

Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly

## 鼻腔内および筋肉内に投与されたエピネフリンの薬物動態および薬力学的比較

Tanimoto S Ann Allergy Asthma Immunol 2023 130 508-514

アナフィラキシーを起こしたときに最初に投与すべき薬剤はアドレナリンです。日本ではエピペン<sup>®</sup>が一般的には処方されています。しかしエピペンは注射ですので、本人は勿論、本人に代わって注射する保護者・学校関係者にとっても大変勇気がいりますし、抵抗感があります。そのために注射するのをためらって投与が遅れることがあります。この問題を解決するために**点鼻による投与薬が開発されています。**

手動筋肉内エピネフリン注射は、重度のアレルギー反応やアナフィラキシーの治療における標準治療である。エピネフリン自己注射器は、その薬物動態および薬力学的情報が手動筋肉内注射と同等であるという仮定に基づいて承認されたが、薬物動態情報における製品関連の違いに関するエビデンスが出てきているものの、比較薬力学的情報についてはほとんどわかっていない。

目的：手動筋肉内注射、自動注射器、鼻腔内スプレーによって投与されるエピネフリンの薬物動態および薬力学情報を比較する。

方法：この統合分析は、手動筋肉内エピネフリン 0.3 mg 注射、エピネフリン 0.3 mg 自動注射器

(Symjepi および EpiPen)、およびエピネフリン 1 mg 鼻腔内スプレー (neffy) を使用してエピネフリン

の薬物動態と薬力学を比較した 4 件のランダム化クロスオーバー第 1 相試験のデータに基づいている。

結果：175 人の参加者からのデータによると、**ネフィ（1.0 mg 鼻腔内スプレー）**の最大濃度（258pg/mL）は、手動エピネフリン筋肉内注射（254 pg/mL）、シムジェピ（438 pg/mL）、エピペン（503 pg/mL）よりも低いか同等であったが、収縮期血圧の上昇は同等であった（最大効果[Emax]、それぞれ 16.9、10.9、14.9、18.1 mm Hg）。ネフィの拡張期血圧への影響は、他の製品よりも著しく顕著であった（Emax（最大効果）、それぞれ 9.32、5.51、5.78、5.93 mm Hg）。

結論：**ネフィを使用したエピネフリンの鼻腔内投与は、最大血漿濃度が低いにもかかわらず、手動筋肉内注射やエピネフリン自己注射器よりも収縮期血圧を効率的に上昇させた。**

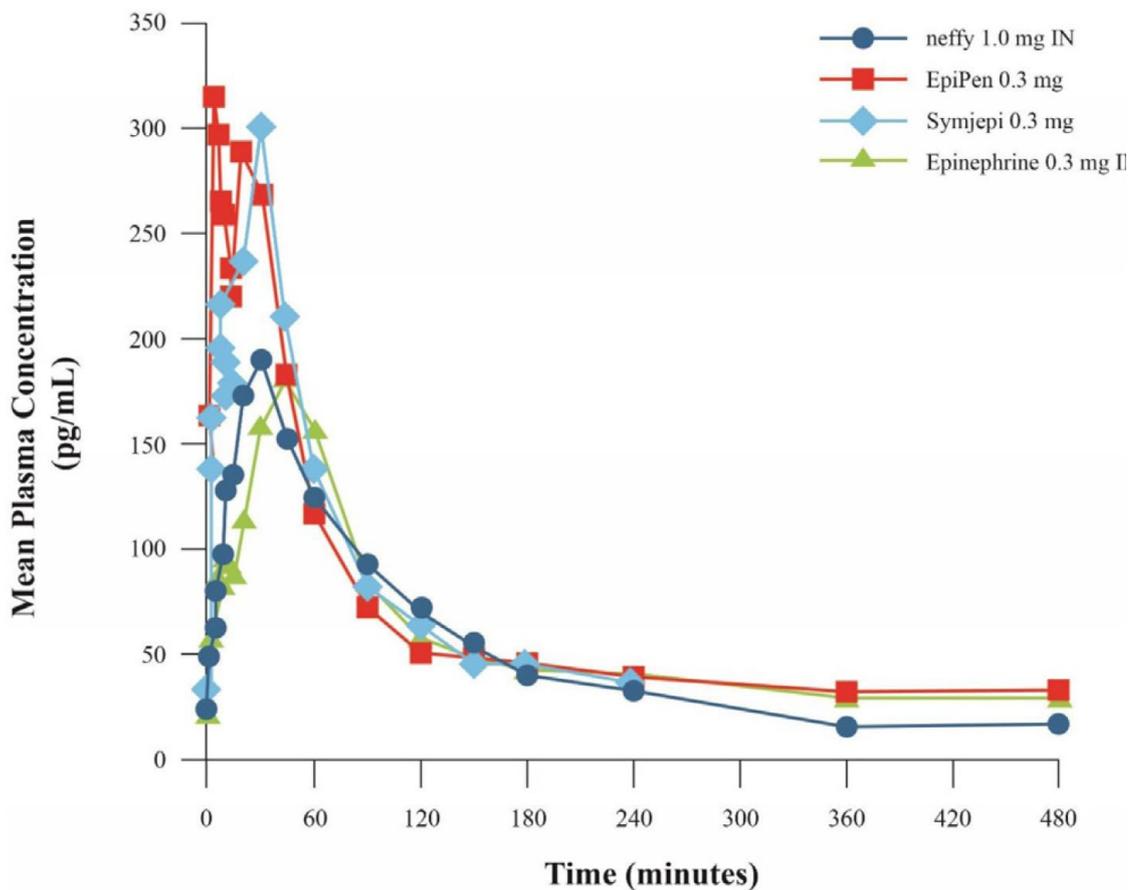
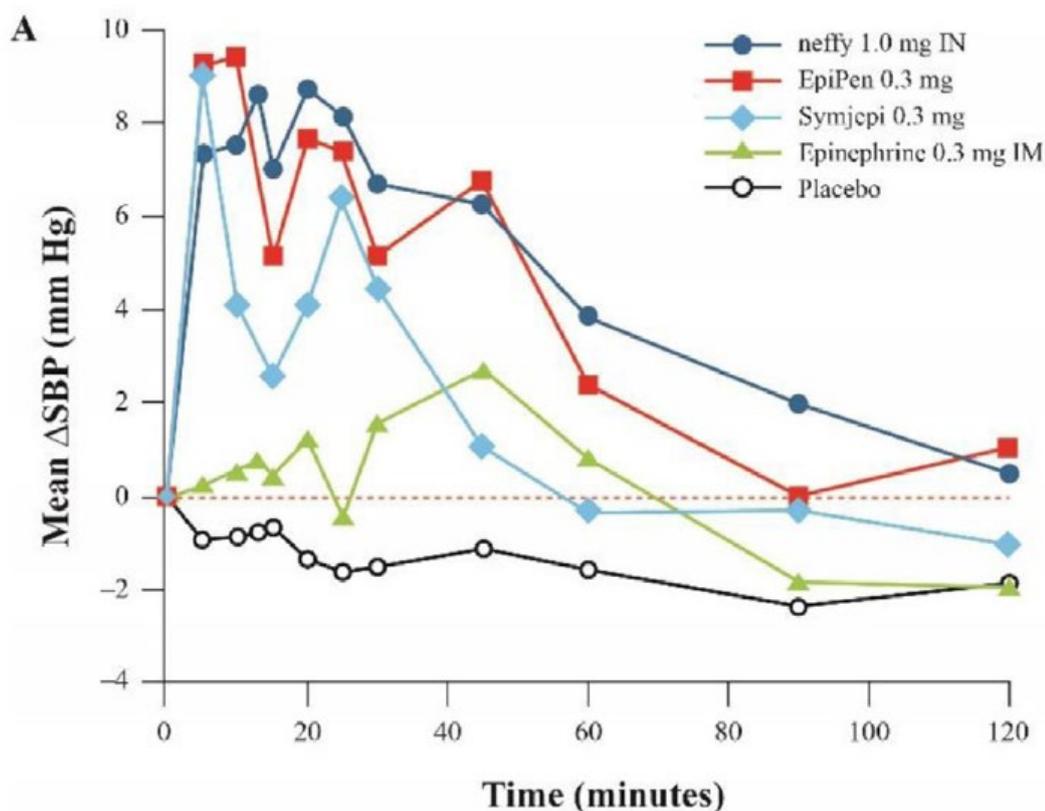


図1 ネフィ、エピペン、シムジェピ、エピネフリン 0.3 mg IM 投与後の平均血漿エピネフリン濃度と時間の。 IM、筋肉内、 IN、鼻腔内

エピネフリン濃度対時間曲線では、エピペン投与後にエピネフリン平均濃度が最も高くなり、次いでシムジェピ、ネフィ、エピネフリン 0.3 mg IM の順であった (図 1)。平均 Cmax 値 (最高血中濃度) が最も高かったのは、エピペン (503 pg/mL) およびシムジェピ (438 pg/mL) 投与後であった。ネフィの平均 Cmax (最高血中濃度) (258 pg/mL) は、エピネフリン 0.3 mg IM (254 pg/mL) と同程度であった。



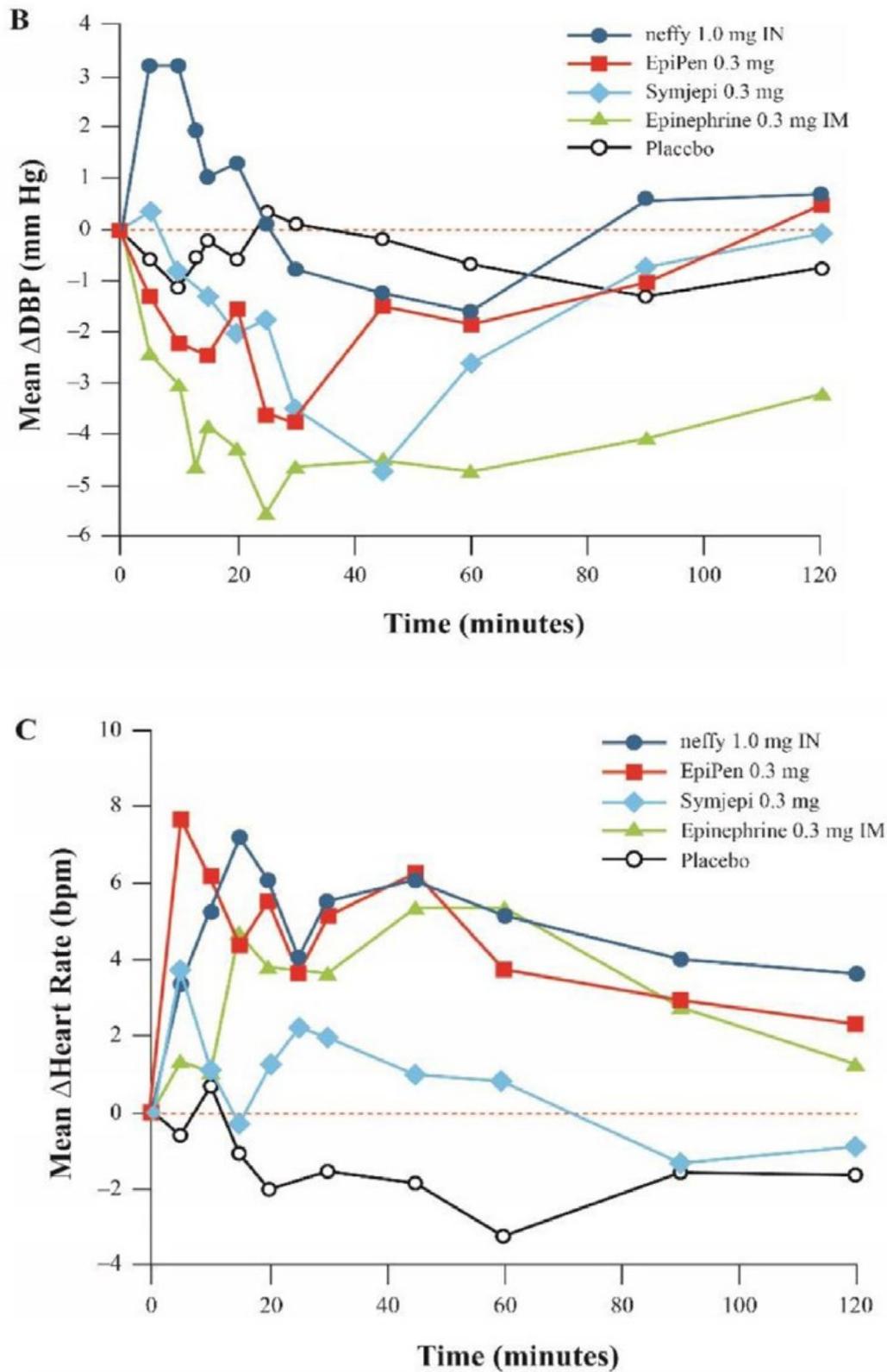


図 2 ネフィ、エピペン、シムジェピ、エピネフリン 0.3 mg IM 投与後の薬力学的測定値と時間の関係。

(A) SBP のベースラインからの平均変化、(B) DBP のベースラインからの平均変化、(C) 心拍数のベースラインからの平均変化。bpm、1 分間の拍動数、DBP、拡張期血圧、IM、筋肉内、IN、鼻腔内、SBP、収縮期血圧。

この分析により、鼻腔内およびさまざまな IM 注射方法間の PK（薬物動態）および PD（薬力学）の違いが明らかになりました。ネフィーによるエピネフリンの鼻腔内投与は、 $C_{max}$ （最高血中濃度）の下限が低いにもかかわらず、現在利用可能なエピネフリンの投与システム（EAI（エピペン自動注射器）および手動 IM（筋肉）注射）と比較して同等またはそれ以上の PD（薬力学）反応をもたらした。投与経路に関係なく、これらのデータは、鼻腔内または IM 注射で投与した場合、最大 PD（薬物動態）効果は天井効果の影響を受けることを示している。

訳注：天井効果とは平均値+1SD がデータのとり得る値の上限を超えていることを指す