TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 7
1.1. 薬理学的分類 7
1.2. 対象疾患 7
1.2.1. てんかん重積状態およびてんかん頻発状態の定義および診断 7
1.2.2. てんかん重積状態の原因 7
1.2.3. てんかん重積状態の分類 7
1.2.4. てんかん重積状態の疫学 8
1.2.4.1. 成人患者と小児患者におけるてんかん重積状態の発作型の比較 8
1.2.4.2. 成人患者と小児患者におけるてんかん重積状態の症状の比較 9
1.2.4.3. 成人患者と小児患者におけるてんかん重積状態の病態の比較 9
1.2.5. てんかん重積状態の治療 9
1.3. 開発の経緯および治験相談の概略 13
1.3.1. 本邦での開発の経緯 13
1.3.1.1. 治験相談の概略 13
1.3.2. 本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ 14
1.4. 外国での承認状況 15
2. 生物薬剤学に関する概括評価 16
3. 臨床薬理に関する概括評価 16
3.1. 吸収，分布，代謝および排泄 16
3.2. 薬物相互作用 17
4. 有効性の概括評価 17
4.1. 背景および外観 17
4.2. 試験デザイン 18
4.2.1. 対象疾患 18
4.2.2. 用法・用量 19
4.2.3. 有効性評価 20
4.2.4. 解析方法 21
4.2.4.1. 解析対象集団 21

4.2.4.2. 解析方法 22
4.3. 被験者の内訳 22
4.3.1. 国内試験（B3541002 試験） 22
4.3.2. 外国試験（参考資料） 23
4.4. 人口統計学的特性 23
4.4.1. 国内試験（B3541002 試験） 23
4.4.2. 外国試験（参考資料） 24
4.5. 有効性の結果 24
4.5.1. 有効率 24
4.5.1.1. 国内試験（B3541002 試験） 24
4.5.1.2. 外国試験（参考資料） 25
4.5.2. 治験薬投与から発作が消失するまでの時間 26
4.5.2.1. 国内試験（B3541002 試験） 26
4.5.2.2. 外国試験（参考資料） 29
4.5.3. 発作消失から再発するまでの時間 30
4.5.3.1. 国内試験（B3541002 試験） 30
4.5.3.2. 外国試験（参考資料） 33
4.5.4. 部分集団解析 33
4.5.4.1. 性別 33
4.5.4.2. 年齢 33
4.5.4.3. てんかん症状 33
4.5.4.4. UGT2B15 遺伝子型 34
4.5.4.5. 難治性疾患要因の有無 34
4.5.5. 有効性の結果の考察 35
4.6. 外国臨床研究 35
4.7. 有効性評価のまとめ 37
5. 安全性の概括評価 37
5.1. 全般的な曝露状況 38
5.1.1. 国内試験 38
5.1.2. 外国試験（参考資料） 39
5.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 39
5.2.1. 国内試験 39

5.2.2. 外国試験（参考資料） 40
5.3. 有害事象 40
5.3.1. 比較的良く見られる有害事象 40
5.3.1.1. 国内試験 40
5.3.1.2. 外国試験（参考資料） 42
5.3.2. 死亡 44
5.3.2.1. 国内試験 44
5.3.2.2. 外国試験（参考資料） 44
5.3.3. その他の重篤な有害事象 44
5.3.3.1. 国内試験 44
5.3.3.2. 外国試験（参考資料） 45
5.3.4. その他の重要な有害事象 45
5.3.4.1. 治験中止に至った有害事象 45
5.3.4.2. その他の特記すべき有害事象 45
5.4. 臨床検査値 47
5.4.1. 国内試験 47
5.4.2. 外国試験（参考資料） 47
5.5. バイタルサイン 47
5.5.1. 国内試験 47
5.5.2. 外国試験（参考資料） 47
5.6. 特別な患者集団および状況下における安全性 48
5.6.1. 内因性要因 48
5.6.2. 外因性要因 48
5.6.3. 薬物相互作用 48
5.6.4. 妊娠および授乳時の使用 48
5.6.5. 過量投与 48
5.6.6. 薬物乱用 48
5.6.7. 離脱症状および反跳現象 48
5.6.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 48
5.7. 市販後データ 48
5.8. 安全性のまとめ 49
6. ベネフィットとリスクに関する結論 49

6.1. ベネフィット 49
6.1.1. 速効性 50
6.1.2. 効果持続 50
6.1.3. 小児および成人患者に対する有効性 50
6.1.4. ジアゼパムとフェニトインの連続投与群と比較して優れた有効性 50
6.2. リスク 50
6.2.1. 呼吸抑制 50
6.2.2. 過度な鎮静 50
6.2.3. 低出生体重児および新生児への投与 51
6.3. 結論 51
7. 参考文献 52

LIST OF TABLES

Table 1. てんかん重積状態の発作型 8
Table 2. 外国の教科書，ガイドライン，総説におけるてんかん重積状態に対するロラゼパムの推奨用法・用量 10
Table 3. 本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ 15
Table 4. てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験一覧 18
Table 5. 国内試験および外国試験の用法・用量 20
Table 6. 国内試験および外国試験の有効性評価項目 21
Table 7. 有効性の主要な解析対象集団 22
Table 8. 国内試験の被験者の内訳 23
Table 9. 外国試験の被験者の内訳 23
Table 10. 国内試験の有効率（%）：FAS 25
Table 11. 外国試験の有効率（%）：ITT 集団（初回発作） 26
Table 12. 国内試験の治験薬投与終了後から発作消失までの時間：FAS 27
Table 13. 外国試験における初回投与開始時から発作消失までの時間（分）[a]：ITT 集団（初回発作） 29
Table 14. 国内試験の治験薬投与終了後の発作消失から再発するまでの時間（投与終了後24 時間まで）：FAS 31
Table 15. てんかん重積状態の患者を対象としたロラゼパム注射液の外国臨床研究に基づく公表論文（参考資料）[a] 36
Table 16. ロラゼパム注射液の安全性を評価した臨床試験一覧 38

Table 17. 外国試験の初回発作に対する初回投与量および投与例数 39
Table 18. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象 41
Table 19. 415/416 試験の治験薬との因果関係 [a] 別および重症度 [a] 別の有害事象 42
Table 20. DMT 試験の有害事象 44
Table 21. 外国試験の呼吸抑制に関連する有害事象 46

LIST OF FIGURES

Figure 1. 国内試験の治験薬投与終了後から発作消失までの時間 Kaplan-Meier 曲線 : FAS 28
Figure 2. 国内試験の治験薬投与終了後の発作消失から再発までの時間の Kaplan-Meier 曲線 : FAS 32

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
BMI	body mass index：肥満指数
DZP	diazepam：ジアゼパム
FAS	full analysis set
GABA	gamma-aminobutyric acid：γ-アミノ酪酸
ILAE	The International League Against Epilepsy：国際抗てんかん連盟
ITT	intent to treat
IV	intravenous：静脈内投与
LZP	lorazepam：ロラゼパム
MAO	monoamine oxidase：モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development：国立小児保健発達研究所
PHT	phenytoin：フェニトイン
PO	peroral：経口投与
QT	time from the start of the Q wave to the end of the T wave：Q 波の起始部から T 波の終末部までの時間
QTc	corrected QT interval for heart rate：補正 QT 間隔
QTcB	Bazett's heart rate correction for QT interval：Bazett 法による補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia's heart rate correction for QT interval：Fridericia 法による補正 QT 間隔
SE	status epilepticus：てんかん重積状態
UDP	uridine 5'-diphosphate：ウリジン二リン酸
UGT	UDP glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素

1. 製品開発の根拠

1.1. 薬理学的分類

ロラゼパムはベンゾジアゼピン系の薬剤であり，γ-アミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid: 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で，$GABA_A$ 受容体自体の構造を変化させ，その結果，抑制性神経伝達物質である GABA の親和性を増大させるため，抗不安作用，鎮静作用，抗けいれん作用を発揮すると考えられている。

1.2. 対象疾患

1.2.1. てんかん重積状態およびてんかん頻発状態の定義および診断

てんかん重積状態（status epilepticus: SE）は，国際抗てんかん連盟（The International League Against Epilepsy: ILAE）[1]により「発作がある程度以上に続くか，または，短い発作でも反復し，その間の意識の回復がないもの」と定義されている。1 発作での発作持続時間は，これまでの診療ガイドラインでは 30 分以上[2]とされており，動物実験では，てんかん放電が 30 分以上続くと脳に損傷が起きることが知られている。日本神経学会が監修したてんかん治療ガイドライン 2010 では「これまで持続時間については，動物実験の結果，てんかん放電が 30～45 分以上続くと脳に損傷が起きることから，30 分とするのが一般的であるが，世界的に受け入れられる定義ではない。近年は発作が 10 分，5 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。」[3]としている。

また，てんかん重積状態と類似した病態として，てんかん頻発状態がある。てんかん頻発状態は『重積状態とは別に，発作と発作の間には意識が回復するが，発作が 1 日のうちに数回～数十回「頻発」するため重積状態と同様な対処が必要な疾患』[4]あるいは『24 時間で 3 回以上の発作』[5,6,7,8]と定義されている。このようにてんかん頻発状態はさまざまな定義が提唱されているが，臨床現場ではてんかん重積状態と同様に緊急の対応が必要な状態であると捉えられている。

1.2.2. てんかん重積状態の原因

成人のてんかん重積状態をきたす原因は主として脳血管障害，頭部外傷，てんかん（抗てんかん薬血中濃度の低いもの）である。一方，小児では熱性けいれんが 32%と最も多く，潜因性てんかん 29%，中枢神経感染症 9%，脳形成異常と先天性代謝異常がそれぞれ 6%で，ほかに特発性てんかん，脳血管障害，海馬硬化症，染色体異常などがある[9]。

1.2.3. てんかん重積状態の分類

てんかん重積状態の分類に関しては，一般的に，最初の変化の部位によって，両側半球が巻き込まれた全般てんかん重積状態と，一側大脳半球の一部に限局した部分てんかん重積状態に大きく分けることができる。全般てんかん重積状態は，強直間代発作の重積状態，強直発作の重積状態，間代発作の重積状態，ミオクロニー発作の重積状態，欠神発作の重積状態に，部分てんかん重積状態は単純部分発作重積状態および複雑部分発作重積状態に分類されている[10,11]。また，部分発作から二次性に全般化した発作の重積状態（二次性全般化発作の重積状態）がある。

上述の分類とは別に，けいれん症状の有無により，けいれん性てんかん重積状態と非けいれん性てんかん重積状態に分類することもある。

1.2.4. てんかん重積状態の疫学

米国における疫学調査[12]では，てんかん重積状態の年間発症率は約 41 人/10 万人で，小児（0～15 歳）は約 38 人/10 万人，成人（16 歳以上）は約 42 人/10 万人と報告されている。また，初発のてんかん重積状態の約 50%が小児期の低年齢で発症し，特に 1 歳未満（年間発症率：約 150 人/10 万人）の発症が最も高く，次いで高齢者での初発が多かった（60 歳以上，年間発症率：約 86 人/10 万人）と報告されている。

本邦における疫学調査[13]では，15 歳未満の初発のてんかん重積状態の年間発症率は約 40 人/10 万人であり，1 歳での発症が最も多く（179.1 人/10 万人），約 60%が 2 歳までに発症したと報告されている。また，臨床現場ではけいれん性てんかん重積状態の患者は 1 歳未満も多いとの報告[14]があることから，日本における発症年齢ならびに年間発症率に，米国と比べ大きな違いはないと考えられる。

1.2.4.1. 成人患者と小児患者におけるてんかん重積状態の発作型の比較

米国で実施された成人および小児てんかん患者におけるてんかん重積状態の発作型を同一調査内で比較した疫学調査（調査対象：166 例，204 発作）[12]によると，てんかん重積状態の発作型では全般発作，部分発作，二次性全般化発作の比率は小児（16 歳未満）と成人（16 歳以上）でほぼ同じであった（Table 1）。

Table 1.　てんかん重積状態の発作型

発作型	小児（%）	成人（%）	全体（%）
最終診断			
全般発作 [a]	71	74	74
部分発作	29	26	26
発作発現時の診断			
全般発作	36	31	32
部分発作	64	69	68
最終診断の部分発作（詳細）			
単純部分発作	29	22	23
複雑部分発作	0	4	3
二次性全般化発作	36	43	42
最終診断の全般発作（詳細）			
全般性強直間代発作	36	27	29
欠神発作	0	1	1
ミオクロニー発作	0	3	2
脳波で診断された全般発作	0	1	1

Source：Neurology 1996; 46: 1029-35 の Table 2 を翻訳，一部改編。
a：最終診断の全般発作には，部分発作の二次性全般化発作を含めた。

1.2.4.2. 成人患者と小児患者におけるてんかん重積状態の症状の比較

てんかん重積状態の発作の症状には，けいれん，意識障害，行動異常などがあり[15]，てんかんの発作の症状はてんかんの発作型が異なっていれば異なった症状を呈し，発作型が同じであれば同様の症状が発現するとされている[16]。1.2.4.1 項に記載したように，成人患者と小児患者のてんかん重積状態の発作型の比率はほぼ同じであることから，てんかん重積状態の発作の症状においても成人患者と小児患者で大きな違いはないと考えられる。

1.2.4.3. 成人患者と小児患者におけるてんかん重積状態の病態の比較

てんかん重積状態の病態として，発作型の種類にかかわらず，脳内でグルタミン酸などの興奮性神経伝達物質がシナプス末端より過剰に放出され，後シナプス側の神経細胞内にカルシウムが多量に流入した結果，細胞が障害され，細胞死に至るとともに，機能障害を起こした神経細胞が，さらに周囲の神経細胞を障害するという障害の連鎖が生じ，悪循環に陥っていると考えられている[15]。神経細胞の障害の連鎖が起きているという本質的な病態は年齢によって変わるものではないため，成人患者と小児患者のてんかん重積状態の病態に違いはないと考えられる。

1.2.5. てんかん重積状態の治療

てんかん重積状態では，年齢にかかわらず 1.2.4.3 項で記載したような悪循環を早く断ち切ることが重要であり，意識障害や行動異常が続くだけで明らかな症状がなくても，脳波で発作波が確認され続けている場合は，てんかん重積状態として治療を行う必要があるとされている[15]。てんかん重積状態の薬物治療については，各国から治療ガイドラインが発行されており，本邦においては「てんかん治療ガイドライン 2010」にてんかん（けいれん）重積状態における治療フローチャートが示されている[3]。同フローチャートは，ジアゼパム静注を第 1 選択薬とし，ホスフェニトインまたはフェニトイン静注を第 2 選択薬，フェノバルビタール静注を第 1 または第 2 選択薬としている。また，「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」には，小児のけいれん重積状態に対する治療選択肢が記載されており，病院初期治療（ステップ 2）には，ジアゼパム静注とミダゾラム静注が，ベンゾジアゼピン抵抗性（ステップ 3）には，ホスフェニトイン静注，フェニトイン静注，フェノバルビタール静注が記載されている[17]。

Table 2 に外国の教科書，ガイドライン，総説におけるてんかん重積状態に対するロラゼパムの推奨用量・用法を示した。

これらの教科書，治療ガイドラインおよび総説において本剤は，効果発現時間が長く安全性に大きな問題がないことから，成人および小児に対して，第 1 選択薬として推奨されている。本邦では，本剤が承認されていないため，「てんかん治療ガイドライン」ではジアゼパム静注が第 1 選択薬として推奨されているが，本剤が承認された場合には，本邦でも欧米と同様にてんかん重積状態の第 1 選択薬になると考えられる。

Table 2.　外国の教科書，ガイドライン，総説におけるてんかん重積状態に対するロラゼパムの推奨用法・用量

種類	タイトルまたは教科書名	著者，出典または発行者	対象	臨床的位置付け	静注投与量
教科書	Nelson Textbook of Pediatrics 第20版	ELSEVIER (2016)	小児および成人 てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg 1回につき最高4 mgまで
			新生児 新生児けいれん	第1選択薬	0.05 mg/kg (0.02～0.10 mg/kg) 4～8 hrごと
	Harrison’s Principles of Internal Medicine 第19版	McGraw-Hill Education (2015)	成人 てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Principles of Neurology 第10版	McGraw-Hill Education (2014)	小児 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) (US)	小児および成人 けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg 1回につき最高4 mgまで
	NICE clinical guideline 137 Epilepsies: diagnosis and management	National Institute for Health and Clinical Excellence (2012) (EU)	小児および成人 けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg
	Advanced Paediatric Life Support: the Practical Approach (APLA) 第5版	Advanced Life Support Group (2011)	小児 けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg
	Guideline for the Evaluation and Management of Status Epilepticus	Neurocritical Care Society (2012) (US)	けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg 1回につき最高4 mgまで
	EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults	European Federation of Neurological Societies (2010) (EU)	成人 けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （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) (EU)	成人 けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.05～0.1 mg/kg
	Status Epilepticus	Raj D, et al. Indian J Pediatr. 2011 Feb;78(2):219-26.	てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg 1回につき最高4 mgまで

Table 2.　外国の教科書，ガイドライン，総説におけるてんかん重積状態に対するロラゼパムの推奨用法・用量

種類	タイトルまたは教科書名	著者，出典または発行者	対象	臨床的位置付け	静注投与量
	Emergency neurological life support: status epilepticus	Classen J, et al. Neurocrit Care. 2015;23:S136-42.	小児 てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg 最高4 mgまで
			成人 てんかん重積	第1選択薬	4 mg
	Problems and controversies in status epilepticus: a review and recommendations	Seif-Eddeim H, et al. Expert Rev Neurother. 2011;11;174-58.	けいれん性てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Status epilepticus: Why, what, and how	Nair PP, et al. J Postgrad Med. 2011;57:242-52.	けいれん性てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg 最高2 mgまで
	Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus	Fiedman JN, et al. Paediar Child Health. 2011;16:91-7.	小児 けいれん性てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg 最高4 mgまで
	Management of status epilepticus in adults	Rabinstein AA. Neurolo Clin. 2010;28:853-62.	成人 てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Medical treatment of pediatric status epilepticus	Abend NS, et al. Semin Pediatr Neurol. 2010;17:169-75.	小児 けいれん性てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg 最高5 mgまで
総説	Monotherapy or polytherapy for first-line treatment of SE?	Alvarez V, et al. J Clin Neurophysiol. 2016 Feb;33(1):14-7.	成人 てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Pharmacologic treatment of status epilepticus	Trinka E, et al. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(4):513-34.	成人 てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.07～0.1 mg/kg （通常4～8 mg）
	Pharmacotherapy for Status Epilepticus	Trinka E, et al. Drugs. 2015 Sep;75(13):1499-52.	てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.07 mg/kg （通常4 mg）
	Benzodiazepine selection in the management of status epilepticus: a review	Rogalski R, et al. Adv Emerg Nurs J. 2015 Apr-Jun;37(2):83-94.	てんかん重積	第1選択薬 （5分ごと）	0.1 mg/kg 最高4 mgまで
	Therapeutic choices in convulsive status epilepticus	Fernandes IS, et al. Expert Opin Pharmacother. 2015 Mar;16(4):487-500.	けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.05～0.1 mg/kg 最高5 mgまで
	Management of pediatric status epilepticus	Abend NS, et al. Curr Treat Options Neurol. 2014 Jul;16(7):301.	小児 けいれん性てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg 1回につき最高4 mgまで
	Management of acute seizure and status epilepticus in pediatric emergency	Sasidaran K, et al. Indian J Pediatr. 2012 Apr;79(4):510-7.	小児 てんかん重積，急性けいれん	第1選択薬	0.05～0.1 mg/kg 最高4 mgまで

Table 2.　外国の教科書，ガイドライン，総説におけるてんかん重積状態に対するロラゼパムの推奨用法・用量

種類	タイトルまたは教科書名	著者，出典または発行者	対象	臨床的位置付け	静注投与量
	Treatment Options in the management of status epilepticus	Rossetti AO, et al. Curr Treat Options Neurol. 2010 Mar;12(2):100-12.	てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Status epilepticus in children	Singh RK, et al. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 Mar;9:137-44.	小児 てんかん重積	第1選択薬	0.1～0.15 mg/kg
	Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children	Appleton R, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul;16:(3):CD001905.	小児 けいれん性てんかん重積 強直間代けいれん	第1選択薬	－
	Convulsive and non-convulsive status epilepticus: An emergency medicine perspective	Shah AM, et al. Emerg Med Australas. 2009;21:352-66.	てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics	Riss J, et al. Acta Neurol Scand. 2008 Aug;118(2):69-86.	てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.05～0.1 mg/kg
	Treatment of status epilepticus	Miller LC, et al. Expert Review of Neurothera. 2008;8(12):1817-27.	けいれん性てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Treatment of status epilepticus	Arif H et al. Semin Neurol. 2008 Jul;28(3):342-54.	成人 てんかん重積	第1選択薬 （2回まで）	0.1 mg/kg
	Nonconvulsive status epilepticus	Maganti R, et al. Epilepsy Behav. 2008;12:572-86.	てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg
	Status epilepticus: evidence and controversy	Garcia Penas JJ, et al. Neurologist. 2007 Nov;13(6 Suppl 1):S62-73.	てんかん重積	第1選択薬	－
	Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007	Wheless JW, et al. Epileptic Disord. 2007 Dec;9(4):353-412.	小児 全般性強直間代性てんかん重積	第1選択薬	－
	Management of pediatric status epilepticus	Abend NS, et al. Curr Treat Options Neurol. 2014 Jul;16(7):301.	小児 てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg 最高4 mgまで
	Treatment adherence and outcomes in the management of convulsive status epilepticus in the emergency room	Muayqil T,et al. Epileptic Disord. 2007 Mar;9(1):43-50.	けいれん性てんかん重積	第1選択薬	0.1 mg/kg

1.3. 開発の経緯および治験相談の概略

1.3.1. 本邦での開発の経緯

本邦で，ロラゼパムは 1977 年に錠剤（ワイパックス®錠 0.5 mg，1.0 mg）が承認され，現在「神経症における不安・緊張・抑うつ」ならびに「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・効果で市販されている。注射液（本剤）はオランダで 1976 年に承認されて以来長く使用されており，有効性および安全性が確立している。

現在，てんかん重積状態の第 1 選択薬として国内で使用されているジアゼパム静注薬は，効果持続時間が 20 分程度と短いため[3]，フェニトインが続いて投与されることが多いが，本剤は，効果持続時間が長く，単剤投与でもジアゼパム・フェニトイン併用と同等の効果があり[18,19]，医療現場の煩雑性を解消すると期待される。

本剤については日本てんかん学会および日本小児神経学会から，てんかん重積状態に対する開発要望書が厚生労働省に提出され，「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判断されたことを受けて，2010 年 12 月 13 日に出された開発要請書に基づき，本邦での開発に着手した。

1.3.1.1. 治験相談の概略

医薬品第 II 相試験終了後相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に日本人における第 3 相試験の試験デザインおよび本邦での本剤の承認申請における臨床データパッケージに関して，医薬品第 II 相試験終了後相談を実施した。

医薬品医療機器総合機構（以下，機構）より，国内第 3 相試験については，相談者が提示した[redacted]という試験デザインはおおむね受け入れ可能と考えるとの見解，さらに検討が必要な点について助言を得た。その後書面での協議を経て，[redacted]した。

臨床データパッケージの[redacted]については，[redacted]を受け入れることは可能と考えるとの助言を得た。

これらの助言に基づき，日本人てんかん重積状態患者を対象とし，目標症例数を 25 例［乳児（生後 3 ヵ月～1 歳未満）の区分に少なくとも[redacted]例，幼児（1 歳～7 歳未満）と小児（7 歳～16 歳未満）を合わせた区分に少なくとも[redacted]例，成人（16 歳以上）の区分に少なくとも[redacted]例を組み入れる］とした国内第 3 相試験（B3541002）を開始した。

医薬品生物学的同等性試験等相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の医薬品第 II 相試験終了後相談で[redacted]

[redacted]について，医薬品生物学的同等性試験等相談を実施した。

機構より，[redacted]は受け入れ可能であるとの見解を得た。

医薬品申請前相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

本邦において国内第 1 相試験（B3541001）および国内第 3 相試験（B3541002）を評価資料として臨床データパッケージを構成し，「てんかん重積状態」の効能・効果の取得を目的とした医薬品製造販売承認申請を 20[redacted]年[redacted]月に行う予定であることの受け入れ可能性について医薬品申請前相談を実施した。

本相談では，機構より，[redacted]に関するリスクについて十分説明する必要がある」旨の見解を得た。

1.3.2. 本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ

日本で実施し，終了した臨床試験［国内第 1 相試験（B3541001）および国内第 3 相試験（B3541002）］を評価資料とした。また，外国で実施したてんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験（100，201，312，411，415/416 および DMT）を参考資料とした。

本邦での承認申請における主な臨床データパッケージの概要を Table 3 に示した。

Table 3.　本邦での承認申請における主な臨床データパッケージ

治験実施計画書番号	試験デザイン	投与量	被験者数	評価・参考
B3541001（国内）	日本人健康成人被験者を対象にロラゼパム 2 mg を静脈内投与したときの安全性および薬物動態を評価する第 1 相，無作為化，単盲検（被験者盲検），プラセボ対照試験	ロラゼパム 2 mg IV	8 例	評価
B3541002（国内）	てんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者にロラゼパムを静脈内投与したときの有効性，安全性および薬物動態を評価する多施設共同，非盲検，無対照試験	ロラゼパム 成人 : 4 mg IV 小児 : 0.05 mg/kg IV	26 例	評価
415/416	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 3 用量（1，2 および 4 mg）を静脈内投与したときの有効性を比較する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	ロラゼパム 1 mg IV 2 mg IV 4 mg IV	119 例	参考
411	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 4 mg またはジアゼパム 10 mg を静脈内投与したときの有効性を比較する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	ロラゼパム 4 mg IV ジアゼパム 10 mg IV	58 例	参考
100	18 歳以上のてんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 4 mg またはジアゼパム 10 mg を静脈内投与したときの有効性を比較する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	ロラゼパム 4 mg IV ジアゼパム 10 mg IV	101 例	参考
312	てんかん重積状態の小児患者を対象にロラゼパム 0.05 mg/kg を静脈内投与したときの有効性および安全性を検討する多施設共同，非盲検試験	ロラゼパム 0.05 mg/kg IV	31 例	参考
DMT	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 0.1 mg/kg またはフェニトイン 18 mg/kg を静脈内投与したときの有効性を比較する単施設，無作為化，非盲検，医師主導試験	ロラゼパム 0.1 mg/kg IV フェニトイン 18 mg/kg IV	79 例	参考
201	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 4 mg を静脈内投与したときの有効性および安全性を検討する多施設共同，非盲検試験	ロラゼパム 4 mg IV	47 例	参考

IV：静脈内投与

1.4. 外国での承認状況

2018 年 6 月現在，ファイザー社のロラゼパム注射液は 11 ヵ国において承認されている。そのうち，てんかん重積状態の適応症を有しているのは，米国，カナダ，ドイツ，アイルランド，イタリア，英国，オーストリアの 7 ヵ国である。また，小児のてんかん重積状態に対する適応症を有しているのは，ドイツ，アイルランド，英国，オーストリアの 4 ヵ国である。

てんかん重積状態に対する本剤の用法・用量は，ドイツでは成人には 1 回 4 mg，小児には 1 回 0.05 mg/kg，英国およびアイルランドでは成人には 1 回 4 mg，小児には 1 回 2 mg，イタリアでは成人には 1 回 4 mg である。また，ドイツおよび米国の添付文書では，初回投与から 10～15 分間

で発作が消失しなかった場合や発作の消失後に再発がみられた場合には，初回投与と同量を追加投与が可能とされている。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし

3. 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者におけるロラゼパムの薬物動態の評価は，日本人成人を対象とした第 1 相試験（B3541001 試験，CTD 2.7.2.2.2.1.1 項参照），外国人被験者を対象とした 1940 試験（CTD 2.7.2.2.2.1.2 項参照），2084 試験および 2168 試験（CTD 2.7.2.2.2.1.3 項参照）および 2777 試験（CTD 2.7.2.2.2.1.4 項参照）において検討した。てんかん重積状態患者におけるロラゼパムの薬物動態は，日本人の成人患者および小児患者を対象とし本剤の有効性・安全性・薬物動態を評価した第 3 相試験（B3541002 試験，CTD 2.7.2.2.2.2.1 項参照）と，外国人患者を対象として用量反応を評価した 345-B-415-US/345-B-416-CA 試験(CTD 2.7.2.2.2.2.2 項参照)において検討した。

ヒト生体試料を用いたロラゼパムの分布，代謝および薬物相互作用および内因性・外因性要因のロラゼパムの薬物動態への影響は公表論文に基づき検討した。

3.1. 吸収，分布，代謝および排泄

外国人健康被験者へのロラゼパム 2 または 4 mg 空腹時経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約 93%であった（CTD 2.7.2.2.2.1.5 項）[20]。

日本人健康被験者 6 例にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与（注入時間：60～90 秒）したときの血漿中ロラゼパム濃度から，ノンコンパートメントモデル法により算出したロラゼパムの消失半減期の算術平均値は 14.6 時間，全身クリアランスの幾何平均値は 80.64 mL/min，分布容積の幾何平均値は 98.93 L であった。単回静脈内投与後のロラゼパムは，その投与量の 60.9%がグルクロニドとして尿中に排泄された。尿中に排泄された未変化体のロラゼパムは投与量の 0.33%であった（CTD 2.7.2.2.2.1.1 項）。

In vitro でのロラゼパムのヒト血漿中遊離形分率の平均値は 13%であった（CTD 2.7.2.2.1.1 項）[21]。

In vitro 試験の結果から，ロラゼパムの代謝にはウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）の複数の分子種（主に 2B4，2B7 および 2B15）が関与していると考えられ，その代謝には立体選択性が認められた（CTD 2.7.2.2.1.2 項）[22]。

母集団薬物動態解析の結果，静脈内投与後のロラゼパムの薬物動態は 2-コンパートメントモデルによく適合した。ロラゼパムのクリアランスと中央コンパートメントの分布容積には，体重の影響が認められたが，年齢および UGT2B15 の遺伝子型は統計学的に有意な共変量としては検出されなかった。ベイジアン法により推定された個別クリアランスおよび中央コンパートメントの分布容積において，これらのパラメータは 16 歳前後まではほぼ単調増加し，16 歳以上では加齢に伴う増加傾向がみられなくなる一方で，個体間のばらつきが大きくなる傾向がみられた。母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果から，16 歳未満の患者では，投与量を体重あた

りとすることで投与終了時の血漿中薬物濃度を一定の範囲内に制御できると考えられた。（CTD 2.7.2.3.2 項）。

高齢者[23]（CTD 2.7.2.2.2.3.3 項），肝機能障害患者[24]（CTD 2.7.2.2.2.3.4 項）および腎機能障害患者[25]（CTD 2.7.2.2.2.3.5 項）に対しては，薬物動態に健康成人との顕著な違いは認められないことから，用量調節は不要と考えられた。なお，維持透析患者において，透析の 1 時間前に静脈内投与されたロラゼパムは，6 時間の透析により投与量の約 40%に相当する量がグルクロニドとして透析液中に回収されたものの，未変化体の回収率は投与量の約 8%であった（CTD 2.7.2.2.2.3.5 項）。

出産直前の妊産婦にロラゼパムを静脈内投与したとき，母体から新生児へのロラゼパムの移行が認められた[26]（CTD 2.7.2.2.2.3.2 項）。

喫煙者では非喫煙者に比べて消失半減期がわずかに短く，効果の減弱が速い可能性がある[27]。しかし，分布容積および血漿中遊離形分率には違いがみられていない（CTD 2.7.2.2.2.4.1 項）。

3.2. 薬物相互作用

健康成人を対象に，バルプロ酸 600 mg/日または，リファンピシン 600 mg/日の経口反復投与下でロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与し（注入時間：2 分間），ロラゼパムの薬物動態におけるこれらの併用薬および UGT2B15 遺伝子型の影響を検討した[28]。ロラゼパムのクリアランスはバルプロ酸の併用により単独投与時と比べて 16%～20%低下し，一方でリファンピシンの併用により単独投与時の 2.2～2.5 倍となった。この傾向は UGT2B15 の多型にかかわらず一定であった（CTD 2.7.2.2.2.5.1 項）。

経口避妊ステロイド（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 6 ヵ月以上服薬中の健康女性と経口避妊ステロイドを服薬していない健康女性にロラゼパム 2 mg を静脈内投与したとき，経口避妊ステロイドを併用していた女性では非併用の女性と比べてロラゼパムの消失半減期は 57%短く，分布容積は 48%大きく，全身クリアランスは非併用群の 3.7 倍であった[29]（CTD 2.7.2.2.2.5.2 項）。

多くの UGT 分子種に対する阻害作用が知られているプロベネシドとの併用では，ロラゼパムのクリアランスの低下とそれに伴う消失半減期の延長がみられたが，分布容積には変化が認められなかった[30]（CTD 2.7.2.2.2.5.3 項）。

また，*in vitro* において，ロラゼパムに対する他の薬剤（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）のグルクロン酸抱合反応の阻害について検討したが，ケトコナゾールを除き臨床的に問題となる阻害効果は認められなかった[22]。ケトコナゾールについては本邦では外用製剤しか市販されておらず，臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性はほとんどないと考えられた（CTD 2.7.2.2.1.2 項）。

4. 有効性の概括評価

4.1. 背景および外観

ロラゼパム注射液の有効性は，てんかん重積状態を対象とした国内および外国の臨床試験を用いて評価した（Table 4）。国内第 3 相試験（B3541002 試験）の成績を有効性の評価資料とし，米国の承認申請時に提出した外国試験 6 試験の成績を参考資料とした（415/416，411，100，312，

DMT，201 試験）。これらの外国試験は，実施時期が 1976 年～1993 年と古く，米国ファイザー社所有の資料の中で総括報告書の構成資料が一部所在不明であり，また試験データベースの所在が確認できないものの，評価資料を補足する試験となると考えたため，参考資料として位置付けた。

Table 4.　てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験一覧

国内／外国（評価／参考）	試験番号（資料番号）	成人／小児	試験デザイン	投与量	評価対象例数 [a]	実施時期 実施国
国内（評価）	B3541002（5.3.5.2.1）	成人 小児	非盲検 無対照	ロラゼパム 成人：4 mg 小児：0.05 mg/kg	10 例 16 例	2014 年 11 月～2016 年 8 月 日本
外国（参考）	415/416（5.3.5.1.4）	成人	二重盲検 用量反応	ロラゼパム 1 mg ロラゼパム 2 mg ロラゼパム 4 mg	41 例 37 例 41 例	1991 年 11 月～1993 年 4 月 米国，カナダ
	411（5.3.5.1.3）	成人 [b]	二重盲検 実薬対照	ロラゼパム 4 mg ジアゼパム 10 mg	32 例 26 例	1989 年 10 月～1991 年 2 月 カナダ
	100（5.3.5.1.1）	成人	二重盲検 実薬対照	ロラゼパム 4 mg ジアゼパム 10 mg	49 例 49 例	1979 年 5 月～1982 年 9 月 米国
	312（5.3.5.2.3）	小児	非盲検 無対照	ロラゼパム 0.05 mg/kg	31 例	不明 [c] 米国
	DMT[d]（5.3.5.1.2）	成人	非盲検 実薬対照	ロラゼパム 0.1 mg/kg フェニトイン 18 mg/kg	38 例 41 例	1982 年 1 月～1987 年 6 月 米国
	201（5.3.5.2.2）	成人 [e]	非盲検 無対照	ロラゼパム 4 mg	46 例	1976 年 9 月～1979 年 6 月 米国

a. 国内試験では full analysis set（FAS），外国試験（415/416，411，100，DMT 試験）では intent to treat（ITT）集団（初回発作）の例数を示した。312 試験および 201 試験は総括報告書に解析対象集団に関する記載がなかった。
b. 411 試験では 18～65 歳の成人を組み入れ対象としていたが，9 歳の小児が 1 例組み入れられた。この小児被験者のデータは解析に含めた。
c. 総括報告書に記載なし（報告書承認日：1985 年 10 月 3 日）
d. 医師主導試験
e. 201 試験は 4 施設で実施した。1 施設（82W）では 18～65 歳，3 施設（84W，88W および 89W）では 16～60 歳の成人を組み入れ対象としていたが，施設 82W では 18 歳未満の小児が 3 例組み入れられた。これらの小児被験者のデータはいずれも解析に含めた。

4.2. 試験デザイン

4.2.1. 対象疾患

国内試験および外国試験（参考資料）ともに，てんかん重積状態および類似する病態であるてんかん頻発状態の患者を対象とした（CTD 2.7.3 項 Table 3）。てんかん重積状態は，外国試験での発作持続時間は 15 分以上であったが，国内試験では ILAE[1,3] の推奨を基に，1 回の発作が 5 分以上継続している状態をてんかん重積状態と定義した。てんかん頻発状態については，さまざまな定義が提唱されているが，国内試験ではてんかん頻発状態の基準を，米国の承認申請資料として提出した臨床試験の一部（100, 312 試験）や米国国立小児保健発達研究所（National Institute of Child Health and Human Development：NICHD）が助成する本剤のジアゼパム対照二重盲検比較試験

（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00621478）で用いられた「1 時間以内に 3 回以上の発作が発現している」状態と定義した。

てんかんの発作型分類は，国内試験では全般発作，部分発作または二次性全般化発作の重積状態または頻発状態の患者を対象とした。外国試験では，主に強直間代発作，欠神発作，単純部分発作および複雑部分発作を対象とした。国内試験および外国試験ともに，てんかん以外の因子（薬物離脱やアルコール離脱など）による発作は除外した。

また，成人と小児のロラゼパムの薬物動態に大きな違いはなく[31,32,33]，国内の錠剤および外国の注射液の市販後安全性情報から成人と小児では有害事象プロファイルに大きな違いがなかったため，国内試験では成人および小児の両方を対象とした。なお，国内試験での年齢の下限は，米国および本邦のてんかん重積状態の年間発症率や発症年齢に大きな違いはないと考えられ[12,13]，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から[14]，前述のジアゼパム対照二重盲検比較試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00621478）の小児の年齢基準である生後 3 ヵ月以上とした。なお，参考資料とした外国試験は，小児を対象とした 312 試験を除き，成人を対象とした。

4.2.2. 用法・用量

国内試験および外国試験（参考資料）の用法・用量を Table 5 に示した。国内試験（B3541002 試験）では，初回投与量として成人に 4 mg，小児に 0.05 mg/kg を投与した。また，初回投与後 10 分以内に発作が消失しない場合，または発作が再発した場合は，初回投与後 10 分～12 時間以内の間に 2 回目の投与を可能とした。

国内試験の成人に対する初回投与量は，①ロラゼパム錠剤を用いた国内外の臨床試験の有効性および安全性の結果に日本人と外国人の間に大きな民族差は認められなかったこと，②日本人健康成人を対象とした第 1 相試験（B3541001 試験）の結果より，日本人と外国人の安全性および薬物動態プロファイルに大きな民族差はないと判断されたことから，外国（ドイツ，英国，アイルランドおよびイタリア）でのロラゼパム注射液の承認初回用量である 4 mg に設定した。国内試験の小児の初回投与量は，患者により年齢や体格が大きく異なる小児患者では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ことから，教科書およびガイドライン[2,34,35,36,37,38]で推奨されている最も低い体重換算用量であり，ドイツの承認用量でもある 0.05 mg/kg と設定した。国内試験の 12 時間以内の最大投与量および初回投与と 2 回目投与との投与間隔もドイツの添付文書に準拠した。なお，ドイツの承認用量は CTD 2.7.3 項 Table 5 に示した資料に基づき設定されている。

外国試験の初回投与量は，1～4 mg を投与した用量反応試験（415/416 試験）および 0.1 mg/kg を投与した DMT 試験を除き，国内試験と同様に成人（411, 100, 201 試験）には 4 mg，小児（312 試験）には 0.05 mg/kg を投与した。追加投与は，3 試験（411, 100, 201 試験）では 1 回（初回投与を含め 2 回まで），2 試験（415/416, 312 試験）では 2 回（初回投与を含め 3 回）まで可能であった。初回投与と 2 回目投与の間隔は 10～15 分であり，3 回目投与は初回投与から 20 分（415/516 試験）または 2 回目投与から 15 分（312 試験）であった。なお，外国試験では，試験期間中に発作が再度発症した場合は，再度患者を試験に組み入れ，繰り返し治験薬を投与することが可能であった。

Table 5.　国内試験および外国試験の用法・用量

試験番号 (資料番号)	投与量	追加可能な投与回数	再組み入れ [a]
B3541002 （5.3.5.2.1）	ロラゼパム 成人：4 mg 小児：0.05 mg/kg （4 mg を超えない）	1 回まで： ・初回投与終了後 10 分間発作が持続する，または初回投与終了後 10 分以内に再発した場合 ・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	不可
415/416 （5.3.5.1.4）	ロラゼパム 1 mg ロラゼパム 2 mg ロラゼパム 4 mg	2 回まで： 初回投与が無効な場合，非盲検下でロラゼパム 4 mg を 2 回まで（初回投与 10 分後，2 回目投与 10 分後）追加投与可	可
411 （5.3.5.1.3）	ロラゼパム 4 mg ジアゼパム 10 mg	1 回まで： 初回投与終了後 10～15 分後に発作が持続または再発した場合	可
100 （5.3.5.1.1）	ロラゼパム 4 mg ジアゼパム 10 mg	1 回まで： 初回投与終了後 10～15 分以内に発作が持続または再発した場合	可
312 （5.3.5.2.3）	ロラゼパム 小児：0.05 mg/kg	2 回まで： ・初回投与終了後 15 分以内に発作が持続または再発した場合，同量を追加投与（2 回目投与） ・追加投与終了後 15 分以内に発作が消失しない場合，必要に応じて同量を追加投与（3 回目投与）	可
DMT （5.3.5.1.2）	ロラゼパム 0.1 mg/kg フェニトイン 18 mg/kg	なし： 最初の試験薬が無効の場合，もう一方の試験薬を投与	可
201 （5.3.5.2.2）	ロラゼパム 4 mg	1 回まで： 初回投与終了後 15 分以内に発作が持続または再発した場合，追加投与	可

Source：各試験総括報告書
a. 試験期間内で発作が再度発症した場合に，患者を再度組み入れた。

4.2.3. 有効性評価

国内試験および外国試験（参考資料）ともに，治験薬投与後に発作が消失した被験者の割合（有効率）を有効性の主な評価項目とした（Table 6）。国内試験では，外国試験および本剤の米国での審査報告書を踏まえ，初回投与後の有効率を主要評価項目とし，追加投与を含む全投与（初回または 2 回目投与）後の有効率は重要な副次評価項目とした。有効の定義は米国承認申請資料とした外国臨床試験（415/416, 411, 100 試験）および前述の本剤のジアゼパム対照二重盲検比較試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00621478）と同じ「投与終了後 10 分以内にてんかん発作が消失し，30 分以内に再発しない」とした。この他，国内試験では初回投与後から発作が消失するまでの時間および初回投与後に発作が消失した後から再発するまでの時間を評価した。外国試験（415/416, 411, 100, DMT, 312 試験）でも，これら 2 つの評価項目と同様な観点から有効性を評価した。

Table 6.　国内試験および外国試験の有効性評価項目

試験番号 (資料番号)	有効性評価項目
B3541002 （5.3.5.2.1）	①初回投与後および全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率 1) 10 分以内に発作が消失し，30 分以内に再発しない被験者の割合 初回投与後の有効率：主要評価項目，全投与後の有効率：重要な副次評価項目 2) 10 分以内に発作が消失し，12 時間以内に再発しない被験者の割合 3) 10 分以内に発作が消失し，24 時間以内に再発しない被験者の割合 ②初回投与後および全投与後（初回投与または 2 回目投与後）から発作消失までの時間 ③初回投与後および全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の発作消失後から再発するまでの時間（投与終了後 24 時間まで）
415/416 （5.3.5.1.4）	①初回投与後および全投与後（初回，2 回目または 3 回目投与後）の有効率 1) 10 分以内に発作が消失し，30 分以内に再発しない被験者の割合 ②初回投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間） ③発作消失後 31～90 分の間に発作が再発した被験者の割合（効果持続時間）
411 （5.3.5.1.3）	①初回投与後および全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率 1) 10 分以内に発作が消失し，30 分以内に再発しない被験者の割合 ②初回投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間）
100 （5.3.5.1.1）	①初回投与後および全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率 1) 10 分以内に発作が消失し，30 分以内に再発しない被験者の割合 ②初回投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間） ③治験薬投与後の発作消失から，抗けいれん薬追加，発作再発または退院までの時間（効果持続時間）
312 （5.3.5.2.3）	①投与後（最大 3 回）の有効率 ②投与終了時から発作が消失するまでの時間（効果発現時間） ③効果持続時間 [a]
DMT （5.3.5.1.2）	①初回投与後の有効率 1) 15～75 分以内に発作が消失し，24 時間以内に再発しない被験者の割合 ②初回投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間）
201 （5.3.5.2.2）	①投与後（最大 2 回）の有効率 ②投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間） ③効果持続時間 [a]

Source：各試験総括報告書
a. 総括報告書に具体的な定義の記載なし。

4.2.4. 解析方法

4.2.4.1. 解析対象集団

国内試験および外国試験（参考資料）の有効性評価における主要な解析対象集団を Table 7 に示した。国内試験は最大の解析対象集団である Full Analysis Set（FAS）を有効性の解析対象集団とした。外国試験のうち 4 試験（415/416, 411, 100，DMT 試験）は，初回発作を対象とした ITT 集団［ITT 集団（初回発作）］およびすべての発作を対象とした ITT 集団［ITT 集団（すべての発作）］を主な有効性の解析対象集団とした。415/416, 411, 100 試験では ITT 集団（初回発作），DMT 試験では ITT 集団（すべての発作）を有効性の主要な解析対象集団としたが，試験間の比較を容易にするために，ITT 集団（初回発作）の結果を示した。201 試験および 312 試験は，総括報告書に解析対象集団に関する記載がなかった。

Table 7.　有効性の主要な解析対象集団

解析対象集団	定義	試験 [a]
FAS	治験薬を 1 回以上投薬したすべての被験者のうち，脳波によるてんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の被験者を除く集団として定義される最大の解析対象集団	B3541002
ITT 集団（初回発作）	すべての被験者における初回発作を対象とする解析対象集団	415/416, 411, 100
ITT 集団（すべての発作）	すべての被験者におけるすべての発作を対象とする解析対象集団	DMT

Source：各試験総括報告書（B3541002 試験 5.3.5.2.1，415/416 試験 5.3.5.1.4，411 試験 5.3.5.1.3，100 試験 5.3.5.1.1，DMT 試験 5.3.5.1.2）
FAS：full analysis set，ITT：intent to treat
a. 312 試験および 201 試験は総括報告書に解析対象集団に関する記載がなかった。

4.2.4.2. 解析方法

主要評価項目である有効率は，国内試験および外国試験ともに，該当する被験者数および割合を算出した。国内試験では，主要評価項目の真の有効率を 65%と仮定し，期待最小有効率の閾値を 30%に設定した。有効率の 95%信頼区間を算出し，その下限値が閾値 30%を上回った場合に有効であるとした。また，外国試験のうち，用量反応試験（415/416 試験）およびジアゼパムとの比較試験（411, 100 試験）では，治験責任医師を調整因子（層）とした Mantel-Haenszel 検定を用いて有効率を解析した（有意水準：0.05，両側検定）。フェニトインとの比較試験（DMT 試験）では，Fisher の直接確率検定およびカイ二乗検定を用いて解析した（有意水準：0.05，両側検定）。

初回投与から発作消失までの時間および発作消失後から再発するまでの時間は，国内試験では Kaplan-Meier 法により推定した。外国試験のうち，総括報告書に解析方法が記載されている試験（415/416, 411, 100, DMT 試験）では，治験薬投与から発作消失までの時間（効果発現時間）は，生存時間解析の手法を用いて解析し，発作が消失しなかった被験者を発作が消失した被験者での最長観察時間より 1 分長い時間で打ち切った。生存時間の分布の群間差は，Log-rank 検定を用いて解析した（415/416 および DMT 試験は Wilcoxon 検定も用いた）。発作消失後から再発するまでの時間（効果持続時間）の解析方法は，いずれの外国試験の総括報告書にも記載がなかった。

4.3. 被験者の内訳

4.3.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内試験では，計 26 例に治験薬が投与された（Table 8）。年齢の内訳は 16 歳以上の成人が 10 例，16 歳未満の小児等が 16 例（乳児 1 例，幼児 8 例，小児 7 例）であった。治験薬投与例 26 例中 15 例（成人 4 例，小児等 11 例）で 2 回目投与が行われた。投与を中止した被験者はいなかった。なお，脳波による判定を要する発作を呈した成人の 1 例は，FAS から除外した。

Table 8.　国内試験の被験者の内訳

	全体	成人	小児等			
			合計	乳児	幼児	小児
投与例	26	10	16	1	8	7
2 回目投与例	15	4	11	1	5	5
FAS 解析対象例	25	9	16	1	8	7
安全性解析対象例	26	10	16	1	8	7

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.1.1, 14.1.2.1.1.1, 14.2.1.1, 14.3.1.2.1.1, 14.4.1.1
成人：16 歳以上，乳児：3 ヵ月～1 歳未満，幼児：1 歳～7 歳未満，小児：7 歳～16 歳未満（乳児，幼児，小児は初回投与時年齢を示した）
FAS：full analysis set

4.3.2. 外国試験（参考資料）

外国試験 6 試験（参考資料）の被験者の内訳を Table 9 に示した。組み入れ例全例に治験薬が投与された。

Table 9.　外国試験の被験者の内訳

試験番号	415/416			411		100		201	DMT		312
投与群	LZP			LZP	DZP	LZP	DZP	LZP	LZP	PHT	LZP
	1 mg	2 mg	4 mg	4 mg	10 mg	4 mg	10 mg	4 mg	0.1 mg/kg	18 mg/kg	0.05 mg/kg
組み入れ例	41	37	41	32	26	50[a]	50[a]	47	38	41	31
投与例	41	37	41	32	26	50	50	47	38	41	31
ITT 集団 (初回発作)	41	37	41	30	28	49[b]	49[b]	46[c,d]	38	41	31[d]

例数

Source：各試験総括報告書（415/416 試験 5.3.5.1.4，411 試験 5.3.5.1.3，100 試験 5.3.5.1.1，312 試験 5.3.5.2.3，DMT 試験 5.3.5.1.2，201 試験 5.3.5.2.2）
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム，PHT：フェニトイン，ITT：intent to treat
a. 合計 101 例が組み入れられた。1 例は全データが紛失したため，投与された治験薬が不明であった。
b. 各群 1 例は有効性データがすべて欠測していたため，有効性の解析から除外した。
c. 1 例は病院がカルテを紛失したため，除外した。
d. 総括報告書に解析対象集団に関する記載がなかった。

4.4. 人口統計学的特性

4.4.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内試験の治験薬投与例 26 例のうち，男性は 16 例（61.5%），女性は 10 例（38.5%）であった。ファーマコゲノミクス実施例の UGT2B15 遺伝子型の割合は*1/*1 型が 30.4%（7/23 例），*1/*2 型が 47.8%（11/23 例），*2/*2 型が 21.7%（5/23 例）であり，これまで報告された日本人の遺伝子型の割合と同様であった[39]。治験薬投与例 26 例全体の初回発作の発作型分類は，部分発作が 13 例（50.0%），全般発作が 6 例（23.1%），その他の発作が 7 例（26.9%）であり，初回発作の発作症状は重積状態が 8 例（30.8%），頻発状態が 18 例（69.2%）であった。重積状態の 1 例（脳波でのみ評価可能）を除きいずれも運動症状を伴う発作であった。試験期間中，26 例中 9 例が再度発作を発症した。これらの発作の症状は重積状態が 3 例（11.5%），頻発状態が 6 例（23.1%）

であり，いずれも運動症状を伴う発作であった。成人および小児等別にみても同様の結果であった。

4.4.2. 外国試験（参考資料）

外国試験の被験者は全体的に女性よりも男性が多かった（各投与群の男性：43.3%～100%，女性：0%～56.7%）。外国試験 6 試験中 5 試験（415/416, 411, 100, 201, DMT 試験）は成人を対象とした試験であり，1 試験（312 試験）は小児を対象とした試験であった。成人を対象とした 5 試験（415/416, 411, 100, 201, DMT 試験）の各投与群の平均年齢は 38.6～59.7 歳であり，小児を対象とした 312 試験の平均年齢は 9 歳（範囲：2～18 歳）であった。外国試験のほとんどの被験者が白人であった。発作型分類は，外国試験 4 試験（415/416, 411, 100, 312 試験）では強直間代発作が最も多かった（各投与群の 39%～71%）。DMT 試験では臨床上または脳波上の発作に分類した結果，ほぼ 9 割が臨床上の発作であった。201 試験では焦点発作（21/50 回）および全般発作（18/50 回）が主な発作であった。

4.5. 有効性の結果

4.5.1. 有効率

4.5.1.1. 国内試験（B3541002 試験）

FAS を対象に，初回投与後および全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率を全体および年齢別に Table 10 に示した。主要評価項目である初回投与終了後 30 分以内の有効率は全体で 48.0%（95%信頼区間：27.8%，68.7%）であり，95%信頼区間の下限値は事前に規定した有効率の閾値である 30%を下回った。年齢別にみると，成人では 66.7%，小児等では 37.5%（乳児 0%，幼児 50.0%，小児 28.6%）であった。重要な副次評価項目である全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は，全体で 64.0%（95%信頼区間：42.5%，82.0%）であり，年齢別にみると，成人では 77.8%，小児等では 56.3%（乳児 0%，幼児 62.5%，小児 57.1%）であった。成人に比べて小児等での有効率が低く，投与終了後 12 時間以内および 24 時間以内の結果でも同様の傾向が認められた。

Table 10.　国内試験の有効率（%）：FAS

	全体 (n=25)		成人 (n=9)	小児等			
				合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
	例数(%)	95%信頼区間	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
投与終了後 30 分以内の有効率							
初回投与 [a]	12 (48.0)	27.8 - 68.7	6 (66.7)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
全投与 [b]	16 (64.0)	42.5 - 82.0	7 (77.8)	9 (56.3)	0	5 (62.5)	4 (57.1)
投与終了後 12 時間以内の有効率							
初回投与 [c]	8 (32.0)	14.9 - 53.5	4 (44.4)	4 (25.0)	0	3 (37.5)	1 (14.3)
全投与 [d]	11 (44.0)	24.4 - 65.1	5 (55.6)	6 (37.5)	0	3 (37.5)	3 (42.9)
投与終了後 24 時間以内の有効率							
初回投与 [e]	6 (24.0)	9.4 - 45.1	4 (44.4)	2 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
全投与 [f]	8 (32.0)	14.9 - 53.5	4 (44.4)	4 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (42.9)

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.2.1.1
成人：16 歳以上，乳児：3 ヵ月～1 歳未満，幼児：1 歳～7 歳未満，小児：7 歳～16 歳未満（乳児，幼児，小児は初回投与時年齢を示した）
a. 発作が治験薬の初回投与終了後 10 分以内に消失し，投与終了後 30 分間以内に再発しない被験者の割合（主要評価項目）
b. 発作が治験薬の初回投与または 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 分間以内に再発しない被験者の割合（重要副次評価項目）
c. 発作が治験薬の初回投与終了後 10 分以内に消失し，投与終了後 12 時間以内に再発しない被験者の割合
d. 発作が治験薬の初回投与または 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 時間以内に再発しない被験者の割合
e. 発作が治験薬の初回投与終了後 10 分以内に消失し，投与終了後 24 時間以内に再発しない被験者の割合
f. 発作が治験薬の初回投与または 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 時間以内に再発しない被験者の割合

4.5.1.2. 外国試験（参考資料）

外国試験 6 試験の ITT 集団（初回発作）における有効率を Table 11 を示した。

初回投与後の有効率は，成人対象試験（415/416, 411, 100, 201, DMT 試験）のロラゼパム群で 56.7%～80.0%であった。ジアゼパムまたはフェニトインとの比較試験（411, 100, DMT 試験）では，初回投与後の有効率はいずれもロラゼパム群で対照群よりも高く，411 試験ではロラゼパム群（80.0%）とジアゼパム群（57.1%）の間に統計的な有意差が認められた（p=0.044）。

全投与後（初回または追加投与後）の有効率は，成人対象試験（415/416, 411, 100 201 試験）のロラゼパム群で 71.4%～95.1%であった。ジアゼパムとの比較試験（411, 100 試験）では，全投与後の有効率はいずれもロラゼパム群で対照群よりも高かった。小児対象試験（312 試験）でのロラゼパム全投与後（最大 3 回）の有効率は 81.0%であり，成人対象試験の結果と同様であった。

Table 11.　外国試験の有効率（%）：ITT 集団（初回発作）

試験番号	415/416			411		100		201	DMT		312
投与群	LZP 1 mg	LZP 2 mg	LZP 4 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 4 mg	LZP 0.1 mg/kg	PHT 18 mg/kg	LZP 0.05 mg/kg
例数	41	37	41	30	28	49	48	50[a]	38	41	31
初回投与	61.0	56.7	75.6	80.0*	57.1	69.4	58.3	62.0	71.1	56.1	-
全投与[b]	75.6	86.5	95.1	93.3	85.7	71.4	64.6	86.0	-	-	80.6

* 対照群に対して統計的に有意に高かった［治験責任医師を調整因子（層）とする Mantel-Haenszel 法に基づく解析で p=0.044］

Source：各試験総括報告書（415/416 試験 5.3.5.1.4，411 試験 5.3.5.1.3，100 試験 5.3.5.1.1，312 試験 5.3.5.2.3，DMT 試験 5.3.5.1.2，201 試験 5.3.5.2.2）

LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム，PHT：フェニトイン

a. 評価対象発作回数（延べ例数）

b. 415/416試験は初回または2回目投与の有効率を示した。各試験の有効率の定義および追加投与の回数はTable 6に示した。

4.5.2. 治験薬投与から発作が消失するまでの時間

4.5.2.1. 国内試験（B3541002 試験）

初回投与終了後および全投与（初回投与または 2 回目投与）終了後に発作が消失するまでの時間を Table 12（全体および年齢別）に示し，Figure 1（全体）に図示した。

初回投与終了後 10 分以内に発作が消失した 15 例の投与終了後から発作が消失するまでの時間は，全体の平均値±標準偏差は 2.7±3.27 分，中央値は 1.0 分（範囲：0～10 分）であり，50%の被験者で 5 分以内に発作が消失した。年齢別にみても大きな差異は認められなかった。

全投与（初回投与または 2 回目投与）終了後 10 分以内に発作が消失した 17 例の投与終了後から発作が消失するまでの時間は，全体の平均値±標準偏差は 2.4±3.18 分，中央値は 1.0 分（範囲：0～10 分）であり，50%の被験者で 3 分以内に発作が消失した。年齢別にみても大きな差異は認められなかった。

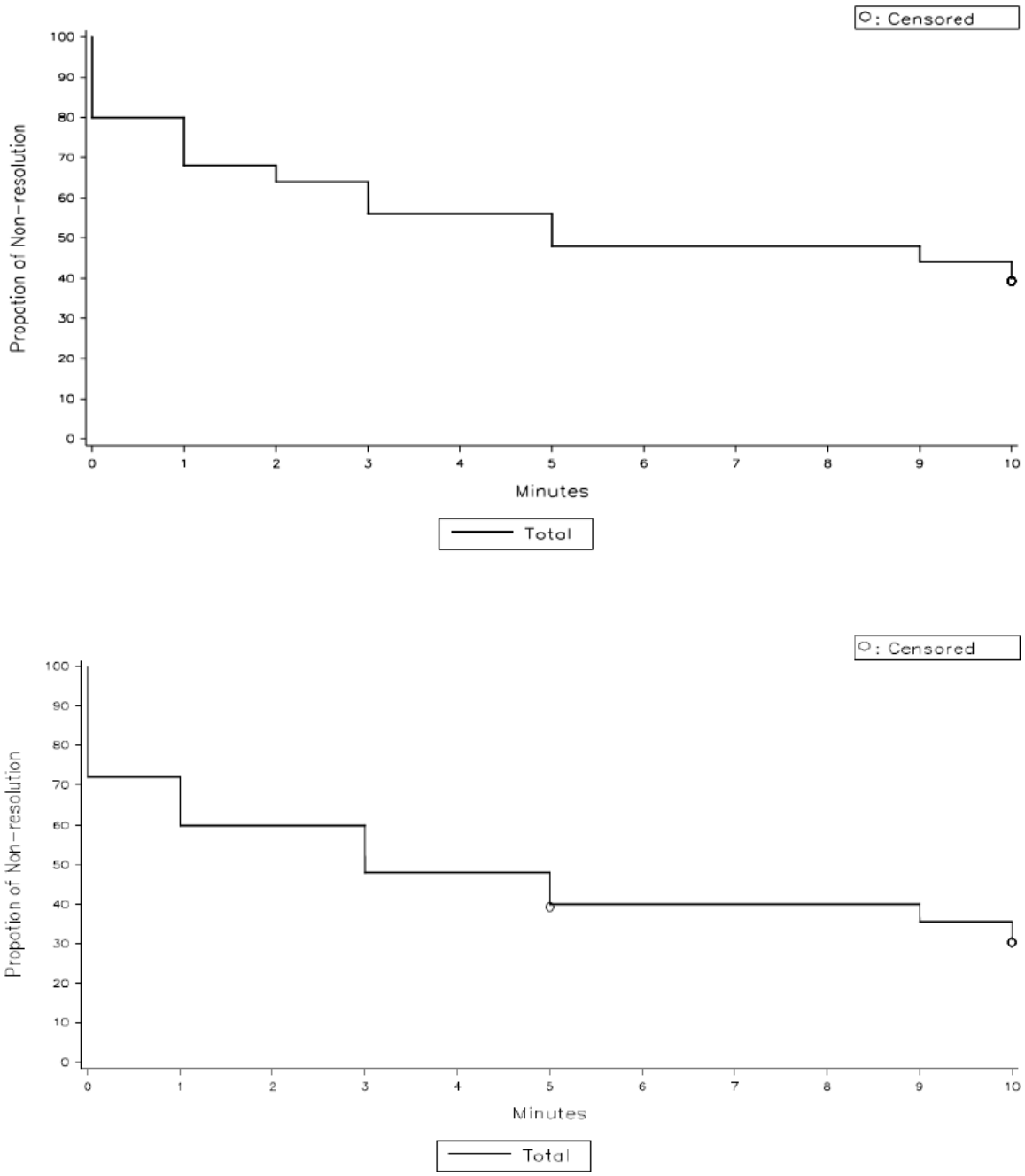
Table 12.　国内試験の治験薬投与終了後から発作消失までの時間：FAS

	全体 (n=25)	成人 (n=9)	小児等			
			合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
初回投与						
被験者の内訳　例数（%）						
10分以内の発作消失あり[a]	15 (60.0)	6 (66.7)	9 (56.3)	1 (100)	4 (50.0)	4 (57.1)
10分以内の併用禁止薬あり[b]	0	0	0	0	0	0
10分以内の発作消失なし[c]	10 (40.0)	3 (33.3)	7 (43.8)	0	4 (50.0)	3 (42.9)
発作消失までの時間（分）[d]						
例数	15	6	9	1	4	4
平均値（標準偏差）	2.7 (3.27)	3.2 (3.37)	2.3 (3.35)	2.0 (-)	0.3 (0.50)	4.5 (4.20)
中央値	1.0	0	1.0	2.0	0.0	4.0
範囲	0 - 10	0 - 9	0 - 10	2 - 2	0 - 1	0 - 10
Kaplan-Meier推定値						
10%	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0
25%	1.0	1.0	0.5	2.0	0.0	3.0
50%	5.0	5.0	7.5	2.0	-	10.0
75%	-	-	-	2.0	-	-
90%	-	-	-	2.0	-	-
全投与（初回または2回目投与）						
被験者の内訳，例数（%）						
10分以内の消失あり[e]	17 (68.0)	7 (77.8)	10 (62.5)	0	5 (62.5)	5 (71.4)
10分以内の併用禁止薬あり[f]	1 (4.0)	1 (11.1)	0	0	0	0
10分以内に消失なし[g]	7 (28.0)	1 (11.1)	6 (37.5)	1 (100)	3 (37.5)	2 (28.6)
脳波による発作への追加投与[h]	0	0	0	0	0	0
発作消失までの時間（分）[i]						
例数	17	7	10	0	5	5
平均値（標準偏差）	2.4 (3.18)	2.7 (3.30)	2.2 (3.26)		0.2 (0.45)	4.2 (3.70)
中央値	1.0	1.0	0.5		0.0	3.0
範囲	0 - 10	0 - 9	0 - 10		0 - 1	0 - 10
Kaplan-Meier推定値						
10%	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0
25%	0.0	1.0	0.0		0.0	3.0
50%	3.0	3.0	4.0		0.5	5.0
75%	-	9.0	-		-	-
90%	-	-	-		-	-

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.2.2.1
成人：16 歳以上，乳児：3 ヵ月～1 歳未満，幼児：1 歳～7 歳未満，小児：7 歳～16 歳未満（乳児，幼児，小児は初回投与時年齢を示した），- : 未到達

a. 治験薬の初回投与終了後 10 分以内に，併用禁止薬を投与することなく，発作が消失した被験者
b. 治験薬の初回投与終了後 10 分以内に，併用禁止薬を投与された被験者
c. 治験薬の初回投与終了後 10 分以内に，発作が消失しなかった被験者
d. 併用禁止薬を投与された被験者は，併用禁止薬が投与された時点で打ち切り例として扱った。また，投与終了後 10 分以内に発作が消失しない被験者は，投与終了後 10 分経過した時点で打ち切り例として扱った（B3541002 試験総括報告書 Figure 14.2.2.2.3）。
e. 初回または 2 回目投与終了後 10 分以内に発作の消失が確認された被験者（併用禁止薬が使用された被験者，または脳波でのみ評価可能な発作に対して 2 回目投与を行った被験者を除く）
f. 初回または 2 回目投与終了後 10 分以内に，併用禁止薬を投与された被験者
g. 初回または 2 回目投与終了後 10 分以内に，発作が消失しなかった被験者
h. 脳波でのみ評価可能な発作に対して 2 回目投与を受けた被験者
i. 併用禁止薬を投与された被験者は，併用禁止薬が投与された時点で打ち切り例として扱った。脳波でのみ評価可能な発作に対して 2 回目投与を行った被験者は，2 回目投与の時点で打ち切りをして扱った。また，投与終了後 10 分以内に発作が消失しない被験者は，投与終了後 10 分経過した時点で打ち切り例として扱った（B3541002 試験総括報告書 Figure 14.2.2.3.3）。

Figure 1.　国内試験の治験薬投与終了後から発作消失までの時間 Kaplan-Meier 曲線：FAS



Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 14.2.2.2.3（上図），14.2.2.3.3（下図）
上段：初回投与後，下段：全投与（初回投与または 2 回目投与）後
打ち切り理由：併用禁止薬を投与された被験者は，併用禁止薬が投与された時点で打ち切り例として扱った。また，投与終了後 10 分以内に発作が消失しない被験者は，投与終了後 10 分経過した時点で打ち切り例として扱った。脳波でのみ評価可能な発作に対して 2 回目投与を行った被験者は，2 回目投与の時点で打ち切り例として扱った。

4.5.2.2. 外国試験（参考資料）

成人を対象とした外国試験 4 試験（415/416, 411, 100, DMT 試験）の ITT 集団（初回発作）の初回投与開始時から発作消失までの時間を Table 13 に示した。無効例を除外した解析（発作消失例）の初回投与開始時から発作消失までの時間の中央値は，ロラゼパム 4 mg 投与例（415/416, 411 試験）では 3.0～5.0 分であり，0.1 mg/kg 投与例（DMT 試験）では 6 分であった。無効例を含む解析の初回投与開始時から発作消失までの時間の中央値は，ロラゼパム 4 mg 投与例（415/416, 100 試験）では 4.0～5.0 分であり，0.1 mg/kg 投与例（DMT 試験）では 39 分であった。用量反応試験（415/416 試験）では，無効例の除外にかかわらず，初回投与開始時から発作消失までの時間にロラゼパムの各用量群間で統計的に有意な差は認められなかった。ジアゼパムおよびフェニトインとの比較試験（411，100，DMT 試験）のうち，無効例を除外して解析した 411 および DMT 試験では，初回投与開始時から発作消失までの時間はロラゼパム群の方が対照薬群に比べて短い傾向にあり，無効例も解析対象とした 100 試験ではロラゼパム群とジアゼパム群で同様であった。

Table 13. 外国試験における初回投与開始時から発作消失までの時間（分）[a]：ITT 集団（初回発作）

試験番号	415/416			411		100		DMT [b]	
投与群	LZP 1 mg	LZP 2 mg	LZP 4 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 0.1 mg/kg	PHT 18 mg/kg
無効例を除外									
評価対象例	15	15	22	25	26			18	16
四分位点						NA			
25%	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0			2	10
50% (中央値)	1.0	4.0	3.0	5.0	10.5			6	16
75%	3.0	7.0	4.0	20.0	>20.0[c]			15	30
無効例を含む									
評価対象例	31	31	32			48	47	26	33
四分位点				NA					
25%	1.0	4.0	2.0			2.0	2.0	5	26
50% (中央値)	-	-	4.0			5.0	5.0	39	-
75%	-	-	10.5			>15.0 [c]	>15.0 [c]	-	-

Source：各試験総括報告書（415/416 試験 5.3.5.1.4，411 試験 5.3.5.1.3，100 試験 5.3.5.1.1，DMT 試験 5.3.5.1.2）
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム，PHT：フェニトイン，NA：解析を実施せず
-：データ打ち切り例が多く算出できなかった。
a. 生存時間解析に基づく推定値
b. 評価対象発作回数（延べ例数）；投与開始時に発作が起こっていなかった被験者は解析から除外した。
c. 打ち切り時間を設定した。打ち切り時間は初回投与有効例の最長観察時間（20 分または 15 分）とした。

成人を対象とした非盲検無対照試験（201 試験）では，ロラゼパム投与後に発作が消失した延べ 36 例のうち，24 例では投与開始後 15 分未満で発作が消失した（CTD 2.7.3 項 Table 24）。小児を対象とした試験（312 試験）では，発作消失例 25 例での投与終了から発作消失までの時間の中央値は 10 分であり，10 分以内に発作が消失した被験者は 60%（15/25 例）であった。また，小児における投与終了から発作消失までの時間を発作型分類別および年齢別に検討した結果，各部分集団の投与終了から発作消失までの時間に大きな違いは認められなかった（CTD 2.7.3 項 Table 25, Table 26）。

4.5.3. 発作消失から再発するまでの時間

4.5.3.1. 国内試験（B3541002 試験）

初回投与終了後および全投与（初回投与または 2 回目投与）終了後の発作消失から再発するまでの時間を Table 14（全体および年齢別）に示し，Figure 2（全体）に図示した。初回投与終了後 10 分以内に発作が消失した 15 例中 9 例で，投与終了後 24 時間以内に発作が再発した。発作消失から再発までの時間の中央値は全体で 62.0 分（範囲：11～879 分）であった。成人で初回投与終了後に発作の再発が認められた被験者が 2 例と少なかったものの，年齢別にみても大きな差異は認められなかった。

全投与（初回投与または 2 回目投与）終了後 10 分以内に発作が消失した 17 例中 9 例で，投与終了後 24 時間以内に発作が再発した。発作消失から再発までの時間の中央値は全体で 103.0 分（範囲：23～1246 分）であった。成人で発作の再発が認められた被験者が 3 例と少なかったものの，年齢別にみても大きな差異は認められなかった。

Table 14. 国内試験の治験薬投与終了後の発作消失から再発するまでの時間（投与終了後 24 時間まで）：FAS

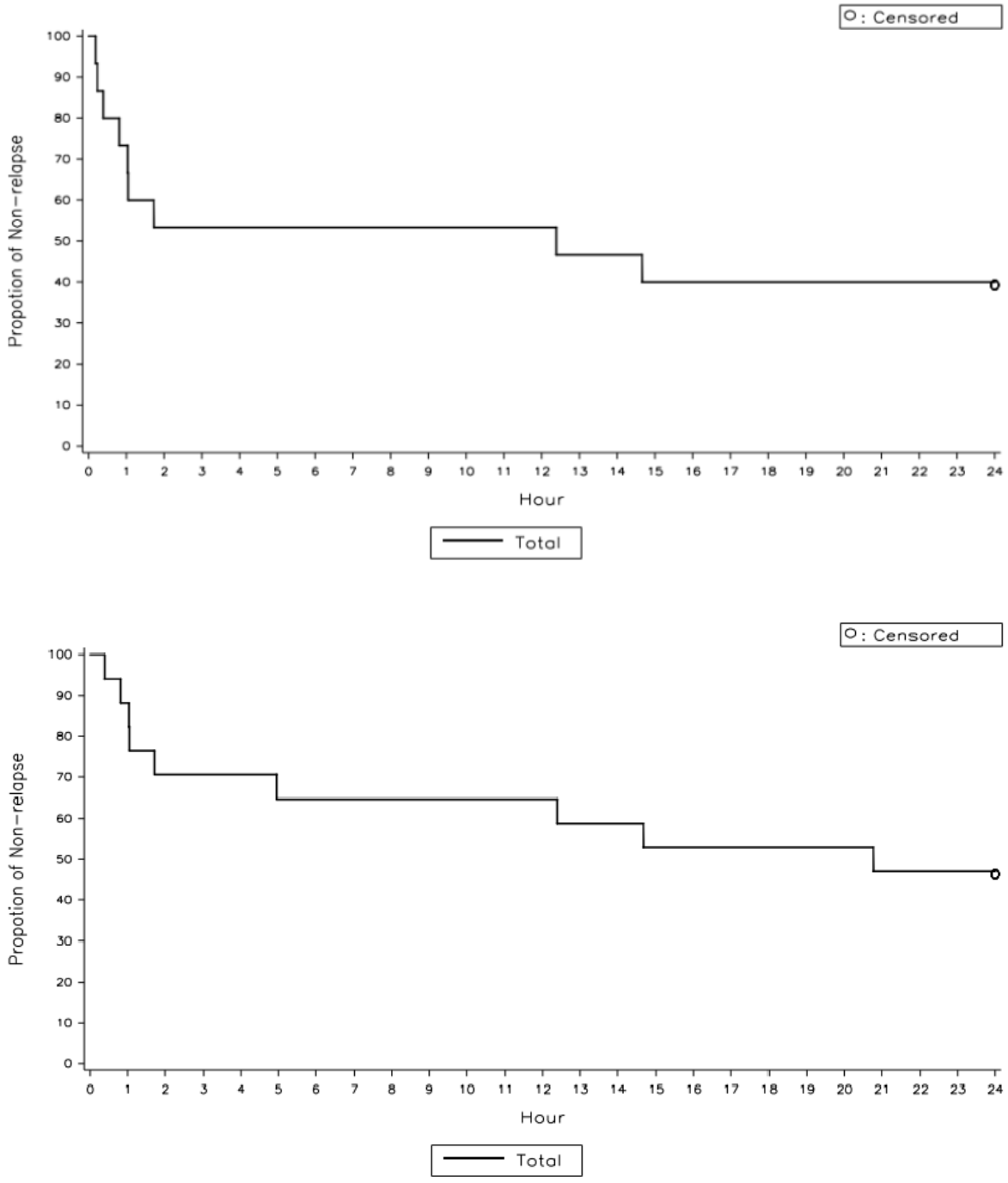
	全体 (n=25)	成人 (n=9)	小児等 合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
初回投与						
投与後24時間以内の再発，例数（%）						
再発なし[a]	6 (24.0)	4 (44.4)	2 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
再発あり[b]	9 (36.0)	2 (22.2)	7 (43.8)	1 (100)	3 (37.5)	3 (42.9)
再発までの時間（分）[c]						
例数	9	2	7	1	3	3
平均値	216.3	83.0	254.4	11.0	557.0	33.0
（標準偏差）	(340.07)	(28.28)	(382.68)	(-)	(445.17)	(25.51)
中央値	62.0	83.0	49.0	11.0	743.0	23.0
範囲	11 - 879	63 - 103	11 - 879	11 - 11	49 - 879	14 - 62
Kaplan-Meier推定値						
10%	14.0	63.0	11.0	11.0	49.0	14.0
25%	49.0	103.0	23.0	11.0	396.0	18.5
50%	743.0	-	62.0	11.0	811.0	42.5
75%	-	-	879.0	11.0	-	-
90%	-	-	-	11.0	-	-
全投与（初回投与または2回目投与）						
投与後24時間以内の再発，例数（%）						
再発なし[d]	8 (32.0)	4 (44.4)	4 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (42.9)
再発あり[e]	9 (36.0)	3 (33.3)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
再発までの時間（分）[f]						
例数	9	3	6	0	4	2
平均値	385.0	470.7	342.2		492.0	42.5
（標準偏差）	(454.52)	(671.76)	(378.74)		(386.02)	(27.58)
中央値	103.0	103.0	179.5		520.0	42.5
範囲	23 - 1246	63 - 1246	23 - 879		49 - 879	23 - 62
Kaplan-Meier推定値						
10%	49.0	63.0	36.0		49.0	23.0
25%	103.0	103.0	62.0		297.0	62.0
50%	1246.0	-	811.0		743.0	-
75%	-	-	-		879.0	-
90%	-	-	-		-	-

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.2.3.1

成人：16 歳以上，乳児：3 ヵ月～1 歳未満，幼児：1 歳～7 歳未満，小児：7 歳～16 歳未満（乳児，幼児，小児は初回投与時年齢を示した），-：未到達

a. 初回投与終了後に発作が消失し，その後 24 時間以内は発作が再発しなかった被験者
b. 初回投与終了後に発作が消失し，その後 24 時間以内に発作が再発した被験者
c. 併用禁止薬を投与された被験者は，併用禁止薬が投与された時点で打ち切り例として扱った。投与終了後 24 時間以内に発作が再発しない被験者は，投与終了後 24 時間経過した時点で打ち切り例として扱った（B3541002 試験総括報告書 Figure 14.2.2.4.3）。
d. 治験薬の初回または 2 回目投与終了後に発作が消失し，その後 24 時間以内は発作が再発しなかった被験者
e. 治験薬の初回または 2 回目投与終了後に発作が消失し，その後 24 時間以内に発作が再発した被験者
f. 併用禁止薬を投与された被験者は，併用禁止薬が投与された時点で打ち切り例として扱った。投与終了後 24 時間以内に発作が再発しない被験者は，投与終了後 24 時間経過した時点で打ち切り例として扱った（B3541002 試験総括報告書　Figure 14.2.2.5.3）。

Figure 2.　国内試験の治験薬投与終了後の発作消失から再発までの時間の Kaplan-Meier 曲線：FAS



Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 14.2.2.4.3（上図），14.2.2.5.3（下図）
上段：初回投与後，下段：全投与（初回投与または 2 回目投与）後
打ち切り理由：併用禁止薬を投与された被験者は，併用禁止薬が投与された時点で打ち切り例として扱った。投与終了後 24 時間以内に発作が再発しない被験者は, 投与終了後 24 時間経過した時点で打ち切り例として扱った。

4.5.3.2. 外国試験（参考資料）

外国試験 6 試験のうち 4 試験（415/416, 100, 312, 201 試験）が初回投与後の発作消失時から再発するまでの時間（効果持続時間）を評価した。成人を対象としたジアゼパムとの二重盲検比較試験（100 試験）および非盲検無対照試験（201 試験）では，効果持続時間を「治験薬投与後の発作消失時から再発，追加抗けいれん薬投与，または被験者が退院するまでの時間」と定義した。100 試験では，治験薬投与後に発作が消失した大部分の被験者で維持療法として抗けいれん薬が追加投与されたため，治験薬投与による効果持続時間の評価には限界があったが，効果持続時間の中央値はロラゼパム群（初回投与有効例 34 例）およびジアゼパム群（初回投与有効例 28 例）ともに 1 時間以上であった。201 試験では，ロラゼパム投与後に発作が消失しかつ評価可能な 34 例（述べ例数）のうち，効果持続時間が 4 時間未満であった被験者は 6 例（17%），4 時間～8 時間が 6 例（18%），8 時間超～12 時間が 3 例（9%），24 時間以上が 19 例（56%）であった。用量反応試験である 415/416 試験では，初回投与有効例 77 例中 2 例で発作消失後 31～90 分の間に発作の再発が認められた。小児を対象とした 312 試験では，発作消失例 25 例の効果持続時間（総括報告書に定義の記載なし）は，45 分未満が 4 例，3～18 時間が 8 例，1～4 日以内が 3 例であった。また，小児の効果持続時間を発作型分類別および年齢別に検討した結果，各部分集団で効果持続時間に大きな違いは認められなかった（CTD 2.7.3 項 Table 30, Table 31）。

4.5.4. 部分集団解析

国内試験（B3541002 試験）の有効率の結果について，性別，年齢，てんかん症状（重積状態，頻発状態），UGT2B15 遺伝子型および難治性疾患要因有無別に部分集団解析を実施した（CTD 2.7.3.3.3 項）。

4.5.4.1. 性別

国内試験の性別の投与後 30 分以内の有効率は，初回投与後では男性 40.0%（6/15 例），女性 60.0%（6/10 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）では男性 60.0%（9/15 例），女性 70.0%（7/10 例）であり，投与終了後 30 分以内の有効率において両部分集団の間に大きな違いは認められなかった。投与終了後 12 時間以内および 24 時間以内の有効率においても男女間に大きな違いは認められず，本剤の有効率に対する性の影響は認められなかった。

4.5.4.2. 年齢

国内試験の年齢別の投与終了後 30 分以内の有効率は，初回投与後では成人 66.7%（6/9 例），小児等 37.5%（6/16 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）では成人 77.8%（7/9 例），小児等 56.3%（9/16 例）であり，有効率は成人に比べて小児で低かった。投与終了後 12 時間以内および 24 時間以内の有効率においても，同様の傾向が認められた。

4.5.4.3. てんかん症状

国内試験のてんかん症状別の投与終了後 30 分以内の有効率は，初回投与後では重積状態の被験者で 42.9%（3/7 例），頻発状態の被験者で 50.0%（9/18 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）では重積状態の被験者で 42.9%（3/7 例），頻発状態の被験者で 72.2%（13/18 例）であった。有効率は頻発状態の被験者に比べて重積状態の被験者で低く，投与終了後 12 時間以内および 24 時間以内の有効率でも同様の傾向が認められた。

4.5.4.4. UGT2B15 遺伝子型

国内試験の UGT2B15 遺伝子型別の投与終了後 30 分以内の有効率は，初回投与後では*1/*1 型，*1/*2 型，*2/*2 型でそれぞれ 57.1%（4/7 例），54.5%（6/11 例），25.0%（1/4 例）であり，全投与後（初回投与または 2 回目投与後）では*1/*1 型，*1/*2 型，*2/*2 型でそれぞれ 71.4%（5/7 例），72.7%（8/11 例），50.0%（2/4 例）であった。*2/*2 型の例数が少なかったものの，投与後 30 分以内の有効率は*2/*2 型で他の遺伝子型よりも低かった。投与後 12 時間以内および 24 時間以内の結果でも同様の傾向が認められた。

4.5.4.5. 難治性疾患要因の有無

難治性疾患に関連する要因として「3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴」および「治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症（CTD 2.7.3 項 Table 39）」のいずれか，または両方の要因の有無別に国内試験の投与終了後 30 分以内の有効率を検討した。「3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴」は 25 例中 24 例が該当したため，部分集団の比較が困難であった。

「治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症」は 25 例中 19 例が有していた。「治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症」の有無別の投与終了後 30 分以内の初回投与後の有効率は，「あり」の被験者で 42.1%（8/19 例），「なし」の被験者で 66.7%（4/6 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は「あり」の被験者で 57.9%（11/19 例），「なし」の被験者で 83.3%（5/6 例）であり，投与終了後 30 分以内の有効率は「基礎疾患・合併症なし」の被験者に比べて「基礎疾患・合併症あり」の被験者で低かった。さらに，「基礎疾患・合併症」有無別の有効率を年齢（成人・小児等）別に検討した結果，成人の初回投与後の有効率は「あり」の被験者で 71.4%（5/7 例），「なし」の被験者で 50.0%（1/2 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は「あり」の被験者で 85.7%（6/7 例），「なし」の被験者で 50.0%（1/2 例）であった。一方，小児等の初回投与後の有効率は「あり」の被験者で 25.0%（3/12 例），「なし」の被験者で 75.0%（3/4 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は「あり」の被験者で 41.7%（5/12 例），「なし」の被験者で 100.0%（4/4 例）であった。「基礎疾患・合併症なし」の例数が少なかったものの，投与終了後 30 分以内の有効率は，「基礎疾患・合併症なし」の小児等に比べて，「基礎疾患・合併症あり」の小児等で低かった。投与終了後 12 時間以内および 24 時間以内の有効率においても，同様の傾向が認められた。

「3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴」と「治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症」の両要因は 25 例中 18 例が有していた。両要因の有無別の初回投与終了後 30 分以内の有効率は，両方「あり」の被験者で 44.4%（8/18 例），それ以外の被験者で 57.1%（4/7 例）であり，全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は両方「あり」の被験者で 55.6%（10/18 例），それ以外の被験者で 85.7%（6/7 例）であった。投与終了後 30 以内の有効率は両方「あり」の被験者でそれ以外の被験者よりも低かった。投与終了後 12 時間以内および 24 時間以内の有効率は，両部分集団の間に大きな違いは認められなかった。

なお，外国試験 4 試験（415/416, 411, 100, 312 試験）でも初回投与後の有効率について性別，年齢および発作型分類別の部分集団解析を実施した結果，これらの要因による有効率への影響は認められなかった（CTD 2.7.3.3.3 項）。

4.5.5. 有効性の結果の考察

国内試験では難治性疾患に関連する要因を有した被験者が多く組み入れられた。FAS 25 例中 24 例（成人：9/9 例，小児等 15/16 例）では前治療として 3 種類以上の抗てんかん薬が使用され，25 例中 19 例（成人 7/9 例，小児等 12/16 例）は治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有していた。主要有効性評価項目である初回投与終了後 30 分以内の有効率が全体で 48.0%（95%信頼区間：27.8%，68.7%）と，95%信頼区間の下限値が事前に規定した有効率の閾値（30%）を下回ったが，これは治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症により発作を繰り返す難治性の患者が多く組み入れられたためと考えられた。

また，国内試験では小児等での有効率が成人に比べて低かった。治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の有無別の有効性評価を成人，小児等別に解析した結果，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有する小児等で有効率が特に低い傾向が認められた。これは，国内試験で治験薬投与前に詳細な文書を用いた事前同意を必須としていたことから，一般診療で本剤が使われるような患者の中でも，発作を繰り返すより重症で治療抵抗性が示唆される小児患者が組み入れられたためと考えられた。また，小児等の治療抵抗性の患者は重症な疾患（知的障害を伴うような重症心身障害など）を合併することが成人と比較して多く，治療抵抗性の程度は成人より重いと考えられた。

これらの理由から，国内試験では外国試験と比べて有効率が低く，特に小児等で有効率が低かったと考えられた。しかしながら，重要な副次評価項目である全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は全体で 64.0%（95%信頼区間：42.5%，82.0%）であり，追加投与により，より高い有効性が得られた。

4.6. 外国臨床研究

国内試験および外国試験の結果を補足するために，てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム注射液を投与した外国臨床研究の公表論文（参考資料）を検討した（Table 15）。これらの外国臨床研究の有効性および安全性の結果は，いずれも前述の国内試験および外国試験の結果を裏付けるものであった（CTD 2.7.3.2.3 項）。

Table 15. てんかん重積状態の患者を対象としたロラゼパム注射液の外国臨床研究に基づく公表論文（参考資料）[a]

著者名 報告年 （資料番号）	成人／ 小児	目的	投与量	評価 対象 例数	実施時期
Griffith ら， 1980 年[40] （5.4.40）	成人	ロラゼパムの有効性および安全性の検討	ロラゼパム 4 mg	9 例	不明
Levy ら， 1984 年[41] （5.4.41）	成人 小児	ロラゼパムの有効性および安全性の検討	ロラゼパム 1～9 mg	18 例	1982 年 10 月までの 15 ヵ月間に治療を受けた患者
Crawford ら， 1987 年[42] （5.4.42）	小児	ロラゼパムの有効性および安全性の検討（レトロスペクティブ研究）	ロラゼパム 0.1 mg/kg (中央値)	77 例	1982 年 1 月～ 1985 年 11 月
Appleton ら， 1995 年[43] （5.4.43）	小児	ロラゼパムとジアゼパムの比較	ロラゼパム 0.05～0.1 mg/kg ジアゼパム 0.3～0.4 mg/kg	33 例 53 例	1992 年 1 月 1 日～ 1992 年 12 月 31 日
Treiman ら， 1998 年[44] （5.4.44）	成人	ロラゼパム，フェノバルビタール，ジアゼパム／フェニトインおよびフェニトインの比較	ロラゼパム 0.1 mg/kg フェノバルビタール 15 mg/kg ジアゼパム 0.15 mg/kg／ フェニトイン 18 mg/kg フェニトイン 18 mg/kg	136 例 124 例 131 例 127 例	1990 年 7 月 1 日～ 1995 年 6 月 30 日
Alldredge ら， 2001 年 [19] （5.4.19）	成人	ロラゼパム，ジアゼパムとプラセボの比較	ロラゼパム 2 mg（最大 4 mg） ジアゼパム 5 mg（最大 10 mg） プラセボ	66 例 68 例 71 例	1994 年 1 月 4 日～ 1999 年 1 月 31 日
Cock ら， 2002 年[45] （5.4.45）	成人	ロラゼパムとジアゼパムの比較	ロラゼパム 4 mg ジアゼパム 10 mg	26 例 56 例	1995 年 10 月 1 日～ 1998 年 11 月 31 日
Qureshi ら， 2002 年[46] （5.4.46）	小児	ロラゼパムとジアゼパムの比較	ロラゼパム 0.05～0.2 mg/kg ジアゼパム 0.15～0.5 mg/kg	31 例 17 例	1997 年 9 月～ 2000 年 3 月
Sreenath ら， 2010 年 [18] （5.4.18）	小児	ロラゼパムとジアゼパム／フェニトインの比較	ロラゼパム：0.1 mg/kg ジアゼパム：0.2 mg/kg／ フェニトイン：18 mg/kg	90 例 88 例	不明
Chamberlain ら，2012 年[47] （5.4.47）	小児	ロラゼパム投与時の薬物動態の検討	ロラゼパム：0.05～0.1 mg/kg（最大 4 mg）	63 例	不明
Misra ら， 2012 年[48] （5.4.48）	成人 小児	ロラゼパムとレベチラセタムの比較	ロラゼパム：0.1 mg/kg レベチラセタム：20 mg/kg	41 例 38 例	2008 年 1 月～ 2010 年 6 月
Silbergleit ら， 2012 年[49] （5.4.49）	成人 小児	ロラゼパムとミダゾラムの比較	ロラゼパム 4 mg ミダゾラム 5 mg IM	445 例 448 例	2009 年 6 月 15 日～ 2011 年 1 月 14 日
Chamberlain ら， 2014 年[50] （5.4.50）	小児	ロラゼパムとジアゼパムの比較	ロラゼパム 0.1 mg/kg ジアゼパム 0.2 mg/kg	133 例 140 例	2008 年 3 月 1 日～ 2012 年 3 月 14 日
Alvarez ら， 2015 年[51] （5.4.51）	成人	ロラゼパム，クロナゼパムおよびミダゾラムの比較	ロラゼパム 0.1 mg/kg クロナゼパム 0.015 mg/kg ミダゾラム 0.15 mg/kg	82 例 72 例 23 例	2013 年 2 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日

Table 15. てんかん重積状態の患者を対象としたロラゼパム注射液の外国臨床研究に基づく公表論文（参考資料）[a]

著者名 報告年 （資料番号）	成人／ 小児	目的	投与量	評価 対象 例数	実施時期
Misra ら， 2016 年[52] （5.4.52）	成人 小児	バルプロエート， フェニトイン，ロラゼパム，レベチラセタムの比較	バルプロエート 30 mg/kg フェニトイン 18 mg/kg ロラゼパム 0.1 mg/kg レベチラセタム 20 mg/kg	65 例 52 例 41 例 38 例	2003 年～2010 年

a. 抽出方法を以下に示した。
データベース：PubMed
検索日：2017 年 4 月 26 日
検索式：(("lorazepam"[MeSH Terms] OR "lorazepam"[All Fields]) AND ("status epilepticus"[MeSH Terms] OR ("status"[All Fields] AND "epilepticus"[All Fields]) OR "status epilepticus"[All Fields])) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])
上述の検索結果で選定された215報について，本剤の外国臨床研究に基づく主な公表論文15報を抽出した。

4.7. 有効性評価のまとめ

国内試験では治療抵抗性が示唆される被験者が多く組み入れられたことから，主要有効性評価項目である初回投与終了後 30 分以内の有効率は 48.0%（95%信頼区間：27.8%，68.7%）と，事前に規定した有効率の閾値（30%）を下回ったが，重要な副次評価項目である全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は 64.0%（95%信頼区間：42.5%，82.0%）であり，追加投与により，より高い有効性が得られた。また，本剤投与後，比較的速やかな発作消失が観察された（国内試験：中央値 1.0 分）。これらの成績から，ロラゼパム注射液（成人用量 4 mg，小児用量 0.05 mg/kg）は，てんかん重積状態または頻発状態の患者に対して有効であることが示された。

5. 安全性の概括評価

ロラゼパム注射液の安全性は，国内試験 2 試験［評価資料：健康成人を対象とした第 1 相単盲検プラセボ対象試験（B3541001 試験）およびてんかん重積状態あるいは頻発状態の成人および小児患者を対象とした第 3 相非盲検試験（B3541002 試験）］および外国試験 6 試験［参考資料：米国の承認申請資料として提出した外国試験 6 試験（415/416，411，100，312，DMT，201 試験）］の成績に基づき評価した（Table 16）。これらのうち外国試験は，実施時期が 1976 年～1993 年と古く，米国ファイザー社所有の資料の中で総括報告書の構成資料が一部所在不明であり，また試験データベースの所在が確認できないものの，評価資料をサポートする試験と考えたため参考資料として位置付けた。

Table 16.　ロラゼパム注射液の安全性を評価した臨床試験一覧

試験番号（資料番号）	国内／外国	成人／小児	試験デザイン	投与量	評価／参考
B3541001（5.3.3.1.1）	国内	成人	日本人成人健康被験者にロラゼパムを単回静脈内投与したときの安全性および薬物動態を評価する第 1 相，無作為化，単盲検（被験者盲検），プラゼボ対照試験	ロラゼパム 2 mg プラセボ	評価
B3541002（5.3.5.2.1）	国内	成人／小児	てんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者にロラゼパムを静脈内投与したときの有効性，安全性および薬物動態を評価する多施設共同，非盲検，無対照試験	ロラゼパム 成人：4 mg 小児：0.05 mg/kg [a]	評価
415/416（5.3.5.1.4）	外国	成人	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 3 用量（1，2 または 4 mg）を静脈内投与したときの有効性を比較する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	ロラゼパム 1 mg 2 mg 4 mg	参考
411（5.3.5.1.3）	外国	成人 [b]	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 4 mg またはジアゼパム 10 mg を静脈内投与したときの有効性および安全性を比較する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	ロラゼパム 4 mg ジアゼパム 10 mg	参考
100（5.3.5.1.1）	外国	成人	18 歳以上のてんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 4 mg またはジアゼパム 10 mg を静脈内投与したときの有効性および安全性を比較する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	ロラゼパム 4 mg ジアゼパム 10 mg	参考
312（5.3.5.2.3）	外国	小児	てんかん重積状態の小児患者を対象にロラゼパム 0.05 mg/kg を静脈内投与したときの有効性および安全性を評価する多施設共同，非盲検試験	ロラゼパム 0.05 mg/kg	参考
DMT（5.3.5.1.2）	外国	成人	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 0.1 mg/kg またはフェニトイン 18 mg/kg を静脈内投与したときの有効性を比較する単施設，無作為化，非盲検，医師主導試験	ロラゼパム 0.1 mg/kg フェニトイン 18 mg/kg	参考
201（5.3.5.2.2）	外国	成人 [c]	てんかん重積状態の患者を対象にロラゼパム 4 mg を静脈内投与したときの有効性および安全性を評価する多施設共同，非盲検試験	ロラゼパム 4 mg	参考

Source：各試験総括報告書

a. 4 mg を超えない。

b. 411 試験では 18～65 歳の成人を組み入れ対象としていたが，9 歳の小児が 1 例組み入れられた。この小児被験者のデータは解析に含めた。

c. 201 試験は 4 施設で実施した。1 施設（82W）では 18～65 歳，3 施設（84W，88W および 89W）では 16～60 歳の成人を組み入れ対象としていたが，施設 82W では 18 歳未満の小児が 3 例組み入れられた。これらの小児被験者のデータはいずれも解析に含めた。

5.1. 全般的な曝露状況

5.1.1. 国内試験

健康成人を対象とした国内第 1 相試験（B3541001 試験）では，ロラゼパム 2 mg を 6 例，プラセボを 2 例に単回投与した。てんかん重積状態の患者を対象とした国内第 3 相試験（B3541002 試験）では，ロラゼパム 4 mg を成人患者に，0.05 mg/kg を小児患者に投与し，初回投与後 10 分以内に発作が消失しない場合，または初回投与後 10 分～12 時間後までに発作が再発した場合は，

同用量で 2 回目の投与を実施した。その結果，治験薬投与例 26 例中 15 例（57.7%）で 2 回目投与が行われ，全体の総投与量は 0.5～8 mg であった。年齢別にみると，成人 10 例中 4 例（40.0%）および小児等 16 例中 11 例（68.8%）で 2 回目投与が行われ，総投与量はそれぞれ 2～8 mg および 0.5～8 mg であった。なお，成人 2 例では体重が低かったこと（24.6 kg および 27.3 kg）を考慮して 2 mg が投与された。

5.1.2. 外国試験（参考資料）

外国試験でも，初回投与に加えて，必要に応じて追加投与を行った（Table 5）。また，外国試験では，試験期間中に発作が再度発症した場合，再度患者を組み入れて繰り返し治験薬を投与することができたが，前述したように，外国試験については総括報告書の構成資料が一部所在不明であり，追加投与例や複数回組み入れ例に関する情報が不明であったことから，初回発作に対する初回投与の投与量および投与例数を示した（Table 17）。

Table 17.　外国試験の初回発作に対する初回投与量および投与例数

	成人					小児	合計
試験番号	415/416	411[a]	100[b]	DMT	201[c]	312	
ロラゼパム							
1 mg	41	-	-	-	-	-	41
2 mg	37	-	-	-	-	-	37
4 mg	41	32	50		46[d]	-	169
0.1 mg/kg	-	-	-	38	-	-	38
0.05 mg/kg	-	-	-	-	-	31	31
ジアゼパム							
10 mg	-	26	50	-	-	-	76
フェニトイン							
18 mg/kg	-	-	-	41	-	-	41

Source：各試験総括報告書（415/416 試験 5.3.5.1.4，411 試験 5.3.5.1.3，100 試験 5.3.5.1.1，312 試験 5.3.5.2.3，DMT 試験 5.3.5.1.2，201 試験 5.3.5.2.2）

a. 411 試験では 18～65 歳の成人を組み入れ対象としていたが，9 歳の小児が 1 例組み入れられた。この小児被験者のデータは解析に含めた。

b. 合計 101 例が組み入れられた。1 例は全データを紛失したため，投与された治験薬が不明であった。

c. 201 試験は 4 施設で実施した。1 施設（82W）では 18～65 歳，3 施設（84W，88W および 89W）では 16～60 歳の成人を組み入れ対象としていたが，施設 82W では 18 歳未満の小児が 3 例組み入れられた。これらの小児被験者のデータはいずれも解析に含めた。

d. 47 例に投与されたが，1 例は病院がカルテを紛失したため，投与された治験薬が不明であった。

5.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

5.2.1. 国内試験

国内第 1 相試験（B3541001 試験）には 8 例（ロラゼパム群 6 例，プラセボ群 2 例）が組み入れられた。被験者はいずれも男性であり，平均年齢はロラゼパム群 37.0 歳，プラセボ群 45.5 歳，体重の平均±標準偏差はロラゼパム群 74.1 ± 12.9 kg，プラセボ群は 70.4 ± 0.1 kg，BMI の平均±標準偏差はロラゼパム群 24.4 ± 2.7 kg/m^2 およびプラセボ群 22.7 ± 1.8 kg/m^2 であった。また，本剤の主な代謝経路のグルクロン酸抱合に寄与すると考えられている UGT2B15 遺伝子型は，*1/*1 型が 4 例（ロラゼパム群 3 例，プラセボ群 1 例），*1/*2 型は 2 例（各群 1 例ずつ），*2/*2 型は 2 例（ロラゼパム群）であった。国内第 3 相試験（B3541002 試験）の被験者背景は 4.4.1 項に示した。

5.2.2. 外国試験（参考資料）

外国試験の被験者背景は 4.4.2 項に示した。

5.3. 有害事象

5.3.1. 比較的良く見られる有害事象

5.3.1.1. 国内試験

国内第 1 相試験（B3541001 試験）では，健康成人を対象にロラゼパム 2 mg を 6 例，プラセボを 2 例に単回投与した結果，ロラゼパム投与例 4 例に 6 件の有害事象［傾眠（4 件），浮動性めまい（1 件），無力症（1 件）］が認められた。いずれも中等度の治験薬と関連のある有害事象であったが，処置せずに消失した。

国内第 3 相試験（B3541002 試験）では，てんかん重積状態または頻発状態の成人患者にロラゼパム 4 mg，小児患者には 0.05 mg/kg を投与し，初回投与後 10 分以内に発作が消失しない場合，または初回投与後 10 分～12 時間以内に発作が再発した場合は，同用量で 2 回目の投与を実施した。因果関係を問わない有害事象は 26 例中 12 例（46.2%）に 17 件認められた（Table 18）。傾眠および不眠症（各 2 例，7.7%）が複数例で認められたが，それ以外は各 1 例での発現であった。治験薬と関連のある有害事象は 26 例中 4 例（15.4%）に 4 件認められた。いずれも神経系障害の有害事象であり，内訳は傾眠（2 例，7.7%），運動失調および平衡障害（各 1 例，3.8%）であった。重度かつ重篤な有害事象として誤嚥性肺炎が幼児 1 例で認められたが，治験責任医師により治験薬との関連はなしと判断された。本事象以外はいずれも軽度または中等度であった。

Table 18.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1			小児等			
器官別大分類 基本語	全体 (n=26)	成人 (n=10)	合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
有害事象発現例	12 (46.2)	4 (40.0)	8 (50.0)	0	4 (50.0)	4 (57.1)
有害事象発現件数	17	8	9	0	5	4
胃腸障害						
嘔吐	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
肺炎	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
尿路感染	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
傷害，中毒および処置合併症						
転倒	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
裂傷	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
神経系障害						
運動失調*	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
平衡障害*	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
傾眠*	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
精神障害						
不眠症	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
腎および尿路障害						
頻尿	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
鼻出血	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
誤嚥性肺炎	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0

Source : B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.2.1, 14.3.1.3.1.1, 14.3.1.3.2.1　　例数（%）
成人：16 歳以上，乳児：3 ヵ月～1 歳未満，幼児：1 歳～7 歳未満，小児：7 歳～16 歳未満（乳児，幼児，小児は初回投与時年齢を示した）
*：治験薬と関連あり

また，国内第 3 相試験（B3541002 試験）では 26 例中 15 例に 2 回目投与が行われたことから，投与回数別に有害事象の発現状況を検討した。その結果，因果関係を問わない有害事象は 1 回投与例 11 例中 5 例（45.5%）に 6 件，2 回投与例 15 例中 7 例（46.7%）に 11 件認められた。1 回投与例および 2 回投与例ともに複数例に認められた有害事象はなかった。治験薬と関連のある有害事象は，1 回投与例 11 例中 1 例（9.1%）に 1 件（傾眠），2 回投与例 15 例中 3 例（20.0%）に 3 件（運動失調，平衡障害，傾眠）認められた。ロラゼパム投与回数の違いにより有害事象の発現傾向に大きな差異はなかった。

5.3.1.2. 外国試験（参考資料）

5.3.1.2.1. 415/416 試験

415/416 試験は，てんかん重積状態の成人患者を対象にロラゼパム 1，2 または 4 mg を投与（必要な場合，10 分後に 2 回目の投与，さらに 10 分後に 3 回目の投与）した用量反応試験であった。有害事象の発現率は 1 mg 群で 9.3%（4/43 例），2 mg 群で 7.6%（3/39 例），4 mg 群で 18.7%（9/48 例）と 4 mg 群で高かったが，用量群間で統計的に有意な差はなかった。神経系の有害事象は，脳浮腫，昏睡，痙攣（1 mg 群各 1 例），傾眠（1 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例）および思考異常（2 mg 群 1 例）が認められた。呼吸器系の有害事象は，呼吸不全（2 mg 群 1 例，4 mg 群 2 例）および過換気（4 mg 群 1 例）が認められた。低血圧は 4 mg 群の 2 例で認められた。治験薬と関連のある有害事象の発現率は 1 mg 群で 2%（1/43 例），2 mg 群で 8%（3/39 例）および 4 mg 群で 15%（7/48 例）であり，4 mg 群で他の用量群よりも高かった。治験薬と関連のある有害事象のうち 4 mg 群の過換気（1 例，2%）および呼吸不全（2 例，4%）は重度であったが，これら以外はいずれも軽度または中等度であった（Table 19）。

Table 19.　415/416 試験の治験薬との因果関係 [a] 別および重症度 [a] 別の有害事象

有害事象	合計		軽度		中等度		重度	
	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし
1 mg群（n=43）								
有害事象発現例	**1 (2)**	**3 (7)**	**0**	**0**	**1 (2)**	**1 (2)**	**0**	**2 (5)**
脳浮腫	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
昏睡	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
痙攣	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0
傾眠	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0
2 mg群（n=39）								
有害事象発現例	**3 (8)**	**0**	**2 (5)**	**0**	**1 (3)**	**0**	**0**	**0**
傾眠	1 (3)	0	1 (3)	0	0	0	0	0
思考異常	1 (3)	0	1 (3)	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (3)	0	0	0	1 (3)	0	0	0
注射部位反応	1 (3)	0	1 (3)	0	0	0	0	0
4 mg群（n=48）								
有害事象発現例	**7 (15)**	**2 (4)**	**2 (4)**	**2 (4)**	**2 (4)**	**0**	**3 (6)**	**0**
感染	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0
低血圧	2 (4)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0
悪心	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
アシドーシス	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0
過換気	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
呼吸不全	2 (4)	0	0	0	0	0	2 (4)	0
膀胱炎	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0

Source: 415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4）53 頁　　例数（%）

a. 治験責任医師による判断

b. 有害事象名は MedDRA/J version19.1 を用いて日本語に翻訳した。

5.3.1.2.2. 411 試験

411 試験は, てんかん重積状態の成人患者を対象にロラゼパム 4 mg またはジアゼパム 10 mg を投与（必要な場合，初回投与から 10～15 分後に追加投与）した二重盲検比較試験であった。本試験では，因果関係を問わない有害事象はロラゼパム群の 34 例中 7 例（20.6%），ジアゼパム群の 28 例中 4 例（14.3%）に認められた（総括報告書にこれらの有害事象に関する詳細な記載なし）。治験薬と関連のある有害事象はロラゼパム群の 34 例中 2 例（5.9%，いずれも傾眠），ジアゼパム群の 28 例中 1 例（3.8%，呼吸不全）に認められた。因果関係を問わない重度の有害事象は，ロラゼパム群の 4 例（11.8%）に吐物誤嚥／嘔吐反射消失（同一被験者），意識レベルの低下，傾眠および昏睡，ジアゼパム群の 3 例（10.7%）に呼吸不全，血液学的検査異常および昏睡が認められ，このうち傾眠（ロラゼパム群 1 例）および呼吸不全（ジアゼパム群 1 例）は治験薬と関連ありと判断された。重度の有害事象のうち，ジアゼパム群の呼吸不全（1 例）および血液学的検査異常（1 例）を除き，回復が確認された（CTD 2.7.4 項 Table 21）。

5.3.1.2.3. 100 試験

100 試験は, てんかん重積状態の成人患者を対象にロラゼパム 4 mg またはジアゼパム 10 mg を投与（必要な場合，初回投与から 10～15 分後に追加投与）した二重盲検比較試験であった。因果関係を問わない有害事象はロラゼパム群の 51 例中 7 例（13.7%），ジアゼパム群の 52 例中 7 例（13.4%）に認められた。有害事象の内訳は，低血圧（ロラゼパム群 2 例），傾眠（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 3 例），無呼吸（各群 1 例），低換気（ロラゼパム群 2 例，ジアゼパム群 3 例），呼吸不全（ロラゼパム群 1 例）であり，いずれも治験責任医師より治験薬と関連ありと判定された（CTD 2.7.4 項 Table 22）。

5.3.1.2.4. 312 試験

312 試験は，てんかん重積状態の小児患者を対象にロラゼパム 0.05 mg/kg を投与（必要な場合，15 分後に 2 回目の投与，さらに 15 分後に 3 回目の投与）した非盲検試験であった。本試験では治験薬と関連のある有害事象は報告されなかった。呼吸停止が 1 例（5 歳，女子）で認められたが，治験薬との関連性はなしとされた（本被験者はロラゼパム初回投与から 15 分後にジアゼパムを投与され，さらに 15 分後にフェニトインを投与された。ロラゼパム投与から 45 分後に呼吸停止となり，挿管され人工呼吸器により処置された）。

5.3.1.2.5. DMT 試験

DMT 試験は，てんかん重積状態の成人患者を対象にロラゼパム 0.1 mg/kg またはフェニトイン 18 mg/kg を投与した非盲検試験であった。本試験では最初の試験薬（第 1 試験薬）が無効（試験薬投与終了後 15～75 分以内に発作が持続もしくは再発，あるいは試験薬投与終了後 15～75 分以内に発作が消失した後 24 時間以内に発作が再発）な場合，もう一方の試験薬を第 2 試験薬として投与した。第 1 試験薬または第 2 試験薬として投与したときの有害事象の発現率はロラゼパム群で 27%（17/62 例），フェニトイン群で 36%（19/53 例）であり，発現率はロラゼパム群でフェニトイン群よりも低かった。有害事象の内訳は, 低血圧, 無呼吸および低換気であった（Table 20）。

Table 20. DMT 試験の有害事象

器官別大分類 有害事象名 [a]	ロラゼパム		フェニトイン	
	第 1 試験薬 (n=44)	第 2 試験薬 (n=18)	第 1 試験薬 (n=43)	第 2 試験薬 (n=10)
有害事象発現例 [b]	**12 (27)**	**5 (28)**	**15 (35)**	**4 (40)**
心血管				
低血圧	9 (20)	4 (22)	11 (26)	4 (40)
呼吸器				
無呼吸	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低換気	4 (9)	3 (17)	4 (9)	1 (10)

Source : DMT 試験総括報告書（5.3.5.1.2）28 頁　　例数（%）

a. 有害事象名は MedDRA/J version 19.1 を用いて日本語に翻訳した。
b. 複数回組み入れられた被験者に有害事象が発現した場合は，その都度集計に含めた（重複集計）。

5.3.1.2.6. 201 試験

201 試験は，てんかん重積状態の成人患者を対象にロラゼパム 4 mg（必要なら初回投与 15 分以降に追加投与）を投与した非盲検試験であった。本試験では，延べ 50 例のうち 6 例（12%）で合計 8 件の有害事象（低血圧，呼吸停止，運動失調，鈍麻，チェーン・ストークス呼吸，嗜眠各 1 件，幻覚 2 件）が報告された。重症度は，報告なしの 1 件（チェーン・ストークス呼吸）を除き，軽度または中等度であった。治験薬との関連性は，報告なしの 2 件（幻覚および嗜眠）を除き，治験薬と関連ありと判断された。これらの有害事象に対する処置は実施しなかったか，もしくは対症療法のみを実施した。後遺症は報告されなかった。治験責任医師は，呼吸停止を呈した被験者ではロラゼパムが急速に投与された可能性があると報告した（CTD 2.7.4 項 Table 24）。

5.3.2. 死亡

5.3.2.1. 国内試験

国内第 1 相試験（B3541001 試験）および第 3 相試験（B3541002 試験）ともに，治験薬投与例に死亡例は認められなかった。なお，国内第 3 相試験（B3541002 試験）では，同意取得例 1 例が治験薬投与前に死亡した。

5.3.2.2. 外国試験（参考資料）

外国試験では，415/416 試験の 119 例中 5 例（CTD 2.7.4 項 Table 25），100 試験の 101 例中 10 例（ロラゼパム群 7 例，ジアゼパム群 3 例；CTD 2.7.4 項 Table 26），DMT 試験の 79 例中 18 例（CTD 2.7.4 項 Table 27）および 201 試験の 47 例中 7 例（総括報告書に死因の記載なし）が死亡した。外国試験の死亡例のうち，治験薬と関連のある有害事象による死亡例は報告されなかった。

5.3.3. その他の重篤な有害事象

5.3.3.1. 国内試験

国内第 1 相試験（B3541001 試験）では重篤な有害事象は認められなかった。国内第 3 相試験（B3541002 試験）では，重篤な有害事象として誤嚥性肺炎が 1 例で認められたが，嚥下障害による有害事象であり，治験責任医師は治験薬との関連はないと判断した。本事象は処置後に軽快した。

5.3.3.2. 外国試験（参考資料）

外国試験では，死亡以外の重篤な有害事象は 415/416 試験の 10 例で報告されている（その他の外国試験では総括報告書に記載がなかった）。10 例の内訳は，1 mg 群の 43 例中 3 例（覚醒遅延，発作後状態遷延，血小板減少症），2 mg 群の 39 例中 2 例（呼吸抑制，血小板減少症），4 mg 群の 48 例中 5 例（低血圧，過換気，貧血／低血圧，呼吸停止，呼吸不全）であった（CTD 2.7.4 項 Table 29）。呼吸器関連の重篤な有害事象（呼吸停止，呼吸抑制，過換気，呼吸不全；4 例），低血圧（2 例）および覚醒遅延（1 例）は治験薬と関連ありと判断された。死亡以外の重篤な有害事象はいずれも対症療法により消失した。

5.3.4. その他の重要な有害事象

5.3.4.1. 治験中止に至った有害事象

国内第 1 相試験（B3541001 試験）および第 3 相試験（B3541002 試験）では，有害事象による中止は認められなかった。

外国試験では，有害事象による中止は 1 例に認められた。415/416 試験の 4 mg 群の 1 例は，初回投与後に発現した重篤な有害事象（呼吸停止）に対し処置を必要としたことから，追加投与を受けずに試験を中止した。

5.3.4.2. その他の特記すべき有害事象

ロラゼパム注射液の医薬品リスク管理計画の「重要な特定されたリスク」および「重要な潜在的リスク」に基づき，国内試験および外国試験の有害事象の発現状況を検討した。重要な有害事象の定義は CTD 2.7.4 項 Table 30 に示した。

5.3.4.2.1. 死亡の恐れのある呼吸抑制

呼吸抑制に関する有害事象は国内第 1 相試験（B3541001 試験）および第 3 相試験（B3541002 試験）では認められなかったものの，外国試験では報告された。外国試験の呼吸抑制に関連する有害事象（呼吸不全，低換気，無呼吸，呼吸停止）の発現状況を Table 21 に示した。なお，DMT 試験（治験薬との関連性が総括報告書に記載なし）および 312 試験（治験薬と関連なしと判断された）の呼吸抑制に関する有害事象を除き，いずれも治験薬と関連のある有害事象として報告された。

呼吸不全は，415/416 試験の 2 mg 群 1/39 例（2.5%）と 4 mg 群 2/48 例（4.1%），100 試験のロラゼパム群 1/51 例（1.9%），および 411 試験のジアゼパム群 1/28 例（3.5%）で認められた。415/416 試験のロラゼパム投与例の呼吸不全はいずれも重篤であったが，対症療法により消失した。100 試験のロラゼパム群の呼吸不全は中等度であり，経口気道確保直後に自発呼吸を開始した。411 試験のジアゼパム群の呼吸不全は重度であり，挿管して人工呼吸器で処置した。

低換気は，100 試験のロラゼパム群 2/51 例（3.9%）とジアゼパム群 3/52 例（5.7%），DMT 試験のロラゼパム投与例［第 1 試験薬：4/44 例（9.1%），第 2 試験薬：3/18 例（16.6%）］およびフェニトイン投与例［第 1 試験薬：4/43 例（9.3%），第 2 試験薬：1/10 例（10.0%）］で認められた。100 試験ロラゼパム群 1 例の低換気は重度であったが，本被験者ではロラゼパム投与前にジアゼパムが投与されており，既に呼吸は抑制されていた。

無呼吸は，100 試験のロラゼパム群 1/51 例（1.9%）とジアゼパム群 1/52 例（1.9%），および DMT 試験のロラゼパム群（第 1 試験薬）の 1/44 例（2.2%）で認められた。100 試験の無呼吸はいずれも重度であったが，いずれも後遺症なく回復した。

呼吸停止は，201 試験のロラゼパム投与例 1/50 例（2.0%）および 312 試験のロラゼパム投与例 1/31 例（3.2%）で認められた。201 試験の呼吸停止は中等度であり，治験責任医師は本被験者ではロラゼパムが急速に投与された可能性があると報告した（CTD 2.7.4 項 Table 24）。小児を対象とした 312 試験の呼吸停止（1 例）は治験薬と関連なしと判断された。

Table 21.　外国試験の呼吸抑制に関連する有害事象

	成人												小児
試験番号	**415/416**			**411[a]**		**100**		**DMT**				**201[b]**	**312**
投与群	**LZP**			**LZP**	**DZP**	**LZP**	**DZP**	**LZP 0.1 mg/kg**		**PHT 18 mg/kg**		**LZP**	**LZP**
基本語	**1 mg**	**2 mg**	**4 mg**	**4 mg**	**10 mg**	**4 mg**	**10 mg**	**第 1 試験薬**	**第 2 試験薬**	**第 1 試験薬**	**第 2 試験薬**	**4 mg**	**0.05 mg/kg**
延べ例数	43	39	48	34	28	51	52	44	18	43	10	50	31
呼吸不全	0	1 (2.5)[c]	2 (4.1)[c]	0	1 (3.5)	1(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
低換気	0	0	0	0	0	2 (3.9)	3 (5.7)	4 (9.0)	3 (16.6)	4 (9.3)	1(10.0)	0	0
無呼吸	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.2)	0	0	0	0	0
呼吸停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	1(3.2)

例数（%）

Source：各試験総括報告書（415/416 試験 5.3.5.1.4，411 試験 5.3.5.1.3，100 試験 5.3.5.1.1，312 試験 5.3.5.2.3，DMT 試験 5.3.5.1.2，201 試験 5.3.5.2.2）
MedDRA/J version19.1 を用いて日本語に翻訳した。
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム，PHT：フェニトイン
a. 411 試験では 18～65 歳の成人を組み入れ対象としていたが，9 歳の小児が 1 例組み入れられた。この小児被験者のデータは解析に含めた。
b. 201 試験は 4 施設で実施した。1 施設（82W）では 18～65 歳，3 施設（84W，88W および 89W）では 16～60 歳の成人を組み入れ対象としていたが，施設 82W では 18 歳未満の小児が 3 例組み入れられた。これらの小児被験者のデータはいずれも解析に含めた。
c. 重篤な有害事象［CTD 2.7.4 項 Table 29 の呼吸抑制（2 mg 群），呼吸不全および呼吸停止（いずれも 4 mg 群）に該当すると考えられた。］

5.3.4.2.2. 依存および離脱

国内試験および外国試験ともに，依存および離脱に関連する有害事象は認められなかった。

5.3.4.2.3. 重度のアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応

国内試験および外国試験ともに，重度のアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応に関連する有害事象は認められなかった。

5.3.4.2.4. 逆説反応

国内第 3 相試験（B3541002 試験）で不眠症が 2 例（成人 1 例，小児 1 例）で認められたが，治験薬と関連なしと判断された。外国試験では，201 試験で幻覚がロラゼパム投与例 2 例（いずれ

も小児）で報告された。1 例では治験薬と関連ありとされ，もう 1 例では関連性の報告はなかった。

5.4. 臨床検査値

5.4.1. 国内試験

国内第 1 相試験（B3541001 試験）では，ロラゼパム 2 mg 投与例の 1 例に好酸球（>1.2 × 基準値上限）の臨床検査値異常（ベースライン値を問わない）が認められたが，有害事象として報告されず，臨床的に意義のある異常ではないと判断された。

国内第 3 相試験（B3541002 試験）では，臨床検査値異常（ベースライン値を問わない）は 1 回投与例の 11 例中 2 例（18.2%）に，2 回目投与例の 15 例中 4 例（26.7%）に認められた。これらの検査値異常は器官別大分類「臨床検査」の有害事象として報告されておらず，臨床的に問題となる異常ではなかった。なお，治験実施計画書で規定した臨床検査とは別に，治験実施施設が実施した臨床検査の結果，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（MedDRA 基本語）が有害事象として報告されたが（Table 18），治験薬との関連はなかった。

5.4.2. 外国試験（参考資料）

外国試験 6 試験のうち 4 試験（411，415/416，201，312 試験）で臨床検査を評価項目とした。用量反応試験である 415/416 試験では，治験薬と関連のある臨床検査値異常が各群 1 例ずつ認められた。1 mg 群と 2 mg 群の各 1 例では重篤な血小板減少症が認められ，治験薬と関連ありとされたが，いずれも対症療法により消失した。4 mg 群の 1 例では中等度の肝機能検査値異常が認められ，治験薬と関連のある有害事象として報告された。

ジアゼパムとの比較試験である 411 試験では，ロラゼパム群の 1 例でアルカリホスファターゼ値上昇，ジアゼパム群の 1 例で血液学的検査値異常が認められたが，いずれも治験薬と関連はないと判断された。非盲検無対照試験である 201 試験および小児を対象とした 312 試験では，ロラゼパム投与に関連する臨床的に意味のある検査値異常を示唆する所見は認められなかった。

5.5. バイタルサイン

5.5.1. 国内試験

国内第 1 相試験（B3541001 試験）のバイタルサイン（呼吸数，血圧および脈拍数）および経皮的酸素飽和度のベースラインからの変化にロラゼパム群およびプラセボ群の間で臨床的に意味のある差はなかった。心電図では，ロラゼパム群の 1 例で投与 1 時間後にベースラインから QTcB 間隔の延長（30～60 msec 未満）が認められたが，同時点における QTcF 間隔に延長は認められず，臨床上問題となるものではないと判断された。

国内第 3 相試験（B3541002 試験）のバイタルサイン（血圧，脈拍数）および血中酸素飽和度のベースラインからの変化は，投与回数に関わらず，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

5.5.2. 外国試験（参考資料）

外国試験 6 試験の全試験でバイタルサインを評価した。総括報告書にバイタルサインの結果が記載されている 3 試験（415/416，411，201 試験）では，いずれもバイタルサインの変化において臨床的に意味のある所見は認められなかった。

5.6. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.6.1. 内因性要因

国内第 3 相試験（B3541002 試験）で認められた因果関係を問わない有害事象について，性別，年齢，てんかん症状（重積および頻発），UGT2B15 遺伝子型別および難治性疾患要因有無別に部分集団解析を実施した結果，有害事象の発現に対するこれらの要因の影響は認められなかった（CTD 2.7.4.5.1 項）。

5.6.2. 外因性要因

本剤について，安全性に影響を及ぼすと考えられる外因性要因はないと考えた。

5.6.3. 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する情報は，3.2 項に要約した。

5.6.4. 妊娠および授乳時の使用

国内試験および外国試験（参考資料）において妊娠中および授乳中の投与に関する報告はなかった。なお，妊婦に対する本剤の十分な治療経験が報告されていないため，止むを得ない医療上の必要性を要する例外的な場合にのみ本剤を使用すること。また，産科での十分な使用経験はないため，産科での使用は避けること（CTD 2.7.4.5.4 項）。

5.6.5. 過量投与

国内試験では，第 3 相試験（B3541002 試験）の小児 1 例（10011005；13 歳，体重 62 kg）に成人用量 4 mg が誤って投与されたが（CTD 2.7.4 項 Table 3），本過量投与に関連した有害事象は認められず，治験薬に対する処置も必要としなかった。外国試験（参考資料）において過量投与の報告はなかった。

5.6.6. 薬物乱用

国内試験および外国試験（参考資料）において薬物乱用に関する情報は得られていない。

5.6.7. 離脱症状および反跳現象

国内試験および外国試験（参考資料）において離脱症状および反跳現象に関する情報は得られていない。

5.6.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

国内試験および外国試験（参考資料）において，自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害に関する情報は得られていない。なお，本剤は推奨される用法用量で使用した場合でも，反応力を低下させ，患者の運転能力および機械操作能力に影響を及ぼす可能性がある。特に高齢者，術後患者または全身状態が不良な患者では注意力の低下が長期化する可能性がある。

5.7. 市販後データ

2018 年 6 月現在，ファイザー社のロラゼパム注射液は 11 ヵ国で承認されている。そのうち，てんかん重積状態の適応症を有しているのは，ドイツ，オーストリア，英国，アイルランド，イタリア，カナダおよび米国の 7 ヵ国である。また，小児のてんかん重積状態に対する適応症を有し

ているのは，ドイツ，オーストリア，英国およびアイルランドの 4 ヵ国である。2005 年第 1 四半期から 2016 年第 4 四半期の IMS Health Prescribing Insights Medical の販売量データを外挿して累積曝露量を推定した結果，1976 年第 4 四半期（初回承認時）から 2017 年 3 月 31 日までの全世界のロラゼパム注射液の累積曝露量は約 377,573,191 標準単位[a]と推定された。

ファイザー社の安全性データベースに 2017 年 12 月 31 日までに報告されたロラゼパム注射液の副作用報告は 574 件であり，副作用（基本語）は 1217 件であった。このうち，57 件の報告（副作用 82 件）はてんかん重積状態の患者での報告であった。全体で多く認められた副作用（40 件以上）は，薬効欠如（49 件），痙攣発作（43 件）および薬物過敏症（40 件）であった。多く認められた重篤な副作用（20 件以上）は，痙攣発作（34 件），呼吸停止（28 件），呼吸抑制（26 件），低血圧（21 件）および薬効欠如（20 件）であった。

副作用報告を年齢区分別にみると，生後 3 ヵ月以上 1 歳未満で 6 件（副作用 17 件），1 歳以上 7 歳未満で 30 件（副作用 53 件），7 歳以上 16 歳未満で 22 件（副作用 48 件），16 歳以上で 351 件（副作用 830 件）であった。生後 3 ヵ月未満または年齢不明の患者での副作用報告は 165 件（副作用 269 件）であった。生後 3 ヵ月以上 1 歳未満での報告件数が少なく年齢区分間での比較が難しかったが，いずれの年齢区分においても器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「神経系障害」および「精神障害」の副作用報告が比較的多い傾向が共通して認められた。副作用報告では，安全性プロファイルに年齢区分による特記すべき差異はないと考えられた。

5.8. 安全性のまとめ

国内第 1 相試験および第 3 相試験の結果はこれまでに集積されたロラゼパム注射液の安全性プロファイルを裏付けるものであった。国内試験および市販後の使用経験から，ロラゼパム注射液の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

本剤はベンゾジアゼピン系薬剤の注射液であり，静脈内投与によって，てんかん重積状態の標的臓器である脳内に分布し，速やかな効果の発現が期待される。本剤のてんかん重積状態に対する臨床試験，臨床研究のエビデンスは多く，有効性，安全性および忍容性が確認されている。それらのエビデンスに基づき本剤は欧米のガイドラインで第 1 選択薬として推奨されている。

6.1. ベネフィット

1 項で述べたように，てんかん重積状態は，年齢や発作型にかかわらず，早急に治療を行う必要がある。本剤は以下に述べるように発作型によらず，成人，小児に高い有効性を示し，速効性があることから，てんかん重積状態の治療に高いベネフィットが期待される。

a　1 標準単位は錠剤 1 錠，内服用滴剤 20 mg または注射液 4 mg に該当する。

6.1.1. 速効性

本剤は初回投与あるいは追加投与により，てんかん重積状態の発作の 48.0%～95.1%が消失することが確認されている。また，発作が消失した被験者において，投与から発作消失までの時間の中央値は 1.0～5.0 分であり，本剤の速効性が確認されている（B3541002，411，100，415/416，312 試験）。

6.1.2. 効果持続

本剤の投与によって，てんかん重積状態の発作が消失した後，最短で 11 分，最長で 24 時間以上は再発発作が認められず，本剤による効果持続が確認されている（B3541002，411，100，415/416，312 試験）。

6.1.3. 小児および成人患者に対する有効性

本剤はてんかん重積状態の小児患者と成人患者のいずれにも有効性を示し，B3541002 試験の初回投与による有効率は小児患者で 37.5%，成人患者で 66.7%であり，初回投与または初回投与に続いて追加投与したときの有効率は小児患者で 56.3%，成人患者で 77.8%であった。また，外国臨床試験の全投与による有効率は小児患者で 81.0%，成人患者で 71.4%～95.1 %であった。

6.1.4. ジアゼパムとフェニトインの連続投与群と比較して優れた有効性

Treiman DM らが実施した全般けいれん性てんかん重積状態に対する二重盲検比較試験では，本剤（0.1 mg/kg）投与群の有効率は 64.9%で，ジアゼパム（0.15 mg/kg）とフェニトイン（18 mg/kg）の連続投与群（55.8%）より優れた有効性を示した。また，この試験におけるフェニトイン投与群（18 mg/kg）の有効率は 43.6%であり，本剤投与群はフェニトイン投与群に対して優越性を示した（p=0.002）[44]。

6.2. リスク

本剤はこれまでに実施された国内外の臨床試験および外国における使用経験から，代表的な副作用として，呼吸抑制や過度な鎮静が挙げられる。しかしながら，本剤の投与は緩徐に行うことを注意喚起することでリスクは最小化できると考える。

6.2.1. 呼吸抑制

ベンゾジアゼピン系薬剤にみられる有害事象である。国内第 1 相試験（B3541001 試験）および国内第 3 相試験（B3541002 試験）では呼吸抑制に関する有害事象は認められなかったが，外国臨床試験および外国製造販売後の自発報告において呼吸抑制に関する有害事象（呼吸不全，低換気，無呼吸，呼吸障害等）が報告されている。

6.2.2. 過度な鎮静

ロラゼパムの薬理作用として鎮静作用が知られているが，過度な鎮静となることがある。国内第 1 相試験（B3541001 試験）では，本剤を投与した 6 例に無力症（1 例），浮動性めまい（1 例），傾眠（4 例）が因果関係を否定できない有害事象として報告されており，国内第 3 相試験（B3541002 試験）では，本剤を投与した 26 例に運動失調（1 例），平衡障害（1 例），傾眠（2 例）が因果関係を否定できない有害事象として報告されている。

6.2.3. 低出生体重児および新生児への投与

本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有することから，低出生体重児，新生児および 3 ヵ月未満の乳児への投与は行わないこととする。また，3 歳以下の乳幼児に使用するとベンジルアルコールによる中毒およびアナフィラキシー様反応を引き起こす可能性があるので慎重に投与することとする。

6.3. 結論

本剤はてんかん重積状態患者に対して，国内外の臨床試験で有効性，安全性および忍容性が確認された。したがって，本剤は，本邦においても，推奨用法・用量において，有効で安全かつ忍容性の高い第 1 選択薬となると考えられる。

以上のことから，以下の内容にてロラピタ静注 2mg（予定）の製造販売承認申請を行う。

申請品目：ロラピタ静注 2mg

効能・効果（案）：てんかん重積状態

用法・用量（案）：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 ヵ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。

7. 参考文献

1 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981;22(4):489-501.

2 Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA 1993;270(7):854-9.

3 第 8 章てんかん重積状態. In: 日本神経学会監修, 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編. てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010: p. 72-85.

4 大澤 真木子, 林 北見, 山野 恒一. けいれん重積の治療ガイドライン. 小児内科 2006;38(2):236-43.

5 Rose AB, McCabe PH, Gilliam FG, et al. Occurrence of seizure clusters and status epilepticus during inpatient video-EEG monitoring. Neurology 2003;60:975-8.

6 Sillanpää M, Schmidt D. Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy. Brain 2008;131:938-44.

7 Haut SR, Shinnar S, Moshé SL. Seizure clustering: risks and outcomes. Epilepsia 2005;46(1):146-9.

8 Haut SR, Swick C, Freeman K, et al. Seizure clustering during epilepsy monitoring. Epilepsia 2002;43(7):711-5.

9 山内 秀雄. てんかん重積状態の治療. 日本臨床 2014;72(5):895-901.

10 工藤 達也. A-5. 発作重積（延）状態とその治療. In: 臨床精神医学講座 第 9 巻 てんかん. 東京: 中山書店; 1998: p. 118-29.

11 Sirven JI, Waterhouse E. Management of status epilepticus. Am Fam Physician 2003;68(3):469-76.

12 DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46:1029-35.

13 西山 逸子, 石崎 裕美子, 若井 麻里, 他. 岡山市における小児のてんかん重積状態の疫学調査（2003～2005 年）－発生率と病因－. てんかん研究 2007;25(3):291.

14 菊池 健二郎, 浜野 晋一郎, 松浦 隆樹, 他. 小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討. 日本小児科学会雑誌 2012;116(4):687-92.

15 依藤 史郎. IV. 治療 薬物治療 重積状態の治療. In: 辻 省次, 宇川 義一, 編. アクチュアル脳・神経疾患の臨床 てんかんテキスト New Version. 東京: 中山書店; 2012: p. 257-62.

16 第 1 章てんかんの診断・分類, 鑑別（REM 睡眠行動異常症を含む）. In: 日本神経学会監修,「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編. てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010: p. 1-16.

17 けいれん重積状態に対する治療選択肢. In: 日本小児神経学会監修, 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編. 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社; 2017:p. xiii.

18 Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, et al. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial. Eur J Paediatr Neurol 2010;14(2):162-8.

19 Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001;345(9):631-7.

20 Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans. J Pharm Sci 1979;68(1):57-63.

21 Chin PK, Jensen BP, Larsen HS, et al. Adult age and ex vivo protein binding of lorazepam, oxazepam and temazepam in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2011;72(6):985-9.

22 Uchaipichat V, Suthisisang C, Miners JO. The glucuronidation of R- and S-lorazepam: human liver microsomal kinetics, UDP-glucuronosyltransferase enzyme selectivity, and inhibition by drugs. Drug Metab Dispos 2013;41(6):1273-84.

23 Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, et al. Lorazepam kinetics in the elderly. Clin Pharmacol Ther 1979;26(1):103-13.

24 Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, et al. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. Clin Pharmacol Ther 1978;24(4):411-9.

25 Morrison G, Chiang ST, Koepke HH, Walker BR. Effect of renal impairment and hemodialysis on lorazepam kinetics. Clin Pharmacol Ther 1984;35(5):646-52.

26 McBride RJ, Dundee JW, Moore J, et al. A study of the plasma concentrations of lorazepam in mother and neonate. Br J Anaesth 1979;51(10):971-8.

27 Ochs HR, Greenblatt DJ, Knüchel M. Kinetics of diazepam, midazolam, and lorazepam in cigarette smokers. Chest 1985;87(2):223-6.

28 Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2005;77(6):486-94.

29 Patwardhan RV, Mitchell MC, Johnson RF, et al. Differential effects of oral contraceptive steroids on the metabolism of benzodiazepines. Hepatology 1983;3(2):248-53.

30 Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ameer B, et al. Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance: direct inhibition of ether glucuronide formation. J Pharmacol Exp Ther 1985;234(2):345-9.

31 Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, et al. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. Eur J Clin Pharmacol 1971; 3: 189-93.

32 10. 薬物代謝の年齢差, 性差, 人種差および種差. In: 加藤隆一, 鎌滝哲也編. 薬物代謝学. 第2版. 東京: 東京化学同人; 2000: p. 157-68.

33 Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol 2009; 24: 67-76.

34 Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. Pediatric neurology: principles & practice. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006: p.1096-104.

35 Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004: p.2005-9.

36 Treiman DM. Treatment of status epilepticus. In: Engel J, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. Vollume II. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: p.1317-23.

37 Refractory generalised convulsive status epilepticus, a guide to treatment. CNS Drugs 2005; 19(9): 759-68.

38 The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party. Arch Dis Child 2000; 83: 415-9.

39 Okugi H, Nakazato H, Matsui H, et al. Association of the polymorphisms of genes involved in androgen metabolism and signaling pathways with familial prostate cancer risk in a Japanese population. Cancer Detect Prev 2006;30(3):262-8.

40 Griffith PA, Karp HR. Lorazepam in therapy for status epilepticus. Ann Neurol 1980;7(5):493.

41 Levy RJ, Krall RL. Treatment of status epilepticus with lorazepam. Arch Neurol 1984;41(6):605-11.

42 Crawford TO, Mitchell WG, Snodgrass SR. Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis. Neurology 1987;37(2):190-5.

43 Appleton R, Sweeney A, Choonara I, et al. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. Dev Med Child Neurol 1995; 37(8):682-8.

44 Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med 1998;339(12):792-8.

45 Cock HR, Schapira AH. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. QJM 2002; 95(4):225-31.

46 Qureshi A, Wassmer E, Davies P, et al. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. Seizure 2002;11(3):141-4.

47 Chamberlain JM, Capparelli EV, Brown KM, et al. Pharmacokinetics of intravenous lorazepam in pediatric patients with and without status epileptics. J Pediatr 2012;160 8(4):667-72.

48 Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. J Neurol 2012; 259(4):645-8.

49 Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. N Engl J Med 2012; 366(7):591-600.

50 Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311(16): 1652-60.

51 Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. Epilepsia 2015;56(8):1275-85.

52 Misra UK, Kalita J. A comparison of four antiepileptic drugs in status epilepticus: experience from India. Int J Neurosci 2016;126 (11): 1013-9.