2.7.6.17 EPI 16 試験［資料番号：5.3.4.2-8，参考資料］

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：	アレルギー性鼻炎を有する被験者における ARS-1 又はアドレナリン筋注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 4 投与期間，部分無作為化，クロスオーバー試験（EPI 16）
報告書の詳細	
報告書の日付:	2022 年 7 月 12 日
試験期間：	2021 年 12 月 6 日～2022 年 2 月 4 日
プロトコールおよび改訂：	EPI 16 第 1.0 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：	Altasciences Clinical Los Angeles, Inc 5630 Cerritos Ave Cypress, CA 90630

目的

アドレナリン筋注剤の適応は，アナフィラキシーを含むアレルギー反応（I 型）の救急処理である．米国では，アドレナリンの筋肉内投与および皮下投与の両方が食品医薬品局（FDA）によって承認されており，有効である旨が製剤に表示されている．アドレナリンの標準用量は，使用国により異なるが，小児の 0.15 mg から成人の 0.5 mg までの範囲であり，1 回の投与で奏功しない場合は複数回の投与を行える．ヒトの場合，アナフィラキシー症状を管理するためにアドレナリンを 2 回筋肉内投与した場合，総用量 1 mg まで安全と考えられている．アドレナリン点鼻スプレー（ARS-1）は，アナフィラキシーが生じた患者に対するアドレナリンの針を使わない代替投与経路を提供する製剤として開発されている．以前の試験では，10 mg/mL の ARS-1 製剤を 0.1 mL スプレーとして投与した場合（用量 1 mg），大腿部前外側へのアドレナリン 0.3 mg 筋注と同等の薬物動態が認められた．自己投与に一般に使用されている他の注射器具では，針とシリンジを使用した筋肉内注射に比べ曝露量が約 2 倍になることを考慮に入れ，注射剤で安全かつ有効であることが知られている範囲内に曝露量が確実に入る用量 2 mg で ARS-1 の評価が行われている．

本試験の目的は以下の通りである．

主要目的：

- アレルギー性鼻炎（鼻粘膜誘発）を誘発させた状態と誘発させない状態で被験者に対して ARS-1 2 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

- 通常の条件下で被験者に ARS-1 とアドレナリン筋注剤を投与し，相対的な生物学的利用率を評価する．
- アドレナリンを鼻孔内投与した被験者における ARS-1 の安全性と忍容性を，アドレナリンを筋注した被験者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される第 I 相，単回投与，4 期間，部分無作為化，クロスオーバー試験である．原因が既知の季節性鼻炎（1 型アレルギー患者）と診断され確認されていた被験者を登録した．
鼻炎を誘発させた（鼻粘膜誘発）状態および誘発させない状態における ARS-1 点鼻剤単回投与（2.0 mg）の生物学的利用率を，標準的な針とシリンジで行った 0.3 mg および 0.5 mg のアドレナリン筋注剤単回投与と比較して評価した．各方法による投与の間に 24 時間のウォッシュアウト期間を置いた．
各被験者が受けた投与は以下の通りである．

- 通常の鼻の状態で左（L）鼻孔に ARS-1 2.0 mg/100 µL を単回鼻孔内投与,
- 標準的な針と注射器を使用して左大腿部前外側に 0.3 mg のアドレナリンを単回筋肉内注射,
- 標準的な針と注射器を使用して右（R）大腿部前外側に 0.5 mg のアドレナリンを単回筋肉内注射,
- 鼻粘膜誘発後，右 鼻孔に ARS-1 2.0 mg/100 µL を単回鼻孔内投与,

潜在的なクロスオーバー効果を避けるために，同側の鼻孔又は同側の大腿部の曝露を回避することを意図した以下の 2 つの無作為化順序に基づく部分無作為化計画を用いた．

- ARS-1（通常の鼻の状態） ＞0.3 mg 筋注剤 ＞0.5 mg 筋注剤 ＞ARS-1（鼻粘膜誘発後）
- ARS-1（通常の鼻の状態） ＞0.5 mg 筋注剤 ＞0.3 mg 筋注剤 ＞ARS-1（鼻粘膜誘発後）

ARS-1 の相対的な生物学的利用率を，通常の状態（明らかな鼻浮腫又は鼻閉がない状態）および抗原により鼻粘膜誘発を行いアレルギー性鼻炎を誘発した後（鼻浮腫および鼻閉が存在する状態）で評価した．
被験者が通常の状態で ARS-1 の投与を受けた場合の相対的な生物学的利用率を，0.3 mg および 0.5 mg のアドレナリン筋注後と比較した．
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 21～60 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（NAC）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．
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 21～60 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 に使用する．
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を投与期間 1～4 に登録した．被験者は，2 mg/100 µL の ARS-1（左鼻孔のみ），アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（左大腿部のみ），又はアドレナリン 0.5 mg 筋注剤（右大腿部のみ）の投与を，部分無作為化順序に従って受けた．ベースラインおよび投与期間 1 における ARS-1 投与の前には，明らかな鼻浮腫および鼻閉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），2 mg/100 μL の ARS-1（右鼻孔のみ）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濃度と同じ濃度を用いて NAC を実施した．アレルゲンを負荷する前に TNSS を記録した．最初のアレルゲン負荷で 15 分後に陽性反応（TNSS 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 回目の負荷を行えるものとした（最高濃度 1:2 まで）．負荷前および負荷後 360 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 1 つの投与期間を完了したすべての被験者から血漿検体を採取し分析した．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，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）投与後 30～90 分の検体については±2 分，3）投与後 120～360 分の検体については±5 分．実際の採血時間を記録した．
投与期間 1 および 4（ARS-1 投与）において投与前（-10 分）および投与後 10，20，30 分に採取した血漿検体については，探索的目的で血漿中のヒスタミン濃度およびキマーゼ濃度を測定した．
薬力学（PD）測定項目には，各期間の投与後の収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP），脈拍数（PR）を含めた．4～5 分ごとの測定が可能でプリントアウト機能がある自動血圧測定（ABPM）装置を使用した．
試験実施日ごとに安全性評価を実施し，各投与期間の後 6 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．安全性評価には，有害事象，バイタルサイン，心電図（ECG）パラメータの評価を含めた．併用薬を記録した．
スクリーニング時の NAC 中および NAC 後，および投与期間 1～4 における治験薬鼻孔内投与および筋肉内投与の前と後に TNSS を評価した
投与期間 1～3 でのみ，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部刺激評価を実施した．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．

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 18～55 歳の成人ボランティア 36 例（登録後 12 か月以内に皮膚プリックテスト陽性，試験投与前 21～60 日前にアレルゲンパネルに対する反応の鼻孔内評価を受けた被験者）

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 NAC 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，ボディマス指数が 18～32 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（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：血圧（BP）の測定は，椅子に座り背もたれにもたれ，脚を組まずに腕を出した状態で 5 分以上安静にした後に実施した（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）．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．

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. 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，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
   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）．Nexplanon 避妊インプラント（埋め込みから 3 年以内）．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），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 7 に示した方法）を使用することに同意する．
9. 3 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る．質問票を読んで記入でき，試験手順を理解できる．
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

以下の除外基準のいずれにも該当しなかった被験者を，登録に適格とした．

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，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. 過去に鼻骨折，重度の鼻損傷，又は鼻障害（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）の既往がある．
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 日間に献血したか急性失血（>50 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. 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．

11. 0 日目から 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．
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．
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，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 3 日間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（MM）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又は銅 IUD 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（MM）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. 投与前 60 分間，投与時，投与後 120 分まで，被験者は座位を保ち（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），刺激がなく穏やかな状態を維持した．被験者は座位を保ち，興奮を引き起こしうる活動にはかかわらなかった．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の使用（携帯電話又はタブレット），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，激しい運動などが含まれる．

試験期間

被験者は 60 日間のスクリーニング期間と 4 日間の試験期間からなる最大 64 日間の本試験に参加する計画であった．

治験薬のロット番号

ARS-1 2.0 mg：210928A
アドレナリン筋注剤：29671 および 36224

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 2 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く [redacted] Unit Dose Sprayer

（UDS）を使用して，通常の状態では左鼻孔に投与し，NAC（鼻炎の誘発）後には右鼻孔に投与した．NAC 後に過度の鼻汁が生じる場合には，ARS-1 を投与する前に鼻を拭ける．投与は製剤の使用説明書（IFU）に従って実施した． ARS-1 の用量は，アドレナリンとして 0.5 mg～2.0 mg を鼻孔内投与した（ARS-1 製剤を使用）以前の薬物動態（PK）試験に基づいて選択した．この PK 試験では，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}）はアドレナリン筋注剤（針とシリンジを使用），Symjepi（自己投与用の充填済みシリンジ）およびエピペンなどの注射剤投与時の範囲内であった．したがって ARS-1 鼻孔内投与の用量として提案する 2 mg による曝露量は，臨床で使用されるか患者が自己投与するアドレナリン注射製剤について予測される曝露量の範囲内であり，安全であるとみなした． アドレナリン注射剤の用量（0.3 mg および 0.5 mg，筋注）は，アドレナリン市販品の用量として FDA が承認したもので，アドレナリンに関する FDA の表示規制に従っている．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	
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． 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-t}：濃度が定量限界（LOQ）以上であった最終検体までの血漿濃度-時間曲線下面積 ● $AUC_{(0-60\ min)}$：投与後 0 分から 60 分までの血漿濃度-時間曲線下面積 ● AUC_{0-xmin}：治験薬投与後の最初の 20 分間の血漿濃度-時間曲線下面積 [$AUC_{(0-2\ min)}$，$AUC_{(0-4\ min)}$，$AUC_{(0-6\ min)}$，$AUC_{(0-8\ min)}$，$AUC_{(0-10\ min)}$，$AUC_{(0-12.5\ min)}$，$AUC_{(0-15\ min)}$，$AUC_{(0-20\ min)}$]． 投与期間 1 および投与期間 4（ARS-1 投与）に，ヒスタミンおよびキマーゼの血漿濃度の測定に使用する追加の血液検体（各 4 mL）を，投与前（-10 分），投与後 10，20，30 分に採取した．
薬力学的評価	薬力学測定項目には，各投与後の SBP，DBP，PR を含め，結果をプリントアウトできる ABPM 装置を使用して実施した． 血圧および PR の測定は，ベースラインおよび各投与期間において，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）および投与後 1 分（+2 分），5 分（±2 分），10 分（±2 分），15 分（± 2 分），20 分（±2 分），25 分（±2 分），30 分（±2 分），45 分（±5 分），60 分（±5 分），90 分（±5 分），120 分（±5 分）に実施した．実際の測定時間を時間/分/秒で記録した． 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） ● $AUEC_{0\text{-}120}$：投与後 0 分から 120 分までの効果時間曲線下面積 ● $AUEC_{last}$：時間ゼロから PD 測定項目のベースラインから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	相対的生物学的利用率 - PK 解析： 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），$AUC_{0\sim120\ min}$，$AUC_{0\sim360\ min}$，$AUC_{60\sim360\ min}$，および AUC_{last} を，順序，順序内の被験者，期間，投与期間を固定効果とし，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間で比較解析した. 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%）を求めた. 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. ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態） 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．主要集団および副次集団について相対的生物学的利用率解析を実施した. 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} 中央値を比較した．次の被験薬対参照薬比較を実施した. ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態） 【探索的 PK 解析】 探索的解析には，(1)切断データの解析と(2)ベースライン補正データの解析を含めた．切断データおよびベースラン補正データセットから得られた PK パラメータを主要集団および副次集団について要約した.

	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．
薬力学解析	投与期間間の薬力学的比較： この比較には，ノンコンパートメント PD パラメータと時点別 PD パラメータを使用した． 非対数変換 PD パラメータ E_{max}，部分 AUEC（投与後 5～60 分），$AUEC_{0-120}$ 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，投与期間間で比較した．以下の比較を実施した． ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態） LS 平均，LS 平均の差 （被験薬 – 参照薬），90% CI，および p 値を報告した． 主要集団と副次集団について，t_{Emax} 中央値をノンパラメトリック解析（Wilcoxon 検定など）を使用して比較した． 最大効果までの時間： t_{Emax} 中央値をノンパラメトリック解析（Wilcoxon 検定など）を使用して比較した．次の被験薬対参照薬比較を実施した． ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）

	主要集団および副次集団について t_{Emax} 解析を実施した． 時点別の薬力学パラメータ： 規定の各時点における薬力学測定項目（ベースラインからの変化，非対数変換）を次のように投与期間間で比較した． ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.3 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 0.5 mg アドレナリン注射 ● 2.0 mg ARS-1（鼻粘膜誘発後）対 2.0 mg ARS-1（通常の鼻の状態） 比較した各投与期間について，LS 平均，標準偏差（SE），95% CI，p 値を報告した．投与期間間の比較を行うために，LS 平均の差（被験薬 – 参照薬）を SE，95% CI，p 値とともに報告した．時点別の PD 解析を主要集団について実施した． 【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．時間を一致させた PK および PD 測定値について相関解析を実施した． 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．さらに，ベースラインからの変化と PK 濃度とを当てはめたプロットを作成した． PD 対 PK データの Pearson 相関解析を，主要集団について実施した． 【PK-PD プロット – 二重 y 軸】 SBP，DBP，HR を別個に： 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）を用いた薬物動態／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点だけではなく，PK と PD の全データ点を含めた．SBP，DPB，HR について別個に 120 分間および 60 分間のプロットを作成した． 主要集団と副次集団について平均データをプロットした．副次集団については個々の被験者のデータもプロットした． SBP-HR および SBP-DBP： 1) SBP および HR を含めた各投与期間につき 1 つのプロット，2)SBP および DBP を含めた各投与期間につき 1 つのプロットを作成した．120

	分間と 60 分間の両方についてこれらのプロットを生成した． 主要集団と副次集団について平均データをプロットした．副次集団については個々の被験者のデータもプロットした． ヒステリシスプロット： PD 測定項目（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． ヒステリシスプロットを(1)投与期間ごとに別個に，また(2)ARS-1 とアドレナリン注射を合わせて，ならびに(3)ARS-1（右鼻孔）と ARS-1（左鼻孔）を合わせて作成した． 主要集団と副次集団について平均 PK-PD データのプロットを作成した． 【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． 主要集団および副次集団について，PD パラメータ対 PK パラメータの Pearson 相関解析および線形混合効果解析を実施した． 【探索的 PK／PD 解析】 早期曝露と反応： 以前の試験で観察された t_{max} および t_{Emax} は広範囲にわたり，PK 濃度ピークに対して PD 反応のピークが大幅に遅延する場合もあった．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．早期全身曝露および反応について，この探索的 PK-PD 相関解析を上記の通りに実施した（$E_{max<60}/C_{max<60}$，$t_{Emax<60}/t_{max<60}$，$AUEC_{last<60}/AUC_{last<60}$）．
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有害事象（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 36 例の被験者を登録し，34 例が試験を完了した．36 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． 被験者の年齢は 20～52 歳であった．被験者 20 例（55.6%）が男性，16 例（44.4%）が女性であった．被験者 16 例（44.4%）は白人，8 例

	（22.2%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，8 例（22.2%）はアジア系，1 例（2.8%）はハワイ又はその他の太平洋諸島先住民， 3 例（8.%）はその他であった．被験者 5 例（13.9%）はヒスパニック系又はラテン系，31 例（86.1%）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}：平均 C_{max} 値は，通常の鼻の状態での ARS-1 2.0 mg 投与後（491 pg/mL）に最も高く，次いでアドレナリン 0.5 mg 筋注後（452 pg/mL），鼻炎のある状態での ARS-1 2.0 mg 投与後（309 pg/mL），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（283 pg/mL）であった．
t_{max}：t_{max} 中央値は，鼻炎がある状態で ARS-1 2.0 mg を投与した後（6.00 分）が最も早く，次いで通常の鼻の状態で ARS-1 2.0 mg を投与した後（20.0 分）に早かった．アドレナリン筋注後の t_{max} 中央値は，0.3 mg および 0.5 mg の両用量において 45.0 分であった．
部分 AUC：幾何平均部分 AUC に基づくと，投与後最初の 20 分間におけるアドレナリンへの全身曝露量は，鼻炎のない状態と比較して，鼻炎がある状態で高かった．
AUC_{last}：最大の総曝露量はアドレナリン 0.5 mg 筋注後（42400 pg·min/mL）に観察され，次いで通常の鼻の状態での ARS-1 2.0 mg 投与後（37100 pg·min/mL），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（27700 pg·min/mL），鼻炎がある状態での ARS-1 2.0 mg 投与後（23500 pg·min/mL）であった．
【相対的生物学的利用率 - 通常の鼻の状態での投与の効果】
C_{max}：通常の鼻の状態では，幾何平均 C_{max} 値はアドレナリン 0.3 mg 筋注後と比較して ARS-1 2.0 mg 投与後でピーク濃度が 56%高かった．ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.5 mg 筋注の間にはピーク濃度の有意差は認められなかった．
部分 AUC：早期の時点（AUC_{0-20}，AUC_{0-30}，AUC_{0-45}）では，通常の鼻の条件で投与した ARS-1 2.0 mg による曝露量は，アドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも高かった．6 分の時点を除いて，ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.5 mg 筋注の AUC 値は同等であった．
AUC_{last}：通常の鼻の状態では，ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.3 mg 筋注との間に総曝露量の有意差は認められなかったが，アドレナリン 0.5 mg 筋注による総曝露量は ARS-1 0.2 mg よりも高かった．
【相対的生物学的利用率 - 鼻炎状態での投与の効果】
C_{max}：鼻炎の状態で ARS-1 2.0 mg を投与した場合，C_{max} はアドレナリン 0.3 mg および 0.5 mg 筋注と同等であった．
部分 AUC：早期の時点（AUC_{0-2}～AUC_{0-30}）では，鼻炎の状態で投与した ARS-1 2.0 mg による曝露量はアドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも高かった．同様に，早期の時点（AUC_{0-2}～AUC_{0-20}）では，鼻炎の状態で投与した ARS-1 2.0 mg による曝露量は，アドレナリン 0.5 mg 筋注後よりも高かった．
AUC_{last}：鼻炎の状態で投与した ARS-1 2.0 mg による全体的な曝露量は，アドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも低かった．
【相対的生物学的利用率 – 通常の鼻の状態と鼻炎状態】
C_{max}：ARS-1 2.0 mg 投与後のピーク濃度は，通常の鼻の状態において高かった（C_{max} は 386 pg/mL 対 263 pg/mL）．
部分 AUC：早期の時点（AUC_{0-2}～$AUC_{0-12.5}$）では，鼻炎の状態での曝露量のほうが高かった．後の時点（AUC_{0-30} 以降）では，通常の鼻の状態での曝露量のほうが高かった．
AUC_{last}：鼻炎の状態では，通常の鼻の状態に比べて全体的な曝露量が低かった．
本報告書の時点では，ヒスタミンとキマーゼの濃度に関するデータは入手できていなかった．

薬力学の結果

【収縮期血圧】
ベースラインからの経時的な平均変化：

ARS-1 2.0 mg（通常の鼻の状態）投与から 30 分後まで平均 SBP が上昇し，その後ベースライン値に戻った．ARS-1 2.0 mg（鼻炎状態）およびアドレナリン 0.3 mg および 0.5 mg 筋注後は，ベースライン値付近で変動する傾向を示した．一般に，ベースラインの SBP プロファイルからの変化は，両用量のアドレナリン筋注と ARS-1 2.0 mg（鼻炎状態）で同等であった．
薬力学パラメータ：
SBP t_{Emax} 中央値が最も長かったのは，アドレナリン 0.5 mg 筋注後（30.0 分）で，次いで ARS-1 2.0 mg（通常の鼻の状態）（20.0 分），ARS-1 2.0 mg（鼻炎状態）およびアドレナリン 0.3 mg 筋注後（ともに 19.0 分）であった．
平均 SBP E_{max} 値は，ARS-1 2.0 mg（正常な鼻の状態）（20.8 mmHg）で最も高く，次いでアドレナリン 0.5 mg 筋注後（15.2 mmHg），ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）（15.0 mmHg），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（13.4 mmHg）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な効果は，ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）（695 min*mmHg）に最も高く，次いでアドレナリン 0.5 mg 筋注後（615 min*mmHg），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（395 min*mmHg），ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）（377 min*mmHg）であった．
投与期間間の比較：
投与期間別 - 通常の鼻の状態：
ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）のピーク効果（E_{max}）はアドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも高かったが，アドレナリン 0.5 mg 筋注後との有意差は認められなかった．ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）30 分，45 分，60 分時点での AUEC 値もアドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも高く，30 分および 45 分時点ではアドレナリン 0.5 mg 筋注後よりも高かった．20 分時点では有意差は認められなかった．ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）と両用量のアドレナリン筋注後に，全体的な効果の差は認められなかった．
投与期間別 - 鼻炎状態：
投与から 30 分後まで，鼻炎状態で投与した ARS-1 2.0 mg によるピーク効果（E_{max}）は両用量（0.3 mg および 0.5 mg）のアドレナリン筋注後と同等であった．
ARS-1 2.0 mg（通常の鼻の状態）と ARS-1 2.0 mg（鼻炎状態）との比較
鼻炎状態では，投与後 45 分および 60 分の時点で AUEC 値が低くなった．
【拡張期血圧】
ベースラインからの経時的な平均変化：
一般に，すべての投与期間で約 45 分後まで平均 DBP が低下し，その後ベースライン値に戻った．この DBP の低下は ARS-1 鼻孔内投与後（通常の鼻の状態および鼻炎状態）に比べ両用量のアドレナリン筋注後で大きかった．
薬力学パラメータ：
DBP t_{Emax} 中央値が最も長かったのは ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）およびアドレナリン 0.5 mg 筋注後（ともに 26.0 分）であり，次いで ARS-1 2.0 mg（通常の鼻の状態）（25.0 分），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（14.0 分）であった．
平均 DPB E_{max} 値は，ARS-1 2.0 mg 投与後（正常な鼻の状態）（10.0 mmHg）で最も高く，次いで ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）（7.15 mmHg），アドレナリン 0.5 mg 筋注後（5.69 mmHg），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（5.26 mmHg）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な効果は，ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）（156 min*mmHg）および ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）（47.7 min*mmHg）には正の効果，アドレナリン 0.3 mg 筋注後（-94.5 min*mmHg）およびアドレナリン 0.5 mg 筋注後（-65.7 min*mmHg）には負の効果であった．
投与期間間の比較：
投与期間別 - 通常の鼻の状態：
ARS-1 2.0 mg 投与後のピーク効果（E_{max}）は，両用量のアドレナリン筋注に比べ大きかった．
両用量のアドレナリン筋注後と比較して，ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）の AUEC は 45 分時点まで高く，60 分および 120 分時点では低かった．
ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）の全体的な効果（$AUEC_{last}$）はアドレナリン 0.3 mg 筋

注後よりも大きかったが，アドレナリン 0.5 mg 筋注と比較した場合には差は認められなかった．
投与期間別 - 鼻炎状態：
鼻炎状態における投与の影響はあまり顕著ではなかった．ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）の影響は，45 分の時点を除き，各時点において両用量のアドレナリン筋注後と同等であった．鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg を投与した後，45 分の時点（$AUEC_{0-45}$）でアドレナリン 0.3 mg 筋注後と比較して効果が低下した．
ARS-1 2.0 mg（通常の鼻の状態）と ARS-1 2.0 mg（鼻炎状態）との比較
鼻炎は DBP の PD パラメータに大きな影響を及ぼさなかった．
【脈拍数】
ベースラインからの経時的な平均変化：
ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）および両用量のアドレナリン筋注後，約 60 分の時点まで平均 PR が上昇し，その後徐々にベースライン値に戻った．
ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）は平均 PR が低下し，120 分の時点まで低下が持続した．
薬力学パラメータ：
PR t_{Emax} 中央値が最も長かったのはアドレナリン 0.3 mg 筋注後（44.0 分）で，次いで ARS-1 2.0 mg（通常の鼻の状態）（25.0 分），アドレナリン 0.5 mg 筋注後（19.5 分），ARS-1 2.0 mg（鼻炎状態）（4.00 分）であった．
平均 PR E_{max} 値は，ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）（18.5 bpm）に最も高く，次いでアドレナリン 0.5 mg 筋注後（13.6 bpm），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（11.1 bpm），ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）（10.8 bpm）であった．
平均 $AUEC_{last}$ で評価した全体的な効果は，ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）（886 min*bpm）に最も高く，次いでアドレナリン 0.5 mg 筋注後（560 min*bpm），アドレナリン 0.3 mg 筋注後（433 min*bpm），ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）（220 min*bpm）であった．
投与期間間の比較：
投与期間別 - 通常の鼻の状態：
ARS-1 2.0 mg 投与後のピーク効果（E_{max}） は，アドレナリン 0.3 mg 筋注後に比べ大きかったが，アドレナリン 0.5 mg 筋注と比較した場合には差は認められなかった．
アドレナリン 0.3 mg 筋注後と比較して，ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）の AUEC 値は 60 分時点まで高かった．ARS-1 2.0 mg 投与後（正常な鼻の状態）に，20 分および 25 分の時点で AUEC 値が高くなったが，他の時点では上昇は認められなかった．
ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）の全体的な効果（$AUEC_{last}$）は両用量のアドレナリン筋注後と比較して有意に大きかった．
投与期間別 - 鼻炎状態：
鼻炎状態では，ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.3 mg 筋注の間にはピーク効果（E_{max}）の有意差は認められなかった．アドレナリン 0.5 mg 筋注と比較した場合，ARS-1 2.0 mg 投与後のピーク効果は小さかった．
アドレナリン 0.3 mg 筋注後と比較して，ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）の平均 $AUEC_{0-5}$ は高く，$AUEC_{0-60}$ は有意に低かった．
アドレナリン 0.5 mg 筋注後と比較して，ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）の AUEC 値は 5 分後以降のすべての時点で低かった．
ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態）の全体的な効果（$AUEC_{last}$）は，アドレナリン 0.5 mg 筋注後に比べ低かった．ARS-1 2.0 mg 投与後 （鼻炎状態） とアドレナリン 0.3 mg 筋注後の間に差は認められなかった．
ARS-1 2.0 mg（通常の鼻の状態）と ARS-1 2.0 mg（鼻炎状態）との比較：
鼻炎状態では通常の鼻の状態と比較してピーク効果および全体的な効果が低く，また投与 5 分後以降のすべての時点で薬力学的効果が低かったが，アドレナリン 0.3 mg 筋注後と比較した場合は同等であった．

薬物動態／薬力学の結果	
収縮期血圧： ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）は C_{max} と SBP E_{max} との間に有意な正の関係が認められたが，他の投与期間ではこの関係は認められなかった．ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）には，$AUEC_{0-45}$ と AUC_{0-45} との間にも有意な正の関係が認められた． ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態態）には，$AUEC_{0-60}$ と AUC_{0-60} との間に有意な正の関係が認められた．アドレナリン 0.3 mg 筋注後の統計的に有意な関係には，$AUEC_{0-30}/AUC_{0-30}$，$AUEC_{0-60}/AUC_{0-60}$， および $AUEC_{0-120}/AUC_{0-120}$ が含まれていた．アドレナリン 0.5 mg 筋注後には統計的に有意な関係は認められなかった． 拡張期血圧： いずれの投与期間でも，C_{max} と DBP E_{max} との有意な関係は認められなかった． ARS-1 2.0 mg 投与後（鼻炎状態） および両用量のアドレナリン筋注後，遅い時点（45 分後）で AUEC と AUC との逆相関が散発的に認められた． 脈拍数： いずれの投与期間でも，C_{max} と PR E_{max} との有意な関係は認められなかった． 両用量のアドレナリン筋注後には早期の時点 （10 分および 15 分）で AUEC と AUC との間に有意な正の関係が認められたが，ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態および鼻炎状態）にはこの関係は認められなかった． ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）20，45，60，120 分の時点で AUEC と AUC との間に正の関係が認められた．	
安全性の結果	
曝露の程度	36 例の被験者が登録され，34 例（94.4%） がすべての投与期間で投与を受けた．被験者 36 例全員が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたため，安全性解析および PK 解析に含めた． ● 被験者 36 例が ARS-1 2.0 mg 鼻孔内投与を 1 回受けた． ● 被験者 35 例がアドレナリン 0.3 mg 筋注を 1 回受けた． ● 被験者 35 例がアドレナリン 0.5 mg 筋注を 1 回受けた． ● 被験者 34 例が鼻炎誘発後に ARS-1 2.0 mg 鼻孔内投与を 1 回受けた．
治療下で発現した有害事象 （TEAE）	被験者 36 例中 10 例（28%）で TEAE が 1 件以上生じた． ● 被験者 9 例（25.0%）では ARS-1 2.0 mg 投与後に TEAE が生じた． ● 被験者 1 例（2.9%）ではアドレナリン 0.5 mg 筋注後に TEAE が生じた． ● 被験者 1 例（2.9%）では，鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg 投与後に TEAE が生じた． すべての TEAE は軽度と考えられた．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 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）： ARS-1 2.0 mg 投与後，次の 2 件の TEAE が被験者 2 例以上で生じた． 頭痛（5 例，13.9%），浮動性めまい（2 例，5.6%）．他の投与期間の後に 2 例以上に生じた TEAE はなかった． 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．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 鼻孔内投与後に次の治療関連 TEAE が生じた．頭痛（5

	例，13.9%），悪心，顎関節症候群，咽喉刺激感（各 1 例，2.8%）．他の投与期間での投与後には治療関連 TEAE は発生しなかった．
身体診察	皮膚の異常所見がベースライン時に被験者 17 例（47.2%）に，退院時に 11 例（30.6%）に認められた．鼻の異常所見がベースライン時および退院時に被験者 1 例（2.8%）で報告された．その他の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 が生じた被験者はいなかった．
ECG 所見	ベースライン時に評価の 66.7%において ECG 異常所見が認められた．ただし，これらの所見は臨床的には問題ないとみなされた．
鼻の症状	鼻刺激感，粘膜紅斑，粘膜浮腫，鼻汁，粘膜痂皮形成，および鼻粘膜出血を，鼻が通常の状態の被験者についてベースライン時および投与後の規定の時点で評価した．通常の鼻の状態で ARS-1 を投与した後のすべての時点で，すべての項目のスコアがゼロ（症状なし）であった．
考察および結論	
本試験の主要目的は，アレルギー性鼻炎（鼻粘膜誘発）を誘発させた状態と誘発させない状態で被験者に対して ARS-1 2.0 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． 【薬物動態の結論】 通常の鼻の状態で ARS-1 2.0 mg 投与した後，アドレナリン 0.3 mg 筋注後と比較してピーク濃度（C_{max}）が高く，t_{max} が早かった．ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）のピーク濃度は，アドレナリン 0.5 mg 筋注後と同等であった．鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg 投与後，通常の状態での投与後に比べピーク濃度が低く（C_{max} 値は 309 pg/mL 対 491 pg/mL），t_{max}（6.00 分対 20.0 分）が早かった．鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg を投与した後，参照リスト薬であるアドレナリン 0.3 mg 筋注剤と比較してピーク濃度が高く（C_{max} 値は 309 pg/mL 対 283 pg/mL），t_{max} が早かった（6.00 分対 45.0 分）． 【薬力学の結論】 収縮期血圧： 通常の鼻の状態では，ARS-1 2.0 mg の投与によりアドレナリン 0.3 mg 筋注後に比べ大きな効果が生じたが，アドレナリン 0.5 mg 筋注後と比較した場合には効果は同等であった．鼻炎状態で投与した ARS-1 2.0 mg による全体的な効果については，両用量のアドレナリン筋注との有意差は認められなかった． 拡張期血圧： 通常の鼻の状態で ARS-1 2.0 mg を投与した場合，両用量のアドレナリン筋注に比べピーク効果（E_{max}）が大きくなった．また，ARS-1 2.0 mg の投与による全体的な効果（$AUEC_{last}$）はアドレナリン 0.3 mg 筋注よりも大きかったが，アドレナリン 0.5 mg 筋注と比較した場合にはこのような差は認められなかった．鼻炎は DBP の PD パラメータに有意な影響を及ぼさなかった． 脈拍数： ARS-1 2.0 mg 投与後（通常の鼻の状態）のピーク効果（E_{max}）はアドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも高かったが，アドレナリン 0.5 mg 筋注後と比較した場合にはこのような差は認められなかった．鼻炎状態では，ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.3 mg 筋注の間にはピーク効果（E_{max}）の有意差は認められなかった． 【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．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． 【全体的な結論】 本試験の主要目的は，1）通常の鼻の条件で ARS-1 2.0 mg を投与した場合と鼻炎のある状態（鼻孔内送達の最悪ケース）で投与した場合で比較し，2）またアドレナリン 0.3 mg 筋注剤	

（参照リスト薬）およびアドレナリン 0.5 mg 筋注剤と比較することであった（これらの筋注剤は重度のアレルギー反応およびアナフィラキシーの治療薬として世界各国で承認されている）．
鼻炎の状態での ARS-1 2.0 mg 投与後，アドレナリン 0.3 mg 筋注後に比べて全体的な曝露量が大きく，t_{max} が早かった．また，ARS-1 2.0 mg による薬力学的効果は，アドレナリン 0.3 mg 筋注に比べ大きく，アドレナリン 0.5 mg 筋注と同等であった．
鼻炎状態で ARS-1 2.0 mg として投与したアドレナリンの吸収は鼻が通常の状態である場合よりも速かったが，これはおそらく鼻浮腫（鼻粘膜の透過性を高めることが知られている）によるものと思われる．それにもかかわらず， ARS-1 2.0 mg を鼻炎時に投与した場合，鼻が通常の状態のときに投与した場合と比較して C_{max} および AUC_{0-t} が低くなった．これは鼻炎に伴う鼻漏によるものと思われる（鼻汁の量が多くなることで，薬剤の排出が速まる）．鼻炎状態では通常の状態に比べ C_{max} が低かったが，それでも鼻炎状態での ARS-1 2.0 mg の最大曝露量はアドレナリン 0.3 mg 筋注剤（参照リスト薬）と比較して大きく，到達時間も早かった．鼻炎状態で投与した ARS-1 2.0 mg の全体的な薬力学的効果は，両用量のアドレナリン筋注と同等であった．

2.7.6.18 EPI 17 試験［資料番号：5.3.4.2-9，参考資料］

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 型アレルギーを有する被験者を対象として，ARS-1 点鼻剤によるアドレナリン自己投与後の薬物動態，薬力学ならびに投薬ミスをアドレナリン筋注剤と比較する 2 期間，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:	2024 年 3 月 13 日
試験期間：	2022 年 4 月 8 日～2022 年 5 月 14 日
プロトコールおよび改訂：	EPI 17 プロトコール第 1.0 版 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日 EPI 17 プロトコール第 1.1 版 202[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：	Novum Pharmaceutical Research Services 3 760 Pecos McLeod Las Vegas, NV 89121

目的

本試験の主要目的は次の通りであった．

- 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 点鼻剤）を自己投与した後と，試験スタッフがアドレナリンを筋肉内注射した後で，アドレナリンの相対的な生物学的利用率を評価する
- 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）に基づいて，2 つの投与法間の相対的 PD 反応を評価する

本試験の副次評価項目は次の通りである．

- ARS-1 自己投与の投薬ミス発生率
- ARS-1 自己投与の重大な投薬ミスを被験者が起こした後の ARS-1 の薬物動態
- ARS-1 と筋注の安全性と忍容性

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，2 投与法，2 期間，無作為化クロスオーバー試験である．ARS-1 点鼻剤（アドレナリン 2.0 mg）単回自己投与後の生物学的利用率を，アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（病院およびクリニックで使用される治療薬）を試験スタッフが単回投与した後の値と比較した．

デバイストレーニング：

投与前のスクリーニング期間（-28 日～-7 日）に，ARS-1 のトレーニングを実施した．トレーニングでは，使用説明書（IFU）とクイックリファレンスガイド（QRG）を被験者とともに確認し，トレーニングビデオを視聴した．資料とビデオをざっと確認した後，生理食塩水を満たしたトレーニング用デバイスを実際に使用してみるように（追加の指示なしに自己投与する）被験者に求めた．被験者が投与ミスを起こした場合，追加の指示を与えた．スクリーニングとトレーニングの後は，ラベルや指示資料を被験者に提供せず，実生活と同じ状況で使用指示を忘れる時間を作った．

最初のトレーニング後に追加のトレーニングは行わず，投与時に投与に関する指示を出したり直接手助けを行うこともなかった．被験者を ARS-1（自己投与）又は筋注（試験スタッフによる投与）に無作為順に割り付けた．ARS-1 自己投与前に，被験者には重度のアレルギー反応が生じつつあるという偽のシナリオを提示し，二次ブリスターに包装した ARS-1 を提供した．エンドユーザーは追加の指示を受けることなく ARS-1 を持ち運ぶと考えられるため，ブリスターの裏面に QRG を表示した．その後，被験者は試験スタッフの手助けを受けることなく ARS-1 を自己投与した．ただし，投与前にデバイス上又は二次包装上にある製品ラベルを確認することは許可した．試験スタッフがシナリオを提示した後，自己投与を行うまでの時間は 5 分間までに制限した．被験者が 5 分以内に投与しなかった場合には，その投与は中止した．シナリオ提示から投与後まで，被験者をビデオで記録した．ARS-1 の投与に関連するミスを評価した．筋注期間には，試験スタッフが標準的なアドレナリン 0.3 mg 注射剤を右大腿部前外側に注射した．

投与群：

各試験期間に被験者は以下の投与のいずれかを受けた．

- 2.0 mg/100 µL の ARS-1 を一方の鼻孔（右［R］又は左［L］）に 1 回自己投与．
- アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（0.3 mL）を試験スタッフが右大腿部前外側に 1 回投与．

評価のタイミング：

被験者は，投与前（-28 日～-7 日）にスクリーニングとトレーニングを受けた．起立性低血圧の検査をスクリーニング時に実施した．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．

本試験では，複数の患者群を対象とすることが許可された．被験者同志が見えないように，投与が完了するまで被験者を隔離した．投与前 60 分間，投与時，投与から 120 分後まで，被験者は座位でリラックスした状態（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）を維持した．投与前にベースライン PK/PD 評価のための検体採取およびバイタルサイン測定を実施した後，被験者はアレルゲンに曝露されており，重篤なアレルギー反応が生じ始めているというシナリオを提示し，以前に指示したように投与を行うように求めた．投与後，試験プロトコールおよび治験スケジュール表に従って，通常の方法で PK 検体の採取と評価を実施した．

試験期間を通じて，治験薬の投与について被験者同志で話すことを禁じた．

投与法を交換する前に，約 24 時間（±1 時間）のウォッシュアウト期間を置いた．

薬物動態 （PK）および薬力学（PD）の評価：

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（6 mL 以上）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 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，ABPM 装置を使用して 0 日目～1 日目に測定した SBP，DBP および PR を含めた．投与前 60 分間および投与後 120 分間，座位を取るように被験者に求めた．

試験期間に入る前，遅くとも投与 30 分前までにトイレを使用するように被験者を促し，PK 検体採取および血圧測定を開始する前 20 分以上，座位でリラックスし，背もたれにもたれ，脚を組まず，上腕を出した状態を取らせた（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）．

安全性評価と退院：

安全性評価にはバイタルサインと AE を含めた．併用薬を記録した．安全性評価は試験実施日ごとに行い，1 日目の PK 検体採取および最終評価終了後に退院を許可した．治験薬の最終投与後，被験者の追跡を 6 時間以上行った．

総鼻症状スコア（TNSS）を使用して，各治療期間の投与前に鼻の状態を評価した．

試験集団

本試験には，I 型アレルギーを有する成人被験者 45 例を登録した．

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. 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，皮膚掻痒を含む I 型アレルギーの現病歴がある．
3. 体重が 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～32 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. スクリーニング時およびベースライン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：スクリーニング時に，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．その他の血圧測定は，座位で背もたれにもたれ，脚を組まず，上腕を出した状態を 5 分間以上維持した後に行った（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）．

   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．
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，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
   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．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を，殺精子フォーム，クリーム又はジェルと併用）．Nexplanon 避妊インプラント（埋め込みから 3 年以内）．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），試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. 1 日目まで（2 晩）臨床病棟に滞在することに同意し，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. 治験薬の自己投与を求められた通りに行える身体状態および精神状態であること．
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 回以上の鼻血]，臨床的に意義の

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. 治験責任医師又は治験分担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）所見があった.
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. 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（血小板献血又は血漿のみの献血を含む）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 週間以内のタバコ又はニコチン含有製品（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. 起立性低血圧の検査結果が陽性.
12. スクリーニング前 12 ヵ月以内の薬物使用（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.
13. -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）.
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ではない.
15. -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.
16. 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.
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），又は C 型肝炎の陽性，又は尿スクリーニングで乱用薬物又はコチニンの陽性，又はアルコールの唾液／尿検査陽性.
18. 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（CYP-P450 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.
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（MM）が承認した場合を除く．
4. -1 日目の前 14 日以内および/又は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．
6. 42. 120 分間の PK 検体採取後から就寝まで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，興奮を引き起こした可能性のある活動にかかわった．投与後最初の 120 分間，半仰臥位を保ち，刺激を受けることなく落ち着いていることを被験者に求めた．

試験期間

被験者は-1 日目から治験実施医療機関に滞在し，1 日目の採血が完了し最終安全性評価が実施されてから 360 分後まで病棟に留まった．

治験薬のロット番号

ARS-1 2.0 mg：210928A
アドレナリン 0.3 mg 筋注剤：321041

治験薬の用法用量

以前の臨床試験で，最大 4 mg の ARS-1 の鼻孔内投与は安全であることが実証された．用量 2 mg の ARS-1 による曝露量は，最も一般的に使用される 2 つのアドレナリン製剤である 0.3 mg 筋注剤とエピペン 0.3 mg の間にあると予想された．筋肉内注射剤 （0.3 mg/0.3 mL アドレナリン） は，病院，診療所，救急医療従事者によって最も多く投与される製剤であり，したがって安全で有効と考えられる．
ARS-1：
1 回につきエピフリン 2 mg を 100 µL の水溶液として送達する ARS-1 を，市販の噴霧器を使用して片方の鼻孔（右又は左）に 1 回自己投与した．ARS-1 は予定の市販製品と同じく [redacted] Unit Dose Sprayer（UDS）を使用して投与した．投与は製剤の使用説明書（IFU）に従って実施した．
アドレナリン 0.3 mg 筋注剤：
アドレナリン筋注剤は販売業者より入手し，ラベルの記載の指示に従って投与した．アドレナリン 0.3 mg 筋注剤（0.3 mL）を試験スタッフが右大腿部前外側に 1 回投与した．

評価

安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するために有害事象（AE）の情報を収集し確認した．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 をベースライン時および退院時に実施した．その他，バイタルサインを安全性測定項目に含めた．
薬物動態評価	アドレナリンの血漿濃度の測定に使用する血液検体（6 mL 以上）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 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}：最大血漿濃度到達時間 • $AUC_{(0-x)}$：投与後最初の 60 分間における各時点までの部分 AUC 値 • $AUC_{(0-120)}$：投与後 0 分から 120 分までの血漿濃度-時間曲線下面積

	● $AUC_{(60-360)}$：投与後 60 分から 360 分の血漿濃度-時間曲線下面積 ● AUC_{0-t}：濃度が定量限界（LOQ）以上であった最終検体までの血漿濃度-時間曲線下面積 ● $AUC_{(0-360)}$：投与後 0 分から 360 分の血漿濃度-時間曲線下面積 探索的 PK 解析には以下を含めた. ● すべての主要 PK パラメータについて，ベースライン補正値の解析を実施した.
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～1 日目に測定した SBP，DBP および PR を含めた．薬力学測定は，投与後 120 分まで，被験者を座位に保持したまま評価した. 血圧（BP）および PR の測定は，ベースライン，各投与期間の投与の 10 分 （±2 分）前および 5 分（±2 分）前，および投与後 1 分（±1 分），5 分（±2 分），10 分（±2 分），15 分（±2 分），20 分（±2 分），25 分（±2 分），30 分（±2 分），45 分(±5 分），60 分(±5 分），90 分(±5 分），120 分(±5 分）に実施した．評価の正確さと一貫性を確保するために，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. PD 評価時ごとに，実際の測定時間を時間/分/秒で記録した. ● E_{max}：最大効果 ● t_{Emax}：最大効果までの時間 ● $AUEC_{0-xmin}$：: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） ● $AUEC_{0-120}$：投与後 0 分から 120 分までの効果時間曲線下面積 ● $AUEC_{last}$：時間ゼロから PD 測定項目のベースラインから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.
薬物動態解析	濃度-時間データ： 主要集団と副次集団のアドレナリンベースライン補正データおよ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%），および幾何平均）を算出して報告した. 薬物動態パラメータ： 主要集団と副次集団のベースライン補正データおよび非ベースライン補正データから得られたアドレナリン薬物動態パラメータ C_{max}，AUC_{0-t} および部分 AUC 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%）および幾何平均）を算出し報告した. 探索的解析として，以下の集団を対象として PK パラメータの記述統計

	量を投与期間ごとに別個に要約した. ● 治験薬を投与ミスなく投与した被験者 ● 治験薬の投与ミスが生じた被験者. これらの要約を主要集団と副次集団について作成した. さらに，感度解析集団（副次集団と，重大な投与ミスのため治験薬が投与されなかった被験者を合わせた集団）について，PK パラメータを要約した. 投与の効果： 主要集団および副次集団の非ベースライン補正データから得られたアドレナリン薬物動態パラメータ C_{max}，AUC_{0-t} および部分 AUC を ln 変換し，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，期間を含め，変量効果として被験者 （順序）を含めた．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，補正平均の製剤間の差とその標準誤差（SE）の算出を含めた．この統計解析は，PROC MIXED SAS®プロシジャを使用して実施した．モデルに含めた効果の統計的有意性を求めるために，有意水準 5%で F 検定を実施した. 非ベースライン補正値から求めたアドレナリンの C_{max}，AUC_{0-t} および部分 AUC の ln 変換値を用い，幾何最小二乗（LS）平均の製剤間の比について 90%信頼区間（CI）を算出した. 非ベースライン補正値から求めたアドレナリンの薬物動態パラメータ C_{max}，AUC_{0-t} および部分 AUC の ln 変換データを用いて，幾何最小二乗平均の製剤間の比を算出し報告した. 投与ミスの影響： 一般的な投与ミスが PK，C_{max} および AUC に及ぼす影響を評価するために，投与ミスを起こした被験者と起こさなかった被験者の比較を行った．この比較は投与期間ごとに別個に行った．ある投与期間で投与ミスを起こした被験者数が 12 例以上であった場合，ANOVA を用いて以下の比較を行った. ● ARS-1（アドレナリン点鼻剤）（投与ミスありの被験者）対 ARS-1（アドレナリン点鼻剤）（投与ミスなしの被験者） 最大濃度までの時間： ノンパラメトリック解析（Wilcoxon の符号順位検定）を用いて t_{max} の比較を行った．以下の比較を実施した. ● ARS-1（アドレナリン点鼻剤）対アドレナリン筋注剤 この t_{max} 解析は，主要集団及び副次集団について，非ベースライン補正薬物動態データを用いて行った. t_{max} に関する他の要約統計量としては，各投与期間に t_{max} が 10 分以下，10 分を超え 20 分以下，20 分を超え 30 分以下，30 分を超え 45 分以下，60 分以上であった主要集団の被験者のパーセンテージを算出し，探索的薬物動態解析とした.
薬力学解析	投与期間間の薬力学的比較： 主要集団および副次集団のアドレナリン PD データを用い，ベースラインからの変化-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，変動係数（CV%），および幾何平均）を算出し報告した. アドレナリン PD データから得た測定-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，変動係数（CV%），および幾何平均）を算出し報告した. 主要集団および副次集団のアドレナリン PD データ（ベースラインから

	の変化）を用い，薬力学パラメータ E_{max}，$AUEC_{0\text{-}120\,min}$，部分 AUC および $AUEC_{last}$ 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%），および幾何平均）を算出し報告した． PD に対する投与ミスの影響： 探索的解析として，以下の集団を対象として PD パラメータの記述統計量を投与期間ごとに別個に要約した． ● 治験薬を投与ミスなく投与した被験者 ● 治験薬の投与ミスが生じた被験者．
薬物動態／薬力学解析	PK-PD プロット – 二重 y 軸： SBP，DBP，HR を別個に 平均データと個々の被験者のデータについて，二重 y 軸（左軸に非ベースライン補正アドレナリン濃度，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．プロットには，時間を一致させたデータ点だけではなく，PK と PD の全データ点を含めた．これらの二重 y 軸プロットを，SBP，DBP，HR について別個に作成した．
試験集団の結果	
被験者内訳	計 45 例の被験者を登録し，45 例が少なくとも 1 回の投与を受け，41 例が試験を完了した．被験者 4 例が最初の投与後に医師の判断により試験を中止した． 被験者の年齢は 23～53 歳であった．被験者 26 例（57.8%）が男性，19 例（42.2%）が女性であった．被験者 14 例（31.1%）は白人，17 例（37.8%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，6 例（13.3%）はアジア系，3 例（6.7%）はアメリカ又はアラスカ先住民，1 例（2.2%）はハワイ又は他の太平洋諸島先住民，4 例（8.9%）はその他であった．被験者 11 例（24.4%）はヒスパニック系又はラテン系，34 例（75.6%）は非ヒスパニック/ラテン系であった．
投与ミス	
鼻噴霧器による投与ミスのため治験薬が投与されなかった被験者はいなかった（0/42，0%）． プランジャーの押し方が不適切であったため噴霧器を作動させられなかった被験者はいなかった（0/42，0%）． 噴霧器のノズル挿入についてみると，ARS-1 の投与に成功した被験者（N=42）のうち 1 例（2.4%）はノズルの先端のみを鼻孔に挿入し，8 例（19.0%）はノズルのおよそ半分を鼻孔に挿入し，31 例（73.8%）はノズルを完全に鼻孔に挿入し，2 例（4.8%）（[redacted]）では被験者の手が妨げとなって明瞭な視界で投与を観察できなかったため挿入量を判定できなかった．この 2 例については挿入量は N/A とした． 被験者 42 例中 32 例（76.2%）は，ノズルを真っ直ぐ鼻孔に入れて投与を行った．42 例中 8 例（19.0%）では投与時のノズルの角度が鼻に対して真っ直ぐではなく，2 例（4.8%）（[redacted]）では被験者の手が妨げとなって明瞭な視界で投与時のノズルを観察できなかったためノズルの角度を判定できなかった．この 2 例については結果を N/A とした． 自己投与ビデオを確認したところ，42 例中 10 例（23.8%）（[redacted]）で若干の鼻汁が観察された．鼻汁は薬物動態に影響しなかったと思われる．	
投与の終了	計 45 例の被験者を登録し，45 例が少なくとも 1 回の投与を受け，41 例が試験を完了した．被験者 4 例が最初の投与後に医師の判断により試験を中止した．

薬物動態の結果
【薬物動態パラメータ】 C_{max}：主要集団では，ARS-1 2.0 mg 投与後の平均ピーク濃度（C_{max}）は 448 pg/mL，アドレナリン 0.3 mg 筋注後の平均ピーク濃度は 322 pg/mL であった．副次集団でも同等の値が観察された．鼻汁が認められた被験者（N=10）の平均 C_{max} は 334 pg/mL であり，この値もアドレナリン 0.3 mg 筋注後よりも高かった． t_{max}：主要集団と副次集団の両方において，ARS-1 2.0 mg 投与後の最大濃度到達時間（t_{max}）中央値は 30.0 分であった．アドレナリン 0.3 mg 筋注では，最大濃度到達時間中央値は 45.0 分であった． AUC_{last}：主要集団で認められた全体的な曝露量（AUC_{last}）の平均値は，ARS-1 2.0 mg 投与後で 50365 pg·min/mL，アドレナリン 0.3 mg 筋注後で 33494 pg·min/mL であった．副次集団でも同等の値が観察された． 【相対的生物学的利用率】 C_{max}：主要集団と副次集団の両方において，ARS-1 2.0 mg とアドレナリン 0.3 mg 筋注との間にピーク濃度の差は認められなかった． 部分 AUC：主要集団と副次集団の両方において，重要時点である投与後 10，20，45 分の曝露量はアドレナリン 0.3 mg 筋注と比較して ARS-1 2.0 mg で有意に高かった． AUC_{0-t}：主要集団と副次集団の両方において，全体的な曝露量はアドレナリン 0.3 mg 筋注と比較して ARS-1 2.0 mg で有意に高かった． 【投与ミスの影響】 鼻汁が観察された被験者 10 例を主要集団から除外した．これらの被験者の平均 C_{max} は鼻汁が認められなかった被験者よりも低かったものの（334 pg/mL 対 448 pg/mL），鼻汁が生じた被験者の C_{max} 値はアドレナリン 0.3 mg 筋注後の C_{max} に比べて高かった（334 pg/mL 対 322 pg/mL）． さらに，すべての被験者を含めた場合（副次集団），ARS-1 2.0 mg 投与後の平均 C_{max} 値は 421 pg/mL であった．投与ミスを起こした被験者を除外した場合（主要集団），ARS-1 2.0 mg 投与後の平均 C_{max} 値は 448 pg/mL であった．同様に，平均 $AUEC_{last}$ 値は副次集団で 46776 pg·min/mL，主要集団で 50365 pg·min/mL であった． t_{max} 中央値は，主要集団，副次集団とも 30.0 分であった．
薬力学の結果
【収縮期血圧】 ベースラインからの経時的な平均変化： ARS-1 2.0 mg の投与により SBP がベースラインから上昇し，120 分の検体採取期間を通じて持続した．アドレナリン 0.3 mg 筋注後早期は SBP がベースラインから上昇して約 10 分間持続し，その後ベースライン値に戻り，最終的にはベースライン値を下回った． 薬力学パラメータ： E_{max}：主要集団では，ARS -1 2.0 mg 投与後の平均ピーク効果（SBP E_{max}）は 21 mmHg，アドレナリン 0.3 mg 筋注後の平均ピーク効果は 13 mmHg であった．副次集団でも同等の値が観察された． t_{Emax}：主要集団と副次集団の両方において，最大効果までの時間（t_{Emax}）の中央値は，ARS-1 2.0 mg 投与後で 18 分，アドレナリン 0.3 mg 筋注で 16 分であった． $AUEC_{last}$：主要集団では，全体的な効果（$AUEC_{last}$）の平均値は ARS -1 2.0 mg 投与後で 934 min*mmHg，アドレナリン 0.3 mg 筋注後で 199 min*mmHg であった．副次集団でも同等の値が観察された． 【拡張期血圧】 ベースラインからの経時的な平均変化： 両方の投与法で投与後早期に DBP がベースラインから上昇したが，ARS-1 2.0 mg 投与後で上昇はより顕著であった．両方の投与法で DBP は 10 分の時点までにベースライン値に戻ったが，アドレナリン 0.3 mg 筋注ではその後ベースライン値から大きく低下し，120 分の検体採取

期間を通じて低下が持続した． 薬力学パラメータ： E_{max}：主要集団で認められた平均ピーク効果（DBP E_{max}）は，ARS-1 2.0 mg 投与後は 9 mmHg，アドレナリン 0.3 mg 筋注後は 8 mmHg であった．副次集団でも同等の値が観察された． t_{Emax}：主要集団と副次集団の両方において，両方の投与法で最大効果到達時間（t_{Emax}）の中央値は 5 分であった． $AUEC_{last}$：主要集団で認められた全体的な効果（$AUEC_{last}$）の平均値は，ARS-1 2.0 mg 投与後で 171 min*mmHg，アドレナリン 0.3 mg 筋注後で 50 min*mmHg であった．副次集団でも同等の値が観察された． 【脈拍数】 ベースラインからの経時的な平均変化： 両方の投与法で，投与後早期に PR がベースラインから上昇した．ARS-1 2.0 mg の投与後は，この上昇が全検体採取期間を通じて持続した．しかし，アドレナリン 0.3 mg 筋注後は，15 分までに PR はベースラインレベルにほぼ戻った． 薬力学パラメータ： E_{max}：主要集団で認められた平均ピーク効果（PR E_{max}）は，ARS-1 2.0 mg 投与後は 13 bpm，アドレナリン 0.3 mg 筋注後は 10 bpm であった．副次集団でも同等の値が観察された． t_{Emax}：主要集団において，最大効果到達時間（t_{Emax}）中央値は，ARS-1 2.0 mg 投与後で 22 分，アドレナリン 0.3 mg 筋注で 13 分であった．副次集団では，アドレナリン 0.3 mg 筋注後の平均 t_{Emax} は主要集団と同等であったが，ARS-1 2.0 mg 投与後の値は 18 分であった． $AUEC_{last}$：主要集団で認められた全体的な効果（$AUEC_{last}$）の平均値は，ARS-1 2.0 mg 投与後で 565 min*bpm，アドレナリン 0.3 mg 筋注後で 297 min*bpm であった．副次集団でも同等の値が観察された．	
薬物動態／薬力学の結果	
収縮期血圧： 両方の投与法で，120 分の期間を通じてアドレナリン濃度と SBP のベースラインからの変化がよい相関を示したことを示唆する結果が主要集団と副次集団の両方から得られた． 拡張期血圧： 投与後早期は DBP はアドレナリン濃度とよい相関を示したが，その後アドレナリン濃度が上昇し続けるとこの相関から急速に離れて DBP が低下したことを示す結果が主要集団と副次集団の両方から得られた．拡張期血圧の低下は，ARS-1 2.0 mg 投与後よりもアドレナリン 0.3 mg 筋注後のほうが著しく速く大幅であった． 脈拍数： 投与後 20 分まで，アドレナリン濃度と PR のベースラインからの変化がよい相関を示したことを示唆する結果が主要集団と副次集団の両方から得られた．	
安全性の結果	
曝露の程度	45 例の被験者を登録し，41 例（91.1%）が本試験の両方の投与期間を完了した．被験者 45 例全員が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた．したがって全員を安全性解析および PK 解析に含めた． ● 被験者 42 例が ARS-1 2.0 mg 鼻孔内投与を 1 回受けた． ● 被験者 44 例がアドレナリン 0.3 mg 筋注を 1 回受けた．
治療下で発現した有害事象 （TEAE）	被験者 45 例中 24 例（53.3%）で 1 件以上の TEAE が生じた． ● 被験者 21 例（50.0%）で，ARS-1 2.0 mg 投与後に計 35 件の TEAE が生じた．被験者 2 例で生じた 3 件の事象（嘔吐，心拍数低下，浮動性めまい）は中等度と評価され，1 例で生じた 2 件の事象（失神および低血圧）は重度と評価された．ARS-1 2.0 mg 投与後に生じた他のすべての TEAE

	は軽度と評価された． ● 被験者 10 例（22.7%）で，アドレナリン 0.3 mg 筋注後に計 29 件の TEAE が生じた．被験者 4 例で生じた 5 件の事象（嘔吐，頭痛［2 報］，低血圧，失神寸前の状態）は中等度，被験者 2 例で生じた 3 件の事象（脱力，失神，血圧低下）は重度と評価された．アドレナリン 0.3 mg 筋注後に生じた他のすべての TEAE は軽度と評価された． 重篤とみなされる TEAE は発生しなかった．被験者 3 例（6.7%）で治験中止に至った TEAE が生じた． 最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）： ARS-1 2.0 mg 投与後に被験者 2 例以上で生じた TEAE は，鼻部不快感（13 例，31.0%），鼻漏（4 例，9.5%），頭痛（3 例，7.1%），浮動性めまいおよび悪心（各 2 例，4.8%）であった． アドレナリン 0.3 mg 筋注後に被験者 2 例以上で発生した TEAE は，悪心（4 例，9.1%），頭痛および多汗（各 3 例，6.8%），浮動性めまい，嘔吐，血圧低下，低血圧，動悸（各 2 例，4.5%）であった． 重症度別の TEAE： 被験者 24 例で計 64 件の TEAE が報告された．51 件（79.7%）は軽度と評価された．生命を脅かすものや死亡に至るものは生じなかった． 64 件の TEAE のうち 8 件（12.5%）が中等度と評価された．中等度の TEAE には以下のものが含まれていた． ● ARS-1 2.0 mg：嘔吐，心拍数低下，浮動性めまい ● アドレナリン 0.3 mg 筋注：嘔吐，頭痛 （2 報），低血圧，失神寸前の状態 64 件の TEAE のうち 5 件（7.8%）が重度と評価された．重度の TEAE には以下のものが含まれていた． ● ARS-1 2.0 mg：失神および低血圧 ● アドレナリン 0.3 mg 筋注：無力症，失神，血圧低下 アドレナリンは，低血圧を含む 1 型アレルギー反応の症状に対する標準治療薬である．低血圧および失神はアドレナリンの既知の副作用ではないため，承認済みの市販製品のラベルには記載されていない．したがって，治験責任医師はこれらの事象をアドレナリンと「おそらく関連あり」と評価したものの，アドレナリンがこのような事象を引き起こすとは考えにくい．本試験で認められた中等度ないし重度の TEAE（血圧低下，低血圧，失神）は 500 例を超える被験者を対象としたこれまでの ARS-1 試験では観察されておらず，アドレナリン注射剤の試験でも観察されていない．これらの事象が両方の投与法で生じ，アドレナリン 0.3 mg 筋注後の発生率がわずかに高かったことを考えると，この特定の被験者集団および試験手順に関連すると考えられる． 治療関連 TEAE： ARS-1 2.0 mg 鼻孔内投与後の治療関連 TEAE は，鼻部不快感（13 例，38.1%），鼻漏（4 例，9.5%），頭痛（3 例，7.1%），浮動性めまいおよび悪心（各 2 例，4.8%），失神，嘔吐，多汗，体温低下，心拍数低下，低血圧，びくびく感，流涙増加（各 1 例，2.4%）であった． アドレナリン 0.3 mg 筋注後の治療関連 TEAE は，悪心（4 例，9.1%），頭痛および多汗（各 3 例，6.8%），浮動性めまい，嘔吐，血圧低下，低血圧，動悸 （各 2 例，4.5%），口腔咽頭痛，失神，失神寸前の状態，下痢，口内乾燥，無力症，疲労，および不安（各 1 例，2.3%）であった． 治験中止に至った TEAE 被験者 3 例において，治験中止に至る TEAE が生じた．

	• 被験者[redacted]は，針の挿入直後に重度の失神，中等度の低血圧及び重度の無力症を発現し中止した（IM 注射）． • 被験者[redacted]は，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，中止した（ARS-1）． • 被験者[redacted]は，中等度の失神寸前の状態が発現し，中止した（IM 注射）．
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	被験者 2 例で血圧低下，1 例で体温低下，1 例で心拍数低下が TEAE として生じた．

考察および結論

本試験の主要目的は次の通りであった．1）ARS-1 自己投与後に投与ミスの発生率を評価する．2）ARS-1 を自己投与した被験者が起こした重大な投与ミスが薬物動態に及ぼした影響を評価する．また，ARS-1 およびアドレナリン筋注の安全性および忍容性を評価する．

【薬物動態の結論】

ARS-1 2.0 mg 自己投与後ピーク濃度（C_{max}）はアドレナリン 0.3 mg 筋注よりも高かった．

ARS-1 2.0 mg はアドレナリン 0.3 mg 筋注よりもピーク濃度までの時間（t_{max}）が短かった．

ARS-1 2.0 mg 投与後の全体的な曝露量（AUC_{0-t}）はアドレナリン 0.3 mg 筋注後に比べて高かった．

鼻汁ありの被験者を除外した主要解析と，投与を受けたすべての被験者を含めた副次解析との間に有意味な差は認められなかった．また，鼻汁ありの被験者の平均 C_{max} は鼻汁なしの被験者よりもわずかに低かったものの，鼻汁ありの被験者の C_{max} 値はアドレナリン 0.3 mg 筋注後の C_{max} に比べて高かった．

t_{max} 中央値は，主要集団，副次集団とも 30.0 分であった．

【薬力学の結論】

収縮期血圧：

ARS-1 2.0 mg の投与により SBP がベースラインから上昇し，120 分の採血期間を通じて持続した．アドレナリン 0.3 mg 筋注後早期は SBP がベースラインから上昇し，これが約 10 分間持続したが，その後ベースライン値に戻り，最終的にはベースライン値を下回った．

拡張期血圧：

両方の投与法で投与後早期に DBP がベースラインから上昇したが，ARS-1 2.0 mg 投与後のほうが上昇が顕著であった．両方の投与法で DBP は 10 分の時点までにベースライン値に戻ったが，アドレナリン 0.3 mg 筋注ではその後ベースライン値から大きく低下し，120 分の採血期間を通じて低下が持続した．

脈拍数：

両方の投与法で，投与後早期に PR がベースラインから上昇した．ARS-1 2.0 mg の投与後は，PR の上昇が全採血期間を通じて持続した．しかし，アドレナリン 0.3 mg 筋注後は，PR は 15 分までにベースラインレベルにほぼ戻った．

【投与ミス発生率】

42 例の被験者全員が ARS-1 の投与に成功した．ただし，被験者の 23.8%である程度の鼻汁が生じた．

【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 が 8 件報告され（ARS-1 投与後に被験者 2 例で 3 件，アドレナリン 0.3 mg 筋注後に被験者 4 例で 5 件），重度の TEAE が 5 件報告された（ARS-1 投与後に被験者 1 例で 2 件，アドレナリン 0.3 mg 筋注後に被験者 2 例で 3 件）．

他の TEAE はすべて軽度と評価され，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．被験者 3 例に治験中止に至った AE が生じ，2 例はアドレナリン 0.3 mg 筋注後，1 例は ARS-1 2.0 mg 投与後に発生した．

全体として，ARS-1 2.0 mg 投与後は，アドレナリン 0.3 mg 筋注後と比較して全体的な薬物動態曝露量が大きく，SBP，DBP，PR の増加がより顕著であったが，通常の活動や運動で認められる正常な生理学的変動の範囲内であった．

2.7.6.19 EPI 18 試験［資料番号：5.3.4.2-10，参考資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals Operations, Inc.
被験薬の名称	ARS-1ARS-1 2.0 mg（アドレナリン点鼻〔IN〕スプレー）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	注射針及び注射器を用いた筋肉内（IM）アドレナリン 0.3 mg 注射剤（IM 0.3 mg）
開発の相：	第 I 相
試験の標題：	季節性鼻炎を伴う I 型アレルギー患者を対象として ARS-1ARS-1 及びアドレナリン筋注剤を反復投与したときのアドレナリンの薬物動態と薬力学を検討する 5 投与法，5 投与期，無作為化クロスオーバー試験（EPI 18）
報告の詳細	
報告書の日付：	2024 年 3 月 26 日
試験期間：	2023 年 10 月 9 日～2023 年 12 月 12 日
治験実施計画書及び修正：	EPI 18 試験実施計画書第 1 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 18 試験実施計画書第 2 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI 18 試験実施計画書第 3 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：	Novum Pharmaceutical Research Services 3760 Pecos McLeod Las Vegas, NV 89121

目的

本試験の主要目的は以下の通りであった．

- アレルギー性鼻炎の発現条件下において ARS-1 2.0 mg と IM 0.3 mg の 2 回の投与を行ったときの PK を，正常条件下で 2 回投与したときの PK と比較検討する．
- アレルギー性鼻炎の発現条件下において ARS-1 2.0 mg と IM 0.3 mg の 2 回の投与を行ったときの自動血圧測定（ABPM）装置による SBP，DBP 及び PR に基づく PD を，正常条件下で 2 回の投与したときの PD と比較検討する．

本試験の副次目的は以下の通りであった．

- 正常条件下及びアレルギー性鼻炎発現条件下で 2 回投与したときの ARS-1 2 mg の PK/PD 関係を比較検討する．
- 正常条件下及びアレルギー性鼻炎発現条件下で 2 回投与したときの IM 0.3 mg の PK/PD 関係を比較検討する．
- 被験者における ARS-1 の安全性と忍容性を IM 0.3 mg と比較検討する．

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，非盲検投与期間で構成される第 I 相，5 投与期，無作為化クロスオーバー試験である．被験者は既知の病因による季節性鼻炎（I 型アレルギー患者）の確定診断を受けていた人々である．

正常及びアレルギー鼻炎発現下の両方の状態の被験者を対象として，ARS-1 と IM 0.3 mg の 2 回の投与における PK を比較検討した．

季節性アレルギーを有する 18～64 歳の適格な被験者（樹木又は草本アレルゲンに関連する季節性アレルギー鼻炎の陽性既往があり，登録前の 12 カ月以内における皮膚プリックテストが陽性，試験における投与に先立つ 21 日から 60 日以内の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〔NAC〕が陽性）を 5 投与期の試験に登録した．被験者は，スクリーニング時 NAC の際に，少なくとも 1 つのテストアレルゲンに対する総合鼻症状スコア（TNSS）が 12 点中 5 点以上，鼻閉スコアが 3 点中 2 点以上でなければならないものとした．

試験集団

スクリーニング期間（治験薬投与の 21～60 日前）： 被験者に対し，それぞれ過去に診断された標的抗原（HollisterStier 社製標準化アレルゲン溶液）に対する反応の評価を（TNSS を介して）実施した．非特異的過敏性を示す被験者を除外するため，最初に生理食塩水とフェノールによる鼻洗浄を行った．希釈液の投与に対して 2 を超える TNSS 反応を報告した被験者は除外した．アレルゲン濃度は，生理食塩水及びフェノールの希釈液を使用し，原液（HollisterStier）を 1：128 から 1：2 まで段階希釈することによって調製した．前段階の希釈液を 4 倍希釈して各濃度とした．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）に達するまで，15 分（±5 分）間隔で両鼻孔に（4 倍の）漸増濃度でアレルゲンを負荷した．1：2 の最高濃度に達しても適格要件を満たさなかった被験者は除外した．陽性反応が確認されたら，それ以上の投与は中止し，救急薬の使用を許可した．適格反応が認められた濃度を投与期 3，4 及び 5 に使用した．スクリーニング時に 1：128 の希釈液で TNSS による判定基準を満たした（適格と認められた）被験者には，投与期 3，4 及び 5 の投与時には 1：25.6 の希釈液を投与した．スクリーニング時に 1：32 の希釈液で TNSS による判定基準を満たした（適格と認められた）被験者には，投与期 3，4 及び 5 の投与時には 1：6.1 の希釈液を投与した．
全ての被験者が，本試験の投与に先立つ 60 日以内に安全性のスクリーニング評価を受けた．1 から 5 の投与期に，指定された通り TNSS を評価したが，TNSS に基づく被験者の試験中止は行わなかった．
ベースライン／非盲検投与期：
投与期 1～2： 正常な鼻条件下
いずれも鼻が正常な状態で，ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与における PK を評価し，IM 0.3 mg の 2 回の投与と比較した．各被験者は次に挙げる各投与群に無作為に割り付け，その後，もう片方の製剤の投与と交差させた． 24 時間の休薬時間を設けて，以下の用法で治験薬を投与した．

- ARS-1 2.0 mg を右鼻孔と左鼻孔に 10 分間隔で 2 回投与する．
- IM 0.3 mg を右と左の前外側大腿部に 10 分間隔で 2 回投与する．

投与期 3～5： 鼻炎
いずれも NAC を通じて鼻炎を誘発した後に，ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与における PK を評価し，IM 0.3 mg の 2 回の投与と比較した．3 週間の休薬時間を設けて，以下の用法で治験薬を投与した．

- IM 0.3 mg を左と右の前外側大腿部に 10 分間隔で 2 回投与する．
- ARS-1 2.0 mg を左鼻孔と右鼻孔に 10 分間隔で 2 回投与する．
- ARS-1 2.0 mg を両方とも右鼻孔に 10 分間隔で 2 回投与する．

主な選択基準

1. 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．
   18 歳から 64 歳であること．
2. 季節性鼻炎のスクリーニング結果が陽性であること．
   a. 季節性アレルギー性鼻炎の既往がある．
   b. 登録前の 12 カ月以内に皮膚プリックテストが陽性（陰性対照より膨疹が 3 mm 以上大きいこと），アレルゲンに対する皮内テストが陽性，若しくはその両方に該当する．
   c. スクリーニング時の NAC により，少なくとも 1 枚以上のカードについて，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 50 kg を超え，ボディマス指数が 18～35 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）．
    - 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，椅子に腰掛け，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（楽な姿勢をとるためわずかに背中をもたれさせることはよいものとした）．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 時間以内に実施してもよいものとした．
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，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）を使用していないこと．
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，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，
    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），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効果の高い避妊法と判断した．
8. 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 7 に示した方法）を使用することに同意していること．
9. 投与期 1 から 3 と投与期 4 及び 5 の実施中は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

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状態がある．
2. 鼻の状態によって点鼻スプレーによる投与が妨げられる可能性がある．
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）

などの異常がある．
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. 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．
7. 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．
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）に対する過敏症があることがわかっている．
9. 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．不定期のマリファナの使用（例えば週に 1 回未満）は許容されるものとした．
10. 投与の 1 日目から過去 4 週間以内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用としてのサプリメントの日常的な使用など）．
11. 治験薬の初回投与前 30 日以内に何らかの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．
12. 試験の 1 日目から過去 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．
13. 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．
14. 血液スクリーニングでコントロール不良の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．
15. 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. 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を使用した．ただし，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 3 日以内及び試験期間中に鼻粘膜充血除去薬を使用した．
4. 試験の 1 日前から過去 30 日以内及び試験期間中に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．
5. 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（楽な姿勢をとるためわずかに背中をもたれさせることはよいものとした），刺激のない安静な状態を保つよう要請した．被験者に対し，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），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を行わないよう求めた．

試験期間	
各被験者は，60 日のスクリーニング期間と 47 日の試験期間を含め，最長 107 日間にわたって本試験に参加した．	
治験薬のロット番号	
ARS-1：ロット番号：230211 IM 0.3 mg：ロット番号 64103	
治験薬の用法及び用量	
本試験において IN 投与する ARS-1 のアドレナリン用量は，1 回あたり 2.0 mg を 100 µL の水溶液として送達した．投与期 1～2 では，ARS-1 を 2 回，10 分の間隔をおいて，正常な状態の左右の鼻孔に投与した． 投与期 4 では，鼻炎誘発（NAC）後，ARS-1 2.0 mg を 2 回（合計 4.0 mg 用量），10 分の間隔をおいて，左鼻孔に 1 回，次いで右鼻孔に 1 回投与した． 投与期 5 では，鼻炎誘発（NAC）後，ARS-1 2.0 mg を 2 回（合計 4.0 mg 用量），10 分の間隔をおいて，両方とも右鼻孔に投与した．投与は製剤の使用説明書（IFU）に従って実施した． IM 0.3 mg のアドレナリン用量は，商業用途に対して FDA が承認している投与量である． FDA 認可のアドレナリンのラベル表示に従い，投与期 1～2 では正常な鼻条件下において IM 0.3 mg を 2 回，10 分の間隔をおいて左右の前外側大腿部に投与し，投与期 3 には鼻炎誘発（NAC）後，10 分の間隔をおいて左右の前外側大腿部に投与した．これらの用量は健康なボランティアにとって安全な用量であり，何らかの重大な心血管の有害な変化を誘発するとは予想しなかった． NAC 後に過度の鼻汁が生じた場合は，鼻をかんでから治験薬を投与した． 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 10 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	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，背中を背もたれで支え，脚は組まず，上腕を露出した状態（楽な姿勢をとるためわずかに背中をもたれさせることはよいものとした）の安楽な座位に維持した後，次の時点で採取した． 投与期 1～2： ● 投与前：30 分前及び 15 分前 ● 投与後：2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240 分後 投与期 3～5：（投与を起点とする時点） ● NAC 前：45 分前及び 30 分前 ● NAC 後／投与前：10 分前及び 5 分前 ● 投与後：2，4，6，8，10，12.5，15，20，30，45，60，90，120，150，180，240 分後 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）45 分前から 15 分前の検体では±10 分，2）10 分前から 20 分後の検体では±1 分，3）30 分後から 90 分後の検体では±2 分，4）120 分後から 240 分後の検体では±5 分．実際の採血時間を記録した． 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 ● 治験薬投与の最長 240 分後までにおける各時点の部分的

	AUC 値［$AUC_{(0\text{-}2\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}4\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}6\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}8\ min)}$，$AUC_{(0\ \text{-}10\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}12.5\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}20\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}45\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}60\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}90\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}120\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}150\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}180\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}240\ min)}$］
薬力学的評価	薬力学的測定には，印刷機能を備え，4～5 分ごとに測定を行うことができる ABPM 装置を使用し，各投与群への投与後における SBP，DBP 及び PR を含めた．薬力学的測定は，被験者を少なくとも 20 分以上，背中を背もたれで支え，脚は組まず，上腕を露出した状態（楽な姿勢をとるためわずかに背中をもたれさせることはよいものとした）の安楽な座位に維持した後で，最長で投与の 120 分後までの PK 血液検体を用いて評価した． BP 及び PR 測定は以下に詳述する方法で実施した． 投与期 1～2： ● 投与前：30 分（±5 分）前及び 15 分（±5 分）前 ● 投与後： 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 投与期 3～5：（投与を起点とする時点） ● NAC 前：45 分（±10 分）前及び 30 分（±10 分）前 ● NAC 後／投与前：10 分（±3 分）前，5 分（±3 分）前 ● 投与後：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 実際の読取り時間を時間／分／秒で記録した． PD 解析には，SBP，DPB，PR 又は HR を含めた．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）として表わした． 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 ● $AUEC_{0\text{-}t}$：最終検体までの効果曲線下面積 ● 治験薬投与の最長 120 分後までにおける各時点の部分的 AUEC 値：〔$AUEC_{(0\text{-}2\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}4\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}6\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}8\ min)}$，$AUEC_{(0\ \text{-}10\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}12.5\ min)}$，$AUC_{(0\text{-}15\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}20\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}45\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}60\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}90\ min)}$，$AUEC_{(0\text{-}120\ min)}$〕
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．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．
統計解析	
薬物動態解析	以下の一次解析を実施した． ● 正常条件下で ARS-1 2 mg を 2 回（R/L）投与した場合と，正常条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した場合の比較 ● NAC 条件下で ARS-1 2 mg を 2 回（R/L 及び R/R）投与した場合と，NAC 条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した場合の比較 個々の一次 PK 解析結果について，各時点における平均濃度と pAUC 値を表形式で提示し，統計的に比較した．C_{max} 及び t_{max} を含む薬物動

	態パラメータを統計的に比較した．t_{max}の比較にはノンパラメトリック検定を適用した．ベースライン補正後のアドレナリンとベースライン未調整のアドレナリンについて，個々の血漿濃度と平均血漿濃度を線形の片対数グラフに表示した．
薬力学的解析	SBP，DBP，PR に対する PD の一次解析は，ベースライン補正後の結果に対して実施した．PD 解析では，全ての解析と図において，ベースラインをゼロ時点に設定した．パラメータは，E_{max}，T_{Emax}，ベースラインからの変化，並びにすべての時点の pAUEC に基づいて報告した．主な比較には以下の内容を含めた． • 正常条件下で ARS-1 2 mg を 2 回（R/L）投与した場合と，正常条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した場合の SBP，DBP 及び PR の比較 • NAC 条件下で ARS-1 2 mg を 2 回（R/L 及び R/R）投与した場合と，NAC 条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した場合の SBP，DBP 及び PR の比較
薬物動態／ 薬力学解析	PK/PD の二次解析には，以下の評価を行うため，PK/PD の相関のほか，C_{max}と E_{max}の比較，t_{max}と T_{Emax}の比較，各時点における濃度とベースラインからの PD の変化の比較（SBP，DBP 及び HR），各時点における pAUEC と pAUEC の比較など，算術平均に基づく比較を組み入れた． • 正常条件下での ARS-1 2 mg の 2 回の投与 • NAC 条件下での ARS-1 2 mg の 2 回の投与 • 正常条件下での IM 0.3 mg の 2 回の投与 • NAC 条件下での IM 0.3 mg の 2 回の投与 上述の比較を行うため，線形回帰分析を実行した．
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™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	
被験者の内訳	計 43 例の被験者を登録し，41 例（95.3%）が試験を完了した． 被験者の年齢は 24 歳から 63 歳であった．被験者 19 例（44.2%）は男性，24 例（55.8%）は女性であった． 被験者 16 例（37.2%）は白人，18 例（41.9%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，6 例（14.0%）はアジア人，3 例（7.0%）はアメリカ先住民又はアラスカ原住民であった．被験者 6 例（14.0%）はヒスパニック系又はラテン系，37 例（86.0%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった．
投与の中止	被験者 2 例が試験を早期に中止した．以下に挙げる被験者は安全性と PK 解析の両方の集団に組み入れられていたが，5 回すべての投与は受けなかった． 被験者 [redacted]（投与中止） • 投与期 1 と投与期 3 に投与を受けた． • 投与前に高血圧が確認されたため，投与期 2 には投与を実施しなかった． • 投与期 4 の投与前にも高血圧が認められたため，この時点

	で同被験者には投与を行わず，試験中止とした． 被験者[redacted]（投与中止） ● 投与期 1～3 に投与を受けた．投与期 4 及び 5 には来院しなかった． 被験者[redacted] ● 投与期 1～3 と 5 に投与を受けた．投与期 4 はスキップした． 被験者[redacted] ● 投与期 1 に両方の投与を受けた． ● 投与期 2 に 1 回目の投与を受けたが，低血圧，悪心，発汗のため，2 回目は投与しなかった．被験者は 1 時間後に完全に回復した． ● 投与期 3 には投与を行わなかった（情報源には理由が記録されていないため，情報を更新するよう情報源に要請した）． 投与期 4 及び 5 には両方の投与を受けた．
薬物動態の結果	
薬物動態 全体的な結論－一次解析： ● 濃度－時間曲線：正常条件下では，ARS-1 の方が IM 0.3 mg よりも平均のアドレナリン濃度が高く，この相違は全ての時点において明らかであった．鼻炎条件下でも，全ての時点において ARS-1（R/R）の方が IM 0.3 mg よりも平均のアドレナリン濃度が高かった．ARS-1 の投与（R/L）では，比較に用いた IM 投与群よりも，投与の約 30 分後から 40 分後までアドレナリン濃度が高かった． ● pAUC：正常条件下では ARS-1（R/L）の方が IM 0.3 mg よりも平均の pAUC 値が高く，この差は投与の 60 分後まで持続した．鼻炎条件下では，ARS-1 の方が投与の 30 分後（ARS-1 R/L）及び投与の 45 分後（ARS-1 R/R）まで平均の pAUC 値が高かった． ● 最大アドレナリン濃度：鼻の状態（正常又は鼻炎）や ARS-1 の投与法（R/L か R/R か）に関係なく，ARS-1 投与後の平均の C_{max} 値の方が IM 0.3 mg 投与後よりも高かった． 薬物動態パラメータ－一次解析： 正常な鼻条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の C_{max} 値は 1064 pg/mL，平均の AUC_{last} 値は 68230 pg·min/mL であり，IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の C_{max} 値は 420 pg/mL，平均の AUC_{last} 値は 37311 pg·min/mL であった．t_{max} の中央値は，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 20 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 55 分であった． 鼻炎発現条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の C_{max} 値は 581 pg/mL，平均の AUC_{last} 値は 35723 pg·min/mL であり，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/R）投与した後の平均の C_{max} 値は 852 pg/mL，平均の AUC_{last} 値は 66424 pg·min/mL であった．鼻炎発現条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の C_{max} 値は 495 pg/mL，平均の AUC_{last} 値は 42821 pg·min/mL であった．t_{max} の中央値は ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 15 分，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/R）の投与では 20 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 45 分であった． 相対的生物学的利用能－一次解析： 正常な鼻条件下における ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では，IM 0.3 mg と比較して，投与後 60 分までの全ての時点における曝露量が有意に高かった． 鼻炎条件下における ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では，IM 0.3 mg と比較して，投与後 30 分までの曝露量が有意に高かった．また，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/R）の投与では，投与後 45 分までの曝露量が有意に高かった．	

探索的 PK 解析：

- ベースライン補正解析：全ての主要な PK パラメータは，総アドレナリン値でも，また，ベースライン補正値を使用した場合でも一貫していた．
- 「レスポンダー」被験者を用いた比較：レスポンダー（TNSS スコア 5 以上かつ鼻閉スコア 2 以上）及び異なる鼻の条件に基づく PK 結果は，全被験者に基づく一次解析において観察された結果とほぼ同様であった．
- 中央値及び幾何平均値の解析：主要な PK－時間のプロファイルとパラメータは，平均値，中央値及び幾何平均値の間で一貫していた．

薬力学に関する結果

全体的な結論－一次解析：
正常な条件下におけるベースラインからの SBP，DBP 及び PR の変化の平均値と pAUEC は，ARS-1 の方が IM 0.3 mg よりも大きかった．これは全ての時点において観察された．
鼻炎条件下では，ARS-1（R/R）に対する PD 反応の方が全ての時点において IM 0.3 mg よりも高かった．IM 0.3 mg と比較して，60 分前後までは ARS-1（R/L）の投与の方が SBP，DBP 及び PR の変化の平均値と pAUEC が大きく，その後はほぼ同様であった．鼻の状態に関係なく，SBP 及び PR の E_{max} の平均値は，ARS-1 投与後の方が IM 0.3 mg よりも大きかった．NAC 条件下では，DBP における変化は ARS-1 と IM 0.3 mg でほぼ同様であった．
【収縮期血圧】
薬力学的パラメータ －一次解析：
正常な鼻条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の SBP E_{max} 値は 29 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 1211 min*mmHg であり，IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の E_{max} 値は 14 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 473 min*mmHg であった．t_{Emax} の中央値は，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 19 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 38 分であった．
鼻炎発現条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の SBP $_{Emax}$ 値は 18 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 589 min*mmHg であり，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/R）投与した後の平均の E_{max} 値は 21 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 932 min*mmHg であった．鼻炎条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の E_{max} 値は 13 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 376 min*mmHg であった．t_{Emax} の中央値は ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 16 分，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/R）の投与では 26 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 30 分であった．
最小二乗解析－一次解析：
正常な鼻条件下における ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では，IM 0.3 mg と比較して SBP の上昇率が有意に高く，これが投与後 15 分から投与後 60 分まで持続した．
鼻炎条件下における ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では，IM 0.3 mg と比較して，投与後 5 分，10 分，25 分及び 30 分における SBP の上昇率が有意に高かった．また，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/R）の投与では，投与後 30 分における SBP の上昇率が有意に高かった．
【拡張期血圧】
薬力学的パラメータ －一次解析：
正常な鼻条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の DBP E_{max} 値は 10 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 214 min*mmHg であり，IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の E_{max} 値は 6 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は-20 min*mmHg であった．t_{Emax} の中央値は，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 15 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 10 分であった．
鼻炎発現条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の DBP E_{max} 値は 6 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 60 min*mmHg であり，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/R）投与した後の平均の E_{max} 値は 7 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 169 min*mmHg であった．鼻炎条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の E_{max} 値は 6 mmHg，平均の $AUEC_{last}$ 値は 78 min*mmHg であった．t_{Emax} の中央値は ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 10 分，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/R）の投与では 20 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 13 分であった．
最小二乗解析－一次解析：
正常及び鼻炎の両条件下において，ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与（R/L 又は R/R）と IM 0.3 mg の 2 回の投与には持続的で意味のある差異は認められなかった．

【脈拍数】
薬力学的パラメータ　ー一次解析：
正常な鼻条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の PR E_{max} 値は 24 bpm，平均の $AUEC_{last}$ 値は 1219 min*bpm であり，IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の E_{max} 値は 14 bpm，平均の $AUEC_{last}$ 値は 876 min*bpm であった．t_{Emax} の中央値は ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 16 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 45 分であった．
鼻炎発現条件下では，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後の平均の PR E_{max} 値は 22 bpm，平均の $AUEC_{last}$ 値は 979 min*bpm であり，ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/R）投与した後の平均の E_{max} 値は 22 bpm，平均の $AUEC_{last}$ 値は 1353 min*bpm であった．鼻炎条件下で IM 0.3 mg を 2 回投与した後の平均の E_{max} 値は 14 bpm，平均の $AUEC_{last}$ 値は 715 min*bpm であった．t_{Emax} の中央値は ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では 11 分，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/R）の投与では 16 分，IM 0.3 mg の 2 回の投与では 28 分であった．
最小二乗解析ー一次解析：
正常な鼻条件下における ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では，IM 0.3 mg と比較して，投与後 60 分までの PR の上昇が有意に大きかった．
鼻炎条件下における ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与では，IM 0.3 mg と比較して，投与後 60 分までの PR の上昇が有意に大きかった．また，ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/R）の投与では，投与後 120 分までにおける PR の上昇が有意に大きかった．
探索的 PD 解析：

- 「レスポンダー」被験者を用いた比較： レスポンダー（TNSS スコア 5 以上かつ鼻閉スコア 2 以上）及び異なる鼻の状態に基づく解析結果は，全被験者に基づく解析における結果とほぼ同様であった．
- 中央値及び幾何平均値の解析：主要な PDー時間のプロファイルとパラメータは，平均値と中央値の間で一貫していた．

薬物動態／薬力学に関する結果

全体として，ベースラインの SBP 及び PR からの変化と血漿アドレナリン濃度の間には正の相関関係が認められた．鼻の状態に関係なく，これらの関係は ARS-1 投与後の方が IM 0.3 mg の場合よりも顕著であった．
収縮期血圧：
正常な鼻条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与，並びに鼻炎条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与（R/L 及び R/R）において，C_{max} と SBP E_{max} の間に有意な正の関係が観察された．正常又は鼻炎条件下での IM 0.3 mg の 2 回の投与では，C_{max} と SBP E_{max} の間に相関関係は確認されなかった．
正常な鼻条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与（R/L），並びに鼻炎条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与（R/L）において，$AUEC_{last}$ と SBP $AUEC_{last}$ の間に有意な正の相関関係が観察された．鼻炎条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与（R/R），若しくは正常又は鼻炎条件下での IM 0.3 mg の 2 回の投与では，$AUEC_{last}$ と SBP $AUEC_{last}$ の間に相関関係は確認されなかった．
拡張期血圧：
鼻の両条件下において，いずれの投与群でも，C_{max} と DBP E_{max}，あるいは $AUEC_{last}$ と DBP $AUEC_{last}$ の間に相関関係は確認されなかった．
脈拍数：
正常な鼻条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与（R/L），並びに鼻炎条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与（R/R）において，C_{max} と PR E_{max} の間に有意な正の相関関係が観察された．鼻炎条件下での ARS-1 2.0 mg の 2 回（R/L）の投与，若しくは正常又は鼻炎条件下での IM 0.3 mg の 2 回の投与では，C_{max} と PR E_{max} の間に相関関係は確認されなかった．
鼻の両条件下において，いずれの投与群でも，$AUEC_{last}$ と PR $AUEC_{last}$ の間に相関関係は確認されなかった．

安全性に関する結果	
曝露の程度	ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），正常な鼻条件下－被験者 43 例に投与 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），鼻炎条件下－被験者 40 例に投与 ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R），鼻炎条件下－被験者 41 例に投与 IM 0.3 mg 2 回（R/L），正常な鼻条件下－被験者 42 例に投与 IM 0.3 mg 2 回（R/L），鼻炎条件下－被験者 42 例に投与
治療下で発現した有害事象（TEAE）	全体： 全体として，被験者 38 例（88.4%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 36 例（83.7%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した．SAE は発現せず，有害事象を事由として試験を中止した被験者はいなかった． 投与群別の有害事象は以下の通りである． ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），正常な鼻条件下：被験者 31 例（72.1%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 30 例（69.8%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），鼻炎条件下：被験者 16 例（40.0%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 15 例（37.5%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R），鼻炎条件下：被験者 15 例（36.6%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 14 例（34.1%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． ● IM 0.3 mg 2 回，正常な鼻条件下 被験者 19 例（45.2%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 17 例（40.5%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． ● IM 0.3 mg 2 回，鼻炎条件下：被験者 9 例（21.4%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 8 例（19.0%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． 最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）： 投与群に関係なく，次に挙げる TEAE が 2 例以上の被験者において観察された：咽頭刺激感（被験者 19 例，44.2%），鼻部不快感（被験者 15 例，34.9%），頭痛（被験者 14 例，32.6%），びくびく感（被験者 9 例，20.9%），振戦（被験者 8 例，18.6%），鼻そう痒症及び鼻漏（被験者各 4 例，9.3%），くしゃみ，浮動性めまい，注射部位疼痛，歯肉痛（被験者各 3 例，7.0%），並びに鼻閉，咽頭の感覚鈍麻，悪寒，冷え，分泌物，腹痛，口の感覚鈍麻及び悪心（被験者各 2 例，4.7%） 2 例以上の被験者において報告された投与群別の有害事象は以下の通りである． ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），正常な鼻条件：咽頭刺激感（被験者 14 例，32.6%），鼻部不快感（被験者 9 例，20.9%），頭痛（被験者 7 例，16.3%），鼻漏及び振戦（被験者各 4 例，9.3%），鼻そう痒症及びびくびく感（被験者各 3 例，7.0%），くしゃみ及び鼻閉（被験者各 2 例，4.7%） ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），鼻炎条件下：頭痛（被験者 6 例，15.0%），鼻部不快感（被験者 5 例，12.5%），振戦（被験者 4 例，10.0%），びくびく感（被験者 3 例，7.5%）

	● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R），鼻炎条件下：頭痛（被験者 6 例，14.6%），びくびく感（被験者 5 例，12.2%），鼻部不快感（被験者 4 例，9.8%），歯肉痛（被験者 2 例，4.9%） ● IM 0.3 mg 2 回，正常な鼻条件：鼻部不快感（被験者 4 例，9.5%），咽頭刺激感，頭痛，びくびく感（被験者各 3 例，7.1%），注射部位疼痛（被験者 2 例，4.8%） ● IM 0.3 mg 2 回，鼻炎条件下：びくびく感（被験者 3 例，7.1%），咽頭刺激感（被験者 2 例，4.8%） 重症度別の TEAE： TEAE はいずれも軽度であった． 治療関連 TEAE： 全体として，被験者 36 例（83.7%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． 投与群別の治療関連 TEAE は以下の通りである． ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），正常な鼻条件：咽頭刺激感（被験者 14 例，32.6%），鼻部不快感（被験者 9 例，20.9%），頭痛（被験者 7 例，16.3%），鼻漏及び振戦（被験者各 4 例，9.3%），鼻そう痒症及びびくびく感（被験者各 3 例，7.0%）鼻閉（被験者 2 例，4.7%），咽頭の感覚鈍麻，咽頭乾燥，上気道分泌増加，口腔咽頭痛，咽頭感覚異常，悪寒，冷え，分泌物，熱感，粘膜障害，歯肉痛，口の感覚鈍麻，悪心，歯肉部不快感，嚥下痛，歯痛，嘔吐，皮膚変色，耳部不快感，耳そう痒症，流涙増加，体温上昇（被験者各 1 例，2.3%） ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/L），鼻炎条件下：頭痛（被験者 6 例，15.0%），鼻部不快感（被験者 5 例，12.5%），振戦（被験者 4 例，10.0%），びくびく感（被験者 3 例，7.5%），咽頭刺激感，浮動性めまい，傾眠，歯肉痛，腹痛，口の感覚鈍麻，悪心，流涎過多，動悸，流涙増加，ほてり（被験者各 1 例，2.5%） ● ARS-1 2.0 mg 2 回（R/R），鼻炎条件下：頭痛（被験者 6 例，14.6%），びくびく感（被験者 5 例，12.2%），鼻部不快感（被験者 4 例，9.8%），歯肉痛（被験者 2 例，4.9%），咽頭刺激感，鼻痛，浮動性めまい，悪寒，腹痛，口部不快感，歯痛（被験者各 1 例，2.4%） ● IM 0.3 mg 2 回，正常な鼻条件：鼻部不快感（被験者 4 例，9.5%），咽頭刺激感，頭痛，びくびく感（被験者各 3 例，7.1%），注射部位疼痛（被験者 2 例，4.8%），鼻そう痒症，咽頭の感覚鈍麻，振戦，浮動性めまい，錯感覚，冷え，胸痛，悪心，冷汗，心粗動，四肢不快感（被験者各 1 例，2.4%） ● IM 0.3 mg 2 回，鼻炎条件下：びくびく感（被験者 3 例，7.1%）咽頭刺激感（被験者 2 例，4.8%），頭痛，注射部位疼痛，悪寒，分泌物，注射部位不快感，多汗症（被験者各 1 例，2.4%）
バイタルサイン	被験者 1 例は，正常な鼻条件下において ARS-1 2.0 mg を 2 回（R/L）投与した後，体温が上昇した．バイタルサインに関連する他の TEAE は認められなかった．

身体診察	身体診察はスクリーニング時／ベースライン時に実施した．スクリーニング時／ベースライン時における異常な所見は報告されず，退院時に 1 件の異常所見（呼吸器/胸部）が報告された．
ECG 所見	心電図検査はベースライン時にのみ実施した．被験者 26 例（60.5%）において異常な ECG 所見が報告された．ECG 異常はいずれも臨床的に重要であるとは判断されなかった．

考察及び結論

本試験の主要目的は，アレルギー性鼻炎と正常な鼻の両方の状態において ARS-1 2.0 mg の 2 回の投与における薬物動態と薬力学を IM 0.3 mg と比較し，検討することであった．
薬物動態に関する結論：
正常な鼻条件下では，ARS-1（R/L）の投与後の方が IM 0.3 mg よりも平均のアドレナリン濃度が高かった．この差は 120 分間の検体採取時間の全体にわたって観察された．
鼻炎条件下においても，ARS-1（R/R）の投与後の方が検体採取時間の全体を通じて IM 0.3 mg よりも平均のアドレナリン濃度が高く，ARS-1（R/L）の投与では投与から最初の 45 分後まで平均のアドレナリン濃度が高かった．
鼻の状態（正常又は NAC 後）又は ARS-1 の投与（R/L か R/R か）に関係なく，ARS-1 投与後の平均の C_{max} 値の方が IM 0.3 mg 投与後よりも高かった．
薬力学に関する結論：
正常な鼻条件下において，ARS-1 の投与後の方がベースラインの SBP，DBP 及び PR からの平均の変化が大きかった．この差は全ての時点において観察された．
鼻炎条件下では，ARS-1（R/R）に対する全ての PD 反応の方が全ての時点において IM 0.3 mg よりも高かった．IM 0.3 mg と比較して，投与から最初の 60 分後までは ARS-1（R/L）の投与の方が SBP，DBP 及び PR の変化の平均値が大きかった．
鼻の状態に関係なく，SBP 及び PR の E_{max} の平均値は，ARS-1 投与後の方が IM 0.3 mg よりも大きかった．鼻炎条件下では，DBP における変化は ARS-1 と IM 0.3 mg でほぼ同様であった．
安全性に関する結論：
ARS-1 は安全かつ忍容性が高いことが実証された．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．
全体的な結論：
NAC によって誘発した鼻炎条件下で投与したところ，ARS-1 の 2 回の投与（R/R 又は R/L）の方が IM 0.3 mg の投与後に観察された濃度よりもアドレナリン濃度が高かった．この差は投与後少なくとも 45 分間持続した．

2.7.6.20 EPI JP03 試験［資料番号：5.3.5.2-1，評価資料］

治験依頼者名：	ARS Pharmaceuticals Operations, Inc
被験薬の名称	ARS-1（鼻腔内アドレナリン）
有効成分の名称：	アドレナリン
対照薬	N/A
開発の相：	第 III 相
試験の標題：	食物アレルギーを有する患者を対象とした ARS-1 のアドレナリンの有効性及び安全性を検討する第 III 相試験
報告の詳細	
報告書の日付：	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験期間：	2023 年 7 月 18 日～2023 年 8 月 31 日
治験実施計画書及び修正：	EPI JP03 試験実施計画書第 1.0 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI JP03 試験実施計画書第 1.1 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日） EPI JP03 試験実施計画書第 2.0 版（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
治験責任医師：	海老澤元宏医師
出版物：	N/A
治験実施医療機関：	国立病院機構相模原病院 〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台 18-1

目的

主要目的：
本試験の主要目的は，食物経口負荷試験（OFC）によって誘発した症状（アナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上）を有する患者を対象として投与したときの ARS-1 の効果を検討することであった．
副次目的：
- OFC によって誘発した症状（アナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上）を有する患者を対象として投与したときの ARS-1 の安全性及び忍容性を検討する．
- ARS-1 に対する薬力学的（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及び非盲検投与期間で構成する第 III 相，単投与期，単回投与試験であった．OFC によって誘発した症状（アナフィラキシーガイドラインに基づくグレード 2 以上）を有する患者を対象として投与したときの ARS-1（1.0 mg 又は 2.0 mg）の単回用量の有効性及び安全性を評価した．患者は，日本アレルギー学会のアナフィラキシーガイドライン（アナフィラキシーガイドライン）に記載されているアナフィラキシーにより誘発される器官症状の重症度分類に従って，グレード 2 以上の消化器系，呼吸器系又は循環器系の症状を誘発する食物アレルギーの確定診断を受けていた．
スクリーニング期間：
標準的な OFC を受ける予定の患者又はその法定代理人は，本試験に対するインフォームドコンセントを書面上で提出し，スクリーニングプロセスに参加した．また，参加者又はその法定代理人には，背景情報（アレルギー既往を含む病歴）に関する質問に回答するよう要請した．
試験の実施：
OFC に適格の患者は，試験 1 日目に治験実施医療機関に入院した．OFC は 2020 年版食物経口負荷試験ガイダンス（Guidance to Oral Food Challenge 2020）に従って実施した．アレルギーの原因物質であると判定された，若しくは疑われる食物を，単回投与又は複数回の投与に分

け，記録した．食物を何分割かに分けて摂取した場合は，各摂取の日時と摂取量を以下のように記録した．

- 摂取した食品名（鶏卵，小麦，牛乳，ピーナッツ，カシューナッツ，クルミ，そばなど）
- 摂取時間：食品摂取を開始した時間
- 摂取量：実際に摂取した量
- 摂取した食品の現在の摂取状況（完全に止めている／可能な時に少量又は中等量を摂取している）

OFC によって臨床症状（皮膚／粘膜，消化器，呼吸器，循環器，神経）が誘発されたら，治験責任医師又は治験分担医師がアナフィラキシーガイドラインに従って症状のグレードを判定した．各器官に複数の症状が発現した場合は，最も重篤な症状のグレードを使用した．消化器系，呼吸器系又は心血管系の症状（臨床反応［CR］）のいずれかにおいてグレード 2 以上が確認されたら，以下の方法で治験薬を投与した．定義した症状が発現しなかった場合には，試験は治験薬を投与せずに完了とした．

- 体重が 15～30 kg 未満の被験者には，鼻孔に 1.0 mg/100 µL の ARS-1 の単回用量が投与された．
- 体重が 30 kg 以上の被験者には，鼻孔に 2.0 mg/100 µL の ARS-1 の単回用量が投与された．

アナフィラキシー症状が未変化のまま，若しくは悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が代替治療が臨床的に必要であると判断した場合は，患者は標準治療を受けた．時間と治療内容を記録した．代替治療が提供された場合でも，全ての観察と検査は継続した．
薬力学的測定には，自動血圧モニタリング（ABPM）装置などの装置を用いた収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP）及び心拍数（HR）の測定を含めた．薬力学的評価は，治験スケジュール表（SOE）に従って実施した．
安全性評価には，バイタルサイン，酸素飽和度，有害事象（AE），ECG 及び鼻粘膜所見を含めた．併用薬を記録した．安全性評価は SOE に従って実施した．

試験集団

本試験には 6 歳から 17 歳のアレルギー患者 15 例を組み入れた．

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. インフォームドコンセントを取得した時点で 4 歳から 55 歳未満の患者であること．
2. 試験 1 日目の OFC 事前検査の時点で体重が 15 kg 以上であること．
3. 入院による OFC が予定できること．
4. 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．未成年者（18 歳未満）の場合は法定代理人から同意を得ることができ，可能な限り患者本人からも同意が得られていること．

OFC が開始された後，

1. OFC の誘発により，アナフィラキシーガイドラインに定めるグレード 2 以上の消化器，呼吸器又は循環器症状を発現した食物アレルギー患者であること．

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，若しくは患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又は治験分担医師が判断したその他の状態がある．
2. 過去の鼻骨骨折，重度の鼻損傷，鼻疾患の既往，並びに点鼻スプレーの投与を妨げる可

能性のある鼻の状態，鼻粘膜充血除去薬の乱用，又は睡眠時無呼吸がある．
3. 試験の 1 日目から過去 14 日以内に点鼻薬を使用した．
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）の所見がある．
5. 心筋梗塞の既往歴や臨床的に重要な心電図異常などの心血管系の異常所見がある．
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. コントロール不良の喘息又は血管性浮腫がある．
8. 動脈硬化症，糖尿病又は精神神経症を併発している．
9. 進行した肝疾患又は腎疾患（有害事象共通用語規準 v1 日本語訳 JCOG 版）（CTCAE v5.0-JCOG）がある（ガイドラインとしてグレード 2 以上）．
10. 試験 1 日目から過去 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．
11. 試験 1 日目から過去 30 日以内に献血（血小板献血又は血漿のみの献血を含む）を行ったか，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．
12. 治験薬に含まれる化合物（アドレナリン，n-ドデシル-β-D-マルトシド，エデト酸ナトリウム水和物，塩化ベンザルコニウム［BZK］，ピロ亜硫酸ナトリウム）又はその他の類縁化合物に対する既知の過敏症がある．
13. 試験の 1 日目から過去 14 日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）を使用した．
14. 過去 10 年以内におけるアルコール依存症又は薬物乱用の既往がある．
15. 過去 10 年以内における高血圧及び心血管疾患の既往がある．
16. 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性患者，授乳中の女性患者，又は治験薬投与後から 7 日間における次の避妊方法，すなわち経口避妊薬，コンドーム，子宮内避妊具又は外科的不妊手術（患者又はパートナー）の適用に本人若しくはパートナーが同意していない患者．
17. 男性の場合（精管結紮術の有無にかかわらず），治験薬投与後の 7 日間，高度に有効な避妊法（上記の基準 16 に示した方法）を使用することに同意している．
18. 患者（18 歳未満の場合は法定代理人）が治験責任医師又は治験分担医師やスタッフと明確な意思疎通ができず，調査票を読んで記入したり，試験手順を理解することができない．
19. 試験 1 日目から過去 4 カ月以内に何らかの治験に参加した．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かった．
20. 試験 1 日目に先立つ 7 日以内から ARS-1 の投与までに，全身性の効果を目的としたアドレナリン又はノルアドレナリン，エフェドリン，麦門冬湯（気管支拡張作用）や小青竜湯（抗アレルギー作用，抗炎症作用）などの生薬を含有する製剤による治療を受けた．
21. 試験の 1 日目から過去 3 日以内に，全身性の効果を目的として，ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，吸入 β_2 刺激薬，又はコルチコステロイドによる治療を受けた．
22. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎表面抗原（HbSAg），又は C 型肝炎が陽性であるか，合併症や既往歴等からその疑いがある．
23. 治験責任医師又は治験分担医師によって治験には不適切であると判断された．

試験期間

各患者は最長で 122 日間にわたって本試験に参加した．その内訳は最大 120 日間のスクリーニング期間，並びに投与のための 1 泊の拘束期間であった．

治験薬のロット番号

230184（1.0 mg）及び 230211（2.0 mg）

治験薬の用法及び用量	
OFC によって臨床症状（皮膚／粘膜，消化器，呼吸器，循環器，神経）が誘発された場合に，ARS-1（体重に応じて 1.0 mg 又は 2.0 mg）を投与した．各器官に複数の症状が発現した場合は，最も重篤な症状のグレードを使用した．消化器系，呼吸器系又は心血管系の症状（客観的 CR）のいずれかにおいてグレード 2 以上が確認されたら，以下の方法で治験薬を投与した． ARS-1 は 1.0 mg 又は 2.0 mg のアドレナリンを 100 µL 水溶液として充填した鼻腔内（IN）噴霧器であり，両方の用量とも，試験 1 日目の OFC 前に測定した体重に基づいて鼻孔に投与を行う．ARS-1 の投与は，市販製品に添付の ARS-1 投与手順に従って，治験責任医師又は治験分担医師が実施した． ● 体重が 15～30 kg 未満の患者には，鼻孔に 1.0 mg/100 µL IN の単回用量の ARS-1 が投与された． ● 体重が 30 kg 以上の患者には，鼻孔に 2.0 mg/100 µL IN の単回用量の ARS-1 が投与された．	
評価	
薬物動態評価	該当なし
薬力学的評価	血圧及び心拍数の測定は，臨床反応が発現した時点，並びに投与の 5（± 1）分後，10（± 2）分後，15（± 2）分後，20（± 2）分後，30（± 5）分後，60（± 5）分後の時点で実施した．
安全性評価	ARS-1 の安全性と忍容性を評価するため，有害事象（AE）の情報を収集し，照査した． バイタルサイン（BP，HR，呼吸数）及び酸素飽和度は，OFC の前，CR 時，投与の 5（± 1）分後，10（± 2）分後，15（± 2）分後，20（± 2）分後，30（± 5）分後，60（± 5）分後，90（± 10）分後，120（± 10）分後，24（16～30）時間後，並びに試験 2 日目に収集した． ECG は，OFC の前，及び ARS-1 投与の 15（± 2）分後，30（± 5）分後，60（± 5）分後，120（± 10）分後に実施した． 鼻粘膜所見（紅斑，出血，炎症／びらん，鼻の痂皮形成）は，ベースライン時及び投与の 15，20，30，60，120 分後，並びに試験 2 日目に評価した．
統計解析：	
有効性解析	主要評価項目に対する解析： 主要評価項目は，投与の 15 分後又は投与の 15 分後までにおける代替治療前の最終評価時点における主症状のベースラインからの変化（改善率）とその CI であった． 「主症状」とは，アナフィラキシーガイドラインに従ってグレード 2 以上に分類される OFC 誘発の症状（消化器系，呼吸器系又は心血管系の症状）とした．複数の器官で同じグレードの症状が認められた場合は，心血管症状＞呼吸器症状＞消化器症状の順で主症状を明記した． 改善は，各器官症状のグレードにおける投与前グレードからの 1 以上の低下と定義した． 患者は，アナフィラキシーガイドラインに定めるグレード 2 以上の消化器，呼吸器又は循環器症状を発現し，食物アレルギーの確定診断を受けていた．アナフィラキシーガイドラインに基づいて，以下の評価を実施した． ● 改善率とその 95% CI を投与群（2 mg + 1 mg，2 mg，1 mg）ごとに算出した．

	副次的評価項目に対する解析　： ● 代替治療を必要としなかった患者の割合：代替治療を必要としなかった患者の割合とその 95% CI を投与群（2 mg + 1 mg，2 mg，1 mg）ごとに算出した． ● 個々の時点における各器官症状のグレード：個々の時点における各器官症状のグレードを投与群（2 mg + 1 mg，2 mg，1 mg）ごとに作表した． ● 個々の時点における各器官症状の総合グレード：個々の時点における各器官症状の総合グレードを投与群（2 mg + 1 mg，2 mg，1 mg）ごとに作表した． ● 器官症状別の消失までの時間：器官症状別の消失までの時間は，投与群（2 mg + 1 mg，2 mg，1 mg）ごとに記述統計値を算出した．
薬物動態解析	該当なし
薬力学的解析	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．個々の患者の PD におけるベースラインからの変化，実際の検体採取時間，並びに PD パラメータをリスト化した．ベースラインからの変化と PD パラメータについて，記述統計量を算出した．個々の被験者の血漿濃度と平均血漿濃度を直線軸上に表示する． 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，変動計数（CV%）を使用し，投与法ごとに要約した．
安全性解析	AE は全て MedDRA（22.0）を使用し，器官別大分類（SOC）と基本語（PT）に従ってコード化し，分類した．試験治療下で発現した AE の要素を追加した．全ての AE（非重篤なものと重篤なもの）をリスト化した．全ての AE だけでなく，薬剤関連の AE についても，少なくとも 1 回以上各事象を報告した被験者の数と割合の要約を投与群ごとに作成した．SOC，PT 及び重症度別に見た有害事象を投与群ごとに要約した． SOC 及び PT 別の治験薬との関係についてもリストを作成した． 安全性データの正式な統計的比較は実施しなかった．
試験集団の結果	
被験者の内訳	計 15 例の被験者が登録され，15 例（100.0%）が試験を完了した．15 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	投与の中止例は発生しなかった．
有効性の結果	
15 例の患者全員（100.0%）が ARS-1 の投与に反応し，臨床的に意味のある症状の軽減が認められた．ARS-1 投与から 15 分以内に追加のアドレナリン治療を必要とした患者はいなかった． 4 例の患者はグレードの 1 以上の改善という判定基準には適合しなかったが，これら 4 例の患者全員にも症状の改善が認められ，追加のアドレナリン治療は不要であった．患者 1 例は 2 時間 45 分後に二相性反応を示し，追加のアドレナリン治療が必要であった．アドレナリン注射剤では，食物誘発性アナフィラキシーを示す小児において，12.8%の頻度で二相性反応が起こることが報告されている（Gupta 2021）． ARS-1 投与後の症状の急速な改善は，現在承認されているアドレナリン注射療法に対して観察および予測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．	

薬力学に関する結果	
ベースラインにおける平均の SBP は ARS-1 2.0 mg 群の方が ARS-1 1.0 mg 群よりも高かったのに対し，ベースラインの平均の PR は ARS-1 1.0 mg 群の方が ARS-1 2.0 mg 群よりも高かった．これらの所見は年齢に関連する生理学的相違に起因している可能性が最も高い． β_2 を介した血管拡張の結果，両投与群において DBP の初期低下が認められた．予想された通り，DBP の初期の低下は SBP の初期上昇を調節するものであった．ただし，DBP が上昇を始めると SBP も上昇し始めた．これは，アドレナリン濃度が増加すると α-アドレナリン作動薬を介した血管平滑筋の活性化とともに心臓がさらに刺激され，血管が収縮することによって β_2 媒介性の血管拡張が相殺されるというアドレナリンの生理学と一致している（Klabunde 2021）．成人のピーナツ誘発アナフィラキシーでは，アドレナリンが心血管系に及ぼす作用は限定的であることが報告されている（Turner 2021）．	
安全性に関する結果	
曝露の程度	被験者 6 例が ARS-1 1.0 mg の単回投与を受け，被験者 9 例が ARS-1 2.0 mg の単回投与を受けた．
治療下で発現した有害事象（TEAE）	【全体】 試験治療下で発現した AE は，すべて TEAE であったこと，OFC 誘発性と非 OFC 誘発性の TEAE が認められたことが特徴であった．SAE は報告されず，試験中止や死亡に至った TEAE は発現しなかった． 全体として，OFC との関係にかかわらず，被験者 10 例（66.7%）が少なくとも 1 件以上の TEAE を発現し，被験者 6 例（40.0%）には治療に関連していると考えられる TEAE が認められた．被験者 4 例（26.7%）には OFC によって誘発されたと考えられる TEAE が認められたが，いずれも治療に関連するものとは判断されなかった．被験者 7 例（46.7%）には OFC によって誘発されたとは考えられない TEAE が認められ，被験者 6 例（40.0%）には治療に関連があると考えられる TEAE が発現した． ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（n= 6）： ● 全体として，被験者 4 例（66.7%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 1 例（16.7%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． ● 被験者 2 例（33.3%）が少なくとも 1 件以上の OFC 誘発による TEAE を発現したが，いずれも治療に関連するものではなかった． ● 被験者 2 例（33.3%）が少なくとも 1 件以上の非 OFC 誘発性の TEAE を発現した．被験者 1 例（16.7%）は少なくとも 1 件以上の非 OFC 誘発性の治療関連 TEAE を発現した． ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（n= 9）： ● 全体として，被験者 6 例（66.7%）に少なくとも 1 件以上の TEAE が発現し，被験者 5 例（55.6%）に少なくとも 1 件以上の治療関連 TEAE が発現した． ● 被験者 2 例（22.2%）が少なくとも 1 件以上の OFC 誘発による TEAE を発現したが，いずれも治療に関連するものではなかった． ● 被験者 5 例（55.6%）が少なくとも 1 件以上の非 OFC 誘発性の TEAE を発現した．被験者 5 例（55.6%）が少なくとも 1 件以上の非 OFC 誘発性の治療関連 TEAE を発現した． 【最も頻度が高かった TEAE（被験者 2 例以上）】 以下に挙げる TEAE が被験者 2 例以上において観察され，OFC によって誘発されたものであった：紅斑及び発疹（被験者各 2 例，13.3%）． ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（n= 6）： ● 発疹（被験者 2 例，33.3%）

	ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（n= 9）： ● ARS-1 2.0 mg を投与された被験者の 2 例以上における OFC 誘発性の TEAE は認められなかった． 以下に挙げる TEAE が被験者 2 例以上において観察され，OFC 誘発性ではなかった：振戦（被験者 3 例，20.0%），鼻粘膜障害（被験者 2 例，13.3%） ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（n= 6）： ● ARS-1 1.0 mg を投与された被験者の 2 例以上における OFC 誘発性の TEAE は認められなかった． ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（n= 9）： ● 振戦（被験者 3 例，33.3%） 【重症度別の TEAE】 試験治療下で発現した OFC 誘発性の AE：被験者 1 例（6.7%）が軽度の OFC 誘発性 TEAE を発現し，被験者 3 例（20.0%）が中等度の OFC 誘発性 TEAE を発現した． ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（n= 6）： ● 被験者 1 例（16.7%）が 1 件の軽度の OFC 誘発性 TEAE（発疹）を発現した． ● 被験者 1 例（16.7%）が，眼瞼浮腫，眼充血，紅斑（顔面），紅斑（上肢），発疹など，合計で 5 件の中等度の OFC 誘発性 TEAE を発現した． ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（n= 9）： ● 軽度の OFC 誘発性 TEAE を発現した被験者はいなかった． ● 被験者 2 例（22.2%）が，感覚鈍麻，咳嗽，呼吸困難，紅斑，蕁麻疹など，合計で 5 件の中等度の OFC 誘発性 TEAE を発現した． 試験治療下で発現した非 OFC 誘発性の AE は，重症度別に次の通りである：被験者 5 例（33.3%）が軽度の非 OFC 誘発性 TEAE を発現し，被験者 2 例（13.3%）が中等度の非 OFC 誘発性 TEAE を発現した． ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（n= 6）： ● 被験者 1 例（16.7%）が 1 件の軽度の非 OFC 誘発性 TEAE（鼻粘膜障害）を発現した． ● 被験者 1 例（16.7%）が 1 件の中等度の非 OFC 誘発性 TEAE（腹痛）を発現した． ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（n= 9）： ● 被験者 4 例（44.4%）が，疼痛（鼻），口の感覚鈍麻，振戦（手），鼻粘膜障害，口腔咽頭痛，鼻痛，悪寒，振戦，鼻部不快感，咳嗽，鼻腔内感覚鈍麻，咽頭感覚鈍麻，頻脈，振戦（指），鼻の痂皮形成など，合計で 15 件の軽度の非 OFC 誘発性 TEAE を発現した． ● 被験者 1 例（11.1%）が 1 件の中等度の非 OFC 誘発性 TEAE（頭痛）を発現した． 【治療関連 TEAE】 OFC 誘発性の TEAE はいずれも治療に関連するものとは判断されなかった．非 OFC 誘発性の治療関連 TEAE は以下の通りであった． ARS-1 1.0 mg の投与を受けた被験者（n= 6）： ● 鼻粘膜障害（関連があるかもしれない，被験者 1 例，16.7%） ARS-1 2.0 mg の投与を受けた被験者（n= 9）： ● 振戦（関連があるかもしれない，被験者 1 例，11.1%）：振戦（おそらく関連あり，被験者 2 例，22.2%） ● 鼻粘膜障害（関連があるかもしれない，被験者 1 例，11.1%） ● 咳嗽（関連があるかもしれない，被験者 1 例，11.1%）

	● 鼻腔内感覚鈍麻（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%） ● 鼻の痂疲形成（関連があるかもしれない，被験者 1 例，11.1%） ● 鼻部不快感（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%） ● 口腔咽頭痛（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%） ● 口腔感覚鈍麻（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%） ● 鼻痛（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%） ● 口の感覚鈍麻（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%） ● 悪寒（関連があるかもしれない，被験者 1 例，11.1%） ● 疼痛（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%） ● 頻脈（おそらく関連あり，被験者 1 例，11.1%）
バイタルサイン	被験者 1 例において，ARS-1 2.0 mg の投与後に頻脈が発現した．バイタルサインに関連する他の TEAE は認められなかった．
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．異常な所見は報告されなかった．
ECG 所見	心電図検査は，ベースライン時（OFC 前）及び ARS-1 投与の 15，30，60，120 分後に実施した．いずれの時点においても異常な所見は報告されなかった．
鼻の症状	ベースライン時の紅斑が被験者 3 例（20.0%）において観察された．投与後の紅斑は，15 分後に被験者 4 例（26.7%），20 分後に被験者 5 例（33.3%），30 分後に被験者 6 例（40.0%），60 分後及び 120 分後に被験者 4 例（26.7%），試験 2 日目に被験者 3 例（20.0%）において観察された． 被験者 1 例（6.7%）は投与後 120 分に鼻の痂皮形成が発現したが，試験 2 日目までには解消した．被験者には出血や炎症／びらんは発現しなかった．
考察及び結論	
有効性に関する結論： 15 例の患者全員（100.0%）が ARS-1 の投与に反応し，臨床的に意味のある症状の軽減が認められた．ARS-1 投与から 15 分以内に追加のアドレナリン治療を必要とした患者はいなかった． 4 例の患者はグレードの 1 以上の改善という判定基準には適合しなかったが，これら 4 例の患者全員にも症状の改善が認められ，追加のアドレナリン治療は不要であった．患者 1 例は 2 時間 45 分後に二相性反応を示し，追加のアドレナリン治療が必要であった．アドレナリン注射剤では，食物誘発性アナフィラキシーを示す小児において，12.8%の頻度で二相性反応が起こることが報告されている（Gupta 2021）． ARS-1 投与後の症状の急速な改善（図 11 及び図 12）は，現在承認されているアドレナリン注射療法に対して観察および予測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． 安全性に関する結論： 試験治療下で発現した AE は，すべて TEAE であったこと，OFC 誘発性と非 OFC 誘発性の TEAE が認められたことが特徴であった．SAE は報告されず，試験中止や死亡に至った TEAE は発現しなかった． OFC との関係にかかわらず，被験者 10 例（66.7%）が少なくとも 1 件以上の TEAE を発現し，被験者 6 例（40.0%）には治療に関連していると考えられる TEAE が認められた．被験者 4 例（26.7%）には OFC によって誘発されたと考えられる TEAE が認められたが，いずれも治療に関連するものとは判断されなかった．被験者 7 例（46.7%）には OFC によって誘発されたとは考えられない TEAE が認められ，被験者 6 例（40.0%）には治療に関連があると考えられる TEAE が発現した．	

OFC との関係に関わらず，被験者 6 例（40.0%）が軽度の TEAE を発現し，被験者 4 例（26.7%）が中等度の TEAE を発現した．OFC 誘発に起因するものでない事象については，被験者 5 例が軽度の TEAE を発現し，被験者 2 例が中等度の TEAE を発現した．複数の被験者において発現した非 OFC 誘発性の事象は，振戦（被験者 3 例），紅斑（鼻粘膜）として報告された鼻粘膜障害（被験者 2 例）であった．
リスクーベネフィットに関する結論：
本試験の結果により，本試験における ARS-1 投与後に観察された有効性は現在のアドレナリン療法で一般的に観察されるものと同等であることが実証され，被験者の大部分が投与後 5 分以内に顕著な症状緩和を示した．ARS-1 の安全性プロファイルは，現在承認されているアドレナリン注射療法とも一致していた．これらの結果から考えて，患者及び介護者は，アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応の救急措置において，針が不要で使用しやすい治療選択肢からベネフィットを得られる可能性が高い．