． 刺激感はベースライン時及び試験の最初の 1 時間における報告頻度が高く，2 時間後までには消失するものと思われた． 粘膜紅斑：報告された粘膜紅斑はスコア 1 の軽度（軽度の粘膜紅斑）であることが最も多く，すべての投与群において観察された．中等度の粘膜紅斑（スコア 2）が 2 件観察された．これらの所見はいずれも，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を 2 回（L／R）投与した後（それぞれ各 1 時間と 4 時間の時点で 1 件ずつ）で認められたものであった．2 を超えるスコアは報告されなかった． 粘膜浮腫：すべての時点において，被験者の大多数には粘膜浮腫は認められなかった．観察された粘膜浮腫は軽度（スコア 1）であり，すべての投与群で観察された．中等度又は重度の浮腫は報告されなかった． 鼻汁：鼻汁はすべての投与法群において観察された．2（中等度の鼻汁）を超えるスコアは観察されなかった．鼻汁はベースライン時及び試験の最初の 1 時間における発現頻度が高く，2 時間後までには消失するものと思われた． 粘膜痂皮形成：すべての時点において，被験者の大多数には粘膜痂

	皮形成は認められなかった．観察された粘膜痂皮形成は軽度（スコア 1）であり，すべての投与群で観察された．中等度又は重度の痂皮形成は報告されなかった． 鼻粘膜出血：すべての時点において，被験者の大多数には鼻粘膜出血は認められなかった．観察された鼻粘膜出血は軽度（スコア 1）であり，すべての投与群で観察された．中等度又は重度の鼻出血は報告されなかった． 鼻痛：すべての時点において，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（1 回又は 2 回）の投与を受けた全被験者の平均の VAS スコアは軽度の範囲（5～8 のスコア）であった．アドレナリン注射剤を投与された被験者には，鼻痛はほとんど又は全く観察されなかった．

考察及び結論

本試験の薬物動態学的結果は，ARS-1 では EpiPen とほぼ同様の結果が得られ，両方の製剤ともに単回投与と反復投与のいずれにおいても薬物動態パラメータが同等であることを示している．

単回用量として投与した場合，ARS-1 1 mg は EpiPen よりもわずかに速い t_{max}（それぞれ 20.0 分と 24.0 分）を示す．単回用量としての ARS-1 は，単回用量として投与した EpiPen と比較して C_{max} はわずかに低い（311 pg/mL に対して 245 pg/mL）．ARS-1 後に観察された t_{max} の速さは，ARS-1 投与後では t_{max} が早かった（20 分以内）被験者の割合が高かったことによるものである可能性が高い（ARS-1 投与後では 54%，EpiPen 後では 37%）．

t_{max} に関する同様のパターンが ARS-1 の 2 回の投与（L／R と L／L の両方）と EpiPen の投与後にも観察され，ARS-1 の 2 回の投与（L／R と L／L の両方）における t_{max} は 20.0 分，EpiPen の 2 回の投与（L／R）における t_{max} は 25.5 分であった．C_{max} 値は，ARS-1（L／R）と EpiPen でほぼ同様であった（それぞれ，536 pg/mL と 538 pg/mL）．推奨されているとおり，ARS-1 を各鼻孔（L／R）に 1 回ずつ噴霧することによって 2 回投与した後の C_{max} は，EpiPen の 2 回の用量から得られた最大曝露量のブラケットの範囲内であった．ARS-1（L／L）後の方が C_{max} 値は高かった（873 pg/mL）．ただし，この高いアドレナリン曝露の結果としての有意な臨床転帰又は副作用は認められなかった．同じ鼻孔に 2 回投与した後に有意な臨床効果又は有害事象が生じなかったことは，同じ鼻孔に不注意によって 2 回投与した場合でも，ARS-1 が安全かつ忍容できるものであることを実証している．

潜在的な持ち越し効果について PK データを解析した結果，以下の所見が得られた．

- 持ち越し効果（血漿濃度）：事前の ARS-1 投与に続く投与後の吸収は，初回の ARS-1 曝露後の吸収と比べて著しく高かった．
- 持ち越し効果（PK パラメータ） :ARS-1 の（投与未経験の被験者に対する）初回の投与では，C_{max} 及び AUC_{0-t} で測定評価した全体的なアドレナリン曝露量が低かった．単回用量の投与による曝露量は，L／R＋L／L から 3 日間のウォッシュアウト後が最も高かった．2 回の投与による投与法での曝露量は，単回＋2 回の投与（L／R）後における投与 2 回目の投与（L／L）後が最も高かった．この持ち越し効果は，単回投与の最初の投与群における曝露量を元の解析結果（無作為化による曝露量）と比較した場合にも著明であった．この再分析結果から考えて，EPI 07 試験から導き出された PK に関する結論は，投与未経験の被験者における ARS-1 の薬物動態を正確に反映していない．
- 持ち越し効果（相対的生物学的利用率）：予想されたように，C_{max} 及び AUC_{0-t} で評価した全体的な曝露量は ARS-1 1.0 mg を 2 回（L／R）＋（L／L）投与した後の 3 日間のウォッシュアウト期間後に投与した場合に最も高く，投与未経験の被験者に投与した場合に最も低かった．

C_{max} と E_{max} の関係について検討した結果，これらの間には何らかの相関性はあるものの，それ以上 C_{max} が上昇しても E_{max} の上昇を生じさせない明確な天井効果があることから，ARS-1 の 2 回（L／L）投与群において観察された C_{max} 値の上昇に関連する安全上の懸念はないものと考えられる．さらに，個人における PR 及び SBP の最大の上昇は，C_{max} に関係なく，投与群間で同等であった．全ての投与群全体で個人における最大上昇値が同等であることを考えると，

ARS-1 投与後に観察されたベースラインの SBP 及び PR の平均の変化が EpiPen よりも高かったのは，各群において投与後に堅牢な薬力学的反応を示した個人の割合に起因している可能性がある．より堅牢なこの薬力学的反応は，早期（20 分以内）の t_{max} を示す各群の被験者の割合，すなわち ARS-1 を 2 回（L／R）及び ARS-1 を 2 回（L／L）ではそれぞれ 54%，69%，67%，EpiPen を 1 回又は EpiPen を 2 回（L／R）ではそれぞれ 37%と 47%に関連している可能性がある．
ARS-1 及び EpiPen を介したアドレナリンの投与後に観察された SBP 及び PR の薬力学的変化はすべて一時的なものであり，運動又はその他の興奮に伴って予想される正常な生理学的変化の範囲内であった（Palatini-1989）．各被験者のデータは心臓専門医によって検討され，SBP 又は PR の一時的な上昇はいずれも重大な安全上の懸念を提起するものではなく，運動中に予想される典型的な範囲内であると結論付けられた．吸収の違いにもかかわらず，ARS-1 に対する PD 反応は，投与未経験の被験者と既に ARS-1 に曝露されていた被験者の間でほぼ同様であった．
全体として，ARS-1 は EpiPen と薬物動態学的に類似していると同時に，より信頼性の高い薬力学的反応をもたらすことが実証されたことから，ARS-1 は EpiPen の安全かつ有効な代替であると考えられる．

2.7.6.10 EPI 10 試験［資料番号：5.3.4.2-1，評価資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
開発の相：	第 I 相
試験の標題：	全身性アレルギーを有する小児被験者に鼻腔内 ARS-1 を投与した後のアドレナリンの薬物動態及び薬力学の単期，単回投与試験（EPI 10）
報告の詳細	
報告書の日付：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	2020 年 7 月 17 日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験実施計画書及び修正：	EPI 10 第 5.0 版 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], MD [redacted], MD, Ph.D [redacted], MD [redacted], MD
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted] Children's Hospital Colorado, 13 123 East 16th Ave, Aurora, CO 80045 Institute for Asthma & Allergy, P.C, 2 Wisconsin Circle, Chevy Chase, MD 20815 University of South Florida, 13801 Bruce B. Downs Blvd, Tampa, FL 33613 [redacted]

目的

主要目的：
- 小児アレルギー患者を対象として，ARS-1 を 0.65 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で鼻腔内（IN）投与したときのアドレナリンの薬物動態（PK）を検討する．
- 小児アレルギー患者を対象として，ARS-1 を 0.65 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときの，自動血圧測定（ABPM）装置を用いて測定した脈拍数（PR）と血圧（BP）に基づく薬力学（PD）反応を検討する．

副次目的：
- 小児被験者を対象として，鼻閉及び鼻炎が ARS-1 の PK に及ぼす影響を検討する．
- 小児アレルギー患者を対象として，ARS-1 の安全性及び忍容性を検討する．

試験デザイン

本試験は，スクリーニング期間及び投与期間で構成した第 I 相，単回用量，単回投与の PK 試験である．小児アレルギー患者を対象として，体重に応じて投与した 0.65 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg のいずれかの用量の ARS-1 を IN 投与したときの生物学的利用能及び血行動態反応を検討した．
各被験者には，体重に基づき，ARS-1 の単回用量が投与された．

試験パート 1：
- 体重が 15 kg から 30 kg 未満の被験者には，左鼻孔に ARS-1 の 0.65 mg/100 µL の単回 IN 用量が投与された．
- 体重が 30 kg 以上の被験者には，左鼻孔に ARS-1 の 1.0 mg/100 µL の単回 IN 用量が投与された．

試験パート 2：
- 体重が 15～30 kg 未満の被験者には，左鼻孔に ARS-1 の 1.0 mg/100 µL の単回 IN 用量が投与された．
- 体重が 30 kg 以上の被験者には，左鼻孔に ARS-1 の 2.0 mg/100 µL の単回 IN 用量が投与された．

スクリーニング期間：被験者は試験参加前の 28 日以内にスクリーニングを受けた．所見及び試験への適格性を電子症例報告書（eCRF）に記録した．総合鼻症状スコア（TNSS）のスコア判定を小児に説明した．同意プロセスの一環として，噴霧を体験できるよう，小児にプラセボの ARS-1 噴霧器を提供した．プラセボは右（R）鼻孔で試させた．
ベースライン及び投与前評価：投与の前にベースライン及び投与前の評価を実施した．鼻閉及び鼻炎が ARS-1 の吸収に及ぼす影響を検討するという副次目的を考慮し，投与前の TNSS と鼻刺激の評価（浮腫及び紅斑を含む）に特に留意した．噴霧を体験できるよう，投与日の少なくとも投与の 1 時間以上前に小児にプラセボの ARS-1 噴霧器を提供した．プラセボは右鼻孔で試させた．
非盲検投与期間：被験者は投与前に少なくとも 30 分以上，半仰臥位で休ませた後，体重に基づいて ARS-1 を投与した．被験者は投与後 120 分間，刺激を最小限にして半仰臥位に維持した．
安全性評価：安全性評価は，治験のスケジュールに従い，投与後の指定の時間の投与前に実施した．被験者は薬剤投与後少なくとも 4 時間以上追跡し，合併症がないか，継続していた有害事象（AE）が消失していれば帰宅させた．安全性評価にはバイタルサインと AE の評価を含めた．併用薬を記録した．
薬物動態評価：血液検体（各 3 mL）は留置末梢静脈又は正中線カテーテルを通じて採取した．各投与期の投与前（10 分前及び 5 分前）及び投与の 2.5，5，7.5，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120 分後に，アドレナリン血漿濃度を測定するための血液検体を採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせてもよいこととした．1）10 分前～20 分後の検体では± 1 分，2）30 分～90 分後の検体では± 2 分，3）120 分後の検体では± 5 分．各検体を採取した時点で，実際の採取時間と投与時間を記録した．
薬力学的評価：薬力学的測定には，自動血圧測定用カフを使用し，投与前及び治験スケジュールの各時点での PR と収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）を含めた．
鼻部刺激感：治験薬の投与前及び投与後と退院時に鼻部刺激感評価を実施し，その内容には，鼻部刺激感，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻漏，粘膜痂皮形成，鼻粘膜出血の評価を含めた．鼻症状は投与前に TNSS を用いて評価した．

試験集団

本試験には全身性アレルギーを有する 4～17 歳の 80 例の小児ボランティアを組み入れ，治験薬を少なくとも 1 回投与した．再スクリーニングを受け，再登録された被験者が 17 例いたため，個別の被験者としては合計で 63 例であった．さらに 2 例の被験者が登録されたが，投与は行われなかった．

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下に挙げる基準をすべて充足していなければならないこととした．
1. 登録の時点で 4 歳から 18 歳未満までの男女であること．
2. 体重が 15 kg 以上で，ボディマス指数（BMI）が以下の基準を満たしていること．
   a. 男児：

- 4～8 歳：BMI ≤19 kg/m^2
- 9～11 歳：BMI ≤21 kg/m^2
- 12～17 歳：BMI ≤26 kg/m^2

b. 女児：
- 4～8 歳：BMI ≤18 kg/m^2
- 9～11 歳：BMI ≤20.5 kg/m^2
- 12～17 歳：BMI ≤25 kg/m^2

3. 食物，昆虫，動物が分泌する毒素，又は薬物に対する重度の全身性（I 型）アレルギーがあり，抗原に曝露された場合に症状を逆転させるため，被験者又は介護者にアドレナリン製品の処方が必要になった経験があること．
4. 臨床的に重大な高血圧症又は心血管疾患の病歴がなく，スクリーニング時及びベースライン時のバイタルサインが正常であること．
5. スクリーニング時の臨床生化学，血液学，凝固（少なくとも 8 時間以上の絶食下），完全尿検査の結果が臨床検査室の基準範囲内であること．ただし，結果が範囲外であっても，治験責任医師が臨床的に重要ではないと判断した場合を除く．
6. 妊娠可能な女性の場合，スクリーニング時の血清妊娠検査（β-hCG）が陰性であること．並びにベースライン時の尿妊娠検査が陰性であることが求められる．被験者が性行為を行っていないか，禁欲に同意しているか，若しくは性行為を行う場合はベースラインの少なくとも 2 週間前から治験薬投与最終日の 7 日後まで効果の高い避妊方法を使用することに同意していることを親が確認していること．
7. 13 歳以上の男性の場合，被験者が性行為を行っていないか，若しくは試験への参加手続きから治験薬投与最終日の 7 日後まで効果の高い避妊方法を使用することに同意していることを親が確認していること．
8. 親又は法律上の保護者が試験及びすべての試験手順への参加に同意していること．
9. 試験への参加意思があり，参加の前に同意していること．
10. 治験責任医師やスタッフとコミュニケーションが取れること．試験手順を理解できること．

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．

1. 臨床的に重大な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，精神疾患，又は心血管疾患の既往，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の病態の既往がある．
2. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープやポリポーシス，反復性鼻出血[月に 1 回を超える鼻出血]，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレーの投与を妨げる可能性のある鼻腔の異常，鼻粘膜充血除去薬の乱用，睡眠時無呼吸症候群）がある．
3. 治験責任医師がベースラインの時点で治験には不適格だと感じる臨床的に重大な医学的状態又は身体診察（PE）所見がある．
4. 貧血の臨床的徴候があるか，ヘモグロビン値が 1 dL あたり 11 gm 未満である．
5. スクリーニングの時点で，心血管疾患の既往歴や臨床的に重大な心電図（ECG）異常など，心血管検査の異常がある．
6. 粘膜の炎症性疾患（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）がある．
7. 試験のスクリーニングに先立つ 30 日以内に，重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた．
8. 喫煙者であり，過去 3 カ月以内にタバコ含有製品（紙巻きタバコやパイプ，葉巻，加熱式タバコ，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどが含まれるが，これらに限定されるわけではない）を使用した．
9. 治験薬投与前の 30 日間に献血をしたか，急性失血（>50 mL）があった．若しくは試験終

了後 30 日以内に血液又は血液成分の献血を予定している．
10. 介護者の評価に基づき，薬物乱用（何らかの違法な薬物使用として定義）の履歴（スクリーニング前の 12 カ月以内）が認められる．
11. 介護者の評価に基づき，アルコール乱用の履歴（1 日に 2 ドリンクを超える[週に最大で 14 ドリンクの]アルコール摂取として定義）が認められる．
12. 試験の 1 日前から過去 4 週間に異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた．
13. 治験薬の初回投与前の 30 日以内に，治験薬の関与する治験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．
14. 試験の 1 日前から過去 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリンを含有する製剤による治療を受けた．
15. 静脈へのアクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある．
16. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとでの実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある．

制限

以下のいずれかの基準に該当する被験者については，投与前に参加に対するメディカルモニターの承認を受けなければならないものとした．
1. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450 酵素，MAO など）に対する既知の強力な，若しくは中等度の阻害薬や誘導薬による治療を受けた．
2. 投与当日の投与前から過去 2 日間および試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに一般用医薬品（OTC）を使用した．
3. 試験の 1 日前から過去 7 日以内及び試験期間中に何らかの処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く．喘息及び慢性疾患を管理するためのその他の薬剤は，試験の転帰や被験者の安全にリスクをもたらさない限り，中断されないものと予想した．
4. 試験の 1 日前から過去 3 日以内及び試験期間中に経口又は点鼻うっ血除去薬，又抗ヒスタミン剤を使用した．
5. 投与前の 30 分間及び投与から 120 分後の PK 検体採取時間まで，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるその他の活動など，興奮を引き起こした可能性のある活動に従事した．被験者には半仰臥位を維持し，刺激を受けることなく安静にしているよう求めたが，恐怖や興奮を生じさせたり，小児に興奮を促すようなものではない漫画又はその他のテレビ番組は視聴を許可した．被験者が快適に過ごし，また，娯楽が年齢に適したものになるよう，娯楽用の素材及び機器は治験実施医療機関から提供されたものでなければならないものとした．

試験期間

各被験者は 29 日間にわたって本試験に参加した．その内訳は 28 日間のスクリーニング期間，投与のための約 1 日（4 時間）であった．

<table>
<tr><td colspan="2">治験薬のロット番号</td></tr>
<tr><td colspan="2">
<table>
<tr><th>ARS-1 0.65 mg</th><th>ARS-1 1.0 mg</th><th>ARS-1 2.0 mg</th></tr>
<tr><td>ARS-1 0.65 mg / 0.25%DDM
201248A

ARS-1 0.65 mg / 0.35%DDM
202260A</td><td>ARS-1 1 mg / 0.25% DDM
201484A 及び 190932A

ARS-1 1 mg / [redacted]% DDM
211312A</td><td>ARS-1 2 mg / [redacted]% DDM
210928A</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬の用法及び用量</td></tr>
<tr><td colspan="2">ARS-1（ARS Pharmaceuticals Inc.の委託によって製造した 0.3 mg のアドレナリン点鼻スプレー懸濁液）は，市販の噴霧器を使用し，体重に応じて 1 回の噴霧あたり 0.65 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg のアドレナリン用量を 100 µl の水溶液として IN 投与によって投与した．ARS-1 は市販を計画している製品の Unit Dose Sprayer（UDS）を用いて投与した．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した．</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価</td></tr>
<tr><td>安全性評価</td><td>ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，有害事象の情報を収集し，照査した．スクリーニング時に詳細な PE を実施した．標的を絞った PE をベースライン時及び退院時に実施した．その他の安全性測定項目にはバイタルサインの測定を含めた．</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価</td><td>薬物動態解析は[redacted](Part 1)と[redacted](Part 2)で実施された．
• [redacted]は，LLOQ が 20 pg/mL，20.0～4000 pg/mL の定量範囲でバリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS-MS）試験法（ATM-2394 及び ATM-2662）を使用した．
• [redacted]はアドレナリンを LLOQ が 11 pg/mL で検出可能でありダイナミックレンジも同等である，上記方法によく似たバリデートされた LC-MS-MS 試験法を用いた．
PK パラメータは，投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出した．ベースライン値を差し引かずにアドレナリンの血漿濃度を使用した根拠は，臨床上及び PK の両方に関わる考慮事項に基づくものである．まず，アドレナリンの内因性濃度は，日内周期と刺激の両方に基づいて変化する．第二に，臨床学的には，絶対血漿濃度（例えば 100 pg/mL など）の方が有効な反応を誘発する上で重要性が高いと考えられる．
アドレナリンの血漿濃度を測定するための血液検体（各 3 mL）を以下の時点で採取した．
• 投与前の 2 回の測定．5 分間隔で収集（10 分前及び 5 分前）．
• 投与の 2.5，5，7.5，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120 分後．
測定における許容可能な時間枠は，10 分前から 20 分後の測定で± 1 分，30 分後から 90 分後の測定で± 2 分，45 分後から 120 分後の検体で± 5 分とした．実際の時間を記録した．
アドレナリンの以下の PK パラメータは，体重カテゴリー（15 kg から 30 kg 未満，又は 30 kg 以上）と用量（0.65 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg）に基づき，各群ごとにノンコンパートメント解析を用いて算出した．
• C_{max}：最大血漿濃度．個々の濃度－時間データから直接決定さ</td></tr>
</table>

	れるもの. ● t_{max}：最大血漿濃度時間 ● $AUC_{0\text{-}t}$：濃度が定量下限以上の最終時間までの曲線下面積 ● $AUC_{(0\text{-}60\ min)}$：試験薬投与から最初の 60 分間の曲線下面積 ● 治験薬投与から最初の 20 分間における各時点の部分的 AUC 値［$AUC_{(0\text{-}2.5\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}5\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}7.5\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}10\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}12.5\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}20\ min)}$］
薬力学的評価	BP（SBP ; DBP）と PR を含む薬力学測定値は，以下の時点で収集した. ● 投与前の 2 回の測定．5 分間隔で収集（10 分前及び 5 分前）. ● 投与の 5，10，15，20，25，30，45，60，90，120 分後. 実際の検体採取時間には，次のように，すなわち 5 分後から 30 分後の測定では± 2 分，45 分後から 120 分後の検体で± 5 分の幅を持たせてもよいこととした．実際の時間を記録した. SBP，DBP 及び PR に関する以下の PD パラメータをノンコンパートメント解析を用いて算出した. ● E_{max}：最大効果 ● t_{Emax}：最大効果時間 ● $AUEC_{0\text{-}t}$：試験時間全体の効果曲線下面積 ● $AUE_{(0\text{-}60\ min)}$：最初の 60 分間の効果曲線下面積 ● $AUE_{(0\text{-}120\ min)}$：最初の 120 分間の効果曲線下面積 ● $AUE_{(60\ min\text{-}t)}$：60 分後から試験終了までの効果曲線下面積 治験薬投与後の最初の 45 分間における各時点の部分的 AUE 値［$AUE_{(0\text{-}5\ min)}$，$AUE_{(0\text{-}10\ min)}$，$AUE_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUE_{(0\text{-}20\ min)}$，$AUE_{(0\text{-}30\ min)}$，$AUE_{(0\text{-}45\ min)}$］
統計解析：	
安全性解析	安全性データは，初期の用量レベル又は投与群に基づいて，用量群ごとに要約した（すなわち，減量が発生した場合，被験者は初期の投与群に含めて検討した）．バイタルサイン及び体重の実際の値とベースライン値からの変化について，記述統計量を示す．試験中に報告された AE の発生率と重症度，並びに治験薬との関係を作表した．有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA™）を用いてコード化し，身体系統ごとに提示する.
薬物動態解析	特に記載がない限り，統計分析は SAS（バージョン 9.4 以上，SAS Institute Inc.）において実施した. 濃度－時間データ： 個々の被験者の濃度－時間データを，投与法及び時点ごとにリストした．データの作表と記述統計量の計算では，定量限界未満（BLQ）の濃度は定量下限値（LLOQ）/2 として扱うこととした. データのリストには，所定の投与における実際の検体採取時間を，予定されていた名目時間からの相違と合わせて記載した. 濃度－時間データは，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差（SD），中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均を使用し，各時点における投与法別に提示した．濃度は 3 桁の有効数字で報告する. ノンコンパートメント薬物動態解析： 主要な PK 解析（ベースライン調整を行わずに観察された濃度に基づいて実施したもの）では，ゼロ時間から定量可能な最初の濃度が認められた時点までの BLQ 濃度は LLOQ/2 として扱い，埋込み値や

	終末値又はその両方による BLQ 濃度は「欠測」として扱うものとした．PK 解析では，（投与時間を基準とした）実際の検体採取時間を使用した． 相対的生物学的利用能　： 自然対数変換した PK パラメータの C_{max}，部分 AUC（2.5 分後から 60 分後），$AUC_{0\text{-}120\ min}$ 及び AUC_{last} について，順序，順序内の被験者，時間，投与法を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用して解析し，投与法間で比較した． ベースライン値を差し引いていない曝露量の幾何平均比について，信頼区間（CI）（90%）を構築した． 以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，線形混合効果モデル（SAS PROC MIXED）を用いて統計解析を実施した． ● 0.65 mg/100 µL ARS-1 対 1.0 mg/100 µL ARS-1----（パート 1） ● 1.0 mg/100 µL ARS-1 対 2.0 mg/100 µL ARS-1----（パート 2） ● 1.0 mg/100 µL ARS-1 対 1.0 mg/100 µL ARS-1----（パート 1 とパート 2 の比較） 幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告した． 最大濃度到達時間： ノンパラメトリック解析（Wilcoxon 検定など）を用いて最大濃度到達時間を比較した．以下の被験薬対参照薬の比較を実施した． ● 0.65 mg/100 µL ARS-1 対 1.0 mg/100 µL ARS-1----（パート 1） ● 1.0 mg/100 µL ARS-1 対 2.0 mg/100 µL ARS-1----（パート 2） ● 1.0 mg/100 µL ARS-1（パート 1）対 1.0 mg/100 µL ARS-1（パート 2） 探索的薬物動態解析 打ち切りによる薬物動態データ： 投与後 60 分間における PK-PD 相関を明らかにするため，打ち切りデータセットを使用して観察された濃度－時間データの探索的 PK 解析を実施した．この解析では，（実際の検体採取時間で）60 分未満に収集した濃度－時間データを使用した．60 分又はそれ以降に収集したデータは除外した．観察された $C_{max<60}$，$t_{max<60}$，$AUC_{last<60}$，$T>100_{60}$ min 及び $T>50_{60}$ min を報告した． ベースライン補正後の薬物動態データ： ベースライン補正後の濃度－時間データに対し，薬物動態解析を実施した．5 分間隔で収集した 2 つの投与前濃度の平均値（ゼロ時間の濃度として定義）をゼロ時間のベースライン濃度として使用した．
薬力学解析	PD 解析には，SBP，DPB 及び PR 又は HR を含めた．データは，（1）観測された測定値（生データ）と（2）ベースラインからの変化（Δ ベースライン）として表わした．この場合， Δ ベースライン＝値（各時点）－値（ベースライン又は投与前）とした． ベースラインは，5 分間隔で収集した 2 回の投与前測定値の平均値に基づいて決定した．これらの計画測定値のうち一つしか得られなかった場合は，報告された 1 回の値をベースラインとして使用した．実測値はデータ一覧に記載しているが，すべての PD 解析結果と数値はベースラインデータからの変化（Δ ベースライン）のデータに基づくものである． 【薬力学－時間データ】 PD の実測値と Δ ベースラインに関するデータをデータ一覧に組み

	入れた．Δベースラインデータは，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，CV%を使用し，各名目時点におけるパートごと及び投与法ごとに要約した．欠測データはデータの要約及び記述統計では欠測として扱った． 平均のΔベースラインデータをパートごと及び投与法ごとに線形スケールで示した．平均値は，（1）すべての投与法を一緒に作図し，（2）以下に示すように一対比較を行うことによって生成した． ● 0.65 mg/100 µL ARS-1 対 1.0 mg/100 µL ARS-1------パート 1 ● 1.0 mg/100 µL ARS-1 対 2.0 mg/100 µL ARS-1------パート 2 ● 1.0 mg/100 µL ARS-1（パート 1; 15～30 kg 未満）対 1.0 mg/100 µL ARS-1（パート 2; 30 kg 以上） 【ノンコンパートメント薬力学解析】 SBP，DBP 及び PR のノンコンパートメント PD 解析は，Δベースラインデータに基づいて実施した．欠測値は PD パラメータの計算では欠測として扱った．PD 解析では，投与時間に対する実際の測定時間を適用した．薬力学パラメータは，記述統計量，すなわち，n，算術平均，中央値，SD，最小値，最大値，CV%を使用し，パートごと及び投与法ごとに要約した． 【探索的薬力学解析】 打ち切りによる薬力学データ： 投与後 60 分間における PK-PD 相関を明らかにするため，打ち切りデータを使用して探索的 PK 解析を実施した．この解析では，（実際の検体採取時間で）60 分未満に収集したΔベースラインデータを使用した．60 分又はそれ以降に収集したデータは除外した．得られた $E_{max<60}$，$t_{Emax<60}$ 及び $AUEC_{last<60}$ を報告した． 最大効果到達時間： アドレナリン吸収速度が PD 反応に及ぼす影響を評価するため，各投与法における個々の被験者の E_{max}，$AUEC_{0\text{-}60\ min}$ 及び $AUEC_{0\text{-}120\ min}$ の PD パラメータを作図し，カテゴリー変数としての PK t_{max} と比較した．カテゴリーには，t_{max} が 20 分以内，20 分超から 30 分以内，30 分超から 45 分以内，45 分超から 60 分以内，60 分超の被験者を組み入れた．
薬物動態／薬力学解析	PK 濃度－PD 反応／ピアソン相関係数： アドレナリンの PK と PD 反応の関係について検討した．PD の各変数（SBP，DBP，PR/HR）について，Δベースラインを血漿アドレナリン濃度に対してプロットし，散布図を作成した．PK-PD データ（ΔBaseline 及び血漿アドレナリン濃度）を解析し，ピアソン相関係数を報告した．時間を一致させた PK 及び PD 測定値について相関解析を実施した． また，濃度を回帰変数，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて PK-PD 反応解析を実施した．傾き，調整済み R^2（適合度）及び p 値を報告した．さらに，Δベースラインと PK 濃度とを当てはめたプロットを作成した． PK-PD プロット－二重の x 軸： SBP，DBP，PR を別個に作図 平均のデータと個々の被験者のデータについて，（左（L）軸にアドレナリン濃度，右軸にベースラインからの PD の変化を示した）二重の y 軸を用いて薬物動態－薬力学プロットを作成し，PK-PD データの傾向を示すとともに効果の時間的遅延を特定した．プロットには，時間を一致させたデータ時点だけでなく，PK と PD の両方のす

	べてのデータ時点を含めた．プロットは，SBP，DPB 及び PR に対して別々に作成した． SBP-PR 及び SBP-DBP： 解析時には，1）SBP と PR を投与法ごとに一つのプロットに，また，2）SBP と DBP を投与法ごとに一つのプロットにまとめられるよう，プロファイルの統合を試みた．曲線の定性的な解釈は，IN ARS-1 の用量の相違が血行動態に及ぼす影響を説明する上で重要であった． ヒステリシスプロット： また，平均のデータについても薬物動態－薬力学プロットを作成した．このプロットでは，時間を一致させたデータ時点のみを使用して，平均の Δ ベースライン PD（SBP，DBP，HR）を作図し，平均のアドレナリン濃度と比較した．（x=PK, y=PD）のデータ時点を時間（分）ごとにラベル付けした．これらのヒステリシスプロットは，経時的なアドレナリン濃度に伴う PD の変化を示すものであった． ヒステリシスプロットは，パート 1 及びパート 2 に対し，以下について作成した． 1. 各投与法ごとの個別のプロット 2. ARS-1（0.65 mg/100 µL）及び ARS-1（1.0 mg/100 µL）を一緒に示すプロット（パート 1） 3. ARS-1（1.0 mg/100 µL）及び ARS-1（2.0 mg/100 µL）を一緒に示すプロット（パート 2） PK パラメーターPD パラメータ： PK 及び PD のノンコンパートメントパラメータの C_{max}/E_{max}，$AUC_{(0\text{-}xmin)}/AUEC_{(0\text{-}xmin)}$（この場合における x = 5，10，15，20，25，30，45，60，120 分）及び $AUC_{last}/AUEC_{last}$ について相関解析を実施した．Δ ベースラインの PD パラメータと PK パラメータの関係を示す散布図を作成した．PK-PD データ（PK 及び PD のノンコンパートメントパラメータ）の解析を実施し，ピアソン相関係数を報告した． さらに，PK パラメータを回帰変数，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて PK-PD 解析を実施した．傾き，補正済み R^2 及び p 値を報告した． 探索的 PK-PD 解析－打ち切りデータ： 早期曝露と反応 先行試験では広範囲に及ぶ t_{max} 及び t_{Emax} が観察され，ピークの PK 濃度と PD への効果が非常に遅い時点で確認された例もあった．アドレナリンは急速に吸収されると予測され，アレルギー反応や敗血症性ショックに伴う低血圧などの救急処置に使用されており，ピークの遅さは臨床診療と整合していない． 打ち切りデータ（0～60 分未満）のノンコンパートメント解析で得られた PK 及び PD パラメータを用いて探索的 PK-PD 解析を検討した．この早期の全身曝露と反応に対する探索的 PK-PD 相関（$E_{max<60}/C_{max<60}$，$t_{Emax<60}/t_{max<60}$ 及び $AUEC_{last<60}/AUC_{last<60}$）は，上記に従って実施した．
試験集団の結果	
被験者の内訳	本試験には全身性アレルギーを有する 4～17 歳の 80 例の小児ボランティアを組み入れ，治験薬を少なくとも 1 回投与した．再スクリーニングを受け，再登録された被験者が 17 例いたため，個別の

	被験者としては合計で 63 例であった．さらに 2 例の被験者が登録されたが，投与は行われなかった．
投与の中止	合計で 80 例の被験者に治験薬が投与された．80 例の被験者全員（100%）が試験を完了した．

薬物動態の結果

血漿濃度対時間：
- 30 mg 以上の被験者：30 mg 以上の被験者の血漿濃度対時間曲線は，ARS-1 の用量が 1.0 mg から 2.0 mg に増加するとアドレナリン濃度が増加することを示した．
- 15～30 mg の被験者：15～30 mg の被験者の血漿濃度対時間曲線は，投与後の初期の時間におけるアドレナリン濃度は同様であり，t_{max} 後は ARS-1 1.0 mg の方が有意に高かったことを示していた．

相対的生物学的利用能と用量比例性：
- 多様な PK パラメータにおける相対的比率と 90% CI を併用した比較により，15～30 kg の被験者における ARS-1 1.0 mg の薬物動態は 30 kg 以上の被験者における ARS-1 2.0 mg の薬物動態と同等であることが実証された．
- 用量比例性の試験では，体重が 30 kg 以上の被験者において，ARS-1 2.0 mg は ARS-1 1.0 mg に比べて用量比例率がわずかに高く，pAUC の 90% CI 比が 128%（$pAUC_{0\text{-}2.5}$）から 281%（$pAUC_{0\text{-}118}$），C_{max} の 90% CI 比が 250%であることが示された．
- 15～30 kg の被験者と体重 30 kg の被験者の pAUC と t_{max} 値を比較すると，体重 15～30 kg の小児の方が吸収がわずかに速いことが明らかであった．

体重及び BMI の影響：
- 体重も BMI も，ARS-1 のどの用量の薬物動態にも影響を生じさせなかった．

薬力学に関する結果

【収縮期血圧】
経時的にみたベースラインからの平均の変化：全体として，投与後の SBP 値は投与後約 20～30 分まで上昇し，その後は緩やかに下降する．体重 30 kg 以上の投与群における ARS-1 1.0 mg の IN 投与では，この傾向の例外が認められ，SBP の顕著な上昇は確認されなかった．
ノンコンパートメント解析：
- 体重が 15～30 kg の被験群：ARS-1 0.65 mg を IN から投与したところ，平均の E_{max} 値は 12.3 mmHg，t_{Emax} の中央値は 30.5 分であった．ARS-1 1.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 13.4 mmHg，t_{Emax} の中央値は 20.0 分であった．いずれの PD パラメータにも用量に関連する差は認められなかった．
- 体重が 30 kg 以上の被験群：ARS-1 1.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 7.81 mmHg，t_{Emax} の中央値は 30.0 分であった．ARS-1 2.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 12.2 mmHg，t_{Emax} の中央値は 25.0 分であった．用量関連の差異が認められたのは 45 分から 60 分の間のみであり，2.0 mg の用量ではこれらの時点における平均の作用が大きかった．

【拡張期血圧】
経時的にみたベースラインからの平均の変化：ARS-1 は DBP に対して一貫性のある作用を生じさせなかった．
ノンコンパートメント解析：
- 体重が 15～30 kg の被験群：ARS-1 0.65 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 9.50 mmHg，t_{Emax} の中央値は 28.0 分であった．ARS-1 1.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 7.00 mmHg，t_{Emax} の中央値は 15.0 分であった．用量に関連する差異は観察されなかった．
- 体重が 30 kg 以上の被験群：ARS-1 1.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 4.54 mmHg，t_{Emax} の中央値は 17.5 分であった．ARS-1 2.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 8.67 mHg，t_{Emax} の中央値は 25.0 分であった．用量に関連する差異は観察されなかった．

【脈拍数】
経時的にみたベースラインからの平均の変化：各体重群において，高用量の投与後に PR の持続的な上昇が観察された（体重 30 kg 以上の群では ARS-1 2.0 mg，体重 15～30 kg の群では ARS-1 1.0 mg）．体重 30 kg の投与群では ARS-1 1.0 mg の投与後にも持続的な上昇が認められたのに対し，ARS-1 0.65 mg（体重 15～30 kg の投与群）では投与後の最初の 20 分間に PR が上昇した．
ノンコンパートメント解析：

- 体重が 15～30 kg の被験群：ARS-1 0.65 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 15.7 bpm，t_{Emax} の中央値は 15.0 分であった．ARS-1 1.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 18.5 bpm，t_{Emax} の中央値は 25.0 分であった．投与の 45 分後から用量に関連する有意差が観察され，1.0 mg の用量では 0.65 mg 用量に比べて PR の上昇率が大きかった．
- 体重が 30 kg 以上の被験群：ARS-1 1.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 13.8 bpm，t_{Emax} の中央値は 20.0 分であった．ARS-1 2.0 mg の投与では，平均の E_{max} 値は 16.9 bpm，t_{Emax} の中央値は 44.0 分であった．投与後 90 分の時点において，用量関連の有意差が観察された．

薬物動態／薬力学に関する結果

収縮期血圧：
ベースラインの SBP からの上昇は，すべての用量／体重群において，0.05 未満の有意水準でアドレナリン濃度の上昇と相関していることが確認された．
拡張期血圧：
全体的に，アドレナリン濃度はベースラインの DBP からの変化と相関していなかった．
脈拍数：
ベースラインの PR からの上昇は，すべての用量／体重群において，0.05 未満の有意水準でアドレナリン濃度の上昇と相関していることが実証された．ただし，15～30 kg 体重群の ARS-1 0.65 mg の IN における平均回帰は例外であり，統計的有意性の境界に近かった（P 値＝0.0598）．

安全性の結果

曝露の程度	試験には 63 例の個別被験者が登録され，少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた．さらに 17 例の被験者が再スクリーニングを受け，再登録されたため，合計で 80 回分の用量が投与された． 15～30 kg の被験者（n = 29）： 合計で 29 例の個別被験者は 15～30 kg であった．これらの被験者のうち 12 例は ARS-1 0.65 mg，17 例は ARS-1 1.0 mg の投与を受けた． 全体で，15～30 kg の被験者 29 例に対し，ARS-1 0.65 mg は 12 回分，ARS-1 1.0 mg は 21 回分の用量が投与された． 30 kg 以上の被験者（n = 34）： 合計で 34 例の被験者は 30 kg 以上であった．これらの被験者のうち 25 例は ARS-1 1.0 mg，9 例は ARS-1 2.0 mg の投与を受けた． 全体として，30 kg 以上の被験者 34 例に対し，ARS-1 1.0 mg では 26 回分，ARS-1 2.0 mg では 21 回分の用量が投与された．
治療下で発現した有害事象 （TEAE）	有害事象の概要： 被験者 80 例中 43 例（53.8%）において，少なくとも 1 件の TEAE が認められた． 15～30 kg の被験者 ● 被験者 12 例中 6 例（50.0%）が，ARS-1 0.65 mg の投与後に TEAE を発現した． ● 被験者 21 例中 11 例（52.4%）が，ARS-1 1.0 mg の投与

	後に TEAE を発現した. 30 kg 以上の被験者 ● 被験者 26 例中 12 例（46.2%）が，ARS-1 1.0 mg の投与後に TEAE を発現した. ● 被験者 21 例中 14 例（66.7%）が，ARS-1 2.0 mg の投与後に TEAE を発現した. 重篤とみなされるか，治験中止に至った TEAE は発生しなかった. 最も高い頻度で報告された TEAE（被験者 2 例以上）: 15～30 kg の被験者 ● ARS-1 0.65 mg の投与後に 2 例以上の被験者において発生した唯一の TEAE は，咽頭刺激感（被験者 2 例，16.7%）であった. ● ARS-1 1.0 mg の投与後に 2 例以上の被験者において発生した治療下発現の AE は，鼻閉（被験者 4 例，19.0%），上気道うっ血（被験者 3 例，14.3%），咽頭乾燥，鼻乾燥，錯感覚（被験者各 2 例，9.5%）であった. 30 kg 以上の被験者 ● ARS-1 1.0 mg の投与後に 2 例以上の被験者において発生した治療下発現の AE は，鼻部不快感及び鼻粘膜障害（被験者各 5 例，19.2%），鼻漏（被験者 3 例，11.5%），並びに鼻痛，くしゃみ，口腔咽頭痛，味覚障害，流涙増加，眼充血（被験者各 2 例，9.5%）であった. ● ARS-1 2.0 mg の投与後に 2 例以上の被験者において発生した治療下発現の AE は，鼻部不快感，鼻漏，及び鼻腔内感覚異常（被験者各 4 例，19.0%），くしゃみ（被験者 3 例，14.3%），並びに鼻痛，鼻出血，錯感覚，疲労，びくびく感（被験者各 2 例，9.5%）であった. 重症度別の TEAE： 被験者 2 例において，合計 6 件の中等度の TEAE が報告された. ● ARS-1 1.0 mg を投与された後，体重 15～30 kg の投与群の被験者 1 例が，次の中等度の TEAE，すなわち咽頭刺激感（咽頭の灼熱感），鼻部不快感（鼻の灼熱感），咽頭刺激感（咽頭のかゆみ），上気道咳嗽症候群（後鼻漏）を発現した. ● ARS-1 2.0 mg を投与された後，体重 30 kg 以上の投与群の被験者 1 例が，次の中等度の TEAE，すなわち，鼻部不快感（左鼻孔の灼熱感）及びくしゃみを発現した. 他の TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった. 治療関連 TEAE： 15～30 kg の被験者 ● ARS-1 0.65 mg の投与後に発現した治療関連 AE は，鼻部不快感及び咽喉刺激感であった （被験者各 1 例，8.3%）. ● ARS-1 1.0 mg 投与後の治療関連 AE は，鼻閉（被験者 4 例，19.0%），上気道うっ血（被験者 3 例，14.3%），咽頭乾燥，鼻乾燥，錯感覚（被験者各 2 例，9.5%），並び

	に鼻部不快感，鼻痛，口腔咽頭痛，鼻漏，咽頭刺激感，鼻そう痒症及び上気道咳嗽症候群（被験者各 1 例，4.8%）であった． 30 kg を超える被験者 ● ARS-1 1.0 mg 投与後の治療関連 AE は，鼻部不快感及び鼻粘膜障害（被験者各 5 例，19.2%），鼻痛（被験者 2 例，7.7%），並びに口腔咽頭痛，鼻漏，期外収縮（被験者各 1 例，3.8%）であった． ● ARS-1 2.0 mg 投与後の治療関連 AE は，鼻部不快感及び鼻腔内感覚異常（被験者各 4 例，19.0%），くしゃみ（被験者 3 例，14.3%），鼻痛，鼻出血，疲労，びくびく感，錯感覚（被験者各 2 例，9.5%），並びに鼻閉，口腔咽頭痛，鼻漏，咽頭感覚異常，動悸，HR 上昇，神経過敏（被験者各 1 例，4.8%）であった．
鼻の症状	全体として，被験者の大多数には鼻の症状（刺激感，紅斑，浮腫，鼻汁，痂皮形成，鼻出血）は発現しなかった．実際に現れたケースでは，症状は軽度から中等度で，投与前と投与後の両方において発現しており，すべての投与群において観察された．
身体診察	ベースライン時における異常な PE 所見が，次の系統，すなわち鼻（被験者 20 例，25.0%），皮膚（被験者 7 例，8.8%），歯列（被験者 4 例，5.0%），リンパ節（被験者 2 例，2.5%），並びに耳，四肢，筋骨格系（被験者各 1 例，1.3%）において報告された． 退院時における異常な PE 所見が，次の系統，すなわち鼻（被験者 20 例，25.0%），皮膚（被験者 6 例，7.5%），歯列及び頭部（被験者 2 例，2.5%），並びに胸部，耳，四肢，リンパ節，筋骨格系（被験者各 1 例，1.3%）において報告された．
バイタルサイン	体重 30 kg 以上の投与群の被験者 1 例が，ARS-1 2.0 mg の投与後にバイタルサインに関連する TEAE（HR 上昇）を発現した．

考察及び結論

本試験の主要目的は以下の通りであった．1）小児アレルギー患者を対象として，ARS-1 を 0.65 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときのアドレナリンの薬物動態を検討し，2）小児アレルギー患者を対象として，ARS-1 を 0.65 mg，1.0 mg 又は 2.0 mg の用量で IN 投与したときの，ABPM 装置を用いて測定した PR と BP に基づく PD 反応を検討する．

薬物動態に関する結論：

15～30 kg の小児では ARS-1 1.0 mg，30 kg 以上の小児では ARS-1 2.0 mg の計画上の小児用量を投与した結果，アドレナリンへの曝露量（それぞれ 651 pg/mL 及び 690 pg/mL）が成人に ARS-1 2.0 mg を投与したときに観察された量（485 pg/mL）よりもわずかに高かったが，曝露量の増加による有害事象の増加は認められなかった．

体重の軽い被験者では吸収が若干速いことが観察されたが，全体として，15～30 kg の被験者における ARS-1 1.0 mg の薬物動態は，体重が 30 kg 以上の被験者に ARS-1 2.0 mg を投与した場合の薬物動態と同等であった．また，用量比例性の試験では，体重が 30 kg 以上の被験者において，ARS-1 2.0 mg は ARS-1 1.0 mg に比べて用量比例率がわずかに高いことが実証された．

薬力学に関する結論：

体重が 30 kg 以上の投与群における ARS-1 1.0 mg の投与を除き，ARS-1 の投与によって SBP が顕著に上昇したが，DBP には影響が見られなかった．両体重群とも，ARS-1 のどちらの用量においても PR が上昇した．

薬物動態／薬力学に関する結論：

ベースラインの SBP からの変化における上昇は，すべての用量／体重群においてアドレナリン濃度の上昇と相関していることが確認された．
ベースラインの DBP からの変化は，アドレナリン濃度のレベルとの相関性は確認されなかった．
ベースラインの PR からの上昇は，すべての用量／体重群においてアドレナリン濃度の上昇と相関していることが実証された．ただし，15～30 kg 体重群の ARS-1 0.65 mg の IN における平均回帰は例外であり，統計的有意性の境界に近かった．
安全性に関する結論：
ARS-1 は，いずれの用量においても，すべての年齢及び体重群による忍容性が良好であった．被験者 2 例において，合計で 6 件の中等度の TEAE が報告された．他の TEAE はすべて軽度と判断され，重篤なもの，生命を脅かすもの，死亡に至るものは生じなかった．

2.7.6.11 EPI JP01 試験［資料番号：5.3.4.2-2，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	アドレナリン注射剤（筋肉内及び皮下投与用）
相：	第 I 相
試験の表題：	アレルギー性鼻炎を有する被験者における ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンの薬物動態に関する 4 投与法の部分無作為化クロスオーバー試験（EPI JP01）
報告書の詳細	
報告書の日付：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験実施計画書及び修正：	EPI JP01 V2.0，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 補遺 EPI JP01 V2.0 26，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted]（MD）
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]

目的

主要目的：

- 鼻の状態が正常な被験者とアレルギー性鼻炎を誘発した被験者において ARS-1 を鼻腔内（IN）投与した後の薬物動態（PK）を評価し，鼻粘膜浮腫と鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を判定すること．
- 正常な状態で被験者に投与した ARS-1（ARS Pharmaceuticals Inc 用に製造された 0.3 mg のアドレナリン点鼻懸濁液）の PK を，針／シリンジを介した筋肉内注射と EpiPen の両方によって投与したアドレナリン注射剤と比較し，評価すること．

副次目的：

- ARS-1 と針／シリンジ及び EpiPen を介したアドレナリン筋肉内（IM）投与後の被験者における ARS-1 の安全性を評価する．

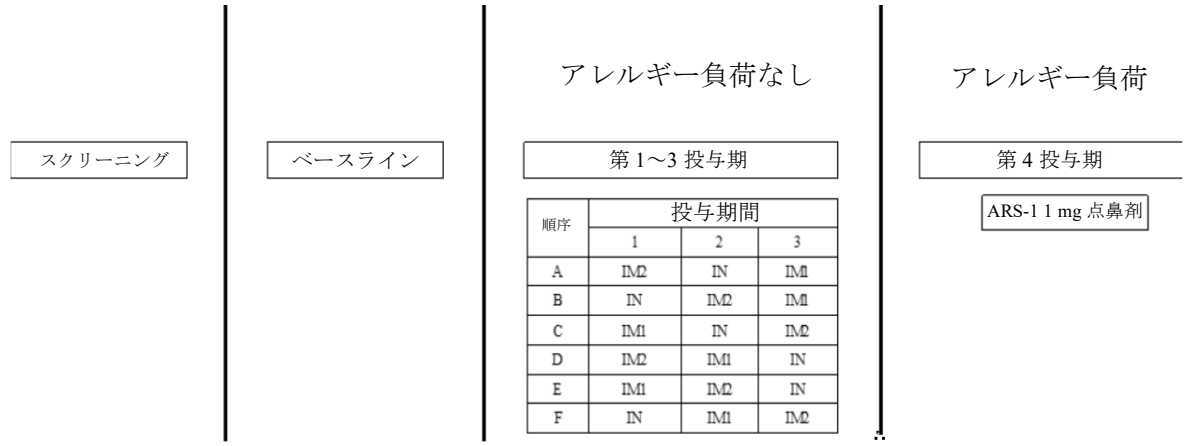
試験デザイン

本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検投与期間で構成される第 I 相，単回投与，4 投与期試験である．被験者を，第 1 期から第 3 期の投与期間に以下の 3 つの投与経路に無作為に割り付けた．

- 1 mg の ARS-1 アドレナリンを左鼻孔に鼻腔内投与，
- 0.3 mg のアドレナリンを針／シリンジを介して左大腿前外側に筋肉内注射，及び
- 0.3 mg のアドレナリンを EpiPen を介して左大腿前外側に筋肉内注射．

安全性の観点から，針／シリンジを介した筋肉内注射と EpiPen を介した筋肉内注射の注射部位は位置をずらした．

第 4 期は，アレルギー鼻炎の症状を誘発するためのアレルギー負荷後に ARS-1 を投与することとして定義した．各投与期の間には少なくとも 24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた．被験者は最終投与後の 24 時間，臨床研究ユニットにおいて観察した．



順序	投与期間		
	1	2	3
A	IM2	IN	IM1
B	IN	IM2	IM1
C	IM1	IN	IM2
D	IM2	IM1	IN
E	IM1	IM2	IN
F	IN	IM1	IM2

IN：1 mg の ARS-1 アドレナリンを左鼻孔に鼻腔内投与
IM1：0.3 mg のアドレナリンを針／シリンジを介して左大腿前外側に筋肉内注射，及び IM2：0.3 mg のアドレナリンを EpiPen を介して左大腿前外側に筋肉内注射

鼻が正常な状態の（すなわち，明らかな鼻症状がない）時と，抗原に曝露することによってアレルギー性鼻炎（1 型アレルギー反応）を誘発した（すなわち鼻浮腫及び鼻閉がある）時の両方の被験者において，ARS-1 の薬物動態を評価した．
被験者に ARS-1，針／シリンジを介した 0.3 mg の IM 注射剤，EpiPen を介した 0.3 mg の IM 注射剤を投与した時の薬物動態についても評価を実施した．各被験者を，正常な状態で針／シリンジを介した 0.3 mg のアドレナリン筋注剤，EpiPen を介した 0.3 mg のアドレナリン筋注剤，1 mg のアドレナリン点鼻剤を投与し，その後にアレルギー性鼻炎を発現した状態で 1 mg 用量のアドレナリン点鼻剤を投与する群に無作為に割り付けた．
季節性アレルギー（登録前の 12 カ月以内にスギ花粉に関連する季節性アレルギー性鼻炎の陽性病歴があり，CAP-RAST 法が陽性（クラス 2～6）で，なおかつ治験薬の投与に先立つ 14 日から 60 日間のスクリーニング時にスギ花粉を用いた花粉曝露室による総合鼻症状スコア（TNSS）が陽性を有する 20～55 歳の適格な男女の被験者 36 例を第 1～第 4 投与期に登録した．被験者は，スクリーニングの際，TNSS が 12 点中 5 点以上，少なくとも一つ以上の鼻粘膜アレルゲン誘発（NAC）における鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上であることとした．TNSS は 4 つの症状（鼻閉，鼻水，そう痒，くしゃみ）を 0（なし）から 3（重度）の尺度で測定する標準化した患者報告質問票である．被験者には花粉の季節以外に検査を実施する．
スクリーニング期間：被験者には，治験薬投与に先立つ 14 日から 60 日の間に，スギ花粉に対する季節性アレルギー性鼻炎の評価を実施した．すべての被験者を花粉曝露室で 3 時間，8,000 粒/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，花粉を配置させたターンテーブルの速度を電圧によって設定濃度に調節し，曝露室内の濃度を制御した．TNSS は，花粉への有効な曝露時間中，30 分ごとに報告してもらった．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）に達した場合，被験者は適格と判断した．曝露後，治験実施医療機関の手順に従って救急薬を投与した．
花粉曝露室でのスギ花粉への曝露中に症状などによって早期退出を要した被験者は登録しなかった．
すべての被験者が，本試験の投与に先立つ 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／非盲検投与期間：36 例の適格な男女被験者を第 1～第 4 投与期間に登録する．治験薬を投与せずに脱落した被験者には補充を認めることとする．治験薬の投与を受けた被験者の補充は行われない．
ベースライン時及び第 1～第 3 投与期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 スコアが 12 点中 2 点以下，鼻閉スコアが 3 点中 1 点以下）.

被験者を，100 μL あたり 1 mg 用量の ARS-1，針／シリンジを介した 0.3 mg のアドレナリン筋注剤，並びに EpiPen のいずれかの投与群に無作為に割り付けた.

第 4 治療期にはスクリーニング時と同じ方法でアレルギー性鼻炎を誘発した．被験者には，アレルギー性鼻炎の誘発後（TNSS スコアが 12 点中 5 点以上，鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上），100 μL あたり 1 mg 用量の ARS-1 を投与した．花粉曝露室でのスギ花粉への曝露中，被験者には症状などによる早期の退室を許可した．その場合，予定時刻における投与前の TNSS が陽性基準に適合していれば，当該被験者には投与を継続するものとし，中止はしなかった.
投与前及び各投与後 480 分間，血液検体を採取した．次の投与期の前には 24 時間のウォッシュアウト期間を置いた.
少なくとも本試験の 1 つの投与期を完了したすべての被験者の血漿検体に対し，分析を実施した．第一種の過り率を 5%として算出した検出力に基づいて，36 例という被験者数は主要評価項目を充足するのに十分であると判断した.

各投与期には，0 日目，1 日目，2 日目，3 日目に，アドレナリンの血漿濃度の測定に使用する血液検体（各 4 mL）を，投与前（10 分前及び 5 分前），並びに投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360，480 分後に採取した．実際の採血時間には，次のように，すなわち 1）2～20 分後の検体では± 1 分，2）30～90 分後の検体では ± 2 分，3）120～480 分後の検体では± 5 分の幅を持たせてもよいこととした．実際の採血時間を記録した.

安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）の評価を含めた．併用薬を記録した．鼻部刺激感の評価は，第 1～第 3 投与期に，すべての治験薬の投与の前と後に実施した．第 1～第 3 投与期に，100 mm の水平直線からなる視覚的アナログスケール（VAS）を用いて鼻内の急性疼痛を評価した．また，被験者には，評価時点から次の評価時点までの間に鼻部刺激感又は鼻粘膜出血が発生した場合，これらを報告するよう要請した.
薬力学（PD）測定には，投与前（10 分前及び 5 分前），及び投与の 5 分（± 1 分）後，10 分（± 1 分）後，15 分（± 1 分）後，20 分（± 1 分）後，25 分（± 1 分）後，30 分（± 2 分）後，45 分（± 5 分）後，60 分（± 5 分）後，90 分（± 5 分）後，120 分（± 5 分）後における血圧（BP）と脈拍数（PR）を含めた.

試験集団

季節性アレルギー性鼻炎を有する男女被験者 36 例

主な選択基準

本試験に適格と認められるには，被験者は以下に挙げる基準をすべて充足しなければならないこととした.

1. 20 歳から 55 歳までの日本人の男女であること.
2. 季節性鼻炎に対するスクリーニング結果が陽性であること.
   a. スギ花粉に関連する季節性アレルギー性鼻炎の既往がある.
   b. 登録前の 12 カ月における血清中の抗原特異的 IgE 抗体検査（CAP-RAST）の結果がクラス 2～6 である.
   c. スクリーニング時における 3 時間の花粉曝露室でのスギ花粉への曝露から 30 分後に，TNSS が 12 点中 5 点以上，鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上である.
3. 体重が男性では 50 kg，女性では 45 kg を超え，ボディマス指数（BMI）が 18～30 kg/m²であること.
4. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと.
5. スクリーニング時にバイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後，

仰臥位又は半仰臥位で測定).
- 収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下.
- 拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下.
- 心拍数（HR）が 1 分間に 45 回（bpm）以上，100 bpm 以下.
  注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 1 回の追加の測定を行い，評価の前に 5 分間，被験者を仰臥位又は半仰臥位で安静に維持してから，最大で 2 回の連続評価を 1 時間以内に実施できるものとした.

6. 過去 2 カ月以内（初回の投与を起点として算出）に喫煙をしておらず，タバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）を使用していないこと.
7. スクリーニング時及びベースライン時の血液検査（生化学，血液学，凝固）（少なくとも 8 時間以上の絶食時）及び尿検査の結果が得られており，臨床検査室の基準範囲内であること．ただし，結果が範囲外であっても，治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合を除く.
8. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること.
   a. ベースラインの少なくとも 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで許容可能な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，なおかつベースライン時の尿妊娠検査が陰性である．又は，
   b. 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的不妊として定義され，妊娠の可能性がない．又は，
   c. 閉経後の状態［他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（先天的子宮欠損など）が記録されている状態として定義］であることが確認された.
   注：許容可能な避妊方法：ホルモン経口避妊薬，子宮内避妊具，バリア法，又は男性パートナーの不妊手術.
9. 男性の場合（精管切除術の有無にかかわらず)，スクリーニング時から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法の使用に同意していること.
10. 4 日目まで臨床病棟に拘束されることに同意し，必要な全ての試験手順に従う意志があること.
11. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること.
12. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること.

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．アルコールと喫煙は組入れ／除外基準によって既に除外されている.

1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患を有するか，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の疾患がある.
2. 現在又は過去の喘息若しくは血管浮腫の病歴がある.
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープ，ポリポーシス，再発性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又はその他の鼻道の異常，鼻うっ血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸症候群).
4. 治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した臨床的に重要な病状又は身体診察（PE）所見.
5. スクリーニング時の心血管検査における心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF［フリデリシア補正］間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超）などの異常.

6. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）.
7. 試験のスクリーニングに先立つ 30 日以内に，重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた.
8. 治験薬投与前の 30 日間に血小板又は血漿のみを含む献血をしたか，急性失血（>500 mL）があった．又は試験完了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血する予定である.
9. 臨床的に重要な全身性アレルギー疾患，又は重要な薬物アレルギー若しくは薬物有害反応の既往．これには次のような例があるが，これらに限定されるわけではない.
    - アナフィラキシー反応の既往.
    - 重大な病的状態を引き起こした薬物アレルギー反応.
    - 被験薬中のいずれかの化合物又はその他の類縁化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症.
10. 薬物乱用歴（違法薬物の使用として定義）（スクリーニング前の 12 カ月以内），スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時における薬物乱用検査結果が陽性，アルコール乱用歴（1 日に 2 ドリンク［週に最大で 14 ドリンク］を超えるアルコールの摂取として定義），治験実施医療機関での拘束時のいずれかの時点でアルコール検査結果が陽性，又は治験実施医療機関での拘束時にアルコール及び薬物を控える意志がないこと．1 ドリンクはビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義される.
11. 0 日目から過去 4 週間の異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］やカロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）.
12. 治験薬の初回投与前の 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった.
13. 0 日目から過去 7 日以内におけるアドレナリン又はノルアドレナリン含有製剤による治療.
14. 血管アクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある.
15. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg）又は C 型肝炎陽性，若しくは尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニン陽性，若しくは唾液又は呼気検査でアルコール陽性.
16. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある.

制限

治験責任医師及び治験依頼者は，試験の過程で以下の基準のいずれかに該当する被験者を試験への継続的参加から除外するかどうかを検討できるものとした．アルコールと喫煙は組入れ／除外基準によって既に除外されている.

1. 0 日目から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認を得ることなく，代謝酵素（例えば CYP-P450 酵素や MAO など）の既知の強力又は中等度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた（禁止薬剤のリストは別紙 C を参照）.
2. 0 日目から過去 7 日間及び試験期間中における，ビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）の使用.
3. 0 日目から過去 14 日以内及び試験期間中の何らかの処方薬（ホルモン避妊薬を除く）の使用．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く.
4. 0 日目から過去 14 日以内及び試験期間中における口腔又は鼻粘膜若しくはその両方の充血除去薬の使用.
5. 0 日目から過去 30 日間及び試験期間中におけるステロイド含有製剤の使用.
6. 480 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除き，本試験の拘束期間中，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるそ

の他の活動を含め，興奮を引き起こした可能性のある活動に従事した．被験者には，各投与期間における 120 分の PK 検体採取時間及び投与前の少なくとも 20 分間には，半仰臥位で刺激のない安静状態を保つよう要請した．第 4 投与期には，アレルギー性鼻炎の誘発後，同じ制限を適用した．
試験期間
各被験者は，60 日のスクリーニング期間と 4 日の試験期間を含む 64 日間にわたって本試験に参加した．
治験薬剤及びロット番号
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤：190934 アドレナリン 0.3 mg 筋注剤：335919 EpiPen 0.3 mg：9FM253
治験薬の力価測定値
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（ロット 190934）：103.3% アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（ロット 335919）：110.9% EpiPen 0.3 mg（ロット 9FM253）：107.1%
治験薬の用法用量
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤： 本試験における ARS-1 の鼻腔内投与によるアドレナリンの用量は投与 1 回あたり 1 mg とし，100 µL の水溶液として送達した．ARS-1 は予定の市販製品と同じ[redacted]Unit Dose Sprayer（UDS）を使用して左鼻孔に投与した．過度の鼻漏がある場合は，ARS-1 を投与する前に鼻を拭いてもよいものとした．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した． アドレナリン 0.3 mg 筋注剤： アドレナリン注射用量については，米国（US）市場から購入したもの（[redacted]［米国］が提供している 1 mg/mL アドレナリン塩酸塩米国薬局方（USP）標準品）を使用した．注射は添付文書と IFU に基づいて実施した．0.3 mg/0.3 mL 用量を，21G x 1.5 インチ針を使用して左大腿筋に筋肉内経路から投与した． EpiPen 0.3 mg： EpiPen は本試験のために米国の販売業者から調達し，ラベルに記載の指示に従って投与した．EpiPen は欧州連合（EU）および日本（世界各国）でも販売されているものと同じ施設で製造された同じ製品である．EpiPen は左大腿筋に筋肉内経路から投与した（添付文書及び IFU を参照のこと）． 安全上の理由から，正確に同じ部位への投与を避けるため，針／シリンジ及びアドレナリン自己注射キットを用いた左大腿前外側部への筋肉内注射は位置をずらした． ARS-1 の用量は，1 mg 鼻腔内アドレナリン（ARS-1 製剤）を用いたパイロット PK 試験に基づいて選択した．この試験では，健常な被験者に最大 2 mg まで投与した複数の臨床評価を含め，以前に多くの健常な被験者による試験に使用された 0.3 mg のアドレナリン筋注剤と比較して，ほぼ同様の PK の結果（曲線下面積［AUC］，最大血漿濃度［C_{max}］及び最大血漿濃度到達時間［t_{max}］）が得られた．したがって，鼻腔内投与による ARS-1 の 1 mg の用量はアドレナリンの筋肉内注射から予想される曝露の範囲内であり，安全であると判断した．
評価

安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，AE の情報を収集し，照査した．その他の安全性測定項目にはバイタルサインを含めた．有害事象の収集は 0 日目の投与後に開始し，退院まで継続した．有害事象は被験者が自発的に報告するか，若しくは質問や検査の際に聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した．

	BP 及び PR は，スクリーニング時（曝露室での花粉への曝露の前及び安全性スクリーニング時），ベースライン時，投与前（10 分前及び 5 分前），投与の 5 分（± 1 分）後，10 分（± 1 分）後，15 分（± 1 分）後，20 分（± 1 分）後，25 分（± 1 分）後，30 分（± 2 分）後，45 分（± 5 分）後，60 分（± 5 分）後，90 分（± 5 分）後，120 分（± 5 分）後に取得した． 体温と呼吸数は，スクリーニング時（曝露室での花粉への曝露の前及び安全性スクリーニング時），ベースライン時，投与の前，投与の 15 分（± 1 分）後，30 分（± 2 分）後，1 時間（± 5 分）後，2 時間（± 5 分）後に取得した． バイタルサイン（体温，脈拍数，呼吸数，血圧）は，曝露室での花粉への曝露の前，投与の 4 時間（± 5 分）後，6 時間（± 5 分）後，並びに退院時評価の際に取得した． 鼻部刺激感は，第 1～第 3 投与期の各治験薬投与の前と後に，訓練を受けた観察者が評価を実施した．鼻部刺激感は，治験薬投与前，治験薬投与の 5 分（± 2 分）後，15 分（± 2 分）後，30 分（± 5 分）後，1 時間（± 5 分）後，2 時間（± 10 分）後，4 時間（± 30 分）後，及び退院時に，鼻炎のない正常な鼻粘膜時間にのみ評価を行った．毎回の鼻の評価では，鼻部刺激感，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成及びび鼻粘膜出血を評価した．また，被験者には，評価時点から次の評価時点までの間に鼻部刺激感又は鼻粘膜出血が発生した場合，これらを報告するよう要請した． 100 mm の水平の直線で構成されている VAS を使用し，正常状態での投与期（第 1～第 3 投与期）のみにおいて，試験薬の投与後における鼻部の急性疼痛を評価した．スケールの両端を痛覚の極限値，すなわち 0＝疼痛なし，100＝極度の疼痛として定義した．すべてのデータは 0～100 mm までのミリメートル単位で記録した．各投与期の治験薬投与前（ベースライン時），投与の 15 分（± 5 分）後，30 分（± 10 分）後，1 時間（± 10 分）後に，鼻部における疼痛の激しさを最も適確に表わすスケール上の点をマーキングするよう被験者に依頼した．各時点におけるマーキングの位置を測定し，報告するスコアとして記録した．
薬物動態評価	各投与期には，0 日目，1 日目，2 日目，3 日目の投与前（10 分前及び 5 分前），及び投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360，480 分後に，アドレナリンの血漿濃度を測定するための血液検体（各 4 mL）を採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせてもよいこととした．1）2～20 分後の検体では± 1 分，2）30～90 分後の検体では± 2 分，3）120～480 分後の検体では± 5 分．実際の採血時間を記録した． Phoenix™ WinNonlin®（バージョン 8.1 以降，Certara, L.P.）のノンコンパートメント法をインターネットでのアクセスによって実装できる Pharsight® Knowledgebase ServerTM（PKSO，バージョン 4.0.4 以降，Certara, L.P.）と併用することにより，PK 血漿濃度－時間データを解析した． アドレナリンに関する以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した． ● C_{max}：最大血漿濃度．個々の濃度－時間データから直接決定されるもの． ● t_{max}：最大血漿濃度時間 ● $AUC_{0\text{-}xmin}$：投与のゼロ時間から x 分後までの血漿濃度－時間曲線下面積．この場合の x は投与から 60 分後までのすべ

	ての時点（すなわち，2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60 分後）までとし，線形台形規則を用いて算出することにより，該当する場合には（予定された 2 分後，4 分後，6 分後などの検体採取時間の逸脱や，定量可能な濃度が観察された時間に応じて）上限時間への外挿／内挿が認められるものとした． ● $AUC_{0\text{-}120}$：投与のゼロ時間から 120 分後までの血漿濃度－時間曲線下面積．線形台形規則を用いて算出し，必要に応じて，治験薬の投与から最初の 20 分間の各時点における部分的 AUC 値［AUC（0～2.5 分），AUC（0～5 分），AUC（0～7.5 分），AUC（0～10 分），AUC（0～12.5 分），AUC（0～15 分），AUC（0～20 分）］の外挿／内挿が認められるものとした． ● AUC_{last}：ゼロ時間から定量可能な濃度が最後に認められた時点までの血漿濃度－時間曲線下面積．線形台形規則を用いて算出したもの． ● C_{last}：最後の定量可能な血漿濃度．個々の濃度－時間データから直接決定されるもの． ● T_{last}：最後の定量可能な血漿濃度時間 ● T100：投与後，濃度が 1 pg/mL に達するまでの時間（分）
薬力学的評価	SBP，DPB 及び PR 又は HR の薬力学データは，1） 実測値（未処理データ）と 2） ベースラインからの変化（ΔBaseline）の両方として表わされる．この場合，ΔBaseline＝測定値（各時点）－測定値（ベースライン又は投与前）である． SBP，DPB 及び心拍数（HR）については，ベースラインは 2 回の投与前測定（10 分前及び 5 分前）の平均値に基づいて決定した．これらの計画測定値のうち一つしか得られなかった場合は，報告された 1 回の値を測定値（投与前）として使用した．ノンコンパートメント PD 解析は ΔBaseline に基づいて実施した．欠測値は PD パラメータ計算における欠測として扱った．解析では，投与時間に対する実際の時間を適用した． SBP，DBP 及び PR／HR に関する以下の PD パラメータをノンコンパートメント解析を用いて算出した． ● E_{max}：最大効果 ● t_{Emax}：最大効果時間 ● $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与のゼロ時間から x 分後までの効果－時間曲線下面積．この場合の x は PK 解析における投与から 60 分後までのすべての時点（すなわち，5，10，15，20，25，30，45，60 分後）までとし，線形台形規則を用いて算出することにより，必要に応じて外挿／内挿が認められるものとした． ● $AUEC_{0\text{-}120\ min}$：投与のゼロ時間から 120 分後（最後の PD 測定時間）までの効果－時間曲線下面積．線形台形規則と実際の検体採取時間を用いて算出したもの． ● $AUEC_{last}$：ゼロ時間から最後に報告された PD 測定時間までの効果－時間曲線下面積．線形台形規則を用いて算出したもの． *注：$AUEC_{last}$ は，計画した 120 分の検体採取スケジュールにおいて PD 測定値が取得できなかった場合にのみ報告される．
統計解析：	

【薬物動態解析】
相対的生物学的利用能（ARS-1 点鼻剤とアドレナリン筋注剤及び EpiPen の比較）：
以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，SAS PROC MIXED を用いて統計解析を実施した．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の比較
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg 筋注剤の比較

幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．
アレルギー負荷が ARS-1 点鼻剤の PK に及ぼす影響（アレルギー性鼻炎と正常の比較）：
以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，SAS PROC MIXED を用いて統計解析を実施した．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（アレルギー性鼻炎）と ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（正常）の比較

幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．
体重及び BMI の影響：
体重又は BMI がアドレナリン曝露量に有意な影響を及ぼすかどうかを判断するため，回帰分析を実施した．さらに，体重と BMI を共変量とする ANCOVA を用いて，相対的生物学的利用能（上述の ARS-1 点鼻剤と各筋注剤投与の比較）に関する統計解析を反復した．
【薬力学解析】
薬力学的比較（ARS-1 点鼻剤とアドレナリン筋注剤及び EpiPen の比較）：
以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，SAS PROC MIXED を用いて統計解析を実施した．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の比較
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg 筋注剤の比較

幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．
アレルギー負荷が ARS-1 点鼻剤の PD に及ぼす影響（アレルギー性鼻炎と正常の比較）：
以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，SAS PROC MIXED を用いて統計解析を実施した．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（アレルギー性鼻炎）と ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（正常）の比較

幾何平均の被験薬／参照薬比を 90%信頼区間とともに報告する．
【薬物動態－薬力学解析】
アドレナリンの PK 反応と PD 反応の関係について検討した．PD の各変数（SBP，DBP，HR）について，ベースラインからの変化（ΔBaseline）を血漿アドレナリン濃度に対してプロットし，散布図を作成した．PK-PD データ（ΔBaseline 及び血漿アドレナリン濃度）を解析し，ピアソン相関係数を報告した．（時間を一致させた PK と PD の測定値を用いた）10 分，15 分，20 分，30 分，45 分，60 分，90 分及び 120 分における相関解析を実施した．ノンコンパートメントの PK 及び PD のパラメータ，C_{max}/E_{max} 及び AUC（0～x 分）/AUEC（0～x 分）についても，同様の相関解析を行った．この場合の x は 10 分，15 分，20 分，30 分，45 分，60 分，90 分及び 120 分である．
また，濃度又は PK パラメータを回帰変数，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて PK-PD 解析を実施した．
PK-PD データの傾向を例示し，効果における時間的遅延を特定するため，平均のデータと個々の被験者のデータについて，x 軸を二重（アドレナリン濃度を左軸，PD のベースラインからの変化を右軸）とする PK-PD プロットを作図した．プロットは，SBP，DPB 及び HR に対して別個に作成した．

試験集団の結果	
被験者の内訳	本試験には合計で 36 例の被験者が登録された．36 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けたことから，全員を安全性解析及び薬物動態データセットの両方に組み入れた． 被験者の年齢は 24～55 歳であった．被験者 23 例（63.9%）が男性，13 例（36.1%）が女性であった．被験者 36 例（100%）がアジア人であった．被験者 36 例（100%）はヒスパニック系又はラテン系ではなかった．
投与の終了	1 例において鼻炎の誘発の失敗による早期中止があった（第 4 治療期）．
薬物動態の結果	

C_{max}：鼻の状態が正常な場合と比較して，鼻炎ではピークの血漿濃度がわずかに上昇した．C_{max} の平均値は EpiPen 0.3 mg（608 pg/mL）の投与後が最も高く，次いでアドレナリン 0.3 mg 筋注剤（518 pg/mL），鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（367 pg/mL），ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（306 pg/mL）の順であった．
t_{max}：最短の t_{max} 時間は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に観察され，鼻炎条件下ではこの効果が増幅された．t_{max} 値の中央値は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後が最も短かった（正常な状態と鼻炎状態でそれぞれ 12.5 分及び 10 分）．対照的に，t_{max} 値の中央値はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の投与後では 45 分，EpiPen 0.3 mg の投与後では 30 分であった．
100 pg/mL への到達時間及び 100 pg/mL 超過時間：100 pg/mL への最速の到達時間は，EpiPen 0.3 mg の投与後に観察された．100 pg/mL への到達時間の中央値は，EpiPen 0.3 mg 後で 1.39 分，鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後で 2.43 分，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後では 2.58 分，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤投与後では 2.67 分であった．アドレナリン濃度が 100 pg/mL を超過した時間（$T_{>100}$）の中央値は，63.4 分（ARS-1 1.0 mg 点鼻剤）から 138 分（アドレナリン 0.3 mg 筋注剤）の範囲であった．
AUC：最初の 30 分間における幾何平均の AUC は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤及びアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の間でほぼ同様であったが，同じ時間における EpiPen 0.3 mg の幾何平均の AUC は，他の投与法と比較してかなり高かった（いくつかの測定間隔では約 2 倍であった）．幾何平均の AUC_{last} は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の 27100 pg·min/mL（鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の幾何平均 AUC_{last} は 29400 pg·min/mL とほぼ同様であった）から，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤投与後の 55300 pg·min の範囲であった．
ARS-1 に対して観察された結果は以前の ARS-1 試験と一致していたが，注射剤による日本人の結果は，文献と以前の ARS 試験の両方において EpiPen 又は筋注剤から観察された以前の結果よりも有意に高かった．注射によるこの高い吸収率は，日本人以外による先行試験と比較して，日本人の体重が低いこと（約 12 kg の差）に起因しているものと考えられる．
相対的生物学的利用能：

ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の比較：C_{max} は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後は約 40%低く，幾何平均比（90% CI）は 59.06%（49.78～70.06%）であった．2 分から 20 分の間における部分的 AUC は，これら 2 つの投与法の間で 10%の範囲内であった．この時間間隔における幾何平均比は 98.34%から 110.29%であった．これよりも後の時点における AUC（$AUC_{0\text{-}30}$ から AUC_{last}）は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の方がアドレナリン 0.3 mg 筋注剤よりも低かった．幾何平均比は 49.39%から 86.46%の範囲であった．

ARS-1 1.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg の比較：アドレナリンへの曝露は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の方が EpiPen 0.3 mg よりも約 40～60%低かった．C_{max} の幾何平均比は 48.66%であった．AUC の幾何平均比は 39.86%から 59.39%の範囲であった．

ARS-1 1.0 mg 点鼻剤と鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の比較：鼻炎のケースではアドレナリンへの曝露が約 8～29%増加した．C_{max} の幾何平均比は 120.66%であった．AUC の幾何平均比は 108.51%から 128.81%の範囲であった．これらの差は早期の時点で最も顕著であった．

探索的薬物動態解析

ベースライン補正薬物動態パラメータの計算：
すべての主要な薬物動態パラメータ及び主要な解析結果は，総アドレナリン値を使用した場合でもベースライン補正値を使用した場合でも一貫していた．ベースライン補正値を使用した場合にも全体として同じ結果が得られるが，ベースライン補正により，統計的検出力は若干低下する．本試験の主要解析は，通常のばらつきと内因性アドレナリンの変動を考慮し，補正なしの血漿濃度にもとづいて実施した．
体重と BMI：
体重も BMI も C_{max} 又は AUC 値に有意な影響を及ぼさなかった．

薬力学に関する結果

収縮期血圧：

- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では SBP E_{max} への影響が最も大きかったが，EpiPen 0.3 mg と比較して統計的に有意な差ではなかった．SBP E_{max} の平均値は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の 14.7 mmHg から，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤投与後の 7.57 mmHg の範囲であった．さらに， ARS-1 1.0 mg 点鼻剤（t_{Emax} の中央値は 17.5 分）では，その他の投与法に比べて E_{max} が早かった．
- SBP $AUEC_{last}$ は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤＞EpiPen 0.3 mg＞鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤＞アドレナリン 0.3 mg 筋注剤の順に高かった．
- 鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg では，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤よりも SBP E_{max} が低かった（11.9 mmHg に対して 14.7 mmHg）．予定された各時点における SBP の比較でも，同様の傾向が観察された．
- これらの結果は，日本人の集団では注射による血中濃度は高かったものの，ARS-1 と EpiPen の間の薬力学的反応がほぼ同様であったことを示唆している．この結果は，EpiPen 及びアドレナリン 0.3 mg 筋注剤を投与した日本人において，総体重の重い非日本人集団よりも高いアドレナリン値が認められたことは，必ずしも収縮期血圧の上昇に基づく付加的な薬力学的反応の誘発ではないことを示唆している可能性がある．誘発性鼻炎を有する被験者において ARS-1 投与による SBP 上昇がわずかに低いのは，既知の血管拡張物資であるヒスタミン，さらにはおそらく他の仲介物質により，予想される SBP の上昇が抑制されることによって生じた可能性が考えられる．誘発性鼻炎を有する被験者への ARS-1 投与では，有効性がよく知られているアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の注射よりも依然として有意に高かった．

拡張期血圧：

- 平均の DBP E_{max} は 2.83～7.28 mmHg の範囲であり，15.0～25.0 分の t_{max} 中央値において認められた．平均の AUEC から，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後では DBP がわずかに上昇，鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤，EpiPen 0.3 mg の投与後では DBP に低下の変化が認められた．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後における DBP パラメータとアドレナリン 0.3 mg 筋注剤及び EpiPen 0.3 mg 投与後の DBP パラメータの比較から，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後では DBP の E_{max} 及び AUEC が一貫して高かった．予定された各時点における DBP の比較でも，同様の傾向が観察された．
- 鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤よりも平均の DBP E_{max} が全体的に低かった．予定された各時点における DBP の比較でも，同様の傾向が観察された．

脈拍数：

- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤及び鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では，PR E_{max} が最も早かった（ARS-1 1.0 mg 点鼻剤および鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後における t_{Emax} の中央値は 15.0 分，EpiPen 0.3 mg 投与後では 30.0 分，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤投与後では 60 分）．平均の PR E_{max} は，鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の 13.2 回／分から，アドレナリン 0.3 mg 筋注後の 16.7 回／分までの範囲であった．30 分までの脈拍数の AUEC は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤及び EpiPen 0.3 mg でほぼ同様であった．
- 平均の PR $AUEC_{last}$ は，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤＞EpiPen 0.3 mg＞ARS-1 1.0 mg 点鼻剤＞鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の順に高かった．
- ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の PR パラメータとアドレナリン 0.3 mg 筋注剤及び EpiPen 0.3 mg 投与後の PR パラメータの比較では，投与法間における差異に 360 分の測定期間全体にわたる一貫性は認められなかった．PR E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の方がアドレナリン 0.3 mg 筋注剤及び EpiPen 0.3 mg よりも低かったが，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg の間に統計的な差異は確認されなかった．予定した各時点における PR の比較では，低下と上昇の両方の差異が認められた．
- 鼻炎を伴う ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤よりも平均の PR が全体的に低下した．しかしながら，$AUEC_{0\text{-}last}$ 又は HR_{360} を除き，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤と鼻炎を伴

うARS-1 1.0 mg 点鼻剤の部分的AUECには統計的な差は認められなかった.
薬物動態／薬力学の結果
二重y軸プロット： ベースラインのSBP及びPRからの平均の変化は，4つのすべての投与法におけるアドレナリンの濃度－時間曲線で示される薬物動態とほぼ同様の時間経過をたどっている. ヒステリシス： ARS-1とEpiPenにおけるSBPのヒステリシスは，平均のアドレナリン濃度のピークが平均のSBPのピークよりも前に発生していることから，反時計回りのように見える．しかしながら，一貫性のある明確なヒステリシスのパターンは観察されなかった．DBPのヒステリシスは時計回りのように見えている．これは，平均のアドレナリン濃度のピークが平均のDBPのピークよりも後に発生したことを示している. 平均のPRは4つの投与法におけるヒステリシスが反時計回りである可能性を示しており，平均のアドレナリン濃度のピークが発生し，その後に平均のPRのピークが続くことを示唆している．これは早期の時点におけるSBP増加からのフィードバックに起因している可能性がある. 線形混合効果モデル解析： アドレナリン0.3 mg筋注剤におけるSBPを除き，すべての投与法において，SBP，DBP，PRのベースラインからの変化とアドレナリン濃度には有意な関係が認められた．早期の部分的AUCと，SBPの変化では最長で30分まで，PRの変化では最長で120分までのAUECとの関係には，すべての投与法において有意性が確認された.
安全性に関する結果

曝露の程度	被験者36例が登録され，35例（97.2%）が試験を完了した．第4投与期において、1例が鼻炎の誘発の失敗による早期中止した．被験者36例全員を，安全性，PK及びPDの解析集団に含めた.
治療下で発現した有害事象（TEAE）	被験者36例中8例（22.2%）に少なくとも1件以上の有害事象が発現した．すべての有害事象は，治験責任医師によって治療に関連するものと判断された. 6例の被験者（16.7%）はARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に治療に関連する有害事象を発現し，3例（8.3%）はEpiPen 0.3 mg の投与後に治療に関連する有害事象を発現し，2例（5.7%）は鼻炎を伴うARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に治療に関連する有害事象を発現した．アドレナリン0.3 mg筋注剤を用いた投与後には，有害事象は報告されなかった. すべてのTEAEは軽度と考えられ，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至ったAEは発生しなかった. バイタルサインに関連するTEAEは認められなかった. ベースライン時には異常な身体診察所見は報告されなかった．被験者1例（[redacted]）は，第4投与期の3日目と，退院時に再度，異常な腹部所見を発現した．被験者[redacted]では，退院時に異常な神経学的所見も認められた.
鼻部刺激感と鼻痛：	以下の鼻症状，すなわち，鼻部刺激感，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成及び鼻粘膜出血について評価した．鼻炎誘発後におけるARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後（第4投与期）には，鼻症状の評価は実施しなかった. 鼻部刺激感や鼻出血の報告は認められなかった. すべての時点において，被験者の大多数（88.0～100%）は鼻症状を示さなかった．症状が観察されたケースでは，これらはすべての投与群において観察された.

	粘膜紅斑：報告された粘膜紅斑は軽度（スコア 1）であり，すべての投与群で観察された．1 を超えるスコアは報告されなかった． 粘膜浮腫：報告された粘膜浮腫は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての投与群で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻汁：報告された鼻汁は軽度であり（スコア 1），すべての投与群で発生した．1 を超えるスコアは報告されなかった． 粘膜痂皮形成：報告された粘膜痂皮形成は軽度又は中等度（スコア 1）であり，すべての投与群で観察された．1 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻痛：ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の各時点において被験者に認められた鼻痛の平均の VAS スコアは軽度（100 のうち 12.00～21.83）であった．アドレナリン注射剤を投与された被験者には，鼻痛はほとんど又は全く観察されなかった．
考察及び結論	
本試験の主要目的は以下の通りであった．1）鼻の状態が正常な被験者とアレルギー性鼻炎を誘発した被験者において ARS-1 1.0 mg を鼻腔内投与した後の薬物動態を評価し，鼻粘膜浮腫と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）正常な状態の被験者に投与した ARS-1 1.0 mg 筋注剤の薬物動態を，針／シリンジ及び EpiPen を介し，筋注によって投与したアドレナリン注射剤と比較すること． 薬物動態の結論： 本試験では，鼻炎によってピークの血漿濃度がわずかに上昇し，ピーク血漿濃度までの到達時間が短縮されることが実証された．アドレナリン 0.3 mg 筋注剤及び EpiPen 0.3 mg の両方と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では t_{max} が短くなり，この効果は鼻炎条件下において増幅された． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では，C_{max} 値が，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤投与後に観察された値よりも約 40%，EpiPen 0.3 mg 投与後に観察された値よりも 40～60%低かった．投与後の最初の 30 分間は，部分的 AUC は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の間で同等であった． ARS-1 に対して観察された結果は以前の ARS-1 試験と一致していたが，注射による日本人の結果は，文献と以前の ARS 試験の両方において EpiPen 及び筋注剤による注射のいずれから観察された以前の結果よりも有意に高かった．注射によるこの高い吸収率は，日本人以外による先行試験と比較して，日本人の体重が低いこと（約 12 kg の差）に起因しているものと考えられる． 薬力学に関する結論： 薬力学に関する結果は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では SBP の上昇が最大であり，鼻炎によってこの影響がわずかに緩和されることを示していた．EpiPen 0.3 mg の投与後における上昇はそれほど顕著ではなく，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤の投与後にはわずかな変動が観察されたのみであった． 平均の PR はすべての投与法において上昇したが，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤では PR に対する最大の変化に最も早く到達した．最も長時間に及ぶ PR の変化は，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤の投与後に観察された．鼻炎を伴うケースでは，ARS-1 1.0 mg 筋注剤の投与後において PR が全体的に低下するように見えた． これらの結果は，日本人の集団では注射による血中濃度は高かったものの，ARS-1 と EpiPen の間の薬力学的反応がほぼ同様であったことを示唆している．この結果は，日本人において総体重の重い非日本人集団よりも高いアドレナリン値が認められたことは，必ずしも収縮期血圧の上昇に基づく付加的な薬力学的反応の誘発ではないことを示唆している可能性がある．誘発性鼻炎を有する被験者において ARS-1 投与による SBP 上昇がわずかに低いのは，既知の血管拡張物資であるヒスタミン，さらにはおそらく他の仲介物質により，予想される SBP の上昇が抑制されることによって生じた可能性が考えられる．誘発性鼻炎を有する被験者への ARS-1	

投与では，有効性がよく知られているアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の注射よりも依然として有意に高かった．
安全性に関する結論：
ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを示した．すべての TEAE は軽度と考えられ，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった．

2.7.6.12 EPI 04 試験［資料番号：5.3.4.2-3，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	アドレナリン筋注剤および皮下注剤
相：	第 I 相
試験の表題：	アレルギー性鼻炎を有する被験者における ARS-1 又はアドレナリン注射剤投与後のアドレナリンの生物学的利用率と薬物動態に関する 5 投与法，部分無作為化，クロスオーバー試験（EPI 04）
報告書の詳細	
報告書の日付：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	2019 年 2 月 13 日～2019 年 4 月 7 日
プロトコールおよび改訂：	プロトコール EPI 04 第 1 版：201[redacted]年[redacted]月[redacted]日 EPI 04 修正第 2 版：201[redacted]年[redacted]月[redacted]日 EPI 04 修正第 3 版：201[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], FACP, CPI
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	
主要目的： ● アレルギー性鼻炎を誘発させた被験者に対して ARS-1 1.0 mg を鼻孔内投与し，相対的な生物学的利用率を評価する．また，鼻浮腫および鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を評価する． 副次目的： ● 通常の鼻の状態で被験者に投与した ARS-1 の相対的生物学的利用率の評価を，筋肉内投与および皮下投与したアドレナリン注射剤と比較して評価する． ● ARS-1 1.0 mg 鼻孔内投与の安全性と忍容性を，アドレナリンを筋肉内投与および皮下投与した場合と比較して評価する．	
試験デザイン	
本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検投与期間で構成する第 I 相，単回投与，5 投与期間試験である．最初の 3 つの投与期間はクロスオーバーデザインで完全に無作為化し，ARS-1 1.0 mg を左鼻孔内に投与，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤を左大腿部前外側に投与，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤を左大腿部前外側に投与する群に被験者を無作為に割り付けた．4 番目の投与期間には，アレルギー鼻炎の症状を誘発させた後に ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した．5 番目の投与期間には，左大腿前外側にアドレナリン 0.5 mg 筋注剤を投与した．各投与期間の間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた．被験者は投与期間 4 の最後の投与後 24 時間，投与期間 5 の最後の投与後 8 時間，臨床病棟で観察を受けた．	



順序	投与期間		
	1	2	3
A	SC	IN	IM
B	IN	SC	IM
C	IM	IN	SC
D	SC	IM	IN
E	IM	SC	IN
F	IN	IM	SC

鼻が通常の状態（明らかな鼻炎症状がない）の被験者と，アレルゲンに曝露してアレルギー性鼻炎を誘発した状態（明らかな鼻炎症状がある）（1 型アレルギー反応）の被験者に ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与し，相対的生物学的利用率を評価した．
また，鼻が通常の状態の被験者に投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の相対的生物学的利用率を，0.3 mg および 0.5 mg アドレナリン筋注剤ならびに 0.3 mg アドレナリン皮下注剤と比較して評価した．各被験者をアドレナリン 0.3 mg 筋注剤，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤，1.0 mg アドレナリン点鼻剤（通常の鼻の状態）の投与に割り付け，その後 1.0 mg アドレナリン点鼻剤（アレルギー性鼻炎誘発後）の投与に割り付けた．次に，被験者はアドレナリン 0.5 mg 筋注剤の投与を受けた．
季節性アレルギーを有する 18～55 歳の適格な男女被験者約 36 例を投与期間 1～4 に登録した（樹木又は草本アレルゲンに関連する季節性アレルギー性鼻炎の既往があり，登録から 12 ヵ月以内に皮膚プリックテスト陽性，本試験で投与を受ける 14～60 日前にスクリーニング時アレルゲンパネルによる鼻アレルゲン負荷試験陽性であった被験者）．被験者の総合鼻症状スコア（TNSS）は，スクリーニング時の負荷試験中にアレルゲンパネルの 1 つ以上のアレルゲンに対して 12 点中 5 点以上，鼻閉スコアは 3 点中 2 点以上であった．TNSS は 4 つの症状（鼻閉，鼻水，そう痒，くしゃみ）を 0（なし）から 3（重度）の尺度で測定する標準化患者報告質問票である．花粉の季節外に投与期間 1～4 を実施して被験者の検査を行った．それまでに本試験に参加し，投与期間 1～4 を完了した男女被験者を 24 例まで投与期間 5 に登録した．
スクリーニング期間：樹木又は草本アレルゲンパネル（標準化 HollisterStier アレルゲン溶液）のいずれかに対し被験者が季節性アレルギー性鼻炎を示すかを，試験投与の前 14～60 日に評価した．非特異的過反応の被験者を除外するために，最初に生理食塩液およびフェノール（希釈剤）で鼻洗浄を行った．希釈剤に対する TNSS が 2 を超えた被験者は除外した．アレルゲン濃度は原液（HollisterStier）を 1:128 から 1:2 まで段階希釈して調製した．前段階の希釈液を 4 倍希釈して各濃度とした．陽性反応（TNSS が 12 点中 5 点以上，鼻閉が 3 点中 2 点以上）が認められるまで，アレルゲン濃度を漸増（4 倍）して 15 分間隔で負荷した．陽性反応を示すことなく最高濃度 1:2 に到達した被験者は除外した．陽性反応が確認された後には負荷を行わず，救急薬を投与した．陽性反応が認められた濃度を投与期間 4 に使用した．
すべての被験者が，本試験で投与を受ける前 60 日以内に安全性スクリーニング評価を受けた．
ベースライン／非盲検投与期間：36 例の適格な男女被験者（健康なボランティア）を投与期間 1～4 に登録した．濃度 1 mg/100 µL の ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤のいずれかに被験者を割り付けた．ベースラインおよび投与期間 1～3 のいずれかにおける ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与の前には，明らかな鼻炎症状は認められなかった（TNSS スコアが 12 点中 2 点以下，鼻閉スコアが 3 点中 1 点以下）．投与期間 4 では，アレルゲン負荷により明らかな鼻浮腫および鼻閉が生じた後に（TNSS スコア 12 点中 5 点以上，鼻閉スコア 3 点中 2 点以上），1.0 mg/100 µL の ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した．投与期間 4 では，まずスクリーニングで確立されたアレルゲン負荷用量と同じ用量を用いて鼻アレルゲン負荷（NAC）を実施した．アレルゲン負荷前に TNSS およびピーク鼻腔吸気流量（PNIF）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 スコア 12 点中 5 点以上，鼻閉スコア 3 点中 2 点以上）が認められなかった場合には，濃度を 4 倍にして 2 回目の負荷を行っ

た（最高濃度 1:2 まで）．それまでに本試験に参加し，投与期間 1～4 を完了した男女被験者を 24 例まで投与期間 5 に登録し，アドレナリン 0.5 mg 注射剤を投与した．投与前および投与後 480 分間，血液検体を採取した．各期間の投与の前に，24 時間のウォッシュアウト期間を置いた．
少なくとも本試験の 1 つの投与期間を完了したすべての被験者から採取した血漿検体について分析を行った．本試験は相対的生物学的利用率試験である．正式な生物学的同等性解析は実施しなかったが，第 1 種の過誤率を 5%として算出した検出力に基づくと，36 例という被験者数は十分であると考えられる．
各投与期間に，アドレナリンの血漿濃度の測定に使用する血液検体（各 4 mL）を 0，1，2，3 日目の投与前（-10 分および-5 分），投与後 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360，480 分に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせた．1）2～20 分の検体については±1 分，2）30～90 分後の検体については±2 分，3）120～480 分後の検体については±5 分．実際の採血時間を記録した．
安全性評価には，バイタルサインと有害事象（AE）の評価を含めた．併用薬を記録した．鼻部刺激感評価は，投与期間 1～3 において治験薬投与の前と後に実施した．投与期間 1～3 に，100 mm の水平直線からなる非制約付き視覚的アナログスケール（VAS）を使用して，鼻の急性痛を評価した．
薬力学（PD）測定項目には，血圧（BP），脈拍数（PR），呼吸数（RR） を含めた．
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の各投与期間において，ベースライン，投与前，投与後 5 分（±2 分），15 分（±2 分），60 分（±5 分）に鼻粘膜の写真を撮影した．また，評価時点間に鼻刺激又は鼻粘膜出血が生じた場合には報告するように被験者に求めた．

試験集団

樹木又は草本アレルゲンに対する季節性アレルギー性鼻炎を有する（既往歴があり，登録後 12 ヵ月以内に皮膚プリックテスト陽性，試験投与の前 14～60 日以内にアレルゲンパネルの鼻孔内評価陽性）19～55 歳の成人ボランティア 36 例を投与期間 1～4 に登録し，それまでに本試験に参加し投与期間 1～4 を完了した男女被験者 23 例を投与期間 5 に登録した．

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下の基準のすべてを満たす必要があった．
1. 18 歳から 55 歳までの男女．
2. 季節性鼻炎のスクリーニング結果が陽性：
   a. 季節性アレルギー性鼻炎の既往がある．
   b. 登録後 12 か月以内の皮膚プリックテストで陽性（陰性対照よりも 3 mm 以上大きい膨疹），および／又は登録後 12 ヵ月以内の皮内アレルゲン検査で陽性．
   c. スクリーニング時の鼻アレルギー誘発において TNSS スコア 12 点中 5 点以上，鼻閉スコア 3 点中 2 点以上が 1 つ以上のアレルゲンについて記録された．
3. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数（BMI）が 18～30 kg/m².
4. 過去 10 年間に高血圧および心血管疾患の病歴がない．
5. スクリーニング時にバイタルサインが安定しており，以下の範囲にあった（座位又は半仰臥位で 5 分間安静後に測定）：
   - 収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
   - 拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
   - 脈拍数が 45 bpm 以上，100 bpm 以下

   注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 1 回の測定を行え，最大で 2 回連続の評価を 1 時間以内に行うものとした．評価前に 5 分間，被験者を座位で安静にさせた．
6. 過去 2 ヵ月以内に喫煙をしておらず（最初の投与を起点とする），タバコ含有製品（紙巻タバコ，パイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムを含むが，これに限定されない）を使用しなかった．
7. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以

上絶食），および尿検査の結果が検査を行った試験室の基準範囲内である．ただし，基準範囲外であっても，治験責任医師が臨床的に重要ではないと考えた場合は除外対象ではない．

8. 女性の場合，以下に基づいて妊娠中又は授乳中ではないこと．
   a. ベースラインの 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，ベースライン時に尿妊娠検査陰性，又は
   b. 外科的不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮術，および／又は両側卵巣摘出術）を受けたため臨床的不妊であり，妊娠する可能性がない，又は
   c. 閉経後状態であることが確認された（他の原因なく 12 ヵ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（生まれつき子宮がないなど）が記録されている）．

   注：次の方法が高度に効果的な避妊法と考えられる．ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ．子宮内器具．二重バリア法（コンドーム，ペッサリー，又は子宮頸管キャップを，殺精子フォーム，クリーム又はジェルと併用）．男性パートナーの不妊手術．
9. 男性の場合（精管切除術の有無にかかわらず），スクリーニング時から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（基準 8 に示した方法）を使用することに同意する．
10. 4 日目まで臨床病棟に収容されることに同意し，必要な試験手順すべてに従う意志がある．
11. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れる．質問票を読んで記入でき，試験手順を理解できる．
12. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があった．

投与期間 5 の場合

13. それまでに本試験に参加し，投与期間 1～4 を完了した男女被験者を投与期間 5 に登録した．

主な除外基準

登録に適格とみなすには，被験者は以下の除外基準のいずれにも該当しないことが必要であった．

1. 臨床的に重大な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患を有するか，被験者の安全を脅かしたり試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の状態がある．
2. 現在又は過去に喘息又は血管浮腫の病歴がある．
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例：ポリープ，ポリポーシス，再発性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血]，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は他の鼻道の異常，鼻うっ血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸症候群）．
4. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重大な医学的状態又は身体診察（PE）所見がある．
5. スクリーニング時の心血管検査で次のような異常所見が認められた．心筋梗塞の既往又は臨床的に重大な ECG 異常（例：第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不能な不整脈，QTcF（Fridericia 補正）間隔が男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超）．
6. 粘膜の炎症性障害（例：天疱瘡，シェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）を有する．
7. スクリーニング前 30 日以内に重大な外傷，大手術，又は切開生検を受けた．
8. 治験薬投与前の 30 日間に献血又は急性失血（>500 mL）があった，又は試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血する予定である．
9. 臨床的に重大な全身性アレルギー疾患を有するか，重大な薬物アレルギー又は薬物有害反応の既往がある．これには以下が含まれるが，これらに限定されるわけではない．
   - アナフィラキシー反応の既往．
   - 重大な病的状態を引き起こした薬物アレルギー反応．

- 被験薬に含まれるいずれかの化合物，又はそれに密接に関連した他の化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症．

10. スクリーニング前 12 ヵ月以内の薬物乱用（違法薬物の使用と定義）の既往，又はスクリーニング時ないし治験実施医療機関入院時に乱用薬物検査陽性，又はアルコール乱用の既往（1 日に 2 ドリンク超［最大で週に 14 ドリンク］のアルコール消費），および／又は試験期間中のいずれかの時点でアルコール検査陽性，又は試験期間中を通してアルコール又は薬物を控える意志がない．1 ドリンクは，ビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）と定義．
11. 0 日目の前 4 週間の間に異常な食事を摂っていた（特定の基本的な食品群を厳しく制限［ケトジェニックダイエットなど］，カロリー制限（断食など），および／又は食事時間に通常食べる食品の代わりにサプリメントの使用を毎日必要としていた）．
12. 治験薬の初回投与前 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象ではない．
13. 0 日目の前 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリンを含む製剤による治療を受けた．
14. 血管アクセスが不十分又は困難であるため PK 検体の品質又は採取タイミングが損なわれる可能性がある．
15. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg），又は C 型肝炎陽性，又は尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニン陽性，又はアルコールの唾液検査陽性．
16. 治験責任医師の近親者である，又は本治験ないし治験責任医師／治験実施医療機関の指示で実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本治験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意する可能性がある．

制限

本試験の期間中に以下の基準のいずれかを満たした被験者は本試験の参加から除外した．

1. 0 日目の前 14 日以内および試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（例：CYP45 酵素又は MAO）に対する既知の強力な，又は中程度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた（禁止薬のリストについては付録 C を参照）．
2. 0 日目の前 7 日以内および試験期間中にビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した．
3. 0 日目の前 14 日以内および試験期間中に処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師およびメディカルモニターが承認した場合を除く．
4. 0 日目の前 14 日以内および試験期間中に経口又は点鼻うっ血除去薬を使用した．
5. 0 日目の前 30 日以内および試験期間中にステロイド含有製剤を使用した．
6. 480 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除く本試験の収容期間中，ビデオゲーム，アクションテレビ番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を引き起こしうるその他の活動など，興奮を引き起こす可能性のある活動にかかわった．120 分の PK 検体採取期間，ならびに各投与期間の投与前 1 時間以上，半仰臥位で刺激のない静かな状態を保つように被験者に求めた．投与期間 4 については，陽性反応に達し PNIF を測定した後に，同じ制限を適用した．

試験期間

被験者はスクリーニング期間 60 日間と試験期間 4 日間の最大 64 日間，本試験に参加した．投与期間 5 は，1 日のベースライン期間と 1 日の試験期間を含む 2 日の追加期間とした．

治験薬，製剤，製品コード，およびロット番号

ARS-1 アドレナリン点鼻剤：ロット 182195
アドレナリン注射剤 1.0 mg/mL （[redacted]）：ロット 321041

治験薬の力価測定値	
ARS-1 ロット 182195：　109.6% [redacted] ロット 321041：　109.9%	
治験薬の用法用量	
本試験における ARS-1 の鼻孔内投与量は投与 1 回当たりアドレナリンとして 1.0 mg とし，100 μL の水溶液として送達する．ARS-1 は市販品に使用する予定の [redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を用いて左鼻孔に投与した．過度の鼻汁がある場合には，ARS-1 を投与する前に鼻を拭けるものとした．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した．ARS-1 の用量は，薬物動態（PK）パイロット試験で得られた 1.0 mg アドレナリン点鼻剤（ARS-1 製剤）の PK の結果（曲線下面積［AUC］，最大血漿濃度［C_{max}］および最大血漿濃度到達時間［t_{max}］）を，健康なボランティアを対象とした多くの試験（一部の試験では健康なボランティアに対して 2 mg の ARS-1 を投与）でこれまで使用されてきたアドレナリンの 0.3 mg および 0.5 mg 筋注剤および皮下注剤の結果と比較して選択した．したがって ARS-1 鼻孔内投与の用量として提案する 1.0 mg による曝露量は，アドレナリンの筋注剤又は皮下注剤で予測される範囲内であり，安全であるとみなした． アドレナリン注射剤の用量は市販品用量として米国食品医薬品局（FDA）が承認したもので，アドレナリン注射剤に関する米国 FDA の表示規制に従う筋肉内又は皮下注射が許可された．この用量は健康なボランティアにおいて安全な用量であり，心血管に重大な有害変化を引き起こさないと予測された．	
評価	
安全性評価	ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の安全性と忍容性を評価するために有害事象（AE）の情報を収集し確認した．その他の安全性測定項目にはバイタルサインを含めた．AE 情報の収集は，ベースライン評価後，治験薬の最初の投与前に開始し，最後の投与から 24 時間後まで継続した．AE は被験者が自発的に報告するか，質問や検査を行うときに聞き出した．AE 情報は誘導的ではない間接的な質問を適切な間隔で行うことで聞き出した． バイタルサイン（体温，脈拍数（PR），呼吸数（RR），および血圧（BP））は，スクリーニング時，ベースライン時，投与前，および投与後 15 分（±5 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分），4 時間（±30 分），6 時間（±30 分），および退院評価時に測定した． 鼻部刺激は，投与期間 1～3 の治験薬投与の前と後に，訓練を受けたスタッフが評価した．鼻部刺激は，鼻炎のない通常の状態の鼻粘膜でのみ，治験薬投与の前と後の以下の時点で評価した．ベースライン，投与後 5 分（±2 分），15 分（±2 分），30 分（±5 分），1 時間（±5 分），2 時間（±10 分），4 時間（±30 分）および退院時．各回の鼻部の評価では，鼻部刺激感，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成，および鼻粘膜出血の評価が行われた．また，評価時点間に鼻刺激又は鼻粘膜出血が生じた場合には報告するように被験者に求めた． 100 mm の水平直線から成る VAS を使用して，通常な鼻の状態での治験薬投与後にのみ（投与期間 1～3）治験薬投与後の鼻の急性痛を評価した．VAS スケールの両端を，痛みの感覚の両極端とした．0 = 痛みなし，100 = 極度の痛み．すべてのデータは 0～100 mm のミリメートル単位で記録した．各治験期間に，治験薬投与前（ベースライン），投与後 15 分（±5 分），30 分（±10 分），1 時間（±10 分）の時点で，痛みの強さを最もよく表す点をスケール上にマークするように被験者に求めた．各時点におけるマーク位置を測定し，報告されたスコアとして記録した．
薬物動態評価	PK パラメータは，投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出した．ベースライン値を差し引かないアドレナリン血漿濃度を使用したことに

	は，臨床的根拠と PK 上の根拠がある．まず，アドレナリンの内因性濃度は，日内周期と刺激の両方に基づいて変化する．第 2 に，生理学的反応に寄与するのはアドレナリンの絶対濃度であることから，臨床的には，有効な反応を引き起こす濃度として血漿濃度の絶対値（100 pg/mL など）のほうがベースライン補正血漿濃度よりも重要と考えた． 以下のアドレナリン PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した．C_{max}，t_{max}，定量下限以上の濃度の最終検体が得られるまでの曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$），最初の 60 分間の AUC（$AUC_{(0\text{-}60\ min)}$），および治験薬投与後の最初の 20 分間の部分 AUC（$AUC_{(0\text{-}10\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}20\ min)}$）．
薬力学的評価	PD 測定項目には BP，PR，RR を含めた．評価は投与前および投与後 15 分（±5 分），30 分（±5 分），1 時間（±10 分），2 時間（±15 分），4 時間（±30 分），6 時間（±30 分）の時点で行った．4 つの投与群間で PD 測定値の統計的比較を実施した．
統計解析：	
安全性解析	安全性データの用量群別要約は，初期用量レベル又は初期投与群に基づいて行った（すなわち，減量した場合，その被験者は初期用量群に含めて要約した）．バイタルサインおよび体重の実際の値とベースラインからの変化について，記述統計量を示した． 試験中に報告された AE の発生率と重症度，ならびに治験薬との関係を表にまとめる．
薬物動態解析	個々の被験者の血漿濃度，実際の採血時間，および PK パラメータを検査項目別および投与法別に示す．血漿濃度および PK パラメータについて，記述統計量を検査項目別および投与法別に算出した．個々の被験者の血漿濃度と平均血漿濃度を線形目盛りと片対数目盛りで示す． アドレナリンの PK パラメータ C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，および部分 AUC を投与法間で比較した．この比較は自然対数データを用い，投与法，期間，順序，順序内の被験者を分類変数とする線形混合モデルを使用して実施した．アレルギー鼻炎発作中に投与した ARS-1 と鼻が通常の状態のときに投与した ARS-1 との同等性を，PK パラメータの幾何平均比と 90%信頼区間（CI）の対数変換データおよび 2 通りの片側 t 検定法を使用して評価した．点推定値および信頼限界は累乗して元の目盛りに戻した． 通常の鼻の状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤，およびアドレナリン 0.3 mg 皮下注剤の同等性を，PK パラメータの幾何平均比および 90% CI で評価した．さらに，鼻炎状態の被験者に投与した ARS-1 とアドレナリン 0.5 mg 筋注剤との同等性解析を実施した． アレルギー性鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.5 mg 筋注剤の比較においては，投与期間および順序は統計モデルに含めなかった．これは，両剤とも単一の期間でのみ，すなわち期間 4（アレルギー性鼻炎状態で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与）又は期間 5（アドレナリン 0.5 mg 筋注剤）でのみ投与されたためである．
薬力学解析	5 つの投与群間で PD 測定値（BP，HR，RR）の統計的比較を実施した． アドレナリンの血漿濃度と標準的なバイタルサイン測定値（PR および BP）との関係を調べた．
試験集団の結果	
被験者内訳	計 36 例の被験者が本試験に登録された．36 例全員が治験薬の投与を 1 回以上受けたことから，全員を安全性解析および PK データセットに含めた．被験者の年齢は 19～55 歳であった．被験者 22 例（61.1%）が男性，

	14 例（38.9%）が女性であった．被験者 14 例（38.9%）は白人，14 例（38.9%）はアフリカ系アメリカ人，3 例（8.3%）はアジア系，1 例（2.8%）はアメリカ又はアラスカ先住民，1 例（2.8%）はハワイ又は他の太平洋諸島先住民，3 例（8.3%）はその他であった．被験者 4 例（11.1%）はヒスパニック系又はラテン系，32 例（88.9%）は非ヒスパニック／ラテン系であった．
投与の終了	被験者 2 例が自発的に試験を中止し，1 例は NAC で陽性とならなかった（投与期間 4）．

薬物動態の結果

【薬物動態パラメータ】

C_{max}：鼻が通常の状態であるときに投与した ARS-1 の PK プロファイルは，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤および 0.3 mg 皮下注剤と同等であった．平均 C_{max} 値は，3 通りの製剤（ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤）の間で同等であり，幾何平均はそれぞれ 243，232，214 pg/mL であった．平均 C_{max} 値はアドレナリン 0.5 mg 筋注剤で最も高く，幾何平均は 347 pg/mL であった．

t_{max}：ARS-1 1.0 mg 点鼻剤が C_{max} に到達するまでの時間はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤と比較して早く，t_{max} 中央値は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で 20 分，アドレナリン筋注剤および皮下注剤で 45 分であった．

AUC_{0-t}：AUC_{0-t} 値は C_{max} と同等のパターンを示し，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤による曝露量はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤およびアドレナリン 0.3 mg 皮下注剤と同等であったが（それぞれ，25200，25500，28400 pg·min/mL），アドレナリン 0.5 mg 筋注剤では幾何平均 AUC_{0-t} 値が顕著に高かった（42500 pg·min/mL）．

部分 AUC：通常の鼻の状態で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した場合，最初の 4 分間の曝露量は，C_{max} 比と部分 AUC 比からみて，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と同等であった．投与後 10 分を超えると，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で部分 AUC が著しく高くなったが，総 AUC_{0-t} はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤と同等であった（比はほぼ 100%）．

相対的生物学的利用率：鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を通常の鼻の状態で投与した場合と比較すると，C_{max} 比は 133%，AUC_{0-t} 比は 77%であった．

鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤をアドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較すると，C_{max} 比は 104%，AUC_{0-t} 比は 98%であった．

鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤をアドレナリン 0.5 mg 筋注剤と比較すると，C_{max} 比は 68%，AUC_{0-t} 比は 58%であった．

鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤をアドレナリン 0.3 mg 皮下注剤と比較すると，C_{max} 比は 113%，AUC_{0-t} 比は 88%であった．

アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較したときの ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の相対的生物学的利用率を $Ln(AUC_{0-t}/Dose)$の比として求めたところ，30%であった．

アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤と比較したときの ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の相対的生物学的利用率を $Ln(AUC_{0-t}/Dose)$の比として求めたところ，27%であった．

鼻炎の影響：鼻炎状態において ARS-1 を介して投与した場合，アドレナリンの吸収速度が速まった．アレルギー状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を通常の鼻の状態で投与した場合と比較すると，アレルギー状態のほうが C_{max} に早く到達し，t_{max} 中央値は 10 分であった（通常の鼻の状態では 20 分）．幾何平均 C_{max} は，通常の状態の 243 pg/mL と比較して，アレルギー性鼻炎状態では 320 pg/mL と高かった．幾何平均 AUC_{0-t} は，通常の状態の 25200 pg·min/mL と比較して，アレルギー性鼻炎状態では 19200 pg·min/mL と低かった．すべてのパラメータは，ベースライン補正値で求めた場合も，非補正値で求めた場合も同等であった．

【薬物動態の結果の要約】

ARS-1 を通常の鼻の状態で鼻孔内投与した場合，曝露量（C_{max} および AUC で評価）は基本的にアドレナリン 0.3 mg 筋注剤およびアドレナリン 0.3 mg 皮下注剤と同等であった．ベースライン補正しない総アドレナリン濃度を使用した場合，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン

0.3 mg 筋注剤との間に生物学的同等性が認められた（信頼区間：86～112）．
20 分以内に C_{max} に到達した被験者の割合は，筋注剤に比べ ARS-1 投与後に大きかった．部分 AUC の解析から，ARS-1 投与後のアドレナリンへの曝露は筋注剤および皮下注剤よりも早期に生じ，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後 15～30 分間のアドレナリン総曝露量は，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤およびアドレナリン 0.3 mg 皮下注剤の 2 倍近くであることも明らかになった．
鼻炎（粘膜浮腫／鼻閉）を誘発させた状態で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した場合，通常の鼻の状態で投与した場合に比べ，幾何平均 C_{max} が 32%増大し，幾何平均 AUC_{0-t} が 24%低下した．鼻炎状態での点鼻剤投与後の幾何平均 C_{max} は，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤と同等であった（それぞれ 320 pg/mL，347 pg/mL）．通常の鼻の状態での C_{max} および AUC_{0-t} は，3 通りの投与法（ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤）の間で同等であった．t_{max} 中央値は，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤およびアドレナリン 0.3 mg 皮下注射と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で早かった．投与後 0～30 分の部分 AUC についても，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤およびアドレナリン 0.3 mg 皮下注射と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で有意味な増大が認められたことから，筋注剤および皮下注剤を針とシリンジで投与する（1939 年以来医療従事者が使用している標準的な投与法）場合に比べ，点鼻剤では吸収が速いことが明らかになった．
本試験の PK データから，鼻浮腫および鼻閉がある患者（鼻炎時など）に ARS-1 を投与した場合，アドレナリンの曝露量（C_{max} および AUC で評価）には有意味が差は生じないが，このような状態では吸収速度（t_{max}）が早くなることが示唆される．鼻炎状態での ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に観察された幾何平均 C_{max} は約 30%高かったが，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤（承認されている用量であり，全身性アレルギー反応およびアナフィラキシーがみられる患者において一般に安全とみなされる）と比較すると同等であった．

探索的薬物動態解析

【100 pg/mL に到達するまでの時間と 100 pg/mL を超えていた時間】
100 pg/mL に達するまでの時間：
アドレナリン血漿濃度が 100 pg/mL に達するまでの時間の算術平均は，アレルギー状態と製剤の種類の両方に依存することが明らかになった．通常の状態で投与された 4 通りの製剤でアドレナリン血漿濃度 100 pg/mL に達するまでに要した平均時間は以下の通りであった（時間の短いものから示す）．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で 9.68 分，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤で 12.6 分，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤で 21.6 分，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤で 23.6 分．アレルギー性鼻炎状態で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した場合，アドレナリンの吸収が促進されると思われ，100 pg/mL に到達するまでの平均時間は通常の状態の 9.68 分からアレルギー性鼻炎状態では 2.42 分に短縮した．
100 pg/mL を超えていた時間：
アドレナリン血漿濃度が 100 pg/mL を超えていた累積時間の算術平均は，アレルギー状態と製剤の種類によって異なった．以下に 100 pg/mL を超えていた各製剤の累積時間を，長いものから順に示す．アドレナリン 0.5 mg 筋注剤で 148 分，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤で 85.1 分，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤で 78.0 分，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤で 63.3 分．上記の製剤はすべて通常の鼻の状態で投与された．アレルギー性鼻炎状態で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した場合，血漿濃度が 100 pg/mL を超えていた時間の平均値が短縮するようであり，通常状態の 78.0 分に比べ 43.8 分であった．
10 分以内に 50 pg/mL，100 pg/mL，および 200 pg/mL に達した被験者の割合：
筋注剤や皮下注剤と比較して，ARS-1 の投与後 10 分以内に血漿濃度が 50 pg/mL，100 pg/mL，および 200 pg/mL に達した被験者の割合は高かった．ARS-1 1.0 点鼻剤の投与後，通常の状態では被験者の 94%，鼻炎状態では被験者の 100%が 10 分以内に臨界血漿濃度 100 pg/mL に達した．一方，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤では 61%，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤では 66%，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤では 78%のみが 10 分以内に 100 pg/mL に達した．この所見は，ARS-1 がより急速に吸収されることと一致している．
【ベースライン補正薬物動態パラメータの計算】
主要な PK パラメータおよび主要な解析はすべて，総アドレナリン値を使用した場合でもベー

スライン補正値を使用した場合でも一貫していた．ベースライン補正値を使用しても全体的には同じ結果になるが，群間差の検出力および群間の統計学的な比較可能性がベースライン補正により幾分失われる．この試験の主要解析は，正常な変動性および内因性アドレナリンの変動を考慮に入れて，非補正血漿濃度に基づいて行った．

【用量補正解析】
ARS-1 およびアドレナリン注射剤（参照リスト薬［RLD］）の力価が同等であったことから（それぞれ 109.6%，109.9%），用量補正解析は実施しなかった．
【体重補正解析】
0.3 mg 皮下注剤を投与する場合，体重が増加すると AUC_{0-t} が減少した．この影響は総アドレナリン値とベースライン補正値の両方で認められた．この関係は他の投与群では統計的有意性に達しなかった．
0.3 mg 皮下注群では C_{max} に対する体重の影響も認められ，体重増加に伴い C_{max} が減少した．この影響はベースライン補正値を使用した場合にのみ認められた．
【生物学的同等性】
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の $Ln(AUC_{0-t})$ 値の差の 90% CI は，米国食品医薬品局が定めた生物学的同等性の許容範囲（80.0～125.0%）内であった．$Ln(C_{max})$ は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤でほぼ同等であり，差の 90% CI 上限値が許容範囲をわずかに上回った．
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤対アドレナリン 0.3 mg 筋注剤：
アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の C_{max} は 104%（90% CI，85～129%），AUC_{0-t} は 98%（90% CI，86～112%）であった．アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較したときの ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の相対的生物学的利用率を $Ln(AUC_{0-t}/Dose)$ の比として求めたところ，30%（90% CI，26～34%）であった．
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤対アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤：
アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の C_{max} は 113%（90% CI，90～142%），AUC_{0-t} は 88%（90% CI，76～103%）であった．アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤と比較したときの ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の相対的生物学的利用率を $Ln(AUC_{0-t}/Dose)$ の比として求めたところ，27%（90% CI，23～31%）であった．
ARS-1 1.0 mg 点鼻剤対アドレナリン 0.5 mg 筋注剤：
アドレナリン 0.5 mg 筋注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の C_{max} は 68%（90% CI，55～85%），AUC_{0-t} は 58%（90% CI，48～69%）であった．
通常状態での ARS-1 1.0 mg 点鼻剤対鼻炎の状態での ARS-1 1.0 mg 点鼻剤：
通常の状態で ARS-1 1.0 mg を投与した場合，鼻炎状態で投与した場合と比較して，C_{max} は 133%（90% CI，109～162%），AUC_{0-t} は 77%（90% CI，66～89%）であった．

薬力学の結果

血圧：ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与を受けた被験者では，アドレナリン筋注剤および皮下注剤と比較して，投与後最初の 30 分以内の血圧が高く，血圧変化が大きかった．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の SBP の最大変化（17.0 mmHg）はアドレナリン 0.3 mg 筋注後の最大変化（8.5 mmHg）と比較して統計的に大きかった．血圧の上昇は一時的であり，アドレナリン 0.5 mg 筋注の場合と同等のレベルに戻った．投与後の変化率は，アドレナリン 0.3 mg 筋注後の変化率と同等のレベルまで低下した．ただし，DBP への影響については，結論を下せなかった．
脈拍数：ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与を受けた被験者では，アドレナリン筋注剤および皮下注剤と比較して投与後早期の時点の PR が高く，PR の変化が大きかった．PR の増加は一時的であり，アドレナリン 0.3 mg 筋注の場合と同等のレベルに戻った．
呼吸数：筋注剤又は皮下注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に RR はベースラインからわずかに増加した．
鼻炎状態：鼻炎状態：鼻浮腫／鼻閉（鼻炎）がある被験者に投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤に対する血行動態（SBP）反応は，通常の鼻の状態で投与した場合に比べ小さいようであった．し

かし，鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤に対する SBP 反応の低減は，安全かつ有効であることが知られているアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の投与後に観察された反応と比較すると顕著であった．血行動態反応の低減は，2 つの潜在的な機序のいずれかに起因すると考えられる．まず，1 型全身性アレルギー反応中には，血管拡張を誘導することで収縮期血圧を抑えることが知られているヒスタミンや他の潜在的なメディエーターが放出される．1 型反応に関連するヒスタミン放出の最も重大な結果はアナフィラキシーであり，介入がなければ低血圧を引き起こすことが知られている．
アレルギー性鼻炎などの軽度の 1 型アレルギー反応では，ヒスタミン（又は他のメディエーター）がわずかに放出されただけでも，低血圧を引き起こすことなくアドレナリン誘発性の血圧上昇を抑制するように働く可能性がある．この SBP の抑制は，アドレナリンの投与経路に関係なく観察される．血行動態反応の低減のもうひとつの潜在的な機序は，血行動態反応が平均血漿アドレナリン濃度と密接に関連しているという知見に基づいている．EPI 04 試験では，鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の t_{max} 中央値は 10 分であったのに対し，通常の状態で投与した場合には 20 分であった．EPI 04 試験は非常に頑健な血行動態データを収集するデザインではなく，BP および PR モニタリングの最初の時点は投与後 15 分であった．この時点は，通常の状態で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した後に観察された t_{max} より 5 分遅かった．したがって，血行動態作用のピークは最初の PD 測定時点より前に発生した可能性がある．さらに，1 型アレルギー反応（アレルギー性鼻炎）中は血行動態反応がヒスタミンによって抑制されたり，ピーク作用が見逃されたりして SBP の上昇が過小評価されたとしても，SBP に対する ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の作用は，通常の（鼻炎ではない）状態でアドレナリン 0.3 mg 筋注剤投与後に認められた作用よりも大きかった．アドレナリン 0.3 mg 筋注剤は安全で有効であることがよく知られているため，鼻炎の BP 抑制作用は有効性に関する懸念となるとは考えられない．
有効性の評価は主として全身性 PK に基づいて行う必要がある．このような評価を行うことで，重度のアレルギー反応中に投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の有効性は，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤を凌ぐものではないにしても同等であることが明らかになるはずである．
探索的薬力学パラメータ：バイタルサインの最大変化と効果曲線下面積（AUEC）のベースラインからの変化：SBP のベースラインからの最大変化およびその AUEC には投与法間で大幅な重複があるものの，通常の状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤において最大の上昇が認められた．DBP のベースラインからの変化についても同様の所見が認められた．PR のベースラインからの変化については，投与法間で重複がみられた．
結果，予測通り，一般にすべてのアドレナリン製剤で SBP と PR の増加が示された．アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較して，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与によるこれらのバイタルサインの増加は，より迅速で顕著であった．SBP と PR の変化が迅速で大幅であったことは，t_{max} および部分 AUC で評価した投与後 45 分までの吸収速度がアドレナリン筋注剤と比較して速かったためと思われる．SBP および PR は増加し，t_{max} 付近で最大に達するようであり，ARS-1 投与後の BP の最大増加は投与後約 20 分の時点で生じ，アドレナリン注射剤では約 20 分～45 分で生じた．鼻孔内投与した ARS-1 1.0 mg による全体的な曝露量は，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤と同等であった．

薬物動態／薬力学の結果

バイタルサインに対するアドレナリン血漿濃度の影響を調べるために，いくつかの方法を使用した．バイタルサインとアドレナリン濃度の平均プロットを作成するなど，視覚的な方法を採用した．
バイタルサインのベースラインからの平均変化と平均アドレナリン濃度の線形回帰：
この分析の目的は，バイタルサインのベースラインからの変化とアドレナリン血漿濃度の間に存在する可能性がある相関関係の視覚的探索を定性的に行う最初の段階とすることであった．SBP の平均変化とアドレナリン濃度の平均変化との線形回帰分析を，投与法別およびアレルギー状態別に実施した．この分析の結果，投与法およびアレルギー状態によらず，アドレナリンは一貫して SBP の変化を増大させることが示された．アドレナリンによる SBP の上昇は，吸収速度（t_{max} 又は部分 AUC_{0-45}）と最大濃度（C_{max}）の両方に関連するようである．
また，DBP の平均変化とアドレナリン濃度の平均変化について，投与法別およびアレルギー状

態別に評価した．この分析の結果，投与法およびアレルギー状態にかかわらず，アドレナリン血漿濃度と DBP の変化の間には，一貫した正又は負の相関は認められなかった． PR の平均変化とアドレナリン濃度の平均変化について同様の分析を投与法別およびアレルギー状態別に実施した．この分析の結果，投与法およびアレルギー状態によらず，アドレナリンは一貫して PR の変化を増大させることが示された．PR も吸収速度（t_{max} 又は部分 AUC_{0-45}）と最大濃度（C_{max}）の両方に関連するようである． バイタルサインのベースラインからの平均変化と平均アドレナリン濃度の線形混合効果解析：この解析の目的は，バイタルサインのベースラインからの変化とアドレナリン血漿濃度の間の相関を定量化し，統計的有意性 （$\alpha = 0.5$ 水準）を求めることであった．血漿アドレナリン濃度を回帰変数とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用した． アドレナリン血漿濃度（総濃度およびベースライン補正濃度）は SBP のベースラインからの変化を有意に増大させることが，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤を除き，投与法およびアレルギー状態によらず認められた． アドレナリン血漿濃度と DBP のベースラインからの変化の関係は，相関関係が正負のいずれであるか，ならびに相関関係の統計的有意性の両方の点で一貫していなかった．一般に，アドレナリン濃度が DBP のベースラインからの低下と相関していた場合（アドレナリン 0.3 mg 筋注，アドレナリン 0.3 mg 皮下注，およびアドレナリン 0.5 mg 筋注），相関関係は有意であった．しかし，アドレナリン濃度が DBP のベースラインからの上昇と相関していた場合（アレルギー状態と通常の状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤），相関関係は統計的に有意な水準に達しなかった． アドレナリン血漿濃度（総濃度およびベースライン補正濃度）は PR のベースラインからの変化を有意に増大させることが，通常の状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を除き（増大は有意ではなかった），他の 4 種の投与法およびアレルギー状態によらず認められた．	
安全性の結果	
曝露の程度	被験者 36 例を登録し，全員が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた．被験者 33 例が試験を完了した．被験者 1 例は投与期間 2 の前に自発的に試験を中止した．被験者 2 例は NAC で陽性を示さず，投与期間 4 では投与を受けなかった．被験者 36 例全員を安全性集団に含めた．プロトコールに従い，被験者 36 例全員が投与期間 1～3 に無作為に割り付けられて ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤の投与を受けた．その後，アレルギー誘発後に ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与を受けた（投与期間 4）．被験者 33 例が投与期間 1～4 を完了した．被験者 23 例のサブセットには，アドレナリン 0.5 mg 筋注剤を投与した（治療期間 5）．
TEAE	治療下で発現した有害事象 （TEAE）： 全体として，被験者 36 例中 32 例（88.9%）で少なくとも 1 件の AE が生じた．30 例（83.3%）で生じた TEAE を，治験責任医師は治療に関連すると評価した． 被験者 30 例（83.3%）で軽度（グレード 1）と評価された TEAE が生じ，被験者 2 例（5.6%）で中等度（グレード 2）と評価された TEAE（鼻炎誘発後の鼻浮腫）が生じた．重度，又は生命を脅かすものや死亡に至ると評価された TEAE は生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった． 被験者 22 例（62.9%）で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に TEAE が生じ，22 例（62.9%）で鼻炎状態で ARS-1 1.0 mg 点鼻剤を投与した後に TEAE が生じた．被験者 8 例（22.9%）でアドレナリン 0.3 mg 皮下注後に TEAE が生じ，被験者 7 例（19.4%）でアドレナリン 0.3 mg 筋注後に TEAE が生じた．また被験者 5 例（21.7%）でアドレナリン 0.5 mg 筋注後に TEAE が生じた．

	ARS-1 投与後（鼻炎なし）に最も多く認められた TEAE は次の通りであった．鼻部不快感 （16 例，45.7%），鼻閉，口腔咽頭痛，咽喉刺激感（各 3 例，8.6%），鼻痛，頭痛，動悸（各 2 名，5.7%）． ARS-1 投与後（鼻炎あり）に最も多く報告された TEAE は次の通りであった．鼻浮腫（12 例，36.4%），鼻閉（8 例，24.2%），鼻部不快感（5 例，15.2%），鼻そう痒症および動悸（各 3 名，9.1%），副鼻腔不快感，血圧上昇（各 2 例，6.1%）．鼻炎状態で観察された鼻浮腫 2 件を除き，すべての TEAE は軽度であった． アドレナリン 0.3 mg 皮下注後に最も多く報告された TEAE は，動悸および心拍数の増加（各 2 例，5.7%）であった． アドレナリン 0.3 mg 筋注後に最も多く報告された TEAE は浮動性めまい（3 例，8.3%）であった．アドレナリン 0.5 mg 筋注後に最も多く報告された TEAE は，びくびく感（3 例，13.0%），頭痛および血圧低下（各 2 例，8.7%）であった． 群間差： 鼻への投与に関連する事象（器官別大分類，呼吸器，胸部および縦隔障害）を除けば，投与群間で AE の有意差は認められなかった． 死亡，SAE，又は試験中止： 本試験に死亡，SAE，又は AE による試験中止は生じなかった． バイタルサイン： バイタルサインに関連する TEAE が被験者 7 例に生じた． 鼻炎状態での ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後，被験者 2 例で血圧上昇が報告された．血圧低下が，アドレナリン 0.3 mg 筋注後に被験者 2 例で，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後に被験者 1 例で報告された． 心拍数の増加がアドレナリン 0.3 mg 皮下注後に被験者 2 例で報告された． バイタルサインに関連する TEAE はすべて軽度と評価された． 身体診察： 全体として，異常な身体診察所見が 36 例中 19 例（52.8%）で認められた．6 例（16.7%）は，スクリーニング時および／又はベースライン時に異常な身体診察所見が認められ，4 例（11.1%）は鼻，各 1 例（2.8%）は皮膚，眼，甲状腺の異常所見であった．これらの所見は臨床的に重大ではないとみなされた． 被験者 16 例（44.4%）で退院時に異常な身体診察所見が認められた．スクリーニング時又はベースライン時に観察されなかった異常所見は鼻炎誘発後に発生した鼻の異常所見（被験者 13 例，36.1%）であり，AE（鼻浮腫）として報告された．鼻浮腫の事象は，鼻炎誘発後に鼻炎群でのみ報告された．
鼻部刺激感と鼻痛	鼻炎状態で ARS-1 1.0 点鼻剤を投与した後とアドレナリン 0.5 mg 筋注剤を投与した後は，鼻症状の評価は行わなかった． すべての時点で，被験者の大多数は鼻部刺激感，鼻浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成，又は鼻粘膜出血の症状を示さなかった．このような症状の発生は，すべての投与群で同等であった． 鼻部刺激感： すべての時点で，大多数の被験者で鼻部刺激感は認められなかった．鼻部刺激感は大半がグレード 1A（局所的な鼻粘膜の刺激感又はたは炎症）又はグレード 1B（表層粘膜びらん）であった．グレード 2（中等度の粘膜びらん）およびグレード 3（潰瘍形成）の刺激が各 2 件観察された．グレード 2 の 2 件の所見は，アドレナリン 0.3 mg 筋注後およびアドレナリン 0.3 mg 皮下注後に認められた．グレード 3 の 2 件の所見は，アドレナリン 0.3 mg 皮下注後に報告された． 粘膜紅斑：報告された粘膜紅斑は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であ

	り，すべての投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 粘膜浮腫：すべての時点で，大多数の被験者で粘膜浮腫は認められなかった．報告された粘膜浮腫は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻汁：観察された鼻汁は大半が軽度であり（スコア 1），すべての投与法で発生した．中等度の鼻汁（スコア 2）1 件が，アドレナリン 0.3 mg 筋注後 2 時間の時点で観察された． 粘膜痂皮形成：すべての時点で，大多数の被験者で粘膜痂皮形成は認められなかった．報告された粘膜痂皮形成は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻粘膜出血：すべての時点で，大多数の被験者で鼻粘膜出血は認められなかった．報告された鼻粘膜出血は軽度又は中等度（スコア 1 又は 2）であり，すべての投与法で観察された．2 を超えるスコアは報告されなかった． 鼻痛：VAS を使用して，通常の鼻の状態で治験薬を投与した後にのみ（投与期間 1～3）治験薬投与後の鼻の急性痛を評価した．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の各時点における鼻痛の平均 VAS スコアは軽度（100 のうち 5～8）で，大半の被験者が鼻痛はないか，ごく弱いと報告した．アドレナリン注射後には鼻痛はほとんど，又はまったく観察されなかった．
考察および結論	
本試験の主要目的は，アレルギー性鼻炎を誘発させた状態の被験者に対して ARS-1 を鼻孔内投与し，アドレナリンの相対的な生物学的利用率を評価すること，また鼻浮腫およ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． 本試験では，アレルギー性鼻炎により ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後のアドレナリンの吸収速度が速まり，t_{max} 中央値は通常の鼻の状態では 20 分であったのに対し，鼻炎状態では 10 分であった．また，鼻炎状態では C_{max} がわずかに高くなった（幾何平均は通常の状態の 243 pg/mL に対し，320 pg/mL）．ただし，鼻炎状態で投与した ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の C_{max} は承認された用量であるアドレナリン 0.5 mg の筋注後の C_{max}（幾何平均 347 pg/mL）よりもわずかに低かったことに留意することが重要である． ARS-1 投与後 30 分間（有効性にとって重要な時間帯）の薬物曝露量は鼻炎状態のほうが大きいが，全体的な AUC_{0-t} は通常の状態で投与した場合に比べ小さかった（それぞれ 19200 pg·min/mL，25200 pg·min/mL）．これはおそらく，吸収が速かったためにより短時間で排出されたためと思われる．すべての PK 変数について，総アドレナリン濃度から求めた結果とベースライン補正濃度から求めた結果の間に有意味な差は認められなかったことに留意する必要がある． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤の $Ln(AUC_{0-t})$値の差の 90%信頼区間は，米国食品医薬品局が定めた生物学的同等性の許容範囲（80.0～125.0%）内であった．$Ln(C_{max})$ は ARS-1 1.0 mg 点鼻剤とアドレナリン 0.3 mg 筋注剤でほぼ同等であり，差の 90% CI 上限値が許容範囲をわずかに上回った． ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後，他の 3 通りのアドレナリン製剤よりも早く 100 pg/mL に達し，ARS-1 投与後 10 分以内に血漿濃度が 100 pg/mL および 200 pg/mL に達した被験者の割合は，筋注後よりも高かった．血漿アドレナリン濃度が 100 pg/mL を超えていた累積時間は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤，アドレナリン 0.3 mg 皮下注剤，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤で同等であった． アレルギー性鼻炎状態での鼻腔内投与は，100 pg/mL に達するまでの時間と，100 pg/mL を超えていた時間の両方を短縮するようである．ARS-1 1.0 mg 点鼻剤は，AUC および C_{max} の点でアドレナリン 0.3 mg 筋注剤と最も類似していた．ただし，ARS-1 のほうがアドレナリン 0.3 mg 筋注剤に比べ吸収が速く（t_{max} 中央値はそれぞれ 20 分，45 分），その結果，ARS-1 投与後のほうが平均血行動態作用が迅速かつ大幅に生じた．平均血行動態反応が ARS-1 で大きかったの	

は，反応が被験者間でより一貫していたためであり，SBP および PR の最大変化はすべての投与群の個々の被験者で同等であった．
この薬力学の結果から，血行動態作用が主として最大濃度到達時間(t_{max})と最大濃度(C_{max})の両 PK に依存することを明らかになった．すべての投与法において SBP および PR の血行動態反応は一時的なものであり，運動又は他の形態の興奮の後に観察される正常な生理学的反応（50～70 mmHg）の範囲内であった．鼻炎誘発後の中等度（グレード 2）の鼻浮腫 2 件を除き，すべての AE は一時的で軽度（グレード 1）であった．
総合すると，これらの結果から，ARS-1 を介したアドレナリン鼻孔内投与は安全で忍容性が良好であり，曝露量（AUC）はアドレナリン 0.3 mg 筋注と同等であったが，吸収はより迅速であったことが示唆される．このより迅速な吸収により，平均血行動態反応（SBP および PR）が筋注後よりも迅速かつ大幅に生じ，全体的な曝露量（AUC）が ARS-1 1.0 mg 点鼻剤よりも大きいアドレナリン 0.5 mg の筋注と比較しても迅速かつ大幅であった．これらの結果は，ARS-1 1.0 mg 点鼻剤が筋注剤よりも迅速に，投与後 20～30 分でアドレナリンへの全身曝露をもたらし，血行動態バイオマーカーに基づく血行動態作用がより迅速に生じる可能性がある．

2.7.6.13 EPI 09 試験［資料番号：5.3.4.2-4，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	アドレナリン注射剤（筋肉内及び皮下投与用）
相：	第 I 相
試験の表題：	I 型の全身性アレルギーを有する被験者を対象として，ARS-1 点鼻剤，EpiPen，Symjepi によるアドレナリン自己投与後の薬物動態，薬力学並びに投薬過誤を比較する 3 投与期，3 投与法，6 投与順，無作為化クロスオーバー試験（EPI 09）
報告の詳細	
報告日：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	2020 年 6 月 15 日～2020 年 9 月 2 日
治験実施計画書及び修正：	EPI 09 第 1.4 版 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], M.D. [redacted], M.D.
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	
主要目的： ● ARS-1（1.0 mg のアドレナリン点鼻剤[IN]），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器），Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）を I 型アレルギー症状を有する被験者が自己投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用能を評価すること． ● 自動血圧（BP）測定装置を使用し，脈拍数及び体血圧（SBP）に基づいて 3 投与群間の相対的薬力学（PD）応答を評価すること． 副次目的： ● 自己投与による 3 つのデバイス間の投薬過誤発生率を評価すること． ● 3 つの製剤を自己投与する被験者による重大な投薬過誤が薬物動態に及ぼす影響を評価すること． ● 被験者が 3 つの製剤を自己投与した時の ARS-1，EpiPen 及び Symjepi の安全性及び忍容性を評価すること．	
試験デザイン	
本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間，非盲検無作為化投与期間で構成する第 I 相，単回投与，3 投与法，3 投与期，無作為化クロスオーバー試験である．被験者が臨床環境において自己投与した後の ARS-1 点鼻剤（1.0 mg アドレナリン），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器）及び Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）の単回用量の生物学的利用能を評価した． 各デバイスに対するトレーニングは，0 日目の 4 週間前から 26 週間前のスクリーニング時に実	

施した．トレーニングでは，適宜，各製品の使用説明書（IFU）とクイックスタート ガイド（QSG）を参加者とともに確認し，トレーニング用のデバイスを用いて各製剤の使用法をデモンストレーションした．トレーニング後，実際の生活状況と同じ様に使用説明を忘れる時間を設けられるよう，被験者にはラベル表示又は説明資料を持たずに帰宅してもらった．
被験者は，自分が使用するデバイスを予想できないよう，トレーニングの順序と投与の順序が異なる形で別々にトレーニングに無作為に割り付けた（スケジュール 1）．トレーニングは 3 つのデバイスに対して 1 日で実施し，記録用の写真を撮影してもよいものとした．トレーニングの際にいずれかのデバイスを正しく使用できなかった被験者は試験には不適格とし，投与期間には参加しなかった．
最初のトレーニング以降は，投与の時点でも投与に関する追加のトレーニングや指示，補助は被験者に提供しなかった．投与時における使用（投与）の順序は，誰も使用するデバイスを予想できないよう，被験者全体で無作為に割り付けた（スケジュール 2）．投与の前に，ヒューマンファクターの専門家が重度のアレルギー反応が発現しているように振る舞うためのシナリオを被験者に提示するとともに，追加の指示を提示せずに最終使用者が持ち歩くのと同様の二次包装に入った製剤を提供した．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製剤を自己投与した．ただし，投与の前にデバイス上又は二次包装上の製品ラベルを確認してもよいものとした．ヒューマンファクターの専門家がシナリオを提示し終わってから，被験者には自己投与のための時間として最長で 5 分のみ猶予を与えた．被験者が 5 分以内に投与しなかった場合，当該被験者のその投与期の試験は中止とした．被験者はその時点から投与までビデオ録画した．投薬関連の使用過誤は，ヒューマンファクター試験の実施に訓練を受けた専門の観察者によって評価した．いずれかの製剤の投与を拒否した場合，又は 5 分間の自己投与期間に投与しなかった場合，被験者は試験への参加は継続し，次回の投与に進んでもよいものとした．
各被験者は次のいずれかの投与法に無作為に割り付けた．

- 1 mg/100 µL の IN 用量の ARS-1 を一方の鼻孔（右又は左）に単回投与．
- 片脚（右又は左）の前外側大腿部に EpiPen（アドレナリン 0.3 mg/0.3 mL）筋注剤を単回投与．
- 片脚（右又は左）の前外側大腿部に 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単回投与．

スクリーニング期間：被験者には 0 日目の 28 日（4 週間）前から 182 日（26 週間）前にスクリーニングを受けてもらった．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，立位にしてから 3 分以内に再測定した．所見を電子症例報告書（eCRF）に記録した．
非盲検投与期間：適格な男性又は女性の被験者を 6 つの投与順のいずれかにおいて上記の 3 つの投与群の全ての投与を受けるよう無作為化し，10 例の被験者を以下に挙げる各投与順に無作為に割り付けた．

- ARS-1 > EpiPen > Symjepi
- ARS-1 > Symjepi > EpiPen
- EpiPen > Symjepi > ARS-1
- EpiPen > ARS-1 > Symjepi
- Symjepi > EpiPen > ARS-1
- Symjepi > ARS-1 > EpiPen

本試験は複数の患者群において実施してもよいものとした．別の被験者が見えないよう，投与が完了するまで被験者は互いから隔離した．被験者には，投与前の 60 分間，投与時，投与から最初の 120 分が経過するまで，楽な直立の座位をとってもらった．ベースラインの薬物動態（PK）及び PD の評価のため，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イベントスケジュールに従って通常の PK 検体の採取と評価を実施した．
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志で話すことを禁じた．
次の投与法までの間には約 24 時間（± 1 時間）のウォッシュアウト期間を置いた．
安全性評価は各試験日に実施し，被験者には 2 日目の PK 検体採取と最終評価終了後に退院を許可した．治験薬の最終用量の投与後，被験者は少なくとも 6 時間以上にわたって追跡した．

アドレナリンの血漿濃度を測定するためのベースラインの血液検体（4 mL 検体を 2 つ）は，指示の直前に 5 分の間隔を置いて採取した．その後，被験者には重度のアレルギー反応を起こしているという想定条件を説明し，治験薬を提供した．血液検体は，被験者による投与から 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360 分後に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせてもよいこととした．1) 2～20 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．実際の採血時間を時間／分／秒で記録した．探索的目的のため，ベースライン時及び 10，20，30 分の時点の血漿検体に対し，血漿ヒスタミンレベルを検査した．
PD 測定には，脈拍数と自動血圧カフを用いた 0 日目から 2 日目までの BP（収縮期血圧及び拡張期血圧）を含めた．
安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）を含めた．併用薬を記録した．
100 mm の水平な直線からなる非拘束型の視覚的アナログスケール（VAS）を用いて投与部位の急性疼痛を評価した．ARS-1 では被験者に対して鼻部の疼痛を評価するよう求め，EpiPen 又は Symjepi では，治験薬投与後における注射部位の疼痛をスコア判定してもらうこととした．
鼻閉は，総合鼻症状スコア（TNSS）を用いて各投与期の投与前に評価した．

試験集団

本試験への参加に同意した I 型アレルギーを有する 18～55 歳の成人被験者．I 型アレルギーには，食物，昆虫又はその他の毒物，薬物に対する全身反応，蕁麻疹又は鼻炎を含めた．

主な選択基準

本試験に適格と認められるには，被験者は以下に挙げる基準をすべて充足しなければならないこととした．

1. 18 歳から 55 歳までの男女であること．
2. 体重が 40 kg を超え，ボディマス指数が 18～30 kg/m²であること．
3. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと．
4. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）．
    - SBP が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
    - DBP が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
    - HR が 45 bpm 以上， 100 bpm 以下

注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の追加測定を行い，1 時間以内に最大で 3 回の連続評価を実施してもよいものとした．その場合，被験者は座位で 5 分間安静にさせてから次の評価を行うこととした．

5. 女性の場合，以下に基づいて，妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
    a. ベースラインの 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，ベースライン時に尿妊娠検査が陰性．又は，
    b. 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的不妊として定義される，妊娠の可能性がない状態である．又は，
    c. 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン[FSH]値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態[先天的子宮欠損など]が記録されている状態として定義）であることが確認された．
    注：次の方法，すなわち，禁欲，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（コンドーム，ペッサリー，又は子宮頸管キャップの殺精子フォーム，クリーム又はジェルとの併用），男性パートナーの不妊手術は効果の高い避妊法と判断した．
6. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（上記の基準 5 に示した方法）を使用することに同意していること．
7. 2 日目（3 泊）まで臨床病棟内に拘束されることに同意し，必要なすべての試験手順に従う

意志があること．
8. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
9. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．
1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液学的疾患，内分泌疾患，腫瘍学的疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患，重度のアレルギー，あるいは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断したその他の疾患の既往歴がある．
2. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープやポリポーシス，反復性鼻出血[月に 1 回を超える鼻出血]，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻腔の異常，鼻粘膜充血除去薬の乱用，睡眠時無呼吸症候群など）がある．
3. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察（PE）の所見がある．
4. スクリーニング時の心血管検査において，心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）の異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF[フリデリシア補正]間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超など）がある．
5. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎など）がある．
6. 試験のベースラインに先立つ 30 日以内に重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた．
7. 治験薬投与前の 30 日間に献血をしたか，急性失血（>500 mL）があった，又は試験完了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血する予定である．
8. 被験薬中のいずれかの化合物，又はその他の類縁化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症がある．
9. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以上の絶食時）及び尿検査の結果に正常範囲を外れる臨床的に重要な結果が認められ，治験責任医師がこれらを臨床的に重要とみなして当該試験参加者をアドレナリンの投与から除外すべきであると判断した．
10. 投与前 2 週間以内のタバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）の使用．
11. 起立性低血圧の検査結果が陽性であった．
12. 薬物乱用歴（違法薬物の使用として定義）（スクリーニング前の 12 カ月以内）や，スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時における乱用薬物検査結果が陽性，アルコール乱用歴（1 日に 2 ドリンク[週に最大で 14 ドリンク]を超えるアルコール摂取として定義），試験期間中のいずれかの時点でアルコール検査結果が陽性，又は試験期間を通じてアルコール及び薬物を控える意志がないこと．1 ドリンクはビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義される．
13. 試験の 1 日前から過去 4 週間に異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限[ケトン食など]，カロリー制限[断食など]，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた．
14. 治験薬の初回投与前の 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．
15. 試験前日から過去 7 日以内にアドレナリン含有製剤による治療を受けた．
16. 血管アクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある．

17. 血液スクリーニングでHIV，B型肝炎表面抗原（HbSAg）若しくはC型肝炎が陽性，又は尿スクリーニングで乱用薬物若しくはコチニンが陽性，又は唾液／尿検査でアルコールが陽性.
18. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある.

制限

本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した.
1. 試験の1日前から過去14日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450酵素，MAOなど）に対する既知の強力な，若しくは中等度の阻害薬や誘導薬による治療を受けた.
2. 試験の1日前から過去7日間及び試験期間中に，ビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）を使用した.
3. 試験の1日前から過去14日以内及び試験期間中に，処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く.
4. 試験の1日前から過去14日以内及び試験期間中に口腔粘膜や鼻粘膜充血除去薬，又はその両方を使用した.
5. 試験の1日前から過去30日間及び試験期間中にステロイド含有製剤を使用した.
6. 360分間のPK検体採取後から就寝までの時間を除き，本試験の拘束期間中，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるその他の活動など，興奮を引き起こす可能性のある活動に従事した．被験者には，投与前の60分間，投与時，並びに投与から最初の120分が経過するまで，楽な直立の座位をとってもらい，刺激のない安静な状態を維持した.

試験期間

各被験者は最長で186日間本試験に参加する計画であった．その内訳は182日間のスクリーニング期間，投与のためのおよそ3泊4日の拘束期間であった.

治験薬剤及びロット番号

ARS-1 1.0 mg 点鼻剤：190933 及び 190934
EpiPen 0.3 mg：9FM253
Symjepi 0.3 mg：19081W`

治験薬の力価測定値

ARS-1 1.0 mg 点鼻剤：100.6%（190933）及び99.7%（190934）
EpiPen 0.3 mg：107.1%
Symjepi 0.3 mg：108.9%

治験薬の用法用量

ARS-1：
ARS-1は市販の鼻腔内（IN）噴霧器を用いて自己投与し，1回の噴霧につきアドレナリン1.0 mgの用量を100 μLの水溶液中で送達した．ARS-1は予定している市販製品であり，商用製造施設で製造された[redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を用いて投与した．投与は，市販製品に付属のIFU及びQSGに従い，試験の参加者が実施した.
ARS-1投与群には以下の投与を含めた.
- ARS-1（1.0 mgアドレナリン）を一方の鼻孔（右又は左）に単回自己投与.

EpiPen：
EpiPenはラベルに記載された指示及びIFUに従って被験者が自己投与した．EpiPenは，本試験のため，商業供給業者から調達した（EpiPenはPfizer-Meridianによって製造されており，欧州

連合及びアジア（世界各国）でも販売されているのと同じ製造施設で製造された同じ製品である）. EpiPen 投与群には以下の用量を含めた. ● 片脚（右又は左）の前外側大腿部に EpiPen（アドレナリン 0.3 mg）の単回用量を自己投与. Symjepi： Symjepi はラベルに記載された指示及び IFU に従って被験者が自己投与した．Symjepi は，本試験のため，米国の商業供給者から調達した. Symjepi 投与群には以下の用量を含めた. ● 片脚（右又は左）の前外側大腿部に Symjepi（アドレナリン 0.3 mg）の単回用量を自己投与.	
評価	
薬物動態評価	一次 PK 解析には，投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出したパラメータを組み入れた．ベースライン値を差し引かずにアドレナリンの血漿濃度を使用したのは，臨床上及び PK に関わる考慮事項を根拠とするものである．第一に，アドレナリンの内因性濃度は概日周期と刺激の両方に基づいて変化する．第二に，臨床学的には，絶対血漿濃度（例えば 100 pg/mL など）の方が有効な反応を誘発する上で重要性が高いと考えられる. アドレナリンの血漿濃度を測定するための血液検体（各 4 mL）は，（少なくとも 20 分以上楽な姿勢で座らせた後）約 5 分の間隔を置いて投与前に 2 回，各投与期にシミュレーションと被験者への自己投与の指示を行う前，さらに投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360，480 分後に採取した．実際の採血時間を時間／分／秒で記録した. アドレナリンに関する以下の PK パラメータ，すなわち，C_{max}，t_{max}，定量下限以上の濃度の最終時間までの曲線下面積[AUC_{0-t}]，最初の 60 分間の曲線下面積[$AUC_{(0-60\ min)}$]，60 分から 360 分までの曲線下面積[$AUC_{(60-360\ min)}$]，及び治験薬投与から最初の 60 分間における各時点での部分的 AUC 値[$AUC_{(0-2\ min)}$，$AUC_{(0-4\ min)}$，$AUC_{(0-6\ min)}$，$AUC_{(0-8\ min)}$，$AUC_{(0-10\ min)}$，$AUC_{(0-12.5\ min)}$，$AUC_{(0-15\ min)}$，$AUC_{(0-20\ min)}$，$AUC_{(0-30\ min)}$，$AUC_{(0-45\ min)}$，$AUC_{(0-60\ min)}$]をノンコンパートメント解析を用いて算出した. 探索的解析には以下の項目を含めた. ● すべての主要な PK パラメータに対するベースライン補正値の解析 ● すべての主要な PK パラメータに対する C_{max} の中央値及び AUC 値 ● 最初の 20 分，30 分，45 分，60 分又は 60 分以降に t_{max} を示す被験者の割合 ● 書面による指示に従って正しく自己投与した被験者と比較して，共通の重大な投薬過誤があると判断された被験者の部分集合に対する PK 解析 ● アドレナリン血漿濃度に対する脈拍数（PR）及び SBP の PK/PD 解析
薬力学的評価	PD の測定には，0 日目から 2 日目までの脈拍数と自動血圧測定装置を用いた血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）を含めた. 脈拍数と BP の測定は，ベースライン時，シミュレーション及び自己投与に先立つ投与前（座位で 20 分以上安静にした後，少なくとも 5

	分以上の間隔をあけて 2 回測定），さらに投与後 5 分（± 2 分），10 分（± 2 分），15 分（± 2 分），20 分（± 2 分）， 25 分（± 2 分），30 分（± 2 分），45 分（± 5 分），60 分（± 5 分），90 分（± 5 分），120 分（± 5 分）に実施した． PD は，被験者を座位に維持したまま，投与から最長で 120 分後までの PK 血液検体を用いて評価した． 呼吸数と体温は投与前，及び投与後 15 分（± 5 分），30 分（± 5 分），1 時間（± 10 分），2 時間（± 15 分），4 時間（± 30 分），6 時間（± 30 分）の時点で評価した． 標準的なバイタルサイン（BP，脈拍数，呼吸数，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． PK 及び PD の評価ごとに，実際の読出し時間を時間／分／秒で記録した．
薬物動態／薬力学評価	PK 濃度－PD 応答： アドレナリンの PK と PD 応答の関係について検討した．PD の各変数（SBP，DBP，HR）について，ベースラインからの変化（ΔBaseline）と血漿アドレナリン濃度の関係を示す散布図を作成した．PK-PD データ（ΔBaseline 及び血漿アドレナリン濃度）を解析し，ピアソン相関係数を報告した．（時間を一致させた PK と PD の測定値を用いた）10 分，15 分，20 分，30 分，45 分，60 分，90 分及び 120 分における相関解析を実施した． 平均のデータと個々の被験者のデータについて，二重 x 軸（左軸にアドレナリン濃度，右軸にベースラインからの PD の変化を示したもの）を用いて薬物動態－薬力学プロットを作成し，PK-PD データの傾向を示すとともに効果の時間的遅延を特定した． PK のパラメーターPD のパラメータ： ノンコンパートメントの PK 及び PD のパラメータ，C_{max}/E_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}xmin)}/AUEC_{(0\text{-}xmin)}$について，相関解析を行った．この場合の x は 10 分，15 分，20 分，30 分，45 分，60 分，120 分である．ベースラインの PD パラメータからの変化（ΔBaseline）と PK パラメータの関係を示す散布図を作成した．PK-PD データ（PK 及び PD のノンコンパートメントパラメータ）の解析を実施し，ピアソン相関係数を報告した． さらに，濃度又は PK パラメータを回帰変数，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて PK-PD 解析を実施した．傾きと p 値を報告した． 探索的薬物動態／薬力学解析－切断データ： 先行試験（例えば EPI 07 など）では，広範囲に及ぶ tmax 及び T_{Emax} が観察され，ピークの PK 濃度と PD への効果が非常に遅い時点で確認された例もあった．アドレナリンは素早く吸収されると予想され，アレルギー反応や敗血症性ショックに伴う低血圧などの救急処置に使用されており，ピークの遅延は臨床医療と一致していない． 切断データ（0～60 分未満）のノンコンパートメント解析から得られた PK 及び PD パラメータを用いて探索的 PK-PD 解析について検討した．この早い時点の全身曝露と応答に関する探索的 PK-PD 相関解析（E_{max}/C_{max}，T_{Emax}/tmax，$AUEC_{last}$）は，上述の方法に従って実施した．
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，AE の情報を収集し，照査した．AE の収集はベースライン評価の実施後に開始し，2 日目の退院時評価の時点で終了した．AE は被験者が自発的に報告するか，若

	しくは質問や検査の際に聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した．その他の安全測定項目には，バイタルサインの測定（BP，脈拍数，呼吸数，体温）を含めた．

統計解析：

少なくとも本試験の 1 つ以上の投与期間を完了した全ての被験者の血漿検体を解析した．この試験は相対的生物学的利用能試験である．正規の生物学的同等性解析は実施しなかった．ただし，一対比較における被験者内のばらつきを 35%から 80%と想定し，第一種の誤り率を 5%とした場合の検出力の計算結果から，60 から 75 の被験者数という N 値は検出力が過剰であるものと考えられた．また，EpiPen，Symjepi，ARS-1 の使用において予想される過誤率に基づき，サンプルサイズは適正であると判断した．重大な過誤はデバイスごとに定義した．形成的ヒューマンファクター試験の結果から，過誤のタイプに応じて，ARS-1 の誤り率は 3.8%から 13.6%の間であるものと予想した．EpiPen については，発表されている研究報告により，特定された具体的な過誤に応じて過誤率が 6.3%から 60.9%であることがわかっている．Symjepi の自己投与による誤り率に関するデータはほとんど得られていないが，NDA 申請の根拠とされた小規模のヒューマンファクター試験の発表文献は，自己投与による過誤率が 1%から 7%の間であることを示している（この試験は主としてトレーニングによって実施されたものである）．したがって，60～75 人のサンプルサイズでは，ARS-1 では約 3～8 の評価可能な過誤，EpiPen では約 4～36 の過誤，Symjepi では約 1～4 の過誤が起こるものと予想される．これは投薬過誤が製剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するのに十分である．

個々の被験者の血漿濃度，実際の採血時間，PK パラメータを解析項目及び投与法別に列記する．血漿濃度及び PK パラメータについて，記述統計量を解析項目別及び投与法別に算出した．要約統計量は，(1) 評価可能な全ての被験者，(2) 正しく投薬した被験者の部分集合，(3) 投薬過誤が認められた被験者の部分集合を用いて投与法別に提示する．個々の被験者の血漿濃度と平均血漿濃度を線形及び片対数軸上に表示する．薬物動態パラメータは，投与前のアドレナリン濃度を差し引かずに算出した．ベースライン値を差し引かずにアドレナリンの血漿濃度を使用したのは，臨床上及び PK に関わる考慮事項を根拠とするものである．第一に，アドレナリンの内因性濃度は概日周期と刺激の両方に基づいて変化する．第二に，臨床学的には，絶対血漿濃度（例えば 100 pg/mL など）の方が有効な反応を誘発する上で重要性が高いと考えられる．
上述のアドレナリンの PK パラメータ C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$，及び部分的 AUC を，データの自然対数を使用し，投与法，投与期，投与順，投与順における被験者を分類変数とする線形混合モデル解析を用いて投与法間で比較した．ベースライン値を差し引いていない曝露量の幾何平均比について，信頼区間（CI）（90%）を構築した．
点推定値及び信頼限界は累乗して元のスケールに戻した．ARS-1 濃度間の同等性は，PK パラメータの幾何平均比と 90%信頼区間から評価した．
以下の比較を実施した．

- ARS-1 対 EpiPen
- ARS-1 対 Symjepi

統計解析は全ての評価可能な被験者から得られたデータを用いて実施した．解析の時点で，投薬過誤が認められた被験者の部分集合の統計解析について検討し，正しく投薬した被験者と比較した．PK への影響を評価するため，特定の所見（例えばくしゃみをする，鼻をかむ，ARS-1 によって鼻がグスグスしている，あるいは重大とはみなされない自己注射器のその他の不適切な使用など）が認められた被験者に対し，サブ解析も実施した．
関連のあるコア試験室が採用している心血管安全性パラメータをアドレナリン血漿濃度や曝露パラメータ，若しくはこれらの両方と対応させる探索的 PK/PD 解析についても検討した．
3 つの供試品のいずれかの自己投与において重大な過誤があるとして特定された被験者のサブグループごとに，探索的 PK 解析も実施した．
探索的 PK 解析を実施し，右又は左の鼻孔若しくは脚への各製剤の投与を比較した．

試験集団の結果	
被験者の内訳	自己投与： 本試験の自己投与部分には合計で 47 例の被験者が登録された．47 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けたことから，全員を安全性解析及び薬物動態データセットの両方に組み入れた．被験者の年齢は 18～54 歳であった．被験者 25 例（53.2%）は男性，22 例（46.8%）は女性であった．被験者 35 例（74.5%）は白人，8 例（17.0%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，各 2 例（4.3%）はアメリカ先住民又はアラスカ原住民若しくはその他であった．被験者 26 例（55.3%）はヒスパニック系又はラテン系，21 例（44.7%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった． 治験責任医師による投与： 本試験の治験責任医師による投与部分には合計で 8 例の被験者が登録された．8 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けたことから，全員を安全性解析及び薬物動態データセットの両方に組み入れた．被験者の年齢は 30～44 歳であった．被験者 6 例（75.0%）が男性，2 例（25.0%）が女性であった．被験者 4 例（50.0%）は白人，3 例（37.5%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，1 例（12.5%）はアメリカ先住民又はアラスカ原住民であった．被験者 2 例（25.0%）はヒスパニック系又はラテン系，6 例（75.0%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった．
投与の終了	2 例が早期に試験を中止した．
投薬過誤	被験者 16 例は，デバイスの不適切な使用により，自己投与における「重大な投薬過誤」（CDE）（投薬に関する指示からの逸脱として定義）に分類した．ARS-1 の使用による CDE は認められなかった．被験者 12 例において，EpiPen の使用に関わる CDE が確認された（被験者 11 例はペンを 3 秒長押しせず，1 例は青の安全キャップを外さなかったか，注入を作動させることができなかった）．被験者 4 例では Symjepi の使用による CDE が認められた（被験者 2 例はプランジャーを 2 秒間押したままにせず，1 例はプランジャーを押すのが早すぎて薬液を排出してしまった．また，1 例はプランジャーを押した時に針を抜いてしまい，結果的に「薬液噴射」に至った）． EpiPen（被験者 6 例は自己投与，1 例は治験責任医師による投与）及び Symjepi（1 例は自己投与）の投与後，被験者 8 例において高濃度のアドレナリン（6 分未満で C_{max}>1000 pg/mL）が観察された．このような急激な高濃度のピークは筋肉内注入とは整合しないため，これらの結果は血管への注入によるものである可能性が高い．これらの被験者のうち 7 例は EpiPen の自己投与後 6 分以内に 1250 pg/mL から 1910 pg/mL のアドレナリン濃度に達し，1 例は Symjepi の自己投与後 3 分で 1340 pg/mL の濃度に達した．「投薬ミス」又は「IV 注入」と特定されたこれら 8 例の被験者は，当該投与法に対する一次の PK 及び PD 分析から除外した．
薬物動態に関する結果	
投与の影響（自己投与と治験責任医師による投与の比較）： ● 3 つのすべての投与法と一次及び二次の両集団全体において，治験医師による投与後には幾何平均の C_{max} 及び AUC_{last} 値が全体的に自己投与の場合よりも低かった．EpiPen と Symjepi を ARS-1 と比較した場合では，2 つの投与法間における PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last} 値）の相違はさらに顕著であった．	

- 治験責任医師による投与後に観察された低いアドレナリン濃度は，大部分が投与後の最初の 45 分から 60 分に認められた．60 分以降の濃度は，EpiPen と Symjepi のいずれにおいても 2 つの投与方法間でほぼ同様であった．
- 自己投与と治験責任医師による投与を比較した統計解析では，自己投与と治験責任医師による投与の最も顕著な曝露量の差は Symjepi において観察され，T/R 比は 40.22%から 87.43%であった．

投与の影響：

- 投与後の最初の 60 分間において，EpiPen と Symjepi の自己投与後における平均のアドレナリン濃度は，全体的に ARS-1 よりも高かった．最初の 60 分以降から 360 分の PK 検体採取時間の終了まで，平均のアドレナリン濃度は 3 つの投与法のすべてにおいて同等であった．
- 自己投与後にアドレナリン濃度が 100 pg/mL（T_{100}）に達するまでの時間の中央値は，ARS-1 の方が EpiPen 及び Symjepi よりも長かった（2.24 分及び 3.71 分に対して 8.95 分）．
- 投与法を比較した統計解析では，自己投与後に最も顕著な曝露量の差が認められたのは EpiPen と Symjepi の間であり，T/R 比は 101.69%から 222.25%であった．

IV 投与／外れ値：

- 偶発的な血管内投与の可能性を示唆するアドレナリンの高濃度（6 分未満で C_{max}>1000 pg/mL）は，8 例の被験者において，EpiPen（被験者 6 例は自己投与，1 例は治験責任医師による投与）及び Symjepi（1 例は自己投与）の投与後に認められた．この推定は，EpiPen（412 pg/mL 対 488 pg/mL）及び Symjepi（295 pg/mL 対 305 pg/mL）の二次集団と比較した一次集団の C_{max} 値が低いことによって裏付けられる．

重大な投薬過誤の影響：

- ARS-1 の自己投与時には CDE は発生しなかった．EpiPen では 12 例，Symjepi では 4 例の CDE がそれぞれ観察された．最も多く観察された CDE は，被験者が EpiPen（n=11）では 3 秒，Symjepi（n=2）では 2 秒の規定時間にわたってペン又はプランジャーの押下を維持しなかったというものであった．IV 注入と重大な投与過誤の間に被験者の重複はなかった．
- 投薬過誤が認められた被験者の C_{max} 及び AUC_{last} 値は，投薬過誤のない被験者群と比較してほぼ同様であった．
- 一次集団では，投薬過誤の有無にかかわらず，被験者間における EpiPen の C_{max} 及び AUC_{last} 値に明らかな差は認められなかった（$p > 0.05$）．ただし，Symjepi では C_{max} 及び AUC_{last} 値に有意差が確認された（$p < 0.05$）．
- EpiPen では早い時点の曝露パラメータに有意差が観察され，8 分（二次集団では 12.5 分）までの部分的 AUC において，投薬過誤のなかった被験者と投薬過誤が認められた被験者の間に有意差が認められた（$p< 0.05$）．Symjepi では，30 分及びそれ以降の部分的 AUC 間に有意差が観察された．

体重及び BMI の影響：

- すべての投与法において，体重も BMI も曝露パラメータに影響を及ぼしていないものと思われた．

ベースライン補正による薬物動態解析：

- すべての主要な薬物動態パラメータ及び主要な解析結果は，総アドレナリン値を使用した場合でもベースライン補正値を使用した場合でも一貫していた．

薬力学に関する結果

収縮期血圧：

- 一次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の SBP E_{max} 値はそれぞれ 12.7，17.2，12.5 mmHg であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 28.0 分，18.0 分及び 18.0 分であった．全体的に，すべての投与法において SBP には正の変化が認められた．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 1110，1220，851 min*mmHg であった．
- 二次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の SBP E_{max} 値はそれぞれ 12.7，

17.8，12.3 mmHg であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 28.0 分，16.0 分及び 18.0 分であった．全体的に，すべての投与法において SBP には正の変化が認められた．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 1110，1160，796 min*mmHg であった．

拡張期血圧：

- 一次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の DBP E_{max} 値はそれぞれ 7.44，5.28，4.84 mmHg であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 42.0 分，85.0 分及び 55.0 分であった．すべての投与法において DBP には正の変化が認められた．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 801，435，306 min*mmHg であった．
- 二次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の DBP E_{max} 値はそれぞれ 7.44，5.91，4.91 mmHg であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 42.0 分，70.0 分及び 48.5 分であった．すべての投与法において DBP には正の変化が認められた．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 801，365，295 min*mmHg であった．

脈拍数：

- 一次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の HR E_{max} 値はそれぞれ 11.4，14.3，13.3 beats/min であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 85.0 分，48.5 分及び 355 分であった．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 653，1120，1100 min*beats/min であった．
- 二次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の HR E_{max} 値はそれぞれ 11.4，14.5，13.2 beats/min であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 85.0 分，28.0 分及び 355 分であった．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 653，1060，1070 min*beats/min であった．

投与の影響：

- SBP：3 つの投与法のすべてにおいて，ベースラインよりも SBP が上昇した．平均の SBP 値の最も顕著な上昇は，EpiPen 投与後における早い時点で観察された．30 分後から 45 分後までは，SBP は 3 つの投与法のすべてにおいてほぼ同様であった．
    - ARS-1 vs.EpiPen：早い時点（45 分まで）では，ARS-1 投与後の方が，EpiPen よりも SBP E_{max} と AUEC（45 分まで）が両方とも有意に低かった（$p<0.05$）．60 分及びそれ以降では，これらの差は有意なものではなかった（$p>0.05$）．
    - ARS-1 対 Symjepi：ARS-1 と Symjepi における E_{max} 及び AUEC 値には有意な差は認められなかった（$p>0.05$）．
    - EpiPen 対 Symjepi：早い時点（60 分まで）では，EpiPen 投与後の方が，Symjepi に比べ，E_{max} と AUEC が両方とも有意に低かった（$p<0.05$）．$AUEC_{0\text{-}120}$ と $AUEC_{last}$ には有意な差は認められなかった（$p>0.05$）．
- DBP：早い時点（30 分まで）では，3 つのすべての投与法による投与後に平均の DBP が低下した．この影響は一次集団と二次集団のどちらにおいても観察された．30 分以降は DBP が上昇し，120 分まで持続した．
    - ARS-1 vs.EpiPen：一次集団では，DBP E_{max} 及び早い時点の AUEC（最長で 25 分まで）に ARS-1 と EpiPen の有意差は認められなかった．
    - ARS-1 対 Symjepi：ARS-1 の投与後は，Symjepi に比べ，E_{max} と AUEC がいずれも有意に高かった（$p<0.05$）．
    - EpiPen 対 Symjepi：E_{max} と AUEC はどちらも EpiPen 投与後の方がわずかに高かったが，これらの差は統計的有意性には達しなかった．
- PR：脈拍数はすべての投与法による投与後に上昇した．SBP で観察されたものと同様，EpiPen の投与では，早い時点で平均の HR に最も顕著な上昇が認められた．
    - ARS-1 vs.EpiPen：PR E_{max} と AUEC には，全体的に ARS-1 と EpiPen の間で有意差は認められなかった．
    - ARS-1 対 Symjepi：PR E_{max} と AUEC には，全体的に ARS-1 と Symjepi の間で有意

差は認められなかった．
- EpiPen 対 Symjepi：最初の 15 分間，PR E_{max} と AUEC は EpiPen 投与後の方が有意に高かった．20 分以降では有意差は確認されなかった．

投与の影響（自己投与と治験責任医師による投与の比較）：
- SBP
  - ARS-1：全体として，SBP の E_{max} と AUEC はいずれも治験責任医師による投与後の方が自己投与よりもわずかに高かったが，これらの差は統計的有意性には達しなかった（$p>0.05$）．
  - EpiPen：自己投与後の SPB E_{max} 及び AUEC には，全体として，治験責任医師による投与との有意差（$p>0.05$）は認められなかった．$AUEC_{0-5}$ 及び $AUEC_{0-10}$ では有意な差が観察され，EpiPen の自己投与ではこれらの時点における曝露量が増加した（$p < 0.05$）．
  - Symjepi：一次集団の解析結果から，Symjepi では，SBP E_{max} と AUEC のいずれも治験責任医師による投与後の方が自己投与後よりもわずかに高かったが，例外として $AUEC_{0-120}$ と $AUEC_{last}$ ではこれらの差は統計的有意差には達しなかった．
- DBP
  - ARS-1：DBP E_{max} と AUEC（大部分の時点）は両方とも，ARS-1 では自己投与後の方が治験責任医師による投与に比べてわずかに高かったが，例外として $AUEC_{last}$（$p = 0.0068$）では，これらの差はいずれも有意なものではなかった．治験責任医師による投与と自己投与では DBP E_{max} に有意差は認められなかった．
  - EpiPen：全体として，EpiPen の自己投与と治験責任医師による投与の間には DBP パラメータに有意な差は認められなかった．
  - Symjepi：DBP E_{max} と AUEC は両方とも，Symjepi の治験責任医師による投与の方が自己投与よりもわずかに高くなる傾向が認められたが，比較の結果はいずれも統計的に有意なものではなかった．
- PR
  - ARS-1：PR の E_{max} と AUEC は ARS-1 の自己投与の方が治験責任医師による投与よりもわずかに高かったが，これらの差は統計的に有意なものではなかった．
  - EpiPen：EpiPen の投与後における PR E_{max} 又は AUEC には，投与に関連する有意差は認められなかった．
  - Symjepi：HR の E_{max} と AUEC は自己投与の方が治験責任医師による投与よりも全体として高かったが，これらの差は統計的に有意なものではなかった．

薬物動態／薬力学に関する結果

薬力学測定結果と薬物動態濃度の関係：
- 濃度とベースラインの SBP からの変化との相関性に対する補正後の r2 値は 0.0031（ARS-1）から 0.2076（EpiPen）の範囲であった．
- 濃度とベースラインの DBP からの変化との相関性に対する補正後の r2 値は 0326（ARS-1）から 0.1102（EpiPen）の範囲であった．
- 濃度とベースラインの PR からの変化との相関性に対する補正後の r2 値は-0.0019（ARS-1）から 0.071（EpiPen）の範囲であった．

薬力学パラメータと薬物動態パラメータの関係：
- 全体として，ベースラインの SBP，DBP 及び PR からの変化を表わす PD パラメータと，DBP，SBP 及び HR における PK パラメータの変化には PK 曝露量との高度の相関性は認められなかった．
- 全体として，調整済みの r^2 は小さく（-0.0256 まで低下），PK-PD データの適合度が低いことを示していた．

薬物動態パラメータと薬力学パラメータの関係 -- 60 分に切断：
- 一次集団の切断データに基づく PK パラメータと PD パラメータの関係に対する調整済みの r^2 は，全体として，完全な時間間隔の解析において認められたものと同じ範囲であった．

安全性に関する結果	
曝露の程度	試験には 55 例の被験者を登録し，55 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けた．被験者 2 例が試験を早期に中止した．
TEAE	被験者 55 例中 31 例（56.4%）に少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した．30 例は治療に関連する有害事象であった．合計で 83 件の TEAE が報告された．73 件は治療に関連するもの，10 件は無関係と判断された． 被験者 53 例中 14 例（26.4%）は ARS-1 1.0 mg の投与後に治療に関連する有害事象を，54 例中 18 例（33.3%）は EpiPen 0.3 mg の投与後に治療に関連する有害事象を，また，54 例中 13 例（38.2%）は Symjepi 0.3 mg の投与後に治療に関連する有害事象をそれぞれ発現した． 最も高い頻度で報告された TEAE： ARS-1 1.0 mg 点鼻剤の投与後に 2 例以上の被験者において発現した TEAE は，鼻部不快感（7 例，13.2%），頭痛（5 例，9.4%），失神寸前の状態（3 例，5.7%），口の錯感覚（2 例，3.8%）であった． EpiPen 0.3 mg の投与後に 2 例以上の被験者において発現した TEAE は，動悸（5 例，9.3%），浮動性めまい及び注射部位疼痛（各 4 例，7.4%），振戦，悪心，びくびく感，不安（各 3 例，5.6%），頭痛（2 例，3.7%）であった． Symjepi 0.3 mg の投与後に 2 例以上の被験者において発現した TEAE は，振戦（4 例，7.4%），頭痛，浮動性めまい及び悪心（各 3 例，5.6%），動悸（2 例，3.7%）であった． 重症度別の有害事象： 中等度の TEAE（ARS-1 1.0 mg 投与後における血管迷走神経症状）が 1 件発現した．この事象は治療とは無関係であると判断された． 他の TEAE はすべて軽度と判断され，生命を脅かすもの又は死亡に至るものは生じなかった． 治療に関連した有害事象： ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の治療に関連する TEAE は，鼻部不快感（7 例，13.2%），頭痛（5 例，9.4%），口の錯感覚（2 例，3.8%）及び歯の不快感，歯肉痛，口内炎，歯痛，びくびく感，顔面痛，不安，語漏，流涙増加（各 1 例，1.9%）であった． EpiPen 0.3 mg の投与後に発現した治療関連の TEAE は，動悸（5 例，9.3%），注射部位疼痛（4 例，7.4%），振戦，悪心，びくびく感，不安（各 3 例，5.6%），浮動性めまい（2 例，3.7%），頭痛，過覚醒，多汗症（各 1 例，1.9%）であった． Symjepi 0.3 mg の投与後に発現した治療関連の TEAE は，振戦（4 例，7.4%），頭痛，浮動性めまい，悪心（各 3 例，5.6%），動悸（2 例，3.7%），錯感覚，嘔吐，冷感，呼吸困難，関節痛（各 1 例，1.9%）であった． バイタルサイン： バイタルサインに関連する TEAE は認められなかった． 身体診察： 退院時には異常な身体診察所見は報告されなかった．
鼻の症状及び疼痛	ARS-1 1.0 mg の投与後に，鼻の症状に関連する TEAE が 9 件発現した．鼻の症状は，鼻灼熱感（被験者 5 例で 5 件の報告），刺激，くしゃみ，鼻漏，不快感（各 1 例の被験者において 1 件の報告）などであった．

	どの投与法でも，ベースライン時には鼻痛はほとんど，又は全く報告されなかった．平均の VAS スコアは全ての投与法による投与の後に上昇したが，最も顕著な上昇が認められたのは ARS-1 1.0 mg の投与後であった．

考察及び結論

本試験の主要目的は，1) I 型アレルギー反応を有する被験者が自己投与した後の ARS-1（1.0 mg 点鼻剤のアドレナリン），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器），Symjepi（0.3 mg アドレナリンのプレフィルドシリンジ）のアドレナリンの相対的生物学的利用能を評価し，2) 脈拍数及び自動血圧測定装置を用いた体血圧（SBP）に基づいて 3 投与法間の相対的薬力学（PD）反応を評価するという 2 つであった．この試験では，自己投与後の重大な投薬過誤の発現率と薬物動態への影響についても検討した．

ARS-1 の自己投与時には重大な投薬過誤（CDE）は発生しなかった．EpiPen では 12 件の重大な投薬過誤が，また，Symjepi では 4 件の CDE がそれぞれ観察された．最も多く観察された重大な投薬過誤は，被験者が EpiPen（n=11）では 3 秒，Symjepi（n=2）では 2 秒の規定時間にわたってペン又はプランジャーの押下を維持しなかったというものであった．

偶発的な血管内投与の可能性を示唆するアドレナリンの高濃度（6 分未満で C_{max}>1000 pg/mL）は，8 例の被験者において，EpiPen（被験者 6 例は自己投与，1 例は治験責任医師による投与）及び Symjepi（1 例は自己投与）の投与後に認められた．この推定は，EpiPen（412 pg/mL 対 488 pg/mL）及び Symjepi（295 pg/mL 対 305 pg/mL）の二次集団と比較して一次集団の C_{max} 値が低いことによって裏付けられる．

【薬物動態に関する所見】

ARS-1 の投与後では，アドレナリン曝露量は全体的に低かった．一次集団において最も高い幾何平均の C_{max} 値が観察されたのは，EpiPen（412 pg/mL），次いで Symjepi（295 pg/mL）の投与後であった．ARS-1 投与後における幾何平均の C_{max} は 121 pg/mL であった．一次集団における tmax の中央値は，EpiPen 投与後（7.00 分）が最も速く，次いで ARS-1（17.0 分），Symjepi（30 分）の投与後であった．

3 つのすべての投与法と一次及び二次の両集団全体において，治験医師による投与後には幾何平均の C_{max} 及び AUC_{last} 値が全体的に自己投与の場合よりも低かった．EpiPen と Symjepi を ARS-1 と比較した場合では，2 つの投与法間における PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{last} 値）の相違はさらに顕著であった．

すべての投与法において，体重も BMI も曝露パラメータに影響を及ぼしていないものと思われた．

【薬力学に関する結果】

薬力学的データから，SBP の場合，治験責任医師による ARS-1 及び Symjepi の投与では自己投与の場合よりもわずかに顕著な影響があり，この影響は EpiPen では観察されないことが明らかになった．対照的に，PR では，ARS-1 と Symjepi の自己投与においてわずかに顕著な影響が認められたが，SBP の場合と同様に，EpiPen ではこの影響は認められなかった．

収縮期血圧：一次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の SBP E_{max} 値はそれぞれ 12.7，17.2，12.5 mmHg であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 28.0 分，18.0 分及び 18.0 分であった．全体的に，すべての投与法において SBP には正の変化が認められた．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 1110，1220，851 min*mmHg であった．

拡張期血圧：一次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の DBP E_{max} 値はそれぞれ 7.44，5.28，4.84 mmHg であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 42.0 分，85.0 分及び 55.0 分であった．すべての投与法において DBP には正の変化が認められた．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 801，435，306 min*mmHg であった．

脈拍数：一次集団では，ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の HR E_{max} 値はそれぞれ 11.4，14.3，13.3 mmHg であり，これらが発生した T_{Emax} の中央値はそれぞれ 85.0 分，48.5 分及び 355 分であった．ARS-1，EpiPen，Symjepi における平均の $AUEC_{last}$ 値は，それぞれ 653，1120，

1100 min*beats/min であった.
全体として，投与（自己又は治験責任医師）が SBP，DBP 又は PR の E_{max} 及び AUEC に及ぼす影響は確認されなかった．解析では統計的に有意な少数の差異が認められた．ただし，これらの差異は意味のあるものとは考えられない.
【薬物動態／薬力学に関する所見】
薬力学測定結果と薬物動態濃度の関係：
- 濃度とベースラインの SBP からの変化との相関性に対する補正後の r2 値は 0.0031（ARS_1）から 0.2076（EpiPen）の範囲であった.
- 濃度とベースラインの DBP からの変化との相関性に対する補正後の r2 値は 0326（ARS-1）から 0.1102（EpiPen）の範囲であった.
- 濃度とベースラインの PR からの変化との相関性に対する補正後の r2 値は-0.0019（ARS-1）から 0.071（EpiPen）の範囲であった.

薬力学パラメータと薬物動態パラメータの関係：
- 全体として，ベースラインの SBP，DBP 及び PR からの変化を表わす PD パラメータと，DBP，SBP 及び HR における PK パラメータの変化には PK 曝露量との高度の相関性は認められなかった.
- 全体として，調整済みの r^2 は小さく（-0.0256 まで低下），PK-PD データの適合度が低いことを示している.

ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを示した．中等度の TEAE が 1 件発現した．他の TEAE はすべて軽度と判断され，生命を脅かすもの又は死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった.

2.7.6.14 EPI 12 試験［資料番号：5.3.4.2-5，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
相：	第 I 相
試験の表題：	I 型の全身性アレルギーを有する被験者を対象として，ARS-1 点鼻剤，EpiPen，Symjepi によるアドレナリン自己投与後の薬物動態，薬力学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（EPI 12）
報告の詳細	
報告日：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	2021 年 1 月 12 日～2021 年 3 月 19 日
プロトコールおよび修正：	EPI 12 V1.0，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験責任医師：	[redacted], MD
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	
主要目的： • ARS-1（1 mg，0.25% DDM），ARS-1（1 mg，0.35% DDM），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器），Symjepi（0.3 mg アドレナリンのプレフィルドシリンジ）を I 型アレルギー症状を有する被験者が自己投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用能を比較すること． • 自動血圧測定（ABPM）装置を使用し，脈拍数（PR）及び収縮期血圧（SBP）に基づいて相対的薬力学（PD）反応を評価すること． 副次目的： • ARS-1 を初回及び 2 回目に使用した後の自己投与による 3 つのデバイス間の投薬過誤率を評価すること． • 4 つの製剤を自己投与する被験者による重大な投薬過誤が薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価すること． • 被験者が ARS-1（1 mg，0.25% DDM），ARS-1（1 mg，0.35% DDM），EpiPen（0.3 mg）及び Symjepi（0.3 mg）を自己投与した後の 4 つの製剤の安全性及び忍容性を評価すること．	
試験デザイン	
本試験は，スクリーニング及びトレーニング期間，ベースライン期間，非盲検無作為化投与期間で構成される第 I 相，単回投与，4 投与法，4 投与期の無作為化クロスオーバー試験である．被験者が臨床環境において自己投与した後の ARS-1 点鼻剤（1 mg，0.25% DDM），ARS-1 点鼻剤（1 mg，0.35% DDM），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器）及び Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）の単回用量の生物学的利用能を評価した．	

トレーニング：
各デバイスに関するトレーニングは，0 日目の 4 週間から 26 週間前のスクリーニング時に実施した．トレーニングでは，適宜，各製品の使用説明書（IFU）及びクイックスタート ガイド（QSG）を参加者とともに確認し，トレーニング用のデバイスを用いて各製品の使用法を実演した．トレーニング後，実際の生活状況と同じ様に使用説明を忘れる時間を設けられるよう，被験者にはラベル表示又は説明資料を持たずに帰宅させた．
被験者は，被験者が使用するデバイスを予想できないような方法でトレーニングの順序と投与の順序が異なるよう，別々にトレーニングに無作為割り付けした（スケジュール 1）．トレーニングは 3 つのデバイスに対して 1 日で実施し，記録用の写真を撮影してもよいものとした．トレーニングの際にいずれかのデバイスを正しく使用できなかった被験者は，試験には不適格とし，投与期間には参加した．
最初のトレーニング後には追加のトレーニングは行わず，投与の時点で投与に関する指示又は補助を被験者に提供した．投与時における使用（投与）の順序は，誰も使用するデバイスを予想できないよう，被験者全体で無作為に割り付けた（スケジュール 2）．投与の前に，ヒューマンファクターの専門家又はその指名を受けた者が重度のアレルギー反応が発現しているように振る舞うためのシナリオを被験者に提示するとともに，追加の指示を提示せずに最終使用者が持ち歩くのと同様の二次包装に入った製剤を提供した．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，投与の前にデバイス上又は二次包装上の製品ラベルを確認してもよいものとした．ヒューマンファクターの専門家がシナリオを提示し終わってから，被験者には自己投与のための時間として最長で 5 分のみ猶予を与えた．被験者が 5 分以内に投与しなかった場合，当該被験者のその投与期の試験は中止とした．被験者は投与の時点からビデオ録画した．投薬関連の使用過誤は，ヒューマンファクター試験の実施に訓練を受けた専門の観察者によって評価を実施した．被験者がいずれかの製剤の投与を拒否した場合，又は 5 分間の自己投与期間に投与しなかった場合，被験者は試験への参加を継続し，次回の投与に進むことを認めるものとした．
無作為化：
各被験者は次のいずれかの投与法に無作為に割り付けた．
- 一方の鼻孔（右又は左）への 1 mg，0.25% DDM／100 µL の ARS-1 の鼻腔内単回投与．
- 一方の鼻孔（右又は左）への 1 mg，0.35% DDM／100 µL の ARS-1 の鼻腔内単回投与．
- 片脚（右又は左）の前外側大腿部に EpiPen（アドレナリン 0.3 mg／0.3 mL）筋注剤を単回投与．
- 片脚（右又は左）の前外側大腿部に 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単回投与．

スクリーニング期間：
被験者には 0 日目の 28 日（4 週間）から 182 日（26 週間）前にスクリーニングを受けさせた．スクリーニング時およ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，立位にしてから 3 分以内に再測定した．
所見を電子症例報告書（eCRF）に記録した．
非盲検投与期間：
適格な男性又は女性の被験者を 4 つ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．次の投与法までの間には約 24 時間（± 1 時間）のウォッシュアウト期間を置いた．
- ARS-1（1 mg，0.25%）：Symjepi：EpiPen：ARS-1（1 mg，0.35%）
- ARS-1（1 mg，0.25%）：EpiPen：Symjepi：ARS-1（1 mg，0.35%）
- ARS-1（1 mg，0.35%）：Symjepi：EpiPen：ARS-1（1 mg，0.25%）
- ARS-1（1 mg，0.35%）：EpiPen：Symjepi：ARS-1（1 mg，0.25%）

本試験は複数の患者群において実施してもよいものとした．別の被験者が見えないよう，投与が完了するまで被験者は互いから隔離した．被験者には，投与前の 60 分間，投与時，並びに投与から最初の 120 分が経過するまで，楽な直立の座位をとってもらった．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

イベントスケジュールに従って通常の PK 検体の採取と評価を実施した．
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志で話すことを禁じた．
評価：
安全性評価は各試験日ごとに行い，被験者は 3 日目の PK 検体採取及び試験の最終評価終了後に退院させた．治験薬の最終投与後，被験者の追跡を 6 時間以上行った．
アドレナリンの血漿濃度を測定するためのベースライン血液検体（4 mL 検体を 2 つ）は，少なくとも 20 分以上楽な姿勢で座らせた後，被験者にシミュレーションの内容と投与方法について指示し，投与の 10 分前及び 5 分前（± 1 分）に採取した．さらに，被験者には重度のアレルギー反応を起こしているという想定条件を説明し，治験薬を提供した．血液検体は，被験者による投与から 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240 分後 に採取した．実際の採血時間には次のように幅を持たせてもよいこととした．1）2～20 分後の検体では± 1 分，2）30～90 分後の検体では± 2 分，3）120～240 分後の検体では± 5 分．実際の採血時間を時間／分／秒で記録した．
薬力学測定には，ABPM カフを用いた 0 日目から 3 日目までの PR と BP （収縮期血圧及び拡張期血圧） を含めた．投与後，PR 及び BP を約 5 分ごとに収集した．
安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）を含めた．併用薬を記録した．
100 mm の水平な直線からなる非拘束型の視覚的アナログスケール（VAS）を用いて投与部位の急性疼痛を評価した．ARS-1 では被験者に対して鼻部の疼痛を評価するよう求め，EpiPen 又は Symjepi では，被験者に治験薬投与後における注射部位の疼痛をスコア判定してもらうこととした．
鼻閉は，総合鼻症状スコア（TNSS）を用いてベースライン時及び各投与の前に評価した．

試験集団

本試験への参加に同意した 1 型アレルギーを有する 21～54 歳の成人被験者．

主な選択基準

本試験に適格と認められるには，被験者は以下に挙げる基準をすべて充足しなければならないこととした．

1. 18 歳から 55 歳までの男女であること．
2. 体重が 40 kg を超え，ボディマス指数（BMI）が 18～30 kg/m²であること．
3. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと．
4. スクリーニング時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）．
    - SBP が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
    - DBP が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
    - PR が 45 bpm 以上， 100 bpm 以下

    注：バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の追加測定を行い，1 時間以内に最大で 3 回の連続評価を実施してもよいものとした．その場合，被験者は座位で 5 分間安静にさせてから次の評価を行うこととした．
5. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
    a. ベースラインの少なくとも 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，なおかつベースライン時の尿妊娠検査が陰性である．又は，
    b. 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的不妊として定義され，妊娠する可能性がない．又は，
    c. 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態（先天的子宮欠損など）が記録されている状態として定義）であることが確認された．

    注：次の方法，すなわち，禁欲，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（コンドーム，ペッサリー，又は子宮頸管キャップ

の殺精子フォーム，クリーム又はジェルとの併用），男性パートナーの不妊手術は効果の高い避妊法と判断した．

6. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（上記の基準 5 に示した方法）を使用することに同意していること．
7. 3 日目（4～5 泊）まで臨床病棟内に拘束されることに同意し，必要なすべての試験手順に従う意志があること．
8. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
9. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．

1. 臨床的に重大な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患を有するか，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の状態がある．
2. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープやポリポーシス，反復性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻腔の異常，鼻粘膜充血除去薬の乱用，睡眠時無呼吸症候群など）がある．
3. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察（PE）の所見がある．
4. スクリーニング時の心血管検査において，心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF［フリデリシア補正］間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超など）がある．
5. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎など）がある．
6. 試験のベースラインに先立つ 30 日以内に重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた．
7. 治験薬投与前の 30 日間に献血又は急性失血（>500 mL）があった，又は試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分の献血を予定している．
8. 被験薬中のいずれかの化合物，又はその他の類縁化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症がある．
9. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以上絶食）及び尿検査の結果に正常範囲を外れる重要な結果があり，治験責任医師がこれを臨床的に重要とみなして当該試験参加者をアドレナリンの投与から除外した．
10. 投与前 2 週間以内のタバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）の使用．
11. 治験実施計画書に定義した起立性低血圧の検査結果が陽性であった．
12. 薬物乱用歴（違法薬物の使用として定義）（スクリーニング前の 12 カ月以内），スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時における薬物乱用検査結果が陽性，アルコール乱用歴（1 日に 2 ドリンク［週に最大で 14 ドリンク］を超えるアルコールの摂取として定義），試験期間中のいずれかの時点でアルコール検査結果が陽性，又は試験期間を通じてアルコール及び薬物を控える意志がないこと．1 ドリンクは，ビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義した．
13. 試験の 1 日前から過去 4 週間に異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた．

14. 治験薬の初回投与前 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．
15. 試験前日から過去 7 日以内にアドレナリン含有製剤による治療を受けた．
16. 血管アクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある．
17. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg）若しくは C 型肝炎が陽性，又は尿スクリーニングで薬物乱用若しくはコチニンが陽性，又は唾液／尿検査でアルコールが陽性．
18. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある．

制限

本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した．

1. 試験前日から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認なしに代謝酵素（CYP-P450 酵素，MAO など）に対する既知の強力又は中等度の阻害薬又は誘導薬による治療を受けた．
2. 試験前日から過去 7 日間及び試験期間中における，ビタミンやサプリメントを含む一般用医薬品（OTC）の使用．
3. 試験前日から過去 14 日以内及び試験期間中の何らかの処方薬（ホルモン避妊薬を除く）の使用．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く．
4. 試験前日から過去 14 日以内及び試験期間中に口腔又は鼻粘膜若しくはその両方の充血除去薬を使用した．
5. 試験前日から過去 30 日間及び試験期間中にステロイド含有製剤を使用した．
6. 240 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除き，本試験の拘束期間中，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるその他の活動など，興奮を引き起こした可能性のある活動に従事した．被験者には，投与前の 60 分間，投与時，並びに投与から最初の 120 分が経過するまで，楽な直立の座位をとってもらい，刺激のない安静な状態を維持した．

試験期間

各被験者は最長で 187 日間，本試験に参加した．その内訳は 182 日間のスクリーニング期間，約 4～5 日，4～5 泊の投与のための拘束期間であった．

治験薬剤及びロット番号

ARS-1 1 mg 0.25% DDM：202130
ARS-1 1 mg 0.35% DDM：210030
EpiPen 0.3 mg：9GM583，0GM229，0FM626
Symjepi 0.3 mg：20121W

治験薬の力価測定値

製剤	ロット	力価（%）
ARS-1 1 mg 0.25% DDM	202130	106.1
ARS-1 1 mg 0.35% DDM	210030	104.2
EpiPen 0.3 mg	9GM583	100.3
	0GM229	103.7
	0FM626	106.6
Symjepi 0.3 mg	20121W	109.3

治験薬の用法用量

ARS-1：
本試験における ARS-1 の鼻腔内投与によるアドレナリンの用量は投与 1 回あたり 1 mg とし，100 µL の水溶液として送達した．ARS-1 は予定の市販製品と同じ[redacted]Unit Dose Sprayer（UDS）を使用して左鼻孔に投与した．過度の鼻漏がある場合は，ARS-1 を投与する前に鼻を拭いてもよいものとした．投与は本試験で提供する IFU に従って実施した．
EpiPen 0.3 mg：
EpiPen は本試験のために米国（US）の販売業者から調達し，ラベルに記載の指示に従って投与した．EpiPen は同じ施設で製造された同じ製品であり，EU と日本（世界各国）でも販売されている．EpiPen は左大腿筋に筋肉内経路で投与した．安全上の理由から，正確に同じ部位への投与を避けるため，針／シリンジ及び自己投与キットを用いた左前外側大腿部への筋肉内（IM）注射は位置をずらした．投与は本試験で提供する IFU に従って実施した．
Symjepi 0.3 mg：
Symjepi（0.3 mg アドレナリン注射剤）はこの研究のために米国の販売業者から調達されたもので，片脚（右又は左）の前外側大腿部に投与した．Symjepi は米国で院外使用が承認されているアドレナリンのプレフィルドシリンジである．投与は本試験で提供する IFU に従って実施した．

評価

薬物動態評価	アドレナリンの血漿濃度を測定するための血液検体（各 4 mL）は，少なくとも 20 分以上楽な姿勢で座らせた後，10 分前及び 5 分前（± 1 分）に採取し，その後，被験者がシミュレーションと自己投与を開始する前，及び投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240 分後に採取した． 実際の採血時間には次のように幅を持たせてもよいこととした．1）2～20 分後の検体では± 1 分，2）30～90 分後の検体では± 2 分，3）120～240 分後の検体では± 5 分．実際の採血時間を時間／分／秒で記録した． アドレナリンに関する以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析によって算出した． • C_{max}：最大血漿濃度．個々の濃度－時間データから直接決定されるもの． • t_{max}：最大血漿濃度時間 • AUC_{0-t}：濃度が定量下限以上の最終時間までの曲線下面積 • $AUC_{(0-60\ min)}$：最初の 60 分間における AUC • 治験薬投与後の最初の 60 分間における各時点の部分的 AUC 値［$AUC_{(0-2\ min)}$，$AUC_{(0-4\ min)}$，$AUC_{(0-6\ min)}$，$AUC_{(0-8\ min)}$，$AUC_{(0-10\ min)}$，$AUC_{(0-12.5\ min)}$，$AUC_{(0-15\ min)}$，$AUC_{(0-20\ min)}$，$AUC_{(0-30\ min)}$，$AUC_{(0-45\ min)}$，$AUC_{(0-60\ min)}$］

	● C_{last}：最後の定量可能な血漿濃度．個々の濃度－時間データから直接決定されるもの． ● T_{last}：最後の定量可能な血漿濃度時間
薬力学的評価	薬力学測定には，ABPM 装置を用いた 0 日目から 3 日目までの PR と BP（収縮期血圧及び拡張期血圧） を含めた． PR と BP の測定は，ベースライン時，シミュレーション及び自己投与に先立つ投与前（座位で 20 分以上安静にした後，少なくとも 5 分以上の間隔をあけて 2 回測定），さらに投与後 5 分（± 2 分），10 分（± 2 分），15 分（± 2 分），20 分（± 2 分）， 25 分（± 2 分），30 分（± 2 分），45 分（± 5 分），60 分（± 5 分），90 分（± 5 分），120 分（± 5 分）に実施した． 呼吸数と体温は投与前，及び投与後 15 分（± 5 分），30 分（± 5 分），1 時間（± 10 分），2 時間（± 15 分），4 時間（± 30 分），6 時間（± 30 分）の時点で評価した．標準的なバイタルサイン（BP，PR，呼吸数，体温）は，4 時間（± 30 分）及び 6 時間（± 30 分）の時点で評価を実施した．バイタルサインは退院時にも測定した． 薬力学（PD）は，被験者を座位に維持したまま，投与から最長で 120 分後までの PK 血液検体を用いて評価した． PK 及び PD の評価時ごとに，実際の読取り時間を時間／分／秒で記録した． 以下の PD パラメータを算出した． ● E_{max}，最大効果 ● T_{Emax}，最大効果時間 ● $AUEC_{0\text{-}xmin}$，投与のゼロ時間から x 分後までの効果－時間曲線下面積．この場合の x は PK 解析における投与から 60 分後までのすべての時点（すなわち，5，10，15，20，25，30，45，60 分後）までとし，線形台形規則を用いて算出することにより，必要に応じて外挿／内挿が認められるものとした． ● $AUEC_{0\text{-}120\ min}$，投与のゼロ時間から 120 分後（最後の PD 測定時間）までの効果－時間曲線下面積．線形台形規則を使用し，必要に応じて外挿／内挿が行えるようにした． ● $AUEC_{last}$，ゼロ時間から最後に報告された PD 測定時間までの効果－時間曲線下面積．線形台形規則を用いて算出したもの．
薬物動態／薬力学評価	薬物動態と薬力学の相関性は，時点別の PK 及び PD データ（時間を一致させた PK 及び PD 測定）と PK 及び PD のノンコンパートメントパラメータを用いて評価した．
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，有害事象の情報を収集し，照査した． 有害事象の収集はベースライン評価の実施後に開始し，2 日目の退院評価時で終了した．AE は被験者が自発的に報告するか，若しくは質問や検査の際に聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した．その他の安全測定項目にはバイタルサインの測定（BP，PR，呼吸数，体温）を含めた．
統計解析：	
【薬物動態解析】 濃度－時間データ： 濃度－時間データは，記述統計量，すなわち算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%），幾何平均を使用し，投与法別及び時点別に要約した．	

濃度は 3 桁の有効数字で報告した（濃度報告の精度は解析データセットの精度に応じて修正してもよいものとした）.
ノンコンパートメント薬物動態解析：
PK パラメータの記述統計には，n，算術平均，中央値，SD，最小値，最大値，CV%，幾何平均，幾何 CV%を含め，ARS-1 の持ち越し効果，治療効果，重大な投薬過誤を評価した.
相対的生物学的利用能：
自然対数変換した PK パラメータ C_{max}，部分 AUC（投与後 2～60 分），$AUC_{0\sim120\ min}$，$AUC_{0\text{-}240\ min}$，$AUC_{60\sim240\ min}$，及び AUC_{last} を，順序，順序内の被験者，期間，投与法を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用して投与期間全体で解析した.
以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，線形混合効果モデル（SAS PROC MIXED）を用いて統計解析を実施した.

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM），第 1 期対 EpiPen 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM），第 1 期対 Symjepi 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM），第 1 期対 EpiPen 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM），第 1 期対 Symjepi 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM），第 1 期対 ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM），第 1 期

重大な投薬過誤が PK に及ぼす影響：
データが得られるまで，PK のパラメータはよくある重大な投薬過誤（又はヒューマンファクターの専門家が判断したその他の所見／投薬慣習）が認められた PK 集団と適切な自己投与の部分集合によって要約した．複数の重大な投薬過誤がある被験者は，適宜，該当するすべての過誤の部分集合に含めた.

【探索的薬物動態解析】
切断した薬物動態データ：
この解析では，（実際の検体採取時間に基づいて）60 分未満に収集した濃度－時間データを使用した．60 分及びそれ以降の時点で採取したデータは除外することとした．観察された C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{last<60}$ を報告した.
ベースライン補正後の薬物動態データ：
ベースライン補正後の濃度－時間データを用いて二次 PK 解析を実施した.

【薬力学解析】
薬力学－時間データ：
記述統計量，すなわち，算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数（CV%）を使用し，投与法別に，一次集団及び二次集団の各名目時間におけるベースラインデータからの変化を要約した．欠測データはデータの要約および記述統計における欠測として扱った.
投与法の比較（一次集団及び二次集団）：

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM），第 1 期対 EpiPen 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM），第 1 期対 Symjepi 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM），第 1 期対 EpiPen 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM），第 1 期対 Symjepi 0.3 mg IM
- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM）対 ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM），第 1 期

重大な投薬過誤（一次集団及び二次集団）：

- ARS-1 1.0 mg IN（0.25% DDM），第 1 期，重大な投薬過誤なし対重大な投薬過誤あり
- ARS-1 1.0 mg IN（0.35% DDM），第 1 期，重大な投薬過誤なし対重大な投薬過誤あり
- EpiPen 0.3 mg IM，重大な投薬過誤なし対重大な投薬過誤あり
- Symjepi 0.3 mg IM，重大な投薬過誤なし対重大な投薬過誤あり

ノンコンパートメント薬力学解析：
ノンコンパートメント PD 解析はベースラインからの変化に基づいて実施した．欠測値は PD

パラメータの計算における欠測として扱った．解析では投与時間を基準とする実時間を適用した．
薬力学パラメータは，記述統計量，すなわち，n，算術平均，中央値，SD，最小値，最大値，CV%を使用し，一次集団と二次集団における投与法別に要約した．ARS-1（0.25% DDM）及びARS-1（0.35% DDM）の PD パラメータについては，第 1 期と第 4 期を別々に要約した．
最大効果到達時間：
解析の際には，ノンパラメトリック解析（例えば Wilcoxon など）を用いて投与法における T_{Emax} を比較した．
時点ごとの PD：
予定した各時点における薬力学測定値（ベースラインからの変化，非変換）を各群ごとに投与法間で比較した．

【探索的 PD 解析】
投与後 60 分以内の PK－PD 相関を明らかにするため，切断データを用いて探索的 PD 解析を実施した．

【PK／PD 解析】
PK 濃度－PD 応答（時間を一致させた PK 及び PD データ）：
PD の各変数（SBP，DBP，HR）について，ベースラインからの変化と血漿アドレナリン濃度の関係を示す散布図を作成した．PK－PD データ（ベースラインからの変化及び血漿アドレナリン濃度）を解析し，ピアソン相関係数を報告した．
PK パラメーターPD パラメータ（ノンコンパートメントパラメータ）：
ノンコンパートメントの PK 及び PD のパラメータ，C_{max}/E_{max} 及び $AUC_{(0\sim x\ 分)}/AUEC_{(0\sim x\ 分)}$について，相関解析を行った．この場合の x は 10 分，15 分，20 分，30 分，45 分，60 分，120 分とした．
ベースラインの PD パラメータからの変化と PK パラメータの関係を示す散布図を作成した．
PK－PD データ（PK および PD のノンコンパートメントパラメータ）の解析を実施し，ピアソン相関係数を報告した．
さらに，PK パラメータを回帰変数，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて PK－PD 解析を実施した．傾き，調整 R^2（適合度）及び p 値を作表することとした．

試験集団の結果	
被験者の内訳	合計で 36 例の被験者を登録した．36 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けた．被験者の年齢は 21～54 歳であった．被験者 17 例（47.2%）が男性，19 例（52.8%）が女性であった．被験者 23 例（63.9%）は白人，11 例（30.6%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，2 例（5.6%）はアジア人であった．被験者 20 例（55.6%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系，16 例（44.4%）はヒスパニック系／ラテン系であった．
投与の終了	試験を早期に中止した被験者はいなかった．
投薬過誤	
ARS-1 では投薬過誤は報告されなかった．EpiPen 投与後の投薬過誤は，各期間における被験者の 8.3～33.3%の範囲であった．Symjepi 投与後の投薬過誤は，各期間における被験者の 11.1～22.2%の範囲であった．記録された最も多い投薬過誤は，被験者が EpiPen（n=10）では 3 秒，Symjepi（n=6）では 2 秒の規定時間にわたってペン又はプランジャーの押下状態を維持しなかったというものであった．ARS-1 では投薬過誤は認められなかった． ARS-1 の自己投与時には重大な投薬過誤（CDE）は発生しなかった．EpiPen では 10 件，Symjepi では 6 件の CDE がそれぞれ観察された．	

薬物動態の結果

血漿濃度

- 持ち越し効果：ARS-1 の両製剤の投与後におけるアドレナリン濃度と時間のプロファイルは，第 1 期と第 4 期でほぼ同様であった．
- 治療効果：ARS-1 の両製剤の投与後におけるアドレナリン濃度と時間のプロファイルは，EpiPen 及び Symjepi に比べてはるかに低かった．

PK パラメータ

- 持ち越し効果：
  - C_{max}：幾何平均の C_{max} 値は，両方の ARS-1 製剤ともに第 4 期が高かった．ARS-1 0.25% DDM の場合，幾何平均の C_{max} 値は第 1 期で 161 pg/mL，第 4 期で 197 pg/mL であった．ARS-1 0.35% DDM の場合，幾何平均の C_{max} 値は第 1 期で 151 pg/mL，第 4 期で 208 pg/mL であった．
  - AUC：ARS-1 0.35% DDM における幾何平均の AUC_{last} 値は，第 1 期よりも第 4 期の方が高かった（11100 pg·min/mL 対 15000 pg·min/mL）．初期の時点（30 分まで）における部分的 AUC は，ARS-1 0.25% DDM では第 1 期よりも第 4 期の方が高かった．45 分以降は，2 つの投与期における部分的面積はほぼ同様であった．
  - t_{max}：両方の ARS-1 製剤ともに，t_{max} の中央値は第 4 期の方が短かった（ARS-1 0.25% DDM では 34.5 分と 10.0 分，ARS-1 0.35% DDM では 21.0 分と 15.0 分）．
- 治療効果：
  - C_{max}：幾何平均の C_{max} 値は，EpiPen（389 pg/mL）と Symjepi（334 pg/mL）の投与後の方が高く，ARS-1 の両製剤の投与後では低かった（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と 0.35% DDM で，それぞれ 161 pg/mL と 151 pg/mL）．
  - AUC：幾何平均の AUC_{last} 値は，EpiPen（21800 pg·min/mL）と Symjepi（19900 pg·min/mL）の投与後の方が高く，ARS-1 の両製剤の投与後では低かった（ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM と 0.35% DDM で，それぞれ 14600 pg·min/mL と 11100 pg·min/mL）．
  - t_{max}：t_{max} 値の中央値は，ARS-1 1.0 mg 0.25%投与後は 34.5 分，EpiPen 投与後は 15.0 分，Symjepi 投与後は 30.0 分，ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM 投与後は 21.0 分であった．

相対的生物学的利用能

- ARS-1 対 EpiPen：一次集団では，部分曝露と総曝露（AUC）の幾何平均比（%）が ARS-1（0.25% DDM）では EpiPen に比べて 24.28 から 75.46 の範囲であったのに対し，ARS-1（0.35% DDM）では EpiPen に比べて 36.56 から 64.51 の範囲であった．符合する C_{max} 比（%）はそれぞれ，43.35 と 36.46 であった．全体として，ARS-1 製剤と EpiPen の間における C_{max} 及び AUC には有意な差が認められた（$p < 0.05$）．ARS-1（0.25% DDM）の AUC_{last} では，EpiPen との有意差は確認されなかった（$p = 0.0677$）．
- ARS-1 対 Symjepi：一次集団では，部分曝露と総曝露（AUC）の幾何平均比（%）が ARS-1（0.25% DDM）では Symjepi に比べて 38.24 から 76.94 の範囲であったのに対し，ARS-1（0.35% DDM）では Symjepi に比べて 41.0 から 78.43 の範囲であった．符合する C_{max} 比（%）は，それぞれ 50.78 と 42.71 であった．全体として，ARS-1 製剤と Symjepi の間における C_{max} 及び AUC_{last} には有意な差が認められた（$p < 0.05$）．ARS-1（0.25% DDM）の AUC_{last} では，Symjepi との有意差は確認されなかった（$p = 0.1533$）．
- ARS-1（0.35% DDM）対 ARS-1（0.25% DDM）：一次集団では，部分曝露と総曝露（AUC）の幾何平均比（%）は 52.69 から 155.29 の範囲であった．符合する C_{max} 比（%）は 118.90 であった．二次集団では，部分曝露と総曝露（AUC）の幾何平均比（%）は 52.97 から 142.52 の範囲であった．符合する C_{max} 比（%）は 109.02

であった．全体として，2 つの ARS-1 製剤における C_{max} 及び AUC 値には有意な差は認められなかった（$p > 0.05$）．

探索的薬物動態解析

ベースライン補正後の解析：すべての主要な薬物動態パラメータは，総アドレナリン値を使用した場合とベースライン補正値を使用した場合で一貫していた．

薬力学に関する結果

収縮期血圧：
薬力学パラメータ

- E_{max}：最初の 120 分間における平均の SBP E_{max} 値は EpiPen（16.8 mmHg）で最も高く，次いで ARS-1 0.25% DDM（15.6 mmHg），Symjepi（14.1 mmHg），ARS-1 0.35% DDM（13.6 mmHg）であった．
- AUEC：最初の 120 分間に，すべての投与法において SBP には正の変化が認められ，平均の $AUEC_{120}$ が最も高かったのは ARS-1 0.25% DDM（664 min*mmHg），次いでエピペン（580 min*mmHg），Symjepi（479 min*mmHg），ARS-1 0.35% DDM（428 min*mmHg）の順であった．
- T_{Emax}：最初の 120 分間に T_{Emax} 値の中央値が最も短かったのは EpiPen（9.00 分），次いで ARS-1 0.35% DDM（14.0 分），Symjepi（16.0 分），ARS-1 0.25% DDM（21.5 分）の順であった．

投与法間の統計的比較－投与後 360 分全体

- EpiPen 対 ARS-1 0.25% DDM 及び ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．
- Symjepi 対 ARS-1 0.25% DDM 及び ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．
- ARS-1 0.25% DDM 対 ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．

拡張期血圧：
薬力学パラメータ

- E_{max}：最初の 120 分間における平均の DBP E_{max} 値は ARS-1 0.25% DDM（8.11 mmHg）で最も高く，次いで Symjepi（5.68 mmHg），EpiPen（4.03 mmHg），ARS-1 0.35% DDM（3.94 mmHg）であった．
- AUEC：最初の 120 分間に，ARS-1 0.25% DDM（232 min*mmHg）と Symjepi（72.4 min*mmHg）の両方の投与後において DBP に正の変化が認められた．EpiPen（-30.7 min*mmHg）及び ARS-1 0.35% DDM（-31.5 min*mmHg）の両方の投与後では負の変化が確認された．
- T_{Emax}:最初の 120 分間に T_{Emax} 値の中央値が最も短かったのは Symjepi（16.0 分），次いで ARS-1 0.35% DDM（18.0 分），EpiPen 及び ARS-1 0.25% DDM（いずれも 28.0 分）の順であった．

投与法間の統計的比較－投与後 360 分全体

- EpiPen 対 ARS-1 0.25% DDM：一次集団と二次集団の両方において，ARS-1 0.25% DDM は EpiPen に比べて E_{max} 及び AUEC が高かった（$p > 0.05$）．
- EpiPen 対 ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．
- Symjepi 対 ARS-1 0.25% DDM：一次集団と二次集団の両方において，ARS-1 0.25% DDM は Symjepi に比べて E_{max} 及び AUEC が高かった（$p > 0.05$）．
- Symjepi 対 ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）．

- ARS-1 0.25% DDM 対 ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，ARS-1 0.25% DDM は ARS-1 0.35% DDM に比べて E_{max} 及び AUEC が高かった（$p > 0.05$）.

脈拍数：
薬力学パラメータ

- E_{max}：平均の PR E_{max} 値は EpiPen 投与後が最も高く（8.90 bpm），次いで Symjepi（8.32 bpm），ARS-1 0.25% DDM（7.78 bpm），ARS-1 0.35% DDM（7.41 bpm）の順であった.
- AUEC：最初の 120 分間に，すべての投与法において PR には正の変化が認められ，最も変化が大きかったのは ARS-1 0.25% DDM（376 min*bpm），次いで Symjepi（252 min*bpm），EpiPen（227 min*bpm），ARS-1 0.35% DDM（200 min*bpm）の順であった.
- T_{Emax}：T_{Emax} の中央値が最も短かったのは EpiPen（9.00 分），次いで ARS-1 0.35% DDM（14.0 分），Symjepi（18.0 分），ARS-1 0.25% DDM（28.0 分）の順であった.

投与法間の統計的比較－投与後 360 分全体

- EpiPen 対 ARS-1 0.25% DDM 及び ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）.
- Symjepi 対 ARS-1 0.25% DDM 及び ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）.
- ARS-1 0.25% DDM 対 ARS-1 0.35% DDM：一次集団と二次集団の両方において，E_{max} 及び AUEC には有意差は認められなかった（$p > 0.05$）.

薬物動態／薬力学に関する結果

収縮期血圧

- SBP の反応と血漿中アドレナリン濃度の間に最も強い相関関係が観察されたのは Symjepi（$r^2 = 0.2954$）の投与後であり，次いで ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM（$r^2 = 0.2680$），EpiPen（$r^2 = 0.2631$），ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM（$r^2 = 0.1263$）の順であった.
- SBP E_{max} と C_{max} の間に正の関係が認められたのは，Symjepi の投与後のみであった（$p = 0.0356$）.
- EpiPen と Symjepi では SBP T_{Emax} と t_{max} の間に有意な正の関係が認められたが，ARS-1 の両方の製剤では認められなかった.

拡張期血圧

- DBP の反応と血漿中アドレナリン濃度の間に正の相関関係が観察されたのは，ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM（$r^2 = 0.0744$）と ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM（$r^2 = 0.0771$）のみであった．EpiPen（$r^2 = -0.0508$）と Symjepi（$r^2 = -0.0835$）の両方の投与後には，負の相関性が観察された.
- DBP E_{max} と C_{max} の間の関係は，どの投与法でも有意なものではなかった.
- ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM では DBP T_{Emax} と t_{max} の間に有意な正の関係が認められたが，他の投与法では確認されなかった.

脈拍数

- PR の反応と血漿中アドレナリン濃度の間に最も強い相関関係が観察されたのは EpiPen（$r^2 = 0.3287$）の投与後であり，次いで ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM（$r^2 = 0.3204$），Symjepi（$r^2 = 0.2727$），ARS-1 1.0 mg 0.25% DDM（$r^2 = 0.2017$）の順であった.
- PR E_{max} と C_{max} の間の関係は，どの投与法でも有意なものではなかった.
- Symjepi と ARS-1 1.0 mg 0.35% DDM では，PR T_{Emax} と t_{max} の間に有意な正の関係が認められた.

安全性に関する結果	
曝露の程度	被験者 36 例が登録され，36 例（100.0%）が試験を完了した．36 例の被験者全員が少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けた．
治療下で発現した有害事象 （TEAE）	全体： 試験の間に，全体として被験者 36 例のうち 20 例（55.6%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現した．ARS-1 1.0 mg DDM 0.25%の投与後では 12 例の被験者，ARS-1 1.0 mg DDM 0.35%の投与後では 7 例（19.4%），EpiPen 0.3 mg の投与後では 9 例（25.0%）（EpiPen ロット 9GM583 の投与後では 12 例中 4 例［33.3%］，ロット 0GM229 の投与後では 24 例中 5 例［20.8%］），Symjepi 0.3 mg の投与後では 8 例（22.9%）がそれぞれ TEAE を発現した． 最も高い頻度で報告された TEAE： ARS-1 1.0 mg DDM 0.25%の投与後における主な TEAE は，振戦（3 例，8.3%），並びに頭痛，鼻漏，流涙増加（各 2 例，5.6%）であった． ARS-1 1.0 mg DDM 0.35%の投与後における主な TEAE は，振戦及び鼻部不快感（各 2 例，5.6%）であった． EpiPen 0.3 mg 投与後の主な TEAE は，不安（3 例，8.3%）と注射部位疼痛（2 例，5.6%）であった． EpiPen 0.3 mg ロット 9GM583 の投与後における主な TEAE は不安（2 例，16.7%）であった． Symjepi 0.3 mg 投与後の主な TEAE は，振戦，頭痛，不安（各 3 例，8.6%），並びに動悸（2 例，5.7%）であった． EpiPen 0.3 mg ロット 0GM229 の投与後には，被験者 2 例以上から報告された TEAE はなかった． 治療に関連した有害事象： ARS-1 1.0 mg DDM 0.25%投与後における治療関連の TEAE は，振戦（3 例，8.3%），頭痛，鼻漏，流涙増加（2 例，5.6%），浮動性めまい，錯感覚，不安，鼻部不快感，歯痛，末梢冷感（各 1 例，2.8%）であった． ARS-1 1.0 mg DDM 0.35%投与後における治療関連の TEAE は，振戦及び鼻部不快感（各 2 例，5.6%），並びに頭痛，鼻漏，鼻痛，咽頭刺激感，流涙増加（各 1 例，2.8%）であった． EpiPen 0.3 mg 投与後における治療関連の TEAE は，不安（3 例，8.3%），注射部位疼痛（2 例，5.6%），振戦，多幸感，動悸，冷感（各 1 例，2.8%）であった． EpiPen 0.3 mg ロット 9GM583 投与後における治療関連の TEAE は，不安（2 例，16.7%），振戦及び注射部位疼痛（各 1 例，2.8%）であった． EpiPen 0.3 mg ロット 0GM229 投与後における治療関連の TEAE は，不安，多幸感，動悸，注射部位疼痛及び冷感（各 1 例，8.3%）であった． Symjepi 0.3 mg 投与後における治療関連の TEAE は，振戦，頭痛，不安（各 3 例，8.6%），並びに動悸（2 例，5.7%）であった． 重篤な有害事象： 本試験では重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった．
バイタルサイン	バイタルサインに関連する TEAE を発現した被験者はいなかった．
身体診察	ベースライン及び退院時に，1 件の異常所見（胸部）が報告された．その他の異常所見は報告されなかった．
鼻部刺激感及び疼痛	ARS-1 1.0 mg 点鼻剤投与後の各時点において被験者に認められた鼻痛の平均の VAS スコアは軽度（100 のうち 4.89～7.97）であった．EpiPen 及

	び Symjepi の投与後には散発的な鼻痛の報告も観察され，平均の VAS スコアは 100 のうち 0.67 から 4.25 の範囲であった.
考察及び結論	

本試験の主要目的は，1）ARS-1（1 mg，0.25% DDM），ARS-1（1 mg，0.35% DDM），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器），Symjepi（0.3 mg アドレナリンのプレフィルドシリンジ）を I 型アレルギー症状を有する被験者が自己投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用能を比較し，2）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.

薬物動態に関する結論：

- ARS-1 製剤の投与後におけるアドレナリン濃度と時間のプロファイルは，第 1 期と第 4 期でほぼ同様であった．ただし，ARS-1 製剤の投与後におけるアドレナリン濃度と時間のプロファイルは，EpiPen 及び Symjepi に比べてはるかに低かった.
- ARS-1（0.25% DDM 及び 0.35% DDM）の鼻腔内（IN）投与後における C_{max} と AUC_{last} は，EpiPen 及び Symjepi と比較して低かった．一次集団と二次集団の PK パラメータはほぼ同様であった.
- ARS-1（0.35% DDM）と ARS-1（0.25% DDM）との間に有意差は認められなかった.

薬力学に関する結論：

最大効果時間 T_{Emax} には 4 つの投与法（$p > 0.05$）及び 3 つのすべての PD 測定項目（DBP，SBP，HR）における有意差は認められなかった.

収縮期血圧

- 3 つの投与法のすべてにおいて SBP が上昇した.
- アドレナリン濃度－時間のプロファイルが低いにもかかわらず，ARS-1 では EpiPen 及び Symjepi と同等の SBP 上昇が認められた.
- SBP E_{max} 及び AUEC 値は，ARS-1（0.35% DDM）と ARS-1（0.25% DDM）の間でほぼ同様であった.

拡張期血圧

- ベースラインの DBP プロファイルからの平均の変化には一貫性がなく，ベースライン付近の変動が認められた．ARS-1（0.25% DDM），EpiPen 及び Symjepi では，いずれもベースラインの DBP からの全体的な増加が確認された.
- ARS-1（0.25% DDM）では EpiPen と比較して有意に大きな増加が生じた.
- ARS-1（0.25% DDM）では Symjepi と比較して DBP E_{max} が上昇したが，その差は統計的有意性には到達しなかった．ARS-1（0.25% DDM）後における $AUEC_{last}$ は，Symjepi と比較して有意に高かった.
- ARS-1（0.25% DDM）では，ARS-1（0.35% DDM）よりも ABP E_{max} 及び $AUEC_{last}$ が大きかった.

脈拍数

- すべての投与法において，投与後 30 分まではベースラインの PR からの平均の増加が認められ，その後は 240 分後まで（間欠的に変動しながら）低下し，360 分の時点で急激に上昇した.
- アドレナリン濃度－時間のプロファイルが低いにもかかわらず，ARS-1 投与後における平均の PR E_{max} は EpiPen 及び Symjepi とほぼ同様であった.
- ARS-1（0.35% DDM）と ARS-1（0.25% DDM）では PR E_{max} 及び AUEC 値はほぼ同様であった.

薬物動態／薬力学に関する結論：

全体として，アドレナリン濃度と SBP，DBP 及び PR のベースラインからの変化の間には正の関係が認められた．この例外は EpiPen と Symjepi の投与後における DBP の変化であった．PK と PD のパラメータの関係においても，同様の傾向が観察された.

重大な投薬過誤：
ARS-1 の自己投与時には CDE は発生しなかった．EpiPen では 10 件，Symjepi では 6 件の CDE がそれぞれ観察された．最も多く観察された投薬過誤は，被験者が EpiPen（n=10）では 3 秒，Symjepi（n=5）では 2 秒の規定時間にわたってペン又はプランジャーの押下を維持しなかったというものであった．
安全性：
どちらの ARS-1 製剤も安全であり，軽度の AE のみが報告された．

2.7.6.15 EPI 13 試験［資料番号：5.3.4.2-6，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
相：	第 I 相
試験の表題：	I 型の全身性アレルギーを有する被験者を対象として，ARS-1 点鼻剤，EpiPen，Symjepi によるアドレナリン自己投与後の薬物動態，薬力学並びに投薬過誤を比較する 3 投与期，3 投与法，6 投与順，無作為化クロスオーバー試験
報告書の詳細	
報告書の日付：	202[redacted]年[redacted]月[redacted] 日
試験期間：	2021 年 9 月 21 日～2021 年 12 月 2 日
治験実施計画書及び修正：	EPI 13 治験実施計画書 第 1.0 版 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日 EPI 13 治験実施計画書第 1.1 版 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（次版に移行／使用なし） EPI 13 治験実施計画書 第 1.2 版 202[redacted]年[redacted]月[redacted] 日
治験責任医師：	[redacted], MD
出版物：	該当なし
治験実施医療機関：	[redacted]
目的	
本試験の主要目的は以下の通りである． ● ARS-1（2.0 mg の鼻腔内投与[IN]用アドレナリン），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器），Symjepi（0.3 mg アドレナリンのプレフィルドシリンジ）を I 型アレルギー症状を有する被験者が自己投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用能を評価すること． ● 自動血圧測定（ABPM）装置を使用し，3 投与群において，収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP）及び脈拍数（PR）に基づく相対的薬力学（PD）反応を評価すること． 本試験の副次目的は以下の通りである． ● 自己投与による 3 つのデバイス間の投薬過誤率を評価すること． ● 3 つの製剤を自己投与する被験者による重大な投薬過誤が薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価すること． ● 被験者が 3 つの製剤を自己投与した時の ARS-1，EpiPen 及び Symjepi の安全性及び忍容性を評価すること．	
試験デザイン	
本試験は，I 型の全身性アレルギーを有する被験者を対象として，ARS-1 点鼻剤，EpiPen，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第 I 相，単回投与，3 投与期，3 投与法，6 投与順の無作為化クロスオーバー試験である．被験者が臨床環境において自己投与した後の ARS-1 点鼻剤（2.0 mg アドレナリン），EpiPen（0.3 mg アドレナリン自己注射器）及び Symjepi（0.3 mg アドレナリンプレフィルドシリンジ）の単回用量の生物学的利用能を評価した． 本試験はスクリーニング期間と非盲検無作為化投与期間で構成した．	

スクリーニング期間：各群の被験者は，0 日目に先立つ 3 カ月以内にスクリーニングとトレーニングを受けた．
各デバイスに関するトレーニングは，投与前の 3 カ月以内におけるスクリーニング来院時に実施した．被験者は，トレーニングの順序と投与の順序が異なり，被験者が使用するデバイスを予想できないような方法で別々にトレーニングに無作為割り付けした．トレーニングの際にいずれかのデバイスを正しく使用できなかった被験者は試験には不適格とし，投与期間には参加させなかった．最初のトレーニング以降は，投与の時点でも投与に関する追加のトレーニングや指示，補助は被験者に提供しなかった．
試験集団は，本試験への参加に同意した I 型アレルギーを有する 18～55 歳の男性又は女性成人被験者とした．I 型アレルギーには，食物，昆虫又はその他の毒物，薬物に対する全身反応，蕁麻疹又は鼻炎が含まれる．
各投与期に，ヒューマンファクターの専門家又はその指名を受けた者が重度のアレルギー反応が発現しているように振る舞ってもらうためのシナリオを被験者に提示した．被験者には，追加の指示を提示せずに，最終使用者が持ち歩くのと同様の二次包装に入った製剤を提供した．被験者は試験スタッフの手助けを受けることなく製剤を自己投与した．ただし，投与の前にデバイス上又は二次包装上の製品ラベルを確認してもよいものとした．シナリオを受け取った後，被験者は製剤の自己投与に最長で 5 分の猶予が認められる．5 分間の自己投与時間に投与しなかった場合，又はいずれかの製剤の投与を拒否した場合，被験者は当該投与期の試験は中止するものとしたが，試験への参加を継続し，次の投与に進むことを認めるものとした．被験者はその時点から投与までをビデオ録画した．投薬関連の使用過誤は，ヒューマンファクター試験の実施に訓練を受けた専門の観察者によって評価した．
非盲検投与期間：被験者は，6 つの可能な順序のいずれか 1 つにおいて，投与期ごとに 1 つ，以下の単回用量による投与を受けるよう無作為に割り付けた．

- ARS-1 2.0 mg IN：一方の鼻孔（右又は左）に 2.0 mg/100 µL IN 用量の ARS-1 を投与．
- EpiPen 0.3 mg：片方の脚（右又は左）の前外側大腿部に 0.3 mg/0.3 mL のアドレナリン注射剤を投与．
- Simjepi 0.3 mg：片方の脚（右又は左）の前外側大腿部に 0.3 mg/0.3 mL のアドレナリンのプレフィルドシリンジ注射剤を投与．

6 つの投与順は次の通りである．

- ARS-1 2.0 mg IN－EpiPen 0.3 mg－Symjepi 0.3 mg
- ARS-1 2.0 mg IN－Symjepi 0.3 mg－EpiPen 0.3 mg
- EpiPen 0.3 mg－Symjepi 0.3 mg－ARS-1 2.0 mg IN
- EpiPen 0.3 mg－ARS-1 2.0 mg IN－Symjepi 0.3 mg
- Symjepi 0.3 mg－EpiPen 0.3 mg－ARS-1 2.0 mg IN
- Symjepi 0.3 mg－ARS-1 2.0 mg IN－EpiPen 0.3 mg

被験者は，互いを見ることができないよう，投与が完了するまで隔離した．被験者には治験薬の投与方法について話し合うことは許可しなかった．
次の投与までの間に最低でも 24 時間（± 1 時間）以上のウォッシュアウト時間を設けた．
安全性評価は試験日ごとに行い，被験者は 2 日目の薬物動態検体の採取と試験の最終評価終了後に退院してもよいものとした．治験薬の最終用量の投与後，被験者は少なくとも 4 時間以上にわたって追跡した．安全性評価にはバイタルサインと有害事象（AE）の評価を含めた．併用薬を記録した．有害事象の評価を実施し，全ての鼻痛又はその他の有害事象を AE として報告した．
治験薬の投与から 360 分間，薬物動態の血液検体を採取した．
薬物動態検体の採取
アドレナリンの血漿濃度を測定するための血液検体（各 4 mL）を以下の時点で採取した．

- 2 つの投与前検体．10 分前及び 5 分前に採取．
- 投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360 分後．

検体採取時間における許容可能な採取時間枠は，10 分前から 20 分後の検体で± 1 分，30 分後

から 90 分後の検体で± 2 分，120 分後から 360 分後の検体で± 5 分とした．実際の採血時間を記録した．
生体中の薬物濃度分析に関する概要
血漿検体は，定量範囲が 20.0～4000 pg/mL の妥当性確認済みの LC-MS/MS 分析試験法（ATM-2394）を適用し，Worldwide Clinical Trials がアドレナリンの濃度を解析した．少なくとも 1 つの投与期を完了した全ての被験者の検体を解析した．
薬力学データの収集
血圧（収縮期及び拡張期）と PR を含む薬力学測定値は，以下の時点で収集した．
- 投与前の 2 回の測定値．5 分間隔で収集（10 分前及び 5 分前）．
- 投与の 5，10，15，20，25，30，45，60，90，120 分後．

測定における許容可能な時間枠は，5 分後から 30 分後の検体で± 2 分，45 分後から 120 分後の検体で± 5 分とした．実際の時間を記録した．
人口統計学的特性データ
試験集団に対し，記述統計（n，平均値，SD，最小値，中央値，最大値）を用いて被験者の体重，身長，BMI を要約した．性別，人種，民族に関する要約統計量には，数と人口全体におけるパーセンテージが含まれている．

試験集団

本試験は I 型アレルギーを有する成人被験者 42 例で構成した．

主な選択基準

本試験に適格と認められるには，被験者は以下に挙げる基準をすべて充足しなければならないこととした．

1. 18 歳から 55 歳までの男女であること．
2. アレルギー性喘息，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー，薬物／ペニシリン／セファロスポリンアレルギー，蕁麻疹，血管浮腫，皮膚そう痒を含む I 型アレルギーの現病歴があること．
3. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～32 kg/m²であること．
4. 過去 10 年間に高血圧及び心血管疾患の病歴がないこと．
5. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5 分間の安静後）．
    - SBP が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
    - DBP が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
    - PR が 45 bpm 以上， 100 bpm 以下

    注：各測定時の血圧（BP）は，椅子に楽に腰掛け，背もたれで背中を支えて 5 分以上休息した後，脚を組まず，上腕を露出した状態で測定した（姿勢が楽になるようにわずかに後ろに寄りかかってもよいものとした）．バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師はさらに 2 回の測定を実施し，最大で 3 回の連続評価を 1 時間以内に実施できるものとした．
6. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
    d. ベースラインの少なくとも 2 週間以上前から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法を使用することに同意し，スクリーニング時の血清妊娠検査（ß-hCG）が陰性，なおかつベースライン時の尿妊娠検査が陰性である．又は，
    e. 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵管切除術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的に不妊として定義される妊娠の可能性がない状態である．
    f. 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン[FSH]値が 40 mIU/mL を超えることが記録されているか，他の医学的状態[先天的子宮欠損など]が記録されている状態として定義）であることが確認された．

    注：次の方法，すなわち，禁欲，ホルモン経口避妊薬，ホルモン注射，ホルモンパッチ，IUD，二重バリア法（コンドーム，ペッサリー，又は子宮頸管キャップの殺精子フォーム，クリーム又はジェルとの併用），男性パートナーの不妊手術は効果の高い避

妊法と判断した．
7. 男性の場合（精管切除術の有無にかかわらず），治験施設へのチェックインから治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（基準 6 に示した方法）を使用することに同意した．
8. 2 日目（3 泊）まで臨床病棟内に拘束されることに同意し，必要なすべての試験手順に従う意志があること．
9. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
10. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

登録に適格と判断するには，以下の除外基準のいずれにも該当してはならないものとした．
1. 臨床的に重大な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患を有するか，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の状態がある．
2. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例えばポリープやポリポーシス，反復性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレーの投与を妨げる可能性のある鼻腔の異常，鼻粘膜充血除去薬の乱用，睡眠時無呼吸症候群など）がある．
3. 治験責任医師が不適切と判断した臨床的に重大な医学的状態又は身体診察（PE）所見がある．
4. スクリーニング時の心血管検査において，心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）の異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF［フリデリシア補正］間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超など）がある．
5. 粘膜の炎症性障害（例えば天疱瘡やシェーグレン症候群，真菌性副鼻腔炎）がある．
6. 試験のベースラインに先立つ 30 日以内に重大な外傷を負ったか，大手術又は切開生検を受けた．
7. 治験薬投与前の 30 日間に献血したか，若しくは急性失血（>50 mL）があった．又は試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分の献血を予定している．
8. 被験薬中のいずれかの化合物又はその他の類縁化合物（ジヒドロピリジン由来の分子など）に対する既知の過敏症．
9. スクリーニング時又はベースライン時に生化学検査，血液学的検査，凝固検査（8 時間以上の絶食時）及び尿検査で正常範囲を外れる臨床的に重要な結果が認められ，治験責任医師がこれらを臨床的に重要とみなして当該試験参加者をアドレナリンの投与から除外した．
10. 投与前 2 週間以内のタバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）の使用．
11. 起立性低血圧の検査結果が陽性であった．
12. 薬物乱用歴（違法薬物の使用として定義）（スクリーニング前の 12 カ月以内）や，スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時における乱用薬物検査陽性，アルコール乱用歴（1 日に 2 ドリンク[週に最大で 14 ドリンク]を超えるアルコール摂取として定義），試験のいずれかの時点でアルコール検査陽性，又は試験の全期間を通じてアルコール及び薬物を控える意志がない．1 ドリンクはビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義される．
13. 試験の 1 日前から過去 4 週間の異常な食事（特定の基本食品群の厳格な制限［ケトン食など］，カロリー制限［断食など］，通常は食事で摂る食物の代用として日常的なサプリメントの使用を必要とする食事など）を摂っていた．
14. 治験薬の初回投与前の 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない場合，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．

15. 試験の 1 日前から過去 7 日以内にアドレナリン又はノルアドレナリンを含有する製剤による治療を受けた.
16. 血管アクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある.
17. 血液スクリーニングでヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg）若しくは C 型肝炎が陽性，又は尿スクリーニングで薬物乱用若しくはコチニンが陽性，又は唾液／尿検査でアルコールが陽性.
18. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある.

制限

本試験の間に以下の基準のいずれかに該当した被験者は本試験の参加から除外した.
1. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認を得ることなく，代謝酵素（例えば CYP-P450 酵素や MAO など）の既知の強力な，若しくは中等度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた（禁止薬剤のリストは別紙 B を参照）.
2. 試験の 1 日前から過去 3 日以内及び試験期間中に一般用医薬品（OTC）を使用した．ただし，治験責任医師（PI）及びメディカルモニターが承認した場合を除く.
3. 試験の 1 日前から過去 14 日以内及び試験期間中に何らかの処方薬（ホルモン避妊薬及び銅付加 IUD を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く.
4. 試験の 1 日前から過去 7 日以内及び試験期間中に鼻粘膜の充血除去薬を使用した.
5. 試験の 1 日前から過去 30 日間及び試験期間中に全身性ステロイド含有製剤（ステロイド外用薬を除く）を使用した.
6. 被験者には，投与前の 60 分間，投与時，並びに投与から最初の 120 分が経過するまで，腰掛けた姿勢をとってもらい（楽になるようわずかに後ろにもたれてもよいものとした），刺激のない安静な状態に維持した．被験者は座位を維持し，血行動態評価を実施する 180 分間（投与前 60 分間及び投与後 120 分間），電子機器（携帯電話又はタブレット）の使用，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画の視聴，激しい運動，あるいは刺激を生じさせるおそれのあるその他の活動を含め，興奮を引き起こしうる活動には従事しなかった.

試験期間

各被験者は最長で 185 日間，本試験に参加した．その内訳は 182 日間のスクリーニング期間，約 4 日，3 泊の投与のための拘束期間であった.

治験薬のロット番号

ARS-1 2.0 mg：ロット番号 210928A
EpiPen 0.3 mg：ロット番号 1FM151 及び 1FM152
Symjepi 0.3 mg：ロット番号 20121W

治験薬の用法用量

ARS-1 は市販の鼻腔内（IN）噴霧器を用いて自己投与し，1 回の噴霧につきアドレナリン 2.0 mg の用量を 100 µL の水溶液中で送達した．ARS-1 は，予定している市販製品であり，商用製造施設で製造された[redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を用いて投与した．投与は，市販製品に付属の使用説明書（IFU）及びクイックスタートガイド（QSG）に従い，試験の参加者が実施した．ARS-1 投与群には以下の用量を含めた.

- ARS-1（2.0 mg のアドレナリン）の単回用量を一方の鼻孔（右又は左）に自己投与.

EpiPen はラベルに記載された指示及び IFU に従って被験者が自己投与した．EpiPen は，本試験のため，商業供給業者から調達した（EpiPen は Pfizer-Meridian によって製造されており，EU 及びアジア[世界各国]でも販売されているのと同じ製造施設で製造された同じ製品である）． EpiPen 投与群には以下の用量を含めた． ● 片脚（右又は左）の前外側大腿部に EpiPen（0.3 mg のアドレナリン）の単回用量を自己投与． Symjepi はラベルに記載された指示及び IFU に従って被験者が自己投与した．Symjepi は，本試験のため，米国の商業供給業者から調達した．Symjepi 投与群には以下の用量を含めた． ● 片脚（右又は左）の前外側大腿部に Symjepi（0.3 mg のアドレナリン）の単回用量を自己投与． 先行の臨床試験において，最大で 2 mg までの ARS-1 の鼻腔内投与は安全であることが実証された．2.0 mg の ARS-1 用量から予想される曝露量は，EpiPen 0.3 mg の注射とほぼ同様である． EpiPen は世界中で販売され，院外の緊急治療状況で患者がアドレナリンを投与するための主要な製品であり，市販の自動注射器を代表的に表わすものである．Symjepi（0.3 mg アドレナリン）は米国で院外使用が承認されているアドレナリンのプレフィルドシリンジである．これは機械的な支援なしでの IM 注射剤の自己投与に相当する．	
評価	
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，有害事象の情報を収集し，照査した．有害事象の収集は 0 日目における治験薬の最初の投与後に開始し，2 日目の退院時評価の時点で終了した．AE は被験者が自発的に報告するか，若しくは質問や検査の際に聞き出した．有害事象に関する情報は，誘導的でない間接的な質問を適切な間隔で行うことによって引き出した． その他の安全性測定項目にはバイタルサインの測定（BP，PR，呼吸数，体温）を含めた．呼吸数と体温は，投与前及び投与後 30 分（± 5 分），1 時間（± 10 分），2 時間（± 15 分）の時点で評価した． 標準的なバイタルサイン（BP，PR，呼吸数，体温）は，3 時間（± 30 分）及び 4 時間（± 30 分）の時点で評価を実施した．
薬物動態評価	アドレナリンの血漿濃度を測定するための血液検体（各 4 mL）を採取した．採取は，指示の提示に先立つ 10 分前及び 5 分前，また，各投与期に背中を支えた楽な姿勢で座り，脚を組まず，上腕を露出した状態（楽な姿勢のため，わずかに背中をもたれさせてもよいものとした）を少なくとも 20 分以上維持した後，さらに投与の 2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240，360 分後に実施した． 実際の採血時間には，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．実際の採血時間を時間／分／秒で記録した． アドレナリンに関する以下の PK パラメータをノンコンパートメント解析を用いて算出した． ● C_{max}：最大血漿濃度 ● t_{max}：最大血漿濃度時間 ● AUC_{last}：ゼロ時間から定量可能な濃度が最後に認められた時点までの血漿濃度－時間曲線下面積． ● $AUC_{0\text{-}xmin}$：投与後 0 分から x 分までの血漿濃度－時間曲線下面積．この場合の x は投与後 60 分までのすべての時点 （すなわち，2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，

	45，60 分）である． ● AUC_{60}-360 min：投与後 60 分から 360 分までの血漿濃度－時間曲線下面積． 探索的解析には，すべての主要な PK パラメータに対するベースライン補正後の解析を含めた．
薬力学的評価	薬力学測定項目には，ABPM 装置を使用して 0 日目～2 日目に測定される SBP，DBP および PR を含めた．血圧及び PR の測定は，ベースライン，及び各投与期における指示の提示前に，背中を支えた楽な姿勢で座り，脚を組まず，上腕を露出した状態（楽な姿勢のため，わずかに背中をもたれさせてもよいものとした）を少なくとも 20 分以上維持した後の投与の 10 分（± 2 分）前及び 5 分（± 2 分）前，さらに投与後の 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，120 (± 5)分に実施した．PD の評価ごとに，実際の読出し時間を時間／分／秒で記録した． SBP，DPB 及び PR のベースラインからの変化について，以下の PD パラメータを算出した． ● E_{max}：最大効果 ● T_{Emax}：投与後の最大効果時間 ● $AUEC_{0\text{-}xmin}$：投与のゼロ時間から x 分後までの効果－時間曲線下面積．この場合の x は 5，10，15，20，25，30，45，60 分後までとし，必要に応じて外挿／内挿が行えるよう，線形台形規則を用いて算出する． ● $AUEC_{0\text{-}120\ min}$:ゼロ時間から PD 測定値が最後に報告された時間までの効果－時間曲線下面積 ● $AUEC_{last}$：ゼロ時間から，PD 測定値のベースラインからの正の変化が最後に報告された時間までの効果－時間曲線下面積．
統計解析：	
安全性解析	安全性データは，初期の用量レベル又は投与群に基づいて要約した（すなわち，減量が発生した場合，被験者は初期の用量群に含めて検討した）．バイタルサイン及び体重の実測値とベースラインからの変化について，記述統計量を提示した． 試験中に報告された AE の発生率と重症度，並びに治験薬との関係を作表した．有害事象は MedDRA™を用いてコード化し，器官分類別に提示した．
薬物動態解析	相対的生物学的利用能－PK： 自然対数変換した PK パラメータの最大血漿濃度（C_{max}），部分的曲線下面積（AUC）（投与後 2～60 分），$AUC_{0\sim120\ min}$，AUC_{last} を，投与順，投与順内の被験者，投与期，投与法を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用して投与期間全体で解析した．ベースライン値を差し引いていない曝露量の幾何平均比について，信頼区間（CI）（90%）を構築した． 以下の被験薬対参照薬の比較を行うため，線形混合効果（SAS PROC MIXED）を用いて統計解析を実施した． ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg の比較 ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と Symjepi 0.3 mg の比較 投薬過誤が PK に及ぼす影響： 投薬過誤が PK，C_{max} 及び AUC に及ぼす影響を評価するため，投薬過誤があった被験者と投薬過誤がなかった被験者を比較した．これらの

	比較は個々の投与法別に実施した．所定の投与法において投薬過誤を起こした被験者数が 12 例以上の場合は，ANOVA を用いて以下の比較を行った． ● ARS-1 2.0 mg IN（投薬過誤のある被験者）と ARS-1 2.0 mg IN（投薬過誤のない被験者）の比較 ● EpiPen 0.3 mg（投薬過誤のある被験者）と EpiPen 0.3 mg（投薬過誤のない被験者）の比較 ● Symjepi 0.3 mg（投薬過誤のある被験者）と Symjepi 0.3 mg（投薬過誤のない被験者） 最大濃度到達時間： ノンパラメトリック解析（Wilcoxon 検定など）を用いて t_{max} を比較した．以下の被験薬対参照薬の比較を実施した． ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg の比較 ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と Symjepi 0.3 mg の比較
薬力学解析	投与法間の薬力学的比較： 非変換の PD パラメータである E_{max}，部分的効果曲線下面積（AUEC）（5 分後～60 分後まで），$AUEC_{0\text{-}120\ min}$，$AUEC_{last}$ を，線形混合効果モデルを使用して投与法間で解析した．以下の比較を実施した． ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg の比較 ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と Symjepi 0.3 mg の比較 LS の平均値，LS 平均値の差 （被験薬 – 参照薬），90% CI 及び p 値を報告した． 投薬過誤が PD に及ぼす影響： 投薬過誤が PD，C_{max} 及び AUC に及ぼす影響を評価するため，投薬過誤があった被験者と投薬過誤がなかった被験者を比較した．これらの比較は個々の投与法別に実施した．所定の投与法において投薬過誤を起こした被験者数が 12 例以上の場合は，ANOVA を用いて以下の比較を行った． ● ARS-1 2.0 mg IN（投薬過誤のある被験者）と ARS-1 2.0 mg IN（投薬過誤のない被験者）の比較 ● EpiPen 0.3 mg（投薬過誤のある被験者）と EpiPen 0.3 mg（投薬過誤のない被験者）の比較 ● Symjepi 0.3 mg（投薬過誤のある被験者）と Symjepi 0.3 mg（投薬過誤のない被験者） 最大効果到達時間： 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．次の被験薬対参照薬比較を実施した． ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg の比較 ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と Symjepi 0.3 mg の比較 時点ごとの PD： 予定した各時点における薬力学測定値（ベースラインからの変化，非対数変換）を投与法間で比較した． ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と EpiPen 0.3 mg の比較 ● ARS-1 2.0 mg 点鼻剤と Symjepi 0.3 mg の比較 比較した投与法のそれぞれについて，LS の平均値，標準偏差（SE），95% CI，p 値を報告した．投与法間の比較を行うため，LS 平均の差（被験薬 – 参照薬）を，当該差異の SE，95% CI，p 値とともに報告した．
薬物動態／薬力学解析	平均データと個々の被験者のデータを二重 y 軸（左軸にアドレナリン濃度，右軸にベースラインからの PD の変化を示したもの）を用いて

	薬物動態／薬力学プロットに作図し，PK-PD データの傾向を示すとともに効果の遅延を特定した．
試験集団の結果	
被験者の内訳	1 型アレルギーを有する合計 42 例の成人被験者を登録した． 被験者の年齢は 22～53 歳であった．被験者 19 例（45.2%）が男性，23 例（54.8%）が女性であった．被験者 16 例（38.1%）は白人，6 例（14.3%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，12 例（286%）はアジア人，1 例（2.4%）はハワイ又はその他の太平洋諸島先住民であった． 被験者 13 例（31.0%）はヒスパニック系又はラテン系，29 例（69.0%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった．
投与の終了	計 42 例の被験者を登録し，42 例の被験者全員が試験を完了した．試験を早期に中止した被験者はいなかった．
試験の実施／有効性に関する問題	
試験結果の有効性に関して重大な疑義を生じさせる 4 件の重要な治験実施計画書からの逸脱があった（表 12）． 最初のコホートにおいて，実施医療機関がブリスターパックから ARS-1 を取り出し，QRG なしの袋に入れた．結果的に，これらのコホートの被験者は ARS-1 の投薬指示にアクセスすることができなかった．また，試験の終了時には，製造者がブリスターの裏側にクイック リファレンス ガイド（QRG）を添付しないまま ARS-1 を出荷したことが判明した．しかも，実施医療機関のスタッフは，実施計画書に QRG に関してトレーニングを実施するよう求める要求事項があり，投薬時に，通常は商用製剤に注意喚起ラベルとして添付される QRG を再確認してもよいと記述されているにもかかわらず，この誤りに気が付かなかった．被験者は EpiPen と Symjepi については両方の QRG を持っていたため，結果に偏りが生じた．さらに，複数の要因（新型コロナウイルス感染症関連の問題を含む）により，デバイスのトレーニングは実施計画書に従って実施されておらず，被験者及びコホート間で一貫性がなかった． これらの重大な治験実施計画書違反と，これらから生じた試験の有効性に関する懸念の結果，試験 EPI 13 は無効と判断し，EPI 17 として再実施した．本報告書に提示する EPI 13 の結果は無効であり，参考情報として扱う必要がある．	
薬物動態に関する結果	
試験の実施と上記で述べた結果の有効性に関する懸念を考慮し，本報告書には一次集団から得られたデータのみを提示する．二次集団及びその他のサブ解析については，表，リスト及び図のセクションを参照のこと． 濃度－時間プロファイル： 投与後の最初の 20 分間は，ARS-1 2.0 mg と Symjepi 0.3 mg は同様の濃度時間プロファイルを示した．この時間の EpiPen の濃度時間プロファイルは，ARS-1 と Symjepi のどちらよりも高かった．投与後 30 分まで，ARS-1 2.0 mg の ARS-1 は，EpiPen 及び Symjepi の両方よりも高い平均濃度を示した． ● t_{max}：t_{Emax} 中央値が最も長かったのは ARS-1 投与後（29.5 分），次いで Symjepi（22.0 分），EpiPen（6.00 分）であった． ● C_{max}：最も高い平均の C_{max} 値が観察されたのは EpiPen 投与後（490 pg/mL）であり，次いで ARS-1（346 pg/mL），Symjepi（337 pg/mL）の順であった． ● AUC_{last}：最も高い総曝露量は ARS-1 2.0 mg 投与後（33400 pg·min/mL）に観察され，次いで EpiPen（25700 pg·min/mL），Symjepi （24300 pg·min/mL）の順であった． 投与法間の比較： ● 幾何平均の C_{max} 値は，EpiPen 投与後の方が ARS-1 2.0 mg よりも有意に高く，ARS-1 投与後の C_{max} は EpiPen よりも 40%低かった．ARS-1 2.0 mg と Symjepi の間	

に有意差は認められなかった． ● 幾何平均の AUC_{last} 値は，ARS-1 2.0 mg 投与後の方が EpiPen と比較して有意に高く，ARS-1 2.0 mg 投与後の AUC_{last} 値は EpiPen よりも 26%高かった． 幾何平均の AUC_{last} 値は，ARS-1 2.0 mg 投与後の方が Symjepi と比較して有意に高く，ARS-1 2.0 mg 投与後の AUC_{last} 値は Symjepi よりも 27%高かった．
薬力学に関する結果
試験の実施と上記で述べた結果の有効性に関する懸念を考慮し，本報告書には一次集団から得られたデータのみを提示する．二次集団及びその他のサブ解析については，表，リスト及び図のセクションを参照のこと． 【収縮期血圧】 経時的にみたベースラインからの平均の変化：3 つのすべての投与法による投与後の最初の 30 分間は，ベースラインの SBP プロファイルからの平均の変化には一貫性がなく，ベースライン付近の変動を示した．全体的に，ARS-1 2.0 mg では，EpiPen 及び Symjepi の両方と比較して，ベースラインからの上昇が大きかった． 薬力学パラメータ：平均の SPB E_{max} 値は ARS-1 2.0 mg 投与後が最も高く（18.7 mmHg），次いで Symjepi （15.0 mmHg），EpiPen（13.7 mmHg）の順であった． 平均の $AUEC_{last}$ で評価した全体的な曝露量は ARS-1 2.0 mg の投与後が最も高く（532 min*mmHg），次いで Symjepi（240 min* mmHg），EpiPen（191 min* mmHg）の順であった． 最も長い T_{Emax} の中央値が観察されたのは ARS-1 2.0 mg 投与後（25.0 分）であり，次いで Symjepi（16.0 分），EpiPen（6.00 分）の順であった．ただし，ARS-1 では E_{max} も高いことを考慮すると，T_{Emax} の長さは臨床的に意義のあるものとは判断されなかった． 投与法間の比較：平均の $AUEC_{last}$ で測定した全体的な効果は，ARS-1 2.0 mg 投与後の方が EpiPen と比較して有意に高かった．ARS-1 2.0 mg と Symjepi の間に有意差は認められなかった．E_{max} には投与に関連する差異は確認されなかった． 【拡張期血圧】 経時的にみたベースラインからの平均の変化：最初の 60 分間には，3 つの投与法のすべてにおいてベースラインの DBP からの低下が確認された．ARS-1 2.0 mg の投与後では，EpiPen 又は Symjepi に比べ，この低下がそれほど顕著なものではなかった．最初の 60 分以降は，3 つの投与法のすべてにおいて DBP がベースラインから上昇した． 薬力学パラメータ：平均の DPB E_{max} 値は ARS-1 2.0 mg 投与後が最も高く（7.68 mmHg），次いで Symjepi（5.31 mmHg），EpiPen（2.18 mmHg）の順であった． 平均の $AUEC_{last}$ から，3 つの投与法のすべてにおいて，投与後の DBP に負の変化が認められた．最大の影響が認められたのは EpiPen の投与後（-124 分*mmHg）であり，次いで Symjepi（-41.4 min*mmHg），ARS-1 2.0 mg（-20.6 min*mmHg）の順であった． 最も長い T_{Emax} 中央値が観察されたのは ARS-1 2.0 mg 投与後（20.0 分）であり，次いで Symjepi（5.00 分），EpiPen（3.00 分）の順であった． 投与法間の比較：E_{max} 及び $AUEC_{last}$ の両方によって評価した場合，ARS-1 2.0 mg では，EpiPen に比べてベースラインの DBP からの低下が有意に小さかった．ARS-1 2.0 mg と Symjepi の間に有意差は認められなかった． 【脈拍数】 経時的にみたベースラインからの平均の変化：3 つのすべての投与法において，ベースラインの PR からの平均の変化には一貫性がなく，ベースライン付近で変動していた． 薬力学パラメータ：平均の PR E_{max} 値は ARS-1 2.0 mg 投与後に最も高く（13.3 bpm），次いで EpiPen（12.1 bpm），Symjepi（11.8 bpm）の順であった． 平均の $AUEC_{last}$ で評価した全体的な影響は ARS-1 2.0 mg の投与後が最も高く（540 min* bpm），次いで EpiPen（416 min* bpm），Symjepi（286 min* bpm）の順であった． 最も長い T_{Emax} 中央値が観察されたのは ARS-1 2.0 mg 投与後（28.0 分）であり，次いで EpiPen（26.0 分），Symjepi （15.0 分）の順であった． 投与法間の比較：全体として，投与法間に有意差は認められなかった．

安全性に関する結果	
曝露の程度	被験者 42 例が登録され，42 例全員が試験を完了した．被験者 42 例全員を，安全性，PK 及び PD の解析に含めた． ● 被験者 40 例に ARS-1 2.0 mg を投与した． ● 被験者 40 例に EpiPen 0.3 mg を投与した． ● 被験者 40 例に Symjepi 0.3 mg を投与した．
治療下で発現した有害事象 （TEAE）	被験者 42 例中 9 例（21.4%）に少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した． ● 被験者 4 例（10.0%）に ARS-1 2.0 mg の投与後，有害事象が発現した． ● 被験者 1 例（2.5%）に EpiPen 0.3 mg の投与後，有害事象が発現した． ● 被験者 6 例（15.0%）に Symjepi 0.3 mg の投与後，有害事象が発現した． TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった． 最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）： ARS-1 2.0 mg の投与後に最も高い頻度で報告された AE は，鼻出血と鼻痛であった（各 2 例，5.0%）． Symjepi 0.3 mg の投与後に最も高い頻度で報告された AE は頭痛であった（5 例，12.5%）． EpiPen 0.3 mg の投与後には，2 例の被験者を超える AE は発現しなかった． 重症度別の TEAE： TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤な AE は発生しなかった． 重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった． 治療関連 TEAE： ARS-1 2.0 mg 投与後の治療関連 AE は，鼻出血及び鼻痛（各 2 例，5.0%），口腔咽頭痛及び動悸（各 1 例，2.5%）であった． Symjepi 投与後の治療関連有害事象は頭痛（3 例，7.5%）であった． EpiPen 投与後には治療に関連する AE は発生しなかった．
身体診察	ベースライン時に被験者 20 例（47.6%），退院時に 20 例（47.6%）において異常な皮膚所見が報告された．その他の異常な PE 所見は報告されなかった．
バイタルサイン	バイタルサインに関連する TEAE を発現した被験者はいなかった．
鼻痛	どの投与法でも，ベースライン時には鼻痛は報告されなかった．すべての投与法による投与後に VAS スコアのわずかな上昇が観察された．
考察および結論	
本試験の主要目的は以下の通りであった．1) ARS-1（2.0 mg），EpiPen（0.3 mg），Symjepi（0.3 mg）を I 型アレルギー症状を有する被験者が自己投与した後のアドレナリンの相対的生物学的利用能を評価すること．並びに 2) ABPM 装置を使用し，SBP，DBP 及び PR に基づく相対的 PD 応答を評価すること． いずれも試験結果の有効性に関して重大な疑義を生じさせる 2 件の重要な治験上の逸脱があった． 1.　最初のコホートにおいて，実施医療機関がブリスターパックから ARS-1 を取り出し，	

QRG なしの袋に入れた．結果的に，これらのコホートの被験者は ARS-1 の投薬指示にアクセスすることができなかった．また，試験の終了時には，委託製造者がブリスターの裏側にクイック リファレンス ガイド（QRG）を添付しないまま ARS-1 を出荷したことが判明した．しかも，実施医療機関のスタッフは，実施計画書に QRG に関してトレーニングを実施するよう求める要求事項があり，投薬時に，通常は商用製剤に注意喚起ラベルとして添付される QRG を再確認してもよいと記述されているにもかかわらず，この誤りに気が付かなかった．被験者は EpiPen と Symjepi については両方の QRG を持っていたため，結果に偏りが生じた．

2. 複数の要因（新型コロナウイルス感染症関連の問題を含む）により，デバイスのトレーニングが実施計画書に従って実施されなかった．これらの問題と有効性に関する懸念の結果，試験 EPI 13 は EPI 17 として再実施した．本報告書に提示する EPI 13 の結果は無効として扱う必要がある．

また，試験の実施と上記で述べた結果の有効性に関する懸念を考慮し，本報告書には一次集団から得られたデータのみを提示する．二次集団及びその他のサブ解析については，表，リスト及び図のセクションを参照のこと．

薬物動態に関する結論：

ARS-1 2.0 mg から得られた平均の C_{max} 値は 290 pg/mL であった．これは EpiPen（402 pg/mL）よりも低く，Symjepi（287 pg/mL）とは同等であった．アドレナリン総曝露量が最も大きかったのは ARS-1 投与後（34400 pg·min/mL）で，次いで EpiPen 投与後（25700 pg·min/mL），Symjepi 投与後（24300 pg·min/mL）であった．t_{Emax} 中央値が最も長かったのは ARS-1 投与後（29.5 分），次いで Symjepi（22.0 分），EpiPen（6.00 分）であった．

薬力学に関する結論：

全体として，ARS-1 2.0 mg では，EpiPen 及び Symjepi の両方と同等の SBP の上昇が認められた．早い時点では 3 つの投与法のいずれにおいても DBP は低下したが，ARS-1 の低下は EpiPen と比較して小さかった．3 つのすべての投与法による PR への影響はほぼ同等であった．

安全性に関する結論：

ARS-1 は好ましい安全性プロファイルを実証し，TEAE は比較的少なかった．TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった．

2.7.6.16 EPI 14 試験 [資料番号：5.3.4.2-7，参考資料]

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals, Inc	
被験薬の名称	ARS-1（アドレナリン点鼻剤）	
有効成分の名称：	アドレナリン	
対照薬	N/A	
開発の相：	第 I 相	
試験の標題：	上気道感染症（感染性鼻炎）患者を対象とした ARS-1 投与後のアドレナリンの薬物動態に関する 2 投与法，逐次，クロスオーバー試験 [EPI 14]	
報告の詳細		
報告書の日付：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
試験期間：	2021 年 8 月 16 日～2022 年 3 月 8 日	
治験実施計画書及び修正：	EPI 14 試験実施計画書第 1.0 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 14 試験実施計画書第 1.1 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 14 試験実施計画書第 1.2 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 14 試験実施計画書第 2.0 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	
治験責任医師：	[redacted]	
出版物：	該当なし	
治験実施医療機関：	Northern Beaches Clinical Research Suite 201, 696 Pittwater Road Brookvale, NSW Australia 2100	[redacted]
目的		
本試験の主要目的は，鼻の状態が正常な被験者と，上気道感染症（URTI）のある被験者に ARS-1 を鼻内（IN）投与したときの薬物動態（PK）を評価することにより，鼻粘膜浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を検討することであった． 本試験の副次目的は，URTI 患者を対象として投与したときの ARS-1 の被験者における安全性を検討することであった．		
試験デザイン		
本試験は，スクリーニング期間，ベースライン期間及び非盲検投与期間を組み合わせることによって構成した，第 I 相，単回投与，2 投与期試験である．被験者は，鼻閉及び浮腫を伴う URTI（インフルエンザ，風邪，鼻の感染症など）の発現時に登録を行った．被験者には 2.0 mg ARS-1 を 2 回逐次投与した． ● URTI 並びにそれに伴う浮腫及び鼻閉の発現時に，2.0 mg ARS-1 アドレナリンを左鼻孔に IN 投与 ● 鼻が正常な状態で，2.0 mg ARS-1 アドレナリンを右鼻孔に IN 投与 1 回目の投与は，URTI が発現している時に実施した（投与期 1）．投与後，被験者を帰宅させ，原因疾患が回復した後で再来院するよう指示した．再来院時に，被験者は鼻が正常な状態で 2 回目の投与を受けた（投与期 2）． 被験者が，1) URTI を発現した（すなわち，鼻粘膜の浮腫及び鼻閉がある）時と，2) 正常な状態に回復した（すなわち，明らかな鼻の症状がない）時の両方において，ARS-1 の薬物動態を評価した． 19 歳から 55 歳で，URTI のある 21 例の適格な男性又は女性被験者が登録された．URTI が発		

現した状態で試験に参加した時点で，被験者はURTIの原因を調べる検査を含むスクリーニング手順を受けた．被験者になるためには，総合鼻症状スコア（TNSS）が12点中5点以上，鼻閉スコアが3点中2点以上であることとした．TNSSは4つの症状（鼻閉，鼻水，そう痒，くしゃみ）を0（なし）から3（重度）の尺度で測定する，標準化した患者報告質問票である．
試験薬を投与されずに脱落した被験者，又は投与期1でARS-1の投与を受けたが，投与期2に再来院しなかった被験者については，被験者の補充を認めるものとした．
投与期1：
参加時に，被験者はまずURTIを呈しており，投与期の投与1日前又は投与日にスクリーニングとベースラインを組み合わせた手順を受けるものと想定した．投与前に少なくとも10時間以上絶食させるため，臨床施設には投与の1日前に入院してもらった．
被験者には，投与前に少なくとも10時間以上絶食するよう要請した．被験者となるには，投与前に，TNSSが12点中5点以上，鼻閉スコアが3点中2点以上でなければならないものとした．URTIの原因を確認するための標準化検査には，呼吸器病原体パネルを実施した．症状が季節性アレルギーに起因するものではないという臨床的判断に基づき，URIの原因が確定されない被験者も登録を認めるものとした．
2.0 mg/100 μL用量のARS-1を投与する前の60分間，被験者は直立座位で刺激のない落ち着いた状態に維持した．投与前及び240分の時点まで，血液検体，バイタルサイン，並びにその他の評価結果を得た．被験者は投与後少なくとも4時間以上実施機関にいてもらい，その後，継続的な有害作用が観察されない場合は帰宅させた．
投与期2：
被験者はURTIから回復した後に治験実施医療機関に再来院し，鼻が顕著な浮腫や鼻閉のない正常な状態であることを報告した．症状は7日から10日間続くものと予想されたため，投与期1と2は少なくとも1週間以上離れている可能性がある．
投与期2のベースライン評価は，投与期の投与1日前又は投与日に実施した．投与前に少なくとも10時間以上絶食させるため，臨床施設には投与の1日前に入院してもらった．被験者には，投与前に少なくとも10時間以上絶食するよう要請した．被験者は，投与の前に臨床的に有意な鼻の浮腫及び鼻閉が認められないものとした（TNSSスコアが12点中2点以下，鼻閉スコアが3点中1点以下）．≤≤
2.0 mg/100 μL用量のARS-1を投与する前の60分間，被験者は直立座位で刺激のない落ち着いた状態に維持した．投与前及び240分の時点まで，血液検体，バイタルサイン，並びにその他の評価結果を得た．被験者は投与後少なくとも4時間以上実施機関にいてもらい，その後，継続的な有害作用が観察されない場合は帰宅させた．

試験集団

投与期1にURTIの症状を呈していた19歳から55歳の21例の適格な男性又は女性被験者が，本試験への参加に同意した．

主な選択基準

本試験に適格な被験者とするには，以下に挙げる基準を全て充足していなければならないこととした．

1. 18歳から55歳までの男女であること．
2. 投与期1のみ，被験者は投与の時点で臨床判断に基づくURTIの症状があり，呼吸器病原体パネルによってURTIの感染原因が陽性であると確認されること．
3. 投与期1のみ，被験者は投与前のベースライン時点でTNSSが12点中5点以上，鼻閉スコアが2点以上であること．
4. 体重が男性では55 kg，女性では50 kgを超え，ボディマス指数が18 kg/m²以上32 kg/m²以下であること．
5. 過去10年間における高血圧及び心血管疾患の病歴の申告がないこと．
6. スクリーニング時に，バイタルサインが以下の範囲で安定していること（5分間の安静後）．

- SBP が 90 mmHg 以上，140 mmHg 以下
- DBP が 50 mmHg 以上，90 mmHg 以下
- PR が 45 bpm 以上，　100 bpm 以下

注：各 BP は，背中を背もたれで支持し，脚は組まず，上腕を露出した状態で（快適でいられるよう，わずかなリクライニングは許可した）少なくとも 5 分以上椅子で安静にした後で測定した．バイタルサインが上記の範囲外であった場合，治験責任医師は 1 時間以内に 2 回の追加測定を行い，最大で 3 回の連続評価を行ってもよいこととした．

7. 過去 2 カ月以内（初回の投与を起点として算出）に喫煙をしておらず，タバコ含有製品（紙巻タバコやパイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなどであるが，これらに限定されるわけではない）を使用していないこと．
8. 女性の場合，以下の事項に基づいて妊娠中又は授乳中でないと判断されること．
   a. ベースライン時の尿妊娠検査が陰性である．又は，
   b. 外科的不妊手術（子宮摘出術や両側卵管結紮術，両側卵巣摘出術）の結果，臨床的不妊として定義され，妊娠する可能性がない．又は，
   c. 閉経後の状態（他の原因なく 12 カ月以上連続して無月経であるか，他の医学的状態[先天的子宮欠損など]が記録されている状態として定義）にある．

   注：許容可能な避妊方法：ホルモン経口避妊薬，子宮内避妊具，バリア法，又は男性パートナーの不妊手術．
9. 男性の場合（精管切除術の有無にかかわらず），スクリーニング時から治験薬投与最終日の 7 日後まで高度に有効な避妊法（基準 8 に示した方法）を使用することに同意していること．
10. 両投与期間ともに，臨床病棟に入る前の 48 時間以内における Covid19 の検査結果が陰性であること（治験実施医療機関の手続きによって義務付けられている場合）．
11. 投与から 4 時間後まで臨床病棟に拘束されることに同意し，必要な全ての試験手順に従う意志があること．
12. 治験責任医師やスタッフと明確なコミュニケーションが取れること．質問票を読んで記入できること．試験手順を理解できること．
13. 試験に参加する前に同意文書を提供する意志と能力があること．

主な除外基準

以下の除外基準のいずれか一つでも該当する被験者は，登録に適格とは認められないこととした．アルコールと喫煙は組入れ／除外基準によって既に除外されている．

1. 臨床的に重要な胃腸疾患，腎疾患，肝疾患，神経疾患，血液疾患，内分泌疾患，腫瘍疾患，肺疾患，免疫疾患，精神疾患，又は心血管疾患の既往歴，若しくは被験者の安全を脅かしたり，試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験責任医師が判断したその他の病歴を申告している．
2. 臨床的に重要な喘息又は血管浮腫の現病歴又は既往歴がある．
3. 点鼻スプレーの投与を妨げる可能性がある過去の鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻疾患の病歴（例：ポリープ，ポリポーシス，再発性鼻出血［月に 1 回を超える鼻出血］，鼻中隔湾曲，鼻ピアス，又は点鼻スプレー投与を妨げる可能性のある鼻道の異常，鼻うっ血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸症候群）．
4. 治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した臨床的に重要な医学的状態又は身体診察（PE）所見がある．
5. スクリーニング時の心血管検査における異常．例えば心筋梗塞の既往又は臨床的に重要な心電図（ECG）の異常（例えば第 2 度又は第 3 度の心ブロック，コントロール不良の不整脈，QTcF[フリデリシア補正]間隔が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超など）．
6. スクリーニング前 30 日以内に重大な外傷，大手術又は切開生検を受けた．
7. 治験薬投与前の 30 日間に献血（血小板献血又は血漿のみの献血を含む）をしたか，若しくは急性失血（>50 mL）があった．又は試験終了後 30 日以内に血液又は血液成分を献血

する意向である．
8. スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時における薬物使用（違法薬物の使用と定義）の既往（スクリーニング前の 12 カ月以内）又は乱用薬物検査陽性が認められるか，若しくはアルコール乱用の既往（1 日に 2 ドリンク超［最大で週に 14 ドリンク］のアルコール消費として定義）を申告している．1 ドリンクはビール 12 オンス（約 360 mL），ワイン 4 オンス（約 120 mL），又はハードリカー1 オンス（約 30 mL）として定義される．
9. 投与日に先立つ 4 週間の間に異常な食事を摂っていた（特定の基本的な食品群の厳格な制限［ケトジェニックダイエットなど］や，カロリー制限（断食など），通常は食事の際に食べる食品の代わりとしてのサプリメントの日常的な使用など）．
10. 治験薬の初回投与前の 30 日以内に臨床試験に参加していた．本試験とスケジュールが重ならない限り，観察的（非介入的）試験への参加は除外対象とはしなかった．
11. 投与日から過去 7 日以内におけるアドレナリン又はノルアドレナリン含有製剤による治療を受けた．
12. 静脈へのアクセスが不十分又は困難なため，PK 検体の質又は採取のタイミングが損なわれる可能性がある．
13. 治験責任医師，又は本治験若しくは治験責任医師や治験実施医療機関の指示のもとで実施されている他の試験に直接関与する治験実施医療機関の従業員の近親者である，又は本試験の実施に関与する治験実施医療機関の従業員と依存関係にある（配偶者，親，子，兄弟など），又は強要されて同意している可能性がある．

制限

治験責任医師と治験依頼者は，本試験の過程で以下の基準のいずれかに該当した被験者を試験の参加から除外するかどうかについて協議した．アルコールと喫煙は組入れ／除外基準によって既に除外されている．
1. 投与日から過去 14 日以内及び試験期間中に，メディカルモニターの承認を得ることなく，代謝酵素（CYP-P450 酵素や MAO など）の既知の強力又は中等度の阻害薬／誘導薬による治療を受けた（禁止薬剤のリストは治験実施計画書を参照）．
2. 投与日から過去 14 日以内及び試験期間中に，処方薬（ホルモン避妊薬を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く．
3. 投与の 1 日前に先立つ 3 日間及び試験期間中に一般用医薬品（OTC 薬，下記の制限 4 を除く）を使用した．ただし，治験責任医師及びメディカルモニターが承認した場合を除く．
4. 各試験期における投与日の投与に先立つ 24 時間以内に，口腔や鼻，若しくはその両方のうっ血除去薬を使用した．
5. 各試験期における投与日前の過去 30 日以内に，ステロイド含有製剤を使用した．
6. 本試験の拘束期間中，ビデオゲーム，テレビのアクション番組やアクション映画，激しい運動，又は刺激を生じさせうるその他の活動など，興奮を引き起こした可能性のある活動に従事した（240 分間の PK 検体採取後から就寝までの時間を除く）．被験者には，投与前の 60 分間，投与時，並びに投与から最初の 120 分が経過するまで，直立の座位をとってもらい，刺激のない安静な状態を維持するよう要請した．

試験期間

各被験者は，各投与期で 1～2 日間，並びに投与期から次の投与期までの間の最大 30 日間を含め，最大で 34 日間にわたって本試験に参加した．

治験薬のロット番号

210930A 又は 210928A

治験薬の用法及び用量	
ARS-1は，市販の噴霧器を用いてIN投与により，2.0 mg用量のアドレナリンを100 μLの水溶液として投与した．ARS-1は，計画されている市販製品と同一の[redacted]UDSを用いて，投与期1は左の鼻孔に，投与期2は右の鼻孔に投与した．投与は本試験で提供する使用説明書（IFU）に従って実施した．各被験者には，2.0 mgのARS-1を2回逐次投与した． • URTI並びにそれに伴う浮腫及び鼻閉の発現時には，ARS-1 2.0 mgを左鼻孔に投与 • 鼻の状態が正常な時には，2 ARS-1 2.0 mgを右鼻孔に投与	
評価	
薬物動態評価	各投与期の投与前（10分前及び5分前），及び投与の2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240分後にアドレナリン血漿濃度の測定に使用する血液検体（各4 mL）を採取した．実際の採血時間には，以下のように，すなわち1) 10分前から20分後の検体では±1分，2) 30分後から90分後の検体では±2分，3) 120分後から240分後の検体では±5分の幅を持たせてもよいこととした． 実際の検体採取時間と投与時間を記録した．投与時間と検体採取時間は，分及び秒か，10分の1秒，若しくはその両方を単位として記録した． アドレナリンに関する以下のPKパラメータをノンコンパートメント解析を用いて算出した． • C_{max}：最大血漿濃度 • t_{max}：最大血漿濃度時間 • AUC_{0-t}：濃度が定量下限以上の最終時間までの曲線下面積 • $AUC_{(0-60\ min)}$：最初の60分間における曲線下面積 • 治験薬投与後の最初の20分間における各時点の部分的AUC値［$AUC_{(0-10\ min)}$，$AUC_{(0-15\ min)}$，$AUC_{(0-20\ min)}$］
薬力学的評価	薬力学的測定にはBP及びPRを組み入れた．評価は，ベースライン時，投与前（背中を支え，脚を組まず，上腕を露出し，楽な姿勢をとるためわずかに背中をもたれさせることを許可した状態で座らせ，少なくとも20分以上座位に維持した後，少なくとも5分以上の間隔を空けて2回），並びに投与から5 (±2)分後，10 (±2)分後，15 (±2)分後，20 (±2)分後，25 (±2)分後，30 (±2)分後，45 (±5)分後，60 (±5)分後，90 (±5)分後，120 (±5)分後に実施した．評価の正確さと一貫性を確保するため，結果を印刷する機能を備え，適切に校正された自動血圧モニタリング装置を使用した．実際の読取り時間を時間／分／秒で記録した． SBP，DPB及びHRのベースラインからの変化について，以下のPDパラメータを算出した． • E_{max}： 最大効果 • t_{Emax}： 最大効果時間 • $AUEC_{0-xmin}$： 投与後ゼロ時間からx分までの効果時間曲線下面積．ここでのxは投与後60分までの全てのPK解析時点 （すなわち，5，10，15，20，25，30，45，60分）を指すものとした． • $AUEC_{last}$： ゼロ時間からPD測定値が最後に報告された時間までの効果－時間曲線下面積
安全性評価	ARS-1の安全性と忍容性を評価するため，有害事象の情報を収集し，照査した．完全なPEはスクリーニング／ベースライン時に実施し，その他の安全措置にバイタルサインの測定を含めた．

統計解析	
薬物動態解析	PK 解析は，ベースライン補正なしで報告されたアドレナリンの血漿濃度に基づいて実施した．ベースライン値を減算せずにアドレナリンの血漿濃度を使用した根拠は，臨床上及び PK の両方に関わる考慮事項に基づくものである．まず，アドレナリンの内因性濃度は，日内周期と刺激の両方に基づいて変化する．第二に，臨床学的に，絶対血漿濃度（例えば 100 pg/mL など）の方が有効な反応を誘発する上で重要性が高いと考えた． 定量限界（BLQ）を下回る濃度は，報告された LLOQ の半分として報告した．循環中のアドレナリンの基礎血漿濃度は 25～50 pg/mL の範囲のため，LLOQ はゼロよりも大きい値で示す方が，より妥当であると判断した． 濃度－時間データ： 個々の被験者の血漿濃度と平均血漿濃度を直線軸及び片対数軸上に表示する．平均血漿濃度－時間曲線には名目上の時間を使用した．実際の時間を用いて，個々の血漿濃度－時間曲線とスパゲッティプロットを作図した． ノンコンパートメント薬物動態解析： 血漿中のアドレナリンに対する個々の PK パラメータは，ノンコンパートメント法を適用し，濃度－時間データから算出した．プログラムは，バリデーション済みの Phoenix® WinNonlin プログラム（Certara Company），バージョン 8.3 以上であった．必要と判断されれば，追加のソフトウェアも使用してよいものとした．解析では，投与時間を基準とした実際の検体採取時間を使用した． アドレナリンに対する以下の PK パラメータを推定した． ● C_{max}：補間せずにデータから直接得られた最大血漿濃度の実測値 ● t_{max}：測定された最大血漿濃度への到達時間 ● AUC_{0-t}：濃度が定量下限以上の最終時間までの曲線下面積 ● $AUC_{0-60\ min}$：最初の 60 分間における AUC ● $AUC_{0-2\ min}$，$AUC_{0-4\ min}$，$AUC_{0-6\ min}$，$AUC_{0-8\ min}$，$AUC_{0-10\ min}$，$AUC_{0-12.5\ min}$，$AUC_{0-15\ min}$，$AUC_{0-20\ min}$，$AUC_{0-30\ min}$，$AUC_{0-45\ min}$，$AUC_{0-60\ min}$：試験薬投与から最初の 60 分間における部分的 AUC 相対的生物学的利用能： アドレナリンに対する PK パラメータの C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，及び部分 AUC を投与期間で比較した．この比較はデータの自然対数を使用し，投与法及び被験者を分類変数とする線形混合モデル解析を用いて実施した． ベースラインを減算しない曝露量に対し，対数変換データ及び 2 つの片側 t 検定手順を用いて，URTI がある時の ARS-1 と正常な鼻状態にある時の ARS-1 を比較した PK パラメータの幾何平均比（GMR）における信頼区間（90%）を構築した． 点推定値及び信頼限界は累乗して元のスケールに戻した．投与群間の同等性は，PK パラメータの GMR と 90%信頼区間から評価を行った．
薬力学解析	SBP，DPB 及び PR 又は HR の薬力学データは，(1) 実測値（未処理データ）と (2) ベースラインからの変化（ΔBaseline）の両方として表わした．この場合， Δ ベースライン＝値（各時点） - 値（ベースライン又は投与前）とした． 両投与期における BP と PR のベースラインからの変化について，効果

	曲線下面積を作成した．部分的 AUEC は，部分的 AUEC の時間枠と一致させた． 2 つの投与期における PD 測定値の部分的 AUEC 曲線に対し，（線形混合効果モデルを用いた）統計的比較を実施した．
安全性解析	安全性データは，最初の投与群に基づいて，投与群ごとに要約した．バイタルサイン及び体重の実測値とベースラインからの変化について，記述統計量を提示する． 試験中に報告された AE の発生率と重症度，並びに治験薬との関係を作表した．有害事象は MedDRA™を用いてコード化し，器官分類別に提示した．個々の用量コホートと時点ごとに，FDA による 2007 年 9 月の業界向けガイダンス「Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials」によって確定した臨床検査所見異常の発生率を要約した． 世界保健機関ドラッグディクショナリ（WHODD）を用いて，前治療及び併用薬剤を薬効分類及び基本語別に分類した．前治療及び併用薬剤の使用は，用量コホートごとの各薬効分類において，個々の薬剤を投与された被験者の数と割合によって要約した．
試験集団の結果	
被験者の内訳	計 21 例の被験者が登録され，このうち 16 例の被験者（76.2%）が本試験における両投与期を完了した．21 例の被験者全員が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた．
投与の中止	5 例の被験者が予定より早く脱落した（1 例は被験者自身による脱落，2 例は医師の判断，2 例は追跡不能）．
薬物動態の結果	

URTI を呈している時，患者は全員 TNSS が最低 5 以上，鼻閉スコアが最低 2 以上，鼻漏スコアが最低 1（軽度）以上であった．

ベースラインにおける評価／スコア	被験者数（%）
総合鼻症状スコア	
5	2 (9.5)
6～8	16 (76.2)
>8	3 (14.3)
鼻閉スコア	
2	16 (76.2)
3	5 (23.8)
鼻漏	
1	1 (4.8)
2	18 (85.7)
3	2 (9.5)

濃度－時間曲線：
全体として，投与後の最初の 20 分間に吸収がわずかに速かったことを除き，URTI がアドレナリンの吸収に及ぼした影響は最小限であった．
薬物動態パラメータ：

- C_{max}：C_{max} の平均値は，正常な鼻条件下では 570 pg/mL，URTI 条件下は 490 pg/mL であった．
- t_{max}：t_{max} の中央値は，正常な鼻条件下では 45.7 分，URTI 条件下は 45.0 分であった．
- $AUC_{0\text{-}t}$：$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は，正常な鼻条件下では 64400 pg·min/mL，URTI 条件下は 58700 pg·min/mL であった．

相対的生物学的利用能： ARS-1 を介して投与されたアドレナリンの相対的生物学的利用能には，URTI の存在による有意な影響は生じなかった．	
薬力学に関する結果	
収縮期血圧： 投与後の最初のおよそ 15 分間，URTI 条件群では正常条件よりも SBP の上昇が大きかった．投与後約 15 分から 30 分までは 2 つの条件間における SBP の応答はほぼ同等であり，約 30 分から 60 分までは，正常な鼻条件の方が SBP がわずかに高かった．これらの差異は臨床的に意味があるものとは判断されなかった． ベースラインの SBP E_{max} からの最大の変化における平均値は，URTI 条件下では 20.9 mmHg，正常条件下では 19.9 mmHg であった．総合効果（SBP $AUEC_{last}$）は，URTI 条件下では 1880 min*mmHg，正常な鼻条件下では 2060 min*mmHg であった．最大効果到達時間の中央値（T_{Emax}）は，URTI 条件下では 45.1 分，正常な鼻条件下では 45.2 分であった． 拡張期血圧： 両方の鼻条件ともに，投与の直後にベースラインの DBP からの初期上昇が認められ，その後，ベースラインからごくわずかな一過性の低下を示した．ベースラインからの低下は URTI 条件下の方がわずかに顕著であり，持続的であった． ベースラインの DBP E_{max} からの最大の変化における平均値は，URTI 条件下では 11.7 mmHg，正常条件下では 12.1 mmHg であった．DBP $AUEC_{last}$ の平均値は，URTI 条件下では 266 min*mmHg，正常な鼻条件下では 279 min*mmHg であった．DBP T_{Emax} の中央値は，URTI 条件下では 30.1 分，正常な鼻条件下では 24.7 分であった． 脈拍数： 両方の鼻条件下において，ベースラインの PR からの急速かつ同等の上昇が観察された．後期の時点になると，正常な鼻条件下の方が，上昇がわずかに顕著であるように見えた． ベースラインの HR E_{max} からの最大の変化における平均値は，URTI 条件下では 17.2 bpm，正常条件下では 16.4 bpm であった．HR $AUEC_{last}$ の平均値は，URTI 条件下では 1560 min*bpm，正常な鼻条件下では 1820 min*bpm であった．HR T_{Emax} の中央値は，URTI 条件下では 25.4 分，正常な鼻条件下では 30.4 分であった．	
安全性の結果	
曝露の程度	投与期 1（URTI の発症時）には 21 例の被験者に投与を行い，投与期 2（鼻条件が正常時）には 17 例の被験者に投与を実施した． 合計で 38 回分の用量の ARS-1 2.0 mg が投与された．投与期 1 と投与期 2 の両方に登録された 17 例の被験者は，ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与を受けた．投与期 1 の後に脱落した 4 例の被験者には，ARS-1 2.0 mg が 1 回投与された．
治療下で発現した有害事象（TEAE）	全体： 投与期 1（URTI）には，被験者 21 例中 11 例（52.4%）に TEAE が発現した．投与期 2（正常）には，被験者 17 例中 11 例（64.7%）に TEAE が発現した．試験における全ての TEAE は治療に関連するものと判断された． 投与期 1 には，4 例の被験者（19.0%）において，頭痛（3 件の報告），悪心（2 件の報告），高血糖及び鼻部不快感（各 1 件の報告）を含む，少なくとも 1 件以上の中等度の TEAE が発現した．投与期 2 には，2 例の被験者（11.8%）において，浮動性めまい，頭痛，鼻部不快感（各 1 件の報告）を含む，少なくとも 1 件以上の中等度の TEAE が発現した． 投与期 1 及び投与期 2 における他の TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった．いずれの TEAE も試験の中止には至らなかった．

	最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）： 投与期 1 に 2 例を超える被験者において観察された試験治療下発現の AE は，頭痛（被験者 7 例，33.3%），鼻部不快感及び悪心（被験者各 4 例，19%），浮動性めまい，流涙増加，びくびく感（被験者各 2 例，9.5%）などであった． 投与期 2 に 2 例を超える被験者において観察された試験治療下発現の AE は，鼻部不快感（被験者 10 例，58.8%），びくびく感（被験者 3 例，17.6%），並びに頭痛，鼻漏，咽頭刺激感（被験者各 2 例，11.8%）などであった． 重症度別の TEAE： 合計で 6 件の中等度の TEAE が報告された． ● 高血糖：投与期 1 に被験者 1 例（4.8%） ● 浮動性めまい：投与期 2 に被験者 1 例（5.9%） ● 頭痛：投与期 1 に被験者 3 例（14.3%） 　● 鼻部不快感：投与期 1 に被験者 1 例（4.8%），投与期 2 に被験者 1 例（5.9%） 　● 悪心：投与期 1 に被験者 2 例（9.5%） 他の TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった． 治療関連 TEAE： 試験における全ての TEAE は治療に関連するものと判断された．
バイタルサイン	バイタルサインに関連する TEAE を発現した被験者はいなかった．
身体診察	身体診察はスクリーニング時／ベースライン時にのみ実施した．
ECG 所見	心電図検査はスクリーニング時／ベースライン時にのみ実施した．
鼻の症状	被験者の大多数には投与後における鼻の症状は認められなかった．症状が観察された場合でも，これらは軽度に分類された．
考察及び結論	
本試験の主要目的は，鼻の状態が正常な被験者と，URTI を有する被験者における ARS-1 の薬物動態を評価することにより，鼻粘膜浮腫及び鼻閉がアドレナリンの吸収に及ぼす影響を検討することであった． 薬物動態に関する結論： 全体として，投与直後のわずかな上昇を除き，URTI がアドレナリンの吸収に意味のある影響を及ぼしたとは考えられない． 鼻の状態が正常な投与群との間に PK パラメータにおける若干の軽度の相違が認められたが，いずれも統計的に有意なものではなかった． URTI の存在は，ARS-1 におけるアドレナリンの相対的生物学的利用能に有意な影響を及ぼさなかった． 薬力学に関する結論： 本試験において URTI 条件下で観察された PD 反応は，他の臨床研究において観察され，予想された ARS-1 への反応と一致していた． 鼻の状態が正常な投与群と URTI 群の間に PD における若干の軽度の相違が認められたが，いずれも統計的に有意なものではなかった． 安全性に関する結論： ARS-1 は，URTI 発現時及び上気道感染症が治癒した後の正常状態の両方において忍容性が良好であった． 合計で 6 件の中等度の TEAE が報告された．これらは，高血糖 [投与期 1 に被験者 1 例 (4.8%)]，浮動性めまい [投与期 2 に被験者 1 例(5.9%)]，頭痛 [投与期 1 に被験者 3 例 (14.3%)]，鼻部不快感 [投与期 1 に被験者 1 例(4.8%)，投与期 2 に被験者 1 例(5.9%)]，及び悪心 [投与期 1 に被験者 2 例(9.5%)]であった．TEAE は全て軽度と判断され，生命を脅かすもの	

や死亡に至るものは生じなかった．重篤とみなされるか，治験中止に至った AE は発生しなかった．
被験者の大多数には投与後における鼻の症状は発現しなかったが，実際に症状が発生したケースでは，これらは軽度に分類された．