

審議結果報告書

平成 30 年 9 月 5 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ロラピタ静注2mg
[一 般 名] ロラゼパム
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 10 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 8 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ロラピタ静注 2 mg
[一 般 名] ロラゼパム
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 5 日
[剤形・含量] 1 バイアル（1.0 mL）中にロラゼパム 2 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のてんかん重積状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] てんかん重積状態
[用法及び用量] 通常、成人にはロラゼパムとして 4 mg を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4 mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと。
通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05 mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg を超えないこと。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 6 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ロラピタ静注 2 mg
[一 般 名] ロラゼパム
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 5 日
[剤形・含量] 1 バイアル (1.0 mL) 中にロラゼパム 2 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果] てんかん重積状態
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはロラゼパムとして 4 mg を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 1 回につき 4 mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと。
通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05 mg/kg (最大 4 mg) を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 1 回につき 0.05 mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg を超えないこと。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、ベンゾジアゼピン誘導体であり、GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性神経伝達物質である GABA の受容体に対する親和性を増大させる。本邦においては 1977 年に錠剤（ワイパックス錠）が承認されて以降、「神経症における不安・緊張・抑うつ」及び「心身症（自律神経失調症、心臓神経症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ」の効能・効果で使用されている。

本剤は、1976 年にオランダで承認されて以降、2017 年 4 月現在、米国等 12 カ国で承認されており、そのうち、てんかん重積状態の効能・効果で承認されているのは、米国、カナダ、ドイツ、アイルランド、イタリア、英国及びオーストリアの 7 カ国である。

本邦では、本剤の「てんかん重積状態」に対する適応について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 12 月に申請者に対して開発要請が行われた（平成 22 年 12 月 13 日付け医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）。その後、2013 年 12 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、てんかん重積状態に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

本邦では、これまでにてんかん重積状態に関連する効能・効果を有する薬剤として、ジアゼパム、フェニトインナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、ホスフェニトインナトリウム水和物、ミダゾラム（以上、注射剤）、抱水クロラール（坐剤及び注腸剤）が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のロラゼパムは日局収載品であり、[] の [] により登録されている原薬（登録番号 []）を用い、既承認の [] 製剤の製造に使用されている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬濃度が 2.0 mg/mL の薬液を 1 バイアル中に 1.0 mL 充てんした注射剤である。原薬が水にほとんど溶けないため、非水性の注射用剤として開発されており、処方と安定性に関する検討結果に基づき、ベンジルアルコール、マクロゴール 400 及びプロピレングリコールが添加剤として選択されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の受入れ、秤量・溶解、液量調整、ろ過、無菌ろ過・充てん・打栓・巻締及び包装・表示・試験・保管からなり、重要工程として、[] 工程が設定されている。また、秤量・溶解、液量調整、ろ過及び無菌ろ過・充てん・打栓・巻締工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、TLC）、純度試験（類縁物質＜HPLC、TLC＞）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	5℃	-	ガラスバイアル	18 カ月 ^{a)}
	実生産/3 ロット			ガラスバイアル/ゴム栓	12 カ月 ^{a)}
加速試験	実生産/3 ロット	25℃	60% RH	ガラスバイアル/アルミニウムキャップ	6 カ月

a) 測定時点は、開始時、6、12 及び 18 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル/ゴム栓及びアルミニウムキャップにより施栓されたガラスバイアルに充てんし、2～8℃で遮光保存するとき、18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 容器の適合性について

機構は、製剤の薬液が非水性であることから、製造工程で使用される無菌ろ過フィルター等のプラスチック製品及びゴム栓等の容器からの溶出物に関する検討状況について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 製剤の製造時に混入する溶出物/抽出物について、臨床試験用製剤のロット分析結果で認められた不純物のピークが製剤の製造時に使用する無菌ろ過フィルターのうち、XXXXXXXXXXのフィルターに起因することが分かっており、XXXXXXXXXXのフィルターのみを使用する市販製剤の製造所では、毒性学的懸念の閾値に基づく許容摂取量を上回るフィルター由来の溶出物/抽出物が認められないことを確認している。また、プロピレングリコール/ベンジルアルコール（XXXX）をモデル溶媒として使用した苛酷条件での溶出物/抽出物の評価においても、XXXXXXXXXXのフィルターからの総抽出物の推定摂取量が許容摂取量の範囲内であることを確認している。
- 保存期間中の溶出物/抽出物について、倒立状態、2～8℃で 21 カ月間保管した市販製剤中のゴム栓等の容器からの溶出物の評価を行い、いずれの溶出物も推定摂取量は毒性学的懸念の閾値に基づく許容摂取量、又は化合物特異的な許容摂取量の範囲内であることを確認した。

以上を踏まえ申請者は、製剤中の溶出物が特定されていること、溶出物の推定摂取量が許容摂取量の範囲内であることを考慮すると、安全性上特段の懸念はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、容器の適合性について適切な確認がなされていると判断した。

なお機構は、その他の製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間に関する事項は適切に規定、管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理については、ワイパックス錠の製造販売承認申請時及び再審査申請時に評価されている（CTD 4.3.1: ワイパックス錠承認申請時資料）。本申請はてんかん重積状態に係る承認申請であることから、てんかん重積状態に対する薬理作用を補完することを目的として、効力を裏付ける試験に関する公表文献が参考資料として提出された。また、本剤とワイパックス錠では臨床での投与経路及び用法・用量が異なるものの、ワイパックス錠の承認申請時に一般薬理試験として本薬の安全性薬理が評価

されていること、本剤は海外における 40 年に及ぶ臨床使用実績があることを踏まえ、安全性薬理について新たな資料は提出されていない。なお、特に記載のない限り、数値は平均値で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 カイニン酸に誘発された脳波異常に及ぼす影響（参考 CTD 4.2.1.1.1: *Epilepsy Behav* 2015; 51: 191-8）

マウスの扁桃体基底外側核にカイニン酸 0.3 µg を単回投与した後、40 分後に本薬 8 mg/kg を単回腹腔内投与し、脳波の総強度及び平均振幅に及ぼす影響を検討した。その結果、カイニン酸により誘発される脳波の総強度及び平均振幅の増大は抑制傾向を示した。

3.1.2 コバルト／ホモシステイン誘発強直間代発作に及ぼす影響（参考 CTD 4.2.1.1.2: *Neurology* 1990; 40: 990-4）

ラットの左前頭硬膜上にコバルト末を載せ、ホモシステインチオラクトン（5.5 mmol/kg）を投与し全般的強直間代発作¹⁾を誘発した後、2 回目の発作後又は 1 回目の発作が 5 分以上継続したときに本薬 0.33 ～3.0 mg/kg を単回腹腔内投与した。その結果、本薬はコバルト及びホモシステインにより誘発される全般的強直間代発作を抑制し、ED₅₀ [95%信頼区間] は 0.94 [0.67, 1.32] mg/kg であった。

3.1.3 ソマン誘発けいれん重積発作に対する作用

ラットに HI-6²⁾ (125 mg/kg) を腹腔内投与し、30 分後にソマン (180 µg/kg) を皮下投与した後、発作開始³⁾5 又は 40 分後に本薬 3.0 mg/kg を腹腔内投与した結果、脳波測定で確認されたソマン誘発けいれん発作の消失は、ソマン投与 5 分後の投与において 5/6 例、40 分後において 1/5 例に認められた（参考 CTD 4.2.1.1.3: *J Biomed Sci* 1999; 6: 86-96）。

モルモットにピリドスチグミン臭化物 (0.026 mg/kg) を筋肉内投与し、30 分後にソマン 56 µg/kg を皮下投与、アトロピン (2 mg/kg) とプラリドキシム塩化物 (25 mg/kg) を筋肉内投与した後、発作開始⁴⁾5 及び 40 分後に本薬を筋肉内投与した。その結果、本薬は脳波測定で確認されたソマン誘発けいれん発作を抑制し、ソマン投与 5 及び 40 分後の投与における ED₅₀ [95%信頼区間] はそれぞれ 3.53 [1.96, 9.96] 及び 6.67 [4.61, 10.25] mg/kg であった（参考 CTD 4.2.1.1.4: *Arch Toxicol* 1999; 73: 473-8）。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本申請で提出された資料は公表文献のみであるが、本薬の GABA 受容体を介した薬理作用については広く知られていること、けいれん重積発作を呈する動物において本薬の抗けいれん作用が認められていることを踏まえると、本薬の効力について薬理学的観点からは特に問題ないと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬物動態については、ワイパックス錠の製造販売承認申請時及び再審査申請時に評価されている（CTD 4.3.1: ワイパックス錠承認申請時資料）。本申請は新投与経路（静脈内投与）に係る承認申請であることから、静脈内投与による本薬の薬物動態の評価を補完することを目的として、イヌにおけるトキシコキネティクスの評価を目的とする試験の成績が提出された。

1) 以下のいずれかの状態を呈したとき、てんかん重積状態の開始と定義した。

①コバルト末を留置した部位においててんかん様の脳波及び運動発作が認められること

②少なくとも 20 秒に 1 回の頻度で、コバルト末を留置した部位から発した活動電位が全般化して複数の棘波を認めること

2) アセチルコリンエステラーゼ賦活作用を有し、呼吸困難による致死を防ぐために投与している。

3) 律動的な高振幅棘波又は鋭波が 10 秒以上認められる状態と定義した。

4) 10 秒以上継続する棘波又は鋭波の反復が認められる状態と定義した。

生体試料中未変化体濃度は、HPLC（定量下限: 10 ng/mL）を用いて測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

雄性イヌ（6 例/群）に本薬 1、2.5 又は 5 mg/kg を 4 時間ごとに 2 回反復静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった（CTD 4.2.3.2.6）。

表 2 雄性イヌに本薬を静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg/kg)	投与 回数	C ₀ (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1	1回目	1325 ± 277 ^{a,b)}	681 ± 226 ^{a)}	0.37 ± 0.04 ^{a)}
	2回目	920 ± 221 ^{a,c)}	824 ± 240 ^{a)}	0.56 ± 0.17 ^{a)}
2.5	1回目	2687 ± 1190 ^{b)}	2083 ± 744	0.48 ± 0.08
	2回目	1723 ± 401 ^{c)}	1437 ± 294	0.49 ± 0.09
5	1回目	4042 ± 2004 ^{b)}	3809 ± 2598	0.51 ± 0.15
	2回目	3706 ± 1817 ^{c)}	2694 ± 1012	0.54 ± 0.13

平均値±標準偏差、評価例数: 6 例/群

a) 5 例、b) 対数線形外挿法による推定値、c) 2 回目投与後 0 時間

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された検討結果に特段の問題はないものとする。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性については、ワイパックス錠の製造販売承認申請時及び再審査申請時に評価されている（CTD 4.3.1: ワイパックス錠承認申請時資料）。本申請は新投与経路（静脈内投与）に係る承認申請であることから、静脈内投与による本薬の安全性評価を補完することを目的として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 3）。

表 3 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与 経路	用量 (mg/kg)	主な所見	LD ₅₀ (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	0 ^{a)} 、15.9、 20.0、25.1、 31.6	死亡：15.9（雌雄合算 2/10 例）、20.0（雌雄合算 4/10 例）、25.1（雌雄合算 4/10 例）、31.6（雌雄合算 8/10 例）	24.0 ^{b)}	参考 ^{d)} 4.2.3.1.2
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0 ^{a)} 、25、50、 75	死亡：50（雌雄合算 1/2 例）、75（雌雄合算 2/2 例）	50.0 ^{c)}	参考 ^{d)} 4.2.3.1.2

a) 溶媒: ポリエチレングリコール（18%(v/v)）及びベンジルアルコール（2%(v/v)）含有プロピレングリコール

b) 本薬の LD₅₀ は 4.8 mL/kg 及び溶媒の LD₅₀ は 5.5 mL/kg であり、本薬と溶媒の LD₅₀ はほぼ同等と判断されている。

c) 本薬の LD₅₀ は 10.0 mL/kg 及び溶媒の LD₅₀ は 12.5 mL/kg であり、本薬と溶媒の LD₅₀ はほぼ同等と判断されている。

d) 試験実施時期が米国での GLP 導入（1979 年施行）以前であるため GLP 非適用試験

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 2 週間静脈内投与毒性試験が実施された（表 4）。主な毒性所見は、運動失調及び運動量減少であった。なお、イヌの 2 週間静脈内投与試験での最小毒性量（2 mg/kg/日）における

本薬の C_0 及び $AUC_{0-\infty}$ ⁵⁾ は、臨床最高用量投与時における C_0 及び $AUC_{0-\infty}$ ⁶⁾ と比較して、6.77 倍及び 0.33 倍であった。

表 4 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	2 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、1、5、10	≥1：運動失調、運動量減少、眼瞼下垂等	<1	4.2.3.2.2
雌雄ラット (SD)	静脈内	2 週 (1 回/日) + 休薬 2 ヶ月	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、0.25、2.5	≥0.25：運動量減少、眼瞼下垂 2.5：運動失調 回復性：あり	0.25	4.2.3.2.3
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	2 週 (2 回/日)	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、2、5、10	≥2：運動失調、振戦、流涎等	<2	4.2.3.2.5, 4.2.3.2.6

a) 生理食塩液

b) 溶媒: HPB (250 mg/mL) 及びマンニトール (50 mg/mL) 含有滅菌水

5.3 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 5)。いずれの試験でも催奇形性は認められなかった。

表 5 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～15 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2、4、8	母動物： ≥2：運動失調、体重増加抑制 胎児： 本薬投与に起因する影響なし	母動物 (一般毒性) : <2 胚・胎児発生 : 8	参考 ⁹⁾ 4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0 ^{b)} 、1、2、4	母動物： ≥1：運動失調、体重増加抑制 胎児： 本薬投与に起因する影響なし	母動物 (一般毒性) : <1 胚・胎児発生 : 4	参考 ⁹⁾ 4.2.3.5.2.2

a) 溶媒: ポリエチレングリコール (18%(v/v)) 及びベンジルアルコール (2%(v/v)) 含有プロピレングリコールに、同量の生理食塩液を加えた溶液

b) 溶媒: ポリエチレングリコール (18%(v/v)) 及びベンジルアルコール (2%(v/v)) 含有プロピレングリコールに、1.5 倍量の生理食塩液を加えた溶液

c) 試験実施時期が米国での GLP 導入 (1979 年施行) 以前であるため GLP 非適用試験

5.4 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験が実施された (表 6)。

表 6 生殖発生毒性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	静脈内	本薬の海外市販剤 (2 mg/mL ^{a)})、本薬のシクロデキストリン含有製剤 (1 ^{b)} 、4 mg/mL ^{c)})、又は生理食塩液を 1 週間反復投与 (1 mL/日)	海外市販剤： 2：壊死、炎症、出血、浮腫、血栓、線維化 シクロデキストリン含有製剤： ≥1：紅斑 4：血管の類線維素壊死	4.2.3.6.2

a) 溶媒: ポリエチレングリコール (18%(v/v)) 及びベンジルアルコール (2%(v/v)) 含有プロピレングリコールに、同量の滅菌水を加えた溶液

b) 溶媒: HPB (62.5 mg/mL) 及びマンニトール (12.5 mg/mL) 含有滅菌水

c) 溶媒: HPB (250 mg/mL) 及びマンニトール (50 mg/mL) 含有生理食塩液

5) イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.6) において雄性イヌに本薬 2 mg/kg/日を 1 日 2 回静脈内投与したときの 1 回目及び 2 回目投与における血漿中未変化体の C_0 の平均値 (1123 ng/mL) 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値 (753 ng・h/mL)

6) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1) 及び日本人でんかん重積患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1) における血漿中未変化体濃度データから PPK 解析を用いて算出した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最大値。 C_{max} は小児 (生後 3 ヶ月以上 16 歳未満) に対して 0.05 mg/kg を 2 回静脈内投与したときに推定される最大値 (166 ng/mL)、 $AUC_{0-\infty}$ は成人 (16 歳以上) に対して 4 mg を 2 回静脈内投与したときに推定される最大値 (2272 ng・h/mL)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 生殖発生毒性について

機構は、本薬の静脈内投与による生殖発生毒性試験として、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されていないことについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ワイパックス錠の製造販売承認申請のために実施したラットを用いた妊娠前及び妊娠初期経口投与試験並びにラットを用いた周産期及び授乳期経口投与試験では母動物への毒性が認められたことから、本薬は十分な曝露量下で評価されていると考えられること、またラットにおける本薬のバイオアベイラビリティは 100%と報告されていること（Drug Metab Dispos 2011; 39: 820-9）を踏まえ、本薬の静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する影響、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する影響は、当該経口投与試験成績により評価可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬を静脈内投与したときの毒性について、特段の問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS（定量下限: 0.500 ng/mL 及び 1.00 ng/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1.1: B3541001 試験）、日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験⁷⁾の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に本薬を 50 µg/L 添加したとき、限外ろ過法による血清タンパク結合率は 87%であった（参考 CTD 5.4.21: Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 985-9）。

アラメチシンによる活性化ヒト肝ミクロソームを用いて本薬（ラセミ体として 10～500 µmol/L）の代謝について検討したとき、R 体及び S 体のグルクロン酸抱合代謝の K_m は 29±8.9 及び 36±10 µmol/L であった（参考 CTD 5.4.22: Drug Metab Dispos 2013; 41: 1273-84）。

各 UGT 分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15、2B17）の発現系に本薬（ラセミ体として 10～500 µmol/L）を添加したとき、R 体及び S 体は主に UGT2B15 によって代謝され、UGT2B4 及び UGT2B7 によっても代謝された。また、R 体の代謝には UGT1A7 及び UGT1A10 の関与も認められた（参考 CTD 5.4.22: Drug Metab Dispos 2013; 41: 1273-84）。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬（ラセミ体として 100 µmol/L）のグルクロン酸抱合に対する、コデイン、フルコナゾール、ケタミン、ケトコナゾール、メサドン、モルヒネ、バルプロ酸、ジドブジンの

7) 参考 CTD 5.3.3.1.2: GT/MR1940 試験、参考 CTD 5.3.3.1.3: GT/MR2084 試験、参考 CTD 5.3.3.1.4: GT/MR2168 試験、参考 CTD 5.3.3.1.5: GT/MR2777 試験

阻害作用を検討したとき、いずれの阻害剤についても *R* 体及び *S* 体の阻害の程度に大きな違いはみられず、強い阻害作用を示したのはケトコナゾール (*R* 体及び *S* 体の IC_{50} : 22 及び 18 $\mu\text{mol/L}$) のみであった (参考 CTD 5.4.22: Drug Metab Dispos 2013; 41: 1273-84)。本邦において承認されている 2% ケトコナゾール外用製剤 5 g 投与後の血中ケトコナゾール濃度は定量下限 (1 ng/mL) 以下であること (参考 CTD 5.4.55: 薬理と治療 1991; 19: 1857-61) から、本剤投与時にケトコナゾールとの相互作用が認められる可能性は低いと申請者は考察している。

6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、本剤 2 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体及び 3-*O*-グルクロニド体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった (CTD 5.3.3.1.1: B3541001 試験)。

表 7 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及び 3-*O*-グルクロニド体の薬物動態パラメータ

UGT2B15 遺伝子型	評価 例数	未変化体				3- <i>O</i> -グルクロニド体		
		C_0 (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Ae^a (ng)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Ae^b (μg)
*1/*1	3	143.3 $\pm$ 60.4	327.3 $\pm$ 83.0	12.83 $\pm$ 2.02	4860 $\pm$ 910	1517 $\pm$ 202	14.10 $\pm$ 2.54	2100 $\pm$ 82
*1/*2	1	48.7	406.0	11.00	8300	1500	11.90	1890
*2/*2	2	73.8, 75.2	505, 740	18.0, 19.9	6630, 7960	949, 1440	17.8, 18.8	1430, 1700

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 未変化体として、b) 3-*O*-グルクロニド体として

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 年齢及び性別の影響

外国人健康高齢者及び非高齢者 (薬物動態評価例数: 高齢者男女各 15 例及び非高齢者男女各 15 例) を対象に、本剤 1.5~3.0 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、 V_d 、 CL について性別間で大きな違いは認められず、 V_d は高齢者と非高齢者で大きな違いは認められなかったが、 CL は高齢者群で低値を示した。高齢者では非高齢者と比較して f_e が高値を示したことを踏まえると、加齢に伴う血漿中アルブミン濃度の減少に由来して血漿中濃度が高値になる可能性があるものの、用量調節を必要とするほどの変化ではないと申請者は考察している (参考 CTD 5.4.23: Clin Pharmacol Ther 1979; 26: 103-13、参考 CTD 5.4.53: J Pharm Pharmacol 1982; 34: 122-3)。

表 8 外国人健康成人及び高齢者に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	CL (mL/min/kg)	V_d (L/kg)	CL_r^a (mL/min/kg)	V_{dr}^a (L/kg)	f_e^a (%)
非高齢男性	6	1.0 $\pm$ 0.38	1.07 $\pm$ 0.08	9.63 (4.82, 16.40)	10.25 (8.61, 11.88)	10.47 (9.51, 10.77)
非高齢女性	9	0.98 $\pm$ 0.28	1.14 $\pm$ 0.13	9.08 (6.01, 14.04)	10.52 (7.79, 11.73)	10.87 (9.07, 12.58)
高齢男性	9	0.80 $\pm$ 0.27	1.02 $\pm$ 0.13	6.95 (3.83, 11.38)	8.81 (7.13, 11.16)	11.60 (10.44, 12.80)
高齢女性	6	0.72 $\pm$ 0.14	0.95 $\pm$ 0.04	6.42 (5.01, 7.75)	8.44 (8.19, 8.84)	11.25 (10.52, 11.97)

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 平均値 (最小値, 最大値)

6.2.3.2 肝機能の影響

外国人健康成人及び肝機能障害患者 (薬物動態評価例数: 健康成人: 11 例、肝炎患者: 9 例、肝硬変患者: 13 例) を対象に、本剤 2 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、健康成人と肝機能障害患者の V_z 及び CL に大きな違いは認められなかった。肝機能障害による本剤の薬物動態への影響は軽微であり、用量調節を行う必要はないと申請者は考察している (参考 CTD 5.4.24: Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 411-9)。

表9 外国人健康成人及び肝機能障害被験者に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	CL (mL/min/kg)	V _z (L/kg)	t _{1/2} (h)	CL _r (mL/min/kg)	V _{zr} (L/kg)	f _{bound} (%)
健康成人	11	0.75±0.23	1.28±0.34	22.1±5.4	11.7±4.8	19.9±6.7	93.2±1.8
肝硬変患者	13	0.81±0.48	2.01±0.82	31.9±9.6	10.6±6.7 ^{a)}	25.3±8.8 ^{a)}	88.6±2.5 ^{a)}
肝炎患者	9	0.74±0.34	1.52±0.61	25.0±6.4	9.4±4.1 ^{b)}	18.1±9.7 ^{b)}	91.0±1.9 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 5 例、b) 6 例

6.2.3.3 腎機能の影響

外国人健康成人、腎機能障害患者（CL_{Cr}: 22±4 mL/min）及び維持透析患者（薬物動態評価例数: 健康成人: 6 例、腎機能障害患者: 6 例、維持透析患者: 4 例）を対象に、本剤 1.5 又は 3 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、CL については大きな変化は認められなかったが、腎機能障害患者及び維持透析患者において V_{ss} が高くなる傾向が認められた。腎機能障害患者では健康成人と比較して未変化体の C₀ が低値を示し、消失に長時間を要する可能性があるものの、用量調節を必要とするほどの変化ではないと申請者は考察している（参考 CTD 5.4.25: Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 646-52）。

表 10 健康成人、腎機能障害患者及び維持透析患者に本剤を単回静脈投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	CL (mL/min)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (h)
腎機能正常被験者	6	71±11	90±10	16±2
腎機能障害患者	6	85±15	101±10	20±4
維持透析患者	4	82±20	143±5	28±7

平均値±標準誤差

6.2.4 薬物相互作用試験

喫煙、バルプロ酸、リファンピシン、酢酸ノルエチンドロン 1 mg/エチニルエストラジオール 50 µg を含有する経口避妊薬及びプロベネシドが本剤の薬物動態に及ぼす影響は表 11 のとおりであった。

表 11 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

併用薬等 (用法・用量)	UGT 遺伝子型	単独投与時		併用投与時		添付資料 CTD
		CL (mL/min)	V _d (L)	CL (mL/min)	V _d (L)	
喫煙 (1 日 25～45 本)	- ^{a)}	0.96±0.09 (10) ^{bc)}	1.30±0.07 (10) ^{bd)}	1.08±0.05 (10) ^{bc)}	1.22±0.03 (10) ^{bd)}	参考 5.4.27 ^{a)}
バルプロ酸 (1 回 600 mg 1 日 1 回経口投与)	UGT2B15*1/*1	4.61±1.07 (9) ^{d)}	- ^{a)}	3.89±1.68 (9) ^{d)}	- ^{a)}	参考 5.4.28 ^{a)}
	UGT2B15*2/*2	2.66±0.55 (15) ^{d)}	- ^{a)}	2.13±0.76 (15) ^{d)}	- ^{a)}	
バルプロ酸 (1 回 600 mg 1 日 1 回経口投与)	UGT2B7*1/*1 ^{h)}	2.59±0.47 (5) ^{d)}	- ^{a)}	2.16±0.77 (5) ^{d)}	- ^{a)}	参考 5.4.54 ^{d)}
	UGT2B7*1/*2 ^{h)}	2.58±0.52 (5) ^{d)}	- ^{a)}	2.00±0.56 (5) ^{d)}	- ^{a)}	
	UGT2B7*2/*2 ^{h)}	2.89±0.80 (4) ^{d)}	- ^{a)}	2.26±1.10 (4) ^{d)}	- ^{a)}	
リファンピシン (1 回 600 mg 1 日 1 回経口投与)	UGT2B15*1/*1	4.61±1.07 (9) ^{d)}	- ^{a)}	9.92±2.69 (9) ^{d)}	- ^{a)}	参考 5.4.28 ^{a)}
	UGT2B15*2/*2	2.66±0.55 (15) ^{d)}	- ^{a)}	6.67±1.54 (15) ^{d)}	- ^{a)}	
経口避妊薬 (6 カ月以上使用)	- ^{a)}	77.4±32.9 (8)	80.8±18.5 (8)	288.9±165.9 (7)	119.4±29.8 (7)	参考 5.4.29 ^{a)}
プロベネシド (1 回 500 mg 本剤投与 12 時間前から 6 時間毎経口投与)	- ^{a)}	80.3±13.2 (9) ^{b)}	111±7 (9) ^{b)}	44±5.4 (9) ^{b)}	111±5 (9) ^{b)}	参考 5.4.30 ^{b)}

平均値±標準偏差 (評価例数)

本剤 2 mg を単回静脈内投与した。また、血漿中における測定対象は本薬未変化体である。

a) 測定又は算出せず、b) 平均値±標準誤差 (評価例数)、c) mL/min/kg、d) L/kg、e) Chest 1985; 87: 223-6、f) L/h/70 kg、g) Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 486-94、h) UGT2B15*2/*2、i) Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 595-600、j) Hepatology 1983; 3: 248-53、k) J Pharmacol Exp Ther 1985; 234: 345-9、

6.2.5 患者における検討

日本人てんかん重積状態の患者（薬物動態評価例数：小児：16 例、成人：10 例）を対象に、本剤を成人では 4 mg、小児では 0.05 mg/kg を 1 又は 2 回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は表 12 のとおりであった（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）。

表 12 日本人てんかん重積状態の患者に本剤を 1 又は 2 回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

年齢	UGT2B15 遺伝子型	初回投与からの時間		最終投与からの時間			
		～10 (min)	0.5～2 (h) ^{a)}	～110 (min) ^{b)}	12～18 (h)	18～24 (h)	36～48 (h)
7 歳未満	*1/*1	50.8, 54.2 (2)	32.2, 40.4 (2)	-	15.4 (1)	13.9 (1)	7.85, 4.46 (2)
	*1/*2	56.70±26.12 (4)	32.6 (1)	80.6, 61.5 (2)	56.3, 11.9 (2)	12.7, 23 (2)	11.59±11.73 (4)
	*2/*2	200.2±134.2 (3)	-	1319±2149 (3)	-	14.47±3.61 (3)	2.973±0.648 (3)
7 歳以上 16 歳未満	*1/*1	29.88±17.99 (3)	32.30±3.51 (3)	49.3 (1)	15 (1)	9.65, 23.8 (2)	7.675±5.293 (4)
	*1/*2	76.5, 566 (2)	37.3 (1)	172 (1)	23.2, 15.3 (2)	-	6.04, 4.43 (2)
	*2/*2	-	-	-	-	-	-
16 歳以上	*1/*1	75.8 (1)	-	93.3 (1)	-	40.7 (1)	19.8 (1)
	*1/*2	156.5±223.2 (4)	49.30±21.45 (4)	-	32.38±9.04 (4)	-	7.133±2.288 (3)
	*2/*2	130, 119 (2)	60.8, 60.8 (2)	-	20.5 (1)	42.6 (1)	10.2, 29.8 (2)

平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下は個別値を表示、血漿中未変化体濃度の単位: ng/mL

a) 1 回投与例のみ、b) 2 回投与例のみ

6.2.6 PPK 解析

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1: B3541001 試験）、日本人てんかん重積状態の患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）から得られた血漿中未変化体濃度データ（32 例、203 点）を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、CL 及び V_1 に対して体重が共変量として同定され、 $CL = 2.63 \times (\text{体重}/36.5)^{0.791}$ L/h、 $V_1 = 37.9 \times (\text{体重}/36.5)^{1.39}$ L、 $V_2 = 12.6$ L、 $Q = 5.38$ L/h という PPK モデルが構築された（参考 CTD 5.3.3.5.1: PMAR-EQDD-B354a-DP4-602 解析）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に対する年齢の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する年齢の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の主な代謝経路であるグルクロン酸抱合について、主に関与する UGT2B15 のタンパク量については生後 3 ヶ月程度で成人と同レベルに発現していることから（Toxicol Sci 2014; 141: 292-9）、生後 3 ヶ月以上の小児においては、UGT2B15 による代謝は成人と同程度となる可能性があること、UGT2B7 については加齢によりタンパク量が増加することから（Drug Metab Dispos 2006; 34: 2097-101）、小児においては UGT2B7 による代謝は成人と異なる可能性があること、UGT2B4 については、相対 mRNA 量は成人と比較して小児において少ないこと（Gut 2002; 50: 259-65）を説明した。

また申請者は、日本人健康成人及びてんかん重積状態の患者における本薬の血漿中濃度を用いた PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.1: PMAR-EQDD-B354a-DP4-602 解析）において薬物動態パラメータに対して体重以外の影響は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、PMAR-EQDD-B354a-DP4-602 解析に基づき国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1: B3541001 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）の被験者における薬物動態パラメータのベイズ推定値は表 13 のとおりであり、体重で補正した CL は年齢層間で大きな違いは認められなかったこと、体重補正後の V_1 は低年齢層で低値を示す傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、体重補正後の V_1 は低年齢層で低値を示す傾向がみられた理由について、新生児から乳幼児では成人と比較して体重あたりの脂肪量が相対的に少ないことが報告されており（N Engl J Med 2003; 349: 1157-67）、低年齢層では成人と比較して本薬の脂肪組織等への移行が少ないことが考えられると説明した。

表 13 PPK 解析モデルによる薬物動態パラメータのベイズ推定値

年齢	評価例数	CL (mL/min/kg)	V ₁ (L/kg)
3 カ月以上 1 歳未満	1	1.76	0.55
1 歳以上 7 歳未満	8	1.50±0.09	0.67±0.04
7 歳以上 16 歳未満	7	1.30±0.21	0.94±0.22
16 歳以上	16	1.11±0.10	1.24±0.17

平均値±標準偏差

次に申請者は、本剤はてんかん重積状態の患者においててんかん発作を速やかに消失させることを目的とした薬剤であり、投与直後における C_0 が有効性及び安全性に大きな影響を与えると考えること、16 歳未満の患者に対しては用量を体重あたりと設定することで C_0 を一定の範囲内とすることが可能と考えることを説明した。また申請者は、16 歳未満の患者に対して本剤 0.05 mg/kg、16 歳以上の患者に対して本剤 4 mg を単回静脈内投与したときの C_0 及び AUC のベイズ推定値は表 14 のとおりであり、 C_0 は低年齢層で高い傾向が認められたが、得られた推定値の範囲は重複していたこと、AUC は低年齢層において低値を示したことを説明した。

表 14 16 歳未満の患者に対して本剤 0.05 mg/kg、16 歳以上の患者に対して本剤 4 mg を単回静脈内投与したときの PPK 解析モデルによる C_0 及び AUC のベイズ推定値

年齢	評価例数	C_0 (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
3 カ月以上 1 歳未満	1	99	520
1 歳以上 7 歳未満	8	77±4	571±51
7 歳以上 16 歳未満	7	59±11	705±172
16 歳以上	16	67±44	1123±388

平均値±標準偏差

なお申請者は、本剤を使用した 2 試験（年齢の中央値（範囲）5.4 歳（0.3～17.8 歳）、本剤の用量の中央値（範囲）0.10 mg/kg（0.02～0.18 mg/kg））から得られた血漿中未変化体濃度データ（145 例、439 点）から構築した PPK 解析モデルの検討（Clin Pharmacokinet 2017; 56: 941-51）において、本剤投与 10 分後における血漿中未変化体濃度の推定値は、本剤の有効性が認められた被験者及び認められなかった被験者において、それぞれ 109±32 及び 168±70 ng/mL、安全性に問題が認められた被験者及び認められなかった被験者において、それぞれ 160±73 ng/mL 及び 119±47 であり、本剤の有効性及び安全性と本剤投与 10 分後における血漿中未変化体濃度に明確な関連性は認められなかったことから、小児に対して体重あたりの用量が投与されていることを前提とすれば、血漿中未変化体濃度の変化が有効性及び安全性に与える影響は大きくないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、成人及び小児における本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因として、体重の変化に関連する生理学的な変化以外の要因は認められなかったこと、16 歳未満の患者に対して体重あたりの用量を投与することにより、 C_0 を年齢によらず一定の範囲内とすることが可能と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえると、本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因は体重の変化に関連するものに限られ、年齢に依存した本質的な影響は認められていない。また、小児において体重あたりの用量に基づいて本剤を投与したときの薬物動態パラメータを踏まえると、本剤投与時における C_0 の分布を成人と同様の範囲とすることが可能である。一方で、体重に関連する影響を踏まえ、本剤の体重あたりの V_1 は 1 歳未満の乳児において低値を示すこと、体重あたりの CL は低年齢の小児において高値を示す傾向が認められることを踏まえると、投与数十分後及びそれ以降における薬物動態の観点からは、小児では成人に

おける曝露量と比較して低値を示す可能性がある。なお、小児及び成人の薬物動態の相違が有効性及び安全性に対して及ぼす影響については、7.R.5.3 項で議論したい。

6.R.2 薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬の代謝経路及び本剤の薬物動態学的相互作用について説明した上で、他の薬剤と併用する場合の用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は本薬の主な代謝経路はグルクロン酸抱合であり、グルクロン酸抱合反応には主に UGT2B15 が関与すると考えられるが、UGT2B4 及び UGT2B7 の寄与も考えられると説明した（6.2.1 参照）。

その上で申請者は、本剤の薬物動態学的相互作用（表 11）を踏まえ、他の薬剤と併用する場合の用量調節及び注意喚起について、それぞれ以下のように説明した。

- 本剤とグルクロン酸抱合による代謝が競合すると考えられるバルプロ酸を併用したとき、本剤の CL は単独投与時から 16～24%低下し、CL の変化率に対する UGT2B15 及び UGT2B7 遺伝子型の影響は限定的であった。以上を踏まえると、併用時における用量調節は不要であるが、UGT 遺伝子型による違い等の個体差が大きい可能性を考慮し、併用について注意喚起を行うことが適切と考える。
- 本剤と肝薬物代謝酵素誘導作用を有するリファンピシンを併用したとき、本剤の CL は単独投与時の 2.2～2.5 倍であった。また、リファンピシン併用時において本剤投与時と比較して鎮静作用が小さくなる傾向が認められた（参考 CTD 5.4.28: Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 486-94）。以上を踏まえると、リファンピシンの併用について注意喚起を行うことが適切と考える。
- 酢酸ノルエチンドロン 1 mg/エチニルエストラジオール 50 µg を含有する経口避妊薬を 6 カ月以上服用中に本剤を併用したとき、本剤の CL は単独投与時の 3.7 倍であった。その作用機序としては、エチニルエストラジオールによる UGT2B15 の誘導作用によるものと考えられる。したがって、経口避妊薬の併用について注意喚起を行うことが適切と考える。
- 本剤と UGT 分子種に対する阻害作用を有するプロベネシドを併用したとき、本剤の CL は単独投与時から 45%低下したことを踏まえると、プロベネシドを併用したときに血漿中未変化体及び非結合形の AUC は増加する可能性があると考ええる。一方で、PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.1: PMAR-EQDD-B354a-DP4-602 解析）において CL が 1/2 に低下したとき、末梢コンパートメント中における未変化体の C_{max} の増加はわずかであると推定された。本剤は作用部位である脳内において速やかに濃度を上昇させることが重要であることを踏まえると、プロベネシドの併用時における用量を具体的に設定する必要はないと考えるが、投与後に CL の低下による影響について経過観察を行うことが重要であることを踏まえ、プロベネシドの併用について注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以上について了承するが、併用薬による本剤の安全性及び有効性に対する影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.3 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外における本剤の承認は 1976 年 11 月と古く、海外において十分な使用実績を有していることから、ICH E14 ガイドラインに準拠した QT/QTc 評価試験は実施していないことを説明した上で、本剤の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて以下のように説明した。

- イヌに本薬 2～10 mg/kg/日を 2 週間静脈内投与したとき、心電図において QT 延長等の異常所見は

認められなかった（CTD 4.2.3.2.5）。その上で、イヌに本薬 10 mg/kg/日（1 回 5 mg/kg を 1 日 2 回）を投与したときの投与 15 分後における血漿中未変化体濃度は 3096±1812 ng/mL であり、ヒトの小児に本剤 0.05 mg/kg を静脈内投与したときの投与終了後における血漿中未変化体濃度の推定値の最大値（166 ng/mL）を踏まえると、本剤をヒトに静脈内投与したときに QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用が認められる可能性は低いと考えられる。

- 心電図パラメータの測定を行った国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1: B3541001 試験）において QTcF 間隔が 450 ms 以上又はベースラインからの増加が 30 ms 以上となった被験者は認められなかった。また、本剤の海外製造販売後安全性情報⁸⁾において報告された QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象⁹⁾は、小児（生後 3 カ月以上 16 歳未満）で 4 件（100 万標準単位あたり⁸⁾の報告件数 2.39 件、以下同様）、成人（16 歳以上）で 50 件（0.14 件）、年齢不明では 6 件（5.75 件）あり、主な事象は循環抑制に伴う心停止であったこと（7.R.2.1 参照）を踏まえると、本剤の用法・用量から想定される本薬の曝露量において、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用のリスクは高くないと考える。なお、本剤の用法・用量から想定される曝露量を超える場合における本剤の QT/QTc 間隔延長作用を評価した公表文献等は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤においては ICH E14 ガイドラインに準拠した QT/QTc 評価試験は実施されず、また本剤の用法・用量から想定される曝露量を超える場合における QT/QTc 間隔延長作用について体系的な検討は行われていないことから、本剤の QT/QTc 間隔延長作用の評価は必ずしも十分ではない。しかしながら、非臨床試験成績及び臨床における長年の使用実績を踏まえると本剤による QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクは示唆されていないこと、本剤はてんかん重積状態の患者に対してバイタルサイン及び心電図モニタリング下で用いられることを踏まえると、本剤による QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクが臨床で大きな問題となる可能性は低い。なお、本剤による QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す臨床試験（国内第 I 相試験及び国内第 III 相試験）の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績、国内外の教科書、ガイドライン、公表文献等が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 15 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名 CTD	相	対象	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
国内	B3541001 試験 5.3.3.1.1	I	健康成人	8	プラセボ、本剤 2 mg を単回静脈内投与	安全性 薬物動態
国内	B3541002 試験 5.3.5.2.1	III	てんかん重積状態又はてんかん頻発状態の患者	26	本剤 4 mg（16 歳以上）又は 0.05 mg/kg（生後 3 カ月以上 16 歳未満、4 mg を超えない）を単回静脈内投与し、有効でない場合同量の本剤を追加で単回静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態

8) 集計期間 1976 年 11 月 24 日～2017 年 12 月 31 日、推定総曝露量は本剤の販売数量として小児で 1,673,344 標準単位（ロラゼパムとして 4 mg）、成人で 369,627,848 標準単位、年齢不明で 1,043,686 標準単位

9) MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」に含まれる事象

7.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1.1: B3541001 試験＜2013 年 12 月～2014 年 1 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 8 例：プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化被験者盲検試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

用法・用量は、前夜から少なくとも 10 時間絶食した後、午前 8 時頃（前後 2 時間以内）にプラセボ（生理食塩水）又は本剤 2 mg を 1 分～1 分 30 秒かけて単回静脈内投与すると設定された。

無作為化された 8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 0%（0/2 例）、本剤群の 66.7%（4/6 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 0%（0/2 例）、本剤群の 66.7%（4/6 例）に認められ、本剤群で認められた事象は傾眠（4 例）、無力症及び浮動性めまい（各 1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図について、臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 2 mg を単回静脈内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験＜2014 年 11 月～2016 年 8 月＞）

生後 3 カ月以上のおてんかん重積状態¹⁰⁾又はてんかん頻発状態¹¹⁾の日本人患者（目標症例数 25 例¹²⁾）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、6.2.6 参照）。

治験期間は、最長 6 カ月のスクリーニング期間、最長 2 日間の治療期間及び治験薬の最終投与から 7 日後のフォローアップ期間で構成され、16 歳以上の被験者には本剤 4 mg、生後 3 カ月以上 16 歳未満の被験者には本剤 0.05 mg/kg（4 mg を超えない）を緩徐（投与速度の目安: 2 mg/分）に静脈内投与し、初回投与後に発作が持続又は投与後 10 分以内に発作の再発が確認された場合は、初回投与終了後 10 分以上経過後に同量の本剤を同じ投与速度で追加投与可能とした。また、初回投与終了後 10 分以降（初回投与から 12 時間後まで）に発作が再発した場合も、同量の本剤を同じ投与速度で追加投与した（追加投与は 1 回のみ）。

総投与症例 26 例の全例が安全性解析対象集団であり、運動症状ではなく脳波によりてんかん重積状態が判定された患者 1 例を除いた 25 例が有効性解析対象集団の FAS であった¹³⁾。中止例は認められなかった。

10) 全般発作、部分発作又は二次性全般化発作で、てんかん発作が 5 分以上継続している状態

11) 全般発作、部分発作又は二次性全般化発作で、1 時間以内に 3 回以上のおてんかん発作が発現している状態

12) 目視により発作の発現・消失が判定可能な運動症状を呈しているてんかん重積状態又はてんかん頻発状態の患者として、生後 3 カ月以上 1 歳未満、1 歳以上 16 歳未満、16 歳以上の各年齢区分でそれぞれ 3 例以上。ただし、16 歳以上は目視では判定困難であり脳波により発作の発現・消失が判定可能なてんかん重積状態又はてんかん頻発状態の患者も合わせて 5 例以上

13) FAS は治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者のうち運動症状ではなく脳波により発作の発現・消失を判定するてんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者として組み入れられた被験者を除く集団と定義された。

主要評価項目である FAS における初回投与までの有効率¹⁴⁾ [95%信頼区間] は、48.0 [27.8, 68.7] % (12/25 例) であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した期待最小有効率である 30%を下回った。

重要な副次評価項目である FAS における 2 回目投与までの有効率¹⁵⁾は、64.0 [42.5, 82.0] % (16/25 例) であった。その他の副次評価項目である、投与終了後 12 時間以内に発作が再発しなかった被験者の割合¹⁶⁾ (初回投与まで、2 回目投与まで; 以下同順) は、32.0 [14.9, 53.5] % (8/25 例) 、44.0 [24.4, 65.1] % (11/25 例) であり、投与終了後 24 時間以内に発作が再発しなかった被験者の割合¹⁷⁾は、24.0 [9.4, 45.1] % (6/25 例) 、32.0 [14.9, 53.5] % (8/25 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、46.2% (12/26 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は 1 例 (誤嚥性肺炎) に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、15.4% (4/26 例) に認められ、内訳は傾眠 (2 例) 、運動失調及び平衡障害 (各 1 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) については、臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、生後 3 カ月以上のでんかん重積状態又はてんかん頻発状態の日本人患者において、主要評価項目である初回投与までの有効率の 95%信頼区間の下限値が、事前に規定した期待最小有効率である 30%を下回ったが、重要な副次評価項目である 2 回目投与までの有効率は 64.0%であり、海外臨床試験及び公表文献 (表 19) と同様に一定の有効性が認められたことから、本剤 0.05 mg/kg (16 歳未満、4 mg を超えない) 、4 mg (16 歳以上) の有効性は期待でき、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の教科書及びガイドラインにおけるてんかん重積状態に対する推奨薬は表 16 のとおりであり、海外のてんかん重積状態の治療ガイドラインでは、本剤は効果持続時間が長く安全性に大きな問題がないことから成人及び小児に対し第一選択薬として推奨されていること、本邦では本剤が承認されていないため、ジアゼパム静注を第一選択薬、フェニトイン/ホスフェニトイン静注を第二選択薬、フェノバルビタール静注を第一又は第二選択薬として推奨されていること (てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院; 2010: p72-85) 、 「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」 (診断と治療社; 2017: pxiii.) では、ジアゼパム静注及びミダゾラム静注が初期治療として推奨されていることを説明した。

14) 発作が本剤の初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合

15) 発作が本剤の投与 [初回投与又は 2 回目 (初回投与後 10~30 分) 投与] 終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合

16) ①発作が本剤の初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 12 時間以内に発作が再発しない被験者の割合、②発作が本剤の初回投与又は 2 回目 (初回投与後 10~30 分) 投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 12 時間以内に発作が再発しない被験者の割合

17) ①発作が本剤の初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 24 時間以内に発作が再発しない被験者の割合、②発作が本剤の初回投与又は 2 回目 (初回投与後 10~30 分) 投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 24 時間以内に発作が再発しない被験者の割合

表 16 国内外の教科書及びガイドラインにおけるてんかん重積状態に対する推奨薬

提唱者	第一選択薬	第二選択薬	第二選択薬で抑制されない場合	他の選択肢
日本神経学会 ^{a)}	ジアゼパム静注 他の選択肢としてフェノバルビ タール静注又はミダゾラム静注	フェニトイン/ホスフェニトイ ン静注、他の選択肢としてフェ ノバルビタール静注、ミダゾラ ム静注	チオペンタール静注/点滴、プロ ポフォール静注/点滴、ミダゾラ ム点滴	静注が不可能な場合、ジアゼパ ム注腸、ミダゾラム鼻腔・口腔 内・注腸・筋注投与
日本小児神経学会 ^{b)}	ジアゼパム静注又はミダゾ ラム静注	フェニトイン/ホスフェニトイ ン静注、フェノバルビタール静 注、	ミダゾラム持続静注又はバルビ ツレート静注	静注が不可能な場合、ジアゼパ ム注腸、ミダゾラム鼻腔・口腔 内・筋注投与
Neurocritical Care Society ^{c)}	本薬静注又はミダゾラム筋注	フェニトイン/ホスフェニトイ ン静注、バルプロ酸静注、フェ ノバルビタール静注、又はレベ チラセタム静注	ミダゾラム点滴、プロポフォール 点滴、ペントバルビタール点 滴、又はチオペンタール点滴	静注/筋注が不可能な場合、ジア ゼパム注腸
European Federation of Neurological Societies ^{d)}	本薬静注（2回まで） 他の選択肢としてジアゼパム静 注及びフェニトイン/ホスフェ ニトイン静注	-	強直間代発作では、ミダゾラム 点滴、プロポフォール点滴、又 はバルビツレート系薬剤の点滴 複雑部分発作では、フェノバル ビタール点滴、バルプロ酸静注/ 点滴、又はレベチラセタム静注	-
Italian League Against Epilepsy ^{e)}	本薬静注又はジアゼパム静注 （両方とも2回まで）	フェニトイン点滴	チオペンタール静注/点滴又は プロポフォール静注/点滴	バルプロ酸静注/点滴、ミダゾラ ム（投与方法は様々）、フェノバ ルビタール静注/点滴、イソフル ラン点滴、又はリドカイン静注
The Status Epilepticus Working Party ^{f)}	本薬静注（2回まで）	フェニトイン静注、フェノバル ビタール静注	チオペンタール静注	静脈確保が不可の場合、ジアゼ パム注腸 発作が持続する場合、パラアル デヒド注腸

a) てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010: p72-85、b) 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017: pxiii、c) Neurocrit Care 2012; 17: 3-23、d) Eur J Neurol 2010; 17: 348-55、e) Epilepsia 2006; 47(Suppl. 5): 9-15、f) Arch Dis Child 2000; 83: 415-9

また申請者は、本剤は海外でジアゼパム及びミダゾラムと同様にてんかん重積状態に対する第一選択薬と位置付けられること、本剤は本邦で第一選択薬として推奨されているジアゼパム及びジアゼパムに続いて投与されることが多いフェニトインの併用と同程度の有効性が得られていること¹⁸⁾を説明した上で、本剤の主な代謝経路はグルクロン酸抱合であり（6.2.1 参照）、ジアゼパム及びミダゾラムの主な代謝経路である CYP3A4 及び CYP2C19 とは異なることから、薬剤の特徴を考慮した上で患者の状態に応じて薬剤を選択することが可能と考えることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）において本剤の有効性が期待され、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、本邦においても本剤はてんかん重積状態に対する第一選択薬となり得ることを説明した。

なお申請者は、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」においててんかん重積状態に対して医療上の必要性が高いと判断され、2010 年 12 月に開発要請を受けて開発に着手した後、国内でフェノバルビタールナトリウム、ホスフェニトインナトリウム水和物及びミダゾラムの注射剤がそれぞれてんかん重積状態の効能・効果で承認されたことを説明した。その上で申請者は、ミダゾラムは静脈内投与では半減期が短く（ミダゾラム: 1.82～2.68 時間、ロラゼパム: 14.6 時間）、持続静脈内投与は呼吸、循環及び脳波モニタリング等の特別な管理が必要になることから発作を繰り返す又は長時間抑制されない患者に限られること、ホスフェニトイン及びフェノバルビタールについては、効果発現までの時間が長いことから第一選択薬とはならないと考えられることを考慮すると、てんかん重積状態に対して第一選択薬となり得る本剤の必要性はありと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦におけるてんかん重積状態に対する第一選択薬として新たな選択肢を提供するものとする。

18) CTD 5.4.18: Eur J Paediatr Neurol 2010; 14: 162-8、CTD 5.4.19: N Engl J Med 2001; 345: 631-7

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）の有効性評価項目及び実施計画について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）における有効性評価項目及び実施計画の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦の「てんかん治療ガイドライン 2010」（医学書院; 2010: 72-85）では、発作が 5～10 分以上続けばてんかん重積状態と診断し、治療を始めるように推奨されていること、海外臨床試験¹⁹⁾及び B3541002 試験立案時に米国で実施していたジアゼパム対照二重盲検比較試験（CTD 5.4.50: JAMA 2014; 311: 1652-60）では初回投与までの有効率¹⁴⁾が主要評価項目として設定されていたことから、B3541002 試験における主要評価項目を初回投与までの有効率と設定したことを説明した。また申請者は、海外の治療ガイドラインにおいて 1 回の発作に対して第一選択薬であるベンゾジアゼピン系薬剤の注射剤の投与は 2 回までとされていること（表 16）を踏まえ、重要な副次評価項目として 2 回目投与までの有効率¹⁵⁾を設定したことを説明した。

さらに申請者は、てんかん重積状態に対する本剤の初回投与後の結果が得られている海外臨床試験及び公表文献における有効の定義及び結果は表 17 のとおりであり、小児と成人の内訳が不明であった 411 試験以外について、メタ解析を実施した結果、有効率の推定値[95%信頼区間]は小児で 70.6[61.2, 78.5]%, 成人で 70.2 [61.5, 77.6] %であったことを説明した上で、有効率の推定値を算出するために用いた臨床試験間で有効の定義及び選択・除外基準が異なることを考慮して B3541002 試験における有効率を保守的に 65%と想定したこと、公表文献（CTD 5.4.41: Arch Neurol 1984; 41: 605-11）以外は有効率の 95%信頼区間下限が 30%以上であることから期待最小有効率を 30%と設定したこと、また B3541002 試験における有効率の 95%信頼区間下限値が期待最小有効率を上回る確率が 94.0%となるよう目標症例数を 25 例と設定したことを説明した。

表 17 海外臨床試験及び公表文献における有効の定義、初回投与までの有効率及び 95%信頼区間

添付資料 CTD	年齢（歳）	投与群	初回投与までの有効率 (有効例数/評価例数 (% [95%信頼区間]))	有効の定義
参考 5.3.5.1.1 ^{a)}	成人（18～）	4 mg	34/49 (69.4 [54.6, 81.7])	投与後 10 分以内に発作消失し、30 分以内に再発しない
参考 5.4.41 ^{b)}	成人（20～75）	4 mg	6/11 (54.5 [23.4, 83.3])	投与後 15 分以内に発作消失
参考 5.4.40 ^{c)}	成人（16～60）	4 mg	8/9 (88.9 [51.8, 99.7])	12 時間以上の発作の消失
参考 5.4.45 ^{d)}	成人（17～88）	4 mg	11/17 (64.7 [38.3, 85.8])	発作消失し、12 時間以内に再発しない
参考 5.3.5.1.4 ^{e)}	成人（18～）	4 mg	31/41 (75.6 [59.7, 87.6])	投与後 10 分以内に発作消失し、30 分以内に再発しない
参考 5.3.5.1.3 ^{f)}	小児/成人（9～86）	4 mg	24/30 (80.0 [61.4, 92.3])	投与後 10 分以内に発作消失し、30 分以内に再発しない
参考 5.3.5.2.3 ^{g)}	小児（2～18）	0.05 mg/kg	20/31 (64.5 [45.4, 80.8])	投与後の発作消失
参考 5.4.43 ^{h)}	小児（平均 6.6）	0.05～0.1 mg/kg	19/27 (70.4 [49.8, 86.2])	投与後の発作消失
参考 5.4.47 ⁱ⁾	小児（5 カ月～17）	0.05～0.1 mg/kg (最大 4 mg)	36/48 (75.0 [60.4, 86.4])	投与後の発作消失

a) 100 試験、b) Arch Neurol 1984; 41: 605-11、成人データのみ利用、c) Ann Neurol 1980; 7: 493、d) QJM 2002; 95: 225-31、e) 415/416 試験、11 歳の患者 1 例を含む、f) 411 試験、g) 312 試験、h) Dev Med Child Neurol 1995; 37: 682-8、i) J Pediatr 2012; 160: 667-72

なお申請者は、てんかん重積状態の患者数について調査を行ったところ、B3541002 試験の選択・除外基準を満たす患者数は、年間 1 施設当たり 1～2 例と推定されたことを説明した。その上で申請者は、てんかん重積状態の評価には高度な専門性が必要とされることから、限られた医療機関にて実施すべきと考えたことを説明した上で、実施可能性の観点から B3541002 試験を非盲検非対照試験として実施し、目標症例数を 25 例と設定したことを説明した。

19) CTD 5.3.5.1.1: 100 試験、CTD 5.3.5.1.3: 411 試験、CTD 5.3.5.1.4: 415/416 試験

7.R.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）に基づく有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）の成績を踏まえ、本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B3541002 試験において主要評価項目である初回投与までの有効率¹⁴⁾は試験計画時に想定した有効率 65%よりも小さく、有効率の 95%信頼区間の下限は期待最小有効率である 30%を下回ったこと（7.2 参照）を説明した。また申請者は、B3541002 試験の主要評価項目について期待された成績が得られなかった理由及び本剤の有効性評価について以下のように説明した。

- B3541002 試験における本剤の初回投与までの有効率及び 2 回目投与までの有効率¹⁵⁾について、背景因子別の部分集団解析結果は表 18 のとおりであり、小児及び治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有する患者で有効率が低くなる傾向が認められたが、その他の背景因子については明確な傾向は認められなかった。

表 18 B3541002 試験における背景因子別の初回投与及び 2 回目投与までの有効率（FAS）

		初回投与まで ^{a)}	2 回目投与まで ^{b)}
性別	男性	6/15 (40.0)	9/15 (60.0)
	女性	6/10 (60.0)	7/10 (70.0)
年齢	3 カ月以上 1 歳未満	0/1 (0)	0/1 (0)
	1 歳以上 7 歳未満	4/8 (50.0)	5/8 (62.5)
	7 歳以上 16 歳未満	2/7 (28.6)	4/7 (57.1)
	小児合計	6/16 (37.5)	9/16 (56.3)
	成人（16 歳以上）	6/9 (66.7)	7/9 (77.8)
UGT2B15 遺伝子型	*1/*1	4/7 (57.1)	5/7 (71.4)
	*1/*2	6/11 (54.5)	8/11 (72.7)
	*2/*2	1/4 (25.0)	2/4 (50.0)
	評価せず	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)
てんかん症状	重積状態	3/7 (42.9)	3/7 (42.9)
	頻発状態	9/18 (50.0)	13/18 (72.2)
治療抵抗性が示唆される 基礎疾患・合併症 ^{c)}	あり	小児	3/12 (25.0)
		成人	5/7 (71.4)
		合計	8/19 (42.1)
	なし	小児	3/4 (75.0)
		成人	1/2 (50.0)
		合計	4/6 (66.7)
前治療として 3 種類以上の抗てんかん薬の使用	あり	12/24 (50.0)	15/24 (62.5)
	なし	0/1 (0)	1/1 (100.0)
治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症と 前治療として 3 種類以上の抗てんかん薬の使用	両方あり	8/18 (44.4)	10/18 (55.6)
	上記以外	4/7 (57.1)	6/7 (85.7)

有効例数／評価例数（%）

a) 発作が本剤の初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合

b) 発作が本剤の投与〔初回投与又は 2 回目（初回投与後 10～30 分）投与〕終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合

c) アンゲルマン症候群、脳奇形、染色体異常、皮質異形成、ドラベ症候群、急性脳症（既往症）、全前脳胞症、難治性てんかん、レノックス・ガストー症候群、脳回欠損、ミトコンドリア脳筋症、未分化神経外胚葉性腫瘍（既往症）、ラスムッセン脳炎、結節性硬化症、ウェスト症候群（既往症も含む）のいずれかに該当

- B3541002 試験において期待された有効性が得られなかった理由として、試験計画時に参考とした海外臨床試験及び公表文献よりも治療抵抗性の被験者の割合が高かったことが考えられる。海外臨床試験及び公表文献の多くでは治験薬投与前に詳細な説明文書による同意を必須とせず、治験薬投与後に同意を取得することを許容していた。一方で、B3541002 試験では緊急時の同意方法も規定していたものの、短時間で代諾者と臨床試験参加の受入れに必要な信頼関係を構築することは困難であったため、26 例全例が事前同意による参加であった。したがって、B3541002 試験の被験者は何回もてんかん重積状態を経験した患者に偏り、結果として海外臨床試験及び公表文献と比較して治療

抵抗性が示唆される基礎疾患又は合併症を有する被験者の割合が高くなったことが考えられる。

- その上で、重要な副次評価項目である 2 回目投与までの有効率は、全体集団で 64.0% (16/25 例)、治療抵抗性が示唆される基礎疾患又は合併症を有する患者で 57.9% (11/19 例)、治療抵抗性が示唆される基礎疾患又は合併症を有しない患者で 83.3% (5/6 例) であった。海外臨床試験及び公表文献に基づく 2 回目投与を可能とする条件及び 2 回目投与までの有効率は表 19 のとおりであったことを踏まえると、B3541002 試験の 2 回目投与までの有効率 64.0%は許容される有効率であると考えられる。さらに、医学専門家の意見を聴取したところ、第一選択薬として使用される場合、2 回目投与までの有効率として約 65%以上であれば、臨床的意義があるとの見解であった。

表 19 海外臨床試験及び公表文献における 2 回目投与までの有効率並びに 2 回目投与を可能とする条件

添付資料 CTD	小児/成人	投与量	2 回目投与までの有効率 (有効例数/評価例数(%))	2 回目投与を可能とする条件
参考 5.3.5.1.4 ^{a)}	成人	4 mg	39/41 (95.1) ^{b)}	初回投与が無効な場合、初回投与 10 分後
参考 5.3.5.1.1 ^{b)}	成人	4 mg	35/49 (71.4) ^{b)}	初回投与終了後 10～15 分以内に発作が持続又は再発した場合
参考 5.3.5.1.3 ^{c)}	成人	4 mg	28/30 (93.3) ^{b)}	初回投与終了後 10～15 分後に発作が持続又は再発した場合
参考 5.3.5.2.2 ^{d)}	成人	4 mg	43/50 (86.0) ^{b)}	初回投与終了後 15 分以内に発作が持続又は再発した場合
参考 5.4.45 ^{e)}	成人	4 mg	11/17 (64.7) ^{b)}	初回投与 10 分後に必要な場合
参考 5.4.43 ^{f)}	小児	0.05～0.1 mg/kg	26/27 (96.3) ^{b)}	初回投与終了後 7～8 分の時点で発作が持続している場合
参考 5.4.50 ^{g)}	小児	初回: 0.1 mg/kg 2 回目: 0.05 mg/kg	112/133 (84.2) ^{j)}	初回投与終了後 5 分以内に発作が持続している場合、初回投与量の半量を投与

a) 415/416 試験、11 歳の患者 1 例を含む、b) 100 試験、c) 411 試験、d) 201 試験、e) QJM 2002; 95: 225-31、f) Dev Med Child Neurol 1995; 37: 682-8、g) JAMA 2014; 311: 1652-60、h) 発作が消失した被験者の割合、i) 有効であった発作の数/評価した発作の数、j) 本剤以外の抗てんかん薬を必要とした症例を無効例としたときの有効例の割合

- なお、けいれん重積状態の予後不良因子の 1 つとして低年齢 (5 歳以下) が挙げられ、原因疾患とも関連する可能性があること (小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社; 2017: p77-80)、治療抵抗性が示唆される基礎疾患又は合併症について、小児では成人よりも重症である可能性が考えられ、小児における有効率が成人よりも低くなった可能性がある。以上を踏まえ申請者は、B3541002 試験における主要評価項目において期待された成績が得られなかったものの、2 回目投与までの有効率を踏まえると、本剤の臨床的に意義のある有効性が示唆されたと考えることを説明した。

機構は、以下のように考えるが、その適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

- 海外のてんかん重積状態の治療ガイドラインの多くで、1 回の発作に対して第一選択薬であるベンゾジアゼピン系薬剤の注射剤の投与は 2 回までとされていることを踏まえ、海外臨床試験成績を参考に、B3541002 試験の有効性の主要評価項目を初回投与までの有効率とし、重要な副次評価項目を 2 回目投与までの有効率と設定したことについて、大きな問題はない。
- B3541002 試験の計画にあたって参考とした海外臨床試験及び公表文献は、そのほとんどで試験デザインの詳細が不明であり、評価例数が 9～49 例と小規模の試験も含まれており有効率の推定精度が高いとはいえず、また B3541002 試験で設定された期待最小有効率 (30%) は、参考としたほとんどの海外臨床試験及び公表文献における有効率の 95%信頼区間下限値よりも低い値であった。したがって、B3541002 試験において得られた有効率の 95%信頼区間下限値が期待最小有効率を上回ることをもって日本人てんかん重積患者に対する本剤の有効性が示されたと判断する計画は適切であったとはいえないが、本邦においててんかん重積状態の臨床試験に組入れが可能であった患者は限られることを踏まえると、目標症例数を 25 例と設定して非盲検非対照試験を実施し、海外臨床試験及

び公表文献の成績を参照して本剤の有効性を評価したことはやむを得なかった。

- その上で、B3541002 試験における初回投与までの有効率 [95%信頼区間] は 48.0 [27.8, 68.7] % であり、その有効率は海外臨床試験及び公表文献の成績に基づいて想定された有効率 (65%) よりも低く、95%信頼区間下限値は期待最小有効率を上回らなかった。しかしながら、B3541002 試験では治験薬投与前の同意を必須としていたことから、発作回数が少ない患者では臨床試験参加の受入れに必要な代諾者との信頼関係を事前に構築することは難しく、発作を反復する重症で治療抵抗性が示唆される患者が多く組み入れられた結果、これまでに報告されている本剤の海外臨床試験及び公表文献の成績と比較して有効率が低くなった可能性がある。一方で、2 回目投与までに海外臨床試験及び公表文献の成績と同様の有効率が認められ、得られた有効率に臨床的意義があることも踏まえると、本剤のてんかん重積状態に対する有効性は期待できる。
- なお、B3541002 試験における初回投与までの有効率は海外臨床試験及び公表文献の成績に基づく想定よりも低く、治療抵抗性が示唆される患者が多く組み入れられたことが要因である可能性が示唆されたことを踏まえると、製造販売後に、臨床試験における検討が限られていた治療抵抗性が示唆される合併症又は基礎疾患を有しない患者も含め、使用実態下における本剤の有効性について可能な限り検討する必要がある。

7.R.3 本剤の安全性について

7.R.3.1 循環抑制について

機構は、本剤による循環機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験) において臨床的に意義のあるバイタルサイン (血圧及び脈拍数) の低下が認められた被験者の割合は表 20 のとおりであり、投与 2 時間後以降に臨床的に意義のある変動が認められた被験者が増加したものの、スクリーニング時における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数はそれぞれ 101.1 ± 9.8 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 59.0 ± 8.2 mmHg 及び 78.3 ± 18.6 回/分、本剤投与前における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数はそれぞれ 116.2 ± 31.5 mmHg、 65.9 ± 19.8 mmHg 及び 110.2 ± 38.7 回/分であり、スクリーニング時と比較して本剤投与前の値が上昇した被験者が多く、治験薬投与前の値はてんかん重積状態に関連していると考えられたこと、投与 2 時間後以降に多くの被験者で収縮期血圧及び拡張期血圧がスクリーニング時の値付近に回復していたことを説明した。

表 20 B3541002 試験における最終投与後の各評価時点のバイタルサインで臨床的に意義のある低下²⁰⁾を示した被験者の割合

投与回数	評価時点	収縮期血圧			拡張期血圧			脈拍数		
		小児	成人	合計	小児	成人	合計	小児	成人	合計
初回投与のみ	初回投与	0/5	1/6	1/11	1/5	1/6	2/11	0/5	0/6	0/11
	10 分後	(0)	(16.7)	(9.1)	(20.0)	(16.7)	(18.2)	(0)	(0)	(0)
	初回投与 30 分後	0/5	1/6	1/11	0/5	1/6	1/11	0/5	0/6	0/11
		(0)	(16.7)	(9.1)	(0)	(16.7)	(9.1)	(0)	(0)	(0)
	初回投与 2 時間後	1/5	2/6	3/11	2/5	2/6	4/11	0/5	0/6	0/11
		(20.0)	(33.3)	(27.3)	(40.0)	(33.3)	(36.4)	(0)	(0)	(0)
2 回目投与あり	初回投与 12～24 時間後	2/5	2/6	4/11	1/5	3/6	4/11	0/5	0/6	0/11
		(40.0)	(33.3)	(36.4)	(20.0)	(50.0)	(36.4)	(0)	(0)	(0)
	フォローアップ 期間	0/5	2/6	2/11	0/5	3/6	3/11	0/5	0/6	0/11
		(0)	(33.3)	(18.2)	(0)	(50.0)	(27.3)	(0)	(0)	(0)
	2 回目投与 10 分後	1/11	0/4	1/15	1/11	0/4	1/15	0/11	0/4	0/15
		(9.1)	(0)	(6.7)	(9.1)	(0)	(6.7)	(0)	(0)	(0)
2 回目投与あり	2 回目投与 30 分後	0/11	0/4	0/15	0/11	0/4	0/15	0/11	0/4	0/15
		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	2 回目投与 2 時間後	1/11	1/4	2/15	2/11	2/4	4/15	0/11	0/4	0/15
		(9.1)	(25.0)	(13.3)	(18.2)	(50.0)	(26.7)	(0)	(0)	(0)
	2 回目投与 12～24 時間後	2/11	1/4	3/15	3/11	0/4	3/15	0/11	0/4	0/15
		(18.2)	(25.0)	(20.0)	(27.3)	(0)	(20.0)	(0)	(0)	(0)
2 回目投与あり	フォローアップ 期間	3/11	2/4	5/15	3/11	0/4	3/15	2/11	0/4	2/15
		(27.3)	(50.0)	(33.3)	(27.3)	(0)	(20.0)	(18.2)	(0)	(13.3)

該当例数／評価例数 (%)

また申請者は、B3541002 試験において循環抑制に関連する有害事象²¹⁾は認められなかったこと、海外臨床試験²²⁾においては実施時期が 1976～1993 年と古く、試験データベースの所在が確認できなかったため詳細な検討が行えなかったものの、米国ジアゼパム対照二重盲検比較試験 (CTD 5.3.5.1.1: 100 試験) において本剤の投与前又は組入れ時に昏睡状態であった被験者で低血圧及び徐脈が認められ、死亡例が報告されていることを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報⁸⁾において報告された循環抑制に関連する有害事象は、小児 (生後 3 カ月以上 16 歳未満) で 7 件 (100 万標準単位あたり⁸⁾の報告件数 4.18 件、以下同様)、成人 (16 歳以上) で 58 件 (0.16 件)、年齢不明で 9 件 (8.62 件) あり、主な事象は小児で低血圧 (4 件、うち重篤 4 件)、成人で低血圧 (15 件、うち重篤 14 件)、心停止 (8 件、うち重篤 8 件) であり、年齢不明で、心停止、心細動、動悸、心電図異常、低血圧 (各 1 件、すべて重篤) であったことを説明した。その上で申請者は、本剤との因果関係を否定できない有害事象は小児で 7 件、成人で 58 件、年齢不明で 9 件認められ、本剤投与との時間関係を踏まえると心停止及び心肺停止との因果関係を 15 件で否定できないことを説明した。なお申請者は、二重盲検比較試験において認められた本剤投与による循環抑制に関連する有害事象の発現割合はジアゼパム、ミダゾラム、フェノバルビタール及びフェニトイン投与時と大きく異ならなかったこと²³⁾を説明した。

20) 各評価時点の値及びベースラインからの変化量について、以下のとおり臨床的に意義のある低下を定義した。

年齢	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	脈拍数 (回/分)
0 カ月以上 3 カ月未満	65 以下かつ 20 以上減少	45 以下かつ 15 以上減少	100 以下かつ 15 以上減少
3 カ月以上 6 カ月未満	70 以下かつ 20 以上減少	50 以下かつ 15 以上減少	90 以下かつ 15 以上減少
6 カ月以上 12 カ月未満	80 以下かつ 20 以上減少	55 以下かつ 15 以上減少	80 以下かつ 15 以上減少
1 歳以上 3 歳未満	90 以下かつ 20 以上減少	55 以下かつ 15 以上減少	70 以下かつ 15 以上減少
3 歳以上 6 歳未満	95 以下かつ 20 以上減少	60 以下かつ 15 以上減少	65 以下かつ 15 以上減少
6 歳以上 12 歳未満	100 以下かつ 20 以上減少	60 以下かつ 15 以上減少	60 以下かつ 15 以上減少
12 歳以上	110 以下かつ 20 以上減少	65 以下かつ 15 以上減少	55 以下かつ 15 以上減少

21) MedDRA SMQ 「不整脈 (広域)」に含まれる事象、HLGT 「血圧低下、非特異的血圧障害およびショック」に含まれる事象及び PT 「外来血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「吸気時収縮期血圧低下」、「起立血圧低下」、「血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「最大心拍数減少」、「胎児心拍数減少」、「一回拍出量減少」、「心拍出量低下」、「駆出率減少」に該当する事象

22) CTD 5.3.5.1.1: 100 試験、CTD 5.3.5.1.2: DMT 試験、CTD 5.3.5.1.4: 415/416 試験、CTD 5.3.5.2.2: 201 試験、CTD 5.3.5.2.3: 312 試験

23) CTD 5.4.44: N Engl J Med 1998; 339: 792-8、CTD 5.4.19: N Engl J Med 2001; 345: 631-7

以上を踏まえ申請者は、他のベンゾジアゼピン系薬剤のてんかん重積治療薬と比較して本剤で循環抑制のリスクが高くなる傾向は認められなかったものの、100 試験において本剤の投与前又は組入れ時に昏睡状態であった被験者で死亡例が報告され、海外製造販売後に因果関係の否定できない重篤な心停止が認められたことから、バイタルサインが良好ではない患者における安全性に懸念があることを踏まえ、他のベンゾジアゼピン系薬剤のてんかん重積治療薬と同様に、ショック、昏睡及びバイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者を禁忌とするとともに、本剤投与時に認められた心停止について注意喚起を行うことを説明した。

7.R.3.2 呼吸抑制について

機構は、本剤による呼吸機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）において呼吸抑制に関連する有害事象²⁴⁾は認められなかったこと、海外臨床試験²²⁾において呼吸抑制に関連する有害事象として、呼吸不全（415/416 試験の 2 mg 群で 2.5%（1/39 例）及び 4 mg 群で 2.0%（1/48 例）、100 試験の 4 mg 群で 1.9%（1/51 例））、低換気（100 試験 4 mg 群で 3.9%（2/51 例）、DMT 試験で 0.1 mg/kg を 1 回目に投与された群で 9.0%（4/44 例）及び 2 回目に投与された群で 16.6%（3/18 例））、無呼吸（100 試験の 4 mg 群で 1.9%（1/51 例）、DMT 試験で 0.1 mg/kg を 1 回目に投与された群で 2.2%（1/44 例））、呼吸停止（415/416 試験の 4 mg 群で 2.0%（1/48 例）、201 試験の 4 mg 群で 2.0%（1/50 例）、312 試験の 0.05 mg/kg 群で 3.2%（1/31 例））認められたことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報⁸⁾において報告された呼吸抑制に関連する有害事象は、小児（生後 3 カ月以上 16 歳未満）で 25 件（100 万標準単位あたり⁸⁾の報告件数 14.94 件、以下同様）、成人（16 歳以上）で 64 件（0.17 件）、年齢不明で 12 件（11.50 件）認められ、主な事象は小児で呼吸停止（13 件、うち重篤 13 件）、成人で呼吸抑制（18 件、うち重篤 18 件）、呼吸停止（13 件、うち重篤 13 件）、心停止（8 件、うち重篤 8 件）、心肺停止（5 件、うち重篤 5 件）、年齢不明で呼吸抑制（5 件、うち重篤 5 件）であったことを説明した。その上で申請者は、本剤との因果関係を否定できない有害事象は小児で 25 件、成人で 64 件、年齢不明で 12 件認められ、本剤投与との時間関係を踏まえると呼吸停止及び呼吸抑制との因果関係を否定できない死亡が 8 件で認められたことを説明した。

なお申請者は、本剤投与による二重盲検比較試験において認められた呼吸抑制に関連する有害事象の発現割合はジアゼパム、ミダゾラム、フェノバルビタール及びフェニトイン投与時と大きく異ならなかったこと²⁵⁾を説明した。

以上を踏まえ申請者は、他のベンゾジアゼピン系薬剤のてんかん重積治療薬と比較して本剤で呼吸抑制のリスクが高くなる傾向は認められなかったものの、重篤な呼吸停止等が認められたことも踏まえ、他のベンゾジアゼピン系薬剤のてんかん重積治療薬と同様に注意喚起を行うことを説明した。

7.R.3.3 中枢神経系への影響について

機構は、本剤による中枢神経系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）において、中枢神経系に関連する有害事象（過鎮静及び昏睡並びに逆説反応に関連する有害事象を含む）²⁶⁾は、傾眠及び不眠症が各 2 例、運動失

24) MedDRA SMQ「急性中枢性呼吸抑制（広域）」に含まれる事象

25) CTD 5.4.44: N Engl J Med 1998; 339: 792-8、CTD 5.4.19: N Engl J Med 2001; 345: 631-7、CTD 5.4.49: N Engl J Med 2012; 366: 591-600、CTD 5.4.50: JAMA 2014; 311: 1652-60

26) 中枢神経系に関する有害事象: MedDRA SOC「神経系障害」又は「精神障害」に含まれる事象

調、平衡障害が各1例に認められたことを説明した。また申請者は、海外臨床試験²²⁾においては実施時期が1976～1993年と古く、試験データベースの所在が確認できなかったため詳細な検討が行えなかったものの、本剤の海外製造販売後安全性情報⁸⁾において報告された中枢神経系に関連する有害事象は、小児（生後3カ月以上16歳未満）で38件（100万標準単位あたり⁸⁾の報告件数22.71件、以下同様）、成人（16歳以上）で233件（0.63件）、年齢不明では73件（69.94件）あり、主な事象は小児では幻覚（9件、うち重篤9件）、痙攣発作（4件、うち重篤4件）、成人では譫妄（17件、うち重篤17件）、鎮静（21件、うち重篤14件）、昏睡（12件、うち重篤11件）、錯乱状態（20件、うち重篤10件）、年齢不明では間代性痙攣（9件、うち重篤9件）、痙攣発作（8件、うち重篤7件）、昏睡（5件、うち重篤5件）であったことを説明した。その上で申請者は、本剤との因果関係を否定できない有害事象は小児で38件、成人で232件、年齢不明で73件認められたことを説明した。

さらに申請者は、本剤投与による二重盲検比較試験において認められた中枢神経系に関連する有害事象の発現割合はジアゼパム及びミダゾラム投与時と大きく異ならなかったものの、Rikerスコア²⁷⁾3未満の鎮静となる患者の割合はジアゼパムと比較して高かったこと²⁸⁾を説明した。以上を踏まえ申請者は、海外製造販売後に本剤と関連の否定できない有害事象として昏睡が複数報告されていることから、昏睡の発現について注意喚起を行うとともに、逆説反応に関連する事象について他のベンゾジアゼピン系薬剤のてんかん重積治療薬と同様に注意喚起を行うことを説明した。

機構は、国内外の臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において、一定の割合で循環抑制、呼吸抑制及び中枢神経系に関連する有害事象が認められていることから、各事象の重篤性も踏まえると、てんかん重積状態に対して本剤を投与する際には十分に注意を払う必要があると考え、申請者が予定する注意喚起の内容は適切と判断した。なお機構は、本剤による循環抑制、呼吸抑制及び中枢神経系に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4 本剤の効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）では、脳波のみに基づいててんかん重積状態と判定された患者は有効性評価の主要解析対象から除外されていたことを踏まえ、非けいれん性てんかん重積状態の患者を本剤の投与対象に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非けいれん性てんかん重積状態の定義について、国際的にコンセンサスは得られていないものの、主として欠神発作の重積状態、複雑部分発作の重積状態、軽微なてんかん重積状態が含まれるとされていること、軽微なてんかん重積状態の一部は非けいれん性てんかん重積状態に付随して生じると考えられること（Eur J Neurol 2010; 17: 348-55）を説明した。また申請者は、海外の治療ガイドライン

過鎮静及び昏睡に関する有害事象: MedDRA PT「傾眠」、「鎮静」、「嗜眠」、「過眠症」、「無力症」、「無感情」、「倦怠感」、「疲労」、「活動性低下」、「気力低下」、「不活発」、「うつ病」、「抑うつ気分」、「抑うつ症状」、「昏睡」、「昏睡尺度異常」、「意識レベルの低下」、「意識消失」、「昏迷」及び「昏眠」に該当する事象
逆説反応に関する有害事象: MedDRA PT「アクティベーション症候群」、「激越」、「術後激越」、「アカシジア」、「予期不安」、「不安」、「ワクチン接種に対する不安関連反応」、「神経過敏」、「処置に対する不安」、「偽性狭心症」、「ストレス」、「緊張」、「薬剤逆説反応」、「敵意」、「攻撃性」、「怒り」、「睡眠障害」、「不眠症」、「性的興奮障害」、「女性の性的興奮障害」及び「幻覚」に該当する事象

27) Riker sedation agitation scale（Crit Care Med. 1999; 27: 1325-9）不穏状態をスコア1（覚醒せず、痛み刺激に対して反応がない等）からスコア7（危険な不穏、気管チューブを引っ張る、カテーテルを抜こうとする等）の7段階で評価するスケール。スコア3は鎮静、覚醒が困難、声がけで覚醒するがすぐに眠ってしまう状態

28) CTD 5.4.49: N Engl J Med 2012; 366: 591-600、CTD 5.4.50: JAMA 2014; 311: 1652-60

では本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤が第一選択薬として推奨されていること²⁹⁾を説明した。さらに申請者は、海外臨床試験における複雑部分発作／欠伸発作（以下同順）の重積状態における有効率³⁰⁾（%（有効例数/評価例数））は、海外用量反応試験（CTD 5.3.5.1.4: 415/416 試験）57.1%（8/14）／50.0%（1/2）、海外小児対象試験（CTD 5.3.5.2.3: 312 試験の3回目投与までの有効率）66.7%（2/3）／75.0%（6/8）、米国ジアゼパム対照二重盲検比較試験（CTD 5.3.5.1.1: 100 試験）85.7%（6/7）／100%（3/3）、カナダジアゼパム対照二重盲検比較試験（CTD 5.3.5.1.3: 411 試験）66.7%（2/3）／100%（2/2）であったことを説明した。

また申請者は、B3541002 試験に組み入れられた脳波に基づいててんかん重積状態と判定された1例は、脳波で判定されたてんかん重積状態に対し本剤の初回投与 16 分後に脳波上の発作消失が確認され、その後の再発は確認されなかったこと、本剤投与約 30 分～約 3 時間後に軽度の傾眠が認められたが自然に回復したこと、臨床的に意味のある臨床検査値及びバイタルサインの変動は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、当該被験者では二次性の運動発作が認められ、典型的な非けいれん性てんかん重積状態とはいえないものの、脳波上での発作消失が確認されていることから、非けいれん性てんかん重積状態についても有効性が期待されると考えることを説明した。

以上より申請者は、海外の治療ガイドラインでは、非けいれん性てんかん重積状態に対しても、本剤がてんかん重積状態の第一選択薬として推奨されていること、本剤は非けいれん性てんかん重積状態に対して、B3541002 試験では1例のみであったが有効性が示唆され、安全性についても特段の問題は認められなかったことを考慮すると、非けいれん性てんかん重積状態を本剤の投与対象に含めた上で、本剤の効能・効果を「てんかん重積状態」とすることに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、非けいれん性てんかん重積状態患者における本剤の安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。なお、機構は、本剤の効能・効果については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.5 本剤の用法・用量について

7.R.5.1 本剤の投与対象となる患者の年齢について

機構は、本剤の投与対象となる患者の年齢について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）の対象年齢の下限について、てんかん重積状態の患者は1歳未満でも多く認められること（CTD 5.4.14: 日本小児科学会雑誌 2012; 116: 687-92）から、米国で実施されたジアゼパム対照二重盲検比較試験（CTD 5.4.50: JAMA 2014; 311: 1652-60）における組入れ基準は生後3カ月以上であったことを参考に、B3541002 試験における対象年齢の下限を生後3カ月としたことを説明した。

次に申請者は、B3541002 試験では生後3カ月以上1歳未満の乳児における目標症例数を3例以上と設定していたが、熱性けいれんや急性期の乳児患者については、短時間で治験責任医師と保護者の間で治験参加の同意が得られる関係を構築することが困難であり当該患者が組み入れられなかったこと、一方で事前同意が可能な難治性の乳児患者については、有効性が低い可能性を懸念して治験責任医師が当該患者の組入れを躊躇したことから、XXXXXXXXXXの1例のみが組み入れられたこと、当該被験者では主

29) National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management (CG137). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (2018年5月)

30) 表17の「有効の定義」項を参照

要評価項目及び重要な副次評価項目の規定を満たさず無効と判定されたことを説明した。また申請者は、当該被験者は[]を合併し治療抵抗性を有すると考えられたものの、2回目投与の30分後に他剤による追加治療なく発作が消失したこと、安全性に関して特段の懸念が認められなかったことから、ベネフィットがリスクを上回ったと考えられたことを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報⁸⁾において、1歳未満と1歳以上の小児の間で安全性に異なる傾向は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、海外の教科書及びガイドラインにおいて乳児と乳児以外的小児における有効性及び安全性の相違に関する記載は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、乳児に対する本剤の有効性及び安全性について公表文献³¹⁾に基づき検討したところ、1歳未満の乳児における情報は限られていたものの、特筆すべき有効性及び安全性の懸念は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、B3541002試験では生後3カ月以上1歳未満の乳児は目標症例数を下回ったものの、組み入れられた被験者における有効性及び安全性に問題は認められなかったこと、海外の教科書、ガイドライン及び公表文献を踏まえると1歳未満の乳児における有効性及び安全性の懸念は認められなかったことから、本剤の投与対象患者の年齢を3カ月以上とすることに大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R.5.2 成人における1回投与量について

機構は、本剤の成人における1回投与量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬経口剤の国内外臨床試験における有効性及び安全性を踏まえると、日本人及び外国人において有効性及び安全性に大きな違いは認められなかった³²⁾こと、国内第Ⅰ相試験(CTD 5.3.3.1.1: B3541001試験)においても日本人と外国人の薬物動態プロファイルに大きな民族差がなく、忍容性に問題がなかったこと(6.2参照)、国内外においててんかん重積状態に対する治療薬の選択に大きな差異はないこと(表16)から、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2.1: B3541002試験)における1回投与量の設定根拠について、海外の公表文献等を踏まえ、以下のように説明した。

- 本剤が成人のてんかん重積状態の効能・効果を有する6カ国(米国、ドイツ、アイルランド、イタリア、英国及びオーストリア)では、てんかん重積状態に対する本剤の用法・用量は成人では1回4mgであった。
- ドイツの承認申請資料は公表文献(非盲検試験10試験³³⁾及び二重盲検比較試験4試験³⁴⁾)に基づいて作成された。当該公表文献では本剤1~10mgが静脈内投与されており、さらに1回投与量5mg以上で奇異反応が12%の被験者に報告されたが(Clin Ther 1981; 4:326-36)、1回投与量4mgでは報告されなかった(JAMA 1983; 249: 1452-4)ことから、承認用法・用量として1回投与量が4mgと設定されたと考えられる。
- 海外の教科書及びガイドラインにおける成人のてんかん重積状態に対する本薬の推奨用法・用量は表21のとおりであり、1回0.1mg/kgで最高4mgまでとされているものが多い。

31) J Child Neurol 2016; 31: 1093-107、Seizure 2015; 29: 153-61、Epilepsy Behav 2014; 37: 95-9、Epilepsia 2014; 55: 388-95、J Neurol 2010; 257: 224-9、Lancet Neurol 2008; 7: 696-703、Epileptic Disord 2006; 8: 277-84、Pediatr Neurol 1988; 4: 358-61、Neurology 1987; 37: 190-5、J Pediatr 2012; 160: 667-72、N Engl J Med 2012; 366: 591-600、JAMA 2014; 311: 1652-60

32) J Clin Psychiatry 1978; 39: 58-66、Drugs 1981; 21: 162-200

33) Journees de Pediatrie 1975; Annex Soc. Belge de Pediatrie: 17-8、Rev Electroenceph Neurophys Clin 1976; 6: 532-3、Rev Brasil Clin Terap 1978; 7: 295-8、Ann Neurol 1980; 7: 493、Ann Neurol 1979; 6: 207-13、Acta Neurol Belg 1975; 75: 219-29、Acta Neurol Belg 1976; 76: 173-9、Arch Neurol 1984; 41: 605-11、Acta Neurol Scand 1981; 64: 353-60、Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982; 53: 48

34) Clin Ther 1981; 4: 326-36、Br J Clin Pharmacol 1977; 4: 683-8、JAMA 1983; 249: 1452-4、Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 165-7

表 21 海外の教科書及びガイドラインにおける成人のてんかん重積状態に対する本薬の推奨用法・用量

	表題又は書名	出典又は発行者	対象	位置付け	静注用量
教科書	Nelson Textbook of Pediatrics 第 20 版	ELSEVIER (2016)	てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg 1 回最高 4 mg まで
	Harrison's Principles of Internal Medicine 第 19 版	McGraw-Hill Education (2015)	てんかん重積	第一選択	0.1 mg/kg
ガイドライン	Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society	American Epilepsy Society (2016)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg 1 回最高 4 mg まで
	NICE clinical guideline 137 Epilepsies: diagnosis and management	National Institute for Health and Clinical Excellence (2012)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg 通常 4 mg
	Guideline for the Evaluation and Management of Status Epilepticus	Neurocritical Care Society (2012)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg 1 回最高 4 mg まで
	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults	European Federation of Neurological Societies (2010)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	4～8 mg
	Treatment of Status Epilepticus in Adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy	Italian League Against Epilepsy (2006)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.05～0.1 mg/kg

以上より申請者は、海外の教科書及びガイドライン並びに海外の承認用法・用量を参考にして、B3541002 試験の用量として成人患者に対して 1 回投与量 4 mg を選択したことを説明した上で、B3541002 試験において主要評価項目である初回投与までの有効率¹⁴⁾は期待有効率よりも小さく、95%信頼区間の下限値は期待最小有効率を下回ったものの、2 回目投与までの有効率¹⁵⁾を踏まえると、本剤の臨床的に意義がある有効性が示唆されたと考えられること（7.R.1 参照）、安全性及び忍容性が確認されたことから、成人に対する 1 回投与量の設定は適切と考えることを説明した。

7.R.5.3 小児における 1 回投与量について

機構は、本剤の小児における 1 回投与量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）における小児の 1 回投与量を 0.05 mg/kg と設定した根拠について、海外の公表文献等を踏まえ、以下のように説明した。

- 小児のてんかん重積状態の効能・効果を有するドイツ及びオーストリアにおける本剤の用法・用量は 1 回 0.05 mg/kg、並びに英国及びアイルランドでは 1 回 2 mg であった。なお、ドイツの承認申請資料に含まれていた小児を対象とした試験（CTD 5.3.5.2.3: 312 試験）では、本剤を小児に対して 1 回 0.05 mg/kg を投与したときの安全性及び有効性を検討していたことから、ドイツでは 1 回量が 0.05 mg/kg と設定されたと考えられる。
- 小児患者においては、患者によって年齢や体格が異なることから、固定用量より体重換算用量の方が安全性のリスクが少ないと考えられた。
- 海外の教科書及びガイドラインにおける小児のてんかん重積状態に対する本薬の推奨用法・用量（表 22）のうち、体重換算用量で最も低い用量は 1 回 0.05 mg/kg であった。

表 22 海外の教科書及びガイドラインにおける小児のてんかん重積状態に対する本薬の推奨用法・用量

	表題又は書名	出典又は発行者	対象	位置付け	静注用量
教科書	Nelson Textbook of Pediatrics 第 20 版	ELSEVIER (2016)	てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg 1 回最高 4 mg まで
			新生児けいれん	第一選択	0.05 mg/kg (0.02～0.1 mg/kg) 4～8 時間ごと
	Principles of Neurology 第 10 版	McGraw-Hill Education (2014)	てんかん重積	記載なし	0.03～0.22 mg/kg
ガイドライン	Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society	American Epilepsy Society (2016)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg 1 回最高 4 mg まで
	NICE clinical guideline 137 Epilepsies: diagnosis and management	National Institute for Health and Clinical Excellence (2012)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg
	Advanced Paediatric Life Support: the Practical Approach (APLA) 第 5 版	Advanced Life Support Group (2011)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg
	Guideline for the Evaluation and Management of Status Epilepticus	Neurocritical Care Society (2012)	けいれん性てんかん重積	第一選択 2 回まで	0.1 mg/kg 1 回最高 4 mg まで
	Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus	Canadian Paediatric Society (2011)	けいれん性てんかん重積	第一選択	0.1 mg/kg 最高 4 mg まで

機構は、本剤 0.05 mg/kg を小児に投与すると、成人に本剤 4 mg を投与する場合と比較して C_0 は高値を示し、AUC は低値を示す傾向が認められること（6.R.1 参照）、海外の治療ガイドラインでは本剤 0.05 mg/kg が投与量の下限値であり、最高で 0.1 mg/kg の投与が推奨されていること（表 22）を踏まえ、本剤の小児における 1 回投与量を 0.05 mg/kg とすることの適切性について、B3541002 試験成績及び本剤の投与量の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- B3541002 試験では小児における初回投与までの有効率¹⁴⁾は成人と比較して低かったものの、2 回目投与までの有効率¹⁵⁾は小児で 56.3%であり、半数以上の小児患者で発作消失が認められた（表 18）。
- 本剤 0.05 mg/kg を小児に対して 1 回投与したときの有効性及び安全性について、B3541002 試験での初回投与までの有効率は 37.5%（6/16 例）、海外小児対象試験（CTD 5.3.5.2.3: 312 試験）で発作が初回投与終了後 10 分以内に消失した被験者の割合は 48.4%（15/31 例）であり、これらの試験において補助換気を要する呼吸抑制は認められなかった。一方で、本剤 0.10 mg/kg を 1 回投与したときの有効性について、有効率¹⁴⁾は 72.9%（92/133 例）という報告（JAMA 2014; 311: 1652-60）があるが、本剤 0.10 mg/kg を投与した試験³⁵⁾において補助換気を要する呼吸抑制を含む有害事象の発現割合は 4.4～19.4%であり、本剤 0.05 mg/kg 投与時と比較して高い傾向が認められた。
- 以上を踏まえ、本剤は追加投与が可能であり、B3541002 試験で 2 回目投与までを含めた小児での有効率は 56.3%であることから一定の有効率が期待できること、呼吸抑制等の有害事象の発現割合は本剤 0.10 mg/kg よりも本剤 0.05 mg/kg で低い可能性があることを踏まえると、本剤の小児における 1 回投与量を 0.05 mg/kg とすることに大きな問題はないと考える。

7.R.5.4 本剤の追加投与について

機構は、本剤の追加投与について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外のガイドラインの多くで、1 回の発作に対して本剤の有効性が十分でない場合、追加投与が可能とされていること（表 16）、ドイツにおける添付文書では初回投与後 10～15 分後まで発作が持続又は再発した場合、1 回に限り本剤の追加投与が可能とされていることを踏まえ、国内第Ⅲ相試

35) CTD 5.4.18: Eur J Paediatr Neurol 2010; 14: 162-8、CTD 5.4.46: Seizure 2002; 11: 141-4、CTD 5.4.50: JAMA 2014; 311: 1652-60、Indian J Pediatr 2012; 79: 327-32

験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）において初回投与終了後 10 分以上経過後に本剤の追加投与を 1 回に限り可能と設定したことを説明した。また申請者は、B3541002 試験において、重要な副次評価項目として設定した 2 回目投与までの有効率¹⁵⁾において臨床的意義が確認されていること（7.R.2.2 参照）を踏まえると、初回投与において有効性が得られなかった場合でも 2 回目投与による有効性がある程度期待され则认为することを説明した。

その上で申請者は、本剤の 3 回目投与が許容されていた海外用量反応試験（CTD 5.3.5.1.4: 415/416 試験）の 1 回目投与の無効例のうち 2 回目投与の有効率³⁶⁾は 80%（8/10 例）、2 回目投与の無効例のうち 3 回目投与の有効率³⁶⁾は 0%（0/2 例）であったことを踏まえると、2 回目投与までの結果で有効性を検討することは適切と考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、必要に応じて 1 回の追加投与を可能とするが、初回投与と追加投与の総量は成人で 8 mg、小児で 0.1 mg/kg を超えないと設定したことを説明した。また申請者は、本剤を 1 回の発作に対して 2 回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していないこと、2 回を超えて投与したときに追加で得られる効果は限定的であることから、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮することについて、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

7.R.5.5 本剤の投与速度について

機構は、本剤の投与速度について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: B3541002 試験）における本剤の投与速度について、ドイツにおける本剤の添付文書において 2 mg/分と規定されていること、これまでに実施された本剤の海外臨床試験においては 2 mg/分の投与速度にて実施されていることを踏まえ、2 mg/分を目安に可能な限り緩徐に投与すると設定したことを説明した。

また申請者は、B3541002 試験の投与速度別の有害事象の発現割合は、2 mg/分未満で 30.0%（3/10 例）、2 mg/分で 57.1%（8/14 例）、2 mg/分超で 50.0%（1/2 例）であり、投与速度が速いほど有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、てんかん重積状態の患者において本剤、フェノバルビタール、ジアゼパムとフェニトインの併用並びにフェニトインの有効性及び安全性を検討した臨床試験（N Engl J Med 1998; 339(12): 792-8）では 2 mg/分の投与速度で本剤が投与され、他の薬剤と比較して本剤で呼吸不全、血圧低下等の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与することに大きな問題はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、申請用法・用量における投与対象患者の年齢、1 回投与量、追加投与及び投与速度に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

提示された臨床試験成績、国内外の教科書、ガイドライン及び公表文献等を踏まえると、本剤の投与対象患者の年齢、1 回投与量、投与回数及び投与速度に大きな問題はない。また、小児における 1 回投与量について、本剤の 1 回投与量の体重換算用量として 0.1 mg/kg を推奨する海外の教科書及びガイドラインが多く認められること、小児に本剤 0.05 mg/kg を投与したとき、成人に 4 mg を投与したときと比較して血漿中未変化体濃度の AUC は低値を示すことを踏まえると、0.05 mg/kg よりも高用量を投与し

36) 本剤の追加投与終了後 10 分以内に発作が消失し、追加投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合

た場合に、より高い有効性が得られた可能性は否定できない。しかしながら、B3541002 試験において本剤 0.05 mg/kg の 2 回目の投与時に一定の有効性が認められていること、本剤の有効性が曝露量による大きな影響を受ける可能性は低いと考えられること、本剤 0.05 mg/kg 投与時と比較して 0.1 mg/kg 投与時に呼吸抑制等の有害事象が多く認められる可能性が示唆されたことを踏まえると、B3541002 試験の成績を踏まえて 1 回投与量を 0.05 mg/kg とすることは可能である。

なお、投与量、投与回数及び投与速度が安全性及び有効性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。以上の判断の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の対応について

機構は、提出された臨床試験成績、国内外の教科書、ガイドライン、公表文献等及び海外製造販売後安全性情報を踏まえると、循環抑制、呼吸抑制、中枢神経系の有害事象、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の有害事象、患者背景（年齢、性別、体重、UGT2B15 遺伝子型、発作型、てんかん発作型、治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症、前治療薬等）及び併用薬が安全性及び有効性に及ぼす影響、投与量、投与回数及び投与速度が安全性及び有効性に及ぼす影響について情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、てんかん重積状態の患者を対象に、実施期間 3 年、目標症例数 120 例、1 症例当たりの観察期間を投与終了後 24 時間までとする使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、てんかん重積状態に対する本剤の有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、本邦におけるてんかん重積状態に対する第一選択薬として新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の有効性、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えない
と考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ロラピタ静注 2 mg
[一 般 名] ロラゼパム
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 5 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の 7.R.6 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、審査報告 (1) の 7.R.6 項に記載された検討事項のうち、販売開始時点において追加の医薬品安全性監視活動を実施しない項目についても、通常の医薬品安全性監視活動において注視し、製造販売後の状況に応じて医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直すことが適切であると判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 呼吸抑制 - 心停止 - 昏睡 - 逆説反応	なし	なし
有効性に関する検討事項		
てんかん重積状態患者における使用実態下での本剤の有効性		

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 一般使用成績調査（てんかん重積状態）	市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、てんかん重積状態患者を対象として、表 25 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 25 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	てんかん重積状態患者を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
調査方法	定点全例調査方式
対象患者	本剤の使用経験のないてんかん重積状態患者
観察期間	本剤投与終了最長 24 時間後まで
予定症例数	本剤を第一選択薬として投与した患者として 120 例（ただし、調査の最大登録者は 200 例）
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性別、合併症、てんかん発作型分類等） - 本剤の投与状況（1 回投与量、投与開始時刻、投与終了時刻等） - 前治療薬及び併用薬（他のてんかん重積治療薬、経口抗てんかん薬等）、その他の併用薬及び併用療法（有害事象が認められた場合） - 酸素飽和度、血圧、脈拍数、臨床検査値 - 有害事象の発現状況 - 発作消失及び再発発作の有無、発作及び再発発作の発現、消失の時刻、他のてんかん重積治療薬の使用の有無及び使用時刻

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

1.2 製剤の有効期間について

審査報告（1）の作成時点において継続中であった製剤の長期保存試験について、24 カ月までの試験成績が提出された。

申請者は、当該データに基づき、XXXXXXXXXX ゴム栓及びアルミニウムキャップにより施栓されたガラスバイアルに充てんし、2～8℃で遮光保存するとき、製剤の有効期間を 24 カ月と設定することは可能であると説明した。

機構は、以上について了承した。

2. 審査報告（1）訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
11	下から 15	160±73 ng/mL 及び 119±47	160±73 及び 119±47 ng/mL
13	10	成人（16 歳以上）で 50 件（0.14 件）	成人（16 歳以上）で 52 件（0.14 件）
21	表 20（初回投与のみ、初回投与 10 分後の収縮期血圧（成人））	1/6（16.7）	0/6（0）
21	表 20（初回投与のみ、初回投与 10 分後の収縮期血圧（合計））	1/11（9.1）	0/11（0）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のよう
に整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新投与経路医薬品
に該当することから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製
剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 てんかん重積状態

〔用法・用量〕 通常、成人にはロラゼパムとして 4 mg を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目
安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4 mg を追加投与するが、初回
投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと。

通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05 mg/kg（最大 4 mg）を静脈
内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に
応じて 0.05 mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg
を超えないこと。

〔承認条件〕 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Ae	Cumulative Amount of Drug Excreted into the Urine	累積尿中排泄量
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
C ₀	Concentration Immediately after End of Infusion	静脈内投与直後の濃度
CL _{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CL	Clearance	クリアランス
CL _f	Clearance for Unbound Form	遊離形濃度のクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%効果量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
f _u	Unbound Fraction in Plasma	血漿中薬物非結合形分率
f _{bound}	Bound Fraction in Plasma	血漿中薬物結合形分率
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
HI-6		1- [[4- (アミノカルボニル) ピリジニオ] メトキシ] メチル] -2- [(ヒドロキシイミノ) メチル] ピリジニウム・ジクロリド
HLGT	High-Level Group Terms	高位グループ用語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPB	hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH E14 ガイドライン		「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」 (平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号)
K _m	Michaelis-Menten Constant	ミカエリスメンテン定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LD ₅₀	Lethal Dose, 50%	50%致死量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NZW	New Zealand White	
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Terms	基本語
SD	Sprague Dawley	
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
Q	Inter-compartmental Clearance	コンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT	補正 QT

略語	英語	日本語
QT _c F 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Method	Fridericia 法により補正された QT 間隔
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
UGT	Uridine 5'-Diphosphate Glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V ₁	Volume of Distribution for Central Compartment	中央コンパートメントの分布容積
V ₂	Volume of Distribution for Peripheral Compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V _d	Volume of Distribution	分布容積
V _{df}	Volume of Distribution for Unbound Plasma Concentration	非結合形濃度の分布容積
V _{ss}	Volume of Distribution under Steady State	定常状態における分布容積
V _z	Volume of Distribution Estimated by Terminal Phase Elimination Constant	終末消失相の傾きから計算した分布容積
V _{zf}	Volume of Distribution Estimated by Terminal Phase Elimination Constant for Unbound Form	非結合形濃度の終末消失相の傾きから計算した分布容積
RH	Relative Humidity	相対湿度
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ロラピタ 静注 2 mg
本薬		ロラゼパム
ワイパックス錠		ワイパックス錠 0.5 及び同錠 1.0