TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
略号および用語の定義一覧 2
1. 背景および概観 3
1.1. 分析法の概観 3
1.1.1. 血漿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法 3
1.1.2. 尿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法 3
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 4
4. 付録 4

LIST OF TABLES

Table 1. 血漿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法の概要 3
Table 2. 尿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法の概要 4

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
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
QC	Quality control：品質管理

1. 背景および概観

本項では，評価資料である次の 2 つの臨床試験，日本人健康成人を対象としてロラゼパム単回静脈内投与後の安全性，忍容性と薬物動態を評価した国内第 1 相試験（B3541001 試験，5.3.3.1.1 項参照）および日本人てんかん重積患者を対象としてロラゼパム静脈内投与の有効性，安全性と薬物動態を評価した国内第 3 相試験（B3541002 試験，5.3.5.2.1 項参照）に使用した分析法の概要を示す。

1.1. 分析法の概観

1.1.1. 血漿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法

ヒト血漿中のロラゼパムおよび主代謝物であるロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度は，分析法バリデーションによって確立された分析法を用いて定量した。血漿試料 25.0 µL を蛋白除去し，高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いてヒト血漿中のロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度を同時測定した。本分析法におけるロラゼパムの定量下限（LLOQ）は 0.500 ng/mL であり，ロラゼパム 3-O-グルクロニドの LLOQ は 1.00 ng/mL であった（Table 1）。本分析法の詳細は，ファイザー社のバリデーション報告書 B3549001（5.3.1.4.1 項参照）に記載した。

Table 1.　血漿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法の概要

測定対象	定量範囲 (ng/mL)	日内変動		日間変動		該当試験	バリデーション報告書番号
		真度 [a] (%)	精度 [b] (%)	真度 [a] (%)	精度 [b] (%)		
ロラゼパム	0.500～200	–4.7～12.8	≤ 12.2	–1.3～7.0	≤ 10.9	B3541001 B3541002	B3549001
主代謝物 [c]	1.00～400	–7.0～7.0	≤ 13.6	–2.2～1.9	≤ 11.9	B3541001	B3549001

a. QC 試料の各濃度における平均真度の範囲（最小～最大）を示した。事前に定めた判定基準（理論値の±15%以内）を満たした。
b. QC 試料の各濃度における精度の最大値を示した。事前に定めた判定基準（15%以下）を満たした。
c. ロラゼパム 3-O-グルクロニド

1.1.2. 尿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法

ヒト尿中のロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度は，分析法バリデーションによって確立された分析法を用いて定量した。ヒト尿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の測定には個別の定量法を用いた。尿試料 50.0 µL を液-液抽出し，HPLC-MS/MS を用いてヒト尿中のロラゼパム濃度を測定した。ヒト尿中のロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度は，尿試料 50.0 µL を希釈したのち，HPLC-MS/MS を用いて測定した。本分析法におけるロラゼパムの LLOQ は 0.500 ng/mL であり，ロラゼパム 3-O-グルクロニドの LLOQ は 25.0 ng/mL であった（Table 2）。本分析法の詳細は，ファイザー社のバリデーション報告書 B3549002（5.3.1.4.2 項参照）に記載した。

Table 2.　尿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度の分析法の概要

測定対象	定量範囲 (ng/mL)	日内変動		日間変動		該当試験	バリデーション報告書番号
		真度[a] (%)	精度[b] (%)	真度[a] (%)	精度[b] (%)		
ロラゼパム	0.500～50.0	–4.1～12.0	≤ 13.9	0.0～4.2	≤ 12.2	B3541001	B3549002
主代謝物[c]	25.0～2500	–4.4～8.4	≤ 8.5	0.1～2.8	≤ 8.2	B3541001	B3549002

a. QC 試料の各濃度における平均真度の範囲（最小～最大）を示した。事前に定めた判定基準（理論値の±15%以内）を満たした。
b. QC 試料の各濃度における精度の最大値を示した。事前に定めた判定基準（15%以下）を満たした。
c. ロラゼパム 3-O-グルクロニド

2. 個々の試験結果の要約

該当なし

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4. 付録

該当なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 6
1. 背景および概観 8
1.1. ヒト生体試料を用いた試験 8
1.1.1. ロラゼパムの蛋白結合 8
1.1.2. ロラゼパムの立体選択的代謝と相互作用の検討 8
1.2. 臨床薬理試験 8
1.2.1. 健康被験者における薬物動態 8
1.2.2. てんかん重積患者における薬物動態 9
1.2.3. 内因性要因の検討 9
1.2.3.1. 新生児における薬物動態 9
1.2.3.2. 胎児への移行 9
1.2.3.3. 高齢者における薬物動態 9
1.2.3.4. 肝機能障害患者における薬物動態 9
1.2.3.5. 腎機能障害患者および維持透析患者における薬物動態 9
1.2.4. 外因性要因の検討 9
1.2.4.1. 喫煙の影響 9
1.2.5. 薬物相互作用 10
1.2.5.1. バルプロ酸による代謝阻害およびリファンピシンによる酵素誘導の影響 10
1.2.5.2. 経口避妊ステロイドとの相互作用 10
1.2.5.3. プロベネシドによる代謝阻害の影響 10
2. 個々の試験結果の要約 10
2.1. ヒト生体試料を用いた試験 10
2.1.1. ロラゼパムの蛋白結合 10
2.1.2. ロラゼパムの立体選択的代謝と相互作用の検討 11
2.2. 臨床薬理試験 13
2.2.1. 健康被験者における薬物動態 13
2.2.1.1. ロラゼパム 2 mg を日本人健康被験者に単回静脈内投与したときの薬物動態（B3541001 試験） 13

2.2.1.2. ロラゼパム2 mgを単回静脈内投与したときの薬物動態(1940試験) 15
2.2.1.3. ロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態(2084 試験および 2168 試験) 16
2.2.1.4. ロラゼパム 8 mg を単回静脈内投与, 9 mg を単回筋肉内投与または 9 mg を単回静脈内投与(一部, 皮下投与)したときの薬物動態(2777 試験) 17
2.2.1.5. 異なる投与経路(静脈内投与, 筋肉内投与および経口投与)における薬物動態の比較(公表論文) 18
2.2.2. てんかん重積患者における薬物動態 19
2.2.2.1. 日本人小児および成人てんかん重積患者を対象とした第 3 相臨床試験(B3541002 試験) 19
2.2.2.2. てんかん重積状態を対象としたロラゼパム静脈内投与の用量反応試験(415/416 試験) 25
2.2.2.3. 小児てんかん重積患者における薬物動態(公表論文) 25
2.2.3. 内因性要因の検討 28
2.2.3.1. 新生児における薬物動態(公表論文) 28
2.2.3.2. 胎児への移行(公表論文) 29
2.2.3.3. 高齢者における薬物動態(公表論文) 30
2.2.3.4. 肝機能障害患者における薬物動態(公表論文) 31
2.2.3.5. 腎機能障害患者および維持透析患者における薬物動態(公表論文) 32
2.2.4. 外因性要因の検討 34
2.2.4.1. 喫煙の影響 34
2.2.5. 薬物相互作用 35
2.2.5.1. バルプロ酸による代謝阻害およびリファンピシンによる酵素誘導の影響(公表論文) 35
2.2.5.2. 経口避妊ステロイドとの相互作用(公表論文) 37
2.2.5.3. プロベネシドによる代謝阻害の影響(公表論文) 37
2.2.5.4. その他の薬物相互作用 38
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 39
3.1. 代謝経路 39
3.2. 母集団薬物動態-薬力学解析による変動要因の探索と用法用量の妥当性評価 40
3.3. QT 間隔延長と催不整脈作用に関するリスク評価 47

4. 特別な試験 47
5. 参考文献 48

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床薬理試験一覧 8
Table 2. ヒト肝ミクロソームによる R-ロラゼパムおよび S-ロラゼパムのグルクロン酸抱合代謝における速度論パラメータ 11
Table 3. 遺伝子組み換えヒト UGT による R-ロラゼパムの代謝速度 12
Table 4. 遺伝子組み換えヒト UGT による S-ロラゼパムの代謝速度 12
Table 5. ヒト肝ミクロソームによる R-ロラゼパムおよび S-ロラゼパムのグルクロン酸抱合に対する阻害作用の 50%阻害濃度（IC_{50}） 13
Table 6. 日本人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときのロラゼパムの血漿中および尿中の薬物動態パラメータ 15
Table 7. 日本人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの主代謝物（ロラゼパム 3-O-グルクロニド）の血漿中および尿中の薬物動態パラメータ 15
Table 8. 外国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薬物動態パラメータ 19
Table 9. 外国人健康被験者にロラゼパムを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ 19
Table 10. 外国人健康被験者にロラゼパムを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 19
Table 11. 血漿中ロラゼパム濃度の要約［B3541002 試験］ 21
Table 12. 年齢および UGT2B15 遺伝子型別の血漿中ロラゼパム濃度の要約［B3541002 試験］ 21
Table 13. 血漿中ロラゼパム濃度の用量群間比較［415/416 試験］ 25
Table 14. 年齢層別の症例数 26
Table 15. 既往被験者にロラゼパムを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ （ノンコンパートメントモデル法） 26
Table 16. ロラゼパム静脈内投与後の薬物動態パラメータ（ベイジアン法による推定値） 27
Table 17. 患者背景と薬物動態パラメータ 29
Table 18. ロラゼパムの投与を受けた妊産婦および対照の非妊娠女性の背景 29
Table 19. 非高齢群と高齢群におけるロラゼパムの薬物動態 31
Table 20. 肝硬変患者, 肝炎患者および健康成人におけるロラゼパムの薬物動態パラメータ 32

Table 21. 腎機能障害患者および維持透析患者におけるロラゼパムの薬物動態パラメータ 33
Table 22. 腎機能障害患者および維持透析患者におけるロラゼパム投与後のロラゼパム・グルクロニドの薬物動態パラメータ 33
Table 23. 非喫煙者と喫煙者におけるロラゼパムの薬物動態の比較 34
Table 24. UGT2B15 遺伝子型別の被験者背景 35
Table 25. UGT2B15 遺伝子型別のロラゼパムの薬物動態へのバルプロ酸またはリファンピシン併用の影響 35
Table 26. UGT2B7 遺伝子型別の被験者背景 36
Table 27. UGT2B7 遺伝子型別のロラゼパムの薬物動態へのバルプロ酸併用の影響 36
Table 28. UGT2B7 遺伝子型別のバルプロ酸の薬物動態パラメータ 36
Table 29. ロラゼパムの薬物動態における経口避妊ステロイドの影響 37
Table 30. ロラゼパムの薬物動態におけるプロベネシドの影響 38
Table 31. アジア人および白人における UGT2B15（D85Y）のアレルおよび遺伝子型発現頻度 40
Table 32. ロラゼパムの母集団薬物動態パラメータ（最終モデル） 40
Table 33. 薬物動態パラメータの個別ベイジアン推定値の要約および個別推定値に基づく曝露量の要約（年齢層別）［B3541001 試験，B3541002 試験］ 46
Table 34. 薬物動態パラメータの個別ベイジアン推定値の要約および個別推定値に基づく曝露量の要約（体重別）［B3541001 試験，B3541002 試験］ 46

LIST OF FIGURES

Figure 1. 日本人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときのロラゼパムとロラゼパム 3-O-グルクロニド（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度推移（n=6） 14
Figure 2. 外国人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（n=4） 16
Figure 3. 外国人健康被験者にロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（n=4） 17
Figure 4. 外国人健康被験者にロラゼパム 8 mg 単回静脈内投与（注入時間：1～2 分），9 mg 単回筋肉内投与，9 mg 単回静脈内投与（一部，皮下投与）したときの血漿中濃度推移 18
Figure 5. 血漿中ロラゼパム濃度推移（上：年齢層別，下：UGT2B15 遺伝子型別）［B3541002 試験］ 23

Figure 6. UGT2B15 遺伝子型別血漿中ロラゼパム濃度推移（上：成人, 下：小児）［B3541002 試験］ 24
Figure 7. 分娩時における母体と新生児の血漿中ロラゼパム濃度の関係 30
Figure 8. ロラゼパムの代謝経路 39
Figure 9. 全身クリアランス（CL）と年齢の関係 41
Figure 10. 中央コンパートメントの分布容積（V_1）と年齢の関係 42
Figure 11. 消失半減期（$t_{½}$）と年齢の関係 43
Figure 12. ロラゼパム単回投与終了直後のロラゼパムの推定最高血漿中濃度（C_{max}）と年齢の関係 44
Figure 13. ロラゼパム 2 回目投与終了直後のロラゼパムの推定最高血漿中濃度（C_{max}）と年齢の関係 45

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
Ae	cumulative amount of drug excreted in the urine：累積尿中排泄量
AUC	area under the plasma (serum) concentration-time curve ：血漿中（血清中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point when a quantitable plasma concentration can be measured：0 時間から最終定量可能濃度観察時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index：ボディマス指数
BWT	body weight：体重
C_0	plasma concentration immediately after end of infusion：投与直後の血漿中濃度
CL	total clearance：全身クリアランス
CL_f	clearance for unbound form：遊離形濃度のクリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance：固有クリアランス
CL_m	apparent clearance for metabolite：代謝物（グルクロニド）の見かけのクリアランス
CL_{max}	maximum intrinsic clearance based on Hill equation：Hill 式に基づく固有クリアランスの最大値
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma (serum) concentration：最高血漿中（血清中）濃度
CSR	clincal study report：総括報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate ：推算糸球体濾過量
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
f_{bound}	bound fraction in plasma：血漿中薬物結合形分率
f_u	unbound fraction in plasma：血漿中遊離形分率（＝1-f_{bound}）
f_t	unbound fraction in tissue：組織中遊離形分率
γ	Hill constant：ヒル係数
HBsAg	hepatitis B virus antigen ：B 型肝炎ウイルス抗原
HLM	human liver microsome：ヒト肝ミクロソーム
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィ
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IIV	inter-individual variance：個体間変動
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
K_i	inhibitory constant for inhibitor：阻害剤による阻害定数
K_{si}	inhibitory constant for substrate：基質による阻害定数
λ_z	terminal phase elimination rate constant：終末相消失速度定数
MAO	monoamine oxidase：モノアミン酸化酵素
MRT	mean residence time：平均滞留時間
N	（欠測値ではない）観測値の数
NALQ	number of observation above lower limit of quantitation : 定量限界下限を上回る観測値の数
NS	not statistically significant：統計的有意差なし
Q	inter-compartmental clearance：コンパートメント間クリアランス
Q_H	hepatic plasma flow rate：肝血漿流速度
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

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
QTcF	Fridericia's heart rate correction for QT interval：Fridericia 法による補正 QT 間隔
S_{50}	substrate concentration at which the reaction rate is half of maximum metabolic rate:最大代謝速度の 50%の速度をもたらす基質濃度
$t_{½}$	elimination half life：消失半減期
T_{max}	time to achive C_{max}：最高血漿中（血清中）濃度到達時間
UDP	uridine 5'-diphosphate：ウリジン二リン酸
UDPGA	UDP glucuronic acid：UDP-グルクロン酸
UGT	UDP glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素
v	metabolic rate：代謝速度
$V_{1,}$ V_c	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_i	volume of distribution estimated by concentration immediately after drug administration : 投与直後の血漿中濃度から算出した分布容積
V_d	volume of distribution：分布容積
V_{df}	volume of distribution for unbound plasma concentration：遊離形濃度の分布容積
V_m	apparent volume of distribution for metabolite：代謝物の見かけの分布容積
V_{max}	maximum rate of metabolism：最大代謝速度
V_p	volume of distribution for plasma compartment：血漿コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution under steady state：定常状態における分布容積
V_t	volume of distribution for tissue compartment：組織コンパートメントの分布容積
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 concentration：遊離形濃度の終末消失相の傾きから計算した分布容積

1. 背景および概観

1.1. ヒト生体試料を用いた試験

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についての *in vitro* 試験に関する主な公表論文の概略を以下に示す。それぞれの結果は，2 個々の試験結果の要約に記載した。

1.1.1. ロラゼパムの蛋白結合

Chin らにより，薬物治療をしていない 60 例の健康成人から採取した血液を用いた，*ex vivo* でのロラゼパムの蛋白結合率が報告されている[1]。

1.1.2. ロラゼパムの立体選択的代謝と相互作用の検討

Uchaipichat らにより，ヒト肝ミクロソーム（HLM）と遺伝子組み換え技術によるヒト型ウリジン二リン酸（UDP）-グルクロン酸転移酵素（UGT）のパネルを用いたエナンチオマー別のロラゼパムの代謝プロファイルと，グルクロン酸抱合を受ける薬物や代謝を阻害する可能性のある薬物のロラゼパムの代謝への阻害作用に関する検討結果が報告されている[2]。

1.2. 臨床薬理試験

健康成人または，てんかん重積患者にロラゼパムを投与したときの薬物動態を評価した臨床試験の一覧を Table 1 に示す。また，近年報告された主な公表論文についても記述する。

Table 1. 臨床薬理試験一覧

地域	報告書番号	試験の概略	資料
国内	B3541001	健康成人を対象とし，ロラゼパム 2 mg 静脈内投与の安全性，忍容性および薬物動態の評価を目的としたプラセボ対照，単盲検試験（第 1 相試験）	評価
	B3541002	小児および成人てんかん重積患者を対象としたロラゼパムの有効性，安全性および薬物動態評価のためのオープン試験（第 3 相試験）	評価
海外	GT/MR 1940	健康成人にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの血清中および尿中濃度	参考
	GT/MR 2084	健康成人にロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度	参考
	GT/MR 2168	健康成人にロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの尿中排泄量	参考
	GT/MR 2777	健康成人にロラゼパム 8 mg を単回静脈内投与，9 mg を筋肉内投与または 9 mg を単回静脈内投与（一部，皮下投与）したときの血漿中濃度，赤血球中濃度および尿中排泄量	参考

1.2.1. 健康被験者における薬物動態

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，5.3.3.1.1 項参照），外国人被験者を対象とした 1940 試験（5.3.3.1.2 項参照），2084 試験（5.3.3.1.3 項参照），2168 試験（5.3.3.1.4 項参照）および 2777 試験（5.3.3.1.5 項参照）において検討した。また，Greenblatt らにより，ロラゼパムを静脈内投与，筋肉内投与および経口投与したときの薬物動態について，クロスオーバー法による比較結果が報告されている[3]。

1.2.2. てんかん重積患者における薬物動態

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，5.3.5.2.1 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（5.3.5.1.4 項参照）において検討した。また，Chamberlain らより，外国人小児てんかん重積患者におけるロラゼパムの薬物動態が報告されている[4]。

1.2.3. 内因性要因の検討

1.2.3.1. 新生児における薬物動態

McDermott らにより在胎 37 週以上かつ体重 2500 g 超で，けいれん発作により危篤状態の新生児患者 10 例にロラゼパム 0.05 mg/kg または 0.1 mg/kg を静脈内投与したときのロラゼパムの薬物動態が検討された[5]。

1.2.3.2. 胎児への移行

McBride らにより妊産婦 22 例と対照群の非妊娠女性 10 例にロラゼパム 2.5 mg を 15 秒間かけて静脈内投与したときの，母体および新生児における血漿中ロラゼパム濃度が評価された[6]。

1.2.3.3. 高齢者における薬物動態

Greenblatt らは 19～38 歳の健康成人被験者（非高齢群）15 例および 60～84 歳の健康高齢被験者（高齢群）15 例を対象にロラゼパム静脈内投与後の薬物動態の評価を行った[7]。また，Divoll らは同試験において平衡透析による血漿中遊離形分率（f_u）の測定を行い，薬物動態パラメータへの影響について考察している[8]。

1.2.3.4. 肝機能障害患者における薬物動態

Kraus らによりアルコール性肝硬変患者 13 例，B 型肝炎ウイルス抗原（HBsAg）陽性の急性ウイルス性肝炎患者 9 例と健康成人被験者 11 例（対照群）におけるロラゼパム静脈内投与後の薬物動態が検討された[9]。

1.2.3.5. 腎機能障害患者および維持透析患者における薬物動態

Morrison らにより腎機能障害患者および維持透析患者におけるロラゼパム静脈内投与後の薬物動態が以下のように検討された[10]。

腎機能正常被験者 6 例，腎機能障害患者 6 例，維持透析患者 4 例にそれぞれロラゼパム 1.5 mg または 3 mg を単回静脈内投与し，ロラゼパム未変化体およびロラゼパム・グルクロニドの薬物動態を評価した。その 1 ヵ月後にロラゼパム 1.5 mg または 3 mg を単回経口投与し，薬物動態を検討した。4 例の維持透析患者では，別の日の血液透析の 1 時間前にロラゼパム 1.5 mg を静脈内投与し，透析液中へのロラゼパム未変化体およびロラゼパム・グルクロニドの回収率を検討した。

1.2.4. 外因性要因の検討

1.2.4.1. 喫煙の影響

Ochs らにより健康喫煙被験者 10 例と健康非喫煙被験者 10 例を対象にロラゼパム 2 mg 静脈内投与後の薬物動態が比較検討された[11]。

1.2.5. 薬物相互作用

1.2.5.1. バルプロ酸による代謝阻害およびリファンピシンによる酵素誘導の影響

Chung らにより健康成人 24 例を対象に，バルプロ酸 600 mg/日の 4 日間反復経口投与下におけるロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後のロラゼパムの薬物動態とロラゼパム単独投与時の薬物動態が比較検討された。また，リファンピシン 600 mg/日の 10 日間反復経口投与下においても同様の検討がなされた[12]。

さらに Chung らにより UGT2B15 の遺伝子型が*2/*2 である健康成人 14 例を対象に，バルプロ酸 600 mg/日の 5 日間反復経口投与下におけるロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後（注入時間：2 分間）とロラゼパム単独投与後のロラゼパムの薬物動態が比較され，この相互作用への UGT2B7 の遺伝子型の影響が検討された[13]。

1.2.5.2. 経口避妊ステロイドとの相互作用

Patwardhan らにより，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 7 例と対照の健康女性 8 例にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときのロラゼパムの薬物動態が検討された[14]。

1.2.5.3. プロベネシドによる代謝阻害の影響

Abernethy らにより，健康成人男女 9 例にロラゼパム 2 mg の単回静脈内投与したとき，あるいはロラゼパム投与の 12 時間前から 6 時間毎にプロベネシド 500 mg を継続経口投与してロラゼパム 2 mg を併用投与したときのロラゼパムの薬物動態についてクロスオーバー法にて検討された[15]。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1. ロラゼパムの蛋白結合

薬物治療をしていない 18～39 歳，40～64 歳，65 歳以上の健康成人男女 60 例（各年齢層で男性 10 例，女性 10 例）から採取した血液を，4℃，4000 g で 10 分間遠心分離して得た血漿を用いてロラゼパムの蛋白結合を検討した [1]。分離後の血漿にロラゼパムを 50 µg/L になるように添加し，37℃で 30 分間インキュベートした。その後，総濃度測定のためにアセトニトリルによる除タンパク処理，あるいは遊離形濃度測定のために限外ろ過法による処理が行われた。限外ろ過膜への有意な非特異的結合は認められなかった。

実際に組み入れられた症例の年齢〔各年齢区分での範囲（平均）〕は 18～39 歳の区分が 19～39 歳（30 歳），40～64 歳の区分が 41～63 歳（50 歳），65 歳以上の区分が 65～87 歳（72 歳）であり，区分間で体重，身長，ボディマス指数（BMI），除脂肪体重，血漿クレアチニン，遊離脂肪酸に違いは認められなかった。また，すべての被験者の血漿アルブミン，クレアチニン濃度は正常値の範囲内であった。

加齢に従い，血漿アルブミンのわずかな減少（0.03 g/L/year）と，推算糸球体濾過量（eGFR）の減少（0.53 mL/min/1.73 m^2/year）が認められた。ロラゼパムの平均 f_u は 0.13（95%信頼区間：0.126～0.133）であり，血漿アルブミン濃度の減少に伴う統計的に有意な f_u の上昇が認められたが，その変化の程度は小さかった。f_u と年齢との関係性は認められなかった。

2.1.2. ロラゼパムの立体選択的代謝と相互作用の検討

HLM と遺伝子組み換えヒト UGT のパネルを用いてエナンチオマー別のロラゼパムの代謝について検討した[2]。リン酸緩衝液（0.1 M，pH7.4），塩酸マグネシウム（4 mM），UDP-グルクロン酸（UDPGA，5 mM），ロラゼパム（ラセミ体，10～500 μM）に，アラメチシンによる活性化 HLM（1 mg/mL）または遺伝子組み換え UGT（2 mg/mL）を添加し，追加の UDPGA を添加した後，37℃で HLM は 150 分間，UGT は 180 分間反応させた。2 μL の 70%過塩素酸で反応停止後，サンプルを 10℃，5000 g で 10 分間遠心分離し，その上清 0.12 mL を 4M 水酸化カリウム（2 μL）入りマイクロチューブに入れ, 14,000 g で 5 分間遠心分離した。その上清を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）測定用サンプルとした。

ロラゼパム（ラセミ体）の HLM への非特異的結合を平衡透析法にて検討した結果，非特異的結合は実験した濃度範囲では濃度非依存的であり，平均結合率は 28%（f_u=0.72±0.01）であった。以下の速度論パラメータの算出においては，この値を考慮した。

ロラゼパム R 体と S 体の HLM によるグルクロン酸抱合代謝のミカエリス定数（K_m）の平均値は，それぞれ 29 μM と 36 μM であり，最大代謝速度（V_{max}）の平均値はそれぞれ 7.4 pmol/min/mg protein と 10 pmol/min/mg protein であった（Table 2）。

Table 2.　ヒト肝ミクロソームによる R-ロラゼパムおよび S-ロラゼパムのグルクロン酸抱合代謝における速度論パラメータ

	R-ロラゼパム				S-ロラゼパム			
肝臓	K_m (μM)	V_{max} (pmol/min /mg protein)	K_{si} (μM)	CL_{int}[a] (μL/min /mg protein)	K_m (μM)	V_{max} (pmol/min /mg protein)	K_{si} (μM)	CL_{int}[a] (μL/min /mg protein)
H7	32	5.9	408	0.18	39	5.0	447	0.13
H10	17	5.0	424	0.29	24	9.3	381	0.39
H12	38	9.9	395	0.26	43	13	303	0.30
H13	40	7.1	252	0.18	51	8.7	229	0.17
H40	22	9.1	358	0.41	25	16	395	0.64
平均値	29	7.4	367	0.26	36	10	351	0.33
標準偏差	8.9	1.9	62	0.08	10	3.8	76	0.18
プール HLM[b]	37	7.6	263	0.21	37	10	354	0.27

Source：参考文献 2 Table 1
K_m：ミカエリス定数，V_{max}：最大代謝速度，K_{si}：基質による阻害定数，CL_{int}：固有クリアランス，HLM=ヒト肝ミクロソーム
a. $CL_{int} = V_{max}/K_m$
b. 5 つの肝由来のミクロソームをタンパク量として等量混合

さらに，UGT1A（1A1，1A3，1A4，1A6，1A7，1A8，1A9，1A10）遺伝子を導入したヒト胎児由来腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて，UGT2B（2B4，2B7，2B15，2B17）については，昆虫細胞発現系を用いてロラゼパム R 体および S 体の代謝プロファイルを検討した（Table 3 および Table 4）。基質（ロラゼパム）濃度と代謝速度（v）の関係は，以下の速度式への当てはまりを評価した。

Michaelis-Menten 式　　$$v = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Substrate inhibition 式 $$v = \frac{V_{max}}{1 + (K_m/[S]) + ([S]/K_{si})}$$

Hill 式 $$v = \frac{V_{max} \cdot [S]^{\gamma}}{S_{50}{}^{\gamma} + [S]^{\gamma}}$$

v：代謝速度，V_{max}：最大代謝速度，[S]：基質（ロラゼパム）濃度，K_m：ミカエリス定数，
K_{si}：基質による阻害定数，S_{50}：最大代謝速度の 50%の速度をもたらす基質濃度，γ：ヒル係数

Table 3. 遺伝子組み換えヒト UGT による R-ロラゼパムの代謝速度

UGT 分子種	速度式	K_m or S_{50} (μM)	V_{max} (pmol/min/mg protein)	CL_{int}[a] or CL_{max}[b] (μL/min/mg protein)
1A7	Michaelis-Menten	25±1	0.44±0.01	0.0176
1A10[c]	Substrate inhibition	236±19	2.8±0.5	0.0119
2B4[d]	Hill	43±4.2	0.29±0.02	0.0034
2B7	Michaelis-Menten	13±0.05	0.52±0.01	0.0400
2B15[e]	Substrate inhibition	44±6.5	0.5±0.07	0.0114

Source：参考文献 2 Table 2
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素，K_m：ミカエリス定数，
S_{50}：最大代謝速度の 50%の速度をもたらす基質濃度，V_{max}：最大代謝速度，CL_{int}：固有クリアランス，
CL_{max}：Hill 式に基づく固有クリアランスの最大値，γ：ヒル係数，K_{si}：基質による阻害定数
a. $CL_{int} = V_{max}/K_m$
b. $CL_{max} = V_{max}/S_{50} \bullet (\gamma\text{-}1)/\{\gamma\ (\gamma\text{-}1)^{1/\gamma}\}$
c. K_{si} = 350±121
d. γ = 1.7±0.2
e. K_{si} = 65±15

Table 4. 遺伝子組み換えヒト UGT による S-ロラゼパムの代謝速度

UGT 分子種	S_{50} (μM)	γ	V_{max} (pmol/min/mg protein)	CL_{max}[a] (μL/min/mg protein)
2B4	46±8	1.6±0.2	0.13±0.01	0.0015
2B7	17±0.7	1.5±0.06	0.20±0.01	0.0062
2B15	23±0.8	1.4±0.04	0.83±0.01	0.0198

Source：参考文献 2 Table 3
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素，S_{50}：最大代謝速度の 50%の速度をもたらす基質濃度，γ：ヒル係数，
V_{max}：最大代謝速度， CL_{max}：Hill 式に基づく固有クリアランスの最大値
a. $CL_{max} = V_{max}/S_{50} \bullet (\gamma\text{-}1)/\{\gamma\ (\gamma\text{-}1)^{1/\gamma}\}$

R 体，S 体ともに UGT2B4，2B7，2B15 によりグルクロン酸抱合を受けていたが，R 体については，さらに肝臓中にはほとんど発現しない分子種[16]である UGT1A7 と 1A10 による代謝も示唆された。R 体の代謝では分子種により異なる速度式が選択されたが，S 体については，すべて Hill 式が選択された。

ロラゼパム（ラセミ体として 100 μM）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，ジドブジンの阻害作用についてプール HLM を用いて検討した（Table 5）。

Table 5.　ヒト肝ミクロソームによる R-ロラゼパムおよび S-ロラゼパムのグルクロン酸抱合に対する阻害作用の 50%阻害濃度（IC_{50}）

阻害剤（濃度域）	IC_{50}（μM）	
	R-ロラゼパム	S-ロラゼパム
コデイン　（10～1000 μM）	809±0.4	2562±277
フルコナゾール（10～1000 μM）	4599±315	4245±19
ケタミン　（10～1000 μM）	205±2	118±0.1
ケトコナゾール（2.7～270 μM）[a]	22±0.1	18±0.1
メサドン　（7.2～720 μM）[a]	166±4	138±1
モルヒネ　（10～1000 μM）	6259±103	10629±887
バルプロ酸　（100～7500 μM）	3575±32	3200±19
ジドブジン　（10～1000 μM）	6471±39	12818±25

Source：参考文献 2 Table 4　　平均値±標準誤差
IC_{50}：50%阻害濃度
a. ヒト肝ミクロソームへの非特異的結合率に基づく遊離形濃度での IC_{50}

いずれの阻害剤も R-ロラゼパムと S-ロラゼパムの阻害の程度に大きな違いはみられず，強い阻害作用（<100 μM）を示したのはケトコナゾールのみであった。ケトコナゾールとバルプロ酸については，阻害機序についての検討も行い，ケトコナゾールの R-ロラゼパムのグルクロン酸抱合阻害は非競合阻害，S-ロラゼパムは競合阻害の式に当てはまることが示された。バルプロ酸の阻害作用は R-ロラゼパム，S-ロラゼパムともに非競合阻害の式に当てはまることが示された。R-ロラゼパムおよび S-ロラゼパムのケトコナゾールによるグルクロン酸抱合反応阻害の阻害定数（K_i）の平均値は，それぞれ 15 μM および 4.0 μM であり，バルプロ酸の平均 K_i はそれぞれ 3997 μM および 3286 μM であった。

2%ケトコナゾール外用製剤 5 g（ケトコナゾールとして 100 mg）投与後の血中ケトコナゾール濃度は定量限界（1 ng/mL，約 0.00188 μM）以下[17]であることから本剤との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

バルプロ酸との薬物相互作用の可能性の考察は 2.2.5.1 章に記載した。

2.2. 臨床薬理試験

2.2.1. 健康被験者における薬物動態

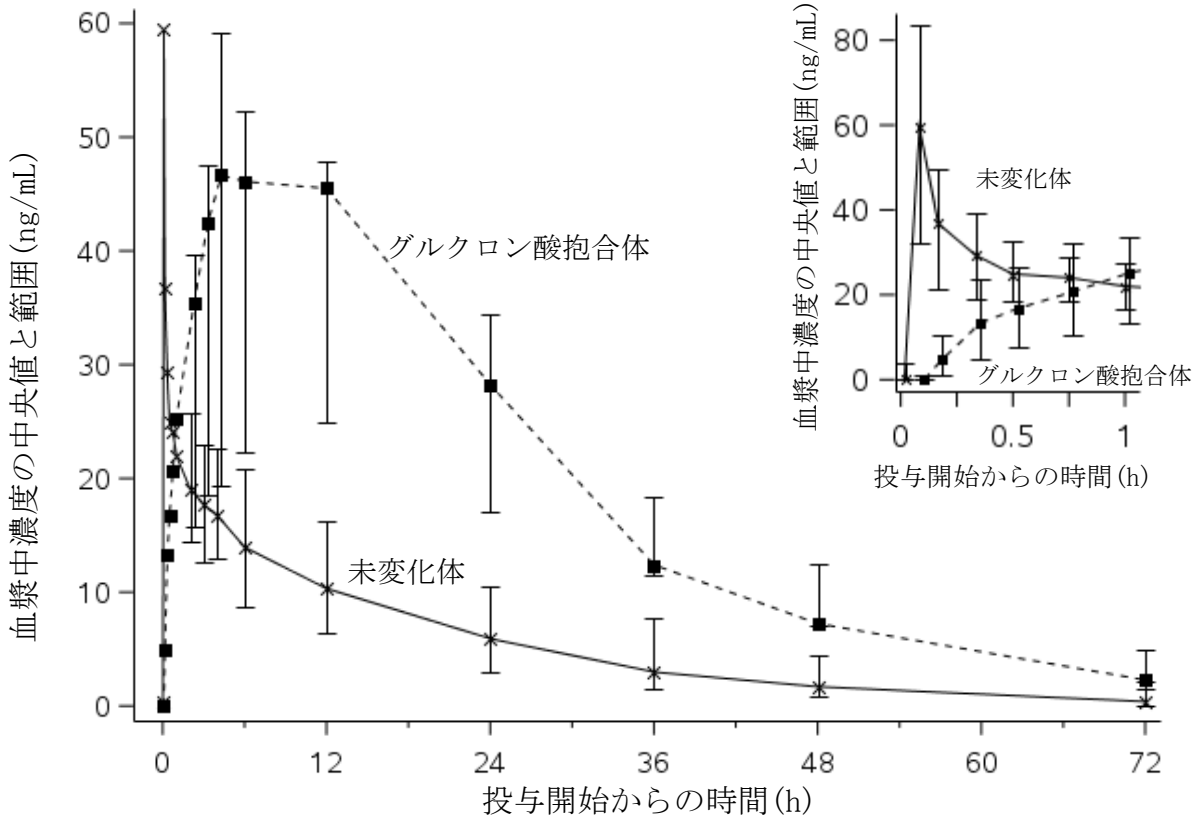
2.2.1.1. ロラゼパム 2 mg を日本人健康被験者に単回静脈内投与したときの薬物動態（B3541001 試験）

日本人健康男性被験者 6 例（平均体重：74.1 kg）にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与し（注入時間：1 分～1 分 30 秒），ロラゼパムとその主代謝物であるロラゼパム 3-O-グルクロニド（lorazepam 3-O-phenolic glucuronide）の血漿中濃度および尿中濃度を測定した。

血漿中薬物濃度測定用の採血は投与前，投与開始の 1，5，10，15，20，30，45 分後，1，2，3，4，6，12，24，36，48，72 時間後に実施した。尿中薬物濃度測定用の蓄尿は，投与直前～投与 12 時間後，投与 12～24 時間後，投与 24～48 時間後，投与 48～72 時間後に実施した。

Figure 1 にロラゼパムとロラゼパム・3-O-グルクロニドの血漿中濃度時間推移を示した。

Figure 1.　日本人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときのロラゼパムとロラゼパム 3-O-グルクロニド（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度推移（n=6）



Source：Artifact ID 15096793

日本人健康男性被験者全体におけるロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与後の消失半減期（$t_{½}$）の算術平均値は 14.6 時間，全身クリアランス（CL）の幾何平均値は 80.64 mL/min，終末消失相の傾きから計算した分布容積（V_z）の幾何平均値は 98.93 L であった。限られたデータではあるが，想定されていたように，UGT2B15 の変異型（*2）をヘテロ接合体あるいはホモ接合体で有する被験者の CL はより低い値を示した（Table 6）。単回静脈内投与後のロラゼパムは，その投与量の多く（60.9%）が主代謝物であるロラゼパム 3-O-グルクロニドとして尿中に排泄された（Table 7）。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。

Table 6.　日本人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときのロラゼパムの血漿中および尿中の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	全体 (n=6)	UGT2B15 遺伝子型		
		*1/*1 (n=3)	*1/*2 (n=1)	*2/*2 (n=2)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	413.2 (39)	320.2 (26)	406.0	622.5 (505, 740)
AUC_{last} (ng·h/mL)	389.6 (38)	304.3 (27)	386.0	576.5 (474, 679)
C_0 (ng/mL)	92.92 (56)	133.5 (51)	48.70	74.50 (73.8, 75.2)
$t_{½}$ (h)	14.57±3.745	12.83±2.021	11.00	18.95 (18.0, 19.9)
CL (mL/min)	80.64 (39)	104.0 (26)	82.10	55.55 (45.1, 66.0)
V_z (L)	98.93 (21)	114.5 (11)	77.90	90.40 (77.8, 103)
Ae (μg)	6.245 (27)	4.860 (19)	8.300	7.295 (6.630, 7.960)
CL_r (mL/min)	0.234 (33)	0.2497 (40)	0.3410	0.1990 (0.179, 0.219)

Source：B3541001 試験総括報告書（5.3.3.1.1）　Table 9
幾何平均値（幾何変動係数%）で表記。ただし，n=2 のときは中央値（範囲），$t_{½}$は算術平均値±標準偏差，Ae は算術平均値（変動係数%）で表記した。n=1 のときは要約しなかった。
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積，
AUC_{last}：0 時間から最終定量可能濃度観察時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，
C_0：投与直後の血漿中濃度，$t_{½}$：消失半減期，CL：全身クリアランス，
V_z：終末消失相の傾きから計算した分布容積，Ae：累積尿中排泄量，CL_r：腎クリアランス

Table 7.　日本人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの主代謝物（ロラゼパム 3-O-グルクロニド）の血漿中および尿中の薬物動態パラメータ

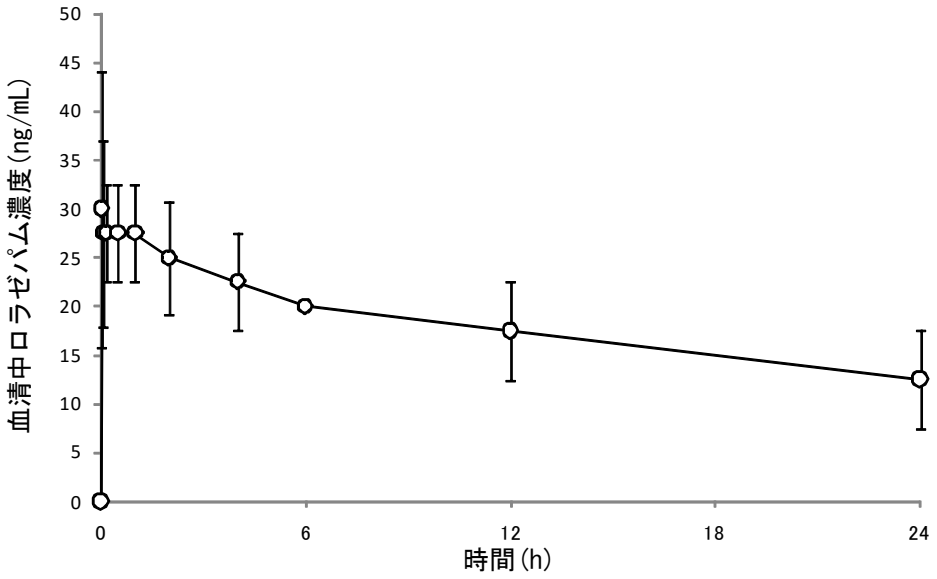
パラメータ（単位）	全体 (n=6)	UGT2B15 遺伝子型		
		*1/*1 (n=3)	*1/*2 (n=1)	*2/*2 (n=2)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	1384 (20)	1508 (13)	1500	1195 (949, 1440)
AUC_{last} (ng•h/mL)	1316 (22)	1451 (11)	1470	1099 (878, 1320)
C_{max} (ng/mL)	42.29 (31)	47.78 (4)	59.20	30.25 (24.9, 35.6)
T_{max} (h)	5.00 (4.00, 12.0)	4.00 (4.00, 6.00)	4.00	9.00 (6.00, 12.0)
$t_{½}$ (h)	15.13±3.068	14.10±2.536	11.90	18.30 (17.8, 18.8)
Ae (μg)	1887 (15)	2100 (4)	1890	1565 (1430, 1700)

Source：B3541001 試験総括報告書（5.3.3.1.1）　Table 9
幾何平均値（幾何変動係数%）で表記。ただし，T_{max} または n=2 のときは中央値（範囲），
$t_{½}$は算術平均値±標準偏差，Ae は算術平均値（変動係数%）で表記した。n=1 のときは要約しなかった。
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積，
AUC_{last}：0 時間から最終定量可能濃度観察時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，　C_{max}：最高血漿中濃度，
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間，$t_{½}$：消失半減期，Ae：累積尿中排泄量

2.2.1.2. ロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態（1940 試験）

外国人健康被験者 4 例にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与し，ロラゼパムの血清中濃度および尿中濃度を測定した。ロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）を Figure 2 に示した。

Figure 2.　外国人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（n=4）



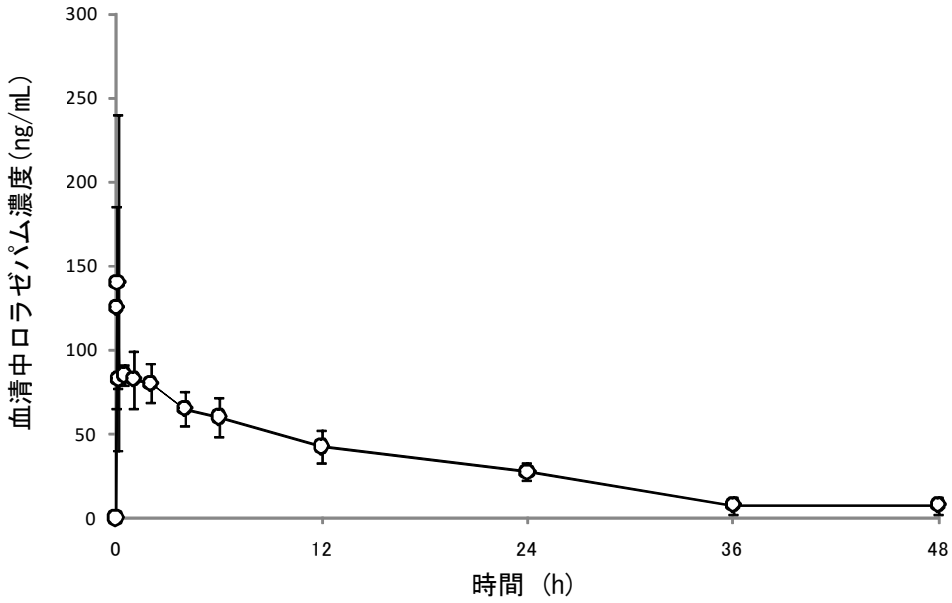
Source：1940 試験総括報告書（5.3.3.1.2）　Table 1 より作図　　平均値±標準偏差

未変化体ロラゼパム濃度は 2 分以内に血清から検出され，血清中の未変化体濃度は投与後 30 分以内に最高濃度に達した。濃度は漸次低下し，投与後 24～36 時間で定量下限未満となった。グルクロニド濃度は，投与後 10～30 分から検出され，持続時間は未変化体濃度よりも長く，濃度が定量下限未満となるまでに 36～48 時間を要した。未変化体ロラゼパムは，どの被験者の尿試料からも検出されなかった。全例において，投与後 24 時間までに投与量の 50%がグルクロニドとして尿中に回収された。投与後 96 時間までの尿中回収率は投与量の 70%であった。

2.2.1.3. ロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態（2084 試験および 2168 試験）

外国人健康被験者 4 例にロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与し，ロラゼパムの血清中濃度および尿中濃度を測定した。ロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）を Figure 3 に示した。

Figure 3.　外国人健康被験者にロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（n=4）



Source：2084 試験総括報告書（5.3.3.1.3）　Table 1 より作図　　平均値±標準偏差

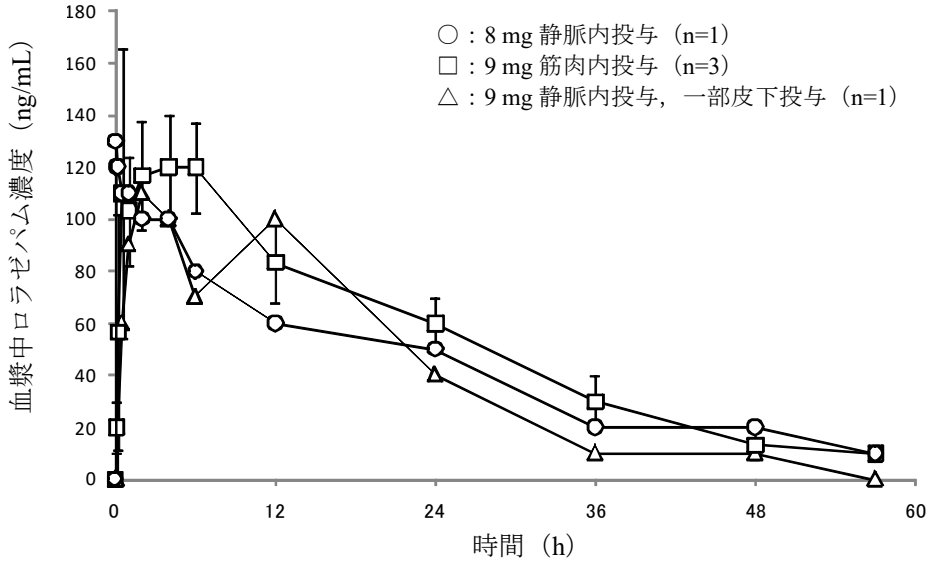
未変化体ロラゼパム濃度は投与後 2 分以内に血清から検出され，血清中の未変化体濃度は投与後 2～5 分以内に全例で最高濃度に達した。未変化体ロラゼパム濃度が投与後 48 時間以内に定量下限未満になったのは 1 例のみであった。グルクロニドは投与後 2～5 分から検出され，血清中のグルクロニド濃度は投与後 4～6 時間に最高となった。グルクロニドは未変化体ロラゼパムよりも長時間血清中に留まり，投与後 48 時間以内に濃度が定量下限未満となった被験者は認められなかった。ロラゼパム 5 mg を静脈内投与したとき，未変化体濃度の最高値は，2 mg を静脈内投与したときの約 5 倍であり，グルクロニド濃度では約 3 倍であった。

尿試料を 24 時間ごとに投与後 96 時間まで採取したとき，投与後 24 時間までに投与量の平均 1/3 が尿中に回収され，投与後 48 時間までには 50%以上が回収された。投与後 96 時間の平均尿中回収率は 68%であった。この傾向は，2 mg を投与したときの尿中排泄と同様であった（2.2.1.2 項参照）。

2.2.1.4. ロラゼパム 8 mg を単回静脈内投与，9 mg を単回筋肉内投与または 9 mg を単回静脈内投与（一部，皮下投与）したときの薬物動態（2777 試験）

外国人健康被験者 1 例に 8 mg を静脈内投与（注入時間：1～2 分間），3 例にロラゼパム 9 mg を筋肉内投与，1 例に 9 mg を静脈内投与（一部，皮下投与）し，ロラゼパムの薬物動態を検討した。本試験で得られた血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）を Figure 4 に示した。

Figure 4. **外国人健康被験者にロラゼパム 8 mg 単回静脈内投与（注入時間：1～2 分），9 mg 単回筋肉内投与，9 mg 単回静脈内投与（一部，皮下投与）したときの血漿中濃度推移**



Source：2777 試験総括報告書（5.3.3.1.5） Table 1 より作図　　平均値±標準偏差

8 mg の静脈内投与を受けた被験者では，未変化体ロラゼパムは投与後 2 分以内，グルクロニドは投与後 5 分以内に血漿から検出された。9 mg の筋肉内投与を受けた被験者では，未変化体ロラゼパムは投与後 5 分以内，グルクロニドは投与後 10～30 分で血漿から検出された。9 mg の静脈内投与（一部皮下投与）を受けた被験者では，未変化体ロラゼパムは投与後 10 分，グルクロニドは投与後 30 分で血漿から検出された。

8 mg の静脈内投与，9 mg の筋肉内投与および 9 mg の静脈内投与（一部皮下投与）を受けた被験者において，投与後 96 時間までにそれぞれ投与量の 70.1%，64.8%および 90.5%が排泄された。

2.2.1.5. 異なる投与経路（静脈内投与，筋肉内投与および経口投与）における薬物動態の比較（公表論文）

Greenblatt らは，外国人健康被験者 7 例を対象に 6 期クロスオーバーデザインで，ロラゼパム 2 mg および 4 mg を静脈内投与（注入時間：5 分超），筋肉内投与および経口投与したときのロラゼパムの薬物動態を検討した [3]。

ロラゼパム静脈内投与製剤は 5%デキストロース水溶液 50 mL で希釈後に投与した。経口投与にはロラゼパム 2 mg 錠 1 錠または 2 錠を用い，100 mL の水とともに絶食下で投与した。被験者のうち男性が 3 例，女性が 4 例であったが，女性の 1 例は試験中に脱落した（理由不明）。7 例の体重の範囲は 53.6～79.5 kg，年齢の範囲は 23～31 歳であった。

静脈内投与，筋肉内投与および経口投与したときの薬物動態パラメータを，Table 8，Table 9 および Table 10 にそれぞれ示した。

Table 8. 外国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薬物動態パラメータ

用量	V_i (L/kg)	V_d (L/kg)	$t_{½}$ (h)	CL (mL/min/kg)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	Ae[a] (%)
2 mg (n=6)	0.30±0.05[b]	1.14±0.03	14.3±2.5	1.05±0.15	563.1±107.0	76.1±5.0
4 mg (n=7)	0.72±0.12	1.30±0.06	14.6±1.5	1.10±0.13	1029.4±138.4	78.6±6.1

Source：参考文献 3 Table 2 平均値±標準誤差
V_i：投与直後の血漿中濃度から算出した分布容積，V_d：分布容積，$t_{½}$：消失半減期，CL：全身クリアランス，
AUC_{inf}：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 Ae：累積尿中排泄量
a. ロラゼパム 3-O-グルクロニドとして
b. n=5

Table 9. 外国人健康被験者にロラゼパムを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

用量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	F (%)	Ae[a] (%)
2 mg (n=6)	26.8±1.0	1.20±0.18	15.7±1.7	556.5±73.3	107.8±9.1	67.7±4.4
4 mg (n=7)	47.5±4.1	1.17±0.24	16.1±2.4	952.6±143.0	91.9±4.8	65.1±5.1

Source：参考文献 3 Table 4, Table 6 平均値±標準誤差
C_{max}：最高血漿中濃度，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間，$t_{½}$：消失半減期，
AUC_{inf}：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積，F：バイオアベイラビリティ
Ae：累積尿中排泄量
a. ロラゼパム 3-O-グルクロニドとして

Table 10. 外国人健康被験者にロラゼパムを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_{lag} (min)	$t_{½}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	F (%)	Ae[a] (%)
2 mg (n=6)	27.6±2.2	2.50±0.73	15.2±7.1[b]	16.2±2.6	504.6±88.9	92.9±6.2	66.2±5.9
4 mg (n=7)	48.0±3.5	1.57±0.20	17.1±5.8	15.6±1.8	953.6±131.8	92.7±2.4	73.0±7.1

Source：参考文献 3 Table 3, Table 5 平均値±標準誤差
C_{max}：最高血漿中濃度，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間，$t_{½}$：消失半減期，
AUC_{inf}：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積，F：バイオアベイラビリティ
Ae：累積尿中排泄量
a. ロラゼパム 3-O-グルクロニドとして
b. n=5

ロラゼパム筋肉内投与時および経口投与時の平均バイオアベイラビリティ（F）はいずれも 90%以上であり，いずれの投与経路においても良好に吸収されることが示された。

2.2.2. てんかん重積患者における薬物動態

2.2.2.1. 日本人小児および成人てんかん重積患者を対象とした第 3 相臨床試験（B3541002 試験）

小児てんかん重積患者 16 例と成人てんかん重積患者 10 例にロラゼパムを静脈内投与した後に採血を実施し，血漿中ロラゼパム濃度を測定した。

小児（生後 3 ヵ月以上，16 歳未満）へのロラゼパムの投与は 0.05 mg/kg（4 mg を超えない）をできるだけ緩徐（投与速度の目安：2 mg/分）に静脈内投与することとした。

成人（16 歳以上）へのロラゼパムの投与は 4 mg をできるだけ緩徐（投与速度の目安：2 mg/分）に静脈内投与することとした。

小児，成人ともに初回投与終了後 10 分間発作が持続するもしくは初回投与終了後 10 分以内に再発した場合は，初回投与終了後から 10 分後あるいはそれ以降に初回投与と同量のロラゼパムを同じ投与速度で追加投与できることとした。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，初回投与と同量のロラゼパムを同じ投与速度で追加投与できることとした。ロラゼパムの投与は最大 2 回までとした。

血漿中ロラゼパム濃度測定用の採血は，以下のように実施された。

- 初回投与終了直後から初回投与終了 10 分後までに 1 点
- 初回投与終了 30 分後から初回投与終了 2 時間後までに 1 点（2 回目投与の有無とは関係なく，初回投与の時間で規定）
- 最終投与後 12～48 時間に 12 時間以上間隔をあけて 2 点

なお，他の治療に切り替えた場合でも，規定の時間で採血を行うこととした。

血漿中ロラゼパム濃度は以下の時間範囲ごとに要約した。

A. 初回投与終了直後から 10 分後まで
B. 初回投与終了 30 分後から 2 時間後まで （投与が 1 回のみの症例）
C. 最終投与終了直後から 1 時間 50 分後まで （2 回目投与を行った症例）
D. 最終投与終了 12 時間後から 18 時間後まで（18 時間後はこれに含む）
E. 最終投与終了 18 時間後から 24 時間後まで（24 時間後はこれに含む）
F. 最終投与終了 24 時間後から 36 時間後まで（36 時間後はこれに含む）
G. 最終投与終了 36 時間後から 48 時間後まで

血漿中ロラゼパム濃度の要約を Table 11 および Table 12 に示した。また，Figure 5 および Figure 6 には血漿中ロラゼパム濃度の継時推移を示した。

Table 11.　血漿中ロラゼパム濃度の要約［B3541002 試験］

	初回投与からの時間		最終投与からの時間				
	10 分以内	0.5～2 時間 [a]	1 時間 50 分以内 [b]	12～18 時間	18～24 時間	24～36 時間	36～48 時間
全体							
N/NALQ	23	13	10	12	12	4	23
平均値	119.4	42.94	460.0	25.44	24.34	13.71	10.15
標準偏差	146.34	15.287	1174.0	13.375	13.321	4.2413	8.5011
最小値	9.33	29.4	49.3	11.9	9.65	7.54	1.56
最大値	566	69.1	3800	56.3	42.7	16.9	29.8
成人（16 歳以上）							
N/NALQ	8	6	2	6	3	4	7
平均値	128.3	53.13	102.7	28.03	40.97	13.71	14.11
標準偏差	150.33	17.642	13.223	9.7377	1.5177	4.2413	8.7798
最小値	15.3	30.4	93.3	18.2	39.6	7.54	4.57
最大値	489	69.1	112	41.5	42.6	16.9	29.8
小児（生後 3 ヵ月以上，16 歳未満）							
N/NALQ	15	7	8	6	9	-	16
平均値	114.7	34.20	549.4	22.85	18.79	-	8.409
標準偏差	149.28	3.8743	1314.0	16.811	10.254	-	8.0371
最小値	9.33	29.4	49.3	11.9	9.65	-	1.56
最大値	566	40.4	3800	56.3	42.7	-	28.6

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）　Table 14.4.3.1.　　単位：ng/mL
N：（欠測値ではない）観測値の数，NALQ：定量限界下限を上回る観測値の数
a. 1 回投与例のみ
b. 2 回投与例のみ

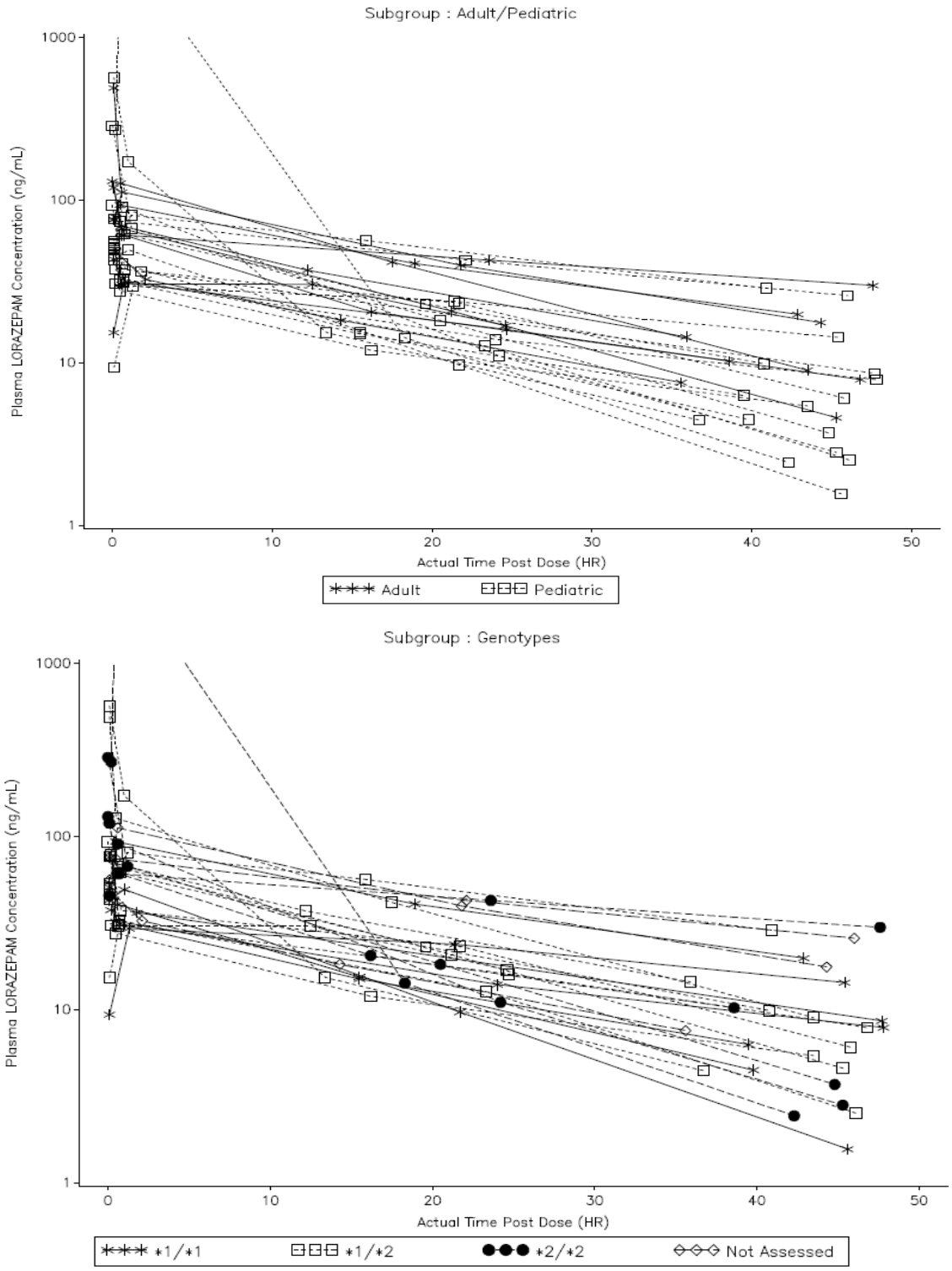
Table 12.　年齢および UGT2B15 遺伝子型別の血漿中ロラゼパム濃度の要約［B3541002 試験］

UGT2B15 遺伝子型	初回投与からの時間		最終投与からの時間			
	10 分以内	0.5～2 時間 [a]	1 時間 50 分以内 [b]	12～18 時間	18～24 時間	36～48 時間
16 歳以上						
*1/*1	75.8 (1)	-	93.3 (1)	-	40.7 (1)	19.8 (1)
*1/*2	156.5±223.17 (4)	49.30±21.446 (4)	-	32.38±9.0419 (4)	-	7.133±2.2882 (3)
*2/*2	130, 119 (2)	60.8, 60.8 (2)	-	20.5 (1)	42.6 (1)	10.2, 29.8 (2)
7 歳以上 16 歳未満						
*1/*1	29.88±17.990 (3)	32.30±3.5086 (3)	49.3 (1)	15 (1)	9.65, 23.8 (2)	7.675±5.2934 (4)
*1/*2	76.5, 566 (2)	37.3 (1)	172 (1)	23.2, 15.3 (2)	-	6.04, 4.43 (2)
*2/*2	-	-	-	-	-	-
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±26.121 (4)	32.6 (1)	80.6, 61.5 (2)	56.3, 11.9 (2)	12.7, 23 (2)	11.59±11.733 (4)
*2/*2	200.2±134.21 (3)	-	1319±2148.5 (3)	-	14.47±3.6074 (3)	2.973±0.64764 (3)

Source：初回面談後照会事項（薬理，毒性，薬物動態）（平成 30 年 1 月 19 日受領）回答　　単位：ng/mL
平均値±標準偏差（評価例数），2 例以下は個別値を表示
a. 1 回投与例のみ
b. 2 回投与例のみ

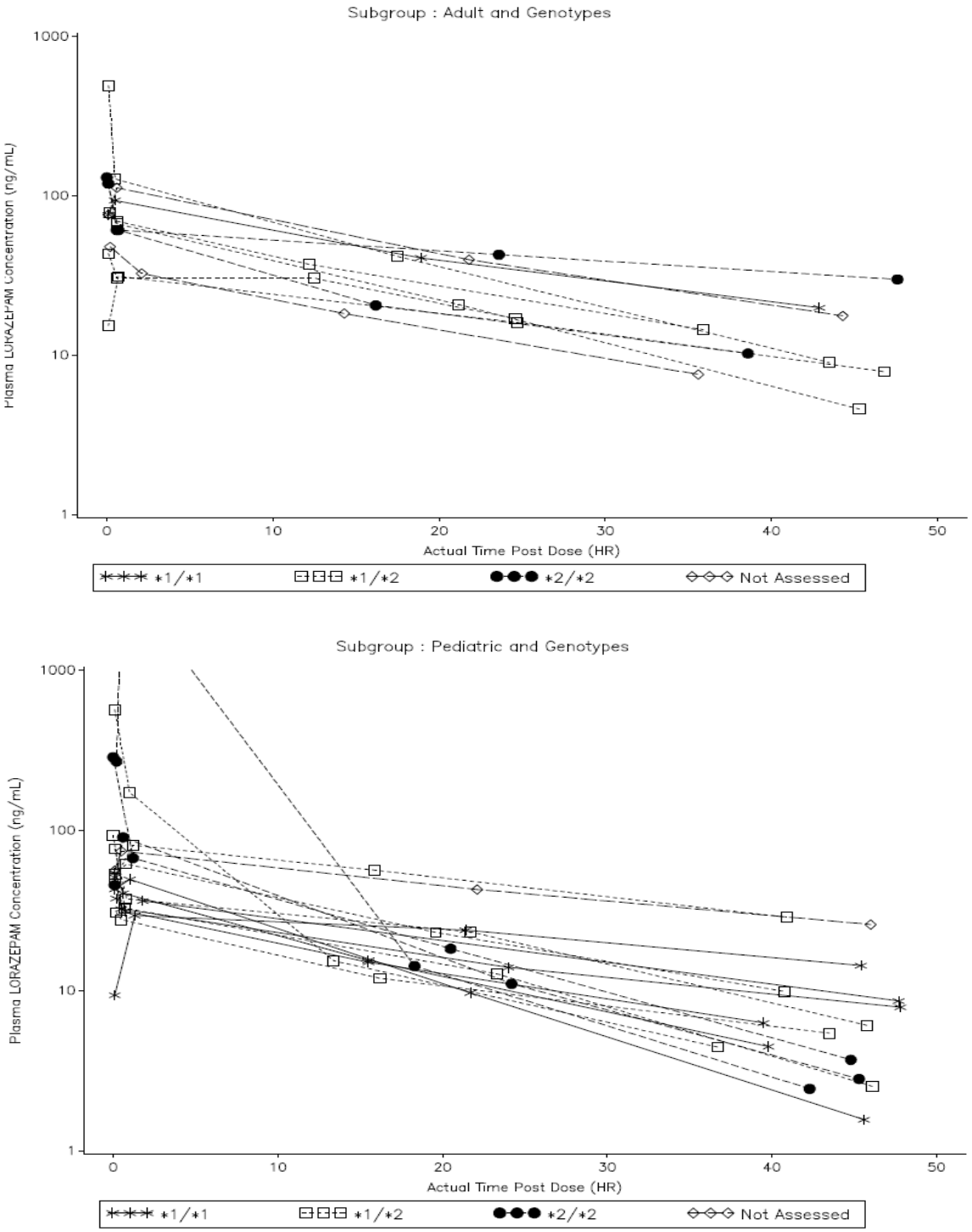
成人，小児ともに投与直後の血漿中ロラゼパム濃度には大きなばらつきが認められたが，それ以降の血漿中ロラゼパム濃度のばらつきは比較的小さかった（Table 11）。ただし，症例 10141002 のロラゼパム 2 回目投与の 11 分後の血漿中ロラゼパム濃度において，他の検体に比べて非常に高い濃度（3800 ng/mL）が観測された。この高値の原因は特定できていないが，当該検体の再測定により測定系の問題ではないことが確認されている。成人への 4 mg 投与後の血漿中ロラゼパム濃度と小児への 0.05 mg/kg 投与後の血漿中ロラゼパム濃度に大きな違いは認められなかった。

Figure 5.　血漿中ロラゼパム濃度推移（上：年齢層別，下：UGT2B15 遺伝子型別）［B3541002 試験］



Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 3
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素，HR：時間
被験者 10141002 の投与 0.5 時間後の血漿中濃度は外れ値（3800 ng/mL）

Figure 6.　UGT2B15 遺伝子型別血漿中ロラゼパム濃度推移（上：成人，下：小児）［B3541002 試験］



Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 3
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素，HR：時間
被験者 10141002 の投与 0.5 時間後の血漿中濃度は外れ値（3800 ng/mL）

2.2.2.2. てんかん重積状態を対象としたロラゼパム静脈内投与の用量反応試験（415/416 試験）

ロラゼパムの用量反応関係の評価のため，てんかん重積状態の患者 119 例（うち 5 例が 2 回，3 例が 3 回組み入れられた）を対象に多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験を米国およびカナダで，それぞれ 345-B-415-US 試験（415 試験）および 345-B-416-CA 試験（416 試験）として実施した。415 試験と 416 試験はそれぞれ独立した試験であったが，ほぼ同一の試験デザインであったことから併合して解析した。

てんかん重積状態を確認した後，被験者をロラゼパム 1，2，4 mg のいずれかに無作為に割り付けた。1，2 または 4 mg の用量を緩徐に（投与速度の目安：1 mL/分）静脈内投与した。初回投与完了後 30 分以内に臨床上または脳波上の発作が認められない場合に，初回投与を有効と判断した 。初回投与が有効でない場合は，非盲検下で，必要に応じて，ロラゼパム 4 mg（2 mg を 2 分あけて 2 回）を 2 回まで（初回投与 10 分後，20 分後）追加投与した。治験実施計画書に規定された治療で発作が消失しない場合は，医師の裁量で追加処置を行った。また，フェニトインによる維持療法が治験実施国で標準医療として行われている場合には，治験薬の初回投与 10 分後から維持療法としてのフェニトインの静脈内投与を許容した。

治験薬の血漿中濃度を測定するために，投与前および投与 6 分後に血液検体を採取することとした。また，追加投与した場合は，各投与 6 分後に血液検体を採取することとした。しかしながら，実際の採取時間は投与終了 4～29 分後であった。血漿中濃度は時間と共に急激に変化するため，投与終了 4～12 分後の間に血液採取された 73 例を対象に血漿中ロラゼパム濃度を測定した（Table 13）。初回投与量の増加に伴い，血漿中濃度は上昇した。血漿中濃度は 4 mg 群で 1 mg 群および 2 mg 群と比較して統計的に有意に高い値を示した（いずれも p=0.0001）。

Table 13.　血漿中ロラゼパム濃度の用量群間比較［415/416 試験］

投与群	例数 [a]	濃度(ng/mL)		p 値 [b]		
		平均値	中央値	対 1 mg 群	対 2 mg 群	F 検定（全体）
1 mg	28	24.8	21.2	-	-	-
2 mg	21	32.6	34.1	0.1370	-	-
4 mg	24	68.5	60.0	0.0001	0.0001	0.001

Source：415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4） p60
a. 投与終了 4～12 分後の間に採血した被験者を対象とした。
b. 群間比較の p 値は t 検定に基づく。

2.2.2.3. 小児てんかん重積患者における薬物動態（公表論文）

Chamberlain らは，生後 3 ヵ月から 17 歳までの外国人てんかん重積患者およびてんかん重積の既往がある外国人被験者（以下，既往被験者）を対象に，ロラゼパム静脈内投与後（注入時間：1 分間）の薬物動態を検討した[4]。てんかん重積患者におけるロラゼパムの用量は 0.05～0.1 mg/kg であったが，医師の判断により最大 4 mg まで増量可とした。また，既往被験者については，0.05 mg/kg を規定し，最大 2 mg まで増量可とした。

てんかん重積患者では，血漿中ロラゼパム濃度測定のために投与直後から投与 48 時間後までに 5 回，既往被験者については 13 回の採血を実施した。

既往被験者から得られた血漿中濃度については，ノンコンパートメントモデル法による解析を行い，てんかん重積患者から得られた血漿中濃度は既往被験者のデータと併合し母集団薬物動態解析法で解析した。

本試験においては 69 例が治験薬の投与を受けたが，そのうち 6 例が同意撤回または静脈からの採血が困難だったため，63 例（てんかん重積患者：48 例，既往被験者：15 例）が薬物動態解析の対象となった（Table 14）。

Table 14.　年齢層別の症例数

	3 ヵ月以上 3 歳未満	3 歳以上 13 歳未満	13 歳以上 18 歳未満	合計
症例数	20	32	17	69
てんかん重積患者	19	26	8	53
既往被験者	1	6	9	16
薬物動態解析対象	18	29	16	63

Source：参考文献 4 Table 1

てんかん重積患者集団においては，36 例は単回投与（平均投与量：0.08 mg/kg, 1.7 mg），8 例（16.7%）は 30 分以内に 2 回目の投与（平均総投与量：0.13 mg/kg，2.4 mg），4 例（8.3%）は 30 分以内に 3 回以上の投与（平均総投与量：0.16 mg/kg，5.3 mg）を行った。また，6 例（12.5%）は最初のロラゼパム投与から 30 分以内に他剤へ切り替えた。

Table 15 に既往被験者における薬物動態パラメータを示した。薬物濃度測定用試料のうち 7 試料は投与時の残留薬物の影響が疑われたため集計から除外した。また，別の 1 試料では薬剤の投与中に採血が実施されていたためこれも集計から除外した。

Table 15.　既往被験者にロラゼパムを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（ノンコンパートメントモデル法）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	CL (mL/min/m^2)	V_z (L/kg)	$t_{½}$ (h)
症例数	15	15	15	15	15	15
範囲	29.3–209.6	253.3–3202.5	3.33–131.50	5.5–67.5	0.33–4.05	9.5–47.0
平均値	56.1	822.5	49.33	31.95	1.92	20.5
標準偏差	44.9	706.1	30.83	13.99	0.84	10.2
中央値	42.2	601.5	41.50	32.34	1.94	18.1

Source：参考文献 4 Table 2 （Author に確認し CL の単位を一部修正）
C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
CL：全身クリアランス，V_z：終末消失相の傾きから計算した分布容積，$t_{½}$：消失半減期
平均投与量：0.04 mg/kg

血漿試料 343 試料中 109 試料でロラゼパムの総濃度と遊離形濃度が測定され，その f_u はロラゼパム濃度，コホート（てんかん重積患者または既往被験者）にかかわらず平均 10.2%（標準偏差：5.8%）であり，年齢の影響はみられなかった。

母集団薬物動態解析では，CL とコンパートメント間クリアランス（Q）には（体重）$^{0.75}$，中央コンパートメントの分布容積（V_c）と定常状態における分布容積（V_{ss}）には（体重）$^{1.0}$ で補正したパラメータを用いた。年齢，性別，血清中アルブミン，肝酵素，人種，コホート（てんかん重積患者または既往被験者），併用薬を共変量候補として検討したが，いずれも最終モデルには組み込まなかった。33 例（てんかん重積患者：23 例，既往被験者：10 例）では，ベースライン時に薬物代謝酵素を誘導する可能性のある併用薬が 1 剤以上用いられていた。最終モデルにおける母集団パラメータ推定値は，CL = 0.14 L/h/kg$^{0.75}$，V_c = 0.91 L/kg，V_{ss} = 1.37 L/kg，Q = 1.05 L/h/kg$^{0.75}$ であった。構築されたモデルを用いたベイジアン法により推定された薬物動態パラメータを Table 16 に示した。

Table 16.　ロラゼパム静脈内投与後の薬物動態パラメータ（ベイジアン法による推定値）

	f_u	CL (mL/min/kg)	CL (mL/min/m^2)	V_{ss} (L/kg)	λ_z (h^{-1})	$t_{½}$ (h)
全体						
症例数	61	63	63	63	63	63
範囲	0.07–0.48	0.3–7.75	6.50–147.17	0.49–3.40	0.017–0.118	5.9–42.0
平均値	0.10	1.2	33.33	1.48	0.048	16.8
標準偏差	0.05	0.93	19.33	0.54	0.020	7.1
中央値	0.09	1.08	29.00	1.37	0.046	15.1
3 ヵ月以上 3 歳未満						
症例数	17	18	18	18	18	18
範囲	0.07–0.48	0.63–7.75	12.83–147.17	0.67–3.40	0.024–0.118	5.9–28.4
平均値	0.11	1.57	32.83	1.62	0.053	15.8
標準偏差	0.10	1.62	30.17	0.59	0.027	6.5
3 歳以上 13 歳未満						
症例数	28	29	29	29	29	29
範囲	0.07–0.17	0.30–1.82	6.50–69.17	0.49–3.00	0.017–0.092	7.5–40.6
平均値	0.10	1.12	31.83	1.50	0.048	16.9
標準偏差	0.02	0.40	13.83	0.61	0.017	7.4
13 歳以上 18 歳未満						
症例数	16	16	16	16	16	16
範囲	0.07–0.15	0.43–1.58	16.33–60.00	1.00–1.54	0.017–0.084	8.2–42.0
平均値	0.09	0.95	36.67	1.27	0.044	17.8
標準偏差	0.02	0.32	12.00	0.17	0.016	7.7

Source：参考文献 4 Table 3
f_u：血漿中遊離形分率，CL：全身クリアランス，V_{ss}：定常状態における分布容積，λ_z：終末相消失速度定数，$t_{½}$：消失半減期

体重あたりの CL および V_{ss} は，より低年齢の小児患者において高い値を示していたが，臨床的に問題となる違いではないと考えられた。酵素誘導作用をもつ抗てんかん薬を含む併用薬は，ロラゼパムの CL には影響しなかった。てんかん重積の有無によるロラゼパムの CL と蛋白結合率への影響も認められなかった。

2.2.3. 内因性要因の検討

2.2.3.1. 新生児における薬物動態（公表論文）

在胎 37 週以上かつ体重 2500 g 超で，けいれん発作により危篤状態の新生児患者 10 例に，ロラゼパム 0.05 mg/kg または 0.1 mg/kg を静脈内投与したときの薬物動態について検討した[5]。

すべての新生児は，Apgar スコアが低値（生後 5 分後のスコアの中央値：4）の新生児仮死であり，出生時に蘇生処置が必要であった。出生後の 1～18 時間には，すべての新生児で，低酸素性虚血性脳症と一致する臨床症状の発現がみられた。異形症や先天異常の新生児はいなかった。血液培養と脳脊髄液培養の検体において菌は検出されなかったが，すべての新生児は敗血症を想定した検査と治療を受けていた。

フェノバルビタールまたはフェニトインによる治療を受けていた新生児では，その血清中濃度も測定した。

4 例の新生児の導入治療はフェノバルビタールとフェニトインのそれぞれ 20 mg/kg 静脈内投与であった。1 例の新生児の導入療法はフェノバルビタール単剤であった。フェノバルビタールの血清中濃度は 5 例全例で得られ（15～45 mg/L），フェニトインの血清中濃度は 4 例中 3 例のみ得られた（10～20 mg/L）。これらの患児は導入治療への抵抗が確認された後に本試験に組み入れられた。

全患児は 1～2 分かけてロラゼパムの静脈内投与を受けた。5 例の患児では，けいれん発作の導入治療としてロラゼパムが投与された。4 例にロラゼパム 0.05 mg/kg が単回投与された。その後，組み入れた 6 例では，より高い効果が期待される 0.1 mg/kg の単回投与を受けた。2 回目の投与を受けた患児はいなかった。

投与終了直後，投与終了 0.5，1，12，24，48 時間後に薬物動態評価用の採血を実施した。また，7 例の患児では投与終了 72 時間後に追加の採血を実施した。実採血時刻を記録し，解析に用いた。血液検体は血清に分離し，測定まで-20℃で保管した。薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル法により算出した。

Table 17. 患者背景と薬物動態パラメータ

被験者番号	在胎週数（週）	体重 (g)	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC (μg·h/L)	CL (mL/min/kg)	$t_{½}$ (h)	V_d (L/kg)
1	37	2590	0.050	358	13001.6	0.064	24.6	0.14
2	37.5	2660	0.050	97.5	5839.5	0.143	47.8	0.59
3	41	4100	0.050	764	2946.2	0.283	24.3	0.59
4	40	2650	0.050	118.4	8369.0	0.100	50.1	0.43
5	40	2810	0.100	435	4395.5	0.379	17.9	0.59
6	40	3700	0.100	701	6348.3	0.263	30.8	0.70
7	39	3545	0.100	144	10673.1	0.156	73.0	0.99
8	41	3040	0.100	94.9	5385.6	0.309	48.4	1.30
9	40.5	3560	0.100	120	4580.7	0.354	37.6	1.18
10	40	3960	0.100	95	6384.2	0.261	47.6	1.08
平均値	39.6	3261.5	0.0800	292.8	6793.4	0.232	40.2	0.76
標準偏差	1.4	576.6	0.0258	260.8	3071.5	0.110	16.5	0.37

Source：参考文献 5 Table.
C_{max}：最高血清中濃度，AUC：血清中濃度-時間曲線下面積，CL：全身クリアランス，$t_{½}$：消失半減期，V_d：分布容積

新生児においては，小児および成人と比較して体重あたりの CL と V_d は低値を示していた（Table 17）。これは，新生児の生理学的機能が未熟であることに起因すると考えられる。本試験結果より，新生児に対しての用法・用量を小児と同一にすることが適切ではないことが示唆された。

2.2.3.2. 胎児への移行（公表論文）

帝王切開時における鎮静を目的とし，妊産婦 22 例と対照群の非妊娠女性 10 例にロラゼパム 2.5 mg を 15 秒間かけて静脈内投与し，母体および新生児における血漿中ロラゼパム濃度を評価した[6]。妊産婦へのロラゼパムの投与は，帝王切開開始前（分娩 1 期群）が 10 例，分娩 2 期開始時（分娩 2 期群）が 12 例であった（Table 18）。

Table 18. ロラゼパムの投与を受けた妊産婦および対照の非妊娠女性の背景

群	症例数	年齢（歳）	体重（kg）	身長（cm）
対照群	10	27.8±3.10	53.4±3.12	159.2±2.43
分娩 1 期群	10	29.2±2.48	72.4±2.32	156.0±1.53
分娩 2 期群	12	27.5±1.25	69.8±2.07	161.2±1.62

Source：参考文献 6 Table 1　　平均値±標準誤差

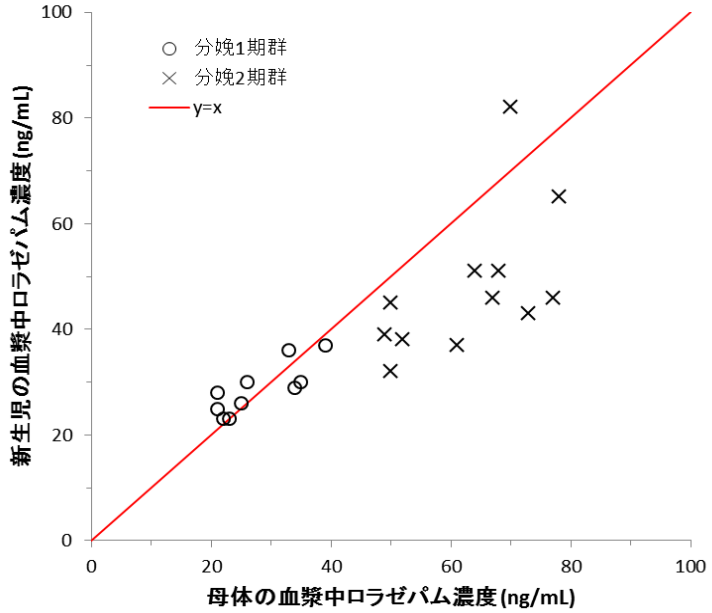
採血は以下の通り実施した。

- 対照群：投与前，投与 2，5，10，15，30 分後，1，1.5，2，3，4，5，6，7，8，24 時間後
- 分娩 1 期群：投与前，投与 2，5，10，15，30 分後，1，1.5，2 時間後，以降分娩まで 1 時間毎の母体の血液。分娩時の母体の血液と臍帯血，分娩 24，48 時間後の母体の血液と新生児の血液（微量）

- 分娩 2 期群：投与前，投与 2，5，10，15，30 分後，1，1.5，2 時間後の母体の血液。分娩時の母体の血液と臍帯血，分娩 24，48 時間後の母体の血液と新生児の血液（微量）

分娩 1 期群および分娩第 2 期群のロラゼパム投与から分娩までの時間の範囲はそれぞれ 180～447 分（平均 293 分）および 5～67 分（平均 21 分）であった。3 つの群における母体の血漿中ロラゼパム濃度推移はほぼ同様であった。分娩 1 期群の新生児における血漿中ロラゼパム濃度は母体の血漿中ロラゼパム濃度とほぼ同様であったが，分娩 2 期群の新生児における血漿中ロラゼパム濃度は母体の血漿中ロラゼパム濃度に比べて低値であった（Figure 7）。

Figure 7.　分娩時における母体と新生児の血漿中ロラゼパム濃度の関係



Source：参考文献 6 Table 3 より作図

ロラゼパムは母体から新生児へ移行し，その濃度比（新生児/母体）の範囲は，分娩 1 期群では 0.85～1.33（平均 1.05），分娩 2 期群では 0.59～1.21（平均 0.76）であった。

2.2.3.3. 高齢者における薬物動態（公表論文）

19～38 歳の健康成人被験者（非高齢群）15 例および 60～84 歳の健康高齢被験者（高齢群）15 例を対象にロラゼパム静脈内投与後の薬物動態の評価 [7] と平衡透析による f_u の測定を行った [8]。ロラゼパム 1.5～3.0 mg を 5%ブドウ糖注射液で 50 mL にしたのち，5 分間かけて定速静脈内投与した。ロラゼパムの投与前，投与直後，投与終了 2，5，15，30，45 分後，1.0，1.5，2.0，2.5，3，4，6，8，12，24，30，36，48，72 時間後に薬物動態評価用の採血を行った。薬物動態の解析は重み付き非線形最小二乗法により実施された。

Table 19.　非高齢群と高齢群におけるロラゼパムの薬物動態

	非高齢群，男性 (n=6)	非高齢群，女性 (n=9)	高齢群，男性 (n=9)	高齢群，女性 (n=6)
患者背景				
年齢 (歳)	27.8 (22, 38)	27.0 (19, 32)	69.1 (64, 76)	70.8 (60, 84)
体重 (kg)	76.0 (69.5, 86.4)	57.1 (48.6, 70.0)	82.0 (65.5, 90.9)	59.9 (45.5, 72.7)
アルブミン (g/100 mL)	4.68 (4.20, 5.10)	4.41 (3.70, 5.0)	4.04 (3.60, 4.70)	4.20 (3.70, 4.50)
総濃度の PK パラメータ				
V_i (L/kg)	0.19 (0.07, 0.48)	0.25 (0.09, 0.41)	0.16 (0.04, 0.63)	0.08 (0.04, 0.22)
V_d (L/kg)[a]	1.07±0.08 (0.91, 1.13)	1.14±0.13 (0.93, 1.30)	1.02±0.13 (0.83, 1.21)	0.95±0.04 (0.89, 1.0)
CL (mL/min/kg)[a]	1.0±0.38 (0.52, 1.56)	0.98±0.28 (0.71, 1.52)	0.80±0.27 (0.49, 1.30)	0.72±0.14 (0.58, 0.89)
遊離形濃度の PK パラメータ				
f_u (%)	10.47 (9.51, 10.77)	10.87 (9.07, 12.58)	11.60 (10.44, 12.80)	11.25 (10.52, 11.97)
V_{df} (L/kg)	10.25 (8.61, 11.88)	10.52 (7.79, 11.73)	8.81 (7.13, 11.16)	8.44 (8.19, 8.84)
CL_f (mL/min/kg)	9.63 (4.82, 16.40)	9.08 (6.01, 14.04)	6.95 (3.83, 11.38)	6.42 (5.01, 7.75)

Source：参考文献 7 Table 1，参考文献 8 Table 1　　平均値（範囲）
V_i：投与直後の血漿中濃度から算出した分布容積，V_d：分布容積，CL：全身クリアランス，
f_u：血漿中遊離形分率，V_{df}：遊離形濃度の分布容積，CL_f：遊離形濃度のクリアランス
a. 平均値±標準偏差（範囲）

総濃度の分布容積（V_d）には年齢・性別間に大きな違いは認められなかったが，投与直後の血漿中濃度から算出した分布容積（V_i）および遊離形濃度の分布容積（V_{df}）の平均値は高齢群の方が非高齢群に比べて小さい値を示した。また CL についても，総濃度，遊離形ともに高齢群でより小さい値を示した。CL_f と V_{df} には性別による違いはほとんど認められなかった（Table 19）。高齢群と非高齢群の f_u の違いは軽微であり，これは加齢に伴う血漿中アルブミン濃度の減少に由来すると考えられる[1]。ただし，f_u の絶対値が 10%～12%と小さいため，その変動が他のパラメータに与える影響は大きくなっていると考えられた。本試験の結果から，高齢者では非高齢者に比べて血漿中濃度が高値になる可能性があるものの，用量調節が必要なほどの変化ではないと考えられた。

2.2.3.4. 肝機能障害患者における薬物動態（公表論文）

臨床所見と臨床検査により特定されたアルコール性肝硬変患者 13 例（肝硬変患者群）〔男性のみ，年齢（平均値±標準偏差）：52.8±6.3 歳，体重（範囲）：57～96 kg〕，HBsAg 陽性の急性ウイルス性肝炎患者 9 例（肝炎患者群）〔男性：6 例，女性：3 例，年齢（平均値±標準偏差）：29.2±11.7 歳，体重（範囲）：45～93 kg〕および健康成人被験者 11 例（対照群）を対象に，ロラゼパム静脈内投与後の薬物動態が検討された[9]。

ロラゼパム 2 mg を 2 分かけて前肘静脈に投与し，投与 0，5，12，30 分後，1，2，3，4，6，8，24，36，48，72 時間後に反対側の腕から採血した。投与後 12 時間までは 4 時間毎，72 時間までは 12 時間毎に蓄尿を行った。血漿検体および尿検体は測定まで-10℃で保管した。また，投与前に採取した検体と ^{14}C 標識体を用いた平衡透析法により，25～100 ng/mL の濃度範囲での血漿中蛋白結合率を測定した。

肝硬変患者群と肝炎患者群のうち数例はアンチピリン（18 mg/kg）の静脈内投与を受けた。それらの患者ではアンチピリンの血漿中濃度も測定した。

血漿検体と尿検体について，ガスクロマトグラフィを用いてロラゼパム未変化体濃度およびロラゼパム総濃度（glusulase 処置でグルクロン酸抱合を加水分解した検体のロラゼパム濃度）を定量した。

血漿中のロラゼパム濃度は 2 相性の継時推移を示したが，α 相における消失速度は極めて速く，得られた観測値からでは α 相におけるプロファイルを十分説明できなかった。

Table 20.　肝硬変患者，肝炎患者および健康成人におけるロラゼパムの薬物動態パラメータ

	対照群（健康成人） (n=11)	肝硬変患者群 (n=13)	肝炎患者群 (n=9)
$t_{½}$（未変化体濃度）, h	22.1±5.4	31.9±9.6	25.0±6.4
$t_{½}$（総濃度）, h	21.7±7.6	41.2±24.5	28.3±8.9
CL, mL/min/kg	0.75±0.23	0.81±0.48	0.74±0.34
CL_f, mL/min/kg	11.7±4.8	10.6±6.7 [a]	9.4±4.1 [b]
V_z, L/kg	1.28±0.34	2.01±0.82	1.52±0.61
V_{zf}, L/kg	19.9±6.7	25.3±8.8 [a]	18.1±9.7 [b]
Ae, %用量 [c]	52.4±14.1	53.3±15.8	45.8±17.8 [a]
f_{bound}, %	93.2±1.8	88.6±2.5 [a]	91.0±1.9 [b]

Source：参考文献 9 Table 3　　平均値±標準偏差
$t_{½}$：消失半減期，CL：全身クリアランス，CL_f：遊離形濃度のクリアランス
V_z：終末消失相の傾きから計算した分布容積，V_{zf}：遊離形濃度の終末消失相の傾きから計算した分布容積，
Ae：累積尿中排泄量，f_{bound}：血漿中薬物結合形分率
a. n=5
b. n=6
c. ロラゼパム未変化体とグルクロニドの合計として

対照群（健康成人），肝硬変患者群および肝炎患者群における薬物動態パラメータを Table 20 に示す。肝硬変患者群および肝炎患者群における遊離形濃度のクリアランス（CL_f）と遊離形濃度の終末消失相の傾きから計算した分布容積（V_{zf}）には，健康成人のデータとの大きな違いは認められなかった。肝機能障害によるロラゼパムの薬物動態への影響は軽微と考えられ，用量調整は不要と考えられた。

2.2.3.5. 腎機能障害患者および維持透析患者における薬物動態（公表論文）

腎機能正常被験者 6 例〔年齢（範囲）：27～63 歳，体重（範囲）：57～100 kg〕，腎機能障害患者 6 例〔年齢（範囲）：35～69 歳，体重（範囲）：67～98 kg，クレアチニンクリアランス（平均値±標準偏差）：22±4 mL/min〕，維持透析患者 4 例〔年齢（範囲）：25～53 歳，体重（範囲）：69～89 kg〕にそれぞれロラゼパム 1.5 mg または 3 mg を単回静脈内投与し，ロラゼパム未変化体および代謝物（グルクロニド）の濃度測定のための血液，尿，糞便を 72 時間後まで採取した [10]。その 1 ヵ月後にロラゼパム 1.5 mg または 3 mg を単回経口投与し，72 時間後までの血液，尿，糞便を採取した。血漿中，尿中，糞便中のロラゼパム未変化体および代謝物の濃度を測定した。4 例の維持透析患者では，別の日の血液透析の 1 時間前にロラゼパム 1.5 mg を静脈内投与した。

血漿中濃度および尿中濃度から算出したロラゼパム未変化体およびロラゼパム・グルクロニドの薬物動態パラメータを要約した結果を Table 21 および Table 22 に示す。なお，薬物動態パラメータの群間比較は，直線回帰および分散分析により行い，2 群間の平均値の比較には Duncan の多重範囲検定を用いた。

Table 21. 腎機能障害患者および維持透析患者におけるロラゼパムの薬物動態パラメータ

群	$t_{½}$ (h)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	V_z (L)	MRT (h)	経口投与 Ae (%)	経口投与 C_{max} (ng/mL)	経口投与 F (%)
腎機能正常被験者(n=6)	16 (2)	71 (11)	90 (10)	94 (13)	23 (3)	0.37 (0.06)	18 (2)	96 (12)
腎機能障害患者 (n=6)	20 (4)	85 (15)	101 (10)	130 (17)	27 (6)	0.62 (0.17)	13 (1)	111 (20)
維持透析患者 (n=4)	28 (7)	82 (20)	143 (5)	166 (12)	35 (9)	-	14 (1)	91 (11)

Source：参考文献 10 Table 1 平均値（標準誤差）
$t_{½}$：消失半減期，CL：全身クリアランス，V_{ss}：定常状態における分布容積，
V_z：終末消失相の傾きから計算した分布容積，MRT：平均滞留時間，Ae：累積尿中排泄量，
C_{max}：最高血漿中濃度，F：バイオアベイラビリティ

Table 22. 腎機能障害患者および維持透析患者におけるロラゼパム投与後のロラゼパム・グルクロニドの薬物動態パラメータ

群	$t_{½}$ (h)	CL_m (mL/min)
腎機能正常被験者 (n=6)	16 (2)	31 (5)
腎機能障害患者 (n=6)	25 (4)	7 (1)
維持透析患者 (n=4)	36 (3)	3.1 (0.2)

Source：参考文献 10 Table 1 平均値（標準誤差）
$t_{½}$：消失半減期，CL_m：代謝物（グルクロニド）の見かけのクリアランス

腎機能障害患者および維持透析患者におけるロラゼパム未変化体の分布容積（V_{ss}，V_z）は，腎機能正常被験者と比較して高値を示したが，$t_{½}$と CL には，腎機能正常被験者と比べて統計学的に有意な変化は認められなかった。統計的には有意ではないものの，$t_{½}$には分布容積の変化に伴うと考えられる延長が認められた。腎機能正常被験者と腎機能障害患者群では，投与量の 0.4%～0.6%に相当する量が尿中に，1%～2%に相当する量が糞便中に未変化体で排泄された。経口投与での F はおよそ 90%～100%であり，3 群間で違いは認められなかった。

ロラゼパム・グルクロニドについては，腎機能障害患者や維持透析患者において，腎機能正常被験者に比べて見かけのクリアランス（CL_m）の著しい低下が認められ，グルクロニドの体内からの消失には腎機能の影響を強く受けることが示唆された（Table 22）。腎機能正常被験者および腎機能障害患者において，投与量の 60%を超える量がグルクロニドとして，尿から回収された。糞便中からのグルクロニドの回収率は, すべての群において 0.2%～0.4%とごくわずかであった。

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 8%が未変化体として，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。

腎疾患患者においては血漿アルブミンの減少などにより f_u が上昇することが知られている[18]。ロラゼパムの V_{ss} および V_z が腎機能正常群と比較して腎機能障害患者群および維持透析患者群で高い値を示したことについては，f_u の上昇に伴うものである可能性が考えられた。ロラゼパムの CL は代謝能律速型であることから，総濃度においては f_u の上昇の影響を受けると考えられるが，本試験でみられた腎機能正常被験者と腎機能障害患者・維持透析患者の CL の違いは，V_{ss} および V_z に比べて小さい。一方で，腎疾患患者ではグルクロン酸抱合能が低下することも知られている

[18]。これらのことから，腎機能障害患者および維持透析患者の CL ではロラゼパムの固有クリアランス（CL_{int}）が低下し，f_u の上昇と相殺している可能性が考えられた。

$$V_d(\uparrow) = V_p + \frac{f_u}{f_t} V_t \approx \frac{f_u(\uparrow)}{f_t(\leftrightarrow)} V_t(\leftrightarrow) \qquad V_{df}(\leftrightarrow) \approx \frac{1}{f_t(\leftrightarrow)} V_t(\leftrightarrow)$$

$$CL(\leftrightarrow) = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}} \approx f_u(\uparrow) \cdot CL_{int}(\downarrow) \quad CL_f(\downarrow) \approx CL_{int}(\downarrow)$$

V_d：分布容積，V_p：血漿コンパートメントの分布容積，f_t：組織中遊離形分率
f_u：血漿中遊離形分率，V_t：組織コンパートメントの分布容積，V_{df}：遊離形濃度の分布容積
CL：全身クリアランス，Q_H：肝血漿流速度，CL_{int}：固有クリアランス，CL_f：遊離形濃度のクリアランス

ロラゼパムの主代謝物であり腎排泄が主消失経路であるグルクロニドの体内からの消失には腎機能の影響を強く受けることが示された。ロラゼパムの未変化体は透析による影響を受けにくいが，グルクロニドは透析により除去されやすいことが示された。腎機能障害患者および維持透析患者では，腎機能の正常な患者に比べてロラゼパム投与後の遊離形薬物濃度が長時間高値を維持する可能性があることから，投与後の管理に留意する必要があると考えられる。ただし，腎機能障害患者および維持透析患者における投与直後の最高血漿中遊離形濃度は腎機能正常患者と同様と考えられることから，腎機能の低下に伴う用量調整は必要ないと考えられる。

2.2.4. 外因性要因の検討

2.2.4.1. 喫煙の影響

22～37 歳（平均 27 歳，平均体重 68 kg）の健康喫煙被験者 10 例（男性 6 例，女性 4 例）と 22～31 歳（平均 26 歳，平均体重 66 kg）の健康非喫煙被験者 10 例（男性 6 例，女性 4 例）を対象にロラゼパム 2 mg 静脈内投与後の 72 時間後までの薬物動態が評価された[11]。喫煙者の 1 日喫煙本数は 25～45 本（平均 31 本）であった。血漿蛋白結合率は平衡透析法により測定した。最小二乗法により薬物動態パラメータを算出し，非喫煙者と喫煙者の薬物動態パラメータの比較には 2 標本 t 検定を用いた。

Table 23.　非喫煙者と喫煙者におけるロラゼパムの薬物動態の比較

パラメータ	非喫煙者	喫煙者	t 値
V_d (L/kg)	1.30±0.07	1.22±0.03	1.10 (NS)
$t_{½}$ (h)	16.4±1.2	13.3±0.7	2.32 ($p<0.05$)
AUC (μg·h/mL)	0.58±0.07	0.47±0.02	1.61 (NS)
CL (mL/min/kg)	0.96±0.09	1.08±0.05	1.13 (NS)
f_u (%)	8.0±0.3	7.9±0.1	0.50 (NS)

Source：参考文献 11 Table 1　　平均値±標準誤差
V_d：分布容積，$t_{½}$：消失半減期，AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積 ，CL：全身クリアランス
f_u：血漿中遊離形分率，NS：統計的有意差なし

喫煙者では非喫煙者に比べて $t_{½}$がわずかに短く，効果の減弱が速い可能性がある（Table 23）。ただし，V_d および f_u には違いがみられていないことから，喫煙の有無に基づく用量調節は不要と考えられた。

2.2.5. 薬物相互作用

2.2.5.1. バルプロ酸による代謝阻害およびリファンピシンによる酵素誘導の影響（公表論文）

健康成人 24 例を対象に，バルプロ酸 600 mg/日の 4 日間反復経口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併用薬および UGT2B15 遺伝子型の影響が評価された [12]。また，リファンピシン 600 mg/日の 10 日間反復経口投与下でも同様の検討が実施された。本試験に組み入れられた被験者の背景を Table 24 に示した。

Table 24. UGT2B15 遺伝子型別の被験者背景

	UGT2B15 *1/*1	UGT2B15 *2/*2
被験者数	9	15
年齢（歳）	24.2±3.0	22.4±1.1
身長（cm）	168.4±8.9	165.7±8.2
体重（kg）	65.8±11.7	58.6±12.5
性別（男/女）	5/4	6/9

Source：参考文献 12 Table 1　　平均値±標準偏差
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素

投与 48 時間後まで（リファンピシン併用時は投与後 24 時間まで）のロラゼパムおよびグルクロニドの血漿中濃度を測定し，ノンコンパートメントモデル法によりそれぞれの 0 時間から最終定量可能濃度観察時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）と CL を算出した。

Table 25. UGT2B15 遺伝子型別のロラゼパムの薬物動態へのバルプロ酸またはリファンピシン併用の影響

	併用薬	UGT2B15 *1/*1	UGT2B15 *2/*2
CL（L/h/70 kg）	なし	4.61±1.07	2.66±0.55
	バルプロ酸（阻害）	3.89±1.68	2.13±0.76
	リファンピシン（誘導）	9.92±2.69	6.67±1.54
AUC 比（抱合体/未変化体）	なし	2.41±0.93	1.16±0.42
	バルプロ酸（阻害）	1.55±1.13	0.63±0.40
	リファンピシン（誘導）	4.30±1.38	2.76±1.06

Source：参考文献 12 Table 2　　平均値±標準偏差
CL：全身クリアランス，AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素

ロラゼパムの CL はバルプロ酸の併用により単独投与時と比べて 16%～20%低下した。一方で，ロラゼパムの CL は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。これら薬物相互作用の影響の程度に UGT2B15 の遺伝子型間で大きな違いは認められなかった（Table 25）。

バルプロ酸はUGT2B15の基質ではないという *in vitro* 試験の報告があることから[19]，バルプロ酸によるロラゼパムの代謝阻害は共通の代謝酵素であるUGT2B7への影響であると考えられた。そのため，UGT2B15の遺伝子型が*2/*2である健康成人14例を対象に，バルプロ酸600 mg/日の5日間反復経口投与下におけるロラゼパム2 mg単回静脈内投与後（注入時間：2分間）とロラゼパム単独投与後のロラゼパムの薬物動態が比較され，この相互作用へのUGT2B7の遺伝子型の影響が検討された[13]。本試験に組み入れられた被験者の背景をTable 26に示した。

Table 26. UGT2B7遺伝子型別の被験者背景

	UGT2B7 *1/*1	UGT2B7 *1/*2	UGT2B7 *2/*2
被験者数	5	5	4
年齢（歳）	22.2±1.3	22.6±1.1	24.0±3.5
身長（cm）	169.2±11.0	164.2±7.8	164.0±4.5
体重（kg）	63.0±15.1	60.9±14.2	53.8±9.2
性別（男/女）	3/2	2/3	1/3

Source：参考文献13 Table 1　　平均値±標準偏差　（すべての被験者はUGT2B15 *2/*2）
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素

Table 27. UGT2B7遺伝子型別のロラゼパムの薬物動態へのバルプロ酸併用の影響

	併用薬	UGT2B7 *1/*1	UGT2B7 *1/*2	UGT2B7 *2/*2
CL（L/h/70 kg）	なし	2.59±0.47	2.58±0.52	2.89±0.80
	バルプロ酸	2.16±0.77	2.00±0.56	2.26±1.10
	変化率（%）[a]	81.70±18.42	76.84±13.33	76.09±24.68
AUC比（抱合体/未変化体）	なし	1.32±0.44	1.25±0.49	0.90±0.33
	バルプロ酸	0.77±0.41	0.68±0.43	0.40±0.36
	変化率（%）[a]	56.27±16.10	52.37±19.71	39.96±31.41

Source：参考文献13 Table 2　　平均値±標準偏差
CL：全身クリアランス，AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素
a.（バルプロ酸併用時のパラメータ/ロラゼパム単独投与時のパラメータ）×100

Table 28. UGT2B7遺伝子型別のバルプロ酸の薬物動態パラメータ

	UGT2B7 *1/*1	UGT2B7 *1/*2	UGT2B7 *2/*2
C_{max}（mg/L）	63.58±14.37	83.40±21.14	91.02±32.30
AUC（mg·h/L）	1810.20±599.36	2377.70±565.92	2689.98±768.87

Source：参考文献13 Table 2　　平均値±標準偏差
C_{max}：最高血漿中濃度，AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素

バルプロ酸の併用下では，ロラゼパムのCLは単独投与時よりも18%～24%低下し，血漿中の未変化体に対するグルクロニドのAUC比は44%～60%低下した（Table 27）。また，バルプロ酸の薬物動態にはUGT2B7遺伝子型の影響がみられた（Table 28）。

これらの結果から，バルプロ酸の併用はロラゼパム未変化体の薬物動態に影響を与えるため注意が必要と考えられた。一方で，リファンピシンはロラゼパムのクリアランスに大きな影響を与えるため，その併用には注意が必要と考えられた。

2.2.5.2. 経口避妊ステロイドとの相互作用（公表論文）

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（7 例）と経口避妊ステロイドを服薬していない健康女性（8 例）にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの，ロラゼパムの薬物動態プロファイルが比較された [14]。

Table 29. ロラゼパムの薬物動態における経口避妊ステロイドの影響

薬物動態パラメータ	ロラゼパム単独（対照）(n=8)	経口避妊ステロイド併用 (n=7)	P 値（t 検定）
$t_{½}$ (h)	14.0±6.2	6.0±3.1	< 0.005
V_z (L)	80.8±18.5	119.4±29.8	< 0.01
V_{ss} (L)	75.5±17.5	113.5±30.3	< 0.01
CL (mL/min)	77.4±32.9	288.9±165.9	< 0.005
f_{bound} (%)	92.51±0.72	92.86±0.76	NS

Source：参考文献 14 Table 1　　平均値±標準偏差
$t_{½}$：消失半減期，V_z：終末消失相の傾きから計算した分布容積，V_{SS}：定常状態における分布容積
CL：全身クリアランス，f_{bound}：血漿中薬物結合形分率，NS：統計的有意差なし

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 $t_{½}$は 57%短く，V_zは 48%大きく，CL は非併用群の 3.7 倍であった（Table 29）。したがって，経口避妊ステロイド使用下におけるロラゼパムの併用には注意が必要と考えられる。

2.2.5.3. プロベネシドによる代謝阻害の影響（公表論文）

25～47 歳の健康成人男女 9 例にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したとき，あるいはロラゼパム投与の 12 時間前から 6 時間毎にプロベネシド 500 mg を継続経口投与してロラゼパム 2 mg を併用投与したときのロラゼパムの薬物動態について検討された [15]。本試験はクロスオーバー法で実施し，投与期の間には少なくとも 1 週間の休薬期間が設定された。

ロラゼパムの投与前，投与 5，15，30，45 分後，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24，36，48 時間後に血漿中薬物濃度測定用の採血を行った。薬物動態パラメータの算出は非線形最小二乗法により行った。ロラゼパムの血漿中蛋白結合率へのプロベネシドの影響の評価は，6 例の薬物治療をしていない健康成人ボランティアから採取した血漿検体を用いて行われた。血漿に[^{14}C]-ロラゼパム 33 ng/mL（30.6 µCi/mg）を添加したものと，[^{14}C]-ロラゼパムに加えてプロベネシドを臨床濃度（250 µg/mL）になるように添加したものについて 18 時間の平衡透析が行われた。薬物動態パラメータを Table 30 に示す。

Table 30. ロラゼパムの薬物動態におけるプロベネシドの影響

薬物動態パラメータ	ロラゼパム単独(対照群)	プロベネシド併用	P 値（t 検定）
$t_{½}$ (h)	14.3±1.1 (9.8-18.4)	33±3.9 (16.9-56.8)	<0.001
V_d (L)	111±7 (86-159)	111±5 (92-131)	NS
CL (mL/min)	80.3±13.2 (61-137)	44±5.4 (26.0-75.0)	<0.001
f_u (%)	9.1±0.3 (8.1-10.4)	10.2±0.5 (8.6-12.2)	<0.02

Source：参考文献 15 Table 1　　平均値±標準誤差（範囲） n=9 （f_u は n=6）
$t_{½}$：消失半減期，V_d：分布容積，CL：全身クリアランス，f_u：血漿中遊離形分率，NS：統計的有意差なし

プロベネシド併用下において，ロラゼパムの CL の低下とそれに伴う $t_{½}$の延長がみられたが，V_dには変化が認められなかった（Table 30）。

プロベネシドは多くの UGT 分子種に対する阻害作用が報告されており[20]，併用によるロラゼパムの薬物動態の変化は，ロラゼパムの UGT による代謝をプロベネシドが阻害したことによるものと考えられた。また，プロベネシドによるのロラゼパムの UGT 代謝阻害は競合阻害であるとする *in vitro* 試験の結果が報告されている[21]。一方で，V_dや f_uに大きな変化が認められていないものの CL には変化がみられており，プロベネシド使用下におけるロラゼパムの併用は注意が必要であると考えられる。

2.2.5.4. その他の薬物相互作用

本剤のドイツの Summary of Product Characteristics（2016 年 6 月更新 ; SmPC）に記載されている，その他の薬物相互作用に関する情報を以下に示す。

- 本剤と他の中枢神経抑制剤（神経弛緩剤，精神安定剤，抗うつ剤，睡眠薬，鎮静剤，麻酔剤，β遮断薬，麻薬性鎮痛剤，鎮静性抗ヒスタミン剤，抗てんかん剤など）またはアルコールを併用すると，相互に中枢神経抑制効果を増強させることがある。
- 筋弛緩薬および鎮痛剤の作用を増強することがある。
- スコポラミンとの併用により，幻覚，異常行動および顕著な鎮静の発現頻度が増加する可能性がある。
- ロラゼパムとクロザピンの併用により，循環虚脱および呼吸停止を伴う顕著な鎮静，唾液分泌過多および協調運動障害が認められた例がある。
- 主に重症患者でハロペリドールとの併用により，無呼吸，昏睡，徐脈，心停止および死亡が認められたとの報告がある。
- テオフィリンやアミノフィリンの投与により，ロラゼパムを含むベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果が減弱することがある。
- ロラゼパムは酸化代謝系（チトクロム P450 系）への関与がないため，酵素誘導作用を有する薬剤（シメチジンなど）との相互作用はないと考えられる。

また，申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液の米国添付文書（2017 年 1 月改訂）に記載されている，その他の薬物相互作用に関する主な情報を以下に示す。

- 本剤は他のベンゾジアゼピン系注射剤と同じように，アルコール，フェノチアジン系薬剤，バルビツール酸誘導体，モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬をはじめとする抗うつ薬など，他の中枢神経抑制薬と併用投与すると，中枢神経系抑制作用を増強する。スコポラミンに本剤を併用すると，鎮静，幻覚および異常行動の発現頻度が増加する。
- クロザピンとロラゼパムの併用では，顕著な鎮静，唾液分泌過多，運動失調が報告されており，まれに死亡が報告されている。
- ハロペリドールとロラゼパムの併用では，無呼吸，昏睡，徐脈，不整脈，心停止および死亡が報告されている。
- メトプロロール，シメチジン，ラニチジン，ジスルフィラム，プロプラノロール，メトロニダゾールとの併用はロラゼパムの薬物動態に影響しない。

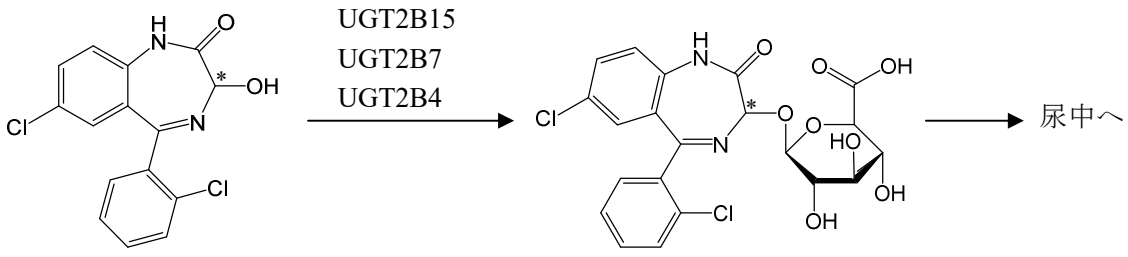
3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 代謝経路

ヒトにおけるロラゼパムの主な代謝経路はグルクロン酸抱合であり，経口投与においては腸肝循環の報告もあるが[22]，静脈内投与では投与量の大部分がグルクロニドとして尿中に排泄されると考えられる（Figure 8）。また，いくつかの水酸化体への酸化代謝およびそのグルクロン酸抱合が副次代謝経路として存在していることも知られている[23]。ロラゼパムのグルクロン酸抱合反応は主に UGT2B15 によると考えられるが, UGT2B4 および UGT2B7 の寄与も考えられる[2]。UGT2B7 には遺伝子多型の存在と多型の発現頻度について民族差の報告もあるが[24]，既知の多型間では活性に大きな違いはないと考えられている。

韓国人を対象にロラゼパム 2 mg を静脈内投与したときの CL は, UGT2B15 *1/*1（野生型, 85DD）と UGT2B15 *2/*2（SNP 85YY）とで違いがみられ，UGT2B15 *2/*2 では*1/*1 に比べて CL が約 40%～50%低く，ロラゼパムの薬物動態は，UGT2B15 の遺伝子多型の影響を受けると報告されている[12]。一方で，CL を低下させる要因となる UGT2B15 Y85 のアレルは，白人と比較してアジア人で発現頻度が低いとの報告もある（Table 31）[25]。

Figure 8.　ロラゼパムの代謝経路



UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素

* 不斉炭素原子

Table 31. アジア人および白人における UGT2B15（D85Y）のアレルおよび遺伝子型発現頻度

UGT2B15 遺伝子多型（D85Y）	アジア人 (n = 32)	白人 (n = 202)
D85 アレル発現頻度（例数）	0.641 (41)	0.450 (182)
Y85 アレル発現頻度（例数）	0.359 (23)	0.550 (222)
D85/D85 遺伝子型発現頻度	0.469	0.223
D85/Y85 遺伝子型発現頻度	0.344	0.455
Y85/Y85 遺伝子型発現頻度	0.187	0.322

Source：参考文献 25 Table 2
UGT：UDP-グルクロン酸転移酵素

なお，CL の低下は，有効性に影響すると考えられる単回投与時の投与直後の血中濃度には影響せず，$t_{½}$の延長による血中濃度の持続に寄与する。

本薬のグルクロン酸抱合による代謝全体への平均寄与率は約 74%と推定される。ただし，グルクロン酸抱合による寄与率は UGT2B15 の遺伝子型の影響を受けると考えられる。

3.2. 母集団薬物動態-薬力学解析による変動要因の探索と用法用量の妥当性評価

ロラゼパムの薬物動態プロファイルを検討するため，国内第 1 相試験（B3541001）と国内第 3 相試験（B3541002）で得られた血漿中薬物濃度データを対象に母集団薬物動態解析を実施した（5.3.3.5.1 項参照）。

解析の結果，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。最終モデルの薬物動態パラメータの一覧を Table 32 に示す。

$$CL\ (L/h) = 2.63 \cdot (BWT/36.5)^{0.791}$$

$$V_1\ (L) = 37.9 \cdot (BWT/36.5)^{1.39}$$

Table 32. ロラゼパムの母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）

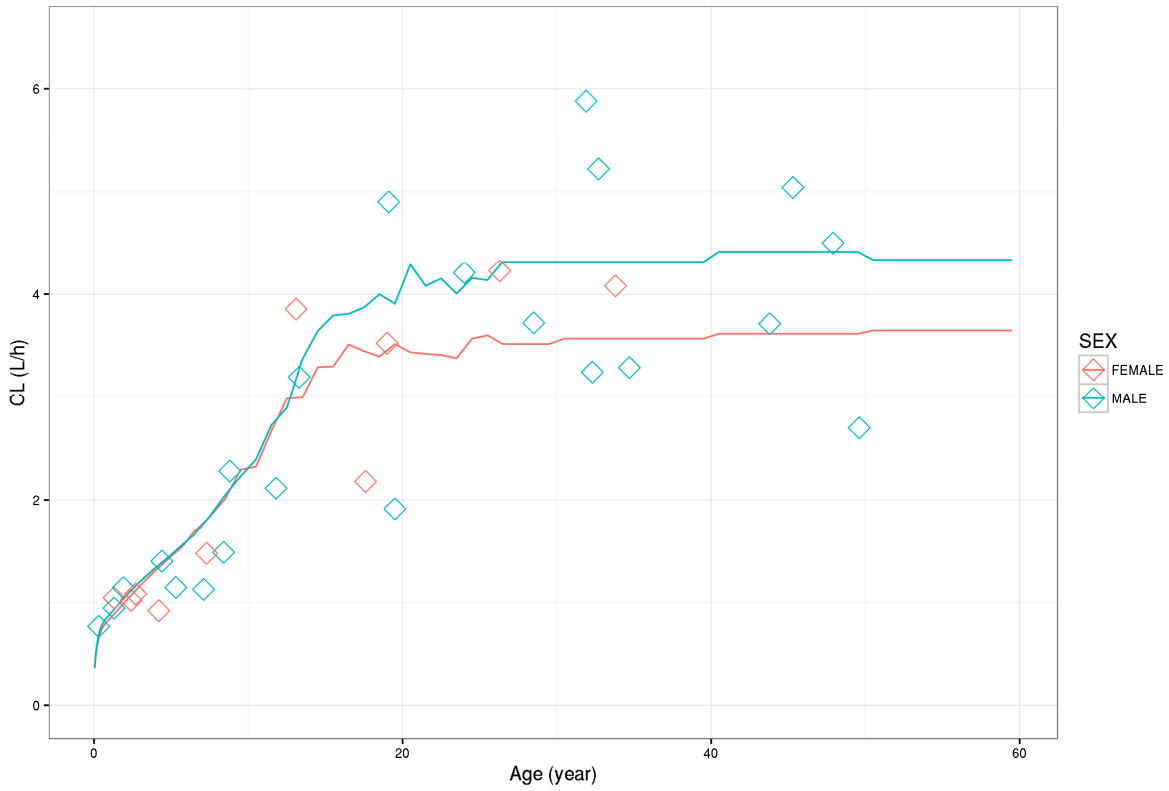
パラメータ	推定値	標準誤差	ブートストラップ 95%信頼区間
CL (L/h)	2.63	0.176	1.09, 2.91
V_1 (L)	37.9	5.74	28.0, 49.9
V_2 (L)	12.6	3.98	3.22, 185
Q (L/h)	5.38	4.22	0.329, 27.3
BWT on CL	0.791	0.0844	0.660, 1.92
BWT on V_1	1.39	0.203	1.03,1.84
IIV for CL (ω^2)	0.0168	0.0173	$3.97 \cdot 10^{-17}$, 0.0489
Residual Error	0.839	0.0663	0.704, 0.938

Source：PMAR-EQDD-B354a-DP4-602（5.3.3.5.1）Table 7
CL：全身クリアランス，V_1：中央コンパートメントの分布容積，V_2：末梢コンパートメントの分布容積，
Q：コンパートメント間クリアランス，BWT：体重，IIV：個体間変動

CL と V_1 に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選択されなかった。

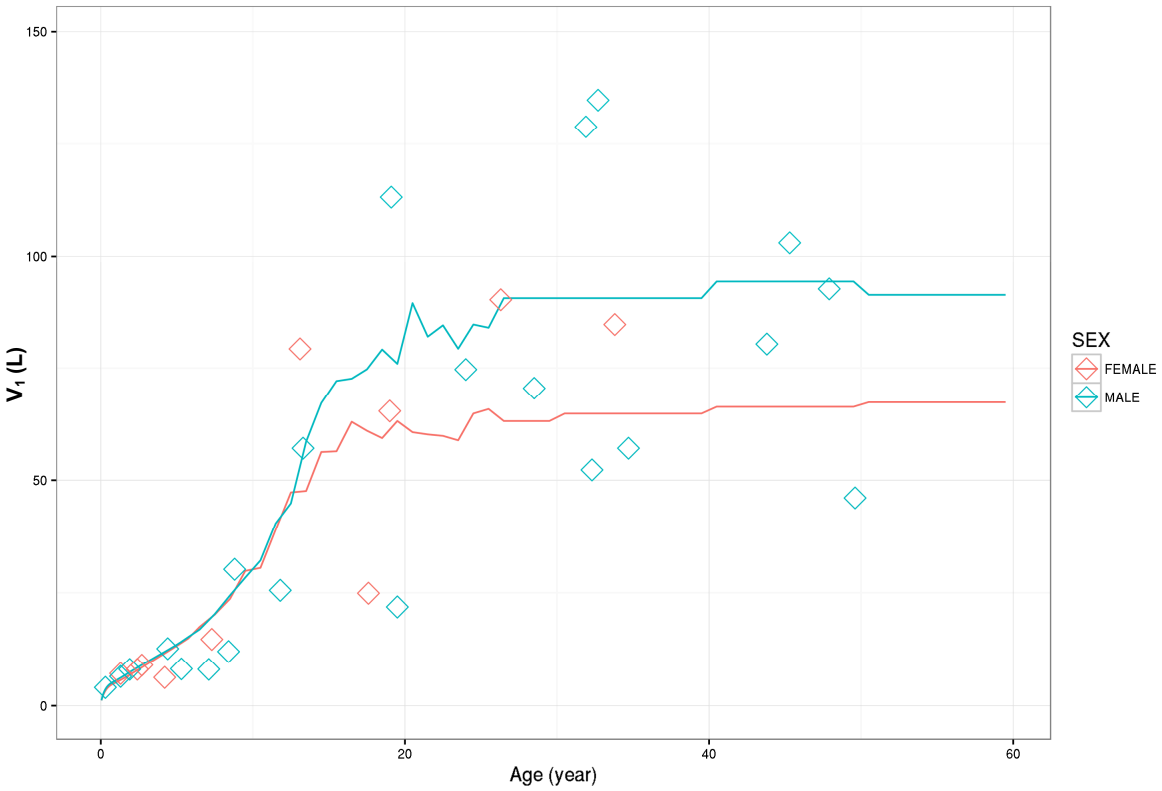
各臓器の成長は体重に相関すると考え，6 歳未満については厚生労働省が実施した平成 22 年度乳幼児身体発育調査の結果[26]，6 歳以上については平成 28 年度厚生統計要覧の年齢別平均体重データに基づき[27]，体重を年齢に置き換えて，ロラゼパムの薬物動態と年齢の関係を推定した（Figure 9～Figure 13）。

Figure 9.　全身クリアランス（CL）と年齢の関係



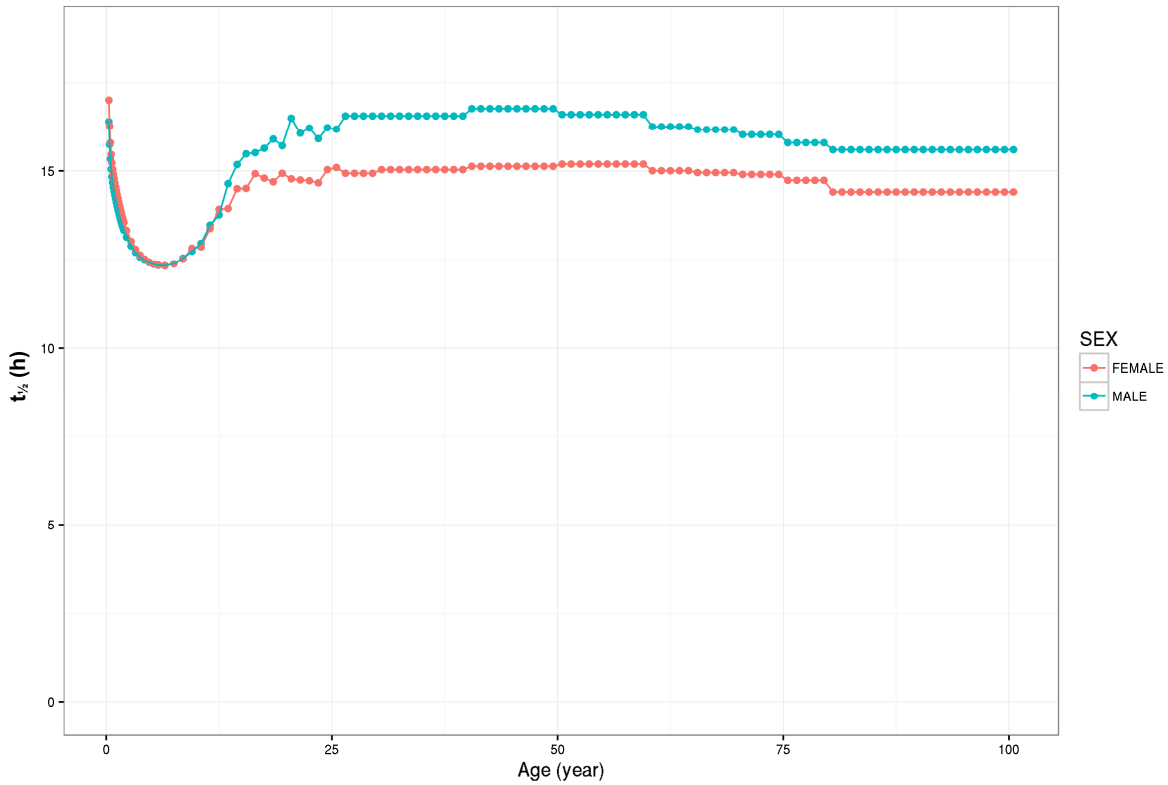
Source：PMAR-EQDD-B354a-DP4-602（5.3.3.5.1）Figure 4
CL：全身クリアランス
—：モデルに基づく推定値，◇：個別ベイジアン推定値

Figure 10.　中央コンパートメントの分布容積（V_1）と年齢の関係



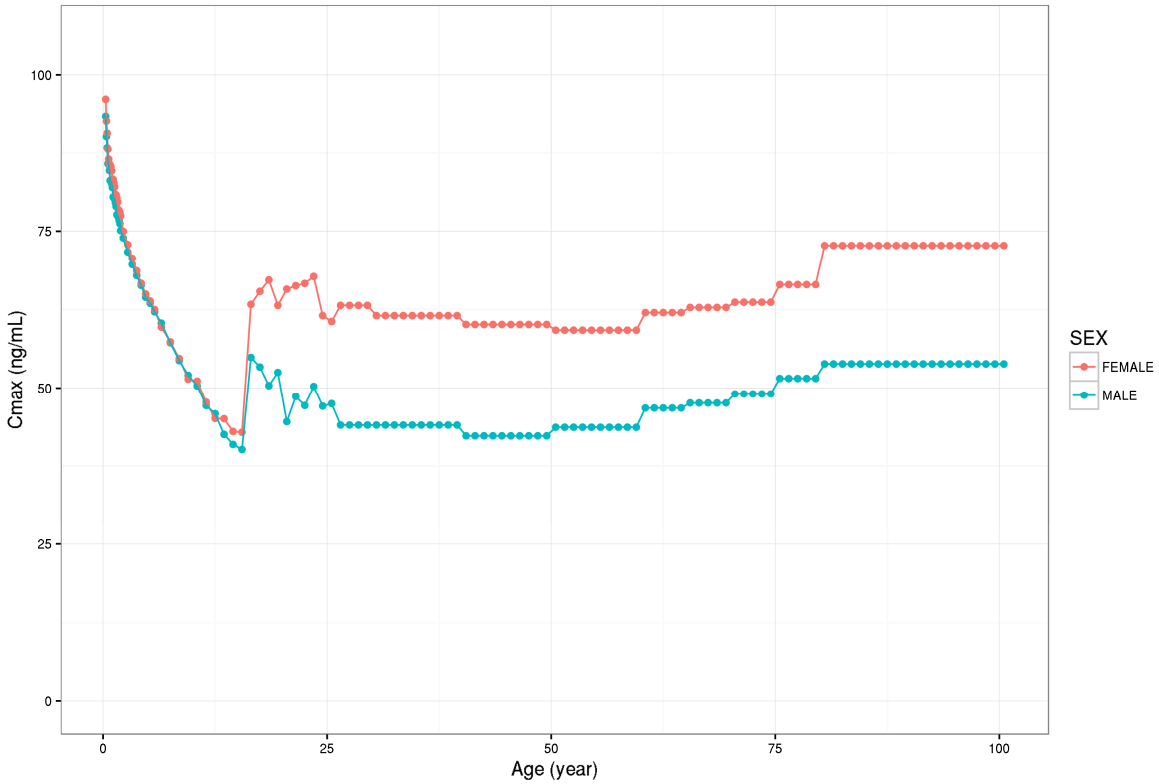
Source：PMAR-EQDD-B354a-DP4-602（5.3.3.5.1）Figure 5
V_1：中央コンパートメントの分布容積
—：モデルに基づく推定値，◇：個別ベイジアン推定値

Figure 11.　消失半減期（$t_{½}$）と年齢の関係



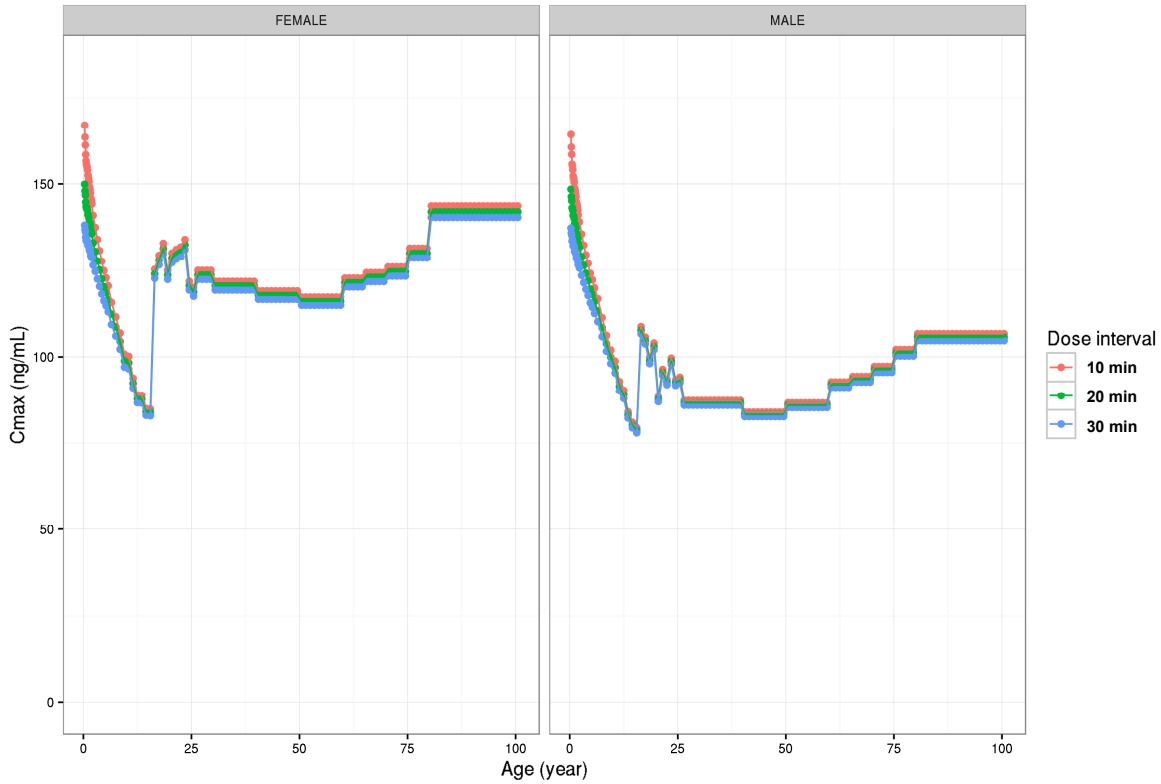
Source：PMAR-EQDD-B354a-DP4-602（5.3.3.5.1）Figure 6
$t_{½}$：消失半減期

Figure 12.　ロラゼパム単回投与終了直後のロラゼパムの推定最高血漿中濃度（C_{max}）と年齢の関係



Source：PMAR-EQDD-B354a-DP4-602（5.3.3.5.1）Figure 7
C_{max}：最高血漿中濃度
投与速度は 2 mg/分とし，投与量は，生後 3 ヵ月～16 歳では 0.05 mg/kg，16 歳以上では 4 mg とした。

Figure 13. ロラゼパム 2 回目投与終了直後のロラゼパムの推定最高血漿中濃度（C_{max}）と年齢の関係



Source：PMAR-EQDD-B354a-DP4-602（5.3.3.5.1）Figure 8
C_{max}：最高血漿中濃度
投与速度は 2 mg/分とし，投与量は 1 回目・2 回目ともに，生後 3 ヵ月～16 歳では 0.05 mg/kg，16 歳以上では 4 mg とした。

CL および V_1 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，その個体間のばらつきは大きくなる傾向がみられた（Figure 9，Figure 10）。

新生児から乳幼児では成人に比べて体重あたりの脂肪量が相対的に少ないために[28]，成人等と比べて本薬の脂肪組織等への移行が少なく，その結果として体重補正した投与量を用いても C_{max} が高値になると考えられた（Figure 12，Figure 13，Table 33，Table 34）。

Table 33. 薬物動態パラメータの個別ベイジアン推定値の要約および個別推定値に基づく曝露量の要約（年齢層別）［B3541001 試験，B3541002 試験］

用量	---------- 0.05 mg/kg ----------			4 mg*
年齢区分	生後 3 ヵ月以上 1 歳未満 (n=1)	1 歳以上 7 歳未満 (n=8)	7 歳以上 16 歳未満 (n=7)	16 歳以上 (n=16)
CL (L/h)	0.77	1.09±0.15 (0.92–1.40)	2.22±0.99 (1.13–3.85)	3.90±1.09 (1.91–5.88)
CL (mL/min/kg)	1.76	1.50±0.09 (1.39–1.59)	1.30±0.21 (1.04–1.57)	1.11±0.10 (0.96–1.35)
V_1 (L)	4.01	8.19±2.01 (6.22–12.62)	32.40±26.42 (8.03–79.30)	77.53±33.07 (21.84–134.80)
V_1 (L/kg)	0.55	0.67±0.04 (0.62–0.76)	0.94±0.22 (0.67–1.28)	1.24±0.17 (0.89–1.49)
V_{ss} (L)	16.65	20.83±2.01 (18.86–25.26)	45.04±26.42 (20.66–91.94)	90.17±33.07 (34.48–147.44)
V_{ss} (L/kg)	2.28	1.74±0.12 (1.52–1.89)	1.49±0.12 (1.38–1.72)	1.49±0.08 (1.39–1.63)
$t_{½}$ (h)	14.99	13.34±0.75 (12.50–14.19)	13.46±1.74 (11.49–16.53)	15.64±1.94 (11.93–19.58)
C_{max} (ng/mL)	99	77±4 (71–84)	59±11 (44–75)	67±44 (30–183)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	520	571±51 (523–646)	705±172 (532–1038)	1123±388 (680–2089)

Source: P4384 照会事項 1(3)に対する回答(平成 29 年 2 月 9 日受領) Table 1，Table 2

平均値±標準偏差 (最小値–最大値)

* 国内第 1 相試験の実薬群 6 例および国内第 3 相試験の成人 2 例は，投与量が 2 mg であったため，投与量を 4 mg としたときの曝露量を推定して集計した。

Table 34. 薬物動態パラメータの個別ベイジアン推定値の要約および個別推定値に基づく曝露量の要約（体重別）［B3541001 試験，B3541002 試験］

年齢区分（用量）	---------- 小児（0.05 mg/kg） ----------			---------- 成人（4 mg*） ----------		
体重区分	15 kg 未満 (n=9)	15 kg 以上 30 kg 未満 (n=4)	30 kg 以上 65 kg 未満 (n=3)	15 kg 以上 30 kg 未満 (n=2)	30 kg 以上 65 kg 未満 (n=7)	65 kg 以上 (n=7)
体重 (kg)	11.07±1.71 (7.3–13.0)	19.65±5.34 (16.0–27.5)	47.33±15.57 (31.0–62.0)	25.80 (24.6, 27.0)	52.86±7.48 (42.0–62.6)	76.51±10.01 (65.0–90.7)
投与量 (mg)	0.55±0.09 (0.37–0.65)	0.98±0.27 (0.80–1.38)	2.37±0.78 (1.55–3.10)	4.0	4.0	4.0
C_{max} (ng/mL)	78±6 (72–91)	62±6 (54–67)	44±6 (39–51)	171 (160, 182)	65±13 (50–87)	38±7 (30–47)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	540±37 (474–600)	602±48 (539–650)	750±64 (680–804)	1963 (1836, 2089)	1167±169 (951–1482)	839±106 (680–980)

Source: Artifact ID 14484235　　平均値±標準偏差 (最小–最大) [n=2 のときは平均値 (個別値)]

* 国内第 1 相試験の実薬群 6 例および国内第 3 相試験の成人 2 例は，投与量が 2 mg であったため，投与量を 4 mg としたときの曝露量を推定して集計した。

小児の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$は，同じ体重区分の成人（15 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 65 kg 未満）と比較すると，いずれも低値を示し，成人の 65 kg 以上と比較すると，$AUC_{0-\infty}$は低かったものの，小児のいずれの体重区分でも C_{max} は高値を示した。

成人に比べて小児の方が曝露量は低めであったが，Walker らの報告から本薬の最低有効濃度は 20 ng/mL とされており[29]，申請した用法用量で有効血中濃度に到達可能と考えられる。したがって，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。

3.3. QT 間隔延長と催不整脈作用に関するリスク評価

ICH E14 ガイドラインに基づいた QT/QTc 評価試験は実施していないものの，以下の点から本剤の QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用に関するリスクは低いと考える。

- 本剤の申請用法・用量と同一の注射剤および本邦での承認用法・用量を超える用法・用量の経口剤が使用されている海外の使用実態下で，QT/QTc 間隔延長関連の事象が本剤の副作用と判断されていないこと
- ウサギおよびイヌの心電図評価結果から，本剤の QT 間隔延長および催不整脈作用のリスクは低いと考えられること
- 健康成人にロラゼパムを 2 mg 投与した第 1 相試験（B3541001 試験）において本剤投与 1 時間後の QTcF 間隔の延長が 30 ms 超の被験者は認められなかったこと，投与 1 時間後の QTc 間隔の平均値は延長しなかったことおよび QTc 間隔が 450 ms 以上になった被験者は認められなかったこと
- QT 間隔延長，トルサード ド ポアントおよび不整脈を引き起こす薬剤を評価している CredibleMeds®[30]において，本剤はこれらのリスクを有すると判断されていないこと

本剤の申請用法・用量から想定される曝露量を超える曝露状況下での心電図への影響を評価した試験について公表文献を検索したが，これに該当する文献はなかった（2017 年 5 月 12 日時点）。

4. 特別な試験

該当なし。

5. 参考文献

1 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.

2 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.

3 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.

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

5 McDermott CA, Kowalczyk AL, Schnitzler ER, et al. Pharmacokinetics of lorazepam in critically ill neonates with seizures. J Pediatr 1992;120(3):479-83.

6 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.

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

8 Divoll M, Greenblatt DJ. Effect of age and sex on lorazepam protein binding. J Pharm Pharmacol 1982;34(2):122-3.

9 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.

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

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

12 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.

13 Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2008;83(4):595-600.

14 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.

15 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.

16 Nakamura A, Nakajima M, Yamanaka H, et al. Expression of UGT1A and UGT2B mRNA in human normal tissues and various cell lines. Drug Metab Dispos 2008;36(8):1461-4.

17 小林 孝志，西川 武二．健常人に対する抗真菌薬 Ketoconazole クリームの単回塗布試験．薬理と治療 1991;19(5):1857-61.

18 加藤 隆一．臨床薬物動態学（改訂第 4 版）－臨床薬理学・薬物療法の基礎としてー．東京：南山堂；2014．372p.

19 Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. Biochem Pharmacol 2003;65(9):1441-9.

20 Uchaipichat V, Mackenzie PI, Guo XH, et al. Human UDP-glucuronosyltransferases: isoform selectivity and kinetics of 4-methylumbelliferone and 1-naphthol glucuronidation, effects of organic solvents, and inhibition by diclofenac and probenecid. Drug Metab Dispos 2004;32(4):413-23.

21 von Moltke LL, Manis M, Harmatz JS, et al. Inhibition of acetaminophen and lorazepam glucuronidation in vitro by probenecid. Biopharm Drug Dispos 1993;14(2):119-30.

22 Herman RJ, Van Pham JD, Szakacs CB. Disposition of lorazepam in human beings: enterohepatic recirculation and first-pass effect. Clin Pharmacol Ther 1989;46(1):18-25.

23 Elliott HW. Metabolism of lorazepam. Br J Anaesth 1976;48(10):1017-23.

24 Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. Pharmacogenetics 2000;10(8):679-85.

25 Lampe JW, Bigler J, Bush AC, et al. Prevalence of polymorphisms in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B family: UGT2B4 ($D^{458}E$), UGT2B7 ($H^{268}Y$), and UGT2B15 ($D^{85}Y$). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9(3):329-33.

26 平成22年度乳幼児身体発育調査 http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html（参照 2017-07-18）

27 平成 28 年度厚生統計要覧 http://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/index-kousei.html（参照 2017-07-18）

28 Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349(12):1157-67.

29 Walker JE, Homan RW, Crawford IL. Lorazepam: a controlled trial in patients with intractable partial complex seizures. Epilepsia 1984;25(4):464-6.

30 CredibleMeds® https://crediblemeds.org/research-scientists/why-lists/（参照 2017-07-18）

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 7
1. 背景および概観 8
1.1. 試験デザイン 10
1.1.1. 対象集団 10
1.1.2. 用法・用量 13
1.1.3. 有効性の評価 15
1.1.4. 解析方法 17
1.1.4.1. 解析対象集団 17
1.1.4.2. 解析方法の要約 17
2. 個々の試験結果の要約 18
2.1. 国内試験（B3541002 試験） 18
2.2. 外国試験（参考資料） 18
2.2.1. 用量反応試験（415/416 試験）［資料番号 5.3.5.1.4］ 18
2.2.2. ジアゼパムとの比較（411 および 100 試験） 19
2.2.2.1. 411 試験［資料番号 5.3.5.1.3］ 19
2.2.2.2. 100 試験［資料番号 5.3.5.1.1］ 20
2.2.3. 小児患者を対象とした試験（312 試験）［資料番号 5.3.5.2.3］ 20
2.2.4. その他の非盲検試験 21
2.2.4.1. DMT 試験［資料番号 5.3.5.1.2］ 21
2.2.4.2. 201 試験［資料番号 5.3.5.2.2］ 22
2.3. 外国臨床研究（参考資料） 22
2.3.1. てんかん重積状態に対するロラゼパム治療の検討（Griffith ら，1980 年）[1] ［資料番号 5.4.40］ 22
2.3.2. てんかん重積状態に対するロラゼパム治療の検討（Levy ら，1984 年）[2]［資料番号 5.4.41］ 22
2.3.3. 小児のてんかん重積状態に対するロラゼパム治療の検討：（Crawford ら，1987 年）[3]［資料番号 5.4.42］ 23
2.3.4. てんかん発作およびてんかん重積状態の急性治療におけるロラゼパムとジアゼパムとの比較（Appleton ら，1995 年）[4]［資料番号 5.4.43］ 23

2.3.5. 全般発作のてんかん重積状態に対する 4 種類の治療の比較検討(Treiman ら，1998 年）[5]［資料番号 5.4.44］ 23
2.3.6. 院外てんかん重積状態の治療におけるロラゼパム，ジアゼパムおよびプラセボの比較検討（Alldredge ら，2001 年）[6]［資料番号 5.4.19］ 24
2.3.7. てんかん重積状態の初回治療としてのロラゼパムとジアゼパムとの比較（Cock ら，2002 年）[7]［資料番号 5.4.45］ 24
2.3.8. 小児のけいれん性てんかん重積状態に対するロラゼパムとジアゼパム静脈内投与の比較評価（Qureshi ら，2002 年）[8]［資料番号 5.4.46］ 24
2.3.9. 小児を対象としたけいれん性てんかん重積状態の治療におけるロラゼパムとジアゼパム+フェニトイン併用との無作為化比較対照試験（Sreenath ら，2010 年）[9]［資料番号 5.4.18］ 25
2.3.10. 小児てんかん重積状態患者におけるロラゼパムの薬物動態の検討（Chamberlain ら，2012 年）[10]［資料番号 5.4.47］（CTD M2.7.2 項） 25
2.3.11. てんかん重積状態におけるレベチラセタムとロラゼパムの比較検討：無作為化，非盲検，パイロット試験（Misra ら，2012 年）[11]［資料番号 5.4.48］ 26
2.3.12. 病院到着前のてんかん重積状態に対するミダゾラム筋肉内投与とロラゼパム静脈内投与との比較（Silbergleit ら，2012 年）[12]［資料番号 5.4.49］ 26
2.3.13. 小児のてんかん重積状態に対するロラゼパムとジアゼパムとの比較：無作為化臨床試験（Chamberlain ら，2014 年）[13]［資料番号 5.4.50］ 26
2.3.14. てんかん重積状態に対する治療実態およびクロナゼパム，ロラゼパムおよびミダゾラムの有効性を比較する多施設共同試験（Alvarez ら，2015 年）[14]［資料番号 5.4.51］ 27
2.3.15. てんかん重積状態における抗てんかん薬 4 剤の比較：インドからの報告（Misra ら，2016 年）[15]［資料番号 5.4.52］ 27
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 28
3.1. 試験対象集団 28
3.1.1. 国内試験（B3541002 試験） 28
3.1.2. 外国試験（参考資料） 33
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 35
3.2.1. 有効率 35
3.2.1.1. 国内試験（B3541002 試験） 35
3.2.1.2. 外国試験（参考資料） 37
3.2.2. 治験薬投与から発作が消失するまでの時間 38
3.2.2.1. 国内試験（B3541002 試験） 38
3.2.2.2. 外国試験（参考資料） 42

3.2.3. 発作消失から再発するまでの時間 44
3.2.3.1. 国内試験（B3541002 試験） 44
3.2.3.2. 外国試験（参考資料） 48
3.3. 部分集団における結果の比較 50
3.3.1. 性別 50
3.3.1.1. 国内試験（B3541002 試験） 50
3.3.1.2. 外国試験（参考資料） 51
3.3.2. 年齢 51
3.3.2.1. 国内試験（B3541002 試験） 51
3.3.2.2. 外国試験（参考資料） 52
3.3.3. 発作型 52
3.3.3.1. 国内試験（B3541002 試験） 52
3.3.3.2. 外国試験（参考資料） 53
3.3.4. UGT2B15 遺伝子型 54
3.3.4.1. 国内試験（B3541002 試験） 54
3.3.5. 難治性疾患要因の有無 54
3.3.5.1. 国内試験（B3541002 試験） 54
3.4. 国内試験の有効率の考察 58
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
4.1. 臨床成績 59
4.1.1. 国内試験（B3541002 試験）の用法・用量 59
4.1.2. 国内試験（B3541002 試験）の結果 59
4.2. 国内における用法・用量に関する考察 60
4.3. 本剤の臨床的位置付け 68
5. 効果の持続，耐薬性 68
6. 付録 71
6.1. 付表 71
6.2. 参考文献 82

LIST OF TABLES

Table 1. てんかん重積状態の患者を対象とした臨床試験一覧 8

Table 2. 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] 9
Table 3. てんかん重積状態の発作型に関する選択基準 12
Table 4. 国内試験および外国試験の用法・用量 14
Table 5. ドイツにおける用法・用量の根拠となった臨床試験 15
Table 6. 国内試験および外国試験の有効性評価項目 16
Table 7. 有効性の主要な解析対象集団 17
Table 8. 国内試験の被験者の内訳 28
Table 9. 国内試験の被験者背景 29
Table 10. 国内試験の発作型分類 30
Table 11. 国内試験の発作症状 31
Table 12. 国内試験の対象疾患に対する前治療薬 32
Table 13. 国内試験の対象疾患に対する併用薬 [a] 32
Table 14. 外国試験の被験者の内訳 33
Table 15. 外国試験の被験者背景：ITT 集団（初回発作）[a] 34
Table 16. 外国試験（415/416, 411, 100, 312 試験）の発作型分類 35
Table 17. DMT 試験の発作の種類：ITT 集団（すべての発作） 35
Table 18. 201 試験の発作型分類：評価対象発作 35
Table 19. 国内試験の有効率（%）：FAS 37
Table 20. 外国試験の有効率（%）：ITT 集団（初回発作） 38
Table 21. 国内試験の初回投与終了後から発作消失までの時間：FAS 39
Table 22. 国内試験の全投与（初回投与または 2 回目投与）終了後から発作消失までの時間：FAS 41
Table 23. 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） 43
Table 24. 201 試験の投与開始時から発作消失までの時間（n=36 [a]） 43
Table 25. 312 試験の発作型分類別 [a] の投与終了時から発作消失までの時間（n=25[b]） 44
Table 26. 312 試験の全体および年齢別の投与終了時から発作消失までの時間（n=25[a]） 44
Table 27. 国内試験の初回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 45
Table 28. 国内試験の全投与（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（投与終了後 24 時間まで）：FAS 47
Table 29. 201 試験のロラゼパムの効果持続時間 [a]（n=34[b]） 49

Table 30. 312 試験の発作型分類別[a]の効果持続時間（n=25[b]） 49
Table 31. 312 試験の全体および年齢別の効果持続時間（n=25[a]） 50
Table 32. 国内試験の性別の有効率：FAS 51
Table 33. 外国試験の性別の有効率（%）：ITT 集団（初回発作） 51
Table 34. 外国試験の年齢別の有効率（%）：ITT 集団（初回発作） 52
Table 35. 312 試験の小児年齢別の有効率（%） 52
Table 36. 国内試験のてんかん症状別の有効率：FAS 53
Table 37. 外国試験の発作型分類別の初回投与後の有効率（%）：ITT 集団（初回発作） 53
Table 38. 国内試験の UGT2B15 遺伝子型別の有効率：FAS 54
Table 39. 治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症 55
Table 40. 国内試験の 3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴の有無別の有効率：FAS 55
Table 41. 国内試験の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率：FAS 56
Table 42. 国内試験の治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の有無別および年齢別の有効率：FAS 57
Table 43. 国内試験の「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」の有無別の有効率：FAS 58
Table 44. 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 64
Table 45. 小児等てんかん重積状態を対象とした試験におけるロラゼパムの有効性および安全性 67
Table 46. 415/416 試験の再組み入れ例 8 例における有効性 69
Table 47. DMT 試験の再組み入れ例 6 例における有効性 70

LIST OF FIGURES

Figure 1. 国内試験の初回投与終了後から発作消失までの時間 Kaplan-Meier 曲線：FAS 40
Figure 2. 国内試験の全投与（初回または 2 回目投与）終了後から発作消失までの時間の Kaplan-Meier 曲線：FAS 42
Figure 3. 国内試験の初回投与終了後の発作消失から再発するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（投与終了後 24 時間まで）：FAS 46
Figure 4. 国内試験の全投与（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の Kaplan-Meier 曲線（投与終了後 24 時間まで）：FAS 48

Figure 5. ロラゼパム静注 10 分後の薬物濃度（C_{10}）と有効性（発作が 10 分以内に消失し，30 分間持続）および安全性の関係 62

Figure 6. B3541002 試験の小児等を対象としたロラゼパム静脈内投与開始 10 分後の薬物濃度（C_{10}）と有効性（発作が 10 分以内に消失し，30 分間持続）の関係 62

Figure 7. 国内および外国試験における 1 回の発作に対する本剤の消失率 63

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
DZP	diazepam：ジアゼパム
FAS	full analysis set
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
ICU	intensive care uint：集中治療室
ILAE	The International League Against Epilepsy：国際抗てんかん連盟
ITT	intent to treat
LZP	lorazepam：ロラゼパム
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
RAMPART	Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial
SD	standard deviation：標準偏差
SE	status epilepticus：てんかん重積状態
UGT	uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素

1. 背景および概観

ロラゼパム注射液の有効性評価に用いた国内および外国臨床試験の一覧を Table 1 に示した。てんかん重積状態（status epilepticus: SE）の成人および小児患者を対象とした国内第 3 相非盲検試験（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。

この他，てんかん重積状態の患者を対象に本剤の有効性または安全性を検討した外国臨床研究の公表文献を参考資料として添付した（Table 2）。これらの外国臨床研究の要約は 2.3 項に示した。

Table 1.　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。

Table 2. 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[1] （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[2] （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[3] （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[4] （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[5] （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[6] （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[7] （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[8] （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[9] （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[10] （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[11] （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[12] （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[13] （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[14] （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 2. 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[15]（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。

1.1. 試験デザイン

1.1.1. 対象集団

国内および外国試験の対象疾患の定義および判断基準を Table 3 に示した。国内試験および外国試験ともに，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。

てんかん重積状態は，国際抗てんかん連盟（The International League Against Epilepsy: ILAE）[16]により「発作がある程度の長さ以上に続くか，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 発作の発作持続時間について，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。近年では発作が 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。」[17]とされている。そのため，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，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。一方，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ものの，臨床現場では発作が頻発し，緊急の対応が必要な状態とされている。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，部分発作および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[18,19,20]，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。米国および本邦における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[21,22]，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[23]，国内試験での年齢の下限は米国 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）の小児の年齢基準である生後 3 ヵ月以上とした。なお，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。

Table 3.　てんかん重積状態の発作型に関する選択基準

試験番号 (資料番号)	てんかんの発作型	判断基準	対象年齢 [a]
B3541002 （5.3.5.2.1）	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	以下のいずれかに該当 1) 1 回の発作が 5 分以上継続（重積状態） 2) 1 時間以内に 3 回以上の発作（頻発状態） 目視により，発作の発現・消失が判定可能な運動症状を有する発作（成人の場合は，脳波による発作の発現・消失を判定可能とした）。	3 ヵ月以上
415/416 （5.3.5.1.4）	強直間代発作の重積状態	以下のいずれかに該当 1) 2 時間以内に 3 回以上の発作が起こる 2) 2 回以上の発作の間に意識が戻らない 3) 1 回の発作が 15 分以上続く発作で未治療なら 30 分以上継続すると医師が判断	18～85 歳
	欠神発作の重積状態	特徴的な脳波所見を伴う昏迷状態	
	複雑部分発作の重積状態	反復する側頭葉てんかん発作または特徴的な脳波所見を伴う昏迷状態	
	単純部分発作の重積状態	頻回に起こる臨床所見および脳波所見を伴う体性運動発作	
411 （5.3.5.1.3）	強直間代発作の重積状態	以下のいずれかに該当 1) 1 時間以内に 2 回以上の発作が起こる 2) 2 回以上の発作の間に意識が戻らない 3) 1 回の発作が 15 分以上続く発作で未治療なら 30 分以上継続すると医師が判断	18～65 歳
	欠神発作の重積状態	特徴的な脳波所見を伴う昏迷状態	
	複雑部分発作の重積状態	反復する側頭葉てんかん発作または特徴的な脳波所見を伴う昏迷状態	
	単純部分発作の重積状態	頻回に起こる臨床所見および脳波所見を伴う体性運動発作	
100 （5.3.5.1.1）	強直間代発作の重積状態	以下のいずれかに該当 1) 1 時間以内に 3 回以上の発作が起こる 2) 2 回発作の間に意識が戻らない	18～65 歳
	欠神発作の重積状態	脳波上で 3Hz 棘徐波を伴う昏迷状態	
	複雑部分発作の重積状態	脳波異常を伴う昏迷状態，あるいは，臨床所見のある焦点脳波の異常を伴う昏迷状態	
	単純部分発作の重積状態	意識減損がないもの	
312 （5.3.5.2.3）	強直間代発作の重積状態（大発作）	以下のいずれかに該当 1) 1 時間以内に 3 回以上の発作が起こる 2) 2 回発作の間に意識が戻らない	2～18 歳
	欠神発作の重積状態（小発作）	脳波上で 3Hz 棘徐波を伴う昏迷状態	
	単純部分発作の重積状態		
	複雑部分発作の重積状態	脳波異常を伴う昏迷状態	
DMT （5.3.5.1.2）	てんかん重積状態	詳細な情報なし	記載なし [b]
201 （5.3.5.2.2）	全般発作 焦点発作	3 回以上の全般発作が連続して起こり（10 分間ごとに 1 回以上の発作がある），その間意識が十分に戻らない（1 施設）	18～65 歳（1 施設）
		2 回以上の連続した全般発作あるいは焦点発作の間に意識が完全に戻らない（3 施設）	16～60 歳（3 施設）

Source：各試験総括報告書
a. 選択基準で規定した年齢
b. 総括報告書に記載なし。組み入れられた被験者の年齢は 32～87 歳であった。

1.1.2. 用法・用量

国内試験および外国試験の用法・用量を Table 4 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[24,25,26,27,28,29] 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。また，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 Table 5 に示したてんかん重積状態に対する臨床試験，要約報告 1 報[30]およびてんかん重積状態の推奨治療に関する論文 4 報[31,32,33,34]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（415/416 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 4.　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。

Table 5.　ドイツにおける用法・用量の根拠となった臨床試験

著者名（報告年）	デザイン	LZP 投与例	投与量	年齢および被験者数
Amand, Evard (1975)[35]	非盲検	21 例	5～10 mg	生後数週間～10 歳：17 例 成人：4 例
Amand, Evard (1976)[36]	非盲検	29 例	5～10 mg	生後 8 日～12 歳：23 例 成人：6 例
De Oliveira (1978)[37]	非盲検	60 例	4～8 mg	5～15 歳：38 例 16～32 歳：22 例
Griffith, Karp (1980)[1]	非盲検	9 例	≥4 mg	16～60 歳：9 例
Sorel ら(1981)[38]	盲検性に関する記載なし，クロナゼパム 1 mg との比較（30 例はクロスオーバー）	52 例	4～10 mg	10～17 歳：11 例 18～54 歳：50 例
Walker ら(1979)[39]	非盲検	25 例	4～8 mg	≤10 歳：4 例 11～81 歳：21 例
Waltregny, Dargent (1975)[40]	非盲検	11 例	2.5～5 mg	6 歳：1 例 18～61 歳：10 例
Waltregny, Dargent (1976)[41]	非盲検	9 例	2.5～5 mg	16～59 歳：9 例
Ahmad ら(1977)[42]	二重盲検, ジアゼパム 5 mg, クロナゼパム 0.5 mg，フルセミド 40 mg, メキシレチン 100 mg，(+) -プロプラノロール 50 mg との比較	6 例	2 mg	16～38 歳：6 例
Leppik ら(1983)[43]	二重盲検, ジアゼパム 10 mg との比較	37 例	4～8 mg	成人
Levy, Krall (1984)[2]	非盲検	18 例	1～9 mg	14 ヵ月：1 例 20～75 歳：17 例
Scott, Moffett (1981)[44]	非盲検	30 例	1 mg	12～59 歳
Moffett, Scott (1982)[45]	非盲検	11 例	0.025 mg/kg	
Moffett, Scott (1984)[46]	二重盲検，プラセボ対照，クロスオーバー	24 例	1 mg, 6 週間，他の抗てんかん薬と併用	成人
BTR 11458[a] (1985)[47]	非盲検，多施設共同	31 例	0.05 mg/kg	2～11 歳：24 例 12～18 歳：7 例

a. 社内資料 Biostatistical Technical Report (Protocol 345B-312)
LZP：ロラゼパム

1.1.3. 有効性の評価

国内試験および外国試験の有効性評価項目を Table 6 に示した。

国内試験および外国試験ともに，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。本申請の参考資料とした外国試験（415/416, 411, 100 試験）では，初回投与後の有効率を主要評価項目としている。また，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）の本剤の審査報告書でも，各試験の主要評価項目にかかわらず，初回投与後の有効率を主要評価として検討した。これらを踏まえ，国内試験でも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後（初回投与または 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，米国承認申請資料である外国試験（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の発作消失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。

以上のことから，全有効性試験の結果の比較検討の項（3.2 項）では，国内試験および外国試験で重要な有効性の評価項目として設定した，①初回投与後および全投与後の有効率，②初回投与から発作消失までの時間，③投与後の発作消失後から再発するまでの時間の 3 つ評価項目について比較検討した（Table 6）。

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。

1.1.4. 解析方法

1.1.4.1. 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，全試験を通しての結果の比較と解析（3 項）では，いずれも 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。

1.1.4.2. 解析方法の要約

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 DM 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。

2. 個々の試験結果の要約

てんかん重積状態に対するロラゼパム注射液の有効性の評価資料である国内第 3 相試験（B2541002 試験）の結果を要約した。また，参考資料とした外国試験 6 試験（415/416，411，100，312，DMT，201 試験）の結果も要約した。これらの試験結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内第 3 相試験（B3541002 試験）は，日本人てんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の成人および小児患者にロラゼパム注射液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，無対照試験として実施した。本試験は 2014 年 11 月から 2016 年 8 月に実施された。合計 26 例に治験薬が投与され，そのうち 15 例（成人 4 例，小児等 11 例）では治験薬が 2 回投与された。FAS は脳波による発作を呈した成人 1 例を除く 25 例であった。治験薬投与例 26 例が安全性解析対象となった。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）であり，男性は 16 例（61.5%），女性は 10 例（38.5%）であった。

主要評価項目である初回投与後の有効率（初回投与終了後 10 分以内に発作が消失し，投与終了後 30 分間以内に再発しなかった被験者の割合）は，48.0%（12/25 例，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%（6/9 例），小児等では 37.5%（6/16 例）［乳児 0%（0/1 例），幼児 50.0%（4/8 例），小児 28.6%（2/7 例）］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）の有効率は全体で 64.0%（16/25 例，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%（7/9 例），小児等では 56.3%（9/16 例）［乳児 0%（0/1 例），幼児 62.5%（5/8 例），小児 57.1%（4/7 例）］であった。発作が消失するまでの時間の中央値（範囲）は，初回投与後（n=15）および全投与後（n=17）ともに 1.0 分（0～10 分）であった。また，発作消失後から投与終了後 24 時間以内に再発するまでの時間の中央値（範囲）は，初回投与後（15 例中 9 例）で 62.0 分（11～879 分），全投与後（17 例中 9 例）で 103.0 分（23～1246 分）であった。

有害事象は治験薬投与例 26 例中 12 例（46.2%）で認められた。治験薬と関連のある有害事象として，運動失調および平衡障害（それぞれ 1 例，3.8%）ならびに傾眠（2 例，7.7%）が認められた。誤嚥性肺炎が重篤な有害事象として 1 例（幼児）で認められたが，治験薬との関連性はないとされた。有害事象による投与中止も認められなかった。

2.2. 外国試験（参考資料）

参考資料とした外国試験 6 試験（415/416，411，100，312，DMT，201 試験）の成績を以下に示した。

2.2.1. 用量反応試験（415/416 試験）［資料番号 5.3.5.1.4］

415/416 試験は，てんかん重積状態（強直間代発作，単純部分発作，複雑部分発作および欠神発作のてんかん重積状態）の患者を対象にロラゼパム 1, 2 または 4 mg を静脈内投与（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）したときの有効性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験であった。本試験は 1991 年 11 月から 1993 年 4 月

に実施された。119 例のてんかん重積状態の患者が組み入れられ，41 例がロラゼパム 1 mg 群に，37 例が 2 mg 群に，41 例が 4 mg 群に無作為に割り付けられた［ITT 集団（初回発作）］。このうち 8 例は試験期間内に発作を複数回発症しその都度試験に組み入れられたため，延べ 130 例（ロラゼパム 1 mg 群 43 例，2 mg 群 39 例，4 mg 群 48 例）が ITT 集団（すべての発作）に含まれた。組み入れ例 119 例のうち女性は 48 例（40.3%），男性は 71 例（59.7%）であり，年齢の分布（最小～最大）は 11～81 歳であった。

ITT 集団（初回発作）を対象とした有効性の解析では，主要評価項目である初回投与後の有効率（投与終了後 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）は，1 mg 群で 61.0%（25/41 例），2 mg 群で 56.7%（21/37 例），4 mg 群で 75.6%（31/41 例）と，4 mg の有効率が高かったが，用量群間で統計的に有意な差は認められなかった。副次評価項目である初回投与または 2 回目投与後の有効率は 1 mg 群で 75.6%（31/41 例），2 mg 群で 86.5%（32/37 例），4 mg 群で 95.1%（39/41 例），初回，2 回目または 3 回目投与の有効率は 1 mg 群で 80.5%（33/41 例），2 mg 群で 94.6%（35/37 例），4 mg 群で 95.1%（39/41 例）であり，用量群間で統計的に有意な差は認められなかった。初回投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間）も用量群間で統計的に有意な差は認められなかった。初回投与後に発作が消失した被験者のうち，2 例（2 mg 群および 4 mg 群の各 1 例）で発作消失後 31～90 分の間に発作が再発した。

本試験では死亡例が 5 例認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 10 例（初回投与量 4 mg : 5 例，2 mg : 2 例，1 mg : 3 例）に発現し，このうち，呼吸器関連の事象（呼吸停止，呼吸抑制，過換気，呼吸不全）は 4 例，低血圧は 2 例認められた。これらの事象と治験薬との因果関係は否定されなかったが，いずれも対症療法により消失した。呼吸停止の 1 例（初回投与量 4 mg）は，追加投与を受けずに試験を中止した。

2.2.2. ジアゼパムとの比較（411 および 100 試験）

2.2.2.1. 411 試験［資料番号 5.3.5.1.3］

411 試験は，てんかん重積状態（強直間代発作，単純部分発作，複雑部分発作および欠神発作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（必要な場合，初回投与から 10～15 分後に追加投与）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，並行群間比較試験であった。本試験は 1989 年 10 月から 1991 年 2 月に実施された。58 例のてんかん重積状態の患者が組み入れられ，30 例にロラゼパム，28 例にジアゼパムが投与された［ITT 集団（初回発作）］。このうち 4 例は試験期間内に発作を複数回発症しその都度試験に組み入れられたため，延べ 62 例（ロラゼパム群 34 例，ジアゼパム群 28 例）が ITT 集団（すべての発作）に含まれた。組み入れ例 58 例のうち男性は 26 例（44.8%），女性は 32 例（55.2%）であり，年齢の分布（最小～最大）は 9～86 歳であった。

ITT 集団（初回発作）を対象とした有効性の解析では，主要評価項目である初回発作に対する初回投与後の有効率（投与終了後 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）は，ロラゼパム群で 80.0%（24/30 例），ジアゼパム群で 57.1%（16/28 例）であり，群間に有意差（p=0.044）が認められた。もう 1 つの主要評価項目である全投与後（初回投与または追加投与後）の有効率は，ロラゼパム群で 93.3%（28/30 例），ジアゼパム群で 85.7%（24/28 例）であり，ロラゼパム群でより高い有効率を示したが，群間に有意差は認められなかった（p=0.394）。初回発作に対する初回投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間）は，ロラゼパム群の方が

ジアゼパム群に比べて短い傾向にあったが（中央値はそれぞれ 5.0 分，10.5 分），群間で有意な差は認められなかった。

ジアゼパム群の 1 例で治験薬と関連のある重度な呼吸不全が認められた。本試験では死亡例は報告されず（死亡例以外の重篤な有害事象については総括報告書に記載なし），有害事象による中止例も認められなかった。

2.2.2.2. 100 試験［資料番号 5.3.5.1.1］

100 試験は，てんかん重積状態（強直間代発作，単純部分発作，複雑部分発作および欠神発作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（必要な場合，初回投与から 10～15 分後に追加投与）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，並行群間比較試験であった。本試験は 1979 年 5 月から 1982 年 9 月に実施された。101 例のてんかん重積状態の患者が組み入れられ（そのうち 1 例のデータは欠測），50 例にロラゼパム，50 例にジアゼパムが投与された。有効性データ欠測例 2 例（各群 1 例）を除いた 98 例（ロラゼパム群 49 例，ジアゼパム群 49 例）が ITT 集団（初回発作）となった。また，2 例は試験期間内に発作を複数回発症しその都度試験に組み入れられたため，延べ 101 例（ロラゼパム群 50 例，ジアゼパム群 51 例）が ITT 集団（すべての発作）となった。ITT 集団（初回発作）98 例のうち男性は 74 例（75.5%），女性は 23 例（23.5%），不明が 1 例（1.0%）であり，年齢の分布（最小～最大）は 18～96 歳であった。

ITT 集団（初回発作）を対象とした有効性の解析では，主要評価項目である初回発作に対する初回投与後の有効率（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被験者の割合）は，ロラゼパム群で 69.4%（34/49 例），ジアゼパム群で 58.3%（28/48 例）であり，ロラゼパム群でより高い有効率を示したが，群間に有意差は認められなかった。もう 1 つの主要評価項目である全投与後（初回投与または追加投与後）の有効率はロラゼパム群で 71.4%（35/49 例），ジアゼパム群で 64.6%（31/48 例）であり，ロラゼパム群でより高い有効率を示したが，群間に有意差は認められなかった。初回発作に対する初回投与開始時から発作消失までの時間（効果発現時間）の中央値は両群とも 5.0 分であった。効果持続時間は，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，効果持続時間の評価には限界があったが，ロラゼパム群およびジアゼパム群ともに，効果持続時間の中央値は 1 時間以上であった。

本試験では，呼吸器系の有害事象として無呼吸（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 1 例），低換気（ロラゼパム群 2 例，ジアゼパム群 3 例）および呼吸不全（ロラゼパム群 1 例）が認められ，いずれも治験責任医師より治験薬と関連ありと判断された。また，低血圧がロラゼパム群 2 例で認められ，治験薬と関連ありと判断された。本試験期間中および終了後に，死亡例が 10 例認められたが（ロラゼパム群 7 例，ジアゼパム群 3 例），いずれも治験薬との関連はなかった（死亡例以外の重篤な有害事象については総括報告書に記載なし）。有害事象による中止は認められなかった。

2.2.3. 小児患者を対象とした試験（312 試験）［資料番号 5.3.5.2.3］

312 試験は，てんかん重積状態（強直間代発作，単純部分発作，複雑部分発作および欠神発作のてんかん重積状態）の小児患者を対象にロラゼパム 0.05 mg/kg を静脈内投与（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，非盲検試験であった。31 例のてんかん重積状態の小児患者が組み入れられた。31 例のうち女性は 11 例（35%），男性は 20 例（65%）であり，年齢（最小～最大）の分布は 2～18 歳であった。

有効性評価項目は，投与終了後の発作消失の有無，投与終了時から発作消失までの時間，および効果持続時間であった。投与回数を問わず 81%（25/31 例）の被験者でロラゼパム投与後に発作が消失した。発作が消失した 25 例のうち，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。効果持続時間は，45 分未満が 4 例，3～18 時間が 8 例，1～4 日が 3 例であった。

呼吸停止が 1 例で認められたが，治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象および有害事象による中止例について総括報告書に記載はなかった。

2.2.4. その他の非盲検試験

2.2.4.1. DMT 試験［資料番号 5.3.5.1.2］

DMT 試験は，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，単施設，無作為化，非盲検，医師主導試験であり，承認申請を目的とした試験ではなかった。本試験は 1982 年 1 月から 1987 年 6 月に実施された。てんかん重積状態の患者 79 例が組み入れられ，38 例にロラゼパム，41 例にフェニトインが投与された［ITT 集団（初回発作）］。このうち 6 例は試験期間内に発作を複数回発症しその都度試験に組み入れられたため，延べ 87 例（ロラゼパム群 44 例，フェニトイン 43 例）が ITT 集団（すべての発作）となった。ロラゼパムまたはフェニトインを第 1 試験薬として割り付け，投与後にそれが無効だった場合には，もう一方の試験薬を第 2 試験薬として投与した。組み入れ例 79 例のうち男性が 76 例，女性が 3 例であり，年齢（最小～最大）の分布は 32～87 歳であった。

ITT 集団（すべての発作）における第 1 試験薬の有効率（投与終了後 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）は，ロラゼパム群で 75%（33/44 例），フェニトイン群で 53%（23/43 例）であり，ロラゼパム群の有効率はフェニトイン群に比べて統計的に有意に高かった（p=0.045）。ITT 集団（初回発作）における第 1 試験薬の有効率はロラゼパム群で 71%（27/38 例），フェニトイン群で 56%（23/41 例）であり，両群間に有意差（p=0.243）は認められなかった。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群で 39 分であったが，フェニトイン群では打ち切り例が多く中央値を算出できなかった。発作消失までの時間は，ロラゼパム群でフェニトイン群と比較して統計的に有意に短かったが（Wilcoxon 検定 p=0.048），Log-rank 検定では有意差は認められなかった。

本試験では第 1 試験薬無効例にもう一方の試験薬を第 2 試験薬として投与したため，ロラゼパムは合計 62 例（第 1 試験薬 : 44 例，第 2 試験薬 : 18 例），フェニトインは合計 53 例（第 1 試験薬 : 43 例，第 2 試験薬 : 10 例）に投与された。有害事象として低血圧（ロラゼパム 13/62 例，フェニトイン 15/53 例），無呼吸（ロラゼパム 1/62 例）および低換気（ロラゼパム 7/62 例，フェニトイン 5/53 例）が認められたが，これらの有害事象の総発現率はロラゼパム投与例（27%，17/62 例）でフェニトイン投与例（36%，19/53 例）よりも低かった。なお，本試験では，組み入れられた 79 例のうち 18 例が死亡した。死亡例 18 例のうち 2 例は，てんかん重積状態に直接関連し

た死亡と試験責任医師に判断された（死亡以外の重篤な有害事象について総括報告書に記載なし）。有害事象による中止は認められなかった。

2.2.4.2. 201 試験［資料番号 5.3.5.2.2］

201 試験は，てんかん重積状態の患者にロラゼパム 4 mg を静脈内投与し，有効性および安全性を検討する多施設共同，非盲検試験である。本試験は 1976 年から 1979 年に実施された。合計 47 例のてんかん重積状態の患者が組み入れられた。病院がカルテを紛失した 1 例を除く 46 例が有効性および安全性の解析対象となった。このうち 3 例は試験期間内に発作を複数回発症しその都度試験に組み入れられたため合計 50 回のてんかん発作が評価対象となった。有効性解析対象 46 例のうち男性は 30 例，女性は 16 例であり，年齢の分布（最小～最大）は 5～81 歳であった。

ロラゼパム投与後に 50 回の発作のうち 43 回（86%）が消失し，有効性が確認された。31 回の発作は 4 mg の初回投与で消失し，残りの 12 回の発作は 4 mg の初回投与および 2 回目投与で消失した。発作消失までの時間が記録された 36 回の発作のうち 24 回(67%)は 15 分以内に消失した。効果持続時間が記録された 34 回の発作のうち，24 時間以上にわたって発作をコントロールできたのは 19 回（56%）であった。呼吸停止が 1 例で認められ，治験責任医師は，本被験者はロラゼパムを急速に投与された可能性があると考えた。本試験では 7 例が死亡したが（総括報告書に死因の記載なし），ロラゼパムと関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象および有害事象による投与中止について，総括報告書に記載はなかった。

2.3. 外国臨床研究（参考資料）

2.3.1. てんかん重積状態に対するロラゼパム治療の検討（Griffith ら，1980 年）[1]［資料番号 5.4.40］

てんかん重積状態の患者 9 例に対するロラゼパム静脈内投与を検討した。年齢の分布（最小～最大）は 16～60 歳，3 例は全般発作，6 例は部分発作であった。効果発現までの時間は平均 3 分であった。全 9 例中 8 例に効果がみられ，12 時間以上の発作の消失がみられたが，残る 1 例では消失が 11 時間にとどまり，2 回目の静脈内投与（ロラゼパム 4 mg）を要した。無呼吸はみられなかった。また，フェノバルビタールと併用した場合にも，重度の低血圧はみられなかった。ジアゼパムの静脈内投与後に発作が再発した 2 例にロラゼパムを投与した結果，発作は消失した。

2.3.2. てんかん重積状態に対するロラゼパム治療の検討（Levy ら，1984 年）[2]［資料番号 5.4.41］

18 例に認められたてんかん重積状態 21 件（1982 年 10 月までの 15 ヵ月間に治療を受けた患者）に対するロラゼパム（1～9 mg）静脈内投与をレトロスペクティブに検討した。てんかん重積状態とは，けいれん性または非けいれん性で，2 回以上の発作があり，発作と発作の間に意識が完全に戻らないもの，または意識障害の有無を問わず臨床上または脳波上 30 分以上発作が持続するものと定義した。患者の年齢は生後 14 ヵ月～75 歳で，有効性評価項目は 1 回または 2 回投与後 15 分以内の消失，効果発現時間，効果持続時間とした。7 例に 8 件の強直間代発作または間代発作の重積状態が認められ，発作はすべてロラゼパム投与後 15 分以内に消失した。10 例に 11 件の応答性変容を伴う部分発作重積状態が認められ，そのうち 9 件（82%）ではロラゼパムの効果が不良であった。持続性部分てんかん患者 2 例では初回投与後 10 分以内に消失がみられた。4 件の呼吸抑制が 3 例に発現し，そのうち 2 例では挿管が必要であった。また，4 例に顕著な嗜眠が認められた。

2.3.3. 小児のてんかん重積状態に対するロラゼパム治療の検討：（Crawford ら，1987 年）[3]［資料番号 5.4.42］

てんかん重積状態または反復性発作の治療のためロラゼパムの静脈内投与を受けた小児および若年成人 77 例を対象としたレトロスペクティブ試験を実施した。12 歳未満の患者 64 例（発作 112 回）の有効率（投与 15 分以内の発作の消失）は 79%であり，4%で発作強度の低下がみられた。そのうち，1 歳未満の 16 例（最年少は生後 5 週間，発作 25 回）に対する有効率（投与 15 分以内の発作の消失）は 72%であり，4%で発作強度の低下がみられた。1 歳未満の乳児におけるてんかん重積状態に対する投与量の中央値は 0.11 mg/kg（95%信頼区間：0.10 mg/kg，0.17 mg/kg）であった。ロラゼパム初回投与後に気管内挿管を要した患者は 5 例認められたが，ロラゼパムとの関連性は不明であった。

2.3.4. てんかん発作およびてんかん重積状態の急性治療におけるロラゼパムとジアゼパムとの比較（Appleton ら，1995 年）[4]［資料番号 5.4.43］

1992 年 1 月 1 日～1992 年 12 月 31 日，急性のけいれんおよびてんかん重積状態（強直間代発作の重積状態）の小児 102 例を対象にロラゼパムとジアゼパムを比較するプロスペクティブな非盲検試験を実施した。奇数日に来院した患者にはジアゼパム 0.3～0.4 mg/kg，偶数日に来院した患者にはロラゼパム 0.05～0.1 mg/kg を静脈内投与（静脈内投与ができない場合は直腸内投与）した。評価項目は，発作消失までの時間，投与回数，追加抗てんかん薬の使用，入院 24 時間の発作の回数，呼吸抑制の発現（酸素フェイスマスクが必要，努力呼吸の低下，けいれんの停止に伴う呼吸数の低下）とした。評価対象とした 86 例（ロラゼパム群 33 例，ジアゼパム群 53 例）のうち抗てんかん薬の追加投与が必要となった患者は，ジアゼパム群と比較してロラゼパム群で有意に少なかった（ロラゼパム群 1 例に対してジアゼパム群 17 例，$p<0.01$）が，繰り返し投与が必要となった患者および入院 24 時間以内の再発に有意差はなかった。また，呼吸抑制はロラゼパム群 1 例（3%），ジアゼパム群 8 例（15%）に発現したが有意差はなかった。呼吸抑制およびてんかん重積状態の持続により集中治療室（ICU）に入院した患者は，ジアゼパム群が 8 例であったのに対し，ロラゼパム群ではみられなかった。

2.3.5. 全般発作のてんかん重積状態に対する 4 種類の治療の比較検討（Treiman ら，1998 年）[5]［資料番号 5.4.44］

全般発作のてんかん重積状態に対する最善の初期治療を明らかにするために，4 種類の静脈内投与法（①ロラゼパム 0.1 mg/kg，②フェノバルビタール 15 mg/kg，③フェニトイン 18 mg/kg，④ジアゼパム 0.15 mg/kg に続いてフェニトイン 18 mg/kg）を比較検討する無作為化，二重盲検，多施設共同試験を 1990 年 7 月 1 日～1995 年 6 月 30 日に実施した。発作を臨床上の発作（目視で全身けいれんと確認）と脳波上の発作（昏睡状態および脳波の発作性放電により確認）に分類した。臨床上の発作の患者 384 例の有効率（投与開始後 20 分以内に発作が消失し，その後 40 分間以内は再発しない）は，ロラゼパム群で 64.9 %，フェノバルビタール群で 58.2%，ジアゼパム+フェニトイン群で 55.8%，フェニトイン群で 43.6%であった。ロラゼパムは対比較でフェニトインに比べて有意に優れていた（$p=0.02$）。脳波上の発作の患者 134 例では有効率に群間で有意な差はなかった（各群の有効率は 7.7%～24.2%）。試験期間（12 時間）中の再発頻度，副作用発現率，30 日後の転帰に群間で差はなかった。

2.3.6. 院外てんかん重積状態の治療におけるロラゼパム，ジアゼパムおよびプラセボの比較検討（Alldredge ら，2001 年）[6]［資料番号 5.4.19］

院外てんかん重積状態（5 分以上継続）または頻発状態に対する救急救命士によるベンゾジアゼピン系薬剤の静脈内投与を評価する無作為化，二重盲検試験を実施した。1994 年 1 月 4 日～1999 年 1 月 31 日の期間に 18 歳以上の成人患者 205 例を組み入れ，66 例にロラゼパム 2 mg，68 例にジアゼパム 5 mg，71 例にプラセボを投与した（発作が初回投与後 4 分以上継続または再発した場合は同用量を投与した）。救急部門到着時に発作が消失していた患者の割合は，ロラゼパム群（59.1%）およびジアゼパム群（42.6%）ともにプラセボ群（21.1%）よりも高かった（いずれも p=0.001）。共変量による調整後の，救急部門到着までの発作消失率のプラセボ群に対するオッズ比は，ロラゼパム群で 4.8（95%信頼区間：1.9，13），ジアゼパム群で 2.3（95%信頼区間：1.0，5.9）であり，ジアゼパム群に対するロラゼパム群のオッズ比は 1.9（95%信頼区間：1.0，5.9）であった。治験薬投与後の呼吸器系および循環器系合併症（低血圧，不整脈，呼吸器系の処置を要する状態）の発現率はロラゼパム群で 10.6%，ジアゼパム群で 10.3%およびプラセボ群で 22.5%であった（p=0.08）。最も多く認められた合併症は，バッグバルブマスク換気または気管挿管を要する呼吸状態であり，ロラゼパム群の 7 例，ジアゼパム群の 6 例，プラセボ群の 11 例で認められた。ベンゾジアゼピン系薬剤は，成人の院外てんかん重積状態に対して救急救命士が投与した場合でも安全かつ有効であった。ロラゼパムはジアゼパムと比較してより高い効果を示す傾向が認められた。本試験の結果から，成人の院外てんかん重積状態に対する治療にはロラゼパムが推奨される。

2.3.7. てんかん重積状態の初回治療としてのロラゼパムとジアゼパムとの比較（Cock ら，2002 年）[7]［資料番号 5.4.45］

ロラゼパムの安全性，有効性およびコストをジアゼパムと比較検討するため，てんかん重積状態の第 1 選択薬が，新しい管理プロトコル（1997 年 5 月）によりジアゼパム 10 mg 静脈内投与からロラゼパム 4 mg 静脈内投与に変更された前後 18 ヵ月のてんかん重積状態の患者をレトロスペクティブに検討した。17～88 歳の成人（男性 44 例，女性 28 例）を対象に，第 1 コードまたは第 2 コードが「てんかん」，「発作」，または「てんかん重積状態」のカルテと因果関係の記録を調べ，てんかん重積状態の患者を特定した。治療成功は，発作が消失し，その後 12 時間以内に再発がないことと定義した。第 1 選択薬としてロラゼパムのみが投与された 17 例中 11 例，ジアゼパムのみが投与された 46 例中 28 例は治療成功とされた。両薬剤の発作の消失に対する有効性は同程度であったが，発作が再発した患者および繰り返し投与が必要となった患者はロラゼパム投与後の方が有意に少なかった。鎮静（ロラゼパム 5 例，ジアゼパム 8 例），低血圧（ロラゼパム 0 例，ジアゼパム 4 例），呼吸抑制の発現および薬剤のコストについては，両薬剤に差はみられなかった。

2.3.8. 小児のけいれん性てんかん重積状態に対するロラゼパムとジアゼパム静脈内投与の比較評価（Qureshi ら，2002 年）[8]［資料番号 5.4.46］

本試験では，小児のけいれん性てんかん重積状態に対する第 1 選択薬としてロラゼパムおよびジアゼパム静脈内投与の有効性および安全性を比較した。1997 年 9 月から 1998 年 3 月までの 6 ヵ月間（前期）と 1999 年 3 月から 2000 年 3 月までの 1 年間（後期）の両期間に救急救命部門を受診したてんかん重積状態の小児全例を対象に，標準治療として前期はジアゼパム，後期はロラゼパムを投与し（初回投与後 10 分以内に発作が消失しない場合は同用量を再投与），発作消失ま

での時間および有害事象を評価した。ジアゼパム 0.32 mg/kg は 26 例中 17 例に投与され，ロラゼパム 0.13 mg/kg は 59 例中 31 例に投与された。両群間の年齢，性別および発作型に大きな違いはなかった。点滴ライン確保後 15 分以内に発作が消失した患者（有効例）は，ジアゼパム群では 11 例（65%），ロラゼパム群では 20 例（65%）であり，発作消失までの時間の中央値はそれぞれ 3 分および 5 分であった。ロラゼパム群の 6 例（19%）およびジアゼパム群の 2 例（12%）が投与後に集中治療室への入室を要した。これらの患者では，チオペントンの導入（各群 1 例），呼吸抑制の懸念（ロラゼパム群の 3 例），気管挿管および人工換気施行，もしくは循環不全または呼吸不全の合併症（各群 1 例に集中治療室での処置を要する髄膜炎が発現）による経過観察を行った。発作の再発率に両群で有意な差は認められなかった。小児のてんかん重積状態に対してロラゼパムはジアゼパムと同程度に有効かつ安全であることが示唆された。

2.3.9. 小児を対象としたけいれん性てんかん重積状態の治療におけるロラゼパムとジアゼパム+フェニトイン併用との無作為化比較対照試験（Sreenath ら，2010 年）[9]［資料番号 5.4.18］

ロラゼパム静脈内投与とジアゼパム+フェニトイン併用を比較するための無作為化比較試験を実施した。第 3 次医療センターを受診したけいれん性てんかん重積状態の 1～12 歳の小児 178 例をロラゼパム 0.1 mg/kg 群（90 例）またはジアゼパム 0.2 mg/kg+フェニトイン 18 mg/kg 併用群（88 例）に無作為に割り付け，その後 18 時間追跡した。有効率は両群とも 100%であり，発作消失までの時間の中央値（両群とも 20 秒），追加投与を要した例数（割合）［ロラゼパム群 6 例（6.7%），ジアゼパム+フェニトイン併用群 14 例（15.9%）］，および呼吸抑制発現例（割合）［ロラゼパム群 4 例（4.4%），ジアゼパム+フェニトイン併用群 5 例（5.6%）］に統計的に有意な差は認められなかった。追加の抗てんかん薬や人工換気を要した患者も認められず，もう一方の試験薬へのクロスオーバーを必要とした患者もいなかった。ロラゼパムは，ジアゼパム+フェニトイン併用と同程度に有効かつ安全であったことから，小児のてんかん重積状態の初回発作に対しては，ジアゼパム+フェニトイン併用に代わり，ロラゼパムの投与を推奨する。

2.3.10. 小児てんかん重積状態患者におけるロラゼパムの薬物動態の検討（Chamberlain ら，2012 年）[10]［資料番号 5.4.47］（CTD M2.7.2 項）

生後 3 ヵ月から 17 歳までのてんかん重積状態またはその既往歴がある患者を対象に，ロラゼパム静脈内投与後（注入時間：1 分間）の薬物動態を検討する試験として実施した。本試験では 69 例にロラゼパムが投与され，そのうち 53 例はてんかん重積状態の患者であった。てんかん重積状態の患者 53 例の年齢の内訳は，3 ヵ月以上～3 歳未満が 19 例，3 歳以上～13 歳未満が 26 例，13 歳以上～18 歳未満が 8 例であった。53 例中 36 例に単回投与（平均投与量：0.08 mg/kg, 1.7 mg），8 例（16.7%）は 30 分以内に 2 回目投与（平均総投与量：0.13 mg/kg，2.4 mg），4 例（8.3%）は 30 分以内に 3 回以上の投与（平均総投与量：0.16 mg/kg，5.3 mg）が行われた。6 例（12.5%）は初回投与後 30 分以内に他剤に切り替えられた（3 回目投与）。てんかん重積状態の患者 48 例（薬物動態解析対象）のうち 42 例（87.5%，95%信頼区間：74.8%，95.3%）では初回投与または 2 回目投与後に発作が消失した。48 例中 4 例（8.3%）では呼吸抑制に対して補助換気を用いた。低血圧（13 例）および過鎮静（8 例）が投与後 1 時間以内に認められたが，ロラゼパムとの関連性は不明であった。

2.3.11. てんかん重積状態におけるレベチラセタムとロラゼパムの比較検討：無作為化，非盲検，パイロット試験（Misra ら，2012 年）[11]［資料番号 5.4.48］

てんかん重積状態に対するレベチラセタムとロラゼパム静脈内投与の有効性および安全性を比較する無作為化，非盲検，パイロット試験を 2008 年 1 月～2010 年 6 月に実施した。けいれん性てんかん重積状態および潜在性てんかん重積状態（昏睡状態にあり脳波検査で発作放電を確認）の患者 79 例をレベチラセタム 20 mg/kg またはロラゼパム 0.1 mg/kg に無作為に割り付けた。割り付けられた薬剤（第 1 試験薬）投与後 10 分以内に発作が消失しない場合は，もう一方の薬剤（第 2 試験薬）を投与した。第 1 試験薬としての有効率（投与後 30 分以内に発作が消失した割合）はレベチラセタム群で 76.3%（38 例中 29 例），ロラゼパム群で 75.6%（41 例中 31 例）であった。第 1 試験薬が無効な患者での第 2 試験薬としての有効率は，レベチラセタムが 70.0%（10 例中 7 例），ロラゼパムが 88.9%（9 例中 8 例）であった。第 1 試験薬による発作消失例のうち 24 時間以内に発作が再発しなかった患者の割合は，レベチラセタム群で 79.3%（29 例中 23 例），ロラゼパム群で 67.7%（31 例中 21 例）であり，ほぼ同様であった。ロラゼパムではレベチラセタムと比較して人工換気の必要性が有意に高く（p=0.03），低血圧の発現率も高かったが，有意な差ではなかった（p=0.06）。てんかん重積状態の治療としてレベチラセタムはロラゼパムの代わりとなりうる薬剤であり，呼吸障害または低血圧を伴う患者ではレベチラセタムによる治療が望ましいと思われる。

2.3.12. 病院到着前のてんかん重積状態に対するミダゾラム筋肉内投与とロラゼパム静脈内投与との比較（Silbergleit ら，2012 年）[12]［資料番号 5.4.49］

Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial（RAMPART）試験は，てんかん重積状態（5 分を超えて持続するけいれん，および救急救命士到着後も持続するけいれん）の小児（体重 13 kg 以上）および成人に対し，救急救命士が病院到着前にロラゼパム静脈内投与［2 mg（体重 13～40 kg），4 mg（体重>40 kg）］またはミダゾラム筋肉内投与［5 mg（体重 13～40 kg），10 mg（体重>40 kg）］を実施し，その有効性を比較検討する二重盲検，無作為化，非劣性試験であった。2009 年 6 月 15 日～2011 年 1 月 14 日の間に計 893 例が無作為化され, 448 例がミダゾラム群, 445 例がロラゼパム群に割り付けられた。男性が 488 例，女性が 405 例であり，年齢（最小～最大）は 0～102 歳であった。主要評価項目は救急部への到着前にレスキュー治療を要することなくけいれんが消失した患者の割合で，ミダゾラム群では 73.4%（329/448 例），ロラゼパム群では 63.4%（282/445 例）であり，ロラゼパム静脈内投与に対するミダゾラム筋肉内投与の非劣性が示された。副次評価項目の 1 つである救急部到着後 30 分以内に気管内挿管を要した患者の割合（ミダゾラム群 14.1%，ロラゼパム群 14.4%）および発作の再発（ミダゾラム群 11.4%，ロラゼパム群 10.6%）に群間差はなかった。

2.3.13. 小児のてんかん重積状態に対するロラゼパムとジアゼパムとの比較：無作為化臨床試験（Chamberlain ら，2014 年）[13]［資料番号 5.4.50］

2008 年 3 月 1 日～2012 年 3 月 14 日，生後 3 ヵ月から 18 歳未満の小児を対象に，強直間代発作のてんかん重積状態に対するロラゼパムの有効性および安全性をジアゼパムと比較検討する，二重盲検, 無作為化試験を実施した。140 例がジアゼパム 0.2 mg/kg 群, 133 例がロラゼパム 0.1 mg/kg 群（いずれも静脈内投与）に無作為に割り付けられた。有効性の主要評価項目とした初回投与後 10 分以内にてんかん重積状態が消失し，かつ 30 分間発作のない状態が持続した患者の割合は，ジアゼパム群 72.1%（101/140 例），ロラゼパム群 72.9%（97/133 例）であり，安全性の主要評価

項目とした補助換気（バッグバルブマスクまたは気管内挿管）を要する重度の呼吸抑制が初回投与後 4 時間以内に発現した患者の割合は，ジアゼパム群 16.0%，ロラゼパム群 17.6%であり，いずれの主要評価項目においても両群に有意差はなかった。有効性の副次評価項目（2 回目投与の有無，追加抗てんかん薬の使用，発作消失までの時間，投与後 60 分間および 4 時間の消失持続）にも両群に有意差はなかった。安全性の副次評価項目では，鎮静（Riker スコア<3）の発現率がジアゼパム群（50.0%）に対してロラゼパム群（66.9%）で有意に高かったが，呼吸抑制および誤嚥性肺炎について両群に有意差はなかった。

2.3.14. てんかん重積状態に対する治療実態およびクロナゼパム，ロラゼパムおよびミダゾラムの有効性を比較する多施設共同試験（Alvarez ら，2015 年）[14]［資料番号 5.4.51］

2013 年 2 月から 2014 年 3 月 31 日に 4 つの第 3 次医療センターを受診した 17 歳以上の成人てんかん重積状態患者 177 例の臨床データを前向きに収集し，ベンゾジアゼピン系薬剤による治療実態およびクロナゼパム，ロラゼパムおよびミダゾラムの有効性を比較した。有効性は，難治性てんかん重積状態（第 1 および第 2 選択薬を投与しても発作が消失せず，別の薬剤の投与を要する状態）の発現リスクおよび発作消失までに要した抗てんかん薬の数を基に評価した。第 1 選択薬としてクロナゼパム（標準投与量：0.015 mg/kg）が 72 例（40.62%），ロラゼパム（標準投与量：0.1 mg/kg）が 82 例（46.33%），ミダゾラム（標準投与量：0.15 mg/kg）が 23 例（12.99%）に投与された。ロラゼパム投与例のほとんど（各施設の 8 割超）で十分な効果が得られなかった。投与量で調整した後の難治性てんかん重積状態の発現リスクは，ロラゼパムでクロナゼパムに比して高く［オッズ比 6.4，95%信頼区間（2.66，15.5）］，発作消失までに要した抗てんかん薬の数もクロナゼパムに比して多かった［オッズ比 4.35，95%信頼区間（1.8，10.49）］。クロナゼパムとミダゾラムの難治性てんかん重積状態の発現リスクおよび抗てんかん薬数は同様であった。てんかん重積状態の治療としてクロナゼパムはロラゼパムおよびミダゾラムに代わり得ると考えられ，クロナゼパムを国際的なてんかん重積状態の治療ガイドラインに含めることが妥当であると思われた。ただし，この試験ではロラゼパムの投与量が 0.1 mg/kg（標準投与量）より低い患者の割合が 8 割以上と多かった。

2.3.15. てんかん重積状態における抗てんかん薬 4 剤の比較：インドからの報告（Misra ら，2016 年）[15]［資料番号 5.4.52］

てんかん重積状態に対する第 1 および第 2 選択薬としてのロラゼパム，フェニトイン，バルプロ酸およびレベチラセタムの有効性および安全性ならびに難治性てんかん重積状態に対する予防効果を比較検討した。第 1 期では，2003 年から 2007 年に 117 例を無作為に割り付け，第 1 選択薬としてバルプロ酸 30 mg/kg またはフェニトイン 18 mg/kg を静脈内投与し，発作が消失しない場合は第 2 選択薬としてもう一方の薬剤を投与した。第 2 期では，2008 年から 2010 年に 79 例を無作為に割り付け，第 1 選択薬としてロラゼパム 0.1 mg/kg またはレベチラセタム 20 mg/kg を静脈内投与し，発作が消失しない場合は第 2 薬剤としてもう一方の薬剤を投与した。第 1 選択薬としての有効率はロラゼパムで 75.1%，レベチラセタムで 76.3%，バルプロ酸で 55.4%，フェニトインで 44.2%であった。また，第 2 選択薬としての有効率はレベチラセタムで 88.9%，ロラゼパムで 70%，バルプロ酸で 74.1%，フェニトインで 25%であった。難治性てんかん重積状態の発現率は第 1 期（バルプロ酸＋フェニトイン；29.9%）で第 2 期（ロラゼパム＋レベチラセタム；10.5%）よりも高かったが，死亡および副作用の発現率は第 2 期で第 1 期よりも高かった（死亡：50% vs 29%，副作用 44.3% vs 37.6%）。主な副作用（第 1 期 vs 第 2 期）として，低血圧（3.4% vs 31.6%），

呼吸不全（15.4% vs 44.3%），肺炎（1.7% vs 38.0%），また人工呼吸器の使用（8.5% vs 38.0%）が認められた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

国内試験（B3541002 試験）および参考資料とした外国試験 6 試験について記載した。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内試験における被験者の内訳を全体および年齢別に Table 8 に示した。合計 26 例に治験薬が投与された。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，成人の 1 例は，脳波による判定を要する発作を呈したことから，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

国内試験の被験者背景を全体および年齢別に Table 9 に示した。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。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ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase：UGT）2B15 遺伝子型は全体で*1/*1 型が 7 例（26.9%），*1/*2 型が 11 例（42.3%），*2/*2 型が 5 例（19.2%）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［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）であった］[48]。

Table 9.　国内試験の被験者背景

例数 (%)	全体 (n=26)	成人 (n=10)	小児等 合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
性別						
男性	16 (61.5)	6 (60.0)	10 (62.5)	1 (100)	4 (50.0)	5 (71.4)
女性	10 (38.5)	4 (40.0)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
年齢，歳						
平均値 (標準偏差)	14.0 (12.9)	27.6 (9.9)	5.4 (4.3)	0	2.5 (1.6)	9.6 (2.7)
中央値	9.5	27.0	4.5	0	2.0	8.0
範囲	0-49	17-49	0-13	0-0	1-5	7-13
UGT2B15 遺伝子型						
*1/*1	7 (26.9)	1 (10.0)	6 (37.5)	0	2 (25.0)	4 (57.1)
*1/*2	11 (42.3)	5 (50.0)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
*2/*2	5 (19.2)	2 (20.0)	3 (18.8)	1 (100)	2 (25.0)	0
評価せず	3 (11.5)	2 (20.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.1.1.1, 14.1.2.1.2.1
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）
UGT：uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase

国内試験の発作型分類を全体および年齢別にTable 10に示した。治験薬投与例26例の初回発作の発作型分類は，全体で部分発作が13例（50.0%），全般発作が6例（23.1%），その他の発作が7例（26.9%）であった。成人および小児等別にみると，部分発作の割合は成人と小児等で同様であったが，全般発作の割合は成人で小児等よりも高く（成人：4/10例，40.0%，小児等：2/16例，12.5%），その他の発作の割合は小児等で成人よりも高かった（成人：1/10例，10.0%，小児等：6/16例，37.5%）。

Table 10.　国内試験の発作型分類

例数（%）	全体 (n=26)	成人 (n=10)	小児等 合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
部分発作	13 (50.0)	5 (50.0)	8 (50.0)	0	3 (37.5)	5 (71.4)
単純部分発作	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
局所運動発作（ジャクソンマーチを伴わない）	0	0	0	0	0	0
体性感覚または特異的感覚症状を伴う	0	0	0	0	0	0
自律神経症状・徴候を伴う	0	0	0	0	0	0
精神症状を伴う	0	0	0	0	0	0
複雑部分発作	3 (11.5)	1 (10.0)	2 (12.5)	0	0	2 (28.6)
単純部分発作発症後に意識減損が発現	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
発作発症時から意識減損を伴う	0	0	0	0	0	0
二次性全般化発作に進展した部分発作	7 (26.9)	3 (30.0)	4 (25.0)	0	2 (25.0)	2 (28.6)
全般発作	6 (23.1)	4 (40.0)	2 (12.5)	0	2 (25.0)	0
欠神発作	0	0	0	0	0	0
ミオクロニー発作	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
間代発作	0	0	0	0	0	0
強直発作	4 (15.4)	3 (30.0)	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
強直間代発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
脱力（失立）発作	0	0	0	0	0	0
強直／脱力発作	0	0	0	0	0	0
非分類の発作	0	0	0	0	0	0
その他の発作	7 (26.9)	1 (10.0)	6 (37.5)	1 (100)	3 (37.5)	2 (28.6)
複雑部分発作 + 強直発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
複雑部分発作 + 強直発作 + 強直／脱力発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
複雑部分発作 + 脱力（失立）発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
欠神発作 + 強直発作	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
ミオクロニー発作 + 強直発作	2 (7.7)	0	2 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
間代発作 + 強直発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	1 (100)	0	0

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.2.1.1
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）

国内試験の発作症状を全体および年齢別にTable 11に示した。治験薬投与例26例の初回発作の発作症状は，全体で重積状態が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。

Table 11.　国内試験の発作症状

			小児等			
例数（%）	全体 (n=26)	成人 (n=10)	合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
初回発作	26 (100)	10 (100)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
運動症状を伴う	25 (96.2)	9 (90.0)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
脳波で評価可能	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
重積状態	8 (30.8)	3 (30.0)	5 (31.3)	1 (100)	3 (37.5)	1 (14.3)
運動症状を伴う	7 (26.9)	2 (20.0)	5 (31.3)	1 (100)	3 (37.5)	1 (14.3)
脳波で評価可能	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
頻発状態	18 (69.2)	7 (70.0)	11 (68.8)	0	5 (62.5)	6 (85.7)
運動症状を伴う	18 (69.2)	7 (70.0)	11 (68.8)	0	5 (62.5)	6 (85.7)
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0
再発発作	9 (34.6)	3 (30.0)	6 (37.5)	1 (100)	2 (25.0)	3 (42.9)
運動症状を伴う	9 (34.6)	3 (30.0)	6 (37.5)	1 (100)	2 (25.0)	3 (42.9)
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0
重積状態	3 (11.5)	1 (10.0)	2 (12.5)	1 (100)	1 (12.5)	0
運動症状を伴う	3 (11.5)	1 (10.0)	2 (12.5)	1 (100)	1 (12.5)	0
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0
頻発状態	6 (23.1)	2 (20.0)	4 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (42.9)
運動症状を伴う	6 (23.1)	2 (20.0)	4 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (42.9)
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.2.2
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）

国内試験の対象疾患（てんかん重積状態または頻発状態）に対する前治療薬を Table 12 に示した。26 例中 11 例（42.3%）が対象疾患に対する前治療薬を使用していた。主な前治療薬はミダゾラム（6 例）およびジアゼパム（5 例）であった。

Table 12. 国内試験の対象疾患に対する前治療薬

	全体 (n=26)
前治療薬使用例数 (%)	**11 (42.3)**
ジアゼパム [a]	5
エトスクシミド [b]	1
ミダゾラム [c]	6
フェノバルビタールナトリウム [d]	1
ゾニサミド [b]	1

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.2.1.1, 16.2.5.2.1.1 例数

a. 経口投与 1 例，直腸投与 4 例
b. 経口投与
c. 静脈内投与
d. 直腸投与

国内試験の対象疾患（てんかん重積状態または頻発状態）に対する併用薬を Table 13 に示した。26 例中 19 例（73.1%）が対象疾患に対して併用薬を使用した。主な併用薬はジアゼパム（11 例）およびミダゾラム（9 例）であった。なお，治験薬投与開始以降に併用禁止薬が使用された場合は，その時点以降に評価された有効性評価（主要有効性評価項目や重要な副次有効性評価項目など）は「無効」とした。てんかん発作ならびにロラゼパムの投与開始・終了時刻，投与後の併用禁止薬，および有効性の一覧を 6.1 項に示した。

Table 13. 国内試験の対象疾患に対する併用薬 [a]

	全体 (n=26)
併用薬使用例数(%)	**19 (73.1)**
カルバマゼピン	1
抱水クロラール	1
クロバザム	4
ジアゼパム	11
エトスクシミド	1
ホスフェニトインナトリウム	5
レベチラセタム	2
ミダゾラム	9
フェノバルビタール	1
フェノバルビタールナトリウム	2
フェニトイン	2
臭化カリウム	1
チオペンタール	1
バルプロ酸ナトリウム	1
ゾニサミド	2

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.2.4.1 例数

a. 治験薬投与後に新規に投与を開始した抗てんかん薬，治験薬投与前後で用法用量を変更した抗てんかん薬および併用禁止薬（てんかん発作以外の理由で使用した場合を含む）

3.1.2. 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 14 に示した。組み入れ例全例に治験薬が投与された。

Table 14. 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 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
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。

外国試験 6 試験における人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 15 に示した。外国試験で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。なお，成人を対象とした 5 試験中 3 試験（415/416, 411, 201 試験）では小児の組み入れがあった（415/416 試験：4 mg 群で 11 歳，411 試験：ロラゼパム群 1 例が 9 歳，201 試験：3 例が 18 歳未満）。

外国試験 4 試験（415/416, 411, 100, 312 試験）における発作型分類を Table 16 に，DMT 試験の発作型分類を Table 17 に，201 試験の発作型分類を Table 18 に示した。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。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。

なお，比較試験（415/416, 411, 100, DMT 試験）の被験者背景に投与群間で大きな違いはなかった。

Table 15. 外国試験の被験者背景：ITT 集団（初回発作）[a]

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	49	46	38	41	31
性別 [b]											
男	26 (63.4)	25 (67.6)	20 (48.8)	13 (43.3)	13 (46.4)	36 (73.5)	38 (77.6)	30 (65.2)	38 (100)	38 (92.7)	20 (64.5)
女	15 (36.6)	12 (32.4)	21 (51.2)	17 (56.7)	15 (53.6)	13 (26.5)	10 (20.4)	16 (34.8)	0	3 (7.3)	11 (35.5)
不明	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0
年齢（歳）											
平均値	42.7	45.3	41.3	46.8	38.6	51.7	53.2	44	59.7	58.5	9
SD	15.9	17.0	18.3	22.5	13.1	16.2	17.1	-	9.9	14.6	-
範囲	18-81	20-77	11-79	9-86	18-61	19-86	18-96	5-81	32-78	30-87	2-18
体重 (kg)											
平均値	67.0	63.8	73.0	70.0	72.6	70.3	69.8	59	70.2	68.2	28
SD	11.3	15.2	16.6	21.3	22.5	14.8	14.0	-	11.5	10.3	-
範囲	46.2-9.0	43.3-102.9	42.0-124.0	48-113	54-135	45-118	46-108	16-88	45-103	50-90	15-65
人種 [b]											
白人	24 (58.5)	25 (67.6)	28 (68.3)	26 (86.7)	25 (89.3)	36 (73.5)	32 (65.5)	32 (69.6)	19 (50.0)	16 (39.0)	-
黒人	7 (17.1)	7 (18.9)	7 (17.1)	0	0	9 (18.4)	9 (18.4)	13 (28.3)	14 (36.8)	20 (48.8)	-
その他	10 (24.4)	5 (13.5)	6 (14.6)	4 (13.3)	3 (10.7)	3 (6.1)	4 (8.2)	1 (2.2)	4 (10.5)	4 (9.8)	-
不明	0	0	0	0	0	1 (2.0)	4 (8.2)	0	1 (2.6)	1 (2.4)	-

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，SD：標準偏差，-：報告なし
a. 312 試験と 201 試験は組み入れ例を対象に示した。
b. 例数（%）

Table 16. 外国試験（415/416, 411, 100, 312 試験）の発作型分類

試験番号	415/416[a]			411		100		312[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 0.05 mg/kg
評価対象例数[c]	41	37	41	29	26	49	45	31
強直間代発作	29 (71)	24 (65)	22 (54)	17 (59)	13 (50)	23 (47)	21 (47)	12 (39)
単純部分発作	4 (10)	4 (11)	3 (7)	7 (24)	8 (31)	16 (33)	21 (47)	7 (23)
複雑部分発作	5 (12)	9 (24)	14 (34)	3 (10)	5 (19)	7 (14)	1 (2)	3 (10)
欠神発作	2 (5)	0	2 (5)	2 (7)	0	3 (6)	2 (4)	8 (26)

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）
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム
a. 415/416 試験では，上記以外に非けいれん発作状態が 1 mg 群の 1 例で認められた。
b. 312 試験では，上記以外にミオクロニー発作が 1 例で認められた。
c. 415/416 試験および 100 試験は ITT 集団（初回発作），411 試験は有効性評価可能集団（初回発作），312 は組み入れ例数。

Table 17. DMT 試験の発作の種類：ITT 集団（すべての発作）

発作の種類	LZP 0.1 mg/kg (n=44)	PHT 18 mg/kg (n=43)
臨床上の発作	39 (89)	38 (88)
脳波上の発作	5 (11)	4 (10)
不明	0	1 (2)

Source : DMT 試験総括報告書 (5.3.5.1.2) 20 頁　　延べ例数 (%)
LZP：ロラゼパム，PHT：フェニトイン

Table 18. 201 試験の発作型分類：評価対象発作

発作型分類	発作回数
全般発作	18
全般・焦点発作	5
焦点発作	21
棘徐波昏迷	5
詳細不明	1
合計	50

Source：201 試験総括報告書（5.3.5.2.2）15 頁

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 有効率

3.2.1.1. 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 19 に示した。

投与終了後 30 分以内の有効率:初回投与後の有効率は全体で 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。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。

投与終了後 12 時間以内の有効率：初回投与後の有効率は全体で 32.0%（95%信頼区間：14.9%，53.5%）であり，年齢別にみると，成人では 44.4%，小児等では 25.0%であった（乳児 0%，幼児 37.5%，小児 14.3%）。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 44.0%（95%信頼区間：24.4%，65.1%）であり，年齢別にみると，成人では 55.6%，小児等では 37.5%（乳児 0%，幼児 37.5%，小児 42.9%）であった。

投与終了後 24 時間以内の有効率：初回投与後の有効率は全体で 24.0%（95%信頼区間：9.4%，45.1%）であり，年齢別にみると，成人では 44.4%，小児等では 12.5%であった（乳児 0%，幼児 12.5%，小児 14.3%）。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 32.0%（95%信頼区間：14.9%，53.5%）であり，年齢別にみると，成人では 44.4%，小児等では 25.0%（乳児 0%，幼児 12.5%，小児 42.9%）であった。

Table 19. 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

3.2.1.2. 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 20 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（初回投与または追加投与後）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，成人を対象とした試験の結果と同様であった。

Table 20. 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。

3.2.2. 治験薬投与から発作が消失するまでの時間

3.2.2.1. 国内試験（B3541002 試験）

初回投与終了後に発作が消失するまでの時間を全体および年齢別に Table 21 に示し，全体の結果を Figure 1 に図示した。また，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全体および年齢別に Table 22 に示し，全体の結果を Figure 2 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。

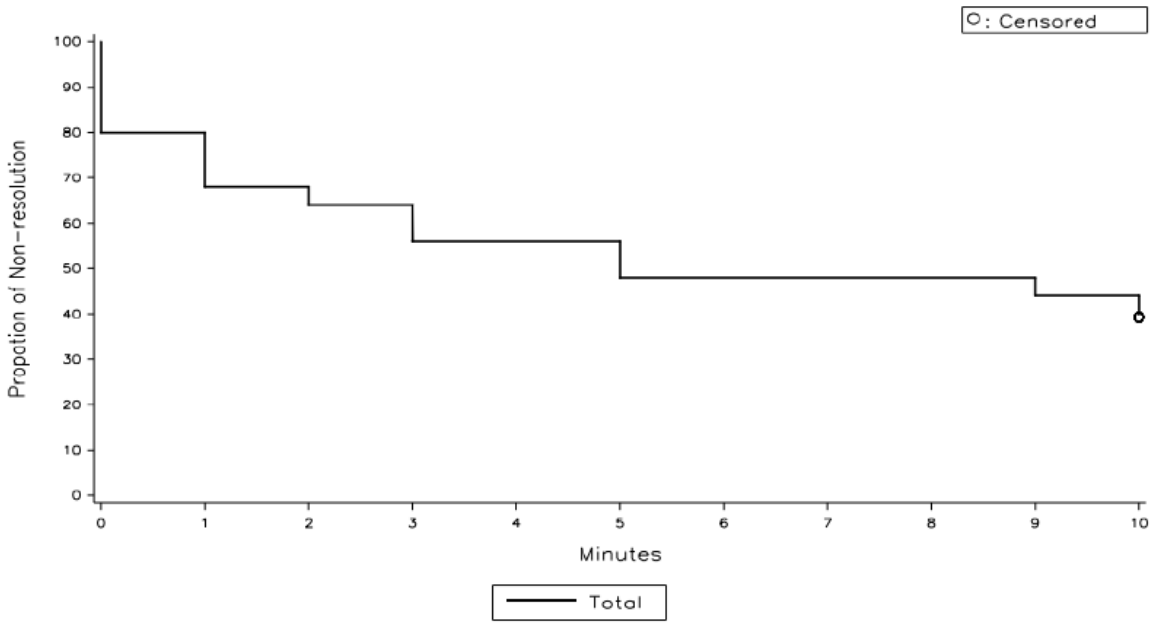
全投与（初回投与または 2 回目投与）終了後 10 分以内に発作が消失した 17 例の投与終了後から発作が消失するまでの時間は，全体の平均値±標準偏差は 2.4±3.18 分，中央値は 1.0 分（範囲：0～10 分）であり，50%の被験者で 3 分以内に発作が消失した。年齢別にみても大きな差異は認められなかった。

Table 21.　国内試験の初回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)
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	2.0	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	-	-

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）。

Figure 1.　国内試験の初回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
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。

Table 22.　国内試験の全投与（初回投与または 2 回目投与）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)
被験者の内訳，例数（%）						
10分以内の消失あり[a]	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[b]	1 (4.0)	1 (11.1)	0	0	0	0
10分以内に消失なし[c]	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[d]	0	0	0	0	0	0
発作消失までの時間（分）[e]						
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. 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）

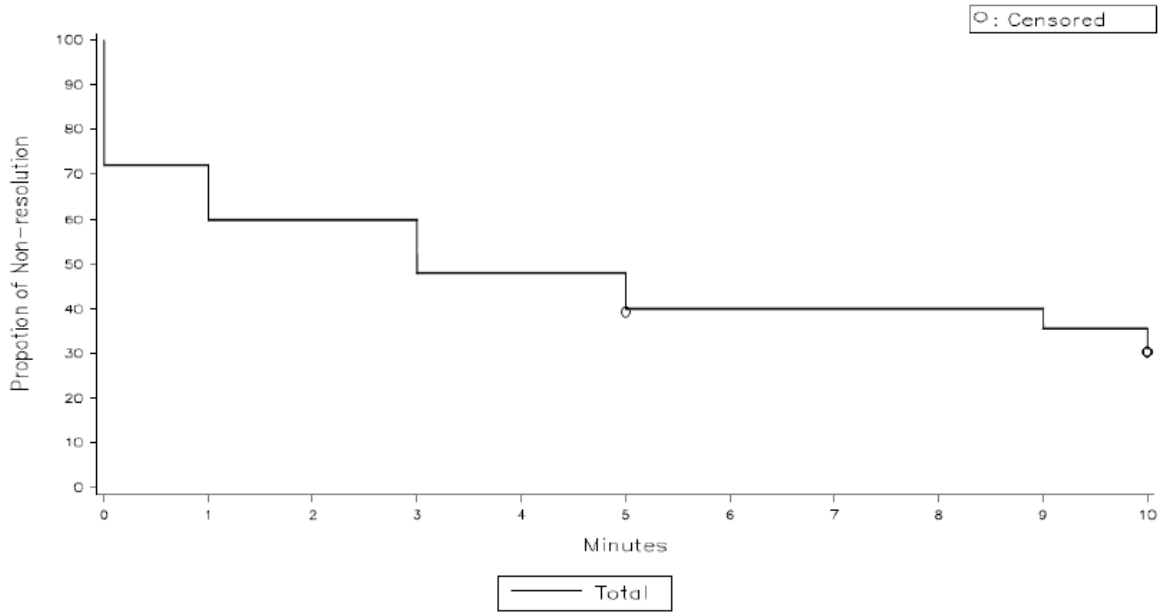
b. 初回または 2 回目投与終了後 10 分以内に，併用禁止薬を投与された被験者

c. 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

d. 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

e. 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 14.2.2.3.3）。

Figure 2.　国内試験の全投与（初回または 2 回目投与）終了後から発作消失までの時間の Kaplan-Meier 曲線：FAS



Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 14.2.2.3.3
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。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。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。

3.2.2.2. 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）における初回投与開始時から発作消失までの時間を Table 23 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，各用量群の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 23. 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）の初回投与開始時から発作消失までの時間を Table 24 に示した。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。

Table 24. 201 試験の投与開始時から発作消失までの時間（n=36 [a]）

投与直後	15 分未満	15 分～30 分	30 分超～60 分	1 時間超～4 時間	4 時間超
6 (17%)	18 (50%)	9 (25%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)

Source：201 試験総括報告書（5.3.5.2.2）　　回数（%）
a. ロラゼパムが有効だった発作 43 回のうち，投与開始から発作消失までの時間が記録されていた発作回数（延べ例数）

小児を対象とした試験（312 試験）では，発作消失例 25 例での投与終了時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（Table 25）および年齢別（Table 26）に検討したところ，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。

Table 25. 312 試験の発作型分類別 [a] の投与終了時から発作消失までの時間（n=25[b]）

	発作型			
	単純部分発作 (n=7)	複雑部分発作 (n=3)	欠神発作 (n=8)	強直間代発作 (n=12)
発作消失（有効）例	6(86)	2(67)	6(75)	11(92)
消失までの時間（分）				
0～10	3(50)	1(50)	3(50)	8(73)
11～20	3(50)	0	2(33)	1(9)
30	0	0	0	1(9)
50	0	0	0	1(9)
70	0	1(50)	0	0
不明	0	0	1(17)	0
平均値	11	39	10	6

Source : 312 試験総括報告書（5.3.5.2.3） 例数（%）
a. 本表に示した発作以外に，ミオクロニー発作が 1 例で認められた。本発作の消失の有無は不明であった。
b. 発作が消失した被験者を対象とした。

Table 26. 312 試験の全体および年齢別の投与終了時から発作消失までの時間（n=25[a]）

	年齢（歳）				
	2～4 (n=2)	5～6 (n=12)	7～11 (n=10)	12～18 (n=7)	合計 (n=31)
発作消失（有効）例	2(100)	10(83)	7(70)	6(86)	25(81)
消失までの時間（分）					
0～10	2(100)	4(40)	6(86)	3(50)	15(60)
11～20	0	3(30)	1(14)	2(33)	6(24)
30	0	1(10)	0	0	1(4)
50	0	0	0	1(17)	1(4)
70	0	1(10)	0	0	1(4)
不明	0	1(10)	0	0	1(4)
中央値	5.5	15	8	11	10

Source : 312 試験総報告書（5.3.5.2.3） 例数（%）
a. 発作が消失した被験者を対象とした。

3.2.3. 発作消失から再発するまでの時間

3.2.3.1. 国内試験（B3541002 試験）

初回投与終了後の発作消失から再発するまでの時間を全体および年齢別に Table 27 に示し，全体の結果を Figure 3 に図示した。また，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全体および年齢別に Table 28 に示し，全体の結果を Figure 4 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）であり，25%の被験者で 49.0 分以内に発作の再発が認められた。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。

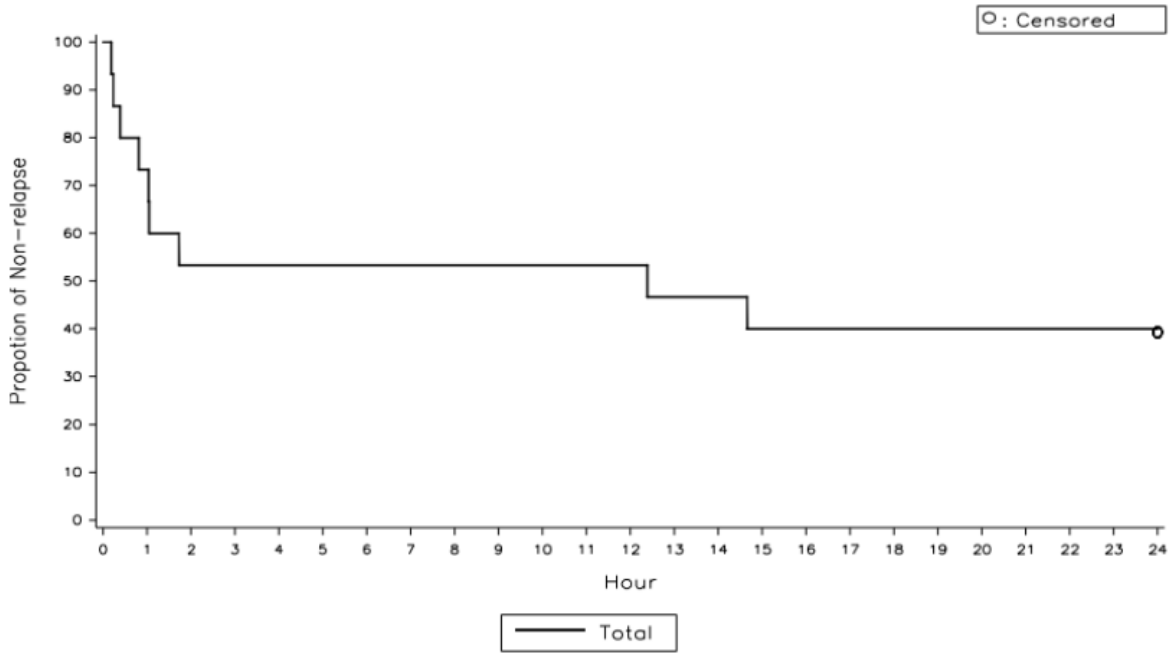
全投与（初回投与または2回目投与）終了後10分以内に発作が消失した17例中9例で，投与終了後24時間以内に発作が再発した。発作消失から再発までの時間の中央値は全体で103.0分（範囲：23～1246分）であり，25%の被験者は103.0分以内に発作の再発が認められた。成人で発作の再発が認められた被験者が3例と少なかったものの，年齢別にみても大きな差異は認められなかった。

Table 27. 国内試験の初回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

			小児等			
	全体 (n=25)	成人 (n=9)	合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
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	-	-

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）

Figure 3.　国内試験の初回投与終了後の発作消失から再発するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（投与終了後 24 時間まで）：FAS



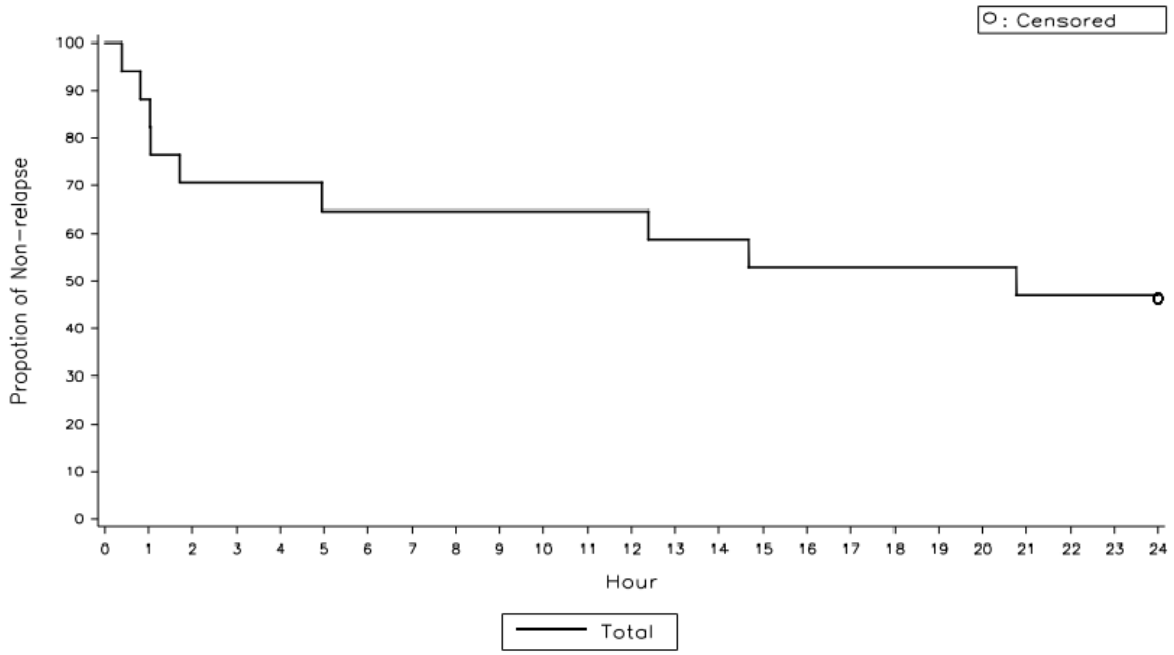
Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 14.2.2.4.3
打ち切り理由：併用禁止薬を投与された被験者は，併用禁止薬が投与された時点で打ち切り例として扱った。投与終了後24時間以内に発作が再発しない被験者は, 投与終了後24時間経過した時点で打ち切り例として扱った。

Table 28. 国内試験の全投与（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（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)
投与後24時間以内の再発, 例数 (%)						
再発なし[a]	8 (32.0)	4 (44.4)	4 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (42.9)
再発あり[b]	9 (36.0)	3 (33.3)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
再発までの時間（分）[c]						
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. 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
b. 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
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 14.2.2.5.3)

Figure 4.　国内試験の全投与（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の Kaplan-Meier 曲線（投与終了後 24 時間まで）：FAS



Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 14.2.2.5.3
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。

3.2.3.2. 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 試験の発作消失例では，評価可能な 34 例（延べ例数）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，4～12 時間が 9 例，24 時間以上が 19 例であった（Table 29）。

Table 29. 201 試験のロラゼパムの効果持続時間 [a]（n=34[b]）

4 時間未満	4 時間～8 時間	8 時間超～12 時間	12 時間超～24 時間未満	24 時間以上
6 (17%)	6 (18%)	3 (9%)	0	19 (56%)

Source：201 試験総括報告書（5.3.5.2.2） 回数（%）

a. ロラゼパム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。

b. ロラゼパムが有効だった発作 43 回のうち，効果持続時間が記録されていた発作回数（延べ例数）

なお, 用量反応試験である 415/416 試験では, 初回投与後に発作が消失した被験者のうち 2 例（2 mg 群と 4 mg 群の各 1 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（Table 30）および年齢別（Table 31）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。

Table 30. 312 試験の発作型分類別 [a] の効果持続時間（n=25[b]）

	発作の種類			
例数（%）	単純部分発作 (n=7)	複雑部分発作 (n=3)	欠神発作 (n=8)	強直間代発作 (n=12)
発作消失（有効）例	6 (86)	2 (67)	6 (75)	11 (92)
効果持続時間				
15～45 分	0	0	2 (33)	2 (20)
3～5 時間	1 (17)	1 (50)	0	3 (30)
9～18 時間	1 (17)	0	2 (33)	0
1 日	0	0	1 (17)	0
3～4 日	0	0	0	2 (20)
記述あり [c]	4 (67)	1 (50)	1 (17)	2 (20)
不明	0	0	0	1 (10)
報告なし	0	0	0	1

Source：312 試験総括報告書（5.3.5.2.3）

a. 本表に示した発作以外に，ミオクロニー発作が 1 例で認められた。本発作の消失有無は不明であった。

b. 発作が消失した被験者を対象とした。

c. 「消失」または「再発なし」と記述あり。

Table 31. 312 試験の全体および年齢別の効果持続時間（n=25[a]）

	年齢（歳）				
例数（%）	2～4 (n=2)	5～6 (n=12)	7～11 (n=10)	12～18 (n=7)	合計 (n=31)
発作消失（有効）例	2 (100)	10 (83)	7 (70)	6 (86)	25 (81)
効果持続時間 [b]					
15～45 分	1 (50)	1 (10)	0	2 (33)	4 (17)
3～6 時間	0	2 (20)	1 (17)	2 (33)	5 (21)
9～18 時間	0	3 (30)	0	0	3 (13)
1 日	0	1 (10)	0	0	1 (4)
3～4 日	0	0	1 (17)	1 (17)	2 (8)
記述あり [c]	1 (50)	2 (20)	4 (67)	1 (17)	8 (33)
不明	0	1 (10)	0	0	1 (4)
報告なし	0	0	1	0	1

Source：312 試験総括報告書（5.3.5.2.3）
a. 発作が消失した被験者を対象とした。
b. 4 例では発作消失後に抗けいれん薬が投与された。これらの被験者では，発作消失から追加薬剤の投与までの時間が記録された。
c. 「消失」または「再発なし」と記述あり。

3.3. 部分集団における結果の比較

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結果を検討した。

また，参考資料として，外国試験 4 試験（415/416, 411, 100, 312 試験）の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の結果を示した。

3.3.1. 性別

3.3.1.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内試験の性別の有効率を Table 32 に示した。投与終了後 30 分以内の結果をみると，初回投与後の有効率は男性で 40.0%（6/15 例），女性で 60.0%（6/10 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は男性で 60.0%（9/15 例），女性で 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。

Table 32. 国内試験の性別の有効率：FAS

例数（%）	男性 (n=15)	女性 (n=10)
投与終了後 30 分以内の有効率		
初回投与 [a]	6 (40.0)	6 (60.0)
全投与 [b]	9 (60.0)	7 (70.0)
投与終了後 12 時間以内の有効率		
初回投与 [c]	4 (26.7)	4 (40.0)
全投与 [d]	7 (46.7)	4 (40.0)
投与終了後 24 時間以内の有効率		
初回投与 [e]	3 (20.0)	3 (30.0)
全投与 [f]	5 (33.3)	3 (30.0)

Source：B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 1.1

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（重要な副次評価項目）
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

3.3.1.2. 外国試験（参考資料）

成人を対象とした外国試験（415/416, 411, 100 試験）の性別の有効率を Table 33 に示した。いずれの試験も，ロラゼパム投与例の有効率は性別にかかわらず同様であり，ロラゼパムの有効率に対する性の影響は認められなかった。

Table 33. 外国試験の性別の有効率（%）：ITT 集団（初回発作）

試験番号	415/416				411			100		
性別	例数	LZP 1 mg (n=41)	LZP 2 mg (n=37)	LZP 4 mg (n=41)	例数	LZP 4 mg (n=32)	DZP 10 mg (n=26)	例数	LZP 4 mg (n=49)	DZP 10 mg (n=49)
男性	71	57.7	60.0	70.0	26	84.6	61.5	73	66.7	56.8
女性	48	66.7	50.0	80.9	32	76.5	53.3	23	76.9	70.0

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）
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム

3.3.2. 年齢

3.3.2.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内試験の年齢別の有効率を Table 19 に示した。投与終了後 30 分以内の結果をみると，初回投与後の有効率は 16 歳以上の成人で 66.7%（6/9 例），16 歳未満の小児等で 37.5%（6/16 例），全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は成人で 77.8%（7/9 例），小児等で 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。

3.3.2.2. 外国試験（参考資料）

成人を対象とした外国試験（415/416, 411, 100 試験）の年齢別の有効率を Table 34 に示した。用量反応試験（415/416 試験）のロラゼパム 2 mg 群の有効率が 39.5 歳超の被験者で 39.5 歳未満の被験者よりも低かったものの，他の用量群および他の試験の結果からロラゼパムの有効率に対する年齢の影響は示唆されなかった。

Table 34. 外国試験の年齢別の有効率（%）：ITT 集団（初回発作）

試験番号	415/416				411[a]			100		
年齢	例数	LZP 1 mg (n=41)	LZP 2 mg (n=37)	LZP 4 mg (n=41)	例数	LZP 4 mg (n=30)	DZP 10 mg (n=28)	例数	LZP 4 mg (n=49)	DZP 10 mg (n=49)
39.5 歳未満	-[b]	61.9	82.3	85.0	31	80.0	68.8	-	-	-
39.5 歳超	-[b]	60.0	35.0	66.7	27	80.0	41.7	-	-	-
55 歳以下	-	-	-	-	-	-	-	51	74.1	62.5
55 歳超	-	-	-	-	-	-	-	46	63.6	54.2

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）
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム
-：該当せず
a. 411 試験では，40 歳以下と 40 歳超
b. 試験総括報告書に記載なし

小児を対象とした 312 試験の年齢別の有効率を Table 35 に示した。小児（2～18 歳）の有効率は全体で 81%（25/31 例）であり，成人を対象とした試験の有効率と同様であった。年齢別にみても，有効率に対する年齢の影響は認められなかった。

Table 35. 312 試験の小児年齢別の有効率（%）

	年齢（歳）				
	2～4 (n=2)	5～6 (n=12)	7～11 (n=10)	12～18 (n=7)	合計 (n=31)
有効	2 (100)	10 (83)	7 (70)	6 (86)	25 (81)
無効	0	2 (17)	2 (20)	1(14)	5 (16)
不明	0	0	1 (10)	0	1 (3)

Soruce : 312 試験総括報告書（5.3.5.2.3） 例数（%）

3.3.3. 発作型

3.3.3.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内試験のてんかん症状別の有効率を Table 36 に示した。投与終了後 30 分以内の結果をみると，初回投与後の有効率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）であった。全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率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。

Table 36.　国内試験のてんかん症状別の有効率：FAS

例数(%)	てんかん重積状態 (n=7)	てんかん頻発状態 (n=18)
投与終了後 30 分以内の有効率		
初回投与 [a]	3 (42.9)	9 (50.0)
全投与 [b]	3 (42.9)	13 (72.2)
投与終了後 12 時間以内の有効率		
初回投与 [c]	2 (28.6)	6 (33.3)
全投与 [d]	2 (28.6)	9 (50.0)
投与終了後 24 時間以内の有効率		
初回投与 [e]	1 (14.3)	5 (27.8)
全投与 [f]	1 (14.3)	7 (38.9)

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.2.2.1.2

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（重要な副次評価項目）
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

3.3.3.2. 外国試験（参考資料）

外国試験（415/416, 411, 100，312 試験）の発作型分類別の有効率を Table 37 に示した。いずれの試験も全般型発作の例数が多く比較が困難であったが，ロラゼパム投与例の有効率に発作型の違いによる影響は示唆されなかった。

Table 37.　外国試験の発作型分類別の初回投与後の有効率（%）：ITT 集団（初回発作）

試験番号		415/416			411		100		312
発作型		LZP 1 mg	LZP 2 mg	LZP 4 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 0.05 mg/kg
強直	n	18/29	15/24	19/22	15/17	7/13	13/23	13/21	11/12
	%	(62)	(62)	(86)	(88)	(54)	(57)	(62)	(92)
単純	n	2/4	1/4	3/3	5/7	4/8	12/16	12/21	6/7
	%	(50)	(25)	(100)	(71)	(50)	(75)	(57)	(86)
複雑	n	3/5	5/9	8/14	2/3	3/5	6/7	1/1	2/3
	%	(60)	(56)	(57)	(67)	(60)	(86)	(100)	(67)
欠神	n	2/2	-	1/2	2/2	-	3/3	1/2	6/8
	%	(100)	-	(50)	(100)	-	(100)	(50)	(75)

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）
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム，n＝ 有効例／発作型分類の総例数
強直：強直間代発作，単純：単純部分発作，複雑：複雑部分発作，欠神：欠神発作

3.3.4. UGT2B15 遺伝子型

3.3.4.1. 国内試験（B3541002 試験）

国内試験の UGT2B15 遺伝子型別の有効率を Table 38 に示した。投与終了後 30 分以内の結果をみると，初回投与後の有効率は*1/*1 型，*1/*2 型，*2/*2 型でそれぞれ 571.%（4/7 例），54.5%（6/11 例），25.0%（1/4 例）であった。また，全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は*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，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。

Table 38. 国内試験の UGT2B15 遺伝子型別の有効率：FAS

例数(%)	*1/*1 (n=7)	*1/*2 (n=11)	*2/*2 (n=4)	評価せず (n=3)
投与終了後 30 分以内の有効率				
初回投与 [a]	4 (57.1)	6 (54.5)	1(25.0)	1 (33.3)
全投与 [b]	5 (71.4)	8 (72.7)	2 (50.0)	1 (33.3)
投与終了後 12 時間以内の有効率				
初回投与 [c]	3 (42.9)	4 (36.4)	1 (25.0)	0
全投与 [d]	4 (57.1)	6 (54.5)	1 (25.0)	0
投与終了後 24 時間以内の有効率				
初回投与 [e]	1 (14.3)	4 (36.4)	1 (25.0)	0
全投与 [f]	2 (28.6)	5 (45.5)	1 (25.0)	0

Source：B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 1.2
UGT：uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase
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（重要な副次評価項目）
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

3.3.5. 難治性疾患要因の有無

3.3.5.1. 国内試験（B3541002 試験）

難治性疾患に関連する要因として，①3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴，および②治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を特定し，いずれかまたは両方の要因の有無別に国内試験の有効率を検討した。

なお，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症は，治験調整医師のアドバイスを参考に治験依頼者がデータベースリリース前に特定した（Table 39）。

Table 39. 治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症

疾患または症候群（MedDRA/J v19.1 下層語）
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，ウエスト症候群（既往症も含む）

Source：B3541002 試験 CTD 用解析計画書

3.3.5.1.1. 3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴の有無

国内試験の 3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴の有無別の有効率を Table 40 に示した。3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴は 25 例中 24 例が有していたため，部分集団の比較が困難であった。

Table 40. 国内試験の 3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴の有無別の有効率：FAS

例数(%)	あり (n=24)	なし (n=1)
投与終了後 30 分以内の有効率		
初回投与 [a]	12 (50.0)	0
全投与 [b]	15 (62.5)	1 (100)
投与終了後 12 時間以内の有効率		
初回投与 [c]	8 (33.3)	0
全投与 [d]	10 (41.7)	1 (100)
投与終了後 24 時間以内の有効率		
初回投与 [e]	6 (25.0)	0
全投与 [f]	7 (29.2)	1 (100)

Source：B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 1.3

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（重要な副次評価項目）
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

3.3.5.1.2. 治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の有無

国内試験の治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症有無別の有効率を Table 41 に示した。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。投与終了後 30 分以内の結果をみると，初回投与後の有効率は基礎疾患・合併症「あり」の被験者で 42.1%（8/19 例），「なし」の被験者で 66.7%（4/6 例）であった。また，全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は基礎疾患・合併症「あり」の被験者で 57.9%（11/19 例），「なし」の被験者で 83.3%（5/6

例）であった。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。

Table 41.　国内試験の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率：FAS

例数 (%)	あり (n=19)	なし (n=6)
投与終了後 30 分以内の有効率		
初回投与 [a]	8 (42.1)	4 (66.7)
全投与 [b]	11 (57.9)	5 (83.3)
投与終了後 12 時間以内の有効率		
初回投与 [c]	6 (31.6)	2 (33.3)
全投与 [d]	9 (47.4)	2 (33.3)
投与終了後 24 時間以内の有効率		
初回投与 [e]	5 (26.3)	1 (16.7)
全投与 [f]	7 (36.8)	1 (16.7)

Source：B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 1.3

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（重要な副次評価項目）
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

さらに，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率を年齢（成人・小児等）別に検討した結果を Table 42 に示した。

成人は 9 例中 7 例が治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有していた。投与終了後 30 分以内の初回投与後の有効率は基礎疾患・合併症「あり」の成人で 71.4%（5/7 例），「なし」の成人で 50.0%（1/2 例）であった。また，全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は基礎疾患・合併症「あり」の成人で 85.7%（6/7 例），「なし」の成人で 50.0%（1/2 例）であった。

小児等は 16 例中 12 例が治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有していた。投与終了後 30 分以内の初回投与後の有効率は基礎疾患・合併症「あり」の小児等で 25.0%（3/12 例），「なし」の小児等で 75.0%（3/4 例）であった。また，全投与後（初回投与または 2 回目投与後）の有効率は基礎疾患・合併症「あり」の小児等で 41.7%（5/12 例），「なし」の小児等で 100%（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。

Table 42. 国内試験の治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の有無別および年齢別の有効率：FAS

	あり		なし	
例数(%)	成人（n=7）	小児等（n=12）	成人（n=2）	小児等（n=4）
投与終了後 30 分以内の有効率				
初回投与 [a]	5 (71.4)	3 (25.0)	1 (50.0)	3 (75.0)
全投与 [b]	6 (85.7)	5 (41.7)	1 (50.0)	4 (100)
投与終了後 12 時間以内の有効率				
初回投与 [c]	4 (57.1)	2 (16.7)	0	2 (50.0)
全投与 [d]	5 (71.4)	4 (33.3)	0	2 (50.0)
投与終了後 24 時間以内の有効率				
初回投与 [e]	4 (57.1)	1 (8.3)	0	1 (25.0)
全投与 [f]	4 (57.1)	3 (25.0)	0	1 (25.0)

Source：B3541002 試験申請前相談照会事項用解析 Table 1

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（重要な副次評価項目）
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

3.3.5.1.3. 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・合併症の有無

国内試験の「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」の有無別の有効率を Table 43 に示した。両方の要因を有する被験者は 25 例中 18 例であった。投与終了後 30 分以内の結果をみると，初回投与後の有効率は両方「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）であった。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。

Table 43.　国内試験の「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」の有無別の有効率：FAS

例数 (%)	両方あり (n=18)	両方あり以外 (n=7)
投与終了後 30 分以内の有効率		
初回投与 [a]	8 (44.4)	4 (57.1)
全投与 [b]	10 (55.6)	6 (85.7)
投与終了後 12 時間以内の有効率		
初回投与 [c]	6 (33.3)	2 (28.6)
全投与 [d]	8 (44.4)	3 (42.9)
投与終了後 24 時間以内の有効率		
初回投与 [e]	5 (27.8)	1 (14.3)
全投与 [f]	6 (33.3)	2 (28.6)

Source：B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 1.3

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（重要な副次評価項目）
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

3.4. 国内試験の有効率の考察

前項で示したように，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，小児等に分けて解析した結果，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. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本邦における本剤のてんかん重積状態に対する推奨用法・用量は，国内試験（B3541002 試験）の結果に基づき，また，外国試験，外国の教科書，ガイドライン，総説を参考に設定した。以下にその詳細を示す。

4.1. 臨床成績

4.1.1. 国内試験（B3541002 試験）の用法・用量

1.1.2 項に記載したとおり，国内試験（B3541002 試験）の用法・用量は主としてドイツの用法・用量に基づき設定した。1 回あたりの初回投与量は，成人：4 mg，小児：0.05 mg/kg とした。初回投与終了後も発作が持続するもしくは発作が再発した場合には，初回投与終了後から 10 分経過以降に同量の本剤を 1 回のみ追加投与できることとした。初回投与から 12 時間以内の最大総投与量は初回投与量の 2 倍まで（最大 8 mg）とした。

4.1.2. 国内試験（B3541002 試験）の結果

3.2.1.1 項に記載したように，有効性の主要評価項目である初回投与終了後 10 分以内に発作が消失し，投与終了後 30 分間以内に再発しなかった被験者の割合（初回投与後の有効率）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%であった。また，重要な副次評価項目である初回投与または 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（全投与後の有効率）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%であった。

3.4 項に記載したように，主要有効性評価項目の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した有効率の閾値を下回ったが，国内試験では外国試験と比べて低い有効率を示し，特に小児等で有効率が低かった。なかでも，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低い傾向が認められた。

しかしながら，国内試験において，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有する被験者に対して，主要評価項目である本剤の初回投与後の有効率は 42.1%（8/19 例）であり，重要な副次評価項目である本剤の初回投与もしくは 2 回目投与後の有効率が 57.9%（11/19 例）であったことから，本剤の 2 回の投与により，約半数の患者で発作が消失することが期待できる。一方で，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有しない被験者に対する有効率は，主要評価項目で 66.7%（4/6 例），重要な副次評価項目で 83.3%（5/6 例）であったことから，これら患者集団においては，本剤の初回投与もしくは 2 回目投与により，過去の外国試験結果と大きく異ならない有効性を示唆する成績が得られた。

以上のとおり，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有する被験者に対して本剤は一定の有効性を示したこと，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有さない被験者に対する有効

性は外国臨床試験の結果と同様であったことから，日本人のてんかん重積状態の患者において本剤の有効性が期待できると考えられる。

また，CTD2.7.4 項に記載した本試験の安全性評価の結果から，本試験で設定した用法・用量での本剤の安全性に問題はなく，また忍容性も良好であった。

4.2. 国内における用法・用量に関する考察

3.4 項に記載したように，小児等に対して初回投与量 0.05 mg/kg を投与した国内試験では有効率が低かった。一方，本剤は教科書，ガイドライン，総説での 1 回あたりの投与量は，0.1 mg/kg であることが多かった（Table 44）ことから，国内試験の投与量が低かったことも考えられた。

Gonzalez ら[49]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），本剤の投与量の中央値（範囲）：0.10 mg/kg（0.02～0.18 mg/kg）］から得られた 145 例，439 検体から構築した母集団解析モデルから，本剤の有効性（発作が 10 分以内に消失し，30 分持続）と薬物濃度には関連がないと報告している（Figure 5）。また，本試験で本剤の投与を受けた小児患者で，有効性と薬物濃度との関係を検討した結果，同様に本剤の有効性（発作が 10 分以内に消失し，30 分間持続）と薬物濃度に関連がみられなかった（Figure 6）。

次に，本剤 0.05 mg/kg または 0.10 mg/kg あるいはこれらの用量に近い用量を小児に投与したときの有効性および安全性を文献等から検討した（Table 45）。本剤 0.05 mg/kg を投与したときに発作が初回投与終了後 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は，B3451002 試験では 37.5%（6/16 例）であった。また，外国 312 試験では，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）であった。一方，本剤 0.10 mg/kg を投与したときに発作が初回投与終了後 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は 72.9%（97/133 例）と報告されている[51]。また，別の報告では本剤 0.13 mg/kg を投与したときに点滴ライン確保後 15 分以内に消失した被験者の割合が 64.5%（20/31 例）と報告されている[8]。有害事象については，本剤 0.05 mg/kg を投与した試験では，呼吸抑制，傾眠，鎮静や循環抑制等の有害事象はみられなかったものの，0.10 mg/kg ではこれらの事象の発現がある程度の頻度でみられた。

本剤やその他のベンゾジアセピン系薬剤の小児てんかん重積状態を対象とした用量反応試験は実施されていないが，本剤の成人てんかん重積状態を対象とした用量反応試験（415/416 試験）では，1 回の発作に対する 1 回目投与の消失率は，1 mg 群で 61.0%，2 mg 群で 56.7%，4 mg 群で 75.6%であり，4 mg 群で 2 mg 群および 1 mg 群よりも高い結果であった。しかしながら，2 回目および 3 回目の投与は，いずれの投与群でも非盲検下で 4 mg がそれぞれの投与後 10 分に投与されたが，このときの 1 回目または 2 回目投与の有効率の増加は，いずれの投与群においても 1 回目投与の有効率より小さく，3 回目の投与後の有効率の増加はわずかであった（Figure 7）。このことから，成人の初回投与量である 4 mg の半量の 2 mg，1/4 用量の 1 mg でも，4 mg と比較して低いものの，十分な有効性が得られていると考えられる。

以上のことから，小児てんかん重積状態を対象とした本剤 0.05 mg/kg，0.10 mg/kg の用量反応を直接比較した試験がないため，明確に結論づけることはできないが，試験間の比較から，発作が消失した被験者の割合は，0.05 mg/kg に比べて 0.10 mg/kg の方が高い傾向がみられた。また，呼吸抑制や傾眠，鎮静等の有害事象の発現割合は，0.05 mg/kg に比べて 0.10 mg/kg の方が高い傾向

がみられた。成人の用量反応試験から本剤 0.10 mg/kg 投与の方が 0.05 mg/kg 投与よりも有効率が高くなると推測されるが，その差は大きくはなく，本剤 0.05 mg/kg でも十分な有効性が得られると考えられる。一方，呼吸抑制や傾眠，鎮静等の有害事象の発現割合は，0.10 mg/kg の方が高くなることが推測された。

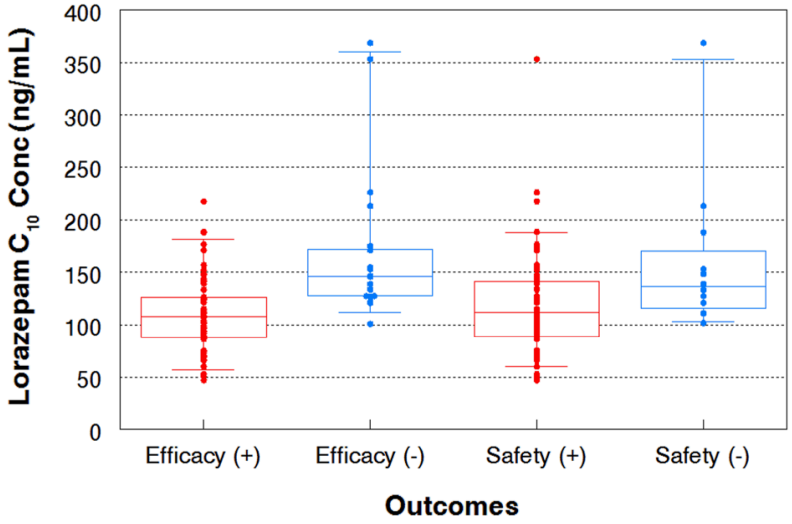
国内では，本剤の用法・用量（案）として，本剤 0.05 mg/kg でも十分な有効性が得られると考えられること，初回投与と同量の追加投与が可能であり，追加投与により有効率の増加があること，呼吸抑制や傾眠，鎮静等の発現リスクの軽減が期待できることから，小児に対する本剤の 1 回投与量を 0.05 mg/kg と設定することは適切であると考える。

また，乳児の検討例は，国内試験に組み入れられた乳児（[redacted]）の 1 例のみであった。この乳児のてんかん重積状態の発作に対し，本剤が連続して 2 回投与されたが，主要評価項目およ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（2 回目投与後，30 分で発作は消失した）。本被験者は[redacted]を合併し，また，既にゾニサミドとフェノバルビタールの経口投与が行われていたことから，治療抵抗性を有することが示唆された。上述のようにこの乳児は，有効性評価項目の規定を満たさなかったものの，2 回目投与後に他剤の追加治療なく発作が消失したことから，一定の有効性が示された可能性が考えられる。一方，安全性に関しては，有害事象は認められず，また，特記すべき臨床検査値およびバイタルサインの変動は認められなかったことから，本被験者においては，ベネフィットがリスクを上回ったと考えられた。また，外国の教科書，ガイドライン，総説において 1 歳未満でのみ注意すべき有効性および安全性に特記すべき事項はないこと，国内第 3 相試験および市販後安全性情報から本剤の安全性プロファイルは年齢による大きな違いはないと推測されたことから，国内試験では乳児（[redacted]）が 1 例のみであったものの，ベネフィット／リスクを考慮して，生後 3 ヵ月以上 1 歳未満のてんかん重積状態の乳児患者でも小児と同一の用法・用量を設定することは可能と考えられた。

以上のことから，本剤の用法・用量を下記のとおり設定した。

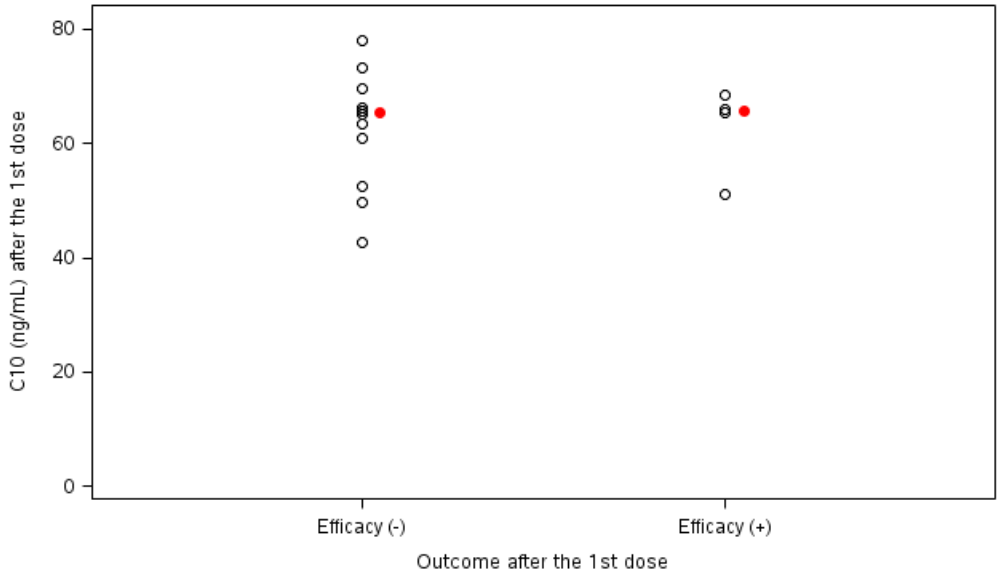
初回投与量として成人に 4 mg，小児に 0.05 mg/kg（投与速度の目安：2 mg/分）を静脈内投与する。発作が消失しない場合，または発作が再発した場合は，初回投与後 10 分～12 時間以内の間に同量を追加投与する（初回投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと）。

Figure 5.　ロラゼパム静注 10 分後の薬物濃度（C_{10}）と有効性（発作が 10 分以内に消失し，30 分間持続）および安全性の関係



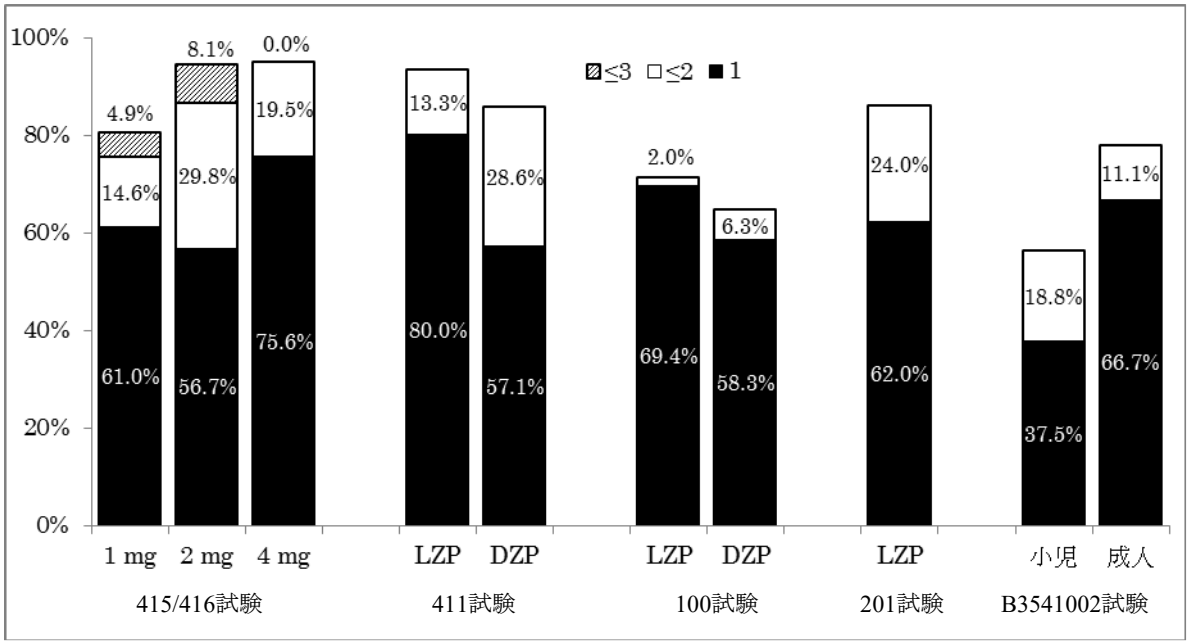
Source：Gonzalez D, Chamberlain JM, Guptill JT, et al. Population Pharmacokinetics and Exploratory Pharmacodynamics of Lorazepam in Pediatric Status Epilepticus. Clin Pharmacokinet. 2016 Dec 9. doi: 10.1007/s40262-016-0486-0.
Efficacy (+)：発作が 10 分以内に消失し，30 分間持続
Safety (+)：致死的な呼吸抑制なし
箱は四分位範囲，ひげは 5 番目と 95 番目の百分位数を示す。

Figure 6.　B3541002 試験の小児等を対象としたロラゼパム静脈内投与開始 10 分後の薬物濃度（C_{10}）と有効性（発作が 10 分以内に消失し，30 分間持続）の関係



Efficacy (+)：発作が 10 分以内に消失し，30 分間持続　　赤点：中央値

Figure 7.　国内および外国試験における 1 回の発作に対する本剤の消失率



LZP：ロラゼパム 4 mg，DZP：ジアゼパム 10 mg，小児：ロラゼパム 0.05 mg/kg，成人：ロラゼパム 4 mg，
1：初回投与，≤2：初回投与または 2 回目投与，≤3：初回投与，2 回目投与または 3 回目投与
2 回目，3 回目の投与方法：415/416 試験；非盲検下で，ロラゼパム 4 mg を 2 回まで（初回投与 10 分後，20 分後）追加投与，411 試験および 100 試験；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は，同量のロラゼパムを追加投与, 201 試験;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は, ロラゼパム 4 mg を追加投与，B3541002 試験；初回投与終了後 10 分以上経過後に同量のロラゼパムを追加投与

Table 44.　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

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
	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

Table 44.　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

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
			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 peadiatric 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
	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

Table 44.　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

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
	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 Nuerothera. 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 Nuerol. 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

Table 45.　小児等てんかん重積状態を対象とした試験におけるロラゼパムの有効性および安全性

試験名，著者	試験デザイン	年齢	ロラゼパム用量	発作消失の定義	消失率	ロラゼパムの有害事象
B3541002 試験（5.3.5.2.1，評価資料）	単一群，非盲検	3 ヵ月～16 歳未満	初回：0.05 mg/kg 追加：10 分以降 0.05 mg/kg（最大 2 回）	初回投与後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しなかった	37.5%（6/16 例）	1 例（6.3%）：肺炎，尿路感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，平衡障害，傾眠，不眠症，頻尿，鼻出血，誤嚥性肺炎 ロラゼパムと関連のある有害事象は報告なし。
外国 312 試験（5.3.5.2.3，参考資料）	単一群，非盲検	2～18 歳	初回：0.05 mg/kg 追加：15 分以内 0.05 mg/kg 3 回目:15 分以内 0.05 mg/kg（最大 3 回）	投与 10 分以内に消失	48.4%（15/31 例）	
Qureshi (2002)[8]（資料番号 5.4.46）	2 群（ジアゼパム），非盲検	1～11 歳	初回：0.1 mg/kg 追加：10 分後 0.1 mg/kg	点滴ライン確保後 15 分以内に消失	64.5%（20/31 例）	6 例（19.4%）：集中治療室への入室［チオペントンの導入（1 例），痙攣の延長・呼吸抑制の懸念（3 例），気管挿管・人工換気施行，もしくは循環不全または呼吸不全の合併症の管理（1 例）］
Sreenath (2010)[9]（資料番号 5.4.18）	ジアゼパム+フェニトイン対照，無作為化	1～12 歳	初回：0.1 mg/kg 追加：0.1 mg/kg	初回投与後 10 分以内に消失し，投与後 18 時間以内に再発しなかった	100%（90/90 例）	4 例（4.4%）：呼吸抑制
Gathwala (2012)[50]	ジアゼパム，ミダゾラム対照，無作為化	6 ヵ月～14 歳	初回：0.1 mg/kg 追加：5～10 分後 0.1 mg/kg	記載なし	記載なし	4 例（10%）：過剰な傾眠
Chamberlain (2014)[51]（資料番号 5.4.50）	ジアゼパム対照，無作為化	3 ヵ月～18 歳未満	初回：0.1 mg/kg 追加：5 分以降 0.05 mg/kg（最大 2 回）	初回投与後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しなかった	72.9%(97/133 例)	26 例（17.6%）：補助換気（バッグバルブマスクまたは気管挿管）を要する呼吸抑制 54 例（36.5%）：呼吸抑制 99 例（66.9%）：鎮静 2 例（1.4%）：誤嚥性肺炎

4.3. 本剤の臨床的位置付け

Table 44 に示したとおり，外国の教科書，ガイドラインおよび総説で，本剤はてんかん重積状態の第 1 選択薬とされている。

本剤は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たことを受けて本邦における開発に着手した。開発要望書が提出された 2009 年以降，本邦ではホスフェニトインおよびミダゾラムの注射液がてんかん重積状態の効能・効果で承認されている。このことにより，本剤の開発着手時と比較して治療選択肢が増えてはいるものの，本剤は効果発現が速くかつ作用時間が長いこと，呼吸抑制などの急性の副作用が少ない等安全性に大きな懸念がないこと，ミダゾラムの点滴静脈内投与に伴う注意や配慮等の特別な管理の必要性が少ないこと等から本剤の医療上の必要性は依然として高く，本邦においてもてんかん重積状態の第 1 選択薬になると考えられる。

なお，2009 年に『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に提出された本剤の開発要望書中の記載は，以下のとおりである。

4) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見

2. 医療上の有用性：（ウ）欧米における標準的療法

国外でてんかん重積状態治療の第一選択薬として評価されているロラゼパム静注薬が，国内でも使用可能となる。

現在，国内においてんかん重積状態の第一選択薬として使用されているジアゼパム静注薬は，効果持続時間が 30 分程度と短いため，フェニトインが続いて投与されることが多いが，ロラゼパムは，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る。医療現場の煩雑性を解消するにも良い治療薬である。

5. 効果の持続，耐薬性

本剤はてんかん重積状態または頻発状態の医学的な緊急事態に対する短期間の投与を想定しているため，長期投与時の有効性を評価する臨床試験は実施していない。国内外の臨床研究においても効果の持続，耐薬性あるいは効果の減弱等に関する知見は得られていない。

なお，参考資料である外国試験では，試験期間内に発作を再度発症した被験者を再度試験に組み入れ治験薬を投与した（Table 4）。これらの被験者において，投与回数の増加に伴う効果の減弱は示唆されなかった。用量反応試験（415/416 試験）およびフェニトインとの比較試験（DMT 試験）で発作を複数回発症し，繰り返し治験薬を投与された被験者の有効性の結果をそれぞれ Table 46 および Table 47 に示した。

Table 46. 415/416 試験の再組み入れ例 8 例における有効性

初回の被験者番号 再組み入れ時	組み入れ日	前回組み入れからの期間（月）	割り付けられた用量（mg）	各投与に対する結果 [a]
41503-004	1991年11月18日	—	2	1 - 無効; 2 -有効
41503-008	1992年1月2日	1.5	1	1 - 無効; 2 - 有効
41503-020	1992年10月14日	10.0	2	1 - 有効
41503-017	1992年8月19日	—	4	1 - 有効
41503-021	1992年11月5日	2.5	1	1, 2, 3 - 無効
41503-002	1991年10月27日	—	4	1 - 無効; 2 - 有効
41503-011	1992年3月27日	5.0	4	1 - 有効
41503-016	1992年8月10日	4.5	4	1 - 無効; 2 - 有効
41510-006	1991年5月3日	—	1	1 - 有効
41510-010	1992年5月30日	13.0	4	1 - 有効
41510-009	1992年5月8日	—	1	1 - 有効
41510-014	1992年8月1日	3.0	4	1 - 有効
41510-022	1992年11月4日	—	2	1 - 有効
41510-034	1993年4月6日	6.0	4	1 - 有効
41601-013	1992年11月29日	—	2	1 - 有効
41601-014	1992年12月2日	0.1	2	1 - 有効
41605-003	1992年4月22日	—	1	1, 2, 3 - 無効
41605-004	1992年5月6日	0.5	4	1 - 無効; 2 - 有効
41603-007	1992年7月2日	2.0	4	1, 2, 3 - 無効

Source：415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4）31 頁
a. 1：初回投与，2：2 回目投与（4 mg），3：3 回目投与（4 mg）

Table 47. DMT 試験の再組み入れ例 6 例における有効性

被験者番号 初回 2 回目以降	組み入れ日	次回組み入れまでの月数	試験薬	有効性
102	1982年2月16日		フェニトイン	あり
110	1982年7月25日	5ヵ月超	ロラゼパム	あり
115	1982年12月2日		フェニトイン	あり
134	1984年3月13日	15ヵ月超	ロラゼパム	あり
181	1986年10月30日	31ヵ月超	ロラゼパム	あり
198	1986年12月30日	2ヵ月間	ロラゼパム	あり
126	1983年12月28日		ロラゼパム	あり
129	1984年2月16日	3ヵ月超	ロラゼパム	あり
174	1985年9月16日		フェニトイン	あり
176	1986年1月4日	4ヵ月未満	フェニトイン／ロラゼパム	あり，第2試験薬に対して[a]
184	1986年1月19日		ロラゼパム／フェニトイン	なし
196	1986年12月26日	4ヵ月超	フェニトイン／ロラゼパム	あり，第2試験薬に対して[a]
193	1986年11月5日		ロラゼパム	あり
200	1987年5月16日	6ヵ月超	ロラゼパム	あり

Source：DMT 試験総括報告書（5.3.5.1.2）18 頁

a. 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した，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した場合は，試験薬を無効とみなした。試験薬が無効の場合，もう一方の試験薬を第 2 試験薬として投与した。

6. 付録

付表および参考文献一覧を付録に含めた。

6.1. 付表

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
[redacted]	てんかん頻発状態	発現: 09[redacted]12:26				主要	なし
[redacted]歳	運動症状を有する状態	消失: 09[redacted]20:00				重要副	なし
			開始: 09[redacted]13:26:20			副1-1	なし
			終了: 09[redacted]13:30:20			副1-2	なし
			開始: 09[redacted]13:45:10			副2-1	なし
			終了: 09[redacted]13:47:30			副2-2	なし
				ホスフェニトイン	開始: 09[redacted]15:55		
					終了: 09[redacted]17:00		
[redacted]	てんかん重積状態					主要	なし
[redacted]歳	脳波により発作の判定可能な状態	発現: 10[redacted]10:10				重要副	なし
		消失: 10[redacted]17:02				副1-1	なし
			開始: 10[redacted]16:44:05			副1-2	なし
			終了: 10[redacted]16:46:05			副2-1	なし
脳波による発作の発現・消失を判定するてんかん重積状態として組み入れられた被験者であるため，有効性解析対象集団から除外した。						副2-2	なし
[redacted]	てんかん重積状態	発現: 09[redacted]17:50				主要	あり
[redacted]歳	運動症状を有する状態	消失: 09[redacted]18:28				重要副	あり
			開始: 09[redacted]18:25:00			副1-1	なし
			終了: 09[redacted]18:27:00			副1-2	なし
	てんかん重積状態	発現: 09[redacted]20:10				副2-1	なし
	運動症状を有する状態	消失: 09[redacted]22:00				副2-2	なし
				ミダゾラム	開始: 09[redacted]20:30		
					終了: 10[redacted]4:30		
				ミダゾラム	開始: 10[redacted]6:30		
					終了: 10[redacted]13:50		
				ミダゾラム	開始: 10[redacted]13:50		
					終了: 10[redacted]21:30		
				ミダゾラム	開始: 10[redacted]21:30		
					終了: 11[redacted]6:00		
				ミダゾラム	開始: 11[redacted]6:00		
					終了: 11[redacted]12:00		
				ミダゾラム	開始: 11[redacted]12:00		
					終了: 11[redacted]13:00		

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
				ミダゾラム	開始: 11[redacted]13:00		
					終了: 11[redacted]16:21		
				ミダゾラム	開始: 11[redacted]16:21		
					終了: 12[redacted]11:10		
				ミダゾラム	開始: 12[redacted]11:10		
					終了: 13[redacted]9:50		
				ミダゾラム	開始: 14[redacted]8:20		
					終了: 14[redacted]10:55		
				ミダゾラム	開始: 14[redacted]10:55		
					終了: 15[redacted]10:55		
				ミダゾラム	開始: 15[redacted]10:55		
					終了: 16[redacted]9:15		
				ミダゾラム	開始: 16[redacted]9:15		
					終了: Ongoing		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 19[redacted]11:55 消失: 19[redacted]12:29				主要 重要副 副1-1 副1-2 副2-1 副2-2	あり あり あり あり あり あり
			開始: 19[redacted]12:17:50				
			終了: 19[redacted]12:20:20				
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 24[redacted]16:00 消失: 24[redacted]18:05				主要 重要副 副1-1 副1-2 副2-1 副2-2	なし なし なし なし なし なし
			開始: 24[redacted]16:16:08				
			終了: 24[redacted]16:18:17				
			開始: 24[redacted]16:32:20				
			終了: 24[redacted]16:34:34				
				ホスフェニトイン	開始: 24[redacted]17:08		
					終了: 24[redacted]17:38		
				ホスフェニトイン	開始: 25[redacted]5:30		
					終了: 25[redacted]6:00		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 07[redacted]19:40 消失: 07[redacted]23:28				主要 重要副 副1-1	あり あり あり
			開始: 07[redacted]23:23:15				

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
			終了: 07[redacted]23:25:15			副1-2	あり
						副2-1	あり
						副2-2	あり
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 23[redacted]7:50 消失: 23[redacted]8:40				主要 重要副	なし なし
			開始: 23[redacted]8:36:05			副1-1	なし
			終了: 23[redacted]8:37:20			副1-2	なし
		発現: 23[redacted]9:00				副2-1	なし
		消失: 23[redacted]19:00				副2-2	なし
				ジアゼパム	開始: 23[redacted]17:35		
					終了: 23[redacted]17:36		
[redacted] [redacted]歳	てんかん重積状態 運動症状を有する状態	発現: 10[redacted]13:07 消失: 10[redacted]13:30				主要 重要副	なし なし
			開始: 10[redacted]13:12:40			副1-1	なし
			終了: 10[redacted]13:13:00			副1-2	なし
			開始: 10[redacted]13:23:10			副2-1	なし
			終了: 10[redacted]13:23:55			副2-2	なし
				フェノバルビタール	開始: 10[redacted]13:28		
					終了: 10[redacted]13:30		
				ミダゾラム	開始: 12[redacted]12:40		
					終了: 12[redacted]12:40		
				ミダゾラム	開始: 13[redacted]8:20		
					終了: 13[redacted]8:20		
				ミダゾラム	開始: 14[redacted]10:30		
					終了: 14[redacted]10:30		
				フェノバルビタール	開始: 15[redacted]8:10		
					終了: 15[redacted]8:14		
				ミダゾラム	開始: 15[redacted]8:40		
					終了: 15[redacted]8:40		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 12[redacted]11:30 消失: 12[redacted]12:06				主要 重要副	なし あり
			開始: 12[redacted]12:05:32			副1-1	なし
			終了: 12[redacted]12:06:08			副1-2	あり

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
	てんかん頻発状態	発現: 12[redacted]12:20				副2-1	なし
	運動症状を有する状態	消失: 12[redacted]12:22				副2-2	あり
			開始: 12[redacted]12:22:10				
			終了: 12[redacted]12:22:42				
				ジアゼパム	開始: 16[redacted]13:30		
					終了: 16[redacted]13:30		
				ミダゾラム	開始: 16[redacted]14:00		
					終了: 16[redacted]14:00		
[redacted] [redacted]ヵ月	てんかん重積状態	発現: 10[redacted]9:17				主要	あり
	運動症状を有する状態	消失: 10[redacted]10:08				重要副	あり
			開始: 10[redacted]10:07:00			副1-1	あり
			終了: 10[redacted]10:07:36			副1-2	あり
	てんかん重積状態	発現: 10[redacted]22:30				副2-1	なし
	運動症状を有する状態	消失: 10[redacted]23:00				副2-2	なし
				ミダゾラム	開始: 10[redacted]22:45		
					終了: 12[redacted]7:00		
				ミダゾラム	開始: 12[redacted]7:00		
					終了: 12[redacted]10:00		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態	発現: 26[redacted]14:05				主要	なし
	運動症状を有する状態	消失: 26[redacted]16:21				重要副	あり
			開始: 26[redacted]15:49:44			副1-1	なし
			終了: 26[redacted]15:51:41			副1-2	あり
			開始: 26[redacted]16:19:49			副2-1	なし
			終了: 26[redacted]16:21:47			副2-2	なし
	てんかん頻発状態	発現: 27[redacted]13:07					
	運動症状を有する状態	消失: 27[redacted]14:46					
				ジアゼパム	開始: 27[redacted]13:15		
					終了: 27[redacted]13:15		
				ジアゼパム	開始: 31[redacted]14:45		
					終了: 31[redacted]14:45		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態	発現: 04[redacted]7:57				主要	あり
	運動症状を有する状態	消失: 04[redacted]9:00				重要副	あり
			開始: 04[redacted]8:53:15			副1-1	あり

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
			終了: 04[redacted]8:55:40			副1-2	あり
				抱水クロラール	開始: 06[redacted]14:45	副2-1	あり
					終了: 08[redacted]21:10	副2-2	あり
				抱水クロラール	開始: 09[redacted]8:00		
					終了: 09[redacted]8:00		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 08[redacted]11:30 消失: 08[redacted]13:37				主要 重要副	なし なし
			開始: 08[redacted]11:54:00			副1-1	なし
			終了: 08[redacted]11:54:42			副1-2	なし
	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 08[redacted]14:50 消失: 08[redacted]16:54				副2-1 副2-2	なし なし
			開始: 08[redacted]15:47:00				
			終了: 08[redacted]15:47:42				
		発現: 08[redacted]17:55					
				ジアゼパム	開始: 09[redacted]6:51		
					終了: 09[redacted]6:51		
				ジアゼパム	開始: 10[redacted]19:16		
					終了: 10[redacted]19:16		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 20[redacted]11:50 消失: 20[redacted]12:25				主要 重要副	あり あり
			開始: 20[redacted]12:20:00			副1-1	なし
			終了: 20[redacted]12:20:30			副1-2	なし
	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 20[redacted]13:22 消失: 20[redacted]15:00				副2-1 副2-2	なし なし
			開始: 20[redacted]13:51:00				
			終了: 20[redacted]13:51:30				
		発現: 20[redacted]17:30					
[redacted] [redacted]ヵ月	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 09[redacted]11:59 消失: 09[redacted]13:26				主要 重要副	なし あり
			開始: 09[redacted]12:58:00			副1-1	なし
			終了: 09[redacted]12:58:18			副1-2	なし
			開始: 09[redacted]13:26:00			副2-1	なし
			終了: 09[redacted]13:26:18			副2-2	なし

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
		発現: 09[redacted]18:23					
				ホスフェニトイン	開始: 10[redacted]14:00		
					終了: 10[redacted]14:20		
				ホスフェニトイン	開始: 11[redacted]14:00		
					終了: 11[redacted]14:21		
				ホスフェニトイン	開始: 12[redacted]14:00		
					終了: 12[redacted]14:20		
				ホスフェニトイン	開始: 13[redacted]14:00		
					終了: 13[redacted]14:20		
				ホスフェニトイン	開始: 14[redacted]14:00		
					終了: 14[redacted]14:20		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 10[redacted]9:35 消失: 10[redacted]10:11				主要 重要副	あり あり
			開始: 10[redacted]10:11:00			副1-1	なし
			終了: 10[redacted]10:11:18			副1-2	なし
	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 10[redacted]11:00 消失: 10[redacted]11:16				副2-1 副2-2	なし なし
			開始: 10[redacted]11:16:00				
			終了: 10[redacted]11:16:18				
		発現: 10[redacted]11:48					
				ミダゾラム	開始: 10[redacted]11:48		
					終了: 11[redacted]9:30		
				ミダゾラム	開始: 11[redacted]9:30		
					終了: 14[redacted]9:15		
				ミダゾラム	開始: 14[redacted]9:15		
					終了: 16[redacted]9:05		
				ジアゼパム	開始: 15[redacted]15:15		
					終了: 15[redacted]15:15		
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 14[redacted]16:51 消失: 14[redacted]17:47				主要 重要副	あり あり
			開始: 14[redacted]17:47:00			副1-1	あり
			終了: 14[redacted]17:47:27			副1-2	あり
		発現: 15[redacted]8:26				副2-1	なし

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
				ジアゼパム	開始: 18[redacted]20:20	副2-2	なし
					終了: 18[redacted]20:20		
				ジアゼパム	開始: 19[redacted]1:39		
					終了: 19[redacted]1:39		
				ホスフェニトイン	開始: 19[redacted]9:15		
					終了: 19[redacted]9:45		
				ミダゾラム	開始: 19[redacted]10:55		
					終了: 19[redacted]10:55		
				ミダゾラム	開始: 19[redacted]16:00		
					終了: 19[redacted]16:00		
				フェノバルビタール	開始: 19[redacted]18:00		
					終了: 19[redacted]18:00		
[redacted]	てんかん重積状態	発現: 15[redacted]12:06				主要	なし
[redacted]ヵ月	運動症状を有する状態	消失: 15[redacted]13:01				重要副	なし
			開始: 15[redacted]12:59:00			副1-1	なし
			終了: 15[redacted]12:59:12			副1-2	なし
	てんかん重積状態	発現: 15[redacted]13:10				副2-1	なし
	運動症状を有する状態	消失: 15[redacted]14:01				副2-2	なし
			開始: 15[redacted]13:31:00				
			終了: 15[redacted]13:31:12				
		発現: 15[redacted]16:29					
				ジアゼパム	開始: 17[redacted]7:24		
					終了: 17[redacted]7:24		
				ジアゼパム	開始: 18[redacted]0:15		
					終了: 18[redacted]0:15		
				ジアゼパム	開始: 21[redacted]3:19		
					終了: 21[redacted]3:19		
[redacted]	てんかん頻発状態	発現: 29[redacted]16:00				主要	あり
[redacted]歳	運動症状を有する状態	消失: 29[redacted]19:46				重要副	あり
			開始: 29[redacted]19:45:10			副1-1	あり
			終了: 29[redacted]19:46:13			副1-2	あり
						副2-1	あり
						副2-2	あり

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
[redacted] [redacted]歳	てんかん重積状態 運動症状を有する状態	発現: 28[redacted]15:40 消失: 28[redacted]17:40	開始: 28[redacted]17:30:00 終了: 28[redacted]17:30:50			主要 重要副 副1-1 副1-2 副2-1 副2-2	あり あり あり あり あり あり
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態 てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 17[redacted]10:30 消失: 17[redacted]11:58 発現: 17[redacted]13:00 消失: 17[redacted]15:48 発現: 17[redacted]16:48 消失: 17[redacted]18:00	開始: 17[redacted]11:56:00 終了: 17[redacted]11:57:00 開始: 17[redacted]15:44:00 終了: 17[redacted]15:45:00	ジアゼパム ジアゼパム ホスフェニトイン ホスフェニトイン ミダゾラム チオペンタール	開始: 19[redacted]16:08 終了: 19[redacted]16:08 開始: 21[redacted]13:55 終了: 21[redacted]13:55 開始: 21[redacted]15:03 終了: 21[redacted]15:03 開始: 22[redacted]14:49 終了: Ongoing 開始: 22[redacted]16:08 終了: 22[redacted]16:13 開始: 22[redacted]16:08 終了: 22[redacted]16:13	主要 重要副 副1-1 副1-2 副2-1 副2-2	あり あり なし なし なし なし
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 28[redacted]20:06 消失: 28[redacted]20:52	開始: 28[redacted]20:35:00 終了: 28[redacted]20:35:18 開始: 28[redacted]20:49:10			主要 重要副 副1-1 副1-2 副2-1	なし あり なし あり なし

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性	
			終了: 28AUG2015 20:49:28			副2-2	あり
[redacted] [redacted]ヵ月	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 29[redacted]14:12 消失: 29[redacted]15:38				主要 重要副	なし なし
			開始: 29[redacted]14:38:40			副1-1	なし
			終了: 29[redacted]14:40:00			副1-2	なし
			開始: 29[redacted]14:58:13			副2-1	なし
			終了: 29[redacted]14:59:00			副2-2	なし
		発現: 29[redacted]17:42 消失: 29[redacted]17:46					
				ジアゼパム	開始: 30[redacted]18:53 終了: 30[redacted]18:54		
[redacted] [redacted]ヵ月	てんかん重積状態 運動症状を有する状態	発現: 14[redacted]14:50 消失: 14[redacted]16:25				主要 重要副	なし なし
			開始: 14[redacted]15:34:27			副1-1	なし
			終了: 14[redacted]15:34:48			副1-2	なし
			開始: 14[redacted]15:54:45			副2-1	なし
			終了: 14[redacted]15:55:06			副2-2	なし
[redacted] [redacted]歳	てんかん頻発状態 運動症状を有する状態	発現: 26[redacted]12:50 消失: 26[redacted]13:50				主要 重要副	あり あり
			開始: 26[redacted]13:48:12			副1-1	あり
			終了: 26[redacted]13:50:22			副1-2	あり
				ミダゾラム	開始: 01[redacted]8:45	副2-1	あり
					終了: 01[redacted]8:45	副2-2	あり
				ミダゾラム	開始: 01[redacted]8:50 終了: Ongoing		
[redacted] [redacted]ヵ月	てんかん重積状態 運動症状を有する状態	発現: 23[redacted]12:00 消失: 23[redacted]20:05				主要 重要副	なし なし
			開始: 23[redacted]16:40:48			副1-1	なし
			終了: 23[redacted]16:41:03			副1-2	なし
			開始: 23[redacted]17:02:46			副2-1	なし
			終了: 23[redacted]17:03:01			副2-2	なし
				ジアゼパム	開始: 23[redacted]20:05 終了: 23[redacted]20:05		

Supportive Table 1.　　てんかん発作，ロラゼパム，併用禁止薬，および有効性の一覧表（B3541002 試験）

ID 年齢	てんかん発作の症状	てんかん発作の 発現・消失時刻	ロラゼパムの 投与開始・終了時刻	投与後の併用禁止薬		有効性
				ジアゼパム	開始: 24[redacted]4:40	
					終了: 24[redacted]4:40	
				ミダゾラム	開始: 26[redacted]12:00	
					終了: 26[redacted]12:00	

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 16.2.6.2, 16.2.6.1.1
主要（主要評価項目）：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
重要副（重要な副次評価項目）：発作が治験薬の投与〔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
副 1-1（副次評価項目 1-1）：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 時間以内に発作が再発しない
副 1-2（副次評価項目 1-2）：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 時間以内に発作が再発しない
副 2-1（副次評価項目 2-1）：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 時間以内に発作が再発しない
副 2-2（副次評価項目 2-2）：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 時間以内に発作が再発しない

6.2. 参考文献

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

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

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

4 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.

5 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.

6 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.

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

8 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.

9 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.

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

11 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.

12 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.

13 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.

14 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.

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

16 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.

17 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.

18 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.

19 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.

20 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.

21 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.

22 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): 149.

23 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.

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

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

26 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.

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

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

29 Working group of 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.

30 Homan RW, Walker JE. Clinical studies of lorazepam in status epilepticus. Adv Neurol 1983;34:493-8.

31 Chu NS. Lorazepam: A new antiepileptic drug in status epilepticus therapy. Conn Med 1983;47:150-1.

32 Delgado-Escuela AV, Wasterlain C, Treiman DM, et al. Status epilepticus: summary. Adv Neurol 1983;34:537-41.

33 van der Kleijn E, Baars AM, Vree TB, et al. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of status epilepticus. Adv Neurol 1983;34:421-40.

34 Parker WA. Epilepsy - part two: drug treatment. Can Pharm J 1982;5:390-7.

35 Amand G, Evrard Ph. Le lorazepam injectable dans les etats de mal epileptique rebelles. Journees de Pediatrie 1975; Annex Soc. Belge de Pediatrie:17-8.

36 Amand G, Evrard Ph. Le lorazepam injectable dans les etats de mal epileptiques. Rev Electroenceph. Neurophys. Clin 1976;6:532-3.

37 De Oliveira. Treatment of convulsive seizures with a new benzodiazepine, lorazepam. North Carolina Epilepsy Workshop. Rev Brasil Clin Terap 1978;7:295-8.

38 Sorel L, Mechler L, Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazepam and clonazepam in status epilepticus. Clin Ther 1981;4:326-36.

39 Walker JE, Homan RW, Vasko MR, et al. Lorazepam in status epilepticus. Ann Neurol 1979;6:207-13.

40 Waltregny A, Dargent J. Preliminary study of parenteral lorazepam in status epilepticus. Acta Neurol Belg 1975;75:219-29.

41 Waltregny A, Dargent J. Preliminary report: parenteral lorazepam in induced epileptic states in man. Acta Neurol Belg 1976;76:173-9.

42 Ahmad S, Perucca E, Richens A. The effect of frusemid, mexiletine, (+)-proranolol and three benzodiazepine drugs on interictal spike discharges in the electroencephalograms of epileptic patients. Br J Clin Pharmac 1977;4:683-8.

43 Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA 1983;249:1452-4.

44 Scott DF, Moffett A. Lorazepam: Its effect on the EEG paroxysmal activity in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 1981;64:353-60.

45 Moffett A, Scott DF. Lorazepam - ‘de-activating’ effects on the EEG in epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982;53:48.

46 Moffett A, Scott DF. Stress and epilepsy: the value of a benzodiazepine - lorazepam. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:165-7.

47 BTR 11458. Statistical evaluation of intravenous lorazepam (Ativan) in the treatment of status epilepticus in children and adolescents-Pool 9001.

48 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.

49 Gonzalez D, Chamberlain JM, Guptill JT, et al. Population pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics of lorazepam in pediatric status epilepticus. Clin Pharmacokinet 2017;56(8):941-51.

50 Gathwala G, Goel M, Singh J, et al. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. Indian J Pediatr 2012;79(3):327-32.

51 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.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
略号および用語の定義一覧 6
1. 医薬品への曝露 7
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 7
1.1.1. 安全性を評価した臨床試験 7
1.1.2. 安全性の評価方法 8
1.1.2.1. 安全性データの提示 8
1.1.2.2. 有害事象の集計 9
1.1.2.3. 臨床検査，バイタルサインおよびその他の安全性評価項目 9
1.1.2.4. 解析対象集団 10
1.2. 全般的な曝露状況 10
1.2.1. 国内試験 10
1.2.1.1. 国内第 1 相試験（B3541001 試験） 10
1.2.1.2. 国内第 3 相試験（B3541002 試験） 10
1.2.2. 外国試験（参考資料） 12
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 12
1.3.1. 国内試験 12
1.3.1.1. 国内第 1 相試験（B3541001 試験） 12
1.3.1.2. 国内第 3 相試験（B3541002 試験） 13
1.3.2. 外国試験（参考資料） 16
2. 有害事象 19
2.1. 有害事象の解析 19
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 19
2.1.1.1. 国内試験 19
2.1.1.2. 外国試験（参考資料） 23
2.1.2. 死亡 29
2.1.2.1. 国内試験 29
2.1.2.2. 外国試験（参考資料） 29
2.1.3. その他の重篤な有害事象 33
2.1.3.1. 国内試験 33
2.1.3.2. 外国試験（参考資料） 33

2.1.4. その他の重要な有害事象 35
2.1.4.1. 試験中止に至った有害事象 35
2.1.4.2. その他の特記すべき有害事象 36
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 38
2.1.5.1. 国内試験 38
2.1.5.2. 外国試験（参考資料） 39
2.2. 個別有害事象の文書による説明 40
3. 臨床検査値の評価 40
3.1. 国内試験 40
3.2. 外国試験（参考資料） 42
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 42
4.1. 国内試験 42
4.2. 外国試験（参考資料） 43
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 46
5.1. 内因性要因 46
5.1.1. 性別 46
5.1.2. 年齢 47
5.1.3. てんかん症状 48
5.1.4. UGT2B15 遺伝子型 49
5.1.5. 難治性疾患要因の有無 50
5.1.5.1. 3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴の有無 50
5.1.5.2. 治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の有無 51
5.1.5.3. 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・合併症の有無 52
5.2. 外因性要因 54
5.3. 薬物相互作用 54
5.4. 妊娠および授乳時の使用 54
5.5. 過量投与 55
5.6. 薬物乱用 56
5.7. 離脱症状および反跳現象 56
5.8. 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 57
6. 市販後データ 58

6.1. 全剤型の市販後データ 58
6.2. 注射液の市販後データ 66
7. 参考文献 85

LIST OF TABLES

Table 1. ロラゼパム注射液の安全性を評価した臨床試験一覧 8
Table 2. バイタルサインおよび安全性に関連するその他の観察項目 9
Table 3. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の投与量および投与例数（%） 11
Table 4. 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 12
Table 5. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の被験者背景 13
Table 6. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の発作型分類 14
Table 7. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の発作症状 15
Table 8. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の対象疾患に対する前治療薬 15
Table 9. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の対象疾患に対する併用薬 [a] 16
Table 10. 外国試験の被験者背景：ITT 集団（初回発作）[a] 17
Table 11. 外国試験（415/416, 411, 100, 312 試験）の発作型分類 18
Table 12. DMT 試験の発作の種類：ITT 集団（すべての発作） 18
Table 13. 201 試験の発作型分類：評価対象発作 18
Table 14. 国内第 1 相試験（B3541001 試験）の因果関係別の有害事象 19
Table 15. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象 20
Table 16. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の治験薬と関連のある有害事象 21
Table 17. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のロラゼパム投与回数別の因果関係を問わない有害事象 22
Table 18. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のロラゼパム投与回数別の治験薬と関連のある有害事象 23
Table 19. 415/416 試験の因果関係を問わない有害事象 24
Table 20. 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 25
Table 21. 411 試験の重度の有害事象発現例一覧 26
Table 22. 100 試験の因果関係別の有害事象 27
Table 23. DMT 試験の有害事象 28
Table 24. 201 試験の有害事象一覧 28
Table 25. 415/416 試験の死亡例の詳細 30
Table 26. 100 試験の死亡例詳細 31

Table 27. DMT 試験の試験期間中に死亡した被験者一覧 33
Table 28. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の死亡以外の重篤な有害事象一覧 33
Table 29. 415/416 試験の死亡以外の重篤な有害事象 34
Table 30. 重要な有害事象の定義 [a] 36
Table 31. 外国試験の呼吸抑制に関連する有害事象 37
Table 32. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない器官別大分類別の有害事象 38
Table 33. 415/416 試験の器官別大分類別の有害事象 39
Table 34. 100 試験の器官別大分類別の有害事象 39
Table 35. DMT 試験の器官別大分類別の有害事象 39
Table 36. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の臨床検査値異常（ベースライン値を問わない） 41
Table 37. 外国試験（415/416，411 試験）の臨床検査値異常 42
Table 38. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のバイタルサインのベースラインからの変化量 43
Table 39. 415/416 試験の呼吸数および脈拍数の経時的変化（平均値） 45
Table 40. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の性別の因果関係を問わない有害事象 47
Table 41. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のてんかん症状別の因果関係を問わない有害事象 48
Table 42. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の UGT2B15 遺伝子型別の因果関係を問わない有害事象 49
Table 43. 治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症 50
Table 44. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の「3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴」有無別の因果関係を問わない有害事象 51
Table 45. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の「治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症」有無別の因果関係を問わない有害事象 52
Table 46. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の「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」の有無別の因果関係を問わない有害事象 53
Table 47. ロラゼパムの推定累積曝露量（SU）：性別および年齢別 59
Table 48. ロラゼパムの推定累積曝露量（SU）：投与量 60
Table 49. ロラゼパムの推定累積曝露量（SU）：剤型および地域 61
Table 50. ロラゼパムの市販後の副作用（100 件以上）：2016 年 1 月 31 日までの自発報告 62

Table 51. ロラゼパム注射液の市販後の背景因子別の副作用：2017 年 12 月 31 日までの報告 67
Table 52. ロラゼパム注射液の市販後の副作用の内訳（10 件以上）：2017 年 12 月 31 日までの報告 68
Table 53. 生後 3 ヵ月以上 1 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告 70
Table 54. 1 歳以上 7 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告 71
Table 55. 7 歳以上 16 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告 73
Table 56. 16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告 75

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
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BL	baseline：ベースライン
BPM	beats per minute：拍/分
DZP	diazepam：ジアゼパム
FAS	full analysis set
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
ITT	intent to treat
LLN	lower limit of normal：基準値下限
LZP	lorazepam：ロラゼパム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
PHT	phenytoin：フェニトイン
PSUR	periodic safety update report：定期的安全性最新報告
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
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
SD	standard deviation：標準偏差
SU	standard units：標準単位
SmPC	Summary of Product Characteristics
UGT	uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal：基準値上限

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

ロラゼパム錠（ワイパックス®錠 0.5 mg，1.0 mg）は 1977 年に本邦で承認され，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。ロラゼパム注射液は，2018 年 6 月現在，11 ヵ国で承認されており，そのうちドイツ，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「てんかん重積状態」の効能・効果が承認されている。また，ドイツ，オーストリア，英国およびアイルランドの 4 ヵ国では小児の適応も取得している。

1.1.1. 安全性を評価した臨床試験

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 1）。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 1.　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。

1.1.2. 安全性の評価方法

1.1.2.1. 安全性データの提示

有害事象，臨床検査，およびバイタルサイン等の観察項目は，国内試験 2 試験（評価資料）および外国試験 6 試験（参考資料）の個々の試験結果を示した。なお，「2.1.4 項　その他の重要な有害事象」では，特記すべき有害事象として，ロラゼパム注射液の医薬品リスク管理計画に含まれ

る「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，死亡の恐れのある呼吸抑制，依存および離脱，重度のアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応および逆説反応に関連する有害事象の発現状況を国内試験および外国試験ごとに要約した。

「5 項　特別な患者集団および状況下における安全性」の内因性要因別の安全性については，国内第 3 相試験の成績を基に検討した。その他，特別な状況下における安全性については，主にロラゼパム注射液のドイツの Summary of Product Characteristics（2016 年 4 月 15 日改訂；SmPC）および申請製剤（旧ホスピーラ社）の米国添付文書の情報（2017 年 1 月改訂）を参考として引用した。「6 項　市販後データ」はロラゼパム定期的安全性最新報告（periodic safety update report：PSUR）の最新版（報告期間：2011 年 1 月 1 日～2016 年 1 月 31 日）の情報および安全性データベースから抽出したロラゼパム注射液の累積データ（～2017 年 3 月 31 日）を検討した。

1.1.2.2. 有害事象の集計

有害事象は，国内試験では Medical Dictionary for Regulatory Activities の日本語版（MedDRA/J）を用いて分類した。外国試験では，国内試験に合わせて MedDRA/J を用いて日本語に翻訳した。

治験薬との因果関係の判定は，国内試験では因果関係の有無の判定により「因果関係を問わない」または「治験薬と関連あり」として集計した。外国試験では，因果関係は 4 段階で判定された［1. 関連あり（Definitely related），2. 多分関連あり（Probably related），3. 関連あるかもしれない（Possibly related），4. 関連なし（Not related）］。本申請では，「4. 関連なし」以外のすべての判定を，「治験薬と関連あり」として示した。

1.1.2.3. 臨床検査，バイタルサインおよびその他の安全性評価項目

臨床検査値およびバイタルサインは，国内試験では Pfizer Data Standard の基準により評価した。外国試験では主に有害事象として報告された臨床検査値およびバイタルサインの異常所見について検討した。国内および外国試験で評価したバイタルサインおよび安全性に関連するその他の観察項目を Table 2 に示した。

Table 2.　バイタルサインおよび安全性に関連するその他の観察項目

試験番号	バイタルサイン	安全性に関連するその他の観察項目
国内		
B3541001	血圧，脈拍数，呼吸数	臨床検査，経皮的酸素飽和度，心電図，身体的検査
B3541002	血圧，脈拍数	臨床検査，血中酸素飽和度，身体的検査
外国		
415/416	仰臥位血圧，脈拍数，呼吸数	臨床検査，意識レベル
411	仰臥位血圧，脈拍数，呼吸数	臨床検査
100	仰臥位血圧，脈拍数，呼吸数	
312	血圧，脈拍数，呼吸数，体温	臨床検査，神経学的検査，身体的検査
DMT	血圧，呼吸数の変化	
201	血圧，脈拍数，呼吸数，体温	臨床検査，神経学的検査（意識レベル，痛刺激への反応，深部腱反射，足底反応，瞳孔対光反応，発作回数），身体的検査

Source：各試験総括報告書（B3541001 試験 5.3.3.1.1，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 5.3.5.1.1，312 試験 5.3.5.2.3，DMT 試験 5.3.5.1.2，201 試験 5.3.5.2.2）

1.1.2.4. 解析対象集団

国内第 1 相試験（B3541001 試験）および国内第 3 相試験（B3541002 試験）ともに安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。国内第 3 相試験（B3541002 試験）の安全性解析対象集団には，脳波でのみ評価可能なてんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者も含めた。

外国試験は，すべての被験者のすべての発作に対する安全性を評価した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 国内試験

1.2.1.1. 国内第 1 相試験（B3541001 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。

1.2.1.2. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）

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。国内第 3 相試験（B3541002 試験）での投与回数および合計投与量を Table 3 に示した。全体の 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。

Table 3.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の投与量および投与例数（%）

			小児等			
投与量 (mg)	全体 (n=26)	成人 (n=10)	合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
初回投与	26 (100)	10 (100)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
0.4	1 (3.8)	0	1 (6.3)	1 (100)	0	0
0.5	2 (7.7)	0	2 (12.5)	0	2 (25.0)	0
0.6	5 (19.2)	0	5 (31.3)	0	4 (50.0)	1 (14.3)
0.7	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
0.8	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
0.9	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
1	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
1.4	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
1.6	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
2	2 (7.7)	2 (20.0)[a]	0	0	0	0
2.5	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
4	9 (34.6)	8 (80.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
2 回目投与	15 (57.7)	4 (40.0)	11 (68.8)	1 (100)	5 (62.5)	5 (71.4)
0.4	1 (3.8)	0	1 (6.3)	1 (100)	0	0
0.5	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
0.6	4 (15.4)	0	4 (25.0)	0	3 (37.5)	1 (14.3)
0.7	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
0.8	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
1	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
1.4	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
2	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
4	4 (15.4)	3 (30.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3) [b]
総投与量	26 (100)	10 (100)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
0.5	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
0.6	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
0.8	1 (3.8)	0	1 (6.3)	1 (100)	0	0
0.9	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
1	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
1.2	4 (15.4)	0	4 (25.0)	0	3 (37.5)	1 (14.3)
1.4	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
1.6	2 (7.7)	0	2 (12.5)	0	0	2 (28.6)
2	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
2.5	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
2.8	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
4	6 (23.1)	6 (60.0)	0	0	0	0
8	4 (15.4)	3 (30.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3) [b]

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.1.1, 16.2.2, 16.2.5.1
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. 成人 2 例では体重（24.6 kg および 27.3 kg）を考慮し 2 mg が投与された。
b. 小児（13 歳，体重 62 kg）であり，3.1 mg を投与されるべきであったが，誤って 4 mg が投与された。

1.2.2. 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（CTD 2.7.3 項 Table 4）。追加投与は 411，100，201 試験では 1 回（初回投与を含めて 2 回），415/416 および 312 試験では 2 回（初回投与を含めて 3 回）まで可能であった。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。しかしながら，前述したように，外国試験については総括報告書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ることから，外国試験については，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 4）。

Table 4.　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 例は全データが紛失したため，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。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 国内試験

1.3.1.1. 国内第 1 相試験（B3541001 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 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，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ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase：UGT）2B15 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。

1.3.1.2. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の被験者背景を全体および年齢別に Table 5 に示した。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。UGT2B15 遺伝子型は全体で*1/*1 型が 7 例（26.9%），*1/*2 型が 11 例（42.3%），*2/*2 型が 5 例（19.2%）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［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）であった］[1]。

Table 5. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の被験者背景

			小児等			
例数 (%)	全体 (n=26)	成人 (n=10)	合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
性別						
男性	16 (61.5)	6 (60.0)	10 (62.5)	1 (100)	4 (50.0)	5 (71.4)
女性	10 (38.5)	4 (40.0)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
年齢，歳						
平均値 (標準偏差)	14.0 (12.9)	27.6 (9.9)	5.4 (4.3)	0	2.5 (1.6)	9.6 (2.7)
中央値	9.5	27.0	4.5	0	2.0	8.0
範囲	0-49	17-49	0-13	0-0	1-5	7-13
UGT2B15 遺伝子型						
*1/*1	7 (26.9)	1 (10.0)	6 (37.5)	0	2 (25.0)	4 (57.1)
*1/*2	11 (42.3)	5 (50.0)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
*2/*2	5 (19.2)	2 (20.0)	3 (18.8)	1 (100)	2 (25.0)	0
評価せず	3 (11.5)	2 (20.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.1.1.1, 14.1.2.1.2.1
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）
UGT：uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase

国内第3相試験（B3541002試験）の発作型分類を全体および年齢別にTable 6に示した。治験薬投与例26例の初回発作の発作型分類は，全体で部分発作が13例（50.0%），全般発作が6例（23.1%），その他の発作が7例（26.9%）であった。成人および小児等別にみると，部分発作の割合は成人と小児等で同様であったが，全般発作の割合は成人で小児等よりも高く（成人：4/10例，40.0%，小児等：2/16例，12.5%），その他の発作の割合は小児等で成人よりも高かった（成人：1/10例，10.0%，小児等：6/16例，37.5%）。

Table 6.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の発作型分類

例数 (%)	全体 (n=26)	成人 (n=10)	小児等 合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
部分発作	13 (50.0)	5 (50.0)	8 (50.0)	0	3 (37.5)	5 (71.4)
単純部分発作	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
局所運動発作（ジャクソンマーチを伴わない）	0	0	0	0	0	0
体性感覚または特異的感覚症状を伴う	0	0	0	0	0	0
自律神経症状・徴候を伴う	0	0	0	0	0	0
精神症状を伴う	0	0	0	0	0	0
複雑部分発作	3 (11.5)	1 (10.0)	2 (12.5)	0	0	2 (28.6)
単純部分発作発症後に意識減損が発現	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
発作発症時から意識減損を伴う	0	0	0	0	0	0
二次性全般化発作に進展した部分発作	7 (26.9)	3 (30.0)	4 (25.0)	0	2 (25.0)	2 (28.6)
全般発作	6 (23.1)	4 (40.0)	2 (12.5)	0	2 (25.0)	0
欠神発作	0	0	0	0	0	0
ミオクロニー発作	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
間代発作	0	0	0	0	0	0
強直発作	4 (15.4)	3 (30.0)	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
強直間代発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
脱力（失立）発作	0	0	0	0	0	0
強直／脱力発作	0	0	0	0	0	0
非分類の発作	0	0	0	0	0	0
その他の発作	7 (26.9)	1 (10.0)	6 (37.5)	1 (100)	3 (37.5)	2 (28.6)
複雑部分発作 + 強直発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
複雑部分発作 + 強直発作 + 強直／脱力発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
複雑部分発作 + 脱力（失立）発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
欠神発作 + 強直発作	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
ミオクロニー発作 + 強直発作	2 (7.7)	0	2 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
間代発作 + 強直発作	1 (3.8)	0	1 (6.3)	1 (100)	0	0

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.2.1.1
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）

国内第3相試験（B3541002試験）の発作症状を全体および年齢別にTable 7に示した。治験薬投与例26例の初回発作の発作症状は全体で重積状態が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であった。

Table 7.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の発作症状

例数（%）	全体 (n=26)	成人 (n=10)	小児等 合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
初回発作	26 (100)	10 (100)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
運動症状を伴う	25 (96.2)	9 (90.0)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
脳波で評価可能	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
重積状態	8 (30.8)	3 (30.0)	5 (31.3)	1 (100)	3 (37.5)	1 (14.3)
運動症状を伴う	7 (26.9)	2 (20.0)	5 (31.3)	1 (100)	3 (37.5)	1 (14.3)
脳波で評価可能	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
頻発状態	18 (69.2)	7 (70.0)	11 (68.8)	0	5 (62.5)	6 (85.7)
運動症状を伴う	18 (69.2)	7 (70.0)	11 (68.8)	0	5 (62.5)	6 (85.7)
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0
再発発作	9 (34.6)	3 (30.0)	6 (37.5)	1 (100)	2 (25.0)	3 (42.9)
運動症状を伴う	9 (34.6)	3 (30.0)	6 (37.5)	1 (100)	2 (25.0)	3 (42.9)
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0
重積状態	3 (11.5)	1 (10.0)	2 (12.5)	1 (100)	1 (12.5)	0
運動症状を伴う	3 (11.5)	1 (10.0)	2 (12.5)	1 (100)	1 (12.5)	0
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0
頻発状態	6 (23.1)	2 (20.0)	4 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (42.9)
運動症状を伴う	6 (23.1)	2 (20.0)	4 (25.0)	0	1 (12.5)	3 (42.9)
脳波で評価可能	0	0	0	0	0	0

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.1.2.2.2
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）

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の対象疾患（てんかん重積状態または頻発状態）に対する前治療薬を Table 8 に示した。26 例中 11 例（42.3%）が対象疾患に対して前治療薬を使用していた。主な前治療薬はミダゾラム（6 例）およびジアゼパム（5 例）であった。

Table 8.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の対象疾患に対する前治療薬

	全体 (n=26)
前治療薬使用例数 (%)	**11 (42.3)**
ジアゼパム[a]	5
エトスクシミド[b]	1
ミダゾラム[c]	6
フェノバルビタールナトリウム[d]	1
ゾニサミド[b]	1

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.2.1.1, 16.2.5.2.1.1　例数
a. 経口投与 1 例，直腸投与 4 例
b. 経口投与
c. 静脈内投与
d. 直腸投与

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の対象疾患（てんかん重積状態または頻発状態）に対する併用薬を Table 9 に示した。26 例中 19 例（73.1%）が対象疾患に対して併用薬を使用した。主な併用薬はジアゼパム（11 例）およびミダゾラム（9 例）であった。なお，有効性の評価では，治験薬投与開始以降に併用禁止薬が使用された場合，その時点以降の評価は「無効」とした（CTD 2.7.3.6.1 項）。

Table 9. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の対象疾患に対する併用薬 [a]

	全体 (n=26)
併用薬使用例数 (%)	**19 (73.1)**
カルバマゼピン	1
抱水クロラール	1
クロバザム	4
ジアゼパム	11
エトスクシミド	1
ホスフェニトインナトリウム	5
レベチラセタム	2
ミダゾラム	9
フェノバルビタール	1
フェノバルビタールナトリウム	2
フェニトイン	2
臭化カリウム	1
チオペンタール	1
バルプロ酸ナトリウム	1
ゾニサミド	2

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.4.2.4.1 例数
a. 治験薬投与後に新規に投与を開始した抗てんかん薬，治験薬投与前後で用法用量を変更した抗てんかん薬および併用禁止薬（てんかん発作以外の理由で使用した場合を含む）。

1.3.2. 外国試験（参考資料）

外国試験の ITT 集団（初回発作）における人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 10 に示した。外国試験で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 歳であった。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。なお，成人を対象とした 5 試験中 3 試験（415/416, 411, 201 試験）では小児の組み入れがあった（415/416 試験：4 mg 群で 11 歳，411 試験：ロラゼパム群 1 例が 9 歳，201 試験：3 例が 18 歳未満）。

外国試験 4 試験（415/416, 411, 100, 312 試験）の発作型分類を Table 11 に，DMT 試験の発作型分類を Table 12 に，201 試験の発作型分類を Table 13 に示した。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。DMT 試験では，臨床上または脳波上の発作に分類

したところ，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。

なお，比較試験（415/416, 411, 100, DMT）の被験者背景に投与群間で大きな違いはなかった。

Table 10. 外国試験の被験者背景：ITT 集団（初回発作）[a]

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	49	46	38	41	31
性別 [b]											
男	26 (63.4)	25 (67.6)	20 (48.8)	13 (43.3)	13 (46.4)	36 (73.5)	38 (77.6)	30 (65.2)	38 (100)	38 (92.7)	20 (64.5)
女	15 (36.6)	12 (32.4)	21 (51.2)	17 (56.7)	15 (53.6)	13 (26.5)	10 (20.4)	16 (34.8)	0	3 (7.3)	11 (35.5)
不明	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0
年齢（歳）											
平均値	42.7	45.3	41.3	46.8	38.6	51.7	53.2	44	59.7	58.5	9
SD	15.9	17.0	18.3	22.5	13.1	16.2	17.1	-	9.9	14.6	-
範囲	18-81	20-77	11-79	9-86	18-61	19-86	18-96	5-81	32-78	30-87	2-18
体重 (kg)											
平均値	67.0	63.8	73.0	70.0	72.6	70.3	69.8	59	70.2	68.2	28
SD	11.3	15.2	16.6	21.3	22.5	14.8	14.0	-	11.5	10.3	-
範囲	46.2-9.0	43.3-102.9	42.0-124.0	48-113	54-135	45-118	46-108	16-88	45-103	50-90	15-65
人種 [b]											
白人	24 (58.5)	25 (67.6)	28 (68.3)	26 (86.7)	25 (89.3)	36 (73.5)	32 (65.5)	32 (69.6)	19 (50.0)	16 (39.0)	-
黒人	7 (17.1)	7 (18.9)	7 (17.1)	0	0	9 (18.4)	9 (18.4)	13 (28.3)	14 (36.8)	20 (48.8)	-
その他	10 (24.4)	5 (13.5)	6 (14.6)	4 (13.3)	3 (10.7)	3 (6.1)	4 (8.2)	1 (2.2)	4 (10.5)	4 (9.8)	-
不明	0	0	0	0	0	1 (2.0)	4 (8.2)	0	1 (2.6)	1 (2.4)	-

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，SD：標準偏差，-：報告なし
a. 312 試験と 201 試験は組み入れ例を対象に示した。
b. 例数（%）

Table 11. 外国試験（415/416, 411, 100, 312 試験）の発作型分類

試験番号	415/416[a]			411		100		312[b]
投与群	1 mg	LZP 2 mg	4 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 4 mg	DZP 10 mg	LZP 0.05 mg/kg
評価対象例数[c]	41	37	41	29	26	49	45	31
強直間代発作	29 (71)	24 (65)	22 (54)	17 (59)	13 (50)	23 (47)	21 (47)	12 (39)
単純部分発作	4 (10)	4 (11)	3 (7)	7 (24)	8 (31)	16 (33)	21 (47)	7 (23)
複雑部分発作	5 (12)	9 (24)	14 (34)	3 (10)	5 (19)	7 (14)	1 (2)	3 (10)
欠神発作	2 (5)	0	2 (5)	2 (7)	0	3 (6)	2 (4)	8 (26)

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）
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム
a. 415/416 試験では，上記以外に非けいれん性発作状態が 1 mg 群の 1 例で認められた。
b. 312 試験では，上記以外にミオクロニー発作が 1 例で認められた。
c. 415/416 試験および 100 試験は ITT 集団（初回発作），411 試験は有効性評価可能集団（初回発作），312 試験は組み入れ例数

Table 12. DMT 試験の発作の種類：ITT 集団（すべての発作）

発作の種類	LZP 0.1 mg/kg (n=44)	PHT 18 mg/kg (n=43)
臨床上の発作	39 (89)	38 (88)
脳波上の発作	5 (11)	4 (10)
不明	0	1 (2)

Source : DMT 試験総括報告書（5.3.5.1.2）20 頁　　延べ例数（%）
LZP：ロラゼパム，PHT：フェニトイン

Table 13. 201 試験の発作型分類：評価対象発作

発作型分類	発作回数
全般発作	18
全般・焦点発作	5
焦点発作	21
棘徐波昏迷	5
詳細不明	1
合計	50[a]

Source：201 試験総括報告書（5.3.5.2.2）15 頁
a. 解析対象例は 46 例（Table 10）

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 国内試験

2.1.1.1.1. 国内第 1 相試験（B3541001 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 またはプラセボを単回投与した。本試験で認められた有害事象を因果関係別に Table 14 に示した。因果関係を問わない有害事象はロラゼパム群 4 例に 6 件認められた。有害事象の内訳は傾眠（4 件），浮動性めまい（1 件），無力症（1 件）であり，いずれも中等度であった。これらの事象はすべて治験薬と関連ありと判断されたが，いずれも処置せずに消失した。

Table 14.　国内第 1 相試験（B3541001 試験）の因果関係別の有害事象

MedDRA/J ver 19.1[a] 器官別大分類 基本語	因果関係を問わない		治験薬と関連あり	
	ロラゼパム群 (n=6)	プラセボ群 (n=2)	ロラゼパム群 (n=6)	プラセボ群 (n=2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	1	0	1	0
神経系障害				
浮動性めまい	1	0	1	0
傾眠	4	0	4	0

Source：B3541001 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 11
同一被験者で同じ基本語の事象が 2 回以上発現した場合は，最も重症度の高い事象を集計した。各事象には被験者は一度のみ集計された。
a. 有害事象のコーディングには MedDRA ver 16.1 を使用した。

2.1.1.1.2. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）

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。治験薬投与例に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 15 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 16 に示した。

因果関係を問わない有害事象は全体で 26 例中 12 例（46.2%）に 17 件認められた。複数例で認められた有害事象は傾眠および不眠症（各 2 例，7.7%）であり，それ以外の有害事象は各 1 例での発現であった（Table 15）。

治験薬と関連のある有害事象は全体で 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（Table 16）。重度かつ重篤な有害事象として誤嚥性肺炎が 1 例（幼児）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（2.1.3.1 項）。本事象以外はいずれも軽度または中等度であった。

Table 15.　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　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）

Table 16.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の治験薬と関連のある有害事象

MedDRA/J ver 19.1			小児等			
器官別大分類 基本語 [a]	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	4 (15.4)	2 (20.0)	2 (12.5)	0	2 (25.0)	0
有害事象発現件数	4	2	2	0	2	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

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

また，国内第 3 相試験（B3541002 試験）では全体の 26 例中 15 例に 2 回目投与が行われたことから（1.2.1.2 項），投与回数別に有害事象の発現状況を検討した。ロラゼパム投与回数別の因果関係を問わない有害事象を Table 17 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 18 に示した。

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 回目投与例ともに複数例に認められた有害事象はなかった（Table 17）。

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。投与回数にかかわらず軽度の傾眠（各 1 例）が認められた。2 回投与例では治験薬と関連のある中等度の運動失調および平衡障害が各 1 例に認められたが，いずれも処置なく回復が確認された（Table 18）。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。

Table 17. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のロラゼパム投与回数別の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1	ロラゼパム 1 回投与 (n=11)				ロラゼパム 2 回投与 (n=15)			
器官別大分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
有害事象発現例	5 (45.5)				7 (46.7)			
有害事象発現件数	6				11			
胃腸障害								
嘔吐	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
感染症および寄生虫症								
肺炎	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症								
転倒	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
裂傷	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (9.1)	0	1	0	0	0	0	0
神経系障害								
運動失調	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
傾眠	1 (9.1)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
精神障害								
不眠症	1 (9.1)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0
腎および尿路障害								
頻尿	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
鼻出血	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (9.1)	0	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
紅斑	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0

Source：B3541002 試験 申請前相談照会事項用解析 Table 2.1.1, 2.1.2 例数（%）

Table 18. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のロラゼパム投与回数別の治験薬と関連のある有害事象

MedDRA/J ver 19.1	ロラゼパム 1 回投与 (n=11)				ロラゼパム 2 回投与(n=15)			
器官別大分類 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
有害事象発現例	1 (9.1)				3 (20.0)			
有害事象発現件数	1				3			
神経系障害								
運動失調	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1	0
傾眠	1 (9.1)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0

Source：B3541002 試験 申請前相談照会事項用解析 Table 2.2.1, 2.2.2 例数（%）

2.1.1.2. 外国試験（参考資料）

2.1.1.2.1. 用量反応試験（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。本試験で認められた因果関係を問わない有害事象を Table 19 に示した。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。

治験薬との因果関係別および重症度別の有害事象を Table 20 に示した。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重症度は，4 mg 群の重度の過換気（1 例，2%）および呼吸不全（2 例，4%）を除き，いずれも軽度または中等度であった。

Table 19. 415/416 試験の因果関係を問わない有害事象

器官別大分類 [a] 有害事象名	ロラゼパム 1 mg (n=43)	 2 mg (n=39)	 4 mg (n=48)
有害事象発現例	**4 (9.3)**	**3 (7.6)**	**9 (18.7)**
一般・全身障害			
感染	0	0	1 (2.0)
心臓障害			
低血圧	0	0	2 (4.1)
胃腸障害			
肝機能検査異常	0	0	1 (2.0)
悪心	0	0	1 (2.0)
嘔吐	0	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害			
アシドーシス	0	0	1 (2.0)
神経系障害			
脳浮腫	1 (2.3)	0	0
昏睡	1 (2.3)	0	0
痙攣	1 (2.3)	0	0
傾眠	1 (2.3)	1 (2.5)	0
思考異常	0	1 (2.5)	0
呼吸器障害			
呼吸不全	0	1 (2.5) [b]	2 (4.1) [b]
過換気	0	0	1 (2.0)
分類不能用語			
注射部位反応	0	1 (2.5)	0
尿路および生殖系障害			
膀胱炎	0	0	1 (2.0)

Source: 415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4）54 頁　　例数 (%)

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

Table 20. 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

投与群	合計		軽度		中等度		重度	
有害事象	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。

2.1.1.2.2. ジアゼパムとの二重盲検比較試験（411 試験および 100 試験）

2.1.1.2.2.1. 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（試験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。

411 試験で認められた重度の有害事象を Table 21 に示した。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%），ジアゼパム群の 3 例（10.7%）に認められた。ロラゼパム群の傾眠（1 例）およびジアゼパム群の呼吸不全（1 例）は治験薬と関連ありと判断された。これらの重度の有害事象は，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，いずれも回復が確認された。

Table 21. 411 試験の重度の有害事象発現例一覧

被験者 ID	年齢(歳)／性別	発作型分類	有害事象 [a]	因果関係	処置・転帰
ロラゼパム群					
41102-088	33／男	強直間代発作	吐物誤嚥 嘔吐反射消失	なし	ロラゼパム投与後に吐物誤嚥および嘔吐反射消失が発現した。挿管されたが，更なる治療なしで回復した。
41106-142	83／男	強直間代発作	意識レベルの低下	なし	治療せずに回復した。
41110-078[b]	不明	不明	傾眠	あり	自然回復した。
41110-079	62／女	強直間代発作	昏睡	なし	発現日に自然回復した。
ジアゼパム群					
41105-130[b]	不明	不明	呼吸不全	あり	挿管して人口呼吸器で処置した。
41106-143	46／男	強直間代発作	血液学的検査異常	なし	手術不能の肺癌，肺気腫およびアルコール乱用の既往歴あり。組み入れ時，低色素性貧血（ヘモグロビン，89.0 g/L），血小板血症（血小板数，1,210x10^3/mm^3）および白血球増加症（白血球数，32.70x10^3/mm^3）がみられた。
41110-073	30／女	単純部分発作	昏睡	なし	ジアゼパム，クロバザム，フェノバルビタール，フェニトインおよびチオペンタールを投与後に昏睡状態となった。支持療法のみで 16 日後に昏睡から自然回復した。

Source：411 試験総括報告書（5.3.5.1.3）33, 34 頁
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. 年齢，性別および発作型分類は 411 試験総括報告書に記載なし。

2.1.1.2.2.2. 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。本試験で認められた有害事象を因果関係別に Table 22 に示した。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，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。各有害事象の詳細は CTD 2.7.6 項に示した。

Table 22. 100 試験の因果関係別の有害事象

器官別大分類 有害事象名 [a]	ロラゼパム (n=51) [b]		ジアゼパム (n=52) [b]	
	問わない	関連あり	問わない	関連あり
有害事象発現例	**7 (13.7)**	**7 (13.7)**	**7 (13.4)**	**7 (13.4)**
心臓障害				
低血圧	2 (3.9)	2 (3.9)	0	0
神経系障害				
傾眠	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.7)	3 (5.7)
呼吸器障害				
無呼吸	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
低換気	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (5.7)	3 (5.7) [c]
呼吸不全	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

Source : 100 試験総括報告書（5.3.5.1.1）32 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. 延べ例数（治験薬が投与された発作回数）。有効性データがすべて欠測していた 2 例（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 1 例）を含む。
c. ジアゼパム群の低換気 1 例（10011-020, 96 歳女性）では治験責任医師による因果関係の評価が報告されなかったことから，「関連あり」として集計した。

2.1.1.2.3. 小児対象試験（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）。

2.1.1.2.4. フェニトインとの比較試験（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。本試験で認められた有害事象を Table 23 に示した。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 23. 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
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）。

2.1.1.2.5. 非盲検無対照試験（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（必要な場合，初回投与後 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 件の有害事象が報告された（Table 24）。重症度は，報告なしの 1 件を除き，軽度または中等度であった。ほとんどの事象が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。呼吸停止が 1 例（82W-014）で認められたが，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。

Table 24. 201 試験の有害事象一覧

治験責任医師－被験者番号	年齢（歳）	有害事象 [a]	重症度	因果関係
82W-014	78[b]	低血圧	中等度	あり
		呼吸停止	中等度	あり
82W-019	5[b]	幻覚	中等度	報告なし
82W-024	11[b]	幻覚	中等度	多分関連あり
		運動失調	軽度	あり
88W-001	50	鈍麻	中等度	あり
88W-006	57	チェーン・ストークス呼吸	報告なし	関連あるかもしれない
89W-008 [c]	43	嗜眠	軽度～中等度	報告なし

Source：201 試験総括報告書（5.3.5.2.2）21 頁

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

b. 年齢の組み入れ基準（18～65 歳）を逸脱していた。

c. 初回投与から 12～21 時間後に追加投与が行われた。

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. 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。

2.1.2.2. 外国試験（参考資料）

外国試験では，415/416 試験の 119 例中 5 例（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；Table 26），DMT 試験の 79 例中 18 例（Table 27）および 201 試験の 47 例中 7 例（試験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。

Table 25. 415/416 試験の死亡例の詳細

被験者番号	年齢（歳），性別	LZP用量群	死因	叙述
41503-014	67 女	1 mg	気管支肺炎，糖尿病，脳出血の可能性	本黒人被験者には糖尿病，バルビツール酸およびアルコール乱用，喘息，高血圧，うっ血性心不全，肝硬変ならびに髄膜炎の既往歴があった。本被験者は，ロラゼパム1 mg投与の8分前にジアゼパム10 mgを静脈内投与された。その後，重積状態をコントロールするため，ロラゼパム（6 mg）の追加投与およびフェニトイン（1400 mg）の投与を受けた。本被験者は8日後に死亡し，主な死因は糖尿病，高血圧，肝硬変および脳出血の可能性を伴う気管支肺炎とされた。
41507-002	63 女	4 mg	脳症	本白人被験者には1年半の高血圧歴があり，1992年2月8日に言語障害，視力低下，複視および退行行動が認められた。1992年3月，上肢の強直肢位が認められ，発語不能となった。また，1992年3月に肺炎も罹患した。1992年4月7日，発作が認められ，ロラゼパム4 mgが投与された。投与53分後に「呼吸機能障害（頻呼吸）」を発現し，治験責任医師は治験薬と確実に関連性ありと判断した。被験者は挿管され，人工呼吸を受け，発作は24時間以内に消失したが，進行性脳症により23日後（1992年4月30日）に死亡した。
41510-010 ／ 41510-006[a]	37 男	1 mg	慢性アルコール乱用の合併症	本黒人被験者は1992年5月3日に本試験に組み入れられ（被験者番号：41510-006），1992年5月30日に再度組み入れられた（被験者番号：41510-010）。けいれん発作，アルコール乱用および混合型パーソナリティ障害の既往歴があり，1988年から白血病寛解状態にあった。両組み入れ時，臨床検査で高血中アルコール濃度が認められた。2回目の組み入れ時にロラゼパム4 mgを投与され，その後退院した。8日後（1992年6月7日），被験者は自宅で死亡しているところを姉妹により発見された。直接の死因は，慢性アルコール乱用の合併症とされた。
41603-008	66 男	1 mg	脳腫瘍	本白人被験者には咽喉癌（1990年，放射線療法により治療）の既往歴があった。1992年1月，右肩への転移を伴う肺癌と診断された。1992年7月16日に被験者の妻が発作の発現に気づき，救急救命室へ連れて行くまで神経学的異常を示す所見は認められなかった。発作をコントロールするため，ロラゼパム1 mgを投与され，その後，数分のうちに更に2 mgを投与された。被験者は意識を回復することなく，脳腫瘍による脳浮腫により翌日（1992年7月17日）に死亡した。
41605-009	79 男	4 mg	脳悪性腫瘍，肺梗塞，心筋虚血の可能性	本白人被験者は末期転移性脳悪性腫瘍（原発部位はおそらく肺）の診断で入院した。被験者には消化性潰瘍，統合失調症および脳血管障害（1980年）の既往歴があった。尿路感染に対してシプロフロキサシンの投与を受けたばかりであり，慢性疾患に対してラニチジンおよびRubraminを服用していた。医師により単純部分発作状態と診断され，1993年5月17日にロラゼパム4 mgが投与された。発作は消失したが，脳悪性腫瘍の代謝作用，肺梗塞および心筋虚血の可能性により10日後（1993年5月27日）に死亡した。

Source：415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Summary Table 21
LZP：ロラゼパム
a. 2 回組み入れられた被験者

Table 26. 100 試験の死亡例詳細

被験者 ID	年齢（歳） 性別	投与群	因果関係 [a]	経過・処置・死因等
10011-013	63 女	LZP 4 mg	なし	アルコール離脱が原因と考えられる焦点性発作の重積状態を発現し本試験に組み入れられた。肝硬変および慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有していた。ロラゼパムを 2 回投与したが奏効しなかった。有害事象の報告はなかった。2 回目のロラゼパム投与から 45 分後にフェニトイン 810 mg を投与し，発作は消失した。本被験者は 23 日後に死亡した。剖検で硬膜下血腫が認められ，血腫に関連する合併症が死因と報告された。
10021-036	66 男	LZP 4 mg	なし	全般運動発作の重積状態が発現した（発作の既往なし）。組み入れの約 3 日前にフェニトイン 1000 mg，その翌日ジアゼパム 30 mg が投与された。組み入れ後，ロラゼパムを 2 回投与され，発作の臨床症状は間もなく消失したが，焦点性棘波は持続した。ロラゼパム初回投与から 25 分後に，フェニトイン 1000 mg を 20 分かけて投与後，心拍が緩徐となり，その後死亡した。治験責任医師は，焦点性棘波が持続したため，ロラゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。
10021-041	48 男	LZP 4 mg	なし	21 年前に外傷性全般発作を発現しており，フェニトインを服用していた（300 mg/日）。当該発作は組み入れ 11 時間前に発現し，右側のれん縮および精神状態の変化が認められた。ロラゼパム投与前，被験者は昏睡状態にあり，痛刺激に対する逃避反応はほとんど示されず，足底反応の異常を示した。ロラゼパム投与後に発作は消失し，脳波の頻発性棘波は 40 秒後に消失した。しかし，昏睡状態はその後も持続し，48 時間以上経過後に死亡した。脳幹梗塞の発症が考えられたが，CT スキャンによる診断は行われなかった。有害事象の報告はなかった。
10031-002	57 男	LZP 4 mg	なし	高血圧，糖尿病および右脳血管発作の既往歴を有していた。左前頭てんかん性棘徐波昏迷の重積状態（持続時間は不明）を発症し本試験に組み入れられた。ロラゼパム投与後3分以内に発作は消失し，完全にコントロールされた。治験責任医師によりロラゼパムの効果は「満足」と評価されたが，有害事象の報告はなかった。ロラゼパム投与11日後に本被験者は死亡した。
10031-068	41 女	LZP 4 mg	なし	組み入れ9日前に発熱および頭痛が発現するまで健康状態は良好であった。発熱・頭痛発現の翌日，強直間代発作を初めて発症し，フェニトインおよびフェノバルビタールが投与された。発作の頻度は増加し，組み入れ 4 日前からてんかん重積状態を呈し，昏睡状態となった。ロラゼパムが 2 回投与されたが，発作は消失しなかった。有害事象の報告はなかった。ロラゼパム投与 8 日後に持続性の低血圧および徐脈が発現し，治療は奏効せず死亡した。
10031-071	49 男	LZP 4 mg	なし	全般運動発作の重積状態が約5時間30分持続し，本試験に組み入れられた。ロラゼパムを2回投与されたが，発作消失時間は15分未満であり，フェノバルビタールを投与された。発作消失時間が短かったため，治験責任医師はロラゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。ロラゼパム投与12日後に硬膜下血腫の疑いで死亡した。

Table 26. 100 試験の死亡例詳細

被験者 ID	年齢（歳） 性別	投与群	因果関係 [a]	経過・処置・死因等
10041-191	60 男	LZP 4 mg	なし	ロラゼパム投与 4 日前に持続性部分てんかんが認められ，本試験組み入れ前夜にフェニトイン 300 mg が投与された。ロラゼパム投与 10 分後に発作は消失したが，10 分後に再発した。再発した発作はロラゼパム 2 回目投与直後に消失したが, 15 分後に再発し 45 分間持続し，その時点でフェニトイン 1000 mg が投与された。これらの発作は約 1 日後に消失した。中等度の鎮静が認められ，おそらく治験薬によるものと考えられた。本試験から 4 日後の血中フェニトイン値は 26 mg/L であった。翌日，昏睡状態となり，胃腸出血が認められた。3 日後，心肺停止状態で発見された。
10021-039	72 男	DZP 10 mg	なし	組み入れ前に心停止が認められた。組み入れ前 61 時間以内に，フェニトイン 25 mg およびフェノバルビタール 240 mg を投与されたが奏効しなかった。組み入れ時, 持続性の発作がみられ，昏睡状態にあった。痛刺激への反応および深部腱反射はなく，左足底反応では上向きの屈曲が認められた。ジアゼパムを 2 回投与されたが，発作は消失しなかった。治験責任医師はジアゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。被験者は治験薬投与から 48 時間以上経過後に死亡した。
10021-051	60 男	DZP 10 mg	なし	組み入れ3日前に焦点性発作を伴う全般運動発作の重積状態を初めて発症し，フェニトインおよびフェノバルビタールを投与された。組み入れ時は昏睡状態であった。ジアゼパムを2回投与したが，発作は消失しなかったことから，治験責任医師はジアゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。被験者はジアゼパムの初回投与から48時間以上経過後に死亡した。
10021-053	64 男	DZP 10 mg	なし	組み入れ時，被験者は昏睡状態にあり，全般運動発作の重積状態を発症していた。ジアゼパムを1回投与後，発作は消失し，その後再発しなかった。治験責任医師はジアゼパムの効果を「満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。昏睡状態は持続し，被験者は組み入れから24時間以内に死亡した。

Source: 100 試験総括報告書（5.3.5.1.1）37～41 頁
LZP：ロラゼパム，DZP：ジアゼパム
a. 治験責任医師による判断

Table 27. DMT 試験の試験期間中に死亡した被験者一覧

被験者番号	年齢（歳）	性別	試験薬（第 1 試験薬／第 2 試験薬）	死因
104	62	男	ロラゼパム／フェニトイン	心肺停止
107	39	男	ロラゼパム	ホジキンリンパ腫の合併症に起因する心肺停止
116	62	男	フェニトイン	てんかん重積状態中の誤嚥
119	68	男	フェニトイン／ロラゼパム	低酸素脳症
121	78	男	フェニトイン	転移性脳腫瘍（原発：膀胱）
136	65	男	ロラゼパム／フェニトイン	心肺停止に起因する低酸素性脳症による気管支肺炎，扁平上皮癌
138	63	男	ロラゼパム	脳卒中に起因する誤嚥による心肺停止
141	64	男	フェニトイン／ロラゼパム	心肺停止に起因する低酸素性脳症
150	54	男	ロラゼパム／フェニトイン	敗血症，代謝不均衡に起因する心肺停止
152	65	男	ロラゼパム	脳血管発作
153	87	男	フェニトイン／ロラゼパム	肺炎
154	66	男	ロラゼパム	敗血症および硬膜下出血
162	60	男	ロラゼパム	うっ血性心不全に起因する心肺停止
165	35	男	フェニトイン	後天性免疫不全症候群（AIDS），トキソプラズマ症，脳炎，複数菌肺炎
170	58	男	ロラゼパム	心筋梗塞
182	65	男	ロラゼパム	敗血症に起因する心肺停止
201	76	男	フェニトイン／ロラゼパム	腎不全および低酸素性代謝性アシドーシスに起因する心肺停止
202	53	男	ロラゼパム／フェニトイン	進行性徐脈，心肺停止

Source: DMT 試験総括報告書（5.3.5.1.2）33 頁

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. 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。本事象は嚥下障害による有害事象であり，処置後に軽快した。治験責任医師は治験薬との関連はないと判断した（Table 28）。

Table 28. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の死亡以外の重篤な有害事象一覧

被験者番号	投与量	年齢／性別	有害事象（基本語）	発現までの日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤度	投与中止	転帰
[redacted]	0.5 mg	4 歳／女	誤嚥性肺炎	1	36	なし	重度	重篤	なし	軽快

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.2.2, 16.2.4.1.1

2.1.3.2. 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（1 mg 群 43 例中 3 例，2 mg 群 39 例中 2 例，4 mg 群 48 例中 5 例）で報告されている（Table 29）（その他の外国試験では試験総括報告書に記載がなかった）。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はいずれも対症療法により消失した。

Table 29. 415/416 試験の死亡以外の重篤な有害事象

被験者番号	年齢（歳）性別	LZP用量群	死亡以外の重篤な有害事象 [a] および叙述
41503-001	45 女	1 mg	**覚醒遅延** 本白人被験者にはてんかん，腎不全，うつ病，穿孔性潰瘍および結腸亜全摘除術の既往歴があり，1991年10月21日の登録時においてんかん重積状態および昏睡状態にあった。被験者は疾患に対してラニチジン，Nephrocaps，クロラゼプ酸およびプロクロルペラジンを投与されていた。治験責任医師は，「完全覚醒遅延」（4時間）を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。
41503-010	77 女	2 mg	**呼吸抑制** 本白人被験者には13年間のてんかん歴があり，薬物治療にもかかわらず，発作が約月1回認められた。また，高血圧，慢性尿路感染および妄想念慮の既往歴があった。ロラゼパム投与前10分以内にジアゼパム8 mgが静脈内投与された。ロラゼパムを合計6 mg投与後，中等度の呼吸不全が認められ，被験者は挿管された。治験責任医師は本事象を治験薬と関連があるかもしれないとした。
41503-011	26 女	4 mg	**低血圧** アメリカ先住民の本被験者は，生後4ヵ月から両側硬膜下血腫に続発したてんかん発作が認められた。服薬不履行，アルコール乱用，自殺企図および子宮頸部細胞診でクラス3の既往歴があった。ロラゼパム4 mg投与の6分前にジアゼパムを合計10 mg静脈内投与された。治験責任医師は薬物性低血圧を報告した（投与前：134/95，投与5分後：108/45，投与10分後：85/57）。血圧は，点滴量増加およびフェニトイン負荷用量の投与を遅らせることにより6分以内に回復した。
41503-019	58 男	1 mg	**発作後状態遷延** 本白人被験者は1992年9月11日の治験組み入れ時，てんかん重積状態に加え，昏睡および頻脈を呈した。「器質性人格障害」，アルコール乱用および外部頭部損傷による左頭頂部開頭術の既往歴があった。本試験中，16分間の間に，ロラゼパム1 mg投与，更にロラゼパム4 mgの追加投与2回およびフェニトイン1250 mg投与を受けた。投与16時間後に中等度の「発作後状態遷延」が発現し，4日間持続した。治験責任医師は，本事象と治験薬との関連性はなしと判断した。
41507-002	63 女	4 mg	**過換気** 本被験者は23日後（治験完了後22日目）に脳症により死亡した（Table 25）。
41602-001	53 女	4 mg	**貧血および低血圧** 本白人被験者は1992年2月5日に貧血（Hb: 63 mg/L, Hct: 0.190）で入院し，翌日にてんかん発作が発現した。肺および骨転移を伴う副腎腫（1990年）の既往歴があった。頭部CTスキャンにおいて，転移に一致する左側頭葉の病変が認められた。被験者は入院前にプレドニゾン，ラニチジンおよびフロセミドを服用していた。被験者は3時間の間に7回の強直間代発作を発現し，1992年2月13日にロラゼパム4 mgの投与を受けた。ロラゼパム投与前，ジアゼパム10 mgおよびフェニトイン200 mgを投与されたが，効果は認められなかった。ロラゼパム投与後55分後に中等度の低血圧が認められ，NaCl静脈内投与後15分以内に消失した。治験責任医師は本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。 血圧 (mm Hg) 投与前：120/50，投与5分後：115/50，投与10分後：100/40
41602-002	34 男	4 mg	**呼吸停止** 本白人被験者は全身性リンパ腫およびリンパ腫性髄膜炎を罹患していた。ロラゼパム4 mg投与10分後に呼吸停止が認められた。被験者は頭痛および複雑部分発作の症状のため入院していたが，入院後に実施された頭部CTスキャンにおいて，左側頭部に低吸収域が認められた。てんかん重積状態が発現し，1時間後にフェニトイン600 mgを静脈内投与され，その後約1時間半後にロラゼパム4 mgを投与された。治験責任医師は，本事象と治験薬との因果関係は確実に関連ありと考えた。被験者は挿管および人工呼吸後に回復し，その後，後遺

Table 29. 415/416 試験の死亡以外の重篤な有害事象

被験者番号	年齢（歳）性別	LZP用量群	死亡以外の重篤な有害事象[a]および叙述
			症もなく退院した。
41603-001	26 男	4 mg	**呼吸不全** 本白人被験者は，ロラゼパム4 mg投与後37分後に呼吸不全を発現した。被験者には脳卒中の既往歴があった（1989年および1991年の外傷性頚動脈解離）。1991年11月に初回発作が認められ，その時点からフェニトインを300 mg 1日1回投与されていた。被験者は左不全片麻痺および呼吸抑制を呈しており，治験責任医師は呼吸不全を重度とし，治験薬と関連があるかもしれないと判断した。処置として，挿管・人工呼吸を行い，刺激を与えたところ，呼吸は約3時間後に正常に戻った。
41503-005	72 男	1 mg	**血小板減少症** アメリカ先住民の本被験者は，エタノール乱用者であり，コルサコフ精神病，肝硬変，食道静脈瘤，脳症および末梢血管障害を罹患していた。治験実施計画書違反の状態（血中アルコール濃度は0.49 mg/dL）にて1991年11月24日に本試験に組み入れられた。組み入れ時までの常用薬剤はロラゼパム，フェニトイン，フェノバルビタール，ジゴキシン，フロセミド，ラニチジンおよび葉酸であった。ロラゼパム1 mgの初回投与で発作は消失し，錯乱状態が持続したまま1週間後（1991年12月2日）に退院した。経過観察のため外来へ紹介された。 **入院時血液像** 血小板数：49,000/mm^3, Hb正常：13.3 g/dL, WBC低値：3,900/mm^3
41505-005	70 男	2 mg	**血小板減少症** 本白人被験者にはエタノール乱用，肝硬変，虚血性心疾患，冠動脈バイパス移植および脳血管障害（1991年）の既往歴があった。1993年2月24日に本試験に組み入れられるまでの常用薬物はベラパミル，フロセミド，フェニトインおよびフェノバルビタールであった。てんかん重積状態が消失するまで，ロラゼパムが連続3回投与された（23分間の間に合計8 mg）。 **入院時血液像** 血小板数：64,000/mm^3, Hb正常：12.2 g/dL, WBC正常：6,800/mm^3

Source：415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Summary Table 19, 20
LZP：ロラゼパム
a. 有害事象名は MedDRA/J version 19.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.1.4. その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象および医薬品リスク管理計画に基づく重要な有害事象について記載した。

2.1.4.1. 試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（被験者 41602-002）は，初回投与後に発現した重篤な有害事象（呼吸停止；Table 29）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。

2.1.4.2. 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，死亡の恐れのある呼吸抑制，依存および離脱，重度のアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応および逆説反応に関連する有害事象について，国内試験および外国試験での発現状況を検討した。これらの有害事象の定義は Table 30 に示した。なお，依存および離脱についてはそれぞれ 5.6 項および 5.7 項にも示した。

Table 30. 重要な有害事象の定義 [a]

事象	定義
死亡の恐れのある呼吸抑制	MedDRA 標準検索式「急性中枢性呼吸抑制（狭義）」に該当する以下の基本語：急性呼吸不全，無呼吸，無呼吸発作，徐呼吸，息こらえ，呼吸音異常，呼吸音消失，中枢性肺胞性低換気，減呼吸，低換気，新生児低換気，乳児無呼吸，肺膨張不全，新生児呼吸停止，新生児呼吸抑制，新生児呼吸不全，術後呼吸不全，呼吸停止，呼吸抑制，呼吸深度減少，呼吸不全，呼吸麻痺，呼吸数減少
依存および離脱	MedDRA 標準検索式「薬物乱用，依存および離脱（狭義）」に該当する以下の基本語：ドーパミン調節障害症候群，薬物乱用，薬物乱用者，薬物依存，薬物依存（分娩前），薬物依存（分娩後），企図的過量投与，企図的製品誤用，不正薬剤母体使用，母体の物質乱用による新生児合併症，物質乱用，物質乱用者，物質依存，薬物離脱性痙攣，薬物離脱性頭痛，薬物離脱維持療法，薬剤離脱症候群，新生児薬物離脱症候群
重度のアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応	MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応（狭義）」に該当する以下の基本語：アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー性輸血反応，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，循環虚脱，透析膜反応，コーニス症候群，ショック，ショック症状，１型過敏症
逆説反応	MedDRA 基本語：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，幻覚

a. 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」について，ロラゼパム PSUR を基に定義を示した。有害事象名は MedDRA/J version19.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.1.4.2.1. 死亡の恐れのある呼吸抑制

呼吸抑制はベンゾジアゼピン系薬剤にみられる有害事象であり本剤投与後にも報告されている。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ている。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）の発現率を Table 31 に示した。

呼吸不全は，415/416 試験の 2 mg 群 39 例中 1 例（2.5%）および 4 mg 群 48 例中 2 例（4.1%），100 試験のロラゼパム群 51 例中 1 例(1.9%)，ならびに 411 試験のジアゼパム群 28 例中 1 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治験薬と関連のある重篤な事象であったが，対症療法により消失した（2.1.3.2 項）。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治験薬と関連のある重度な事象であり，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 51 例中 2 例（3.9%）およびジアゼパム群 52 例中 3 例（5.7%），DMT 試験のロラゼパム投与例［第 1 試験薬：44 例中 4 例（9.0%），第 2 試験薬：18 例中 3 例（16.6%）］およびフェニトイン投与例［第 1 試験薬：43 例中 4 例（9.3%），第 2 試験薬：10 例中 1 例（10.0%）］で認められた。100 試験のロラゼパム群 1 例では治験薬と関連のある重度の低換気が報告されたが，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 51 例中 1 例（1.9%）およびジアゼパム群 52 例中 1 例（1.9%），ならびに DMT 試験のロラゼパム群（第 1 試験薬）の 44 例中 1 例（2.2%）で認められた。100 試験の無呼吸（ロラゼパム群およびジアゼパム群の各 1 例）は重度であり治験薬と関連ありと判断されたが，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 50 例中 1 例（2.0%）および 312 試験のロラゼパム投与例 31 例中 1 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（82W-014）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（2.1.1.2.5 項）。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 31.　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［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。］

2.1.4.2.2. 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。

2.1.4.2.3. 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。

2.1.4.2.4. 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。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

2.1.5.1. 国内試験

国内第 1 相試験（B3541001 試験）では「一般・全身障害および投与部位の状態」（ロラゼパム群 6 例中 1 例）および「神経系障害」（ロラゼパム群 6 例中 4 例）で有害事象が認められ，いずれも治験薬と関連ありと判断された（Table 14）。

国内第 3 相試験（B3541002 試験）で認められた有害事象を器官別大分類別に Table 32 に示した。全体で発現率が最も高い器官別大分類は「神経系障害」（26 例中 4 例，15.4%）であった。本分類の有害事象はいずれも治験薬と関連ありと判断され，その他の器官別大分類の有害事象はいずれも治験薬との関連は否定された。成人および小児等の器官別大分類別の有害事象の発現率に明確な違いは認められなかった。

Table 32. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない器官別大分類別の有害事象

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類	全体 (n=26)	成人 (n=10)	小児等 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)
胃腸障害	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	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (7.7)	0	2 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
臨床検査	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	1 (12.5)	0
神経系障害	4 (15.4)	2 (20.0)	2 (12.5)	0	2 (25.0)	0
精神障害	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
腎および尿路障害	1 (3.8)	0	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (7.7)	0	2 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	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 14.3.1.2.2.1 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）

2.1.5.2. 外国試験（参考資料）

外国試験 6 試験のうち 415/416，100 および DMT 試験の器官別大分類別有害事象の発現率をそれぞれ Table 33，Table 34 および Table 35 に示した。415/416 試験では「神経系障害」および「呼吸器障害」，100 試験では「呼吸器障害」，DMT 試験では「心血管障害」の発現率が高かった。残りの 3 試験（411，201 および 312 試験）では有害事象の器官別大分類が試験総括報告書に記載されていなかったが，個々の有害事象をみるとロラゼパム群および対照群ともに心臓，神経および呼吸器系の有害事象が主な有害事象であった。

Table 33. 415/416 試験の器官別大分類別の有害事象

器官別大分類	ロラゼパム		
	1 mg (n=43)	2 mg (n=39)	4 mg (n=48)
有害事象発現例	4 (9.3)	3 (7.6)	9 (18.7)
一般・全身障害	0	0	1 (2.0)
心臓障害	0	0	2 (4.1)
胃腸障害	0	0	3 (6.2)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.0)
神経系障害	4 (9.3)	2 (5.1)	0
呼吸器障害	0	1 (2.5)	3 (6.2)
分類不能用語（注射部位反応）	0	1 (2.5)	0
尿路および生殖系障害	0	0	1 (2.0)

Source: 415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4）54 頁　　例数（%）

Table 34. 100 試験の器官別大分類別の有害事象

器官別大分類	ロラゼパム 4 mg (n=51) [a]		ジアゼパム 10 mg (n=52) [a]	
	問わない	関連あり	問わない	関連あり
有害事象発現例	7 (13.7)	7 (13.7)	7 (13.4)	7 (13.4)
心臓障害	2 (3.9)	2 (3.9)	0	0
神経系障害	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.7)	3 (5.7)
呼吸器障害	4 (7.8)	4 (7.8)	4 (7.6)	4 (7.6)

Source : 100 試験総括報告書（5.3.5.1.1）32 頁　　例数（%）

a. 延べ例数（治験薬が投与された発作回数）。有効性データがすべて欠測していた 2 例（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 1 例）を含む。

Table 35. DMT 試験の器官別大分類別の有害事象

器官別大分類	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[a]	12 (27)	5 (28)	15 (35)	4 (40)
心血管	9 (20)	4 (22)	11 (26)	4 (40)
呼吸器	5 (11)	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. 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）。

2.2. 個別有害事象の文書による説明

重篤な有害事象の詳細は CTD 2.7.6 項に示した。また, 外国試験の重篤な有害事象の詳細は 2.1.2.2 項および 2.1.3.2 項にも示した。

3. 臨床検査値の評価

国内試験では，Pfizer Data Standards の基準に該当する臨床検査値の異常および変動について評価した。外国試験では，個々の試験で主に有害事象として報告された臨床検査値の異常について評価した。

3.1. 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）で認められた臨床検査値異常（ベースライン値を問わない）を投与回数別に Table 36 に示した。臨床検査値異常は 1 回投与例（初回投与のみ）では 11 例中 2 例（18.2%）に，2 回目投与例では 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 15），治験薬との関連はなかった。

Table 36.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の臨床検査値異常（ベースライン値を問わない）

			初回投与のみ		2 回目投与あり	
パラメーター	単位	基準範囲	n	例数(%)	n	例数(%)
検査値異常発現例数			11	2 (18.2)	15	4 (26.7)
血液学的検査						
ヘモグロビン	g/dL	<0.8x LLN	10	0	15	1 (6.7)
ヘマトクリット	%	<0.8x LLN	10	0	15	1 (6.7)
赤血球数	$10^6/mm^3$	<0.8x LLN	10	0	15	1 (6.7)
血小板数	$10^3/mm^3$	<0.5x LLN	10	0	15	0
		>1.75x ULN	10	0	15	0
白血球数	$10^3/mm^3$	<0.6x LLN	10	0	15	0
		>1.5x ULN	10	0	15	0
リンパ球	%	<0.8x LLN	10	0	15	1 (6.7)
		>1.2x ULN	10	0	15	0
好中球	%	<0.8x LLN	10	0	15	0
		>1.2x ULN	10	0	15	1 (6.7)
好塩基球	%	>1.2x ULN	10	0	15	0
好酸球	%	>1.2x ULN	10	0	15	1 (6.7)
単球	%	>1.2x ULN	10	0	15	1 (6.7)
肝機能						
総ビリルビン	mg/dL	>1.5x ULN	11	0	15	0
直接ビリルビン	mg/dL	>1.5x ULN	11	0	15	0
AST	IU/L	>3.0x ULN	11	1 (9.1)	15	0
ALT	IU/L	>3.0x ULN	11	1 (9.1)	15	0
ALP	IU/L	>3.0x ULN	11	1 (9.1)	15	0
総蛋白	g/dL	<0.8x LLN	11	1 (9.1)	15	0
		>1.2x ULN	11	0	15	0
アルブミン	g/dL	<0.8x LLN	11	1 (9.1)	15	2 (13.3)
		>1.2x ULN	11	0	15	0
腎機能						
尿中窒素	mg/dL	>1.3x ULN	11	0	15	0
クレアチニン	mg/dL	>1.3x ULN	11	0	15	0
電解質						
ナトリウム	mEq/L	<0.95x LLN	11	0	15	1 (6.7)
		>1.05x ULN	11	0	15	0
カリウム	mEq/L	<0.9x LLN	11	0	15	0
		>1.1x ULN	11	0	15	0
クロール	mEq/L	<0.9x LLN	11	0	15	0
		>1.1x ULN	11	0	15	0
その他						
グルコース	mg/dL	<0.6x LLN	11	0	15	0
		>1.5x ULN	11	0	15	0

Source: B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1） Table 14.3.4.1.1
n：試験期間中に当該検査値を少なくとも1つ有する被験者数
例数（%）：試験期間中に測定値が検査値異常の基準に該当した被験者数およびその割合
ALP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，LLN：基準値下限，ULN：基準値上限

3.2. 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。415/416 試験および 411 試験で報告された臨床検査値異常を Table 37 に示した。

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 3 例で認められた。ロラゼパム 4 mg 群の 1 例では有害事象として中等度の肝機能検査値異常が報告された。ロラゼパム 1 mg 群と 2 mg 群の各 1 例では重篤な臨床検査値異常として血小板減少症が認められたが，いずれも対症療法により消失した。

ジアゼパムとの比較試験である 411 試験では，ロラゼパム群およびジアゼパム群の各 1 例で臨床検査値異常が報告された。ロラゼパム群の 1 例でアルカリホスファターゼ値の上昇（332.0 U/L）が認められたが，治験薬との関連性は否定された。ジアゼパム群では重度な血液学的検査値の異常が認められたが，本被験者では組み入れ時に検査値異常が認められており，治験薬との関連性は否定された。

Table 37.　外国試験（415/416，411 試験）の臨床検査値異常

臨床検査値異常	重篤／重症度	治験薬との因果関係	投与群 初回投与量
415/416 試験			
肝機能検査異常	中等度	関連あり	ロラゼパム 4 mg
血小板減少症	重篤	関連あり	ロラゼパム 1 mg
血小板減少症	重篤	関連あり	ロラゼパム 2 mg
411 試験			
アルカリホスファターゼ値の上昇	不明	関連なし	ロラゼパム 4 mg
血液学的検査値異常 [a]	重度	関連なし	ジアゼパム 10 mg

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）

a. 組み入れ時，低色素性貧血（ヘモグロビン，89.0 g/L），血小板血症（血小板数，1,210x10^3/mm^3）および白血球増加症（白血球数，32.70x10^3/mm^3）がみられた。

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。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. 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量を投与回数別に Table 38 に示した。投与回数にかかわらず，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

Table 38. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のバイタルサインのベースラインからの変化量

	収縮期血圧 (mmHg)			拡張期血圧 (mmHg)			脈拍数 (BPM)			血中酸素飽和度 (%)		
	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
初回投与のみ												
ベースライン	11	116.2	31.49	11	65.9	19.79	11	110.2	38.66	11	97.5	2.34
初回投与 10 分後	11	-10.3	29.23	11	-3.1	18.85	11	2.2	10.44	11	-0.3	0.90
初回投与 30 分後	11	-13.5	29.73	11	-8.1	16.33	11	-6.1	10.36	11	-0.9	3.42
初回投与 2 時間後	11	-17.2	30.97	11	-8.6	16.85	11	-14.5	16.79	11	0.2	1.40
初回投与 12-24 時間後	11	-19.0	33.69	11	-7.5	24.44	11	-16.5	38.12	11	-0.3	3.13
2 回目投与 10 分後	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
2 回目投与 30 分後	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
2 回目投与 2 時間後	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
2 回目投与 12-24 時間後	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
追跡調査	11	-5.0	30.46	11	5.0	21.90	11	-21.1	33.39	11	0.0	2.93
2 回目投与あり												
ベースライン	15	103.9	15.04	15	67.1	6.66	15	115.4	30.96	15	97.5	2.45
初回投与 10 分後	15	9.3	16.52	15	7.3	15.77	15	7.4	15.90	15	-0.8	1.86
初回投与 30 分後	5	0.6	14.54	5	-2.4	5.94	5	3.0	10.39	5	-1.0	2.65
初回投与 2 時間後	2	1.0	1.41	2	6.0	0.00	2	17.5	10.61	2	1.0	1.41
初回投与 12-24 時間後	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
2 回目投与 10 分後	15	3.4	13.23	15	-0.3	11.64	15	7.2	14.71	15	-1.0	2.00
2 回目投与 30 分後	15	-0.4	11.64	15	0.4	13.57	15	4.6	10.78	15	-0.2	1.70
2 回目投与 2 時間後	15	-3.2	14.71	15	-4.9	15.12	15	2.3	26.79	15	-0.4	2.16
2 回目投与 12-24 時間後	15	-5.7	15.34	15	-0.4	16.51	15	-10.3	21.43	15	-0.4	2.06
追跡調査	15	-10.1	14.96	15	-8.7	8.17	15	-19.1	28.90	15	-0.2	2.04

Source：B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1） Table 14.3.4.2.2
平均値は，被験者内の平均値を算出後に被験者間の平均値を算出した。
ベースライン値は投与前に測定した最後の値と定義した。
予定外の測定値は除外した。
SD：標準偏差，BPM：拍/分

4.2. 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。試験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）ついて，結果を以下に示した。

用量反応試験である 415/416 試験での呼吸数，脈拍数，血圧の平均値の経時的変化を Table 39 に示した。初回投与前の呼吸数が 1 mg 群で他の用量群と比較して有意に低かったが，各用量群の投与後の推移に意味のある変化は認められず，用量群間の比較においても意味のある差は認められなかった。脈拍数および血圧においても臨床的に意味のある所見は認められなかった。

ジアゼパムとの比較試験である 411 試験では，初回投与後 15 分の脈拍数の平均値がジアゼパム群でロラゼパム群と比べて低かったが，ベースラインから初回投与後 15 分までの変化の平均値は，両群ともに 5 拍/分未満であり（ロラゼパム群 3 拍/分，ジアゼパム群 4 拍/分），大きな違いは認められなかった。バイタルサインにおいて，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

非盲検無対照試験である 201 試験では，ロラゼパム投与後に収縮期血圧の一過性の低下が 1 例で認められたが，投与後のバイタルサインにおいて大きな変化は認められなかった。小児を対象とした 312 試験でもバイタルサインにおいて治験薬と関連のある臨床的に有意な所見は報告されなかった。

Table 39. 415/416 試験の呼吸数および脈拍数の経時的変化（平均値）

	1 mg 群			2 mg 群			4 mg 群			p 値 [a]		
	例数 [b]	BL 値	BL 値との差	例数 [b]	BL 値	BL 値との差	例数 [b]	BL 値	BL 値との差	1 mg vs 2 mg	1 mg vs 4 mg	2 mg vs 4 mg
呼吸数（回／分）												
初回投与前	39	20.05	-1.18	34	21.27	0.21	43	21.63	0.12	0.02*	0.01**	0.96
初回投与5分後	37	20.05	-0.92	35	21.23	-1.29	41	21.39	-0.51	0.79	0.23	0.35
初回投与10分後	34	20.32	-0.50	31	21.00	-1.13	35	21.51	-1.31	0.78	0.80	0.98
2回目投与5分後	17	19.00	-0.35	11	21.46	0.82	12	22.75	-0.83	0.32	0.73	0.54
2回目投与10分後	15	19.53	-0.27	12	20.50	1.17	8	22.88	-2.13	0.28	0.98	0.35
3回目投与5分後	7	19.14	-1.71	6	22.67	0.00	3	24.00	-6.00	0.20	0.35	0.05
3回目投与10分後	8	19.75	1.50	5	22.40	0.40	2	21.00	-3.00	0.26	0.73	0.26
脈拍数（拍／分）												
初回投与前	41	105.05	0.49	36	102.75	4.42	46	101.39	2.83	0.32	0.59	0.61
初回投与5分後	39	104.69	-0.77	38	101.66	5.16	46	101.39	1.13	0.16	0.76	0.25
初回投与10分後	38	105.40	-1.97	34	102.88	1.41	39	100.00	0.28	0.50	0.91	0.58
2回目投与5分後	19	112.00	-1.74	15	116.07	-6.40	13	110.92	-9.69	0.54	0.10	0.32
2回目投与10分後	19	113.84	-5.63	15	110.60	-7.20	10	114.90	-12.60	0.55	0.28	0.59
3回目投与5分後	9	102.44	-5.33	8	95.13	4.75	3	123.67	-12.67	0.32	0.80	0.67
3回目投与10分後	10	104.50	-9.60	6	97.83	0.50	3	123.67	-20.00	0.29	0.90	0.39
仰臥位収縮期血圧（mmHg）												
初回投与前	41	137.90	2.32	37	145.65	2.32	45	136.11	2.18	0.64	0.88	0.53
初回投与5分後	40	137.75	-0.33	38	142.95	-3.34	45	136.11	-4.60	0.77	0.31	0.50
初回投与10分後	38	137.08	-3.74	35	145.94	-5.91	39	137.03	-8.18	0.73	0.32	0.19
2回目投与5分後	20	144.60	-12.00	15	158.40	-14.80	12	136.58	-13.67	0.48	0.42	0.18
2回目投与10分後	18	144.67	-12.61	15	151.20	-22.00	9	139.44	-13.44	0.66	0.55	0.84
3回目投与5分後	9	142.00	-12.89	8	148.25	-19.13	2	132.00	1.00	0.79	0.58	0.48
3回目投与10分後	11	140.73	-25.09	6	151.33	-30.17	2	132.00	-1.00	0.62	0.29	0.51
仰臥位拡張期血圧（mmHg）												
初回投与前	37	81.65	-0.43	33	80.73	1.52	42	78.10	2.02	0.53	0.56	0.95
初回投与5分後	37	81.03	-2.49	37	79.38	0.30	42	78.10	-2.36	0.54	0.67	0.29
初回投与10分後	35	81.26	-4.57	34	80.53	0.79	35	78.69	-0.57	0.11	0.38	0.46
2回目投与5分後	19	84.84	-7.16	14	80.79	-2.00	11	76.73	-4.91	0.61	0.77	0.47
2回目投与10分後	17	82.82	-9.47	15	81.13	-9.40	8	78.25	-4.88	0.82	0.74	0.61
3回目投与5分後	8	82.63	-7.25	8	84.25	-10.88	2	58.50	13.00	0.75	0.69	0.56
3回目投与10分後	9	80.44	-10.89	6	85.33	-10.50	2	58.50	9.50	0.64	0.69	0.92

* 有意水準 0.05 で統計的に有意，** 有意水準 0.01 で統計的に有意

Source：415/416 試験総括報告書（5.3.5.1.4）56, 57 頁，BL：ベースライン a. 群間比較は一元配置共分散分析に基づく。b. 対比較用の例数

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

本項では，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（重積状態および頻発状態），UGT2B15 遺伝子型別および難治性疾患要因の有無別に部分集団解析の結果を示した。

5.1.1. 性別

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象の性別の部分集団解析の結果を Table 40 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現率は男性で 43.8%（7/16 例），女性で 50.0%（5/10 例）であり，両部分集団の発現率に大きな違いは認められなかった。治験薬と関連がある有害事象（器官別大分類：神経系障害）の発現率は男性で 12.5%（2/16 例），女性で 20.0%（2/10 例）であった。個々の有害事象の発現率に両部分集団間で大きな違いはなく，有害事象の発現に対する性の影響は認められなかった。

Table 40.　国内第 3 相試験（B3541002 試験）の性別の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1	性別	
器官別大分類 基本語	男性 (n=16)	女性 (n=10)
有害事象発現例	**7 (43.8)**	**5 (50.0)**
胃腸障害	**0**	**1 (10.0)**
嘔吐	0	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (10.0)**
発熱	0	1 (10.0)
感染症および寄生虫症	**2 (12.5)**	**0**
肺炎	1 (6.3)	0
尿路感染	1 (6.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	**1 (6.3)**	**0**
転倒	1 (6.3)	0
裂傷	1 (6.3)	0
臨床検査	**0**	**1 (10.0)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (10.0)
神経系障害	**2 (12.5)**	**2 (20.0)**
運動失調	1 (6.3)	0
平衡障害	0	1 (10.0)
傾眠	1 (6.3)	1 (10.0)
精神障害	**2 (12.5)**	**0**
不眠症	2 (12.5)	0
腎および尿路障害	**0**	**1 (10.0)**
頻尿	0	1 (10.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (6.3)**	**1 (10.0)**
鼻出血	1 (6.3)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (10.0)**
紅斑	0	1 (10.0)

Source: B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 2.1.1.1, 2.1.1.2　　例数（%）

5.1.2. 年齢

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象の年齢別の部分集団解析の結果を Table 15 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現率は 16 歳以上の成人で 40.0%（4/10 例），16 歳未満の小児等で 50.0%（8/16 例）であり，両部分集団の発現率に大きな違いはなかった。小児等の内訳は，3 ヵ月～1 歳未満の乳児で 0%（0/1 例），1 歳～7 歳未満の幼児で 50.0%（4/8 例），7 歳～16 歳未満の小児で 57.1%（4/7 例）であり，乳児の被験者数が 1 例のみと少なく比較が困難であったが，幼児と小児の発現率は同様であった。治験薬と関連がある有害事象（器官別大分類：神経系障害）の発現率は成人で 20.0%（2/10 例），小児等で 12.5%（2/16 例；いずれも幼児）であった（Table 32）。個々の有害事象の発現率に部分集団間で大きな違いはなく，有害事象の発現に対する年齢の影響は認められなかった。

5.1.3. てんかん症状

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象のてんかん症状別の部分集団解析の結果を Table 41 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現率は重積状態の被験者で 50.0%（4/8 例），頻発状態の被験者で 44.4%（8/18 例）であり，両部分集団の発現率は同様であった。治験薬と関連がある有害事象（器官別大分類：神経系障害）の発現率は重積状態の被験者で 37.5%（3/8 例），頻発状態の被験者で 5.6%（1/18 例）と，重積状態の被験者で発現率が高かったが，個々の有害事象の発現率に大きな違いはなく，有害事象の発現に対する発作型の影響は認められなかった。

Table 41. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）のてんかん症状別の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1	てんかん症状	
器官別大分類 基本語	重積状態 (n=8)	頻発状態 (n=18)
有害事象発現例	**4 (50.0)**	**8 (44.4)**
胃腸障害	**0**	**1 (5.6)**
嘔吐	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (5.6)**
発熱	0	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (11.1)**
肺炎	0	1 (5.6)
尿路感染	0	1 (5.6)
傷害，中毒および処置合併症	**1 (12.5)**	**0**
転倒	1 (12.5)	0
裂傷	1 (12.5)	0
臨床検査	**0**	**1 (5.6)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (5.6)
神経系障害	**3 (37.5)**	**1 (5.6)**
運動失調	1 (12.5)	0
平衡障害	1 (12.5)	0
傾眠	1 (12.5)	1 (5.6)
精神障害	**1 (12.5)**	**1 (5.6)**
不眠症	1 (12.5)	1 (5.6)
腎および尿路障害	**0**	**1 (5.6)**
頻尿	0	1 (5.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**2 (11.1)**
鼻出血	0	1 (5.6)
誤嚥性肺炎	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (5.6)**
紅斑	0	1 (5.6)

Source: B3541002 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.2.2.2　　例数（%）

5.1.4. UGT2B15 遺伝子型

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象の UGT2B15 遺伝子型別の部分集団解析の結果を Table 42 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現率は*1/*1 型の被験者で 42.9%（3/7 例），*1/*2 型の被験者で 36.4%（4/11 例），*2/*2 型の被験者で 40.0%（2/5 例）であり，部分集団間で大きな違いはなかった。治験薬と関連がある有害事象（器官別大分類：神経系障害）の発現率は，*1/*1 型の被験者で 0%（0/7 例），*1/*2 型の被験者で 9.1%（1/11 例），*2/*2 型の被験者で 40.0%（2/5 例）であり，*2/*2 型の被験者での発現率が高かったが，個々の有害事象は 1 例あるいは 2 例のみの発現であり，有害事象の発現に対する UGT2B15 遺伝子型の影響は認められなかった。

Table 42. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の UGT2B15 遺伝子型別の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1	UGT2B15 遺伝子型			
器官別大分類 基本語	*1/*1 (n=7)	*1/*2 (n=11)	*2/*2 (n=5)	評価せず (n=3)
有害事象発現例	**3 (42.9)**	**4 (36.4)**	**2 (40.0)**	**3 (100)**
胃腸障害	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**
嘔吐	0	1 (9.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**
発熱	0	1 (9.1)	0	0
感染症および寄生虫症	**2 (28.6)**	**0**	**0**	**0**
肺炎	1 (14.3)	0	0	0
尿路感染	1 (14.3)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**
転倒	0	0	0	1 (33.3)
裂傷	0	0	0	1 (33.3)
臨床検査	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (9.1)	0	0
神経系障害	**0**	**1 (9.1)**	**2 (40.0)**	**1 (33.3)**
運動失調	0	0	0	1 (33.3)
平衡障害	0	1 (9.1)	0	0
傾眠	0	0	2 (40.0)	0
精神障害	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (33.3)**
不眠症	0	1 (9.1)	0	1 (33.3)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**
頻尿	0	0	0	1 (33.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (14.3)**	**1 (9.1)**	**0**	**0**
鼻出血	1 (14.3)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	1 (9.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**
紅斑	0	1 (9.1)	0	0

Source: B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 2.2.1.1, 2.2.1.2 例数（%）
UGT：uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase

5.1.5. 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，①3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴，および②治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を特定し，いずれかまたは両方の要因の有無別に国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象の部分集団解析を実施した。なお，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症は，治験調整医師の助言を基に治験依頼者がデータベースリリース前に特定した（Table 43）。

Table 43.　治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症

疾患または症候群（MedDRA/J v19.1 下層語）
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，ウエスト症候群（既往症も含む）

Source：B3541002 試験 CTD 用解析計画書

5.1.5.1. 3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴の有無

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象を 3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴の有無別に Table 44 に示した。3 種類以上の抗てんかん薬による治療歴は 26 例中 24 例が有しており，部分集団の比較が困難であった。

Table 44. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の「3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴」有無別の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類 基本語	3 種類以上の抗てんかん薬による前治療歴 あり (n=24)	 なし (n=2)
有害事象発現例	**10 (41.7)**	**2 (100)**
胃腸障害	**1 (4.2)**	**0**
嘔吐	1 (4.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (4.2)**	**0**
発熱	1 (4.2)	0
感染症および寄生虫症	**1 (4.2)**	**1 (50.0)**
肺炎	1 (4.2)	0
尿路感染	0	1 (50.0)
傷害，中毒および処置合併症	**1 (4.2)**	**0**
転倒	1 (4.2)	0
裂傷	1 (4.2)	0
臨床検査	**1 (4.2)**	**0**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2)	0
神経系障害	**3 (12.5)**	**1 (50.0)**
運動失調	1 (4.2)	0
平衡障害	1 (4.2)	0
傾眠	1 (4.2)	1 (50.0)
精神障害	**2 (8.3)**	**0**
不眠症	2 (8.3)	0
腎および尿路障害	**1 (4.2)**	**0**
頻尿	1 (4.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**2 (8.3)**	**0**
鼻出血	1 (4.2)	0
誤嚥性肺炎	1 (4.2)	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (4.2)**	**0**
紅斑	1 (4.2)	0

Source: B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 2.3.1.1, 2.3.1.2 例数（%）

5.1.5.2. 治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の有無

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象を治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の有無別に Table 45 に示した。治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症は 26 例中 20 例が有していた。因果関係を問わない有害事象の発現率は治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症「あり」の被験者で 45.0%（9/20 例），「なし」の被験者で 50.0%（3/6 例）であり，両部分集団の発現率は同様であった。治験薬と関連がある有害事象（器官別大分類 : 神経系障害）の発現率は「あり」の被験者で 15.0%（3/20 例），「なし」の被験者で 16.7%（1/6 例）と，両部

分集団の発現率は同様であり，有害事象の発現に対する治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症の影響は認められなかった。

Table 45. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の「治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症」有無別の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1	治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症	
器官別大分類 基本語	あり (n=20)	なし (n=6)
有害事象発現例	**9 (45.0)**	**3 (50.0)**
胃腸障害	**1 (5.0)**	**0**
嘔吐	1 (5.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (5.0)**	**0**
発熱	1 (5.0)	0
感染症および寄生虫症	**1 (5.0)**	**1 (16.7)**
肺炎	0	1 (16.7)
尿路感染	1 (5.0)	0
傷害，中毒および処置合併症	**1 (5.0)**	**0**
転倒	1 (5.0)	0
裂傷	1 (5.0)	0
臨床検査	**1 (5.0)**	**0**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.0)	0
神経系障害	**3 (15.0)**	**1 (16.7)**
運動失調	1 (5.0)	0
平衡障害	1 (5.0)	0
傾眠	1 (5.0)	1 (16.7)
精神障害	**1 (5.0)**	**1 (16.7)**
不眠症	1 (5.0)	1 (16.7)
腎および尿路障害	**1 (5.0)**	**0**
頻尿	1 (5.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**2 (10.0)**	**0**
鼻出血	1 (5.0)	0
誤嚥性肺炎	1 (5.0)	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (5.0)**	**0**
紅斑	1 (5.0)	0

Source: B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 2.3.1.1, 2.3.1.2 例数（%）

5.1.5.3. 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・合併症の有無

国内第 3 相試験（B3541002 試験）の因果関係を問わない有害事象を「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」の両要因の有無別に Table 46 に示した。

両要因を有する被験者は 26 例中 18 例で認められた。因果関係を問わない有害事象の発現率は，両要因「あり」の被験者で 38.9%（7/18 例），「なし」の被験者で 62.5%（5/8 例）であった。また，治験薬と関連がある有害事象（器官別大分類：神経系障害）の発現率は「あり」の被験者で 11.1%（2/18 例），「なし」の被験者で 25.0%（2/8 例）であった。難治性疾患要因を有する被験者で有害事象の発現率が高い傾向はみられず，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。

Table 46. 国内第 3 相試験（B3541002 試験）の「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」の有無別の因果関係を問わない有害事象

MedDRA/J ver 19.1	3 剤以上前治療＋治療抵抗性疾患	
器官別大分類 基本語	あり (n=18)	なし (n=8)
有害事象発現例	**7 (38.9)**	**5 (62.5)**
胃腸障害	**1 (5.6)**	**0**
嘔吐	1 (5.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (5.6)**	**0**
発熱	1 (5.6)	0
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (25.0)**
肺炎	0	1 (12.5)
尿路感染	0	1 (12.5)
傷害，中毒および処置合併症	**1 (5.6)**	**0**
転倒	1 (5.6)	0
裂傷	1 (5.6)	0
臨床検査	**1 (5.6)**	**0**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.6)	0
神経系障害	**2 (11.1)**	**2 (25.0)**
運動失調	1 (5.6)	0
平衡障害	1 (5.6)	0
傾眠	0	2 (25.0)
精神障害	**1 (5.6)**	**1 (12.5)**
不眠症	1 (5.6)	1 (12.5)
腎および尿路障害	**1 (5.6)**	**0**
頻尿	1 (5.6)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**2 (11.1)**	**0**
鼻出血	1 (5.6)	0
誤嚥性肺炎	1 (5.6)	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (5.6)**	**0**
紅斑	1 (5.6)	0

Source: B3541002 試験 CTD 用解析（5.3.5.4.1）Table 2.3.1.1, 2.3.1.2 例数（%）

5.2. 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。

5.3. 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した外国の臨床薬理試験の結果，本剤のドイツの SmPC（2017 年 7 月改訂）および申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液の米国添付文書（2017 年 1 月改訂）の薬物相互作用に関する情報は，CTD 2.7.2 項に要約した。

5.4. 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。

本剤のドイツの SmPC（2017 年 7 月改訂）における妊娠および授乳時の使用に関する記載を以下に示した。

- 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使用すること。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。
- 添加物であるベンジルアルコールは胎盤を通過するため，新生児に重度の有害事象を引き起こす可能性がある。
- 高用量での長期的な使用は避けること。妊婦にロラゼパムを長期間使用した場合，新生児に離脱症状を引き起こす可能性がある。分娩直前または分娩時に高用量を母親に投与した場合，新生児に活動低下，低体温，低血圧，軽度の呼吸抑制および摂食障害（フロッピーインファント症候群）を引き起こす場合がある。
- これまでのヒトでの使用経験において，ロラゼパムの治療用量での催奇形作用を示す所見は得られていない。しかしながら，他のベンゾジアゼピン系製剤の使用経験から，ロラゼパムの小児発達への影響は排除できない。過量投与や中毒により出生前にロラゼパムに曝露された小児では奇形や精神遅滞が報告されている。
- 本剤は少量だが乳汁に移行するため，授乳中に本剤を使用しないこと。したがって，本剤の使用が個々の状況，特に用量を十分考慮した上でやむを得ないとされた場合は，授乳を中止すること。

また，申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液の米国添付文書（2017 年 1 月改訂）に記載された妊娠および授乳時の使用に関する情報を以下に示した。

- ロラゼパムの妊婦への投与は胎児に損傷を与えるおそれがある。通常，重篤な状態または生命を脅かす状態にあり，本薬より安全な薬剤が使用できないかまたはその薬剤が無効である場合を除き，ロラゼパム注射液を妊婦に使用してはならない。てんかん重積状態は，このような重篤で生命を脅かす状態である。

- 妊娠第 1 期にマイナートランキライザー（クロルジアゼポキシド，ジアゼパムおよびメプロバメート）を使用すると先天性奇形のリスクが高くなることが，いくつかの試験で示唆されている。ヒトでは，臍帯血の血中濃度から，ロラゼパムおよびロラゼパム - グルクロニドが胎盤を通過することが示されている。

- マウス，ラットおよび 2 系統のウサギを用いた動物生殖試験が実施されている。薬物を投与されたウサギでは，投与量に関わらず異常（足根骨，脛骨，中足骨の短縮，回転異常肢，腹壁破裂，頭蓋骨の奇形および小眼球）が認められた。これらの異常は同時対照群で認められていないものの，既存対照では散見されたとの報告がある。また，40 mg/kg 以上の経口投与または 4 mg/kg 以上の静脈内投与により，胎児吸収および胎児消失増加を示す所見が確認されているが，これより低用量では確認されていない。

- 妊娠の可能性のある女性では，治療時に妊娠している可能性についても考慮する必要がある。

- 分娩（帝王切開を含む）時のロラゼパム注射液の安全性に関する十分なデータが存在しないため，分娩（帝王切開を含む）時のロラゼパム注射液の使用は推奨しない。

- ロラゼパムは母乳中に移行する。他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に，乳児を鎮静させるなどの有害な影響をもたらすおそれがあるため，ロラゼパムを授乳婦に投与すべきではない。

5.5. 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（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。

本剤のドイツの SmPC（2017 年 7 月改訂）に記載された過量投与に関する情報を以下に要約した。

- 中毒を評価する際，多剤投与の可能性を考慮する必要がある。

- 通常，ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与では，傾眠から昏睡で様々な程度の中枢神経抑制が出現する。軽度の過量投与では，昏迷，錯乱，傾眠，嗜眠，運動失調，構語障害，筋肉痛および血圧低下などが起きる場合がある。より重度な中毒では，中枢性呼吸抑制，循環抑制および意識消失が起きる場合がある（集中治療室でのモニタリングを要する）。他の中枢抑制剤が併用された場合は，複数薬物による中毒のリスクが高まり，死亡に至る場合もある。

- 過量投与の治療は主に対症療法となる。バイタルサインや体液バランスを注意して観察する必要がある。必要に応じて，気道を確保して人工呼吸器を装着すること。低血圧に対しては血漿置換液を投与し，ノルエピネフリン系の末梢血管収縮薬を用いてもよい。ベンゾジアゼピンの中枢抑制作用を中和するには，ベンゾジアゼピンの拮抗薬であるフルマゼニルを投与する場合もある。血液透析法は，ロラゼパムによる中毒に対する効果はほとんどないが，混合薬物中毒の場合は有用であるかもしれない。

また，申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液の米国添付文書（2017 年 1 月改訂）に記載された過量投与に関する情報を以下に要約した。

- 症状：ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与は通常，傾眠から昏睡に至るさまざまな程度の中枢神経系抑制を引き起こす。軽度の症状には，傾眠，精神錯乱および嗜眠がある。さらに重篤な症状には運動失調，筋緊張低下，低血圧，催眠，ステージ 1～3 の昏睡があり，きわめてまれだが死亡する場合がある。

- 処置：過量投与の処置は主に，ロラゼパムが身体から排泄されるまでの対症療法である。患者を詳細に観察しながら，バイタルサインおよび体液バランスを慎重にモニタリングする必要がある。気道を十分に確保して，必要に応じて補助呼吸を行う。腎臓が正常に機能していれば，水分および電解質を静脈内投与し，強制利尿によりベンゾジアゼピン系薬剤の身体からの排泄を促進する。マンニトールなどの浸透圧利尿薬も補助的手段として有効な場合がある。より危機的な状況では，腎透析および交換輸血が適応となる場合がある。ロラゼパムが透析によって大量に除去されるとは思われないが，ロラゼパム-グルクロン酸抱合体は透析性が高い可能性がある。ロラゼパムに対する透析の有用性は十分に確認されていない。

- 入院患者では，ベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニルをベンゾジアゼピン系薬剤過量投与時の管理に補助的に用いることがあるが，適切な管理の代わりになるものではない。フルマゼニルを処方する際は，特にベンゾジアゼピン系薬剤の長期服用者および環状抗うつ薬の過量投与では，フルマゼニル投与に関連した発作のリスクについて注意する必要がある。フルマゼニルの添付文書を禁忌，警告および使用上の注意を含めてすべて，使用前によく読むこと。

5.6. 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。

薬物乱用に関して，申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液の米国添付文書（2017 年 1 月改訂）には以下の記載がある。

- ロラゼパムはスケジュール IV[a]薬物として規制されている。他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に，ロラゼパム注射液には乱用性があり，依存をきたすおそれがある。バルビツール酸系薬およびアルコールと同様に，ロラゼパムの長期反復投与は身体依存および精神依存を誘発し，突然の休薬は離脱症状を誘発するおそれがあるため，医師は留意する必要がある。

5.7. 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。

本剤のドイツの SmPC（2017 年 7 月改訂）に記載された離脱症状に関する情報を以下に要約した。

- 高用量での投与または長期間の投与後に投与を中止すると離脱症状が誘発される場合がある。離脱症状は軽度の不快気分や睡眠障害，全身けいれん，振戦，腹痛や筋けいれん，嘔吐や発

a 米国の規制物質法（The Controlled Substances Act）の分類

汗を伴う重度の症状として現れる場合がある。これらの離脱症状を避けるためには，必要に応じて少しずつ減量する。

- 他の同種の薬剤のように，依存性のリスクは使用期間と共に増大する。

申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液の米国添付文書（2017 年 1 月改訂）に記載された離脱症状に関する情報は 5.6 項に示した。

5.8. 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。

本剤のドイツの SmPC（2017 年 7 月改訂）に記載された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を以下に要約した。

- 推奨される用法用量で使用した場合でも，本剤は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。特にアルコールと併用した場合に，本影響が顕著に出現する。

- したがって，本剤投与後 24～48 時間は，自動車運転，危険な機械の操作，または細心の注意を要する活動に従事することは避けること。特に高齢者，術後患者または全身状態が不良な衰弱した患者では注意力の低下が長期化する可能性がある。

また，申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液の米国添付文書（2017 年 1 月改訂）に記載された自動車運転および機械操作または精神機能の障害に対する影響に関する情報を以下に示した。

- 特に外来の患者にロラゼパム注射液を投与した場合，他の同様の中枢神経に作用する薬剤と同じように，機械操作や自動車運転または注意および協調を要する危険な活動などを再開する時間は患者ごとに決定すること。投与後 24～48 時間または傾眠などの薬の影響が弱まるまでのいずれか長い間は，このような活動を行わないことが望ましい。極端な低年齢または高齢，他剤の併用，術後ストレス，または患者の全身状態によっては，これらに従事する能力がより長時間にわたり低下するおそれがある。

- 臨床試験では，ロラゼパム静脈内投与後の鎮静持続時間が 50 歳超の患者で顕著に長いことが示されている。

- 他の中枢神経抑制薬と同様に，薬剤の影響が十分に消失する前に歩行を開始すると，転倒して負傷するおそれがある。ロラゼパム注射液を投与した患者では十分に注意すること。

- ロラゼパム注射液とスコポラミンを併用することにより，有益な作用が増すことはなく，併用効果により鎮静，幻覚および非合理的行動の発現頻度が増加するおそれがある。

6. 市販後データ

6.1. 全剤型の市販後データ

ロラゼパム PSUR の最新版（報告期間：2011 年 1 月 1 日～2016 年 1 月 31 日）を CTD5.3.6 項に添付し，市販後データを以下に要約した。なお，本 PSUR は旧ホスピーラ社とファイザー社の安全性データベースが統合する以前のデータに基づくため，申請製剤である旧ホスピーラ社のロラゼパム注射液に関するデータは含まれない。

ロラゼパムは 1970 年に初めて経口製剤が承認され，1976 年に注射液が承認された。現在，世界 106 ヵ国で承認を取得しており，錠剤（0.5, 1, 2 および 2.5 mg），口腔内崩壊錠（1 および 2.5 mg），舌下錠（1 および 2 mg），内服用滴剤（2 mg/mL），筋注および静注用の注射液（2 および 4 mg/mL）が 39 ヵ国で販売されている。

ロラゼパムは 1960 年から 1970 年代に開発されたことから，臨床試験の累積曝露や患者背景に関するデータは電子的に存在しない。また，適応症ごとに用法・用量が異なるため，海外製造販売後における累積の曝露量を推定するのは不可能である。1970 年 10 月から 2016 年 1 月 31 日までの全世界のロラゼパム販売量は 73,064,480,051 標準単位（standard units：SU）[a]と推定され，このうち注射液への曝露量は約 367,331,808 SU, 経口剤への暴露は約 72,697,148,243 SU と推定された。1976 年 11 月から 2016 年 1 月 31 日の IMS Health Prescribing Insights Medical のデータを基にまたは適宜外挿してロラゼパムの累積曝露量を推定した結果を，適応症，性，年齢群，投与量，剤形および地域別に Table 47，Table 48 および Table 49 に示した。

a 1 SU 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。

Table 47. ロラゼパムの推定累積曝露量（SU）：性別および年齢別

適応症	性別			年齢（歳）			
	女性	男性	不明	0-16	17-65	> 65	不明
その他の不安障害	15,971,533	6,894,896	144,566	112,392	15,670,076	7,135,249	93,279
うつ病エピソード	5,670,214	2,950,645	50,741	4,880	6,016,940	2,612,568	37,212
睡眠障害	4,723,659	2,574,848	-	2,944	2,903,763	4,379,039	12,762
統合失調症	2,188,734	2,484,887	25,957	10,367	4,319,825	343,430	25,957
その他の神経症性障害	1,553,010	1,002,792	23,120	4,130	1,906,452	622,099	46,241
持続性気分／（感情）障害	1,335,295	709,234	21,696	1,442	1,256,403	808,380	-
反復性うつ病性障害	1,411,649	649,632	-	-	1,397,803	663,478	-
重度のストレス反応および適応障害	1,284,599	682,307	20,873	53,321	1,710,901	211,786	11,771
身体表現性障害	1,263,659	353,181	-	-	1,013,302	603,539	-
双極性感情障害	886,428	623,500	9,558	423	1,324,497	194,566	-
その他	11,275,607	6,175,994	101,665	76,622	11,824,861	5,584,371	67,412

Source: PSUR (5.3.6.1) Table 4
SU: standard units

Table 48. ロラゼパムの推定累積曝露量（SU）：投与量

適応症	投与量						
	0.5MG	1MG	2MG	2MG/1ML	2.5MG	4MG/1ML	不明
その他の不安障害	7,451,739	13,051,625	681,492	82,432	1,672,960	-	70,748
うつ病エピソード	3,652,809	3,949,170	535,101	27,016	486,368	-	21,136
睡眠障害	1,162,527	5,181,255	298,376	31,590	624,759	-	-
統合失調症	1,854,425	2,155,290	108,976	6,350	574,536	-	-
その他の神経症性障害	1,822,521	714,926	19,013	-	22,462	-	-
持続性気分／（感情）障害	123,191	1,452,684	17,608	31,997	440,744	-	-
反復性うつ病性障害	333,135	1,154,405	202,393	9,750	361,599	-	-
重度のストレス反応および適応障害	765,893	1,108,722	31,189	9,072	72,903	-	-
身体表現性障害	523,395	978,017	48,892	3,231	63,305	-	-
双極性感情障害	455,166	559,206	69,393	8,458	427,264	-	-
その他	4,778,586	9,670,409	687,156	99,954	2,193,719	46,960	76,481

Source: PSUR (5.3.6.1) Table 5
SU: standard units

Table 49. ロラゼパムの推定累積曝露量（SU）：剤型および地域

適応症	剤形			地域			
	経口剤	非経口剤	不明	EU	日本	北米	その他
その他の不安障害	22,974,931	2,863	33,202	12,123,958	5,641,722	3,652,506	1,592,809
うつ病エピソード	8,645,760	2,694	23,146	4,302,843	3,168,661	601,849	598,248
睡眠障害	7,297,776	731	-	5,071,835	742,267	542,265	942,141
統合失調症	4,699,578	-	-	1,279,239	2,989,227	103,675	327,437
その他の神経症性障害	2,578,922	-	-	163,260	2,396,759	8,704	10,199
持続性気分／（感情）障害	2,066,225	-	-	1,836,639	178,137	28,676	22,772
反復性うつ病性障害	2,061,281	-	-	1,961,219	34,012	-	66,050
重度のストレス反応および適応障害	1,977,502	6,423	3,854	1,130,766	357,588	437,748	61,677
身体表現性障害	1,615,738	1,103	-	831,671	509,334	2,749	273,086
双極性感情障害	1,518,641	845	-	785,857	440,645	121,423	171,561
その他	17,476,965	36,635	39,666	11,231,451	3,065,744	1,709,657	1,546,415

Source: PSUR (5.3.6.1) Table 6
SU: standard units

2016 年 1 月 31 日時点の自発報告（当局および文献情報含む）に基づく副作用の累積件数（100 件以上）を Table 50 に示した。最も多く報告された副作用（2000 件以上）は，薬剤離脱症候群（4027 件），薬物依存（4018 件），不安（3185 件），うつ病（2754 件），パニック発作（2463 件），企図的過量投与（2254 件）および広場恐怖症（2178 件）であった。重篤な副作用で多く報告されたもの（2000 件以上）は，薬物依存（3235 件），薬剤離脱症候群（2954 件），不安（2238 件），企図的過量投与（2183 件）およびうつ病（2088 件）であった。

これらの情報は，これまでに集積されたロラゼパムの安全性プロファイルを裏付けるものであり，ロラゼパムのベネフィット・リスクに影響を及ぼす新たな所見は認められなかった。

Table 50.　ロラゼパムの市販後の副作用（100件以上）：2016年1月31日までの自発報告

MedDRA/J ver 19.1[a] **器官別大分類** **基本語**	**副作用（基本語）** **件数**	**重篤な** **副作用件数**	**非重篤な** **副作用件数**
副作用報告数	17809	-	-
副作用（基本語）件数	97367	-	-
心臓障害			
心停止	122	122	0
動悸	786	589	197
頻脈	419	294	125
耳および迷路障害			
聴覚過敏	772	604	168
耳鳴	450	290	160
回転性めまい	258	170	88
眼障害			
複視	118	74	44
眼痛	161	102	59
羞明	663	511	152
霧視	635	418	217
視力障害	348	236	112
胃腸障害			
腹部膨満	119	72	47
腹痛	317	213	104
上腹部痛	193	88	105
便秘	205	124	81
下痢	347	233	114
口内乾燥	476	289	187
消化不良	267	180	87
嚥下障害	321	195	126
胃腸障害	125	88	37
悪心	913	528	385
嘔吐	455	261	194

Table 50.　ロラゼパムの市販後の副作用（100件以上）：2016年1月31日までの自発報告

MedDRA/J ver 19.1[a] 器官別大分類 基本語	副作用（基本語） 件数	重篤な 副作用件数	非重篤な 副作用件数
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	661	400	261
胸痛	372	280	92
悪寒	100	62	38
状態悪化	890	697	193
泣き	190	129	61
死亡	105	105	0
薬効低下	161	9	152
薬効欠如	1114	182	932
薬物相互作用	488	316	172
薬剤離脱症候群	4027	2954	1073
疲労	1203	719	484
異常感	712	407	305
歩行障害	204	123	81
インフルエンザ様疾患	157	110	47
倦怠感	533	291	242
非特異反応	410	387	23
疼痛	569	403	166
免疫系障害			
薬物過敏症	198	12	186
傷害，中毒および処置合併症			
偶発的過量投与	171	115	56
妊娠時曝露	102	19	83
転倒	206	154	52
企図的過量投与	2254	2183	71
企図的製品誤用	166	25	141
適応外使用	144	7	137
過量投与	779	685	94
製品使用の問題	118	11	107
各種物質毒性	136	129	7
臨床検査			
体重減少	743	533	210
体重増加	340	218	122
代謝および栄養障害			
食欲減退	979	705	274
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	135	89	46

Table 50.　ロラゼパムの市販後の副作用（100件以上）：2016年1月31日までの自発報告

MedDRA/J ver 19.1[a] 器官別大分類 基本語	副作用（基本語） 件数	重篤な 副作用件数	非重篤な 副作用件数
背部痛	166	106	60
筋痙縮	191	110	81
筋攣縮	278	204	74
筋力低下	127	66	61
筋肉痛	172	100	72
四肢痛	122	61	61
神経系障害			
健忘	241	135	106
運動失調	204	149	55
平衡障害	728	527	201
昏睡	286	284	2
協調運動異常	113	77	36
注意力障害	1715	1330	385
浮動性めまい	1380	832	548
構語障害	237	170	67
味覚異常	261	155	106
頭痛	1952	1291	661
知覚過敏	121	97	24
筋緊張亢進	113	92	21
感覚鈍麻	330	244	86
嗜眠	372	299	73
意識喪失	199	178	21
記憶障害	1809	1361	448
片頭痛	102	71	31
錯感覚	678	479	199
精神運動亢進	161	107	54
鎮静	1621	1171	450
痙攣発作	235	216	19
刺激反応遅滞	132	78	54
傾眠	1297	621	676
会話障害	188	123	65
失神	234	195	39
振戦	741	469	272
精神障害			
異常行動	176	136	40
攻撃性	1257	965	292
激越	568	349	219

Table 50.　ロラゼパムの市販後の副作用（100件以上）：2016年1月31日までの自発報告

MedDRA/J ver 19.1[a] 器官別大分類 基本語	副作用（基本語） 件数	重篤な 副作用件数	非重篤な 副作用件数
広場恐怖症	2178	1658	520
怒り	200	146	54
不安	3185	2238	947
無感情	459	345	114
自殺既遂	308	307	1
錯乱状態	1020	731	289
妄想	106	84	22
離人感	538	444	94
うつ病	2754	2088	666
現実感消失	456	326	130
脱抑制	106	79	27
失見当識	352	266	86
薬物乱用	564	514	50
薬物依存	4018	3235	783
情動障害	526	419	107
恐怖	264	199	65
感情の平板化	182	140	42
幻覚	765	571	194
不眠症	1569	995	574
易刺激性	1699	1268	431
リビドー減退	431	350	81
リビドー消失	371	264	107
気分変化	197	145	52
気分動揺	400	305	95
神経過敏	426	269	157
悪夢	675	489	186
パニック発作	2463	1863	600
パニック反応	171	105	66
妄想症	410	331	79
人格変化	483	384	99
パーソナリティー障害	111	97	14
恐怖症	177	140	37
落ち着きのなさ	307	186	121
睡眠障害	388	280	108
社会逃避行動	1248	987	261
昏眠	431	373	58
自殺念慮	724	601	123

Table 50.　ロラゼパムの市販後の副作用（100件以上）：2016年1月31日までの自発報告

MedDRA/J ver 19.1[a] 器官別大分類 基本語	副作用（基本語） 件数	重篤な 副作用件数	非重篤な 副作用件数
自殺企図	1247	1243	4
緊張	427	301	126
離脱症候群	112	49	63
生殖系および乳房障害			
勃起不全	112	65	47
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	477	310	167
過換気	247	185	62
呼吸停止	127	127	
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	163	62	101
皮膚炎	144	102	42
多汗症	492	333	159
そう痒症	226	126	100
血管障害			
潮紅	158	113	45
ほてり	169	116	53
高血圧	115	67	48
低血圧	247	196	51

Source：PSUR (5.3.6.1) Appendix 2.2
同一基本語に対し複数の有害事象コードが適用された場合がある。同一症例で同じ有害事象が複数回報告された場合は，当該基本語は一度だけ集計した。
a. 有害事象のコーディングには MedDRA v18.1 を使用した。

6.2. 注射液の市販後データ

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データを以下に要約した。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 377,573,191SU と推定された。

2017 年 12 月 31 日時点でのロラゼパム注射液の副作用報告数および副作用（基本語）件数を背景因子別に Table 51 に示した。副作用報告は 574 件あり，副作用（基本語）は 1217 件報告された。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報告は 165 件（副作用 269 件）であった。副作用報告 574 件のうち 57 件（副作用 82 件）はてんかん重積状態の患者で報告された。

Table 51.　ロラゼパム注射液の市販後の背景因子別の副作用：2017 年 12 月 31 日までの報告

背景因子	報告数 （自発報告，臨床試験，文献）	副作用（基本語）件数
合計	574	1217
性別		
男性	303	690
女性	222	461
不明	49	66
年齢		
生後 3 ヵ月以上 1 歳未満	6	17
1 歳以上 7 歳未満	30	53
7 歳以上 16 歳未満	22	48
16 歳以上	351	830
適応症		
てんかん重積状態	57	82
その他	517	1135

Source：平成 30 年 5 月 28 日受領追加照会事項（臨床）2 回答 Table 1（1.13.3）

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（10 件以上）を Table 52 に示した。多く報告された副作用（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。

Table 52. ロラゼパム注射液の市販後の副作用の内訳（10 件以上）：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
一般・全身障害および投与部位の状態			
	状態悪化	11	8
	死亡	13	13
	薬効欠如	49	20
	薬物相互作用	18	13
	薬剤離脱症候群	10	6
	注射部位反応	10	9
免疫系障害			
	薬物過敏症	40	3
傷害，中毒および処置合併症			
	化学物質中毒	11	11
	過量投与	14	13
	各種物質毒性	14	11
臨床検査			
	血中クレアチニン増加	11	10
	浸透圧ギャップ異常	18	18
代謝および栄養障害			
	高浸透圧状態	10	10
	代謝性アシドーシス	16	16
神経系障害			
	間代性痙攣	21	18
	昏睡	20	19
	鎮静	25	16
	痙攣発作	43	34
精神障害			
	攻撃性	10	8
	激越	22	13
	錯乱状態	21	10
	譫妄	19	19
	失見当識	12	8
	幻覚	19	16
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
	呼吸停止	28	28
	呼吸抑制	27	26
血管障害			
	低血圧	23	21

Source：平成30年5月28日受領追加照会事項（臨床）2回答 Table 2（1.13.3）

ロラゼパム注射液の副作用を年齢区分別に Table 53（生後 3 ヵ月以上 1 歳未満），Table 54（1 歳以上 7 歳未満），Table 55（7 歳以上 16 歳未満）および Table 56（16 歳以上）に示した。生後 3 ヵ月以上 1 歳未満では 17 件（重篤 16 件）の副作用が報告され，低血圧（3 件）が複数報告された（Table 53）。1 歳以上 7 歳未満では 53 件（重篤 44 件）の副作用が報告され，呼吸停止（8 件），幻覚（4 件），薬効欠如，発熱，製品使用の問題および無呼吸（各 2 件）が複数報告された（Table 54）。7 歳以上 16 歳未満では 48 件（重篤 39 件）が報告され，主な副作用（3 件以上）は，幻覚および呼吸停止（各 5 件）ならびに薬効欠如（3 件）であった（Table 55）。16 歳以上で報告された副作用は 830 件（重篤 602 件）であり，主な副作用（15 件以上）は薬効欠如（38 件），鎮静（21 件），錯乱状態（20 件），浸透圧ギャップ異常および呼吸抑制（各 18 件），薬物過敏症，譫妄および激越（各 17 件），薬物相互作用，代謝性アシドーシスおよび低血圧（各 15 件）であった（Table 56）。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の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。

これらのロラゼパム注射液の副作用データからも，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。

Table 53.　生後 3 ヵ月以上 1 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
心臓障害		**2**	**2**
	心肺停止	1	1
	頻脈	1	1
先天性，家族性および遺伝性障害		**1**	**1**
	動脈管開存症	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態		**1**	**1**
	薬剤離脱症候群	1	1
傷害，中毒および処置合併症		**2**	**2**
	適応外使用	1	1
	過量投与	1	1
臨床検査		**1**	**1**
	心電図ＱＲＳ群延長	1	1
神経系障害		**3**	**2**
	脳室内出血	1	1
	痙攣発作	1	1
	振戦	1	0
精神障害		**2**	**2**
	新生児不穏	1	1
	譫妄	1	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害		**2**	**2**
	急性呼吸不全	1	1
	気管支肺異形成症	1	1
血管障害		**3**	**3**
	低血圧	3	3
合計		**17**	**16**

Source：平成30年5月28日受領追加照会事項（臨床）2回答 Table 3（1.13.3）

Table 54.　1 歳以上 7 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
血液およびリンパ系障害		**1**	**1**
	リンパ節症	1	1
耳および迷路障害		**1**	**1**
	一過性難聴	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態		**11**	**8**
	状態悪化	1	1
	泣き	1	1
	薬効欠如	2	0
	薬物相互作用	1	1
	薬物耐性	1	1
	薬剤離脱症候群	1	1
	歩行障害	1	1
	薬剤逆説反応	1	1
	発熱	2	1
免疫系障害		**1**	**1**
	薬物過敏症	1	1
傷害，中毒および処置合併症		**2**	**1**
	製品使用の問題	2	1
臨床検査		**2**	**1**
	脳核磁気共鳴画像異常	1	0
	浸透圧ギャップ	1	1
代謝および栄養障害		**1**	**1**
	アシドーシス	1	1
神経系障害		**7**	**6**
	昏睡	1	1
	不規則睡眠覚醒リズム障害	1	0
	嗜眠	1	1
	痙攣発作	1	1
	セロトニン症候群	1	1
	会話障害	1	1
	振戦	1	1
精神障害		**10**	**7**
	攻撃性	1	0
	激越	1	1
	錯乱状態	1	0
	転倒の恐怖	1	1
	幻覚	4	4

Table 54.　1 歳以上 7 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	易刺激性	1	1
	精神状態変化	1	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害		**13**	**13**
	無呼吸	2	2
	呼吸性アシドーシス	1	1
	呼吸停止	8	8
	呼吸抑制	1	1
	呼吸不全	1	1
皮膚および皮下組織障害		**3**	**3**
	点状出血	1	1
	発疹	1	1
	斑状丘疹状皮疹	1	1
血管障害		**1**	**1**
	静脈炎	1	1
合計		**53**	**44**

Source：平成30年5月28日受領追加照会事項（臨床）2回答 Table 4（1.13.3）

Table 55.　7 歳以上 16 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
眼障害		**1**	**1**
	眼球回転発作	1	1
胃腸障害		**1**	**0**
	レッチング	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態		**7**	**4**
	状態悪化	1	1
	薬効欠如	3	1
	薬剤離脱症候群	1	0
	多臓器機能不全症候群	1	1
	腫脹	1	1
傷害，中毒および処置合併症		**3**	**2**
	偶発的過量投与	1	1
	投薬過誤	1	1
	適応外使用	1	0
臨床検査		**5**	**5**
	化学療法剤濃度増加	1	1
	凝固時間延長	1	1
	薬物濃度増加	1	1
	臨床検査異常	1	1
	肝機能検査異常	1	1
代謝および栄養障害		**1**	**1**
	アシドーシス	1	1
神経系障害		**7**	**6**
	昏睡	2	2
	痙攣発作	2	2
	傾眠	1	0
	中毒性脳症	2	2
精神障害		**9**	**8**
	異常行動	1	1
	激越	1	0
	譫妄	1	1
	感情的苦悩	1	1
	幻覚	5	5
腎および尿路障害		**2**	**2**
	急性腎障害	2	2
呼吸器，胸郭および縦隔障害		**10**	**9**
	無呼吸発作	1	1
	低換気	1	1

Table 55.　7 歳以上 16 歳未満の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	低酸素症	1	1
	呼吸性アシドーシス	1	1
	呼吸停止	5	5
	呼吸抑制	1	0
血管障害		**2**	**1**
	高血圧	1	0
	低血圧	1	1
合計		**48**	**39**

Source：平成30年5月28日受領追加照会事項（臨床）2回答 Table 5（1.13.3）

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
血液およびリンパ系障害		**8**	**5**
	貧血	2	1
	凝血異常	1	1
	発熱性好中球減少症	1	1
	血小板減少症	4	2
心臓障害		**42**	**40**
	不整脈	1	1
	心房細動	1	1
	心房粗動	1	1
	房室ブロック	1	1
	徐脈	3	3
	心停止	8	8
	心障害	1	1
	心不全	2	2
	心筋症	1	1
	心肺停止	5	5
	冠動脈疾患	2	2
	チアノーゼ	1	1
	心筋梗塞	3	3
	動悸	2	1
	洞性徐脈	1	1
	ストレス心筋症	1	0
	頻脈	4	4
	トルサード　ド　ポアント	1	1
	心室性不整脈	1	1
	心室性期外収縮	1	1
	心室細動	1	1
耳および迷路障害		**1**	**1**
	回転性めまい	1	1
眼障害		**6**	**4**
	複視	2	1
	眼瞼下垂	1	1
	瞳孔反射障害	1	1
	霧視	2	1
胃腸障害		**24**	**8**
	クローン病	1	1
	口内乾燥	1	0
	消化不良	1	0

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	嚥下障害	1	1
	胃炎	1	0
	胃腸出血	1	1
	消化器痛	1	0
	胃食道逆流性疾患	1	0
	痔核	1	1
	麻痺性イレウス	1	1
	腸閉塞	1	1
	大腸ポリープ	1	0
	悪心	6	1
	膵炎	1	1
	肛門周囲痛	1	0
	嘔吐	4	0
一般・全身障害および投与部位の状態		**136**	**76**
	アルコール相互作用	1	0
	無力症	3	3
	脳死	1	1
	胸痛	1	0
	悪寒	2	0
	状態悪化	8	5
	泣き	1	0
	死亡	11	11
	疾患進行	1	1
	薬効不十分	2	0
	薬効延長	1	1
	薬効欠如	38	16
	非承認適応に対する薬効欠如	2	2
	薬物相互作用	15	10
	薬剤耐性	1	1
	薬剤離脱症候群	4	3
	溢出	3	0
	疲労	2	1
	異常感	3	0
	口腔内泡沫	1	0
	歩行障害	1	1
	全身健康状態低下	1	1
	ヘルニア	1	1
	異常高熱	1	0

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	低体温	1	1
	注射部位知覚消失	1	0
	注射部位紅斑	1	0
	注射部位漏出	2	0
	注射部位硬結	1	0
	注射部位壊死	1	1
	注射部位浮腫	1	0
	注射部位知覚異常	1	0
	注射部位反応	5	5
	注射部位腫脹	2	0
	注射部位小水疱	1	0
	倦怠感	1	1
	多臓器機能不全症候群	2	2
	壊死	1	1
	非特異反応	1	1
	末梢性浮腫	1	1
	薬剤逆説反応	1	0
	増強的薬物相互作用	1	1
	発熱	1	1
	突然死	1	1
	腫脹	1	0
	治療ノンレスポンダー	1	0
	評価不能の事象	1	1
	離脱症候群	1	1
肝胆道系障害		**7**	**6**
	肝不全	2	2
	肝機能異常	2	1
	急性肝炎	1	1
	肝細胞損傷	1	1
	肝毒性	1	1
免疫系障害		**24**	**4**
	薬物過敏症	17	0
	過敏症	6	3
	賦形剤に対する反応	1	1
感染症および寄生虫症		**12**	**9**
	結膜炎	1	1
	消化管感染	1	0
	骨髄炎	1	1

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	肺炎	5	5
	敗血症	1	1
	副鼻腔炎	1	0
	気管気管支炎	1	0
	尿路感染	1	0
傷害，中毒および処置合併症		**58**	**43**
	偶発的過量投与	2	2
	投与に伴う反応	1	1
	化学物質中毒	11	11
	薬剤誤投与	2	1
	転倒	3	0
	不適切な薬剤投与計画	1	1
	誤った投与速度	1	1
	誤った投与経路	1	0
	企図的製品誤用	1	0
	企図的製品使用の問題	1	0
	投薬過誤	1	0
	食道損傷	1	1
	適応外使用	4	2
	中毒	1	1
	過量投与	8	7
	品質不良薬剤の投与	1	0
	製品選択過誤	1	1
	未承認の適応に対する製品使用	1	0
	鎮静合併症	1	1
	脛骨骨折	1	1
	各種物質毒性	13	11
	誤薬投与	1	1
臨床検査		**72**	**64**
	アンモニア増加	1	1
	アミラーゼ増加	1	1
	アニオンギャップ増加	6	6
	血中アルコール増加	1	0
	血中クレアチニン増加	11	10
	血中乳酸増加	6	6
	血液浸透圧異常	1	1
	血液浸透圧上昇	4	4

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	血中カリウム異常	1	1
	血中カリウム減少	1	1
	血圧上昇	2	1
	血中尿素増加	2	1
	昏睡尺度異常	1	1
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1	1
	心電図ＱＴ延長	1	1
	脳波異常	1	1
	心拍数減少	1	1
	心拍数増加	1	1
	臨床検査異常	1	1
	臨床検査干渉	1	0
	リパーゼ増加	2	2
	浸透圧ギャップ	1	1
	浸透圧ギャップ異常	18	18
	酸素飽和度低下	2	2
	毒性学的検査異常	1	1
	体重減少	3	0
代謝および栄養障害		**49**	**45**
	アシドーシス	3	3
	食欲減退	2	0
	脱水	1	1
	拒食	1	1
	栄養補給障害	1	1
	水分摂取量減少	1	1
	高血糖	2	2
	高乳酸血症	1	1
	高ナトリウム血症	1	1
	高浸透圧状態	10	10
	低血糖	1	1
	低カリウム血症	1	0
	低リン酸血症	1	0
	乳酸アシドーシス	7	7
	代謝性アシドーシス	15	15
	代謝性アルカローシス	1	1
筋骨格系および結合組織障害		**9**	**4**
	関節痛	1	0

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	筋痙縮	1	0
	筋攣縮	1	0
	筋骨格痛	1	0
	四肢痛	1	0
	横紋筋融解症	3	3
	腱性拘縮	1	1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		**3**	**3**
	急性骨髄性白血病	1	1
	新生物進行	1	1
	非小細胞肺癌	1	1
神経系障害		**106**	**83**
	意識変容状態	1	1
	運動失調	1	1
	健忘	3	2
	自律神経失調	1	1
	脳血管発作	1	1
	昏睡	12	11
	意識レベルの低下	6	6
	浮動性めまい	3	1
	構語障害	3	2
	ジスキネジア	3	2
	脳症	3	3
	てんかん	2	2
	錐体外路障害	1	0
	全身性強直性間代性発作	1	1
	頭痛	1	0
	感覚鈍麻	1	1
	思考散乱	1	1
	頭蓋内圧上昇	1	0
	嗜眠	1	0
	意識消失	3	3
	記憶障害	1	0
	精神的機能障害	1	1
	運動障害	1	1
	ミオクロニーてんかん	1	1
	悪性症候群	4	4
	神経学的代償不全	1	1

Table 56. 16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	弓なり緊張	1	1
	麻痺	1	1
	注射後譫妄鎮静症候群	1	1
	鎮静	21	14
	痙攣発作	8	7
	傾眠	3	2
	てんかん重積状態	4	4
	昏迷	1	1
	失神	1	1
	振戦	3	0
	刺激無反応	3	3
	声帯麻痺	1	1
妊娠，産褥および周産期の状態		**1**	**0**
	妊娠	1	0
製品の問題		**2**	**0**
	製品表示の問題	1	0
	製品品質の問題	1	0
精神障害		**126**	**81**
	異常行動	1	1
	攻撃性	8	7
	激越	17	9
	不安	4	2
	著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	1	1
	自殺既遂	2	2
	錯乱状態	20	10
	譫妄	17	17
	振戦譫妄	3	3
	妄想	1	1
	うつ病	1	1
	脱抑制	1	0
	失見当識	12	8
	薬物乱用	3	3
	情動障害	2	0
	遺尿	1	0
	恐怖	1	1
	フラッシュバック	1	0
	幻覚	8	5

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	幻視	1	1
	殺人念慮	1	0
	不眠症	1	0
	易刺激性	2	1
	精神障害	1	0
	精神状態変化	1	0
	悪夢	1	0
	妄想症	1	1
	人格変化	1	0
	パーソナリティ障害	1	1
	精神病性障害	1	1
	精神病症状	1	1
	落ち着きのなさ	6	1
	統合失調症	1	1
	昏眠	2	2
腎および尿路障害		**22**	**21**
	急性腎障害	6	6
	無尿	1	1
	腎腫大	1	0
	中毒性ネフロパシー	1	1
	乏尿	2	2
	腎不全	5	5
	腎機能障害	2	2
	腎尿細管壊死	2	2
	尿失禁	1	1
	尿閉	1	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害		**62**	**60**
	急性呼吸窮迫症候群	1	1
	急性呼吸不全	2	2
	無呼吸	3	3
	窒息	1	1
	誤嚥	1	1
	呼吸困難	4	4
	労作性呼吸困難	1	0
	しゃっくり	1	0
	高炭酸ガス血症	1	1
	低酸素症	1	1
	非心原性肺水腫	1	1

Table 56. 16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数（自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	閉塞性気道障害	1	1
	誤嚥性肺炎	2	2
	気胸	1	1
	肺塞栓症	2	2
	肺出血	1	1
	呼吸性アシドーシス	1	1
	呼吸停止	13	13
	呼吸抑制	18	18
	呼吸障害	1	1
	呼吸不全	3	3
	頻呼吸	1	1
	喘鳴	1	1
皮膚および皮下組織障害		**28**	**18**
	水疱	2	0
	冷汗	1	0
	剥脱性皮膚炎	3	1
	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	1
	紅斑	1	0
	多汗症	1	1
	発疹	1	0
	皮膚剥脱	3	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	7	7
	中毒性表皮壊死融解症	6	6
	丘疹状蕁麻疹	1	0
	黄色皮膚	1	1
社会環境		**2**	**1**
	日常活動における個人の自立の喪失	1	0
	患者による治療拒否	1	0
外科および内科処置		**2**	**2**
	動静脈シャント手術	1	1
	胆嚢切除	1	1
血管障害		**28**	**24**
	血圧変動	1	1
	循環虚脱	2	2
	潮紅	1	0
	出血	2	2

Table 56.　16 歳以上の市販後の副作用の内訳：2017 年 12 月 31 日までの報告

MedDRA ver 19.1 器官別大分類	基本語	副作用（基本語）件数 （自発報告，臨床試験，文献）	重篤な副作用件数
	充血	1	0
	高血圧	4	3
	低血圧	15	14
	静脈炎	1	1
	ショック	1	1
合計		**830**	**602**

Source：平成30年5月28日受領追加照会事項（臨床）2回答 Table 6（1.13.3）

7. 参考文献

1 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.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 4
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 7

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

1. 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.

2. 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.

3. 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.

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

5. McDermott CA, Kowalczyk AL, Schnitzler ER, et al. Pharmacokinetics of lorazepam in critically ill neonates with seizures. J Pediatr. 1992;120(3):479-83.

6. 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.

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

8. Divoll M, Greenblatt DJ. Effect of age and sex on lorazepam protein binding. J Pharm Pharmacol. 1982;34(2):122-3.

9. 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.

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

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

12. 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.

13. Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2008;83(4):595-600.

14. 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.

15. 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.

16. Nakamura A, Nakajima M, Yamanaka H, et al. Expression of UGT1A and UGT2B mRNA in human normal tissues and various cell lines. Drug Metab Dispos. 2008;36(8):1461-4.

17. 小林 孝志，西川 武二．健常人に対する抗真菌薬 Ketoconazole クリームの単回塗布試験．薬理と治療 1991;19(5):1857-61.

18. 加藤隆一．臨床薬物動態学（改訂第 4 版）－臨床薬理学・薬物療法の基礎としてー．東京：南山堂；2014．372p.

19. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. Biochem Pharmacol. 2003;65(9):1441-9.

20. Uchaipichat V, Mackenzie PI, Guo XH, et al. Human UDP-glucuronosyltransferases: isoform selectivity and kinetics of 4-methylumbelliferone and 1-naphthol glucuronidation, effects of organic solvents, and inhibition by diclofenac and probenecid. Drug Metab Dispos. 2004;32(4):413-23.

21. von Moltke LL, Manis M, Harmatz JS, et al. Inhibition of acetaminophen and lorazepam glucuronidation in vitro by probenecid. Biopharm Drug Dispos. 1993;14(2):119-30.

22. Herman RJ, Van Pham JD, Szakacs CB. Disposition of lorazepam in human beings: enterohepatic recirculation and first-pass effect. Clin Pharmacol Ther. 1989;46(1):18-25.

23. Elliott HW. Metabolism of lorazepam. Br J Anaesth. 1976;48(10):1017-23.

24. Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. Pharmacogenetics. 2000;10(8):679-85.

25. Lampe JW, Bigler J, Bush AC, et al. Prevalence of polymorphisms in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B family: UGT2B4 (D458E), UGT2B7 (H268Y), and UGT2B15 (D85Y). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000;9(3):329-33.

26. 平成 22 年度乳幼児身体発育調査 http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html（参照 2017-07-18）

27. 平成 28 年度厚生統計要覧 http://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/index-kousei.html（参照 2017-07-18）

28. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349(12):1157-67.

29. Walker JE, Homan RW, Crawford IL. Lorazepam: a controlled trial in patients with intractable partial complex seizures. Epilepsia 1984;25(4):464-6.

30. CredibleMeds® https://crediblemeds.org/research-scientists/why-lists/（参照 2017-07-18）

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

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

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

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

4. 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.

5. 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.

6. 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.

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

8. 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.

9. 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.

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

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

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

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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): 149.

23. 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.

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

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

26. 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.

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

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

29. Working group of 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.

30. Homan RW, Walker JE. Clinical studies of lorazepam in status epilepticus. Adv Neurol 1983;34:493-8.

31. Chu NS. Lorazepam: A new antiepileptic drug in status epilepticus therapy. Conn Med 1983;47:150-1.

32. Delgado-Escuela AV, Wasterlain C, Treiman DM, et al. Status epilepticus: summary. Adv Neurol 1983;34:537-41.

33. van der Kleijn E, Baars AM, Vree TB, et al. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of status epilepticus. Adv Neurol 1983;34:421-40.

34. Parker WA. Epilepsy - part two: drug treatment. Can Pharm J 1982;5:390-7.

35. Amand G, Evrard Ph. Le lorazepam injectable dans les etats de mal epileptique rebelles. Journees de Pediatrie 1975; Annex Soc. Belge de Pediatrie:17-8.

36. Amand G, Evrard Ph. Le lorazepam injectable dans les etats de mal epileptiques. Rev Electroenceph. Neurophys. Clin 1976;6:532-3.

37. De Oliveira. Treatment of convulsive seizures with a new benzodiazepine, lorazepam. North Carolina Epilepsy Workshop. Rev Brasil Clin Terap 1978;7:295-8.

38. Sorel L, Mechler L, Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazepam and clonazepam in status epilepticus. Clin Ther 1981;4:326-36.

39. Walker JE, Homan RW, Vasko MR, et al. Lorazepam in status epilepticus. Ann Neurol 1979;6:207-13.

40. Waltregny A, Dargent J. Preliminary study of parenteral lorazepam in status epilepticus. Acta Neurol Belg 1975;75:219-29.

41. Waltregny A, Dargent J. Preliminary report: parenteral lorazepam in induced epileptic states in man. Acta Neurol Belg 1976;76:173-9.

42. Ahmad S, Perucca E, Richens A. The effect of frusemid, mexiletine, (+)-proranolol and three benzodiazepine drugs on interictal spike discharges in the electroencephalograms of epileptic patients. Br J Clin Pharmac 1977;4:683-8.

43. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA 1983;249:1452-4.

44. Scott DF, Moffett A. Lorazepam: Its effect on the EEG paroxysmal activity in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 1981;64:353-60.

45. Moffett A, Scott DF. Lorazepam - ‘de-activating’ effects on the EEG in epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982;53:48.

46. Moffett A, Scott DF. Stress and epilepsy: the value of a benzodiazepine - lorazepam. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:165-7.

47. BTR 11458. Statistical evaluation of intravenous lorazepam (Ativan) in the treatment of status epilepticus in children and adolescents-Pool 9001.

48. 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.

49. Gonzalez D, Chamberlain JM, Guptill JT, et al. Population pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics of lorazepam in pediatric status epilepticus. Clin Pharmacokinet 2017;56(8):941-51.

50. Gathwala G, Goel M, Singh J, et al. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. Indian J Pediatr 2012;79(3):327-32.

51. 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.

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

1. 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.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 5
1. B3541001 試験（5.3.3.1.1，評価資料） 6
2. 1940 試験（5.3.3.1.2，参考資料） 16
3. 2084 試験（5.3.3.1.3，参考資料） 19
4. 2168 試験（5.3.3.1.4，参考資料） 22
5. 2777 試験（5.3.3.1.5，参考資料） 24
6. B3541002 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 29
7. 100 試験（5.3.5.1.1，参考資料） 44
8. DMT 試験（5.3.5.1.2，参考資料） 61
9. 411 試験（5.3.5.1.3，参考資料） 72
10. 415/416 試験（5.3.5.1.4，参考資料） 85
11. 201 試験（5.3.5.2.2，参考資料） 109
12. 312 試験（5.3.5.2.3，参考資料） 118

LIST OF TABLES

Table 1-1. 治験薬：B3541001 試験 8
Table 1-2. 薬物動態パラメータの要約方針：B3541001 試験 10
Table 1-3. 被験者の内訳：B3541001 試験 11
Table 1-4. 人口統計学的特性：B3541001 試験 12
Table 1-5. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血漿中および尿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ [a]：B3541001 試験 13
Table 1-6. 有害事象の要約：B3541001 試験 14
Table 1-7. 有害事象：B3541001 試験 14
Table 2-1. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム濃度：1940 試験 17
Table 2-2. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度：1940 試験 17
Table 2-3. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後のロラゼパム・グルクロニドの尿中排泄プロファイル：1940 試験 18
Table 3-1. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム濃度：2084 試験 20
Table 3-2. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2084 試験 20

Table 4-1. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後のロラゼパム総量の尿中排泄プロファイル：2168 試験 23
Table 5-1. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の血漿中ロラゼパム濃度：2777 試験 25
Table 5-2. ロラゼパム単回静脈内投与後の血漿中ロラゼパム濃度：2777 試験 25
Table 5-3. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の血漿中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2777 試験 26
Table 5-4. ロラゼパム単回静脈内投与後の血漿中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2777 試験 26
Table 5-5. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の赤血球中ロラゼパム濃度：2777 試験 26
Table 5-6. ロラゼパム単回静脈内投与後の赤血球中ロラゼパム濃度：2777 試験 26
Table 5-7. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の赤血球中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2777 試験 27
Table 5-8. ロラゼパム単回静脈内投与後の赤血球中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2777 試験 27
Table 5-9. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後のロラゼパム総量の尿中排泄プロファイル：2777 試験 27
Table 5-10. ロラゼパム単回静脈内投与後のロラゼパム総量の尿中排泄プロファイル：2777 試験 27
Table 6-1. 運動症状を有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の目標症例数：B3541002 試験 30
Table 6-2. 治験薬のロット番号：B3541002 試験 32
Table 6-3. 被験者の内訳：B3541002 試験 35
Table 6-4. 人口統計学的特性：B3541002 試験 36
Table 6-5. 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 分以内に再発しなかった被験者の割合（FAS）：B3541002 試験 36
Table 6-6. 発作が治験薬の投与終了後 10 分以内に消失し，一定時間内に再発しない被験者の割合（FAS）：B3541002 試験 37
Table 6-7. 治験薬投与終了後から発作消失までの時間（FAS）：B3541002 試験 38
Table 6-8. 発作消失から再発までの時間（投与終了後 24 時間まで，FAS）：B3541002 試験 39
Table 6-9. 血漿中のロラゼパム濃度（ng/mL）の経時的変化の要約（薬物動態の解析対象集団）：B3541002 試験 40
Table 6-10. 治験薬との因果関係別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）：B3541002 試験 41
Table 6-11. 重篤な有害事象一覧：B3541002 試験 43

Table 7-1. 被験者の内訳および解析対象集団：100 試験 48
Table 7-2. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：100 試験 48
Table 7-3. 併用薬（ITT 集団－すべての発作）：100 試験 49
Table 7-4. 初回発作またはすべての発作に対する有効率[a]：100 試験 50
Table 7-5. 初回発作に対する発作型分類別の初回投与の有効率：100 試験 51
Table 7-6. ベースライン特性別の有効率（%）：100 試験 51
Table 7-7. 初回発作に対する初回投与から発作消失までの時間（分）[a]：100 試験 52
Table 7-8. 治験責任医師の初回投与の有効性に関する満足度評価[a]：100 試験 53
Table 7-9. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：100 試験 53
Table 7-10. 有害事象の発現率（ITT 集団－すべての発作）：100 試験 54
Table 7-11. 有害事象発現例一覧（ITT 集団－すべての発作）：100 試験 55
Table 7-12. 死亡例一覧：100 試験 58
Table 8-1. 被験者の内訳および解析対象集団：DMT 試験 64
Table 8-2. 複数回組み入れられた被験者：DMT 試験 65
Table 8-3. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：DMT 試験 66
Table 8-4. 発作の種類（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験 66
Table 8-5. 前治療薬（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験 67
Table 8-6. 有効率[a]：DMT 試験 68
Table 8-7. 第 1 試験薬投与開始から発作消失までの時間（分）（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験 68
Table 8-8. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験 69
Table 8-9. 有害事象の発現率（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験 69
Table 8-10. 試験期間中に死亡した被験者一覧：DMT 試験 70
Table 9-1. 被験者の内訳および解析対象集団：411 試験 76
Table 9-2. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：411 試験 77
Table 9-3. いずれかの投与群で 10%超の被験者に用いられた併用薬[a]（ITT 集団－すべての発作）：411 試験 77
Table 9-4. 有効率[a]：411 試験 78
Table 9-5. 初回発作に対する初回投与開始から発作消失までの時間（分）[a]：411 試験 79
Table 9-6. 初回または追加投与（全投与）開始から発作消失までの時間（分）[a]：411 試験 79
Table 9-7. 発作型分類別の有効性の結果（有効性評価可能集団－初回発作）：411 試験 80
Table 9-8. ベースライン特性別の有効率（%）：411 試験 81

Table 9-9. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：411 試験 81
Table 9-10. 重度の有害事象発現例一覧（ITT 集団－すべての発作）：411 試験 83
Table 10-1. 被験者の内訳および解析対象集団：415/416 試験 90
Table 10-2. 複数回組み入れられた被験者：415/416 試験 90
Table 10-3. 有効性比較における評価不能被験者：415/416 試験 91
Table 10-4. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：415/416 試験 92
Table 10-5. いずれかの用量群で 5%以上の被験者に用いられた併用薬（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験 93
Table 10-6. ロラゼパム総投与量：415/416 試験 94
Table 10-7. 初回投与の有効率：用量群間比較[a]：415/416 試験 94
Table 10-8. 初回または 2 回目投与に対する有効率の用量群間比較[a]：415/416 試験 95
Table 10-9. 初回発作に対する初回，2 回目または 3 回目投与に対する有効率の用量群間比較：415/416 試験 96
Table 10-10. 初回投与開始から発作消失までの時間（分）の用量群間比較：415/416 試験 97
Table 10-11. 発作型分類別の初回投与の有効率（%）：415/416 試験 97
Table 10-12. ベースライン特性別の初回投与の有効率(%):1 mg 群と 4 mg 群の比較:415/416 試験 98
Table 10-13. ベースライン特性別の初回投与の有効率(%):2 mg 群と 4 mg 群の比較:415/416 試験 99
Table 10-14. 血漿中ロラゼパム濃度の用量群間比較：415/416 試験 100
Table 10-15. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験 100
Table 10-16. 器官別大分類別の有害事象（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験 101
Table 10-17. 治験薬との関連性[a]別および重症度[a]別有害事象（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験 102
Table 10-18. 死亡例の一覧：415/416 試験 102
Table 10-19. 死亡例の詳細：415/416 試験 103
Table 10-20. 死亡以外の重篤な有害事象の一覧：415/416 試験 104
Table 10-21. 死亡以外の重篤な有害事象発現例の詳細：415/416 試験 104
Table 10-22. 呼吸数, 脈拍数および血圧の経時的変化（平均値）（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験 107
Table 11-1. 被験者の内訳：201 試験 112
Table 11-2. 被験者背景：201 試験 113
Table 11-3. 発作型分類別の有効率：201 試験 114
Table 11-4. 投与開始から発作消失までの時間（n=36）[a]：201 試験 114

Table 11-5. ロラゼパムの効果持続期間（n=34）[a]：201 試験 114
Table 11-6. ロラゼパムまたはロラゼパム＋追加薬剤の効果持続期間（n=34）[a]：201 試験 115
Table 11-7. ロラゼパム投与後に発作が消失したが, 追加の抗けいれん薬が投与された被験者[a]：201 試験 115
Table 11-8. 投与前の発作持続時間別の有効率：201 試験 115
Table 11-9. 治験責任医師が有効性を「不満足」と評価した被験者：201 試験 116
Table 11-10. 有害事象の要約：201 試験（ITT 集団－すべての発作） 116
Table 11-11. 有害事象の一覧（ITT 集団－すべての発作）：201 試験 117
Table 12-1. 人口統計学的特性および被験者背景：312 試験 120
Table 12-2. ロラゼパムの投与量および投与回数：312 試験 121
Table 12-3. 全体および年齢別の有効性の結果：312 試験 122
Table 12-4. 発作型分類別[a]の有効性の結果：312 試験 123

LIST OF FIGURES

Figure 2-1. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血清中濃度推移（n=4）：1940 試験 17
Figure 3-1. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の血清中濃度推移（n=4）：2084 試験 20
Figure 5-1. ロラゼパム 8 mg 単回静脈内投与（注入時間：1～2 分）, 9 mg 単回筋肉内投与, 9 mg 単回静脈内投与（一部皮下投与）したときの血漿中濃度推移：2777 試験 25

1. B3541001 試験（5.3.3.1.1，評価資料）

治験の標題：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），プラセボ対照試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 12 月 26 日～2014 年 1 月 26 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

日本人健康成人被験者にロラゼパムを静脈内投与した時の安全性，忍容性および薬物動態の評価

1.1.2. 治験デザイン

本試験は日本人成人健康被験者にロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの安全性，忍容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），プラセボ対照試験として実施した。本試験は 1 つのコホートからなり，8 名の被験者が無作為化され，6 名にロラゼパムの静脈内単回投与を，2 名にプラセボ（生理食塩水）の静脈内単回投与を行った。

予定被験者数：8 例

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

1.1.3.1. 選択基準

健康な日本人男性または妊娠不可能な日本人女性で，以下のすべての選択基準を満たした被験者を対象とした。

1. 年齢が 20～55 歳の健康な男性または妊娠不可能な健康女性。健康とは，詳細な病歴，血圧および脈拍数測定を含む身体的検査（診察），12 誘導 ECG および臨床検査に基づき臨床的に問題となる異常が認められないこととした。

   妊娠不可能な女性とは，以下の基準を少なくとも 1 つ満たす場合とした：

   a. 閉経後であることが医学的に確認されており（病理学的または生理学的な要因がなく月経が連続して 12 ヵ月以上認められない），かつ血清中卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）が閉経後女性の基準値の範囲内であった女性

   b. 子宮摘出術または両側の卵巣摘出術を受けたことが書面上で確認できた女性

   c. 医学的に卵巣不全が確認された女性

上記以外の女性被験者はすべて妊娠可能な被験者とみなした（卵管結紮を行った女性や，子宮摘出術または両側卵巣摘出術を受けたことや卵巣不全であることを書面上で確認できない女性を含めた）。

2. 肥満指数（Body Mass Index: BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 の範囲にあり，かつ体重が 50 kg（110 lbs）を超えていた者

3. 本試験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，被験者本人による署名および日付が記入されていた。

4. 本試験に参加し，予定されている来所，投薬スケジュール，臨床検査，およびその他の治験の手順に従う意思および能力を有していた被験者

1.1.3.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する被験者は治験に組み入れないこととした。

1. 臨床的に問題となる血液，腎臓，内分泌，肺，胃腸，心血管，肝臓，精神，神経，またはアレルギー性の疾患（薬剤アレルギーを含めた。ただし，投与時に未治療である無症候性花粉症は除く）を認めた，もしくは病歴のあった者

2. 尿中薬物検査の結果が陽性であった者

3. スクリーニング前 6 ヵ月以内のアルコール摂取量が，以下に示す量を超えた者
女性：週に 7 drinks，男性：週に 14 drinks
［1 drink= ワイン 5 ounces（150 mL），ビール 12 ounces（360 mL）または蒸留酒 1.5 ounces（45 mL）］

4. 治験薬の投与 4 ヵ月以内に別の治験薬の投与を受けた者

5. スクリーニング時に，少なくとも 5 分間安静にした後に，仰臥位にて測定した収縮期血圧が 140 mmHg 以上，または拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者。収縮期血圧が 140 mmHg 以上，または拡張期血圧が 90 mmHg 以上だった場合，さらに血圧測定を 2 回繰り返し，3 回の測定の平均値を被験者の適格性判断基準として用いた。

6. スクリーニング時の 12 誘導 ECG において QTc 値が 450 msec を超えたか，あるいは QRS 間隔が 120 msec を超えた者。QTc 値が 450 msec を超えたか，あるいは QRS 間隔が 120 msec を超えた場合，さらに 2 回測定を繰り返し，3 回の測定の平均値により判定した。

7. 妊婦。授乳婦。妊娠可能な女性。治験期間中および治験薬の最終投与後 28 日の間，本治験実施計画書で概要を示した効果の高い避妊法を使用する意思がなかった，または使用することができなかった男性

8. 医療用医薬品もしくは一般用医薬品（漢方薬を含む），ビタミン類，または健康補助食品を治験薬投与前 14 日または 5 半減期（いずれか期間の長い方）以内に服用した者

ハーブ系サプリメント（セントジョーンズワート等）の服用またはホルモン補充療法を実施していた場合，治験薬投与の少なくとも 28 日前までに中止しなければならなかった。

例外として，アセトアミノフェンは 1 日あたり 1 g 以内の服用が認められた。その他一般用医薬品で，被験者の安全性および治験の結果に影響しないと考えられた場合，治験依頼者により限定的に使用が認められることもあった。

9. 治験薬投与前 3 ヵ月以内に 400 mL または 1 ヵ月以内に 200 mL 以上の献血（血漿献血を除く）を行った者

10. ヘパリンに対する過敏症またはヘパリンによる血小板減少症の既往歴のあった者

11. ロラゼパムまたはその他のベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症の既往歴のあった者

12. 急性閉塞隅角緑内障あるいは睡眠時無呼吸症候群を認めた，もしくは病歴のあった者

13. 本治験実施計画書に記載されている食事，飲料，アルコール，カフェイン，タバコまたはニコチンを含むもの，行動および避妊法に関する制限を遵守する意思のなかった者または遵守することができないと判断された者

14. 重大な精神疾患，再発の既往があった重度のうつ，または自殺のリスクのあった者

15. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg），C 型肝炎（HCV）抗体が陽性であった者，あるいは梅毒反応が陽性であった者

16. 他の重症の急性・慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性，または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のあった被験者，あるいは治験責任医師が本試験への参加を不適切と判断した被験者

17. 本試験の実施に直接関わっていた治験実施施設のスタッフまたはその親類縁者，治験責任医師から指示を受けていた治験実施施設のスタッフ，あるいは本試験の実施に直接関わっていたファイザー社員

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 1-1 に示した。

Table 1-1. 治験薬：B3541001 試験

治験薬	力価	ロット番号	FID/MID 番号
ロラゼパム 4 mg 静脈内投与用アンプル	4 mg/mL	13-109950	A1301959
生理食塩水（静脈内投与用）	50 mL	13-110720	A1301970

Source：B3541001 試験総括報告書 Table 2
FID：formulation identification, MID：material identification

1.1.4.2. 用法および用量

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）に治験薬の投与を行った。治験責任医師は被験者に治験薬を 1 分を超えて投与し，1 分 30 秒以内に投与を完了した。

1.1.4.3. 投与期間

単回投与

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態

血漿および尿を採取し，ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度を測定した。

各投与期の投与前，投与後 1，5，10，20，30，45 分，1，2，3，4，6，12，24，36，48 及び 72 時間に 4 mL 採血し，薬物濃度測定に必要な量の血漿 1.5 mL を採取した。また，各被験者は治験薬投与直前に膀胱を空にし，10 mL の尿を分取し，各採尿期間終了時（治験薬投与後 0～12，12～24，24～48，48～72 時間）に，薬物濃度測定のために尿を 20 mL 採取した。

ファーマコゲノミクス

ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase：UGT）2B15 遺伝子型解析のために第 0 日目に 4 mL の血液を採取した。

1.1.5.2. 有効性の評価項目

該当なし

1.1.5.3. 安全性の評価項目

バイタルサイン（呼吸数，経皮的酸素飽和度，血圧および脈拍数），心電図（ECG），臨床検査値，身体的検査，および有害事象を評価項目とした。

コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale; C-SSRS）は，スクリーニング，ベースライン（第 0 日目），第 1 日目および第 4 日目に評価した。本試験に参加可能か否かのリスク評価とその記録は資格を有する医師が実施した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠

被験者数の設定根拠は，薬剤への曝露を必要最小限にすることと，有用な結論を導きだすために十分な被験者数との間のバランスに基づき 8 名（6 名：ロラゼパム，2 名：プラセボ）と設定した。

1.1.6.2. 解析対象集団

薬物濃度解析対象集団：無作為化され，治験薬を投与された被験者のうち，薬物濃度を 1 回以上測定されたすべての被験者

薬物動態パラメータ解析対象集団：無作為化され，治験薬を投与された被験者のうち，薬物動態パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者

安全性解析対象集団：無作為化され，治験薬を投与されたすべての被験者

1.1.6.3. 統計解析

薬物動態解析

血漿中および尿中のロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニド濃度から，ノンコンパートメントモデル法を用いて薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの要約方針は Table 1-2 に示した。薬物動態パラメータはロラゼパムでは，C_0，V_z，AUC_t，AUC_{inf}，CL ，$t_{½}$，CL_r，Ae について，ロラゼパム 3-O-グルクロニドでは C_{max}，T_{max}，AUC_t，AUC_{inf}，$t_{½}$，Ae について要約し，UGT2B15 遺伝子型別にも要約した。

Table 1-2. 薬物動態パラメータの要約方針：B3541001 試験

パラメータ	要約統計量
AUC_t, AUC_{inf}, C_0, C_{max}, CL, CL_r, V_z	例数，算術平均値，中央値，変動係数，標準偏差，最小値，最大値，幾何平均，幾何変動係数
T_{max}	例数，中央値，最小値，最大値
$t_{½}$, Ae	例数，算術平均値，中央値，変動係数，標準偏差，最小値，最大値

Source：B3541001 試験総括報告書 Table 5
AUC_t：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積，AUC_{inf}：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積，C_0：投与終了時の血漿中濃度，C_{max}：最高血漿中濃度，CL：クリアランス，CL_r：腎クリアランス，V_0：C_0 に基づく分布容積，V_z：λ_z（消失速度定数）に基づく分布容積，T_{max}：C_{max} 到達時間，$t_{½}$：終末相の消失半減期，Ae：未変化体尿中排泄率

ファーマコゲノミクス解析

各被験者の UGT2B15 遺伝子型は，*1/*1，*1/*2 または*2/*2 のいずれかに分類された。UGT2B15 遺伝子型別の被験者数と割合は投与群ごとに集計された。

安全性解析

安全性データは，ファイザーの報告基準に従って要約された。C-SSRS は被験者ごとに評価された。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 1-3 に示した。本試験には 8 例が組み入れられた。このうち，6 例にロラゼパムが投与され，2 例にプラセボが投与された。すべての被験者が投与を完了し，安全性の解析対象となった。また，ロラゼパム投与群のすべての被験者で薬物濃度の測定が実施され，薬物動態パラメータが算出されたことから，薬物濃度解析および薬物動態パラメータ解析の対象となった。

Table 1-3. 被験者の内訳：B3541001 試験

		ロラゼパム群	プラセボ群
治験薬投与例	8		
治験薬投与例		6	2
治験完了例		6	2
治験中止例		0	0
薬物動態解析例			
薬物濃度		6	2
パラメータ		6	2
安全性解析例			
有害事象		6	2
臨床検査		6	2

Source：B3541001 試験総括報告書 Table 7

被験者の人口統計学的特性を Table 1-4 に示した。ロラゼパム群およびプラセボ群の平均年齢はそれぞれ 37.0 歳，45.5 歳であった。体重の平均値（標準偏差）はそれぞれ 74.1（12.9） kg，70.4（0.1） kg であった。BMI の平均値（標準偏差）はそれぞれ 24.4（2.7） kg/m^2，22 .7（1.8） kg/m^2 であった。本試験では，男性および女性の組み入れが可能であったが，組み入れられた被験者 8 例全例が男性であった。

UGT2B15 遺伝子型は，*1/*1 が 4 例（ロラゼパム群 3 例，プラセボ群 1 例），*1/*2 が 2 例（ロラゼパム群 1 例，プラセボ群 1 例），*2/*2 が 2 例（ロラゼパム群 2 例）であった。

Table 1-4. 人口統計学的特性：B3541001 試験

	ロラゼパム群	プラセボ群
	6	**2**
年齢，例数		
18 歳未満	0	0
18 - 44 歳	4	1
45 - 64 歳	2	1
65 歳以上	0	0
平均（歳）	37.0	45.5
標準偏差	9.3	4.9
範囲	24 - 47	42 - 49
性別，例数		
女性	0	0
男性	6	2
人種，例数		
アジア人	6	2
体重 (kg)		
平均	74.1	70.4
標準偏差	12.9	0.1
範囲	59.4 - 90.7	70.3 - 70.4
BMI (kg/m^2)		
平均	24.4	22.7
標準偏差	2.7	1.8
範囲	20.0 - 27.7	21.5 - 24.0
身長 (cm)		
平均	173.6	176.1
標準偏差	7.3	6.9
範囲	163.3 - 183.1	171.2 - 181.0
UGT2B15 遺伝子型，例数		
*1/*1	3	1
*1/*2	1	1
*2/*2	2	0

Source：B3541001 試験総括報告書 Table 7
BMI：肥満指数 (body mass index)；体重[kg] / (身長[cm] × 0.01)^2
UGT：uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase

1.2.2. 薬物動態の結果

ロラゼパム 2 mg を日本人健康成人被験者に単回静脈内投与した際の薬物動態の結果を Table 1-5 に示した。ロラゼパム投与群全体の幾何平均 $t_{½}$は 14.6 時間，CL は 80.64 mL/min，V_zは 98.93 L であった。UGT2B15 遺伝子型の*1/*2 および*2/*2 の被験者の CL は，*1/*1 の被験者よりも低かった。ロラゼパム単回投与後，用量の大部分（60.9%）が尿中 3-O-グルクロニドとして排泄された。ロラゼパムの未変化体の尿中排泄は投与量の 0.33%であった。

Table 1-5. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血漿中および尿中ロラゼパムおよびロラゼパム 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ [a]：B3541001 試験

	ロラゼパム群		UGT2B15 *1/*1		UGT2B15 *1/*2		UGT2B15 *2/*2	
パラメータ（単位）	ロラゼパム	代謝物 [b]	ロラゼパム	代謝物 [b]	ロラゼパム	代謝物 [b]	ロラゼパム	代謝物 [b]
N, n	6, 6	6, 6	6, 3	6, 3	6, 1	6, 1	6, 2	6, 2
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	413.2 (39)	1384 (20)	320.2 (26)	1508 (13)	406.0	1500	622.5 (505 - 740)	1195 (949 - 1440)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	389.6 (38)	1316 (22)	304.3 (27)	1451 (11)	386.0	1470	576.5 (474 - 679)	1099 (878 - 1320)
C_0 (ng/mL)	92.92 (56)	ND	133.5 (51)	ND	48.70	ND	74.50 (73.8 - 75.2)	ND
C_{max} (ng/mL)	ND	42.29 (31)	ND	47.78 (4)	ND	59.20	ND	30.25 (24.9 - 35.6)
T_{max} (hr)	ND	5.00 (4.00 - 12.0)	ND	4.00 (4.00 - 6.00)	NC	4.00	ND	9.00 (6.00 - 12.0)
$t_{½}$ (hr)	14.57 ± 3.745	15.13 ± 3.068	12.83 ± 2.021	14.10 ± 2.536	11.00	11.90	18.95 (18.0 - 19.9)	18.30 (17.8 - 18.8)
CL (mL/min)	80.64 (39)	NC	104.0 (26)	NC	82.10	NC	55.55 (45.1 - 66.0)	NC
V_z (L)	98.93 (21)	NC	114.5 (11)	NC	77.90	NC	90.40 (77.8 - 103)	NC
Ae (μg)	6.245 (27)	1887 (15)	4.860 (19)	2100 (4)	8.300	1890	7.295 (6.630 - 7.960)	1565 (1430 - 1700)
CL_r (mL/min)	0.234 (33)	NC	0.2497 (40)	NC	0.3410	NC	0.1990 (0.179 - 0.219)	NC

Source：B3541001 試験総括報告書 Table 9
UGT：uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase
N：各群の例数，n：要約統計量の算出に用いた例数，ND：測定されなかった，NC：計算されなかった
a. 幾何平均（幾何変動係数[%]），ただし T_{max} は中央値（範囲）
n=2 の場合，$t_{½}$は算術平均値（±標準偏差），Ae は算術平均値（変動係数[%]）
n=1 の場合，要約統計量は算出しなかった。
b. ロラゼパム 3-O-グルクロニド

1.2.3. 有効性の結果

該当なし

1.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 1-6 に示した。

Table 1-6. 有害事象の要約：B3541001 試験

	因果関係問わない		治験薬と関連あり	
	ロラゼパム群	プラセボ群	ロラゼパム群	プラセボ群
有害事象評価対象例	6	2	6	2
有害事象発現件数	6	0	6	0
有害事象発現例	4	0	4	0
重篤な有害事象発現例	0	0	0	0
重度の有害事象発現例	0	0	0	0
有害事象による中止例	0	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例	0	0	0	0

Source：B3541001 試験総括報告書 Table 10

1.2.4.1. 有害事象

有害事象を Table 1-7 に示した。ロラゼパム群 4 例に治験薬と関連のある中等度の有害事象 6 件が認められた。有害事象の内訳は傾眠（4 件），浮動性めまい（1 件），無力症（1 件）であったが，いずれも他の処置を必要とせず消失した。

Table 1-7. 有害事象：B3541001 試験

MedDRA/J ver 19.1[a] 器官別大分類 基本語	因果関係問わない		治験薬と関連あり	
	ロラゼパム群 (n=6)	プラセボ群 (n=2)	ロラゼパム群 (n=6)	プラセボ群 (n=2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	1	0	1	0
神経系障害				
浮動性めまい	1	0	1	0
傾眠	4	0	4	0

Source：B3541001 試験総括報告書 Table 11 例数
同一被験者で同じ基本語の事象が 2 回以上発現した場合は，最も重症度の高い事象を集計した。各事象には被験者は一度のみ集計された。
a. 有害事象のコーディングには MedDRA ver 16.1 を使用した。

治験薬投与前後で C-SSRS による評価が行われたが，いずれの被験者のどの時点においても自殺念慮および自殺行動は認められなかった。

1.2.4.2. 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

1.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.4.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による中止例は認められなかった。

1.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値

ロラゼパム群の 1 例に好酸球（>1.2 × 基準値上限)の臨床検査値異常が認められたが，臨床上問題となるものではないと判断された。

心電図

ロラゼパム群の 1 例に投与 1 時間後にベースラインから QTcB 間隔の延長（30～< 60 msec）が認められたが，同時点における QTcF 間隔にはそうした延長は認められず，臨床上問題となるものではないと判断された。

バイタルサイン

投与群間で臨床上重大な差は認められなかった。

1.3. 結論

ロラゼパム 2 mg を日本人健康成人被験者に単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの幾何平均 $t_{½}$は 14.6 時間，CL は 80.64 mL/min，V_z は 98.93 L であった。UGT2B15 遺伝子型の*1/*2 および*2/*2 の被験者における CL は，*1/*1 の被験者よりも低かった。

ロラゼパム単回投与後，用量の大部分（約 60.9%）が尿中 3-O-グルクロニドとして排泄され，ロラゼパムの未変化体の尿中排泄は投与量の 0.33%であった。

ロラゼパムの健康成人被験者への単回静脈内投与は，概ね安全で高い忍容性が示された。

2. 1940 試験（5.3.3.1.2，参考資料）

治験の標題：ロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度および尿中排泄率

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：不明[a]

開発段階：不明[b]

2.1.1. 目的

ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血清中および尿中ロラゼパム濃度の評価

2.1.2. 治験デザイン

ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の被験者 4 例およびペントバルビタール静脈内投与後の被験者 1 例より血液および尿を経時的に採取した。採取した血液から得られた血清および尿におけるロラゼパム未変化体濃度とロラゼパム・グルクロニド濃度の両方を測定した。分析は盲検下で実施した。

2.1.3. 評価項目

血清および尿を採取し，ロラゼパム未変化体濃度とロラゼパム・グルクロニド濃度を測定した。

治験薬を投与していない方の腕から投与 2，5，10，30 分後および 1，2，4，6，12，24，36，48 時間後に採血した。尿は 24 時間間隔で 96 時間後まで蓄尿した。血清および尿試料は分析まで凍結保存した。

検体中のロラゼパム未変化体をエーテルで抽出した。また，ロラゼパム・グルクロニド濃度測定のため，β-グルクロニダーゼで検体を開裂処理後にエーテルで抽出した。抽出物中に含まれるロラゼパムを酸で 2-amino-2',5-dichlorobenzophenone に加水分解し，これをガス液体クロマトグラフィーで定量した。

2.1.4. 統計解析方法

統計解析を実施していない。

2.2. 試験結果

ロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与したときの血清中ロラゼパムおよびロラゼパム・グルクロニド濃度の一覧を Table 2-1 および Table 2-2 にそれぞれ示した。血清中濃度推移を Figure 2-1 に示した。また，ロラゼパム・グルクロニドとしての尿中排泄プロファイルを Table 2-3 に示した。

---

a 1940 試験総括報告書の承認日は 1969 年 8 月 20 日

b 1940 試験総括報告書に記載なし

Table 2-1. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム濃度：1940 試験

被験者	2 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
1	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.01
2	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01
3	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02
5	0.05	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01

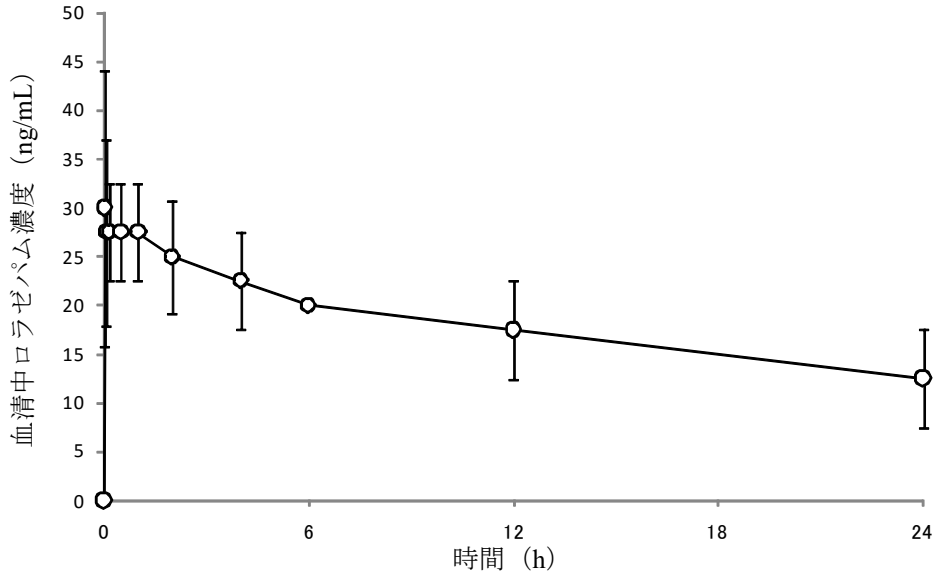
Source：1940 試験総括報告書 Table 1 単位：µg/mL
すべての被験者で投与 36，48 時間後の検体にロラゼパム濃度は検出されなかった。

Table 2-2. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度：1940 試験

被験者	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h
1	0	0.02	0.02	0.03	0.04	0.04	0.04	0.02	0.01
2	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.02	0.01
3	0	0.01	0.02	0.02	-*	0.02	0.03	0.03	0.01
5	0	0.01	0.02	0.03	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01

Source：1940 試験総括報告書 Table 1 単位：µg/mL
すべての被験者で投与 2，5 分後，48 時間後の検体にロラゼパム・グルクロニド濃度は検出されなかった。
* 検体紛失

Figure 2-1. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後の血清中濃度推移（n=4）：1940 試験



Source：1940 試験総括報告書 Table 1 より作図 平均値±標準偏差

Table 2-3. ロラゼパム 2 mg 単回静脈内投与後のロラゼパム・グルクロニドの尿中排泄プロファイル：1940 試験

被験者	排泄量（μg）*				累積排泄率（%投与量）			
	0～24 h	24～48 h	48～72 h	72～96 h	～24 h	～48 h	～72 h	～96 h
1	659.2	352.0	144.9	48.0	33.0	50.6	57.8	60.2
2	763.0	533.8	198.0	58.3	38.2	64.8	74.7	77.7
3	731.9	446.2	172.8	65.7	36.6	58.9	67.5	70.8
5	773.5	201.6	195.0	49.0	38.7	48.8	58.5	61.0

Source：1940 試験総括報告書 Table 2
* ロラゼパム換算

ペントバルビタールを投与した被験者 4 の血清からはロラゼパムは検出されなかった。血清中ロラゼパム濃度は投与 2 分後には検出され，投与 2～30 分後には最高値に達した。その後，漸次減少し投与 36 時間後には血清中ロラゼパム濃度は検出されなくなった。血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度は投与 10～30 分後には検出され投与 12 時間以内に最高濃度に到達し，未変化体濃度よりも長く体内に滞留した。血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度が検出されなくなるまでには 36～48 時間を要した。いずれの被験者の尿からもロラゼパム未変化体は検出されなかった。投与 48 時間後までに投与量の約 50%に相当するロラゼパム・グルクロニドが尿中から回収された。投与後 96 時間までのロラゼパム・グルクロニドの累積尿中排泄率（回収率）は投与量の約 70%（60.2%～77.7%）であった。

2.3. 結論

被験者 4 例にロラゼパム 2 mg を，1 例にペントバルビタールを単回静脈内投与したとき，血清中ロラゼパム濃度は投与 2 分後には検出され，投与 2～30 分後には最高値に達した。その後，漸次減少し投与 36 時間後には血清中ロラゼパム濃度は検出されなくなった。血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度は投与 10～30 分後から検出され，未変化体濃度よりも長く体内に残留した。血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度が検出されなくなるまでには 36～48 時間を要した。いずれの被験者の尿からもロラゼパム未変化体は検出されなかった。投与 48 時間後までに投与量の約 50%に相当するロラゼパム・グルクロニドが尿中から回収された。投与後 96 時間までのロラゼパム・グルクロニドの累積尿中排泄率は投与量の約 70%（60.2%～77.7%）であった。

3. 2084 試験（5.3.3.1.3，参考資料）

治験の標題：ロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度

3.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：不明[a]

開発段階：**不明**[b]

3.1.1. 目的

ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム濃度の評価

3.1.2. 治験デザイン

被験者 4 例にロラゼパム 5 mg を静脈内投与し，また別の被験者 1 例にはフェノバルビタールを静脈内投与し経時的に採血した。採取した血清中のロラゼパム未変化体濃度とロラゼパム・グルクロニド濃度の両方を測定した。

3.1.3. 評価項目

治験薬を投与していない方の腕から投与 2，5，10，30 分後および 1，2，4，6，12，24，36，48 時間後に採血した。血清は分析まで凍結保存した。

検体中のロラゼパム未変化体をエーテルで抽出した。また，ロラゼパム・グルクロニド濃度測定のため，β-グルクロニダーゼで検体を開裂処理後にエーテルで抽出した。抽出物中に含まれるロラゼパムを酸で 2-amino-2’,5-dichlorobenzophenone に加水分解し，これをガス液体クロマトグラフィーで定量した。

3.1.4. 統計解析方法

統計解析を実施していない。

3.2. 試験結果

ロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの血清中ロラゼパムおよびロラゼパム・グルクロニド濃度の一覧を Table 3-1 および Table 3-2 にそれぞれ示した。また，血清中濃度推移を Figure 3-1 に示した。

---

a 2084 試験総括報告書の承認日は 1969 年 11 月 3 日

b 2084 試験総括報告書に記載なし

Table 3-1. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム濃度：2084 試験

被験者	2 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h
1	0.16	0.10	0.08	0.09	0.08	0.07	0.07	0.07	0.05	0.03	0.01	0.01
2	0.06	0.29	0.08	0.08	0.10	0.09	0.07	0.05	0.03	0.02	0	0
4	0.09	0.09	0.09	0.08	0.06	0.07	0.05	0.05	0.04	0.03	0.01	0.01
5	0.19	0.08	0.08	0.09	0.09	0.09	0.07	0.07	0.05	0.03	0.01	0.01

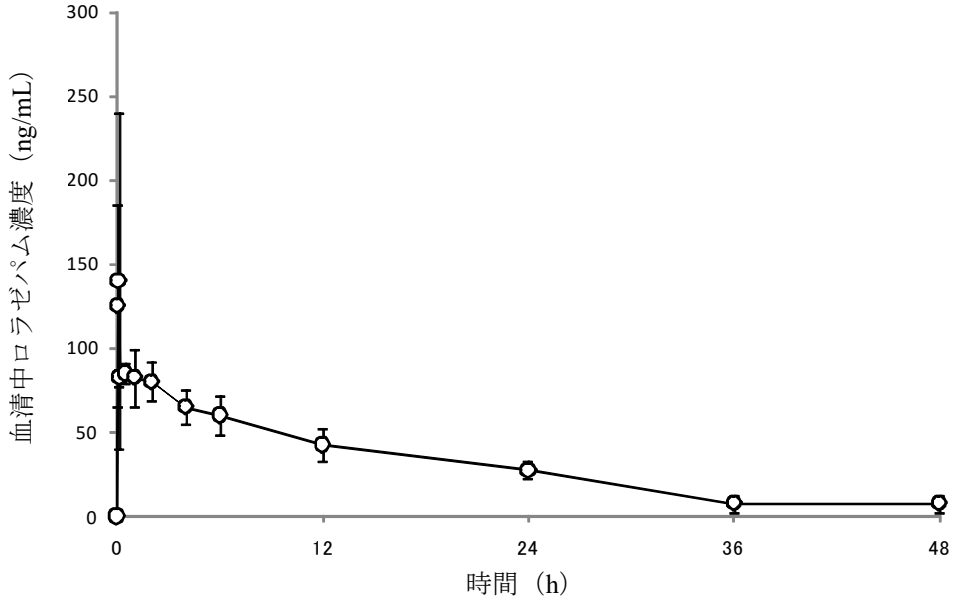
Source：2084 試験総括報告書 Table 1 単位：µg/mL
すべての被験者で投与前の検体にロラゼパム濃度は検出されなかった。

Table 3-2. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度 : 2084 試験

被験者	2 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h
1	0	0.01	0.02	0.05	0.07	0.09	0.14	0.14	0.12	0.08	0.03	0.01
2	0	0.01	0.02	0.05	0.07	0.11	0.11	0.12	0.10	0.06	0.02	0.01
4	0.01	0.01	0.02	0.03	0.04	0.06	0.09	0.09	0.08	0.05	0.02	0.01
5	0	0	0.01	0.03	0.04	0.06	0.08	0.08	0.08	0.05	0.02	0.01

Source：2084 試験総括報告書 Table 1 単位：µg/mL
すべての被験者で投与前の検体にロラゼパム・グルクロニド濃度は検出されなかった。

Figure 3-1. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の血清中濃度推移（n=4）：2084 試験



Source：2084 試験総括報告書 Table 1 より作図 平均値±標準偏差

被験者 3 の血清からはロラゼパムは検出されなかった。血清中ロラゼパム濃度は投与 2 分後の検体にも検出され，投与 2～5 分後に最高値に達したのち，投与 48 時間後まで漸次減少した。血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度は投与 2～5 分後で検出され，投与 4～6 時間後に最高値に到達し，その後ゆるやかに消失した。ロラゼパム・グルクロニド濃度は投与 48 時間後においてもロラゼパムが投与されたすべての症例で血清中に検出された。

3.3. 結論

被験者 4 例にロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したとき，血清中ロラゼパム濃度はロラゼパムの投与 2 分後には検出され，投与 2～5 分後には最高値に達した。投与後 48 時間以内に血清中ロラゼパム濃度が検出されなくなった症例は 1 例のみであった。血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度は投与 2～5 分後から検出され，投与 4～6 時間後に最高値に達した。血清中ロラゼパム・グルクロニド濃度が 48 時間以内に未検出となった症例はいなかった。

4. 2168 試験（5.3.3.1.4，参考資料）

治験の標題：ロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したときの尿中排泄率

4.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：不明[a]

開発段階：不明[b]

4.1.1. 目的

ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後の尿中排泄率の評価

4.1.2. 治験デザイン

被験者 4 例にロラゼパム 5 mg を静脈内投与し，また別の被験者 1 例にはフェノバルビタールを静脈内投与し経時的に蓄尿した。尿中のロラゼパムの総量を測定した。分析は盲検下で行った。

4.1.3. 評価項目

24 時間間隔で投与 96 時間後まで蓄尿した。尿試料は分析まで凍結保存した。

検体中のロラゼパム総量測定のため，β-グルクロニダーゼで検体を開裂処理後にエーテルで抽出し強酸で逆抽出した。抽出物中に含まれるロラゼパムを 2-amino-2’,5-dichlorobenzophenone に加水分解し，これをガス液体クロマトグラフィーで定量した。

4.1.4. 統計解析方法

総括報告書に記載なし。

4.2. 試験結果

ロラゼパム総量の累積尿中排泄率を Table 4-1 に示した。

a 2168 試験総括報告書の承認日は 1969 年 12 月 9 日

b 2168 試験総括報告書に記載なし

Table 4-1. ロラゼパム 5 mg 単回静脈内投与後のロラゼパム総量の尿中排泄プロファイル：2168 試験

被験者	累積排泄率（%投与量）*			
	～24 h	～48 h	～72 h	～96 h
1	29.2	54.7	64.8	68.1
2	38.8	63.0	70.8	72.8
4	32.9	50.9	60.0	63.7
5	31.6	54.8	65.2	69.2
平均値	33.1	55.8	65.2	68.4

Source：2168 試験総括報告書 Table 1
* ロラゼパム換算

被験者 3 の尿からはロラゼパムは検出されなかった。ロラゼパム 5 mg の単回静脈内投与 24 時間後までに投与量の約 1/3 が尿中より回収され，投与 48 時間後までに 50%以上が回収された。投与 96 時間後までの平均累積尿中排泄率（回収率）は約 68%であった。

4.3. 結論

ロラゼパム 5 mg を単回静脈内投与したとき，投与 96 時間後までの平均累積尿中排泄率は約 68%であった。投与量の約 1/3 が 24 時間以内に排泄され，50%以上が 48 時間後までに排泄された。

5. 2777 試験（5.3.3.1.5，参考資料）

治験の標題：ロラゼパム 8 mg または 9 mg を単回投与したときの血中濃度および尿中排泄率

5.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：不明[a]

開発段階：不明[b]

5.1.1. 目的

ロラゼパム 8 mg または 9 mg 単回投与後の血中濃度および尿中排泄率の評価

5.1.2. 治験デザイン

ロラゼパム 9 mg 筋肉内投与，8 mg 静脈内投与（投与時間：1～2 分）および 9 mg 静脈内投与における投与後の血漿中および赤血球中の薬物濃度（ロラゼパムおよびロラゼパム・グルクロニド）を評価した。また尿中の薬物濃度を測定し，尿中排泄率を評価した。

5.1.3. 評価項目

被験者 3 例にロラゼパム 9 mg を筋肉内投与し，1 例にはロラゼパム 8 mg を 1～2 分間かけて静脈内投与し，他の 1 例にはロラゼパム 9 mg を静脈内投与（一部，皮下投与）した。治験薬を投与していない方の腕から投与前，投与 5，10，30 分後および 1，2，4，6，12，24，36，48，57 時間後に採血した。静脈内投与を実施した被験者からは，さらに投与 2 分後にも採血した。尿は 24 時間間隔で 96 時間後まで蓄尿した。検体は分析まで凍結保存した。

血漿中および赤血球中のロラゼパム未変化体をエーテルで抽出した。また，ロラゼパム・グルクロニド濃度測定のため，β-グルクロニダーゼで検体を開裂処理後，同様にエーテルで抽出した。尿には未変化体はほとんど含まれていないため，エーテル抽出は行わずに β-グルクロニダーゼで検体を開裂処理し，その後エーテルで抽出した。抽出物中に含まれるロラゼパムを酸で 2-amino-2’,5-dichlorobenzophenone に加水分解し，これをガス液体クロマトグラフィーで定量した。

5.1.4. 統計解析方法

統計解析を実施していない。

5.2. 試験結果

筋肉内投与後および静脈内投与後の血漿中ロラゼパム濃度の一覧を Table 5-1 および Table 5-2 にそれぞれ示した。平均血漿中濃度推移を Figure 5-1 に示した。また，筋肉内投与後および静脈内

a 2777 試験総括報告書の承認日は 1970 年 9 月 23 日

b 2777 試験総括報告書に記載なし

投与後の血漿中ロラゼパム・グルクロニド濃度の一覧を Table 5-3 および Table 5-4 にそれぞれ示した。

Table 5-1. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の血漿中ロラゼパム濃度：2777 試験

被験者	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
1	0.03	0.06	0.10	0.11	0.10	0.10	0.11	0.08	0.06	0.04	0.01	0.01
2	0.02	0.01	0.06	0.08	0.11	0.12	0.11	0.07	0.05	0.02	0.01	0.01
3	0.01	0.10	0.17	0.12	0.14	0.14	0.14	0.10	0.07	0.03	0.02	0.01

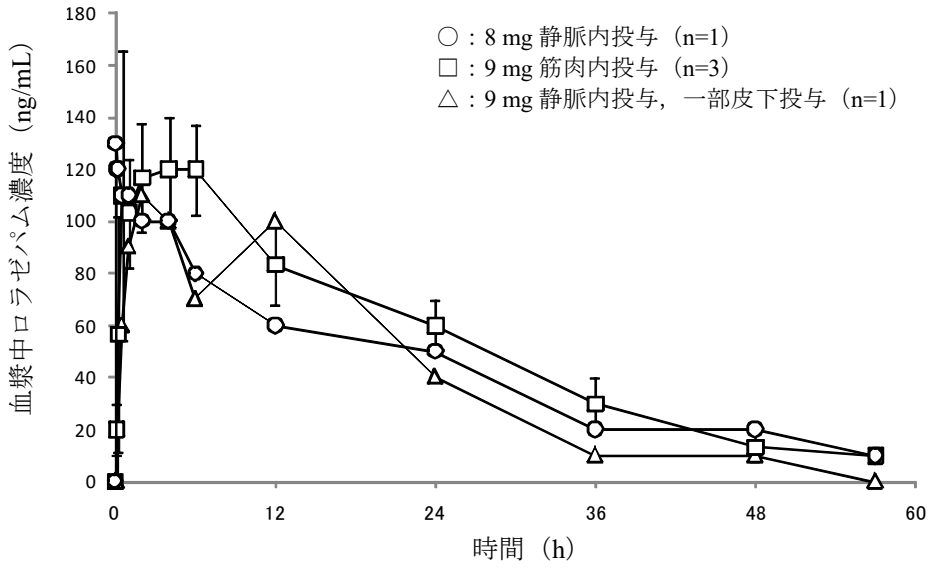
Source：2777 試験総括報告書 Table 1　　単位：μg/mL
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム濃度は検出されなかった。

Table 5-2. ロラゼパム単回静脈内投与後の血漿中ロラゼパム濃度：2777 試験

被験者 (投与量)	2 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
4 (8 mg)	0.13	0.12	0.12	0.11	0.11	0.10	0.10	0.08	0.06	0.05	0.02	0.02	0.01
5 (9 mg*)	0	0	0.02	0.06	0.09	0.11	0.10	0.07	0.10	0.04	0.01	0.01	0

Source：2777 試験総括報告書 Table 1　　単位：μg/mL
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム濃度は検出されなかった。
* 一部，皮下投与

Figure 5-1. ロラゼパム 8 mg 単回静脈内投与（注入時間：1～2 分），9 mg 単回筋肉内投与，9 mg 単回静脈内投与（一部皮下投与）したときの血漿中濃度推移：2777 試験



Source：2777 試験総括報告書 Table 1 より作図　　平均値±標準偏差

Table 5-3. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の血漿中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2777 試験

被験者	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
1	0	0.02	0.01	0.04	0.09	0.14	0.18	0.18	0.14	0.07	0.04	0.03
2	0	0.01	0.02	0.06	0.11	0.17	0.21	0.20	0.16	0.05	0.04	0.02
3	0	0	0.02	0.06	0.09	0.15	0.21	0.18	0.18	0.06	0.03	0.02

Source：2777 試験総括報告書 Table 1 単位：μg/mL
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム・グルクロニド濃度は検出されなかった。

Table 5-4. ロラゼパム単回静脈内投与後の血漿中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2777 試験

被験者 (投与量)	2 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
4 (8 mg)	0	0.01	0.02	0.03	0.05	0.08	0.08	0.10	0.10	0.06	0.03	0.02	0.02
5 (9 mg*)	0	0	0	0.02	0.06	0.11	0.14	0.18	0.17	0.12	0.04	0.02	0.02

Source：2777 試験総括報告書 Table 1 単位：μg/mL
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム・グルクロニド濃度は検出されなかった。
* 一部，皮下投与

筋肉内投与後および静脈内投与後の赤血球中ロラゼパム濃度の一覧を Table 5-5 および Table 5-6 にそれぞれ示した。また，筋肉内投与後および静脈内投与後の赤血球中ロラゼパム・グルクロニド濃度の一覧を Table 5-7 および Table 5-8 にそれぞれ示した。

Table 5-5. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の赤血球中ロラゼパム濃度：2777 試験

被験者	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
1	0.02	0.02	0.07	0.07	0.07	0.06	0.05	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01
2	0	0.01	0.02	0.05	0.07	0.07	0.06	0.04	0.02	0.01	0	0
3	0.01	0.07	0.08	0.07	0.08	0.08	0.07	0.05	0.04	0.01	0.01	0.01

Source：2777 試験総括報告書 Table 2 単位：μg/mL
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム濃度は検出されなかった。

Table 5-6. ロラゼパム単回静脈内投与後の赤血球中ロラゼパム濃度：2777 試験

被験者 (投与量)	2 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
4 (8 mg)	0.07	0.07	0.07	0.06	0.05	0.06	0.06	0.04	0.04	0.02	0.01	0	0
5 (9 mg*)	0	0	0.01	0.04	0.06	0.07	0.06	0.04	0.05	0.02	0	0	0

Source：2777 試験総括報告書 Table 2 単位：μg/mL
* 一部，皮下投与
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム濃度は検出されなかった。

Table 5-7. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後の赤血球中ロラゼパム・グルクロニド濃度：2777 試験

被験者	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
1	0	0	0	0.01	0.03	0.04	0.04	0.04	0.03	0.01	0.01	0
2	0	0	0	0.01	0.03	0.05	0.04	0.05	0.02	0.01	0	0
3	0	0	0.01	0.03	0.04	0.06	0.07	0.07	0.07	0.02	0.01	0

Source：2777 試験総括報告書 Table 2 単位：μg/mL
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム・グルクロニド濃度は検出されなかった。

Table 5-8. ロラゼパム単回静脈内投与後の赤血球中ロラゼパム・グルクロニド濃度 : 2777 試験

被験者 (投与量)	2 min	5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	57 h
4 (8 mg)	0	0	0.01	0.01	0.02	0.03	0.03	0.03	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01
5 (9 mg*)	0	0	0	0.01	0.02	0.04	0.05	0.06	0.05	0.03	0.01	0	0.02

Source：2777 試験総括報告書 Table 2 単位：μg/mL
すべての被験者において投与前の検体ではロラゼパム・グルクロニド濃度は検出されなかった。
* 一部，皮下投与

ロラゼパム筋肉内投与後および静脈内投与後のロラゼパム総量の累積尿中排泄プロファイルを Table 5-9 および Table 5-10 にそれぞれ示した。

Table 5-9. ロラゼパム 9 mg 単回筋肉内投与後のロラゼパム総量の尿中排泄プロファイル：2777 試験

被験者	排泄量（μg）*				累積排泄率（%投与量）			
	0～24 h	24～48 h	48～72 h	72～96 h	～24 h	～48 h	～72 h	～96 h
1	2838.00	1824.20	429.00	428.62	31.5	51.8	56.6	61.4
2	4833.40	2800.00	685.00	228.14	53.7	84.8	92.4	94.9
3	96.00	2415.00	969.00	76.80	1.1	27.9	38.0	38.8

Source：2777 試験総括報告書 Table 3
* ロラゼパム換算

Table 5-10. ロラゼパム単回静脈内投与後のロラゼパム総量の尿中排泄プロファイル : 2777 試験

被験者 (投与量)	排泄量（μg）*				累積排泄率（%投与量）			
	0～24 h	24～48 h	48～72 h	72～96 h	～24 h	～48 h	～72 h	～96 h
4 (8 mg)	2772.00	2026.40	448.80	369.60	34.6	59.9	65.5	70.1
5 (9 mg**)	4258.80	2800.00	874.00	214.60	47.3	78.4	88.1	90.5

Source：2777 試験総括報告書 Table 3
* ロラゼパム換算
** 一部，皮下投与

ロラゼパム 9 mg を筋肉内投与した被験者においては，投与 10 分後までには血漿および赤血球中にロラゼパムが検出されたが，ロラゼパム・グルクロニドが血漿中に検出されたのは投与 10～30

分後であり，赤血球中に検出されたのは投与 30～60 分後であった。ロラゼパム 9 mg を筋肉内投与した被験者のロラゼパムとロラゼパム･グルクロニドの血漿中濃度は投与 30 分～4 時間後と投与 6 時間後にそれぞれ最高値に達した。

ロラゼパム 8 mg を静脈内投与した被験者の血漿および赤血球中からは投与 2 分後にはロラゼパム未変化体が検出された。また，投与 5 分後には血漿中から投与 10 分後には赤血球中からロラゼパム・グルクロニドが検出された。赤血球中のロラゼパム濃度は投与 2 分後に最高値を示し，その濃度が投与 10 分後まで持続した。赤血球中のロラゼパム・グルクロニド濃度は投与 12 時間後に最高値に達した。

ロラゼパム 9 mg を静脈内投与（一部，皮下投与）した被験者の血漿および赤血球中からは投与 10 分後にはロラゼパム未変化体が検出された。また，投与 30 分後以降の血漿および赤血球からロラゼパム・グルクロニドが検出された。血漿および赤血球中のロラゼパム濃度およびロラゼパム・グルクロニド濃度は，投与 2 時間後および投与 6 時間後にそれぞれ最高値を示した。

ロラゼパム 9 mg 筋肉内投与 96 時間後までの累積尿中排泄率は平均 64.8%であった。ロラゼパム 8 mg 静脈内投与 96 時間後までの累積尿中排泄率は 70.1%であり, ロラゼパム 9 mg 静脈内投与（一部，皮下投与）96 時間後までの累積尿中排泄率は 90.5%であった。

5.3. 結論

被験者 3 例にロラゼパム 9 mg を筋肉内投与し, 1 例にはロラゼパム 8 mg を 1～2 分間かけて静脈内投与し，他の 1 例にはロラゼパム 9 mg を静脈内投与（一部，皮下投与）したとき，血漿中ロラゼパム濃度は投与 2～10 分後に検出され，血漿中のロラゼパム・グルクロニドは投与 5～30 分後に検出された。また，ロラゼパムは投与 5～10 分後には血漿中にも検出されていたが，ロラゼパム・グルクロニドは投与 10～60 分後に血球中に検出された。ロラゼパム 9 mg を筋肉内投与した 3 例における投与 96 時間後までの平均累積尿中排泄率は 64.8%であった。また，投与 96 時間後までの平均累積尿中排泄率は，ロラゼパム 8 mg を静脈内投与した被験者では 70.1%であり，ロラゼパム 9 mg を静脈内投与（一部，皮下投与）した被験者では 90.5%であった。

6. B3541002 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：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

6.1. 試験概要

治験実施施設：15 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：2014 年 11 月 25 日～2016 年 8 月 22 日

開発段階：第 3 相

6.1.1. 目的

主要目的：てんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者を対象としたロラゼパム静脈内投与時の有効性および安全性の評価

副次目的：てんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者を対象としたロラゼパム静脈内投与時の薬物動態の評価

6.1.2. 治験デザイン

本治験は，てんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者を対象とした多施設共同，非盲検，無対照試験として実施した。

目標症例数は，治験責任医師の目視により，発作の発現・消失が判定可能な運動症状を有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約 25 例（少なくとも成人 3 例）とした。小児等の目標症例数については，対象年齢の下限となる乳児（生後 3 ヵ月～1 歳未満）の区分に少なくとも 3 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 3 例とした（Table 6-1）。また，成人の目標症例数は上記の患者（少なくとも成人 3 例）と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あるいはてんかん頻発状態の患者を合わせて少なくとも 5 例とした。治験薬の初回投与時の年齢がこれらの年齢区分の対象となった（Table 6-1）。

予定被験者数：25 例

Table 6-1. 運動症状を有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の目標症例数：B3541002 試験

年齢区分	対象年齢 （治験薬の初回投与時）	目標症例数
小児等		
乳児	3 ヵ月～1 歳未満	少なくとも 3 例
幼児	1 歳～7 歳未満	幼児および小児の年齢区分を合わせて少なくとも 3 例
小児	7 歳～16 歳未満	
成人	16 歳以上	少なくとも 3 例
合計		25 例

Source：B3541002 試験総括報告書 Table 1

本治験は，最長 6 ヵ月のスクリーニング期間，最長で 2 日間の治療期間および治験薬の最終投与から 7 日後のフォローアップ来院を設定した。

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

6.1.3.1. 選択基準

本治験への組み入れに際し，被験者は以下のすべての選択基準を満たすこととした。

1. 本治験に関する情報が適切に伝えられたことを示す同意文書に，患者本人あるいは患者の代諾者による署名および日付が記入されていること。（なお，小児患者本人からアセントを取得することが適切と考えられる場合，小児患者にアセントの能力がある場合には，小児患者からもアセント文書を用いて同意を得ること。）

    - 20 歳以上の場合は患者本人，20 歳未満の場合は患者の代諾者が署名および日付を記入した。

    - ただし，患者本人の状態により同意取得が困難である場合，治験開始前に緊急時の同意説明文書による同意を代諾者から取得し，症状が安定した後に同意説明文書による同意を本人から取得することは可とした。

2. 年齢は生後 3 ヵ月以上とした。性別は問わない。

3. 生物学的に子供を作る能力があり，性活動があると治験責任医師により判断された患者のうち，女性患者は，同意取得から治験薬の最終投与後少なくとも 28 日の間，男性でパートナーの妊娠の可能性のある患者は，治験薬の初回投与開始から治験薬の最終投与後少なくとも 28 日の間，少なくとも 1 種類の効果の高い避妊法を継続して適正に使用することに同意した。

4. 治験責任医師の目視により，発作の発現・消失が判定可能な運動症状を有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，もしくは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あるいはてんかん頻発状態の患者

    a. てんかん発作が 5 分以上継続している，全般発作，部分発作，あるいは二次性全般化発作のてんかん重積状態の患者

b. 1 時間以内に 3 回以上のてんかん発作が発現している，全般発作，部分発作，あるいは二次性全般化発作のてんかん頻発状態の患者

6.1.3.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本治験から除外した。なお，除外基準の各項目は，患者の代諾者からの聞き取りによる確認でも可能とした。

1. 本治験の実施に直接関わっている治験実施医療機関のスタッフおよびその親類縁者，治験責任医師から指示を受けている治験実施医療機関のスタッフ，あるいは本治験の実施に直接関わっているファイザー社員
2. 違法薬物あるいはアルコールの離脱に伴う発作の患者
3. ロラゼパムもしくはベンゾジアゼピン系薬剤に過敏症の既往歴がある患者
4. ベンゾジアゼピン系薬剤の依存症の既往歴がある患者
5. ロラゼパムを投与継続中の患者
6. 閉塞隅角緑内障の患者
7. 重症筋無力症の患者
8. スクリーニング来院時（データがある場合）の測定でアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），総ビリルビン，血中尿素窒素（BUN），クレアチニンのいずれかが基準値上限（ULN）の 2 倍以上の患者
9. スクリーニング来院時（データがある場合）の測定で白血球数が 3000/mm^3 未満，または好中球数が 1500/mm^3 未満の患者
10. 本治験開始前 4 週間以内または治験期間中に他の治験（第 1～4 相）に参加した者
11. 他の重症の急性または慢性の医学的あるいは精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，あるいは治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した患者
12. 妊婦，授乳婦

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の情報を Table 6-2 に示した。

Table 6-2. 治験薬のロット番号：B3541002 試験

薬剤名	ベンダー ロット番号	ファイザー ロット番号	含量/力価	剤形
ロラゼパム 4 mg/ml 注射液（10 × 1 ml のアンプル入り製剤）	4024	14-002323	4 mg/ml	市販製剤
ロラゼパム2 mg/ml注射液（10 × 1 mlのアンプル入り製剤）	2033	14-005273	2 mg/ml	市販製剤
ロラゼパム2 mg/ml注射液（10 × 1 mlのアンプル入り製剤）	2036	15-003265	2 mg/ml	市販製剤
ロラゼパム2 mg/ml注射液（10 × 1 mlのアンプル入り製剤）	2050	15-006569	2 mg/ml	市販製剤
ロラゼパム2 mg/ml注射液（10 × 1 mlのアンプル入り製剤）	2056	16-002648	2 mg/ml	市販製剤

Source：B3541002 試験総括報告書 Table 3

6.1.4.2. 用法および用量

ロラゼパムは成人（16 歳以上）には 4 mg，小児等（生後 3 ヵ月以上，16 歳未満）には 0.05 mg/kg（4 mg を超えない）の用量で，可能な限り緩徐（投与速度の目安 : 2 mg/分）に静脈内投与した。初回投与後に発作が持続あるいは投与後 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ロラゼパムを同じ投与速度で追加投与を可能とした。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，同量のロラゼパムを同じ投与速度で追加投与した。ただし，ロラゼパムの投与は 2 回までとした。

6.1.4.3. 投与期間

本治験は，最長で 2 日間の治療期間を設けた。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 有効性の評価項目

6.1.5.1.1. 主要有効性評価項目

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 分以内に再発しない被験者の割合（有効率）

6.1.5.1.2. 重要な副次有効性評価項目

発作が治験薬の投与［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 分以内に再発しない被験者の割合

6.1.5.1.3. 副次有効性評価項目

- (1-1) 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 時間以内に発作が再発しない被験者の割合
- (1-2) 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 時間以内に発作が再発しない被験者の割合

- (2-1) 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 時間以内に発作が再発しない被験者の割合
- (2-2) 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 時間以内に発作が再発しない被験者の割合
- (3-1) 発作が治験薬の初回投与終了から消失するまでの時間
- (3-2) 発作が治験薬の初回または 2 回目投与終了から消失するまでの時間
- (4-1) 発作が治験薬の初回投与終了後に消失し，発作が再発するまでの時間（投与終了後 24 時間まで）
- (4-2) 発作が治験薬の初回または 2 回目投与終了後に消失し，発作が再発するまでの時間（投与終了後 24 時間まで）

6.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

6.1.5.2.1. 薬物動態

以下の採血時間に，2 mL（採取が困難な場合は 1 mL でも可）を採血し，薬物濃度測定に必要な量の血漿 0.5 mL を採取した。なお，検体の採取には適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸入り採血管を用いた。

- 初回投与終了直後から初回投与終了 10 分後までに 1 点，初回投与終了 30 分後から初回投与終了 2 時間後までに 1 点（2 回目投与の有無とは関係なく，初回投与の時間で規定），最終投与後 12～48 時間に 12 時間以上間隔をあけて 2 点。
- なお，他の治療に切り替えた場合でも，規定の時間で採血を行った。

血漿中濃度の測定には，バリデートされた，高感度かつ特異的な分析を行う高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法が用いられた。

6.1.5.2.2. ファーマコゲノミクス

UGT2B15 遺伝子型（*1/*1，*1/*2，*2/*2）の測定のため，ファーマコゲノミクスの検体採取に同意した被験者にて，治験薬投与開始以降～フォローアップ期間の間に，各被験者から口腔内粘液を綿棒にて採取した。検体の解析にはバリデートされた分析法が用いられた。

6.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数），血中酸素飽和度および身体的検査

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験には発作の発現・消失が判定可能な運動症状を有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約 25 例の被験者を組み入れた。小児等の目標症例数については，対象年齢の下限となる乳児（生後 3 ヵ月～1 歳未満）の区分に少なくとも 3 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 3 例とした。また，成人の目標症例数は上記の患者（少なくとも成人 3 例）と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を合わせて少なくとも 5 例とした。真の主要評価項目の有効率を 65%と仮定し，期待最小有効率を 30%に設定したとき，25 例の症例数では 2 項分布による正確な検定（帰無仮説：真の有効率 = 期待最小有効率，有意水準片側 2.5%）の検出力は 94.0%になった。このとき，25 例中 13 例以上が有効の場合（有効率が 52%以上）に両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間）の下限値が 30%を上回った。

6.1.6.2. 解析対象集団

6.1.6.2.1. 有効性の解析対象集団

主要解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）であった。FAS は治験薬を 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して定義した。

6.1.6.2.2. 薬物動態の解析対象集団

薬物動態の解析は，治験薬が投与されたのち，適切に採血され血漿中ロラゼパム濃度の測定が実施されたすべての被験者を対象に実施した。

6.1.6.2.3. 安全性の解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団と定義し，安全性データを要約した。安全性解析対象集団には，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も含まれた。

6.1.6.3. 統計解析

6.1.6.3.1. 有効性解析

有効率は点推定値および 95%信頼区間を算出した。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間より算出した。発作の消失あるいは再発するまでの時間に関する評価項目については，記述統計量を用いて要約し，Kaplan Meier 法により発作の消失あるいは再発するまでの時間を推定した。治験薬投与開始以降，併用禁止薬が使用された場合または脳波による発作に対して 2 回目の投与を行った場合，その時点以降に評価される 2 値データの有効性評価項目（主要有効性評価項目や重要な副次有効性評価項目など）では「無効例」として扱った。有効性評価項目は成人および小児等の部分集団でも要約したが，95%信頼区間は算出しなかった。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に対しては被験者ごとにデータの一覧表を作成した。

6.1.6.3.2. 薬物動態解析

以下の時間範囲ごとに，ロラゼパム濃度と投与終了から検体採取までの時間を要約した。

1. 初回投与終了直後から 10 分後まで

2. 初回投与終了 30 分後から 2 時間後まで（初回投与のみの症例）

3. 最終投与終了直後から 1 時間 50 分後まで（2 回目投与を行った症例）

4. 最終投与終了 12 時間後から 18 時間後まで（18 時間後はこれに含む）

5. 最終投与終了 18 時間後から 24 時間後まで（24 時間後はこれに含む）

6. 最終投与終了 24 時間後から 36 時間後まで（36 時間後はこれに含む）

7. 最終投与終了 36 時間後から 48 時間後まで

6.1.6.3.3. ファーマコゲノミクス解析

UGT2B15 の各遺伝子型頻度を算出した。

6.1.6.3.4. 安全性解析

安全性データは，治験依頼者の報告基準に従って要約した。なお，初回投与前の最後の測定値をベースラインとして定義した。安全性評価項目は成人および小児等の部分集団でも要約した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 6-3 に示した。本治験では合計 26 例に治験薬が投与された。脳波によるてんかん重積状態が確認された 1 例は有効性解析から除外した。安全性解析はすべての被験者を対象とした。

Table 6-3. 被験者の内訳：B3541002 試験

	ロラゼパム
治験薬投与例	26
完了例	26
中止例	0
薬物動態の解析	
薬物動態解析対象集団	26
有効性の解析	
最大の解析対象集団	25
安全性の解析	
有害事象	26
臨床検査値	26
安全性解析対象集団	26

Source：B3541002 試験総括報告書 Table 14.1.1.1 例数
中止は治験薬の最終投与に起因したものとした。

人口統計学的特性を Table 6-4 に示した。治験薬投与例 26 例のうち 10 例は 16 歳以上の成人，16 例は 16 歳未満の小児等（乳児 1 例，幼児 8 例，小児 7 例）であった。男性は 16 例（61.5%），女性は 10 例（38.5%）であり，UGT2B15 遺伝子型は，全体で*1/*1 型が 26.9%（7/26 例），*1/*2 型が 42.3%（11/26 例），*2/*2 型が 19.2%（5/26 例）であった［ファーマコゲノミクス実施例の UGT2B15 遺伝子型は，*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）であった］。

Table 6-4. 人口統計学的特性：B3541002 試験

	全体 (n=26)	成人 (n=10)	小児等			
			合計 (n=16)	乳児 (n=1)	幼児 (n=8)	小児 (n=7)
性別，例数						
男性	16	6	10	1	4	5
女性	10	4	6	0	4	2
年齢，歳						
平均値 (標準偏差)	14.0 (12.9)	27.6 (9.9)	5.4 (4.3)	0	2.5 (1.6)	9.6 (2.7)
中央値	9.5	27.0	4.5	0	2.0	8.0
範囲	0-49	17-49	0-13	0-0	1-5	7-13
人種，例数（%）						
アジア人	26 (100)	10 (100)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
民族性，例数（%）						
非ヒスパニック／非ラテン系	26 (100)	10 (100)	16 (100)	1 (100)	8 (100)	7 (100)
UGT2B15遺伝子型，例数（%）						
*1/*1	7 (26.9)	1 (10.0)	6 (37.5)	0	2 (25.0)	4 (57.1)
*1/*2	11 (42.3)	5 (50.0)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)
*2/*2	5 (19.2)	2 (20.0)	3 (18.8)	1 (100)	2 (25.0)	0
評価なし	3 (11.5)	2 (20.0)	1 (6.3)	0	0	1 (14.3)

Source：B3541002 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.1.1, Table 14.1.2.1.2.1
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）
UGT：uridine 5’-diphosphate glucuronosyltransferase

6.2.2. 有効性の結果

6.2.2.1. 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 分以内に再発しない被験者の割合

初回投与終了後 10 分以内に発作が消失し，投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合（主要有効性評価項目）は，全体で 48.0%（12/25 例，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期待最小有効率である 30%を下回った（Table 6-5）。

Table 6-5. 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 分以内に再発しなかった被験者の割合（FAS）：B3541002 試験

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 (%)
12 (48.0)	27.8 - 68.7	6 (66.7)	6 (37.5)	0	4 (50.0)	2 (28.6)

Source：B3541002 試験総括報告書 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）

6.2.2.2. 発作が治験薬の投与終了後 10 分以内に消失し，一定時間内に再発しない被験者の割合

治験薬投与終了後 10 分以内に発作が消失し，一定時間内に発作が再発しない被験者の割合を Table 6-6 に示した。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，投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合（重要な副次有効性評価項目）は，全体で 64.0%（16/25 例，95%信頼区間：42.5，82.0）であった。

Table 6-6. 発作が治験薬の投与終了後 10 分以内に消失し，一定時間内に再発しない被験者の割合（FAS）：B3541002 試験

	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							
全投与 [a]	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 [b]	8 (32.0)	14.9 - 53.5	4 (44.4)	4 (25.0)	0	3 (37.5)	1 (14.3)
全投与 [c]	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 [d]	6 (24.0)	9.4 - 45.1	4 (44.4)	2 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (14.3)
全投与 [e]	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 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 分以内に再発しない被験者の割合（重要副次評価項目）
b. 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
c. 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
d. 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
e. 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

6.2.2.3. 治験薬投与終了後に発作が消失するまでの時間

治験薬投与終了後から発作が消失するまでの時間を Table 6-7 に示した。初回投与後 10 分以内に発作が消失した 15 例において，発作の消失時間の中央値は 1.0 分（範囲：0～10 分）であった。初回または 2 回目投与終了後 10 分以内に発作が消失した 17 例において，投与終了後から発作が消失するまでの時間の中央値は 1.0 分（範囲：0～10 分）であった。

Table 6-7. 治験薬投与終了後から発作消失までの時間（FAS）：B3541002 試験

	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，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	2.0	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，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 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，発作が消失しない被験者
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 14.2.2.3.3）。

6.2.2.4. 発作消失から再発までの時間

治験薬投与終了後の発作消失から再発までの時間を Table 6-8 に示した。初回投与後 10 分以内に発作が消失した 15 例中 9 例で，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。初回または 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，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。

Table 6-8. 発作消失から再発までの時間（投与終了後 24 時間まで，FAS）：B3541002 試験

	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，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（標準偏差）	216.3 (340.07)	83.0 (28.28)	254.4 (382.68)	11.0 (-)	557.0 (445.17)	33.0 (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，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）[c]						
例数	9	3	6	0	4	2
平均値（標準偏差）	385.0 (454.52)	470.7 (671.76)	342.2 (378.74)		492.0 (386.02)	42.5 (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 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, Figure 14.2.2.5.3）。

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

6.2.3. 薬物動態の結果

血漿中のロラゼパム濃度（ng/mL）の経時的変化の要約を Table 6-9 に示した。ロラゼパム投与後の血漿中ロラゼパム濃度の平均値は 10.15～460.0 ng/mL であった。ロラゼパムの最高血漿中濃度（投与後 10 分時点）の平均値は 119.4 ng/mL であった。なお，小児 1 例の 2 回目投与後 11 分時点で極めて高い濃度（3800 ng/mL）が認められた。検体の再測定により本濃度の再現性は確認済であり，本結果の原因は特定されていない。

Table 6-9. 血漿中のロラゼパム濃度（ng/mL）の経時的変化の要約（薬物動態の解析対象集団）：B3541002 試験

	初回投与終了後の時間枠						
	10 分以内	30 分～2 時間 [a]	1 時間 50 分以内 [b]	12 時間～18 時間	18 時間～24 時間	24 時間～36 時間	36 時間～48 時間
全体							
N/NALQ	23	13	10	12	12	4	23
平均値	119.4	42.94	460.0	25.44	24.34	13.71	10.15
標準偏差	146.34	15.287	1174.0	13.375	13.321	4.2413	8.5011
最小－最大	9.33 - 566.0	29.4 - 69.10	49.3 – 3800	11.9 - 56.30	9.65 - 42.70	7.54 - 16.90	1.56 - 29.80
成人							
N/NALQ	8	6	2	6	3	4	7
平均値	128.3	53.13	102.7	28.03	40.97	13.71	14.11
標準偏差	150.33	17.642	13.223	9.7377	1.5177	4.2413	8.7798
最小－最大	15.3 - 489	30.4 - 69.1	93.3 - 112	18.2 - 41.5	39.6 - 42.6	7.54 - 16.9	4.57 - 29.8
小児等							
N/NALQ	15	7	8	6	9	-	16
平均値	114.7	34.20	549.4	22.85	18.79	-	8.409
標準偏差	149.28	3.8743	1314.0	16.811	10.254	-	8.0371
最小－最大	9.33 - 566.0	29.4 - 40.40	49.3 - 3800	11.9 - 56.30	9.65 - 42.70	-	1.56 - 28.60

Source：B3541002 試験総括報告書 Table 14.4.3.1
要約統計量は，定量下限を 0 として設定された血漿濃度から算出した。NALQ が 0 の場合，要約統計量を示さなかった。
N：欠測値のない被験者数，NALQ：定量下限を超えた被験者数
a. 初回投与のみの症例
b. 2 回目投与を行った症例

6.2.4. 安全性の結果

6.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約および個々の有害事象の発現率を Table 6-10 に示した。有害事象は 26 例中 12 例（46.2%）で 17 件認められ，そのうち 4 件（運動失調および平衡障害各 1 件，傾眠 2 件）が治験薬と関連ありと判断された。複数例で認められた有害事象は傾眠（26 例中 2 例，7.7%）および不眠症（26 例中 2 例，7.7%）であった。複数例で認められた治験薬と関連のある有害事象は，傾眠（26 例中 2 例，7.7%）であった。有害事象の重症度は，1 例で認められた重度の誤嚥性肺炎を除き，いずれも軽度または中等度であった。

治験薬投与例で死亡は報告されなかった。治験薬投与例で誤嚥性肺炎が重度かつ重篤な有害事象として報告されたが，治験薬と関連はないと判断された。有害事象による投与中止または一時中止は報告されなかった。

Table 6-10. 治験薬との因果関係別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）：B3541002 試験

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類 基本語	全体		成人		小児等							
					合計		乳児		幼児		小児	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
安全性解析対象集団	26		10		16		1		8		7	
有害事象発現件数	17	4	8	2	9	2	0	0	5	2	4	0
有害事象発現例	12 (46.2)	4 (15.4)	4 (40.0)	2 (20.0)	8 (50.0)	2 (12.5)	0	0	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (57.1)	0
重篤な有害事象発現例	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
重度の有害事象発現例	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
胃腸障害	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (7.7)	0	0	0	2 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
肺炎	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
尿路感染	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
神経系障害	4 (15.4)	4 (15.4)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0
運動失調	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
傾眠	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0

Table 6-10. 治験薬との因果関係別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）：B3541002 試験

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類 基本語	全体		成人		小児等							
					合計		乳児		幼児		小児	
	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり	因果関係を問わない	治験薬と関連あり
精神障害	2 (7.7)	0	1 (10.0)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
不眠症	2 (7.7)	0	1 (10.0)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
腎および尿路障害	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
頻尿	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (7.7)	0	0	0	2 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
鼻出血	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
誤嚥性肺炎	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：B3541002 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1, Table 14.3.1.3.1.1, Table 14.3.1.2.2.1 and Table 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）

6.2.4.2. 死亡

治験薬投与例に死亡例は認められなかった。

6.2.4.3. 重篤な有害事象

治験薬投与例に認められた重篤な有害事象の一覧を Table 6-11 に示した。重篤な有害事象として誤嚥性肺炎が 1 例で報告された。本事象は処置後に軽快し，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。

Table 6-11. 重篤な有害事象一覧：B3541002 試験

被験者番号	性別／年齢	投与量	有害事象（基本語）	発現までの日数	因果関係	重症度	重篤度	中止の有無	転帰
[redacted]	女性／4 歳	0.5 mg	誤嚥性肺炎	1	なし	重度	重篤	なし	軽快

Source：B3541002 試験総括報告書 Table 14.3.2.2，Table 16.2.7.1

6.2.4.4. 有害事象による投与中止

本試験で有害事象による投与中止は認められなかった。

6.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

試験中の臨床検査値およびバイタルサインの結果において，臨床的に重要な変化は認められなかった。

6.3. 結論

- 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 分以内に再発しない被験者の割合（有効率）は，48.0%［12/25 例，95%信頼区間（27.8%，68.7%）］であった。主要有効性評価項目における 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。

- 発作が治験薬の投与［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 分以内に再発しない被験者の割合は，64.0%［16/25 例，95%信頼区間（42.5%，82.0%）］であった。

- ロラゼパムの血漿中濃度の平均値は 10.15～460.0 ng/mL であった。ロラゼパムの最高血漿中濃度（投与後 10 分以内）の平均値は 119.4 ng/mL であった。

- 複数例で認められた有害事象は傾眠（26 例中 2 例，7.7%）および不眠症（26 例中 2 例，7.7%）であった。複数例で認められた治験薬と関連のある有害事象は，不眠症（26 例中 2 例，7.7%）であった。有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。

- 治験薬と関連のある重篤または重度の有害事象は認められず，有害事象による投与中止または一時中止は認められなかった。

- 成人および小児のてんかん重積状態あるいはてんかん頻発状態の患者においてロラゼパム静脈内投与は安全であり，忍容性も良好であった。

7. 100 試験（5.3.5.1.1，参考資料）

治験の標題：てんかん重積状態の治療におけるロラゼパムおよびジアゼパム静脈内投与の二重盲検比較

7.1. 試験概要

治験実施施設：4 施設（米国）

公表文献：Leppik IE, Derivan AT, Homar RW, et al. Double blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA 1983;249:1452-54.

治験期間：1979 年 5 月～1982 年 9 月

開発段階：総括報告書に記載なし

7.1.1. 目的

ロラゼパムまたはジアゼパムを静脈内投与した時のてんかん重積状態に対する有効性および安全性を比較する。

7.1.2. 治験デザイン

本試験は，てんかん重積状態の入院患者を対象とした多施設共同，二重盲検，無作為化，実薬対照，並行群間比較試験として実施した。被験者はロラゼパム（2 mg/mL）またはジアゼパム（5 mg/mL）に無作為に割り付けた。治験薬は 2 mL の注射液として 2 分以上かけて緩徐に静脈内投与した。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は，同量の治験薬を追加投与した[a]。追加投与終了から 10 分以内に発作が消失しない場合は，他の方法で処置した[b]。治験薬投与後に発作が消失した場合，治験薬の最終投与から 1 時間以上経過後に，治験責任医師の裁量で，フェニトインを維持療法として投与することができた。

治験薬の各投与前，投与終了から 5 分，10 分および 15 分後に，意識レベル，瞳孔対光反射，神経学的検査（深部腱反射，足底反応，神経障害の進行）の結果およびバイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数）を記録した。

予定被験者数：90 例

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18 歳から 65 歳以下のてんかん重積状態の患者を組み入れ対象とした。

a 追加投与前にベンゾジアゼピンの血中濃度を測定した。

b フェニトイン，フェノバルビタール，パラアルデヒドまたは全身麻酔を治験責任医師の裁量で使用した。

7.1.3.1. 選択基準

1. 強直間代発作の重積状態で，1 時間以内に 3 回以上の発作，または短時間に 2 回以上連続する発作（発作間で意識の回復なし）を伴う患者

2. 欠神発作（小発作）の重積状態で，脳波により全般 3-Hz 棘徐波を伴う昏迷状態の患者

3. 複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で，脳波異常および昏迷状態を伴う患者

4. 単純部分発作（局所運動発作）の重積状態の患者

7.1.3.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

1. ベンゾジアゼピン系薬剤または他の静注製剤（ポリエチレンもしくはプロピレングリコール，エチルアルコールもしくはベンジルアルコール，安息香酸ナトリウムなど）に対する既知の過敏症を有する患者

2. モノアミン酸化酵素阻害剤を併用中または最近使用した患者

3. 急性可逆性代謝異常（低血糖，低カルシウム血症，低ナトリウム血症等）に起因するてんかん重積状態の患者

4. 余命が 2 日以内の終末期の疾患の患者

5. 持続的な管理を要する不整脈の患者

6. 持続的な昇圧処置を要する高度の低血圧を有する患者

7. 妊娠中または妊娠が疑われる患者

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロラゼパムの注射液はアンプル入り製剤として提供された。1 アンプルはロラゼパム 4 mg（2 mL の注射液で 2 mg/mL）を含有した。

ジアゼパムの注射液はアンプル入り製剤として提供された。1 アンプルはジアゼパム 10 mg（2 mL の注射液で 5 mg/mL）を含有した。

7.1.4.2. 用法および用量

ロラゼパム（2 mg/mL）またはジアゼパム（5 mg/mL）を，2 mL の注射液として 2 分以上かけて緩徐に静脈内投与した。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は，同量の治験薬を追加投与した[a]。

7.1.4.3. 投与期間

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は，追加投与を行った。

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 有効性の評価項目[b]

主要有効性評価項目

- 発作が治験薬の初回投与終了後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しない被験者の割合（初回投与の有効率）[c]
- 発作が治験薬の初回または追加投与終了後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しない被験者の割合（全投与の有効率）

副次有効性評価項目

- 治験薬の初回投与開始から発作消失までの時間
- 治験責任医師の有効性に関する満足度評価
- 効果持続時間（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）

7.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象およびバイタルサイン（仰臥位血圧，脈拍数，呼吸数）

なお，有害事象における治験薬との因果関係は以下の 4 段階で判定し［1. 関連あり（Definitely related），2. 多分関連あり（Probably related），3. 関連あるかもしれない（Possibly related），4. 関連なし（Not related）］，「4. 関連なし」以外の場合を治験薬と関連のある有害事象とした。

---

a 追加投与前にベンゾジアゼピンの血中濃度を測定した。

b 主要および副次評価項目の位置付けは治験実施計画書では規定されておらず, 総括報告書作成時に規定された。

c 発作の消失は臨床所見または脳波を基に判定した。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 症例数の設定根拠

Mantel & Fleiss（1980）[a]の手法を用いて，Mantel-Haenszel 検定を実施するために必要な最小限の症例数を目標症例数として設定した。

7.1.6.2. 解析対象集団

本試験の被験者数およびてんかん重積状態の発作の件数を基に，以下の 4 つの解析対象集団を設定した。初回発作を対象とした解析対象集団を主要な解析対象集団とした。

1. ITT 集団（すべての発作）：すべての被験者のすべての発作を対象とする解析対象集団
2. ITT 集団（初回発作）：すべての被験者の初回発作を対象とする解析対象集団
3. 有効性評価可能集団（すべての発作）：治験薬が 1 回以上投与され，治験薬の最終投与から 12 時間以上観察された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
4. 有効性評価可能集団（初回発作）：治験薬が 1 回以上投与され，治験薬の最終投与から 12 時間以上観察された被験者における初回発作を対象とする解析対象集団

7.1.6.3. 統計解析

有効性：

初回投与の有効率，全投与の有効率および治験責任医師の有効性に関する満足度評価：すべて有意水準は0.05とし，両側検定でp値を算出した。初回投与の有効率，全投与の有効率および治験責任医師の有効性に関する満足度評価は，治験薬および反応を主要な因子とし，治験責任医師を調整因子（層）としたMantel-Haenszel検定を用いて解析した。治験責任医師間の評価の一貫性については，各層の2 x 2のクロス表について，オッズ比の均一性を評価する並べかえ検定を用いて解析した。また，有効率の群間差に対する予後変数の影響を評価するために，投与群，反応および予後変数の交互作用を，層別した2 x 2のクロス表で評価した。層間の交互作用のp値は，オッズ比の均一性を評価するBreslow-Day検定を用いて求めた。

発作消失までの時間：初回投与から発作消失までの時間を，生存時間解析の手法を用いて解析した。生存時間の分布の群間差は，Log-rank 検定を用いて解析した。初回投与で発作が消失しなかった被験者は，初回投与で発作が消失した被験者での最長観察時間（15 分）より 1 分長い時間で観察を打ち切った。全投与の有効率については，発作消失までの時間は解析しなかった。

安全性：

有害事象は投与群別に集計した。

---

a Mantel N, Fleiss J. Minimum expected cell size requirements for Mantel-Haenszel one-degree-of-freedom chi-square test and a related rapid procedure. Am J Epidemiol 1980;1121:129-34.

7.2. 試験結果

7.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 7-1 に示した。本試験には 101 例が組み入れられた。このうち，50 例にロラゼパムが投与され，50 例にジアゼパムが投与された。残りの 1 名は，全データ紛失により投与された治験薬が不明であった。

治験薬投与例のうち 2 例（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 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されたが，安全性解析の対象となった。ジアゼパム群では，てんかん重積状態でなかった被験者が 2 例および治験薬投与前後にリドカインを投与された被験者が 1 例認められ，これら 3 例は有効性評価可能集団（初回発作）から除外された[a]。

また，本試験では，2 例で複数回（それぞれ 2 回と 3 回）の組み入れが行われた。

Table 7-1. 被験者の内訳および解析対象集団：100 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	合計
組み入れ例			101
治験薬投与例	50	50	100 [a]
ITT集団（初回発作）	49	49	98 [b]
有効性評価可能集団（初回発作）	49	46 [c]	95
有効性評価可能集団（すべての発作）[d]	50	46	96
ITT集団（すべての発作）[d]	50	51	101

Source：100 試験総括報告書 18, 19, 22～24 頁

a. 1 例では，全データ紛失により投与された治験薬が不明であった。

b. 有効性データがすべて欠測していた 2 例（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 1 例）は除外された。

c. ジアゼパム群 3 例（てんかん重積状態でなかった可能性がある 1 例，ヒステリー発作 1 例，治験薬投与前後にリドカイン（2 mg/mL）を投与された 1 例）は除外された。

d. 延べ例数

ITT 集団（初回発作）における人口統計学的特性を Table 7-2 に示した。ロラゼパム群の平均年齢（範囲）は 51.7 歳（19～86 歳）であり，平均体重（範囲）は 70.3 kg（45～118 kg）であった。ジアゼパム群の平均年齢（範囲）は 53.2 歳（18～96 歳）であり，平均体重（範囲）は 69.8 kg（46～108 kg）であった。両群の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。その他の解析対象集団でも同様の結果であった。なお，組み入れ被験者 101 例中 23 例は，66 歳以上の高齢者であり，組み入れ基準（65 歳以下）から逸脱していた。

Table 7-2. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：100 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	合計
例数	49	49	98

a 安全性解析における取り扱いは，総括報告書に記載なし。

Table 7-2. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：100 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	合計
年齢（歳）			
平均	51.7	53.2	52.4
標準偏差	16.2	17.1	16.6
範囲	19 - 86	18 - 96	18 - 96
性別，例数（%）			
男性	36 (73.5)	38 (77.6)	74 (75.5)
女性	13 (26.5)	10 (20.4)	23 (23.5)
不明	0	1 (2.0)	1 (1.0)
体重 (kg)			
平均	70.3	69.8	70.1
標準偏差	14.8	14.0	14.3
範囲	45 - 118	46 - 108	45 - 118
人種，例数（%）			
白人	36 (73.5)	32 (65.5)	68 (69.4)
黒人	9 (18.4)	9 (18.4)	18 (18.4)
その他	3 (6.1)	4 (8.2)	7 (7.1)
不明	1 (2.0)	4 (8.2)	5 (5.1)

Source：100 試験総括報告書 19 頁

本試験中，被験者の約半数が抗不安薬または筋弛緩薬を併用していた（ロラゼパム群 54.9%，ジアゼパム群 46.1%）（Table 7-3）。

Table 7-3. 併用薬（ITT 集団－すべての発作）：100 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム
例数 [a]	51	52
併用薬の種類		
抗不安薬／筋弛緩薬	28 (54.9)	24 (46.1)
抗けいれん薬／睡眠薬／鎮痛薬	3 (5.8)	5 (9.6)

Source：100 試験総括報告書 23, 25 頁

a. 延べ例数（治験薬が投与された発作回数）。有効性データがすべて欠測していた 2 例（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 1 例）を含む。

7.2.2. 有効性の結果

7.2.2.1. 有効率

各解析対象集団における初回発作またはすべての発作に対する有効率（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）を Table 7-4 に示した。

ITT 集団（初回発作）における初回投与の有効率は，ロラゼパム群で 69.4%（34/49 例），ジアゼパム群で 58.3%（28/48 例）であり，ロラゼパム群でより高い有効率を示したが，群間に有意差は認められなかった（p = 0.277）。また，初回発作に対する初回または追加投与後の全投与の有効率はロラゼパム群で 71.4%（35/49 例），ジアゼパム群で 64.6%（31/48 例）であり，ロラゼパ

ム群でより高い有効率を示したが，群間に有意差は認められなかった（p = 0.507）。ITT 集団（すべての発作），有効性評価可能集団（初回発作）および有効性評価可能集団（すべての発作）でも同様の結果であった。

Table 7-4. 初回発作またはすべての発作に対する有効率 [a]：100 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	群間差 (%)	p 値 [b]
ITT 集団				
初回発作				
初回投与	34/49 (69.4)	28/48 (58.3)	11.1	0.277
全投与	35/49 (71.4)	31/48 (64.6)	6.8	0.507
すべての発作				
初回投与	35/50 (70.0)	29/50 (58.0)	12.0	0.225
全投与	36/50 (72.0)	32/50 (64.0)	8.0	0.414
有効性評価可能集団				
初回発作				
初回投与	34/49 (69.4)	26/45 (57.8)	11.6	0.275
全投与	35/49 (71.4)	28/44 (63.6) [c]	7.8	0.504
すべての発作				
初回投与	35/50 (70.0)	26/45 (57.8)	12.2	0.250
全投与	36/50 (72.0)	28/44 (63.6)	8.4	0.475

Source：100 試験総括報告書 27 頁
a. 発作消失例数／投与例数（%）
b. 治験医師を調整因子とした Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。
c. 1 例では，初回投与のみが有効性評価可能であり，追加投与は有効性評価不能であった。

初回発作に対する発作型分類別の有効率

初回発作に対する初回投与の有効率を，発作型分類別に Table 7-5 に示した。いずれの投与群でも，発作型分類別にみた初回投与の有効率に大きな違いは認められなかった。強直間代発作および単純部分発作は，複雑部分発作および欠神発作と比較して有効率が低い傾向にあった。ITT 集団（初回発作）における強直間代発作に対する初回投与の有効率は，ロラゼパム群（23 例中 13 例，56.5%）とジアゼパム群（21 例中 13 例，61.9%）で同様であったが，単純部分発作に対する初回投与の有効率は，ロラゼパム群（16 例中 12 例，75.0%）でジアゼパム群（21 例中 12 例，57.1%）よりも高い傾向がみられた。

Table 7-5. 初回発作に対する発作型分類別の初回投与の有効率：100 試験

発作型分類	ITT集団		有効性評価可能集団	
	ロラゼパム	ジアゼパム	ロラゼパム	ジアゼパム
強直間代発作	13/23 (56.5)	13/21 (61.9)	13/23 (56.5)	13/21 (61.9)
単純部分発作	12/16 (75.0)	12/21 (57.1)	12/16 (75.0)	10/19 (52.6)
複雑部分発作	6/7 (85.7)	1/1 (100)	6/7 (85.7)	1/1 (100)
欠神発作	3/3 (100)	1/2 (50.0)	3/3 (100)	1/2 (50.0)

Source：100試験総括報告書30頁　　発作消失例数／投与例数（%）

初回発作に対するベースライン特性別の有効率

特性（性別，年齢，人種，発作型分類）別にみた有効率を，投与群別に Table 7-6 に示した。いずれのベースライン特性についても，有効率の群間差に対して統計的に有意な交互作用は認められなかった。

Table 7-6. ベースライン特性別の有効率（%）：100 試験

ベースライン特性		例数	投与群		交互作用 [a]
			ロラゼパム	ジアゼパム	p 値
ITT 集団（初回発作）					
例数		98	49	49	
性別	男性	73	66.7	56.8	
	女性	23	76.9	70.0	0.952
年齢	55 歳以下	51	74.1	62.5	
	55 歳超	46	63.6	54.2	0.864
人種	白人	67	66.7	51.6	
	黒人	18	77.8	77.8	
	その他	7	66.7	100	0.288
発作型分類	強直間代発作	44	56.5	61.9	
	その他の発作	51	80.8	56.0	0.108
有効性評価可能集団（初回発作）					
例数		95	49	46	
性別	男性	72	66.7	55.6	
	女性	21	76.9	75.0	0.752
年齢	55 歳以下	48	74.1	61.9	
	55 歳超	45	63.6	54.2	0.844
人種	白人	64	66.7	50.0	
	黒人	18	77.8	77.8	
	その他	7	66.7	100	0.270
発作型分類	強直間代発作	44	56.5	61.9	
	その他の発作	48	80.8	54.5	0.098

Source：100 試験総括報告書 Table 15

a. 性別，人種および診断に関する交互作用 p 値はオッズ比の均一性を評価する Breslow-Day 検定に基づく。

7.2.2.2. 初回投与から発作消失までの時間

初回発作に対する初回投与から発作消失までの時間を Table 7-7 に示した。初回発作に対する初回投与から発作消失までの時間は，いずれの解析対象集団においても，ロラゼパム群とジアゼパム群で同じであった［ITT 集団（初回発作）の Log-rank 検定 p=0.549］。

Table 7-7. 初回発作に対する初回投与から発作消失までの時間（分）[a]：100 試験

四分位点	ITT集団		有効性評価可能集団	
	ロラゼパム (n=48)	ジアゼパム (n=47)	ロラゼパム (n=48)	ジアゼパム (n=44)
25%	2.0	2.0	2.0	2.0
50% (中央値)	5.0	5.0	5.0	5.0
75%	> 15.0 [b]	> 15.0 [b]	> 15.0 [b]	> 15.0 [b]

Source：100 試験総括報告書 28 頁

a. 生存時間解析に基づく推定値

b. 初回投与で発作が消失した被験者（ITT 集団および有効性評価可能集団）は 75%未満であった。発作が消失しなかった被験者は打ち切りのデータが存在する。打ち切りの時間は初回投与で発作が消失した被験者の最長時間（15 分）よりも長いと考えた。

7.2.2.3. 効果持続時間

ロラゼパム群およびジアゼパム群ともに，効果持続時間の中央値は 1 時間以上であった[a]。

7.2.2.4. 治験責任医師の有効性に関する満足度評価

治験責任医師の初回投与の有効性に関する満足度評価を Table 7-8 に示した。いずれの解析対象集団においても，治験責任医師が治験薬に満足した割合は，ロラゼパム群の方がジアゼパム群に比べて数値的に高かった。治験責任医師が治験薬の効果を「不満足」とした理由には，「初回投与後に発作が消失しなかった」，「消失したが再発して追加投与を行った」，および「有害事象の発現」等があった。

a 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，治験薬投与による発作消失持続時間の評価には限界があった。

Table 7-8. 治験責任医師の初回投与の有効性に関する満足度評価 [a]：100 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	群間差 (%)	p 値 [b]
ITT 集団				
初回発作	34/48 (70.8)	31/48 (64.6)	6.2	0.634
すべての発作	35/49 (71.4)	33/50 (66.0)	5.4	0.682
有効性評価可能集団				
初回発作	34/48 (70.8)	29/45 (64.4)	6.4	0.614
すべての発作	35/49 (71.4)	29/45 (64.4)	7.0	0.577

Source：100 試験総括報告書 Supportive Table 16
a. 治験責任医師が治験薬の効果を「満足」と評価した例数／投与例数 (%)
b. 治験責任医師を調整因子（層）とした Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

7.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 7-9 に示した。

Table 7-9. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：100 試験

	ロラゼパム (n=51)	ジアゼパム (n=52)
有害事象発現例		
因果関係を問わない	7 (13.7)	7 (13.4)
治験薬と関連あり	7 (13.7)	7 (13.4)
死亡例	7 (13.7)	3 (5.8)
重篤な有害事象発現例	-	-
有害事象による中止例	0	0

Source : 100 試験総括報告書 32, 37 頁　　例数（%）
n : 延べ例数（治験薬が投与された発作回数）。有効性データがすべて欠測していた 2 例（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 1 例）を含む。
- : 死亡例以外に，総括報告書に記載なし

7.2.3.1. 有害事象

本試験で認められた有害事象を因果関係別に Table 7-10 に示した。有害事象はロラゼパム群 7 例（13.7%），ジアゼパム群 7 例（13.7%）に認められ，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。有害事象の詳細を Table 7-11 に示した。

Table 7-10. 有害事象の発現率（ITT 集団－すべての発作）：100 試験

器官別大分類 有害事象名 [a]	ロラゼパム (n=51)		ジアゼパム (n=52)	
	問わない	関連あり	問わない	関連あり
有害事象発現例	7 (13.7)	7 (13.7)	7 (13.4)	7 (13.4)
心臓障害				
低血圧	2 (3.9)	2 (3.9)	0	0
神経系障害				
傾眠	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.7)	3 (5.7)
呼吸器障害				
無呼吸	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
低換気	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (5.7)	3 (5.7) [b]
呼吸不全	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

Source：100試験総括報告書32頁　　例数（%）

n：延べ例数（治験薬が投与された発作回数）。有効性データがすべて欠測していた 2 例（ロラゼパム群 1 例，ジアゼパム群 1 例）を含む。

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. ジアゼパム群の低換気 1 例（10011-020, 96 歳女性）では治験責任医師による因果関係の評価が報告されなかったことから，「関連あり」として集計した。

Table 7-11. 有害事象発現例一覧（ITT 集団－すべての発作）：100 試験

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	投与群	有害事象 [a]	重症度	因果関係 (治験責任医師)	経過・処置・転帰等
10011-139	75	男	ロラゼパム	低血圧	中等度	多分関連あり	ロラゼパム投与 5 分後に，血圧がベースライン時の 140/80 mmHg から，112/64 mmHg に低下した。投与 15 分後に 82/50 mmHg に低下した時点で，血圧コントロールの目的で被験者をトレンデレンブルグ体位にし生理食塩水を注入した。発作は良くコントロールされ，後遺症もなく 1 週間後に退院した。
10011-150	71	女	ロラゼパム	低血圧	中等度	多分関連あり	低血圧発作により，収縮期血圧が 110 から 80 mmHg に低下した（拡張期血圧は未報告）。輸液投与により血圧低下は回復したことから，被験者は脱水状態にあり，脱水が少なくとも低血圧発作の一因であると考えられた。後遺症は報告されなかった。
10011-030	32	女	ジアゼパム	傾眠	中等度	多分関連あり	鎮静が認められたが，被験者は直前にアルコールとアスピリンを摂取していたため，代謝性アシドーシスの状態にあったと考えられた。
10011-181	42	男	ジアゼパム	傾眠	軽度	関連あり	ジアゼパム投与後にバイタルサインの変化を伴わない傾眠が発現した。発作のコントロールは「満足」と治験責任医師により評価された。
100410-191	60	男	ロラゼパム	傾眠	中等度	多分関連あり	ロラゼパムおよびフェニトイン投与後に鎮静が認められた。本被験者は本試験から 1 週間後に死亡した（Table 7-12 参照）。
10041-195	42	男	ジアゼパム	傾眠	中等度	多分関連あり	ジアゼパム投与後に鎮静が認められた。
10011-009	55	男	ジアゼパム	無呼吸	重度	関連あり	ジアゼパム 15 mg を投与後に呼吸停止が認められた（呼吸数の報告なし）。処置の詳細や有害な後遺症は報告されなかった。
10011-141	57	男	ロラゼパム	無呼吸	重度	関連あるかもしれない	組み入れ当日に活動性胃腸出血が認められた。ロラゼパム投与 20 分後に短い呼吸停止が認められた。治験責任医師は，ロラゼパムは問題なく投与されており，本事象はショック，もしくはショックおよび薬剤の併用による可能性が高いと考えた。本事象に対する処置の詳細は報告されなかった。有害な後遺症もなく，通常の健康状態で退院した。

Table 7-11. 有害事象発現例一覧（ITT 集団－すべての発作）：100 試験

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	投与群	有害事象 [a]	重症度	因果関係 (治験責任医師)	経過・処置・転帰等
10011-007	54	女	ロラゼパム	低換気	重度	関連あり	成人発症糖尿病および敗血症を合併していた。ロラゼパム投与前24時間以内にフェニトイン1000 mgおよびジアゼパム24 mgを投与されていた。ロラゼパムを緩徐に投与した後に呼吸抑制が認められたが，組み入れ前に投与されたジアゼパムが一因である可能性があると考えられた。ロラゼパム投与前に既に呼吸は抑制されており，補助換気が用いられていたが，治験責任医師はロラゼパムとの因果関係を否定しなかった。本事象に対する追加処置は行われず，退院時に呼吸抑制に関連した徴候・症状は認められなかった。
10011-015	69	男	ロラゼパム	低換気	中等度	関連あるかもしれない	ロラゼパム投与20～30分後に呼吸停止が発現し，約20分間持続した。呼吸は浅く，偶発的に無呼吸を伴った。本事象は発作の症状である可能性も考えられた。処置の詳細および後遺症は報告されなかった。
10011-020	90	女	ジアゼパム	低換気	軽度	報告なし	ジアゼパム投与後に呼吸抑制が認められた（呼吸数の報告なし）。処置の詳細および有害な後遺症は報告されなかった。
10011-138	64	男	ジアゼパム	低換気	中等度	多分関連あり	ジアゼパム投与後に，挿管を要する浅呼吸が発現した。有害な後遺症は報告されなかった。
10031-009	50	報告なし	ジアゼパム	低換気	軽度	関連あり	呼吸が抑制されていたため，ジアゼパム 10 mg を 5 mg ずつ 2 回に分けて投与された。発作は一時的に消失した。処置の詳細および後遺症は報告されなかった。
10011-142	86	男	ロラゼパム	呼吸不全	中等度	多分関連あり	組み入れ時，昏睡状態でにあった。嘔吐および発作を既往し，肺炎，腎不全，頻発性心室性期外収縮を伴う動脈硬化性心血管疾患および尿路感染を合併していた。ロラゼパム3.5 mgを3分間かけて投与後，呼吸が30秒間停止した。頚動脈の脈拍は正常に維持されており，経口気道確保直後に自発呼吸を開始した。有害な後遺症は報告されず，退院後に養護施設へ入所した。

Source：100 試験総括報告書 33～36 頁
a. 有害事象名は MedDRA/J version 19.1 を用いて日本語に翻訳した。

7.2.3.2. 死亡

本試験期間中および終了後に，死亡例が 10 例認められたが（ロラゼパム群 7 例，ジアゼパム群 3 例），いずれも治験薬との関連はなしとされた。死亡例の詳細は Table 7-12 に示した。

Table 7-12. 死亡例一覧：100 試験

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	投与群	因果関係 (治験責任医師)	経過・処置・死因等
10011-013	63	女	ロラゼパム	なし	アルコール離脱が原因と考えられる焦点性発作の重積状態を発現し本試験に組み入れられた。肝硬変および慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有していた。ロラゼパムを 2 回投与したが奏効しなかった。有害事象の報告はなかった。2 回目のロラゼパム投与から 45 分後にフェニトイン 810 mg を投与し，発作は消失した。本被験者は 23 日後に死亡した。剖検で硬膜下血腫が認められ，血腫に関連する合併症が死因と報告された。
10021-036	66	男	ロラゼパム	なし	全般運動発作の重積状態が発現した（発作の既往なし）。組み入れの約 3 日前にフェニトイン 1000 mg，その翌日ジアゼパム 30 mg が投与された。組み入れ後，ロラゼパムを 2 回投与され，発作の臨床症状は間もなく消失したが，焦点性棘波は持続した。ロラゼパム初回投与から 25 分後に，フェニトイン 1000 mg を 20 分かけて投与後，心拍が緩徐となり，その後死亡した。治験責任医師は，焦点性棘波が持続したため，ロラゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。
10021-041	48	男	ロラゼパム	なし	21 年前に外傷性全般発作を発現しており，フェニトインを服用していた（300 mg/日）。当該発作は組み入れ 11 時間前に発現し，右側のれん縮および精神状態の変化が認められた。ロラゼパム投与前，被験者は昏睡状態にあり，痛刺激に対する逃避反応はほとんど示されず，足底反応の異常を示した。ロラゼパム投与後に発作は消失し，脳波の頻発性棘波は 40 秒後に消失した。しかし，昏睡状態はその後も持続し，48 時間以上経過後に死亡した。脳幹梗塞の発症が考えられたが，CT スキャンによる診断は行われなかった。有害事象の報告はなかった。
10031-002	57	男	ロラゼパム	なし	高血圧，糖尿病および右脳血管発作の既往歴を有していた。左前頭てんかん性棘徐波昏迷の重積状態（持続時間は不明）を発症し本試験に組み入れられた。ロラゼパム投与後3分以内に発作は消失し，完全にコントロールされた。治験責任医師によりロラゼパムの効果は「満足」と評価されたが，有害事象の報告はなかった。ロラゼパム投与11日後に本被験者は死亡した。
10031-068	41	女	ロラゼパム	なし	組み入れ 9 日前に発熱および頭痛が発現するまで健康状態は良好であった。発熱・頭痛発現の翌日，強直間代発作を初めて発症し，フェニトインおよびフェノバルビタールが投与された。発作の頻度は増加し，組み入れ 4 日前からてんかん重積状態を呈し，昏睡状態となった。ロラゼパムが 2 回投与されたが，発作は消失しなかった。有害事象の報告はなかった。ロラゼパム投与 8 日後に持続性の低血圧および徐脈が発現し，治療は奏効せず死亡した。

Table 7-12. 死亡例一覧：100 試験

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	投与群	因果関係 (治験責任医師)	経過・処置・死因等
10031-071	49	男	ロラゼパム	なし	全般運動発作の重積状態が約5時間30分持続し，本試験に組み入れられた。ロラゼパムを2回投与されたが，発作消失時間は15分未満であり，フェノバルビタールを投与された。発作消失時間が短かったため，治験責任医師はロラゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。ロラゼパム投与12日後に硬膜下血腫の疑いで死亡した。
10041-191	60	男	ロラゼパム	なし	ロラゼパム投与 4 日前に持続性部分てんかんが認められ，本試験組み入れ前夜にフェニトイン 300 mg が投与された。ロラゼパム投与 10 分後に発作は消失したが，10 分後に再発した。再発した発作はロラゼパム 2 回目投与直後に消失したが，15 分後に再発し 45 分間持続し，その時点でフェニトイン 1000 mg が投与された。これらの発作は約 1 日後に消失した。中等度の鎮静が認められ，おそらく治験薬によるものと考えられた。本試験から 4 日後の血中フェニトイン値は 26 mg/L であった。翌日，昏睡状態となり，胃腸出血が認められた。3 日後，心肺停止状態で発見された。
10021-039	72	男	ジアゼパム	なし	組み入れ前に心停止が認められた。組み入れ前 61 時間以内に，フェニトイン 25 mg およびフェノバルビタール 240 mg を投与されたが奏効しなかった。組み入れ時，持続性の発作がみられ，昏睡状態にあった。痛刺激への反応および深部腱反射はなく，左足底反応では上向きの屈曲が認められた。ジアゼパムを 2 回投与されたが，発作は消失しなかった。治験責任医師はジアゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。被験者は治験薬投与から 48 時間以上経過後に死亡した。
10021-051	60	男	ジアゼパム	なし	組み入れ3日前に焦点性発作を伴う全般運動発作の重積状態を初めて発症し，フェニトインおよびフェノバルビタールを投与された。組み入れ時は昏睡状態であった。ジアゼパムを2回投与したが，発作は消失しなかったことから，治験責任医師はジアゼパムの効果を「不満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。被験者はジアゼパムの初回投与から48時間以上経過後に死亡した。
10021-053	64	男	ジアゼパム	なし	組み入れ時，被験者は昏睡状態にあり，全般運動発作の重積状態を発症していた。ジアゼパムを1回投与後，発作は消失し，その後再発しなかった。治験責任医師はジアゼパムの効果を「満足」と評価した。有害事象の報告はなかった。昏睡状態は持続し，被験者は組み入れから24時間以内に死亡した。

Source：100 試験総括報告書 37～41 頁

7.2.3.3. 重篤な有害事象

前項の死亡例以外に，総括報告書に重篤な有害事象の記載はなかった。

7.2.3.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による中止例は報告されなかった。

7.3. 結論

本試験では，てんかん重積状態に対するロラゼパム単回投与の有効率はジアゼパムに比べて高かったが，群間に有意差は認められなかった。ロラゼパム群で治験薬と関連のある有害事象は 7 例（13.7%）で認められた。また，本試験期間中および終了後に，死亡例が 10 例認められたが（ロラゼパム群 7 例，ジアゼパム群 3 例），いずれも治験薬と関連はなしとされた。以上の結果から，ロラゼパムはてんかん重積状態に対する安全で有効な治療であることが示された。

8. DMT 試験（5.3.5.1.2，参考資料）

試験の標題：てんかん重積状態の患者の初期治療としてロラゼパムまたはフェニトインを静脈内投与したときの無作為化比較試験

8.1. 試験概要

試験責任医師：David M. Teriman

試験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間：1982 年 1 月～1987 年 6 月

開発段階：医師主導試験[a]

8.1.1. 目的

てんかん重積状態の患者を対象に初期治療としてロラゼパム 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および安全性を比較する。

8.1.2. 試験デザイン

本試験はてんかん重積状態の入院患者を対象とした単施設，非盲検，無作為化，実薬対照試験として実施した。被験者は，ロラゼパム（0.1 mg/kg）またはフェニトイン（18 mg/kg）に無作為に割り付けした。

試験薬投与終了後 15[b]～75 分以内に臨床上または脳波上の発作が認められない場合，試験薬を有効とみなした。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した，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[c]した場合は，試験薬を無効とみなした。試験薬が無効の場合，もう一方の試験薬を第 2 試験薬として投与した。第 2 試験薬が無効の場合は，医師が試験外で治療を行った。被験者は第 1 試験薬（初回投与時の試験薬）あるいは第 2 試験薬投与後，少なくとも 24 時間観察されたのちに試験を終了した。

試験完了後に，てんかん重積状態で再入院した場合は，本試験へ再度組み入れ，試験薬を投与することができた。

試験薬投与中および投与後は，血圧および呼吸数を観察し，被験者が完全に覚醒するまで意識レベルを評価した。

---

a 本試験のデータは，試験実施責任医師より旧ワイス社に提供され，旧ワイス社が解析を実施した。

b 投与終了直後の 15 分間は，薬剤が脳内に到達する時間とみなし設定した。

c 再発は以下のいずれかと定義した：1）意識が完全に回復しないまま複数の発作を連続して発症している状態，または 2）臨床上または脳波上の発作が 10 分超持続している状態

予定被験者数：120 例（成人 60 例，小児 60 例）

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

以下の選択基準をすべて満たし，かつ除外基準に該当しないてんかん重積状態の患者を組み入れ対象とした。

選択基準

1. 60 分以内にてんかん発作が 2 回以上発現し，発作間で意識が完全に回復しない患者
2. 意識障害を伴う持続性の強直性または間代性のけいれん性発作を 10 分超発現している患者

   なお，本試験の初期においては，以下もてんかん重積状態に含めた。

3. 意識障害および少なくとも軽微なけいれんを伴う脳波上の持続性両側発作性放電（非対称性である場合も含めた）を 10 分超発現している患者

8.1.3.1. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

1. 重度の心肺，肝または腎疾患を有する患者
2. 妊娠中の患者
3. ヒダントインまたはベンゾジアゼピンに対する既知の過敏症の患者

8.1.4. 試験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 試験薬およびロット番号

市販品が使用された。

8.1.4.2. 用法および用量

ロラゼパムは 0.1 mg/kg の用量を 2 mg/分以下の速度で，フェニトインは 18 mg/kg の用量を 50 mg/分以下の速度で，それぞれ注射液として緩徐に静脈内投与した。投与終了後 15～75 分以内に発作が認められるか，もしくは 24 時間以内に発作が再発した場合は，もう一方の試験薬を第 2 試験薬として投与した。

8.1.4.3. 投与期間

投与終了後 15～75 分以内に発作が認められるか，または 24 時間以内に再発した場合は，もう一方の試験薬を第 2 試験薬として投与した。

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 有効性の評価項目

主要有効性評価項目

- 第 1 試験薬の投与終了後 15～75 分以内に消失し，24 時間以内に再発しない発作の割合（第 1 試験薬の有効率）

副次有効性評価項目

- 第 2 試験薬の投与終了後 15～75 分以内に消失し，24 時間以内に再発しない発作の割合（第 2 試験薬の有効率）
- 第 1 試験薬投与開始から発作消失までの時間

8.1.5.2. 安全性の評価項目

- 有害事象およびバイタルサイン（血圧，呼吸数の変化）

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 解析対象集団

ITT 集団（すべての発作）：すべての被験者のすべての発作を対象とする解析対象集団（再度組み入れられた被験者の発作を含む）

ITT 集団（初回発作）： すべての被験者の初回発作を対象とする解析対象集団（再度組み入れられた被験者を除く）

8.1.6.2. 統計解析

有効率の評価は, 治験薬および反応を因子とした 2 x 2 のクロス表を用いて評価した。p 値は Fisher の直接確率検定，カイ二乗検定を用いて算出した。なお，有意水準は 0.05 とし両側検定で p 値を算出した。

第 1 試験薬投与開始から発作消失までの時間を，生存時間解析の手法を用いて解析した。無効例を含めた解析では，第 1 試験薬投与により発作が消失しなかった被験者は，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りとした。全投与の有効率については，発作消失までの時間は解析しなかった。無効例を除外した解析では，第 1 試験薬投与により発作が消失しなかった被験者を除いて解析した。生存時間解析の分布の群間差は，Log-rank 検定および Wilcoxon 検定を用いて解析した。

8.2. 試験結果

8.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 8-1 に示した。

［ITT 集団（初回発作）第 1 試験薬］本試験には 79 例が組み入れられ，38 例にロラゼパム，41 例にフェニトインが投与された。79 例のうち，25 例では第 2 試験薬が投与された（ロラゼパム 16 例，フェニトイン 9 例）。

［ITT 集団（すべての発作）第 1 試験薬］本試験では 6 例で複数回の組み入れが行われ，これらの被験者は，組み入れごとに新規の被験者として取り扱われた。延べ発作回数は 87 回であり，44 回にロラゼパム，43 回にフェニトインが投与された。87 回のうち，28 回では第 2 試験薬が投与された（ロラゼパム 18 回，フェニトイン 10 回）。

これらの被験者の詳細は Table 8-2 に示した。

Table 8-1.　被験者の内訳および解析対象集団：DMT 試験

	ロラゼパム	フェニトイン	合計
組み入れ例	38	41	79
治験薬投与例	38	41	79
ITT集団（初回発作）			
第1試験薬	38	41	79
第2試験薬	16	9	25
ITT集団（すべての発作）[a]			
第1試験薬	44	43	87 [b]
第2試験薬	18	10	28

Source：DMT 試験総括報告書 22 頁

a. 延べ例数（発作回数）

b. 5 例は 2 回，1 例は 4 回組み入れられた。これらの被験者は組み入れごとに新規の被験者として取り扱った。

Table 8-2. 複数回組み入れられた被験者：DMT 試験

被験者番号 初回 2 回目以降	組み入れ日	次回組み入れまでの月数	試験薬	有効性
102	1982年2月16日		フェニトイン	あり
110	1982年7月25日	5ヵ月超	ロラゼパム	あり
115	1982年12月2日		フェニトイン	あり
134	1984年3月13日	15ヵ月超	ロラゼパム	あり
181	1986年10月30日	31ヵ月超	ロラゼパム	あり
198	1986年12月30日	2ヵ月間	ロラゼパム	あり
126	1983年12月28日		ロラゼパム	あり
129	1984年2月16日	3ヵ月超	ロラゼパム	あり
174	1985年9月16日		フェニトイン	あり
176	1986年1月4日	4ヵ月未満	フェニトイン／ロラゼパム	あり，第2試験薬に対して
184	1986年1月19日		ロラゼパム／フェニトイン	なし
196	1986年12月26日	4ヵ月超	フェニトイン／ロラゼパム	あり，第2試験薬に対して
193	1986年11月5日		ロラゼパム	あり
200	1987年5月16日	6ヵ月超	ロラゼパム	あり

Source：DMT 試験総括報告書 18 頁

ITT 集団（初回発作）の人口統計学的特性を Table 8-3 に示した。また，ITT 集団（すべての発作）の発作の種類を Table 8-4 に示した。組み入れられた被験者 79 例中，76 例が男性，3 例が女性であった。ロラゼパム群の平均年齢（範囲）は 59.7 歳（32～78 歳）であり，平均体重（範囲）は 70.2 kg（45～103 kg）であった。フェニトイン群の平均年齢（範囲）は 58.5 歳（30～87 歳）であり，平均体重（範囲）は 68.2 kg（50～90 kg）であった。両群とも，ほぼ 9 割が臨床上の発作であった。人口統計学的特性において両群で大きな違いは認められなかった。なお，試験実施計画書で予定されていた小児の組み入れはなかった。

Table 8-3. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：DMT 試験

	ロラゼパム (n=38)	フェニトイン (n=41)
年齢（歳）	(n=37) [b]	(n=39) [b]
平均 ± 標準偏差	59.7 ± 9.9	58.5 ± 14.6
範囲	32 - 78	30 - 87
性別，例数（%）		
男性	38 (100)	38 (93)
女性	0	3 (7)
人種，例数（%）		
白人	19 (50)	16 (39)
黒人	14 (37)	20 (49)
その他	4 (11)	4 (10)
不明	1 (3)	1 (2)
体重 （kg）		
平均 ± 標準偏差	70.2 ± 11.5	68.2 ± 10.3
範囲	45 - 103	50 - 90
一次診断の病因，例数（%）		
てんかん（+その他の増悪因子）	15 (39)	19 (46)
脳症[a]	19 (50)	19 (46)
不明	4 (11)	3 (8)
前治療，例数（%）		
あり	14 (37)	15 (37)
なし	22 (58)	24 (58)
不明	2 (5)	2 (5)

Source：DMT 試験総括報告書 16 頁
a. 脳症には急性頭部損傷，器質的病変，感染，中毒性代謝性，物質乱用もしくは離脱が含まれる。
b. 組み入れ例数と異なる理由は，総括報告書に記載なし。

Table 8-4. 発作の種類（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験

	ロラゼパム (n=44)	フェニトイン (n=43)
臨床上の発作	39 (89)	38 (88)
脳波上の発作	5 (11)	4 (10)
不明	0	1 (2)

Source：DMT 試験総括報告書 20 頁　　例数（%）
n：延べ例数

被験者の前治療薬の内訳を Table 8-5 に示した。抗けいれん薬と抗てんかん薬が多く使用されていた。

Table 8-5. 前治療薬（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験

	ロラゼパム (n=44)	フェニトイン (n=43)
ジアゼパム	10 (23)	14 (33)
フェニトイン	7 (16)	3 (7)
デキサメタゾン	1 (2)	0
フェノバルビタール	1 (2)	0

Source：DMT 試験総括報告書 21 頁　　例数（%）
n：延べ例数

本試験では，被験者の推定体重を基に試験薬の投与量を算出したため，実際の投与量が試験実施計画書で規定した用量（ロラゼパム 0.1 mg/kg，フェニトイン 18 mg/kg）から逸脱する場合があった。ロラゼパムの平均投与量±標準偏差は，初回発作で 0.097±0.015 mg/kg，すべての発作で 0.097±0.016 mg/kg であった。ロラゼパムの投与量範囲は 0.032～0.122 mg/kg であった。フェニトインの平均投与量±標準偏差は，初回発作で 17.48±2.45 mg/kg，すべての発作で 17.43±2.41 mg/kg であった。フェニトインの投与量範囲は 8.33～23.14 mg/kg であった。

8.2.2. 有効性の結果

8.2.2.1. 有効率

ITT 集団（すべての発作）および ITT 集団（初回発作）における有効率の結果を Table 8-6 に示した。

第 1 試験薬の有効率

すべての発作に対する第 1 試験薬の有効率は，ロラゼパム群で 75%（33/44 回），フェニトイン群で 53%（23/43 回）であり，ロラゼパム群の有効率はフェニトイン群に比べて統計的に有意に高かった（p=0.045）。初回発作に対する第 1 試験薬の有効率は，ロラゼパム群で 71%（27/38 例），フェニトイン群で 56%（23/41 例）であり，ロラゼパム群の有効率はフェニトイン群に比べて高かったが，統計的な有意差は認められなかった。

第 2 試験薬の有効率

すべての発作に対する第 2 試験薬の有効率は，ロラゼパム群で 56%（10/18 回），フェニトイン群で 56%（5/9 回）であった。

Table 8-6. 有効率[a]：DMT 試験

	試験薬		p 値	
	ロラゼパム	フェニトイン	Fisher の直接確率検定	カイ二乗検定
第1試験薬				
ITT集団（すべての発作）[b]	33/44 (75)	23/43 (53)	0.045	0.036
ITT集団（初回発作）	27/38 (71)	23/41 (56)	0.243	0.168
第2試験薬				
ITT集団（すべての発作）[b]	10/18 (56)[c]	5/9 (56)[d]	1.000	1.000

Source：DMT 試験総括報告書 24 頁
a. 発作消失例数／投与例数（%）
b. 延べ例数（発作回数）
c. フェニトインが無効であった被験者 2 例では，第 2 試験薬としてロラゼパムの投与を行わなかった。
d. 被験者 2 例を除外した：1 例は筋弛緩薬（Pavulon）も投与したため，第 2 試験薬を投与しなかった；1 例は第 2 試験薬に対する有効性が不明であった。

8.2.2.2. 第 1 試験薬投与開始から発作消失までの時間

第 1 試験薬投与開始から発作消失までの時間を Table 8-7 に示した。

無効例を含めた解析では，ロラゼパム群の 25%で 5 分以内に，50%で 39 分以内に発作が消失した。フェニトイン群では 25%で 26 分以内に消失した。フェニトイン群の 50%および 75%とロラゼパム群の 75%の値は，データ打ち切り例が多く算出できなかった。Wilcoxon 検定では，ロラゼパム群の発作消失までの時間は，フェニトイン群と比較して統計的に有意に短かったが（p=0.048），Log-rank 検定では有意な差は認められなかった。

無効例を除外した解析では，いずれの四分位点においても，ロラゼパム群の発作消失までの時間はフェニトイン群と比べて短かった。Wilcoxon 検定ではロラゼパム群はフェニトイン群に対して統計的に有意な差が認められたが（p=0.035），Log-rank 検定では統計的に有意な差は認められなかった。

Table 8-7. 第 1 試験薬投与開始から発作消失までの時間（分）（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験

	無効例を含む		無効例を除外	
四分位点	ロラゼパム (n=26)	フェニトイン (n=33)	ロラゼパム (n=18)	フェニトイン (n=16)
消失までの時間（分）				
75%	NA	NA	15	30
50%（中央値）	39	NA	6	16
25%	5	26	2	10
検定結果（p値）				
Wilcoxon	0.048		0.035	
Log-rank	0.092		0.251	

Source：DMT 試験総括報告書 26 頁
n：延べ例数；第 1 試験薬の投与開始時に発作が起こっていなかった被験者は解析に含めなかった。
NA：データ打ち切り例が多く算出できなかった。

8.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 8-8 に示した。

Table 8-8. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験

	ロラゼパム (n=44)	フェニトイン (n=43)
有害事象発現例	17 (27)	19 (36)
死亡例 [a]	11 (18)	7 (13)
重篤な有害事象発現例	-	-
有害事象による中止例	0	0

Source：DMT 試験総括報告書 27-29, 33 頁　　例数（%）
n：延べ例数
-：死亡例以外に，総括報告書に記載はなかった。
a. ロラゼパム群の 4 例およびフェニトイン群の 4 例では第 2 試験薬が投与された（Table 8-10 参照）。

8.2.3.1. 有害事象

安全性解析は，ITT 集団（すべての発作）を対象に実施した。有害事象の発現状況を Table 8-9 に示した。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。本試験では低血圧，無呼吸および低換気が有害事象として報告された。

Table 8-9. 有害事象の発現率（ITT 集団－すべての発作）：DMT 試験

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
低換気	4 (9)	3 (17)	4 (9)	1 (10)

Source：DMT 試験総括報告書 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）。

8.2.3.2. 死亡

本試験に組み入れられた被験者 79 例のうち，18 例が死亡した。死亡例の詳細は Table 8-10 に示した。

死亡例 18 例のうち 2 例は，てんかん重積状態に直接関連した死亡と試験責任医師が判断した。62 歳の男性被験者（被験者番号 116）は，てんかん重積状態中に誤嚥し死亡した。本被験者では第 1 試験薬（フェニトイン）投与後に発作は消失せず，2 時間後に死亡した。60 歳の男性被験者

（被験者番号 162）は，心肺停止およびうっ血性心不全を発現し，第 1 試験薬（ロラゼパム）投与後に発作は消失したものの，49 時間後に死亡した。

Table 8-10. 試験期間中に死亡した被験者一覧：DMT 試験

被験者番号	年齢（歳）	性別	試験薬（第 1 試験薬／第 2 試験薬）	てんかん重積状態との因果関係	死因
104	62	男	ロラゼパム／フェニトイン	なし	心肺停止
107	39	男	ロラゼパム	なし	ホジキンの合併症に起因する心肺停止
116	62	男	フェニトイン	あり	てんかん重積状態中の誤嚥－死亡
119	68	男	フェニトイン／ロラゼパム	なし	低酸素脳症
121	78	男	フェニトイン	なし	転移性脳腫瘍（原発：膀胱）
136	65	男	ロラゼパム／フェニトイン	なし	心肺停止に起因する低酸素性脳症による気管支肺炎，扁平上皮癌
138	63	男	ロラゼパム	なし	脳卒中に起因する誤嚥による心肺停止
141	64	男	フェニトイン／ロラゼパム	なし	心肺停止に起因する低酸素性脳症
150	54	男	ロラゼパム／フェニトイン	なし	敗血症，代謝不均衡に起因する心肺停止
152	65	男	ロラゼパム	なし	脳血管発作
153	87	男	フェニトイン／ロラゼパム	なし	肺炎
154	66	男	ロラゼパム	なし	敗血症および硬膜下出血
162	60	男	ロラゼパム	あり	うっ血性心不全に起因する心肺停止
165	35	男	フェニトイン	なし	後天性免疫不全症候群（AIDS），トキソプラズマ症，脳炎，複数菌肺炎
170	58	男	ロラゼパム	なし	心筋梗塞
182	65	男	ロラゼパム	なし	敗血症に起因する心肺停止
201	76	男	フェニトイン／ロラゼパム	なし	腎不全および低酸素性代謝性アシドーシスに起因する心肺停止
202	53	男	ロラゼパム／フェニトイン	なし	進行性徐脈，心肺停止

Source：DMT 試験総括報告書 33 頁

8.2.3.3. 重篤な有害事象

前項の死亡例以外に，総括報告書に記載はなかった。

8.2.3.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による中止例は報告されなかった。

8.2.3.5. 覚醒するまでの時間

試験薬投与後，被験者が覚醒するまでの時間を，試験薬投与に関連した鎮静状態とみなし，第 1 試験薬投与後の有効例を対象に群間で比較した。覚醒までの時間（中央値）はロラゼパム群で 18 時間，フェニトイン群で 12 時間であり，ロラゼパム群の方がフェニトイン群と比べて長かった。Log-rank 検定では統計的な有意差は認められなかったが（p=0.059），Wilcoxon 検定では統計的に有意な差（p=0.012）が認められた。

8.3. 結論

本試験において，ロラゼパムはフェニトインと比較して有効率も高く，発作消失までの時間も短かった。また，ロラゼパムの低血圧および呼吸抑制の発現率はフェニトインよりも低かった。これらの結果から，ロラゼパムは，てんかん重積状態の初期治療およびコントロールにおいて有用であることが示された。

9. 411 試験（5.3.5.1.3，参考資料）

治験の標題：てんかん重積状態を対象にロラゼパム（Ativan）およびジアゼパムを静脈内投与した時の有効性を評価する前向き二重盲検試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：9 施設（カナダ）

公表文献：なし

治験期間：1989 年 10 月～1991 年 2 月

開発段階：総括報告書に記載なし

9.1.1. 目的

ロラゼパムまたはジアゼパムを静脈内投与した時のてんかん重積状態に対する有効性および安全性を比較する。

9.1.2. 治験デザイン

本試験は，てんかん重積状態の入院患者を対象とした多施設共同，二重盲検，無作為化，実薬対照，並行群間比較試験として実施した。被験者はロラゼパム（2 mg/mL）またはジアゼパム（5 mg/mL）に無作為に割り付けた。治験薬は 2 mL の注射液として緩徐に静脈内投与した（投与速度の目安：1 mL/分）[a]。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は，同量の治験薬を追加投与した。追加投与終了から 10 分以内に発作が消失しない場合は，他の方法で処置した。治験薬投与後に発作が消失した場合，治験薬の最終投与から 15 分以上経過後に，治験責任医師の裁量で，維持療法を開始することができた。追加の抗けいれん薬および維持療法は治験責任医師が最新の臨床情報を基に選択した。

なお，試験実施期間中（約 18 カ月），治験薬投与から 7 日間以上経過後に，てんかん重積状態が再発した場合は，再度，本試験へ組み入れ，治験薬を投与することができた。

治験薬の投与前，投与終了から 2 分，4 分，10 分および 15 分後に，意識レベルおよびバイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数）を記録した。また，維持療法終了時から 15 分，12 時間，24 時間後に血液検体を採取し，維持療法で使用した抗けいれん薬の濃度を測定した。最後の治験薬投与から 24 時間経過後，または治験責任医師による疾患評価が完了した時点で治験終了とした。なお，治験薬を 1 回以上投与され，最後の治験薬投与終了から 30 分以上観察された被験者を，治験完了例とみなした。

予定被験者数：80 例

---

a 必要に応じて，併用療法として，酸素吸入（2 L/min）および 50%ブドウ糖注射液 50 mL の投与を行った。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～65 歳の成人を組み入れ対象とした。以下の 9.1.3.1 項に示す発作が治験実施施設で確認された患者を対象としたが，欠神発作，複雑部分発作および単純部分発作状態の場合は，既往歴を基に発作の種類を特定することができた。

9.1.3.1. 選択基準

1. 強直間代発作の重積状態で，1 時間以内に 2 回以上の発作，短時間に 2 回以上連続する発作（発作間で意識の回復なし）または 15 分以上持続する発作を呈し，未治療なら 30 分以上持続すると治験責任医師が判断する発作を伴う患者

2. 欠神発作（小発作）の重積状態で，脳波により全般性 3Hz 棘徐波を伴う昏迷状態の患者

3. 複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で，脳波異常を伴い，短間隔で繰り返す側頭葉発作または持続的な昏迷状態の患者（自動症の有無は問わない）

4. 単純部分発作の重積状態で，意識混濁を伴わずに，臨床上および脳波の体性運動発作が頻発する患者（ジャクソン発作の有無は問わない）

9.1.3.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

1. 救急救命室への到着前に，進行中の発作に対して抗けいれん薬が投与された患者

2. ベンゾジアゼピン系薬剤または他の静注製剤（ポリエチレンもしくはプロピレングリコール，エチルアルコールもしくはベンジルアルコール，安息香酸ナトリウムなど）に対する既知の過敏症を有する患者

3. モノアミン酸化酵素阻害剤を併用中または最近使用した患者

4. 48 時間以上にわたる持続性部分てんかんの患者

5. 急性可逆性代謝異常（低血糖，低カルシウム血症，低ナトリウム血症等）に起因するてんかん重積状態の患者

6. 余命が 2 日以内の終末期の疾患の患者

7. 持続的な管理を要する不整脈の患者

8. 持続的な昇圧処置を要する高度の低血圧を有する患者

9. 妊娠中または妊娠が疑われる患者

10. 鎮静薬またはアルコール離脱に起因する再発性発作を有する患者または疑われる患者

11. 進行性神経障害に関連する薬剤抵抗性てんかん重積状態の既往歴を有する患者

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロラゼパム注射液は，褐色アンプル入り製剤（2 本）として提供された。1 アンプルはロラゼパム 4 mg（2 mL の注射液で 2 mg/mL）を含有した（ロット番号 T810）。

ジアゼパム注射液は，褐色アンプル入り製剤（2 本）として提供された。1 アンプルはジアゼパム 10 mg（2 mL の注射液で 5 mg/mL）を含有した（ロット番号 048902）。

9.1.4.2. 用法および用量

ロラゼパム（2 mg/mL）またはジアゼパム（5 mg/mL）を，2 mL の注射液として緩徐に静脈内投与した（投与速度の目安：1 mL/分）。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は，同量の治験薬を追加投与した。

9.1.4.3. 投与期間

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は, 同量の治験薬を追加投与した。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 有効性の評価項目

主要有効性評価項目

- 発作が治験薬の初回投与終了後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しない被験者の割合（初回投与の有効率）
- 発作が治験薬の初回または追加投与終了後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しない被験者の割合（全投与の有効率）

副次有効性評価項目

- 治験薬の最終投与終了時から発作消失までの時間
- 発作が消失したが維持療法の効果発現前に発作が再発した被験者（一時的に発作が消失した被験者）の割合

その他の有効性評価項目

- 治験薬の初回投与開始から発作消失までの時間

9.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象およびバイタルサイン（仰臥位血圧，脈拍数，呼吸数）

なお，有害事象における治験薬との因果関係は以下の 4 段階で判定し［1. 関連あり（Definitely related），2. 多分関連あり（Probably related），3. 関連あるかもしれない（Possibly related），4. 関連なし（Not related）］，「4. 関連なし」以外の場合を治験薬と関連のある有害事象とした。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 症例数の設定根拠

総括報告書に記載なし

9.1.6.2. 解析対象集団

本試験の被験者数およびてんかん重積状態の発作の件数を基に，以下の 4 つの解析対象集団を設定した。初回発作を対象とした解析対象集団を主要な解析対象集団とした。

1. ITT 集団（すべての発作）：すべての被験者のすべての発作を対象とする解析対象集団
2. ITT 集団（初回発作）：すべての被験者の初回発作を対象とする解析対象集団
3. 有効性評価可能集団（すべての発作）：有効性評価が可能な被験者のすべての発作を対象とする解析対象集団
4. 有効性評価可能集団（初回発作）：有効性評価が可能な被験者の初回発作を対象とする解析対象集団

9.1.6.3. 統計解析

有効性

初回投与の有効率，全投与の有効率および医師の有効性評価：すべて有意水準は 0.05 とし，両側検定で p 値を算出した。初回投与の有効率は，治験薬および反応を因子とし，治験責任医師を調整因子（層）とした Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。また，全投与の有効率は，層別並べかえ検定をを用いて解析した。治験責任医師間の評価の一貫性については，各層の 2 x 2 のクロス表について，オッズ比の均一性を評価する並べかえ検定を用いて解析した。また，有効率の群間差に対する予後変数の影響を評価するために，投与群，反応および予後変数の交互作用を，層別した 2 x 2 のクロス表で評価した。層間の交互作用の p 値は，オッズ比の均一性を評価する Breslow-Day 検定を用いて求めた。

発作消失までの時間：初回投与から発作消失までの時間を，生存時間解析の手法を用いて解析した。生存時間の分布の群間差は，Log-rank 検定を用いて解析した。すべての発作に対する初回投与開始から発作消失までの時間についての解析では，発作が消失しなかった被験者は，発作が消失した被験者での最長観察時間（65 分）より 1 分長い時間で観察を打ち切った。初回発作に対する初回投与開始から発作消失までの時間についての解析では，初回投与で発作が消失しなかった被験者は，初回投与で発作が消失した被験者での最長観察時間（20 分）より 1 分長い時間で観察を打ち切った。

安全性

有害事象は投与群別に集計した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 9-1 に示した。本試験には 58 例が組み入れられ，30 例にロラゼパムが投与され，28 例にジアゼパムが投与された［ITT 集団（初回発作）］。

治験薬投与例 58 例のうち 3 例（疑似てんかん重積の 2 例，低血糖性けいれんの 1 例）は，有効性解析から除外された。このため，有効性評価可能集団（初回発作）には，55 例（ロラゼパム 29 例，ジアゼパム 26 例）が含まれ，有効性評価可能集団（すべての発作）には 59 例（延べ例数）が含まれた。

また，本試験では，4 例で 2 回組み入れが行われた。2 例では 2 回ともロラゼパムが投与され，2 例ではジアゼパムおよびロラゼパムが両方投与された。これらの被験者は，安全性解析対象集団である ITT 集団（すべての発作）において，組み入れごとに新規の被験者として取り扱った。

Table 9-1. 被験者の内訳および解析対象集団：411 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	合計
組み入れ例			58
治験薬投与例	30	28	58
ITT集団（初回発作）	30	28	58
有効性評価可能集団（初回発作）	29	26	55 [a]
ITT集団（すべての発作）[b]	34	28	62 [c]
有効性評価可能集団（すべての発作）[b]	33	26	59

Source：411 試験総括報告書 21 - 25 頁
a. 疑似てんかん重積の 2 例および低血糖性けいれんの 1 例は有効性解析から除外した。
b. 延べ例数
c. 4 例は 2 回組み入れられた。これらの被験者は組み入れごとに新規の被験者として取り扱った。

ITT集団（初回発作）における人口統計学的特性をTable 9-2に示した。組み入れられた被験者58例中，26例は男性，32例は女性であった。ロラゼパム群の平均年齢（範囲）は46.8 歳（9～86歳）であり，平均体（範囲）重は70.0 kg（48～113 kg）であった。ジアゼパム群の平均年齢（範囲）は38.6 歳（16～61歳）であり，平均体重（範囲）は72.6 kg（54～135 kg）であった。人口統計学的特性において両群で大きな違いは認められなかった。なお，ロラゼパム群の9歳の1例は，組み入れ基準（18～65歳以下）から逸脱していたが，解析対象とした。

Table 9-2. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：411 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	合計
	(n=30)	(n=28)	(n=58)
年齢（歳）			
平均 ± 標準偏差	46.8 ± 22.5	38.6 ± 13.1	42.8 ± 18.9
範囲	9 - 86	18 - 61	9 - 86
性別，例数（%）			
男性	13 (43.3)	13 (46.4)	26 (44.8)
女性	17 (56.7)	15 (53.6)	32 (55.2)
体重 （kg）			
平均 ± 標準偏差	70.0 ± 21.3	72.6 ± 22.5	71.3 ± 21.5
範囲	48 - 113	54 - 135	48 - 135
人種，例数 （%）			
白人	26 (86.7)	25 (89.3)	51 (87.9)
その他	4 (13.3)	3 (10.7)	7 (12.1)

Source：411 試験総括報告書 21 頁

本試験中，被験者の約半数以上が抗けいれん薬または抗てんかん薬を併用していた（Table 9-3）。

Table 9-3. いずれかの投与群で 10%超の被験者に用いられた併用薬[a]（ITT 集団－すべての発作）：411 試験

分類	ロラゼパム	ジアゼパム
抗不安薬／筋弛緩薬	1 (3)	3 (11)
抗不安薬／精神安定剤	2 (6)	4 (14)
抗けいれん薬[b]	27 (79)	20 (71)
抗けいれん薬／催眠薬／鎮静薬	8 (24)	5 (18)
抗てんかん薬	18 (53)	15 (54)
降圧薬/利尿薬	2 (6)	3 (11)
ビタミン剤	5 (15)	3 (11)

Source：411 試験総括報告書 26 頁

a. 投与例数（%）

b. 「抗けいれん薬」，「抗けいれん薬／催眠薬／鎮静薬」および「抗てんかん薬」の区分は，その区分に属するさまざまな薬剤の適応症に基づき定義した。本試験の目的において，これら 3 つの区分に属する薬剤はすべて，「抗けいれん薬」の区分に分類することが可能である。

9.2.2. 有効性の結果

9.2.2.1. 有効率

各解析対象集団における有効率（発作消失例／治験薬投与例）の結果を Table 9-4 に示した。

ITT 集団（初回発作）における初回投与の有効率は，ロラゼパム群で 80%（23/30 例），ジアゼパム群では 57.1%（12/28 例）であり，ロラゼパム群の有効率はジアゼパム群に比べて統計的に有意に高かった（p=0.044）。全投与の有効率は，ロラゼパム群で 93.3%（28/30 例），ジアゼパム群では 85.7%（24/28 例）であった。

有効性評価可能集団（初回発作）における初回投与の有効率は，ロラゼパム群で 82.8%（24/29 例），ジアゼパム群では 53.8%（14/26 例）であり，ロラゼパム群の有効率はジアゼパム群に比べて統計的に有意に高かった（p=0.009）。全投与の有効率は，ロラゼパム群で 93.1%（27/29 例），ジアゼパム群では 84.6%（22/29 例）であった。

ITT 集団（すべての発作）および有効性評価可能集団（すべての発作）における初回投与および全投与の有効率も，初回発作に対する結果と同様であった。

Table 9-4. 有効率 [a]：411 試験

	ロラゼパム	ジアゼパム	群間差 (%)	p 値
ITT 集団				
初回発作				
初回投与 [b]	24/30 (80.0)	16/28 (57.1)	22.9	0.044
全投与 [c]	28/30 (93.3)	24/28 (85.7)	7.6	0.394
すべての発作				
初回投与 [b]	27/34 (79.4)	16/28 (57.1)	22.3	0.043
全投与 [c]	31/34 (91.1)	24/28 (85.7)	5.5	0.419
有効性評価可能集団				
初回発作				
初回投与 [b]	24/29 (82.8)	14/26 (53.8)	28.9	0.009
全投与 [c]	27/29 (93.1)	22/26 (84.6)	8.5	0.231
すべての発作				
初回投与 [b]	27/33 (81.8)	14/26 (53.8)	28.0	0.010
全投与 [c]	30/33 (90.9)	22/26 (84.6)	6.3	0.410

Source：411 試験総括報告書 28 頁
a. 発作消失例数／投与例数（%）
b. 治験責任医師を調整因子（層）とする Mantel-Haenszel 法に基づく解析
c. 治験責任医師を調整因子（層）とする並べかえ検定に基づく解析

また，発作が消失したが維持療法の効果発現前に発作が再発した被験者（一時的に発作が消失した被験者）の割合を評価した。ITT 集団（初回発作）における一時的に発作が消失した被験者の割合は，ロラゼパム群で 4%（1/28 例），ジアゼパム群で 17%（4/24 例）であった。有効性評価可能集団（初回発作）における一時的に発作が消失した被験者の割合は，ロラゼパム群で 4%（1/27 例），ジアゼパム群で 18%（4/22 例）であった。

9.2.2.2. 投与開始から発作消失までの時間

ITT 集団（初回発作）および有効性評価可能集団（初回発作）における初回投与開始から発作消失までの時間を Table 9-5 に示した。初回発作に対する初回投与開始から発作消失までの時間は，ロラゼパム群の方がジアゼパム群に比べて短い傾向にあったが，群間で有意な差は認められなかった［ITT 集団（初回発作）の Log-rank 検定 p=0.237］。

Table 9-5. 初回発作に対する初回投与開始から発作消失までの時間（分）[a]：411 試験

四分位数	ITT 集団		有効性評価可能集団	
	ロラゼパム (n=25)	ジアゼパム (n=26)	ロラゼパム (n=24)	ジアゼパム (n=24)
25%	2.0	1.0	2.0	2.0
50%（中央値）	5.0	10.5	4.5	>20.0 [b]
75%	20.0	>20.0[c]	20.0	>20.0 [c]

Source：411 試験総括報告書 30 頁
a. 生存時間解析に基づく推定値
b. 薬剤投与時に活発な発作が認められた評価可能なジアゼパム投与患者の 50%未満で単回投与による治療の効果が認められた；これらの患者には打ち切り時間が設けられた。打ち切り時間は初回投与の効果が認められた患者における最大観察時間（20 分間）より長いと考えられた。
c. 薬剤投与時に活発な発作が認められた intent-to-treat および評価可能なジアゼパム投与患者の 75%未満で単回投与による治療の効果が認められた；これらの患者には打ち切り時間が設けられた。打ち切り時間は初回投与の効果が認められた患者における最長観察時間（20 分間）より長いと考えられた。

ITT 集団および有効性評価可能集団における初回または追加投与（全投与）開始から発作消失までの時間を Table 9-6 に示した。投与開始から発作消失までの時間は，ロラゼパム群の方がジアゼパム群に比べて短い傾向にあったが，群間で有意な差は認められなかった［有効性評価可能集団（初回発作）の Log-rank 検定 p=0.504］。

Table 9-6. 初回または追加投与（全投与）開始から発作消失までの時間（分）[a]：411 試験

四分位数	ITT 集団		有効性評価可能集団	
	ロラゼパム	ジアゼパム	ロラゼパム	ジアゼパム
初回発作	(n=25)	(n=26)	(n=24)	(n=24)
25%	2.0	1.0	2.0	2.0
50%（中央値）	5.0	5.5	4.5	5.5
75%	14.0	28.0	14.0	32.5
すべての発作	(n=29)	(n=26)	(n=28)	(n=24)
25%	3.0	1.0	2.5	2.0
50%（中央値）	5.0	5.5	4.5	5.5
75%	12.0	28.0	14.0	32.5

Source：411 試験総括報告書 31 頁
a. 生存時間解析に基づく推定値

また，最後の治験薬投与終了時から発作消失までの時間を評価したところ，ロラゼパムおよびジアゼパム群ともに，中央値は 1 分であった。

9.2.2.3. 発作型分類別の有効率および投与開始から発作消失までの時間

有効性評価可能集団（初回発作）における発作型分類別の解析結果を Table 9-7 に示した。

単純部分発作に対する有効率は，強直間代発作に対する有効率に比べて低い傾向にあった。なお，有効率の群間差は全投与よりも初回投与時において顕著であった。特に強直間代発作に対する初

回投与の有効率はロラゼパム群で 88%（15/17 例），ジアゼパム群で 54%（7/13 例）であり，群間差が大きかった。

投与開始から発作消失までの時間の中央値は，全般的にロラゼパム群の方がジアゼパム群に比較して短かった。両群の差は，単純部分発作および複雑部分発作において最も大きかった。

Table 9-7. 発作型分類別の有効性の結果（有効性評価可能集団－初回発作）：411 試験

発作の種類	治験薬	初回投与の有効率 [a]	全投与の有効率 [a]	投与開始から発作消失までの時間中央値（分）[b]
強直間代発作	ロラゼパム	15/17 (88)	16/17 (94)	3.0
	ジアゼパム	7/13 (54)	12/13 (92)	4.0
単純部分発作	ロラゼパム	5/7 (71)	6/7 (86)	6.5
	ジアゼパム	4/8 (50)	6/8 (75)	16.0
複雑部分発作	ロラゼパム	2/3 (67)	3/3 (100)	8.0
	ジアゼパム	3/5 (60)	4/5 (80)	23.0
欠神発作	ロラゼパム	2/2 (100)	2/2 (100)	2.5
	ジアゼパム	- [c]	- [c]	- [c]

Source：411 試験総括報告書 32 頁
a. 発作消失例数／投与例数（%）
b. 生存時間解析に基づく発作消失までの時間の中央値
c. ジアゼパム投与患者に欠神発作はみられなかった。

9.2.2.4. ベースライン特性別の有効率

ベースライン特性（性別，年齢，人種，発作型分類）別の有効率について群間で比較した結果を Table 9-8 に示した。いずれのベースライン特性についても，有効率の群間差に対して統計的に有意な交互作用は認められなかった。

Table 9-8. ベースライン特性別の有効率（%）：411 試験

ベースライン特性		例数	投与群		交互作用 [a]
			ロラゼパム	ジアゼパム	p 値
ITT 集団（初回発作）					
例数		58	30	28	
性別	男性	26	84.6	61.5	
	女性	32	76.5	53.3	0.877
年齢	40 歳以下	31	80.0	68.8	
	40 歳超	27	80.0	41.7	0.351
人種	白人	51	77.0	56.0	
	その他	7	100	66.7	0.420
発作型分類	強直間代発作	31	-	-	
	その他の発作	27	-	-	0.324
有効性評価可能集団（初回発作）					
例数		58	30	28	
性別	男性	25	84.6	58.3	
	女性	30	81.2	50.0	0.939
年齢	40 歳以下	28	85.7	64.3	
	40 歳超	27	80.0	41.7	0.686
人種	白人	49	80.0	54.2	
	その他	6	100	50.0	0.352
発作型分類	強直間代発作	30	-	-	
	その他の発作	25	-	-	0.471

Source：411 試験総括報告書 Table 12
a. 性別，人種および診断に関する交互作用 p 値はオッズ比の均一性を評価する Breslow-Day 検定に基づく。

9.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 9-9 に示した。

Table 9-9. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：411 試験

	ロラゼパム (n=34)	ジアゼパム (n=28)
有害事象発現例		
因果関係を問わない	7 (20.6)	4 (14.3)
治験薬と関連あり	2 (5.9)	1 (3.6)
重度の有害事象発現例	4 (11.8)	3 (10.7)
死亡例	0	0
重篤な有害事象発現例	-	-
有害事象による中止例	0	0

Source：411 試験総括報告書 33, 34 頁　　例数（%）
n：延べ例数
-：総括報告書に記載なし

9.2.3.1. 有害事象

有害事象はロラゼパム群の 7 例（20.6%），ジアゼパム群の 4 例（14.3%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は，ロラゼパム群の 2 例（5.9%；いずれも傾眠），ジアゼパム群の 1 例（3.6%；呼吸不全）に認められた。ロラゼパム群の傾眠（2 例）はいずれも自然回復したが，ジアゼパム群の呼吸不全（1 例）は挿管して人工呼吸器で処置した。

本試験では，重度の有害事象がロラゼパム群の 4 例（11.8%），ジアゼパム群の 3 例（10.7%）に認められた（Table 9-9）。重度の有害事象の一覧を Table 9-10 に示した。ロラゼパム群の傾眠（1 例）およびジアゼパム群の呼吸不全（1 例）は，治験薬と関連ありと判断された。重度の有害事象は，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，いずれも回復した。

Table 9-10. 重度の有害事象発現例一覧（ITT 集団－すべての発作）：411 試験

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	発作型分類	投与群	有害事象 [a]	因果関係	処置・転帰
41102-088	33	男	強直間代発作	ロラゼパム	吐物誤嚥 嘔吐反射消失	なし	ロラゼパム投与後に吐物誤嚥および嘔吐反射消失が発現した。挿管されたが，更なる治療なしで回復した。
41105-130[b]	不明	不明	不明	ジアゼパム	呼吸不全	あり	挿管して人口呼吸器で処置した。
41106-142	83	男	強直間代発作	ロラゼパム	意識レベルの低下	なし	治療せずに回復した。
41106-143	46	男	強直間代発作	ジアゼパム	血液学的検査異常	なし	手術不能の肺癌，肺気腫およびアルコール乱用の既往歴あり。組み入れ時，低色素性貧血（ヘモグロビン，89.0 g/L），血小板血症（血小板数，1,210x10^3/mm^3）および白血球増加症（白血球数，32.70x10^3/mm^3）がみられた。
41110-073	30	女	単純部分発作	ジアゼパム	昏睡	なし	ジアゼパム，クロバザム，フェノバルビタール，フェニトインおよびチオペンタールを投与後に昏睡状態となった。支持療法のみで 16 日後に昏睡から自然回復した。
41110-078[b]	不明	不明	不明	ロラゼパム	傾眠	あり	自然回復した。
41110-079	62	女	強直間代発作	ロラゼパム	昏睡	なし	発現日に自然回復した。

Source：411 試験総括報告書 33, 34 頁
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. 年齢，性別および発作型分類は総括報告書に記載なし。

9.2.3.2. 死亡

本試験では，死亡例は報告されなかった。

9.2.3.3. 重篤な有害事象

総括報告書に記載なし

9.2.3.4. 有害事象による投与中止

本試験では，有害事象による中止例は報告されなかった。

9.2.3.5. バイタルサインおよび臨床検査

バイタルサインでは，初回投与後 15 分の脈拍数の平均値が，ジアゼパム群でロラゼパム群と比べて低かったが，ベースラインから初回投与後 15 分までの変化の平均値は，両群ともに 5 拍/分未満であり（ロラゼパム群 3 拍/分，ジアゼパム群 4 拍/分），大きな違いは認められなかった。

臨床検査では，血液学的検査値の異常がジアゼパム群の 1 例（41106-143）で認められ，重度の有害事象として報告された（Table 9-10）。本被験者では組み入れ時に検査値異常が認められており，治験責任医師により治験薬との関連性は否定された。また，ロラゼパム群の 1 例（41107-190；39 歳，男性）では，アルカリホスファターゼ値の上昇（332.0 U/L）が認められたが，治験薬との因果関係は否定された。

バイタルサインおよび臨床検査において，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

9.3. 結論

本試験の結果から，てんかん重積状態はロラゼパムの単回投与により迅速にコントロール可能であることが示された（80%）。また，これはジアゼパム投与患者の場合（57%）と比較して高い割合であった。ロラゼパムはてんかん重積状態に対して有効であり，安全性にも問題がないことがが示された。

10. 415/416 試験（5.3.5.1.4，参考資料）

治験の標題： てんかん重積状態を対象としたロラゼパム静脈内投与の用量反応試験

10.1. 試験概要

治験実施施設：13 施設（米国の 6 施設およびカナダの 7 施設）

公表文献：Andermann F, Cendes F, Sherwin A, et al. A dose-response study of intravenous lorazepam in the treatment of status epilepticus. Epilepsia 1994;35 Suppl 8:10.

治験期間：1991 年 11 月～1993 年 4 月

開発段階：総括報告書に記載なし

10.1.1. 目的

てんかん重積状態に対してロラゼパム 3 用量を静脈内に初回投与した時の用量反応を検討する。

10.1.2. 治験デザイン

415 試験と 416 試験は，てんかん重積状態の患者を対象とした多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験として，それぞれ米国およびカナダで実施した。415 試験と 416 試験は独立した試験として実施したが，治験薬の包装以外はほぼ同一の試験であったことから，これら 2 試験のデータを併合して解析した。

てんかん重積状態を確認した後，被験者をロラゼパム 1，2，4 mg のいずれかに無作為に割り付けた。二重盲検下で初回投与完了後 30 分以内に臨床上または脳波上の発作が認められない場合に，初回投与を有効と判断した[a]。初回投与が有効でない場合は，非盲検下で，必要に応じて，ロラゼパム 4 mg を 2 回まで（初回投与 10 分後，20 分後）追加投与した。治験実施計画書に規定された治療で発作が消失しない場合は，医師の裁量で追加処置を行った。また，フェニトインによる維持療法が治験実施国で標準医療として行われている場合には，治験薬の初回投与 10 分後から維持療法としてのフェニトインの静脈内投与を許容した。

治験薬の血漿中濃度を測定するために，投与前および投与 6 分後に血液検体を採取した。追加投与した場合は，各投与 6 分後に血液検体を採取した。また，投与直前および投与開始後は約 5 分間隔で，仰臥位血圧，脈拍数，呼吸数および意識レベルを発作が消失しバイタルサインが安定化するまで測定した。

予定被験者数：約 120 例（各用量に約 40 例）

a 初回投与開始時に発作が進行中の場合は，発作消失後から 30 分以内に発作が認められない場合に，初回投与を有効と判断した。

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

いずれの除外基準（10.1.3.2 項）にも該当しない，てんかん重積状態の 18～85 歳の成人を組み入れ対象とした。

10.1.3.1. 選択基準

てんかん重積状態の診断は，以下のいずれかの方法で確定した。

1. 強直間代発作の重積状態にあり，かつ 2 時間以内に 3 回以上の発作，短時間に 2 回以上連続する発作（発作間で意識の回復なし），または 15 分以上持続する発作で治験責任医師が 30 分以上持続すると判断する発作がある患者（発作は治験実施施設で確認することとした）

2. 欠神発作（小発作）の重積状態にあるかまたは既往歴を有する患者で，脳波により全般性 3 Hz 棘徐波を伴う昏迷状態の患者

3. 複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で，脳波異常を伴い，短間隔で繰り返す側頭葉発作または持続的な昏迷状態の患者（自動症の有無は問わない）

4. 単純部分発作の重積状態にあるか既往歴を有する患者で，意識混濁を伴わずに，臨床上および脳波の体性運動発作が頻発する患者（ジャクソン発作の有無は問わない）

10.1.3.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

1. 救急救命室の到着前に，進行中の発作に対して抗けいれん薬が投与された患者

2. ベンゾジアゼピン系薬剤または他の静注製剤（ポリエチレンもしくはプロピレングリコール，エチルアルコールもしくはベンジルアルコール，安息香酸ナトリウムなど）に対して過敏症を有する患者，または緑内障を罹患する患者

3. 過去 14 日間の間にモノアミン酸化酵素阻害剤を使用した患者

4. 48 時間以上にわたる進行中の持続性部分てんかんの患者

5. 急性可逆性代謝異常（低血糖，低カルシウム血症，低ナトリウム血症等）に起因するてんかん重積状態の患者

6. 余命が 2 日以内の終末期の疾患の患者

7. 持続的な管理を要する不整脈の患者

8. 持続的な昇圧処置を要する高度の低血圧を有する患者

9. 妊娠中または妊娠が疑われる患者

10. 鎮静薬，アルコール離脱または中毒性薬物の過量投与に起因するまたは起因すると疑われる再発性発作を有する患者

11. 進行性神経障害に関連する薬剤抵抗性てんかん重積状態の既往歴を有する患者

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

米国：ロラゼパム注射液は，Tubex®シリンジ入り製剤（2 mg または 4 mg/1 mL 含有）として提供された。

カナダ：ロラゼパム注射液は，アンプル入り製剤（1 アンプルはロラゼパム 2 mg または 4 mg を含有）として提供された。

10.1.4.2. 用法および用量

二重盲検下の初回投与時，ロラゼパムは 1，2 または 4 mg の用量を，2 mL に希釈した注射液として緩徐に静脈内投与した（投与速度の目安：1 mL/分）[a]。初回投与完了から 10 分経過後[b]も発作が消失しない場合は，非盲検下でロラゼパム 4 mg を緩徐に追加投与した（2 回目投与；2 mg ずつ投与し，途中 2 分間は投与を中断した。）。2 回目投与から 10 分経過後も発作が消失せず，かつ忍容性に問題が認められない場合は，ロラゼパム 4 mg を同様の方法で再度追加投与した（3 回目投与）。

10.1.4.3. 投与期間

初回投与完了から 10 分経過後 [b] も発作が消失しない場合は，非盲検下でロラゼパム 4 mg を緩徐に追加投与した（2 回目投与）。2 回目投与後 10 分以内に発作が消失せず，かつ忍容性に問題が認められない場合は，ロラゼパム 4 mg を同様の方法で再度追加投与した（3 回目投与）。

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 有効性の評価項目

主要有効性評価項目

- 発作が治験薬の初回投与終了後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しない被験者の割合（初回投与の有効率）

副次有効性評価項目

- 発作が治験薬の初回または 2 回目の追加投与終了後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しない被験者の割合（初回および 2 回目投与の有効率）
- 発作が治験薬の初回，2 回目または 3 回目の追加投与終了後 10 分以内に消失し，投与後 30 分以内に再発しない被験者の割合（全投与の有効率）

---

a 投与前，50%ブドウ糖注射液 50 mL を静脈内投与し，挿管して酸素吸入（2 L/min）を行った。ロラゼパム初回投与 10 分後に発作が消失しない場合にのみ，他の抗けいれん薬を投与できた。

b 20 分以上継続する強直間代発作の場合は，初回投与終了から 5 分経過後に発作が消失しない場合。

- 効果持続時間（発作消失後 31～90 分の間に発作が再発した被験者）
- 治験薬の初回投与開始時から発作消失までの時間

10.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，臨床検査値，およびバイタルサイン（仰臥位血圧，脈拍数，呼吸数，意識レベル）

なお，有害事象における治験薬との因果関係は以下の 4 段階で判定し［1. 関連あり（Definitely related），2. 多分関連あり（Probably related），3. 関連あるかもしれない（Possibly related），4. 関連なし（Not related）］，「4. 関連なし」以外の場合を治験薬と関連のある有害事象とした。

10.1.6. 統計解析方法

10.1.6.1. 症例数の設定根拠

検出力は高用量群と低用量群の比較に基づき計算された。有効率の真値を高用量群 75%，低用量群 25%と仮定し，有意水準 5%の両側検定を用いる場合，計画された 1 群 40 例での検出力は約 98%となる。

10.1.6.2. 解析対象集団

本試験の被験者数およびてんかん重積状態の発作の回数を基に，以下の 4 つの解析対象集団を設定した。初回発作を対象とした解析対象集団を主要な解析対象集団とした。

1. ITT 集団（初回発作）：すべての被験者の初回発作を対象とする解析対象集団
2. ITT 集団（すべての発作）：すべての被験者のすべての発作を対象とする解析対象集団
3. 有効性評価可能集団（初回発作）：有効性評価が可能な被験者[a]の初回発作を対象とする解析対象集団
4. 有効性評価可能集団（すべての発作）：有効性評価が可能な被験者のすべての発作を対象とする解析対象集団

10.1.6.3. 統計解析

治験実施計画書において，高用量群（4 mg）と低用量群（1 mg），中用量群（2 mg）と低用量群（1 mg）の 2 つの比較を主とした。高用量群と低用量群の検定が有意水準 0.05 で棄却できるときのみ，中用量群と低用量群の検定を有意水準 0.05 で実施できることとし，全体の目標有意水準を 0.05 にできるようにした。有効性の項（10.2.2 項）に示すとおり，高用量群と低用量群の検定で

a 有効効性評価可能集団は，組み入れ基準に合致した被験者のうち，治験薬 2 mL すべてを初回投与された被験者と定義した。ただし，解析対象の各用量群に各施設から少なくとも 1 例の有効性評価可能例の被験者が存在した場合にのみ，解析に含めた。したがって，有効性評価可能集団の解析では，評価項目により解析対象例数が若干異なる場合があった。

有意差が得られなかったため，いずれの比較においても統計的な有意差を主張することはできなかった。しかしながら，結果の解釈の助けとするため，すべての比較について p 値を算出した。

初回投与の有効率の対比較については，治験責任医師を調整因子（層）とした Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。初回投与または 2 回目投与の有効率の対比較については，層別の 2 x 2 のクロス表のための並べ替え検定を用いて解析した。治験責任医師間の評価の一貫性については，各層の 2 x 2 のクロス表について，オッズ比の均一性を評価する並べかえ検定を用いて解析した。

初回投与から発作消失までの時間を，生存時間解析の手法を用いて解析した。初回投与開始時に発作が進行中でない被験者は，初回投与開始から発作消失までの時間の解析に含めなかった。無効例を打ち切りとした解析では，初回投与で発作が消失しなかった被験者は，初回投与で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りとした。無効例を欠測として取り扱った解析では，初回投与で発作が消失しなかった被験者を除外して解析した。分布の比較には Log-rank 検定および Wilcoxon 検定を用いた。

10.2. 試験結果

10.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 10-1 に示した。本試験には 119 例が組み入れられた。ロラゼパム 1 mg 群，2 mg 群および 4 mg 群にそれぞれ 41 例，37 例および 41 例が無作為に割り付けられ，全例に治験薬が投与された［ITT 集団（初回発作）］。

また，119 例のうち，8 例は複数回組み入れられ（5 例では 2 回，3 例では 3 回），組み入れごとに治験薬が投与された（Table 10-2）。これらの被験者は，組み入れごとに新規被験者として取り扱ったことから，安全性解析対象集団である ITT 集団（すべての発作）では，ロラゼパム 1 mg 群 43 例，2 mg 群 39 例および 4 mg 群 48 例の延べ 130 例（合計 130 回の発作）が解析対象となった。

本試験では，治験実施計画書違反により延べ 12 例（1 mg 群の 5 例，2 mg 群の 2 例，4 mg 群 5 例）が有効性評価可能集団から除外された。また，統計解析関連の理由により（10.1.6.2 項参照），8 例が影響を受ける対比較から除外された（1 mg 群の 3 例，2 mg 群の 2 例，4 mg 群の 3 例）。有効性比較から除外された被験者は Table 10-3 に示した。

Table 10-1. 被験者の内訳および解析対象集団：415/416 試験

	ロラゼパム		
	1 mg	**2 mg**	**4 mg**
組み入れ例	41	37	41
治験薬投与例	41	37	41
ITT集団（初回発作）	41	37	41
有効性評価可能集団（初回発作）[a]	35	35	39
ITT集団（すべての発作）[b]	43	39	48
有効性評価可能集団（すべての発作）[a,b]	37	36	43

Source：415/416 試験総括報告書 30, 32, 35, 36 頁
a. 有効性解析から除外された被験者は Table 10-3 を参照。
b. 8 例が複数回組み入れられたため（5 例は 2 回，3 例は 3 回）（Table 10-2），延べ例数を示している。

Table 10-2. 複数回組み入れられた被験者：415/416 試験

初回の被験者番号 再組み入れ時	組み入れ日	前回組み入れからの期間（月）	割り付けられた用量（mg）	各投与に対する結果[a]
41503-004	1991年11月18日	—	2	1 - 無効; 2 – 有効
41503-008	1992年1月2日	1.5	1	1 - 無効; 2 - 有効
41503-020	1992年10月14日	10.0	2	1 - 有効
41503-017	1992年8月19日	—	4	1 - 有効
41503-021	1992年11月5日	2.5	1	1, 2, 3, - 無効
41503-002	1991年10月27日	—	4	1 - 無効; 2 - 有効
41503-011	1992年3月27日	5.0	4	1 - 有効
41503-016	1992年8月10日	4.5	4	1 - 無効; 2 - 有効
41510-006	1991年5月3日	—	1	1 - 有効
41510-010	1992年5月30日	13.0	4	1 - 有効
41510-009	1992年5月8日	—	1	1 - 有効
41510-014	1992年8月1日	3.0	4	1 - 有効
41510-022	1992年11月4日	—	2	1 - 有効
41510-034	1993年4月6日	6.0	4	1 - 有効
41601-013	1992年11月29日	—	2	1 - 有効
41601-014	1992年12月2日	0.1	2	1 - 有効
41605-003	1992年4月22日	—	1	1, 2, 3 - 無効
41605-004	1992年5月6日	0.5	4	1 - 無効; 2 - 有効
41603-007	1992年7月2日	2.0	4	1, 2, 3 - 無効

Source：415/416 試験総括報告書 31 頁
a. 1：初回投与，2：2 回目投与（4 mg），3：3 回目投与（4 mg）

Table 10-3. 有効性比較における評価不能被験者：415/416 試験

被験者番号	用量群（mg）	除外理由
41503-002 [a]	4	追加投与が治験実施計画書の規定より早く行われた。
41503-004 [b]	2	追加投与が治験実施計画書の規定より早く行われた。
41503-009	1	治験薬投与前 10 分以内にジアゼパムが投与された。
41503-010	2	治験薬投与前 10 分以内にジアゼパムが投与された。
41503-011 [a]	4	治験薬投与前 10 分以内にジアゼパムが投与された。
41503-014	1	治験薬投与前 10 分以内にジアゼパムが投与された。
41510-015	1	偽発作の診断は組み入れ基準に違反していた。
41604-001	1	アルコール離脱症候群の診断は組み入れ基準に違反していた。
41605-003 [c]	1	偽発作の診断は組み入れ基準に違反していた。
41605-004 [c]	4	偽発作の診断は組み入れ基準に違反していた。
41603-007 [c]	4	偽発作の診断は組み入れ基準に違反していた。
41607-003	4	追加投与が治験実施計画書の規定より早く行われた。
41502-001	1	1 mg/2 mg の比較において対データが存在しなかった。
41502-002	4	2 mg/4 mg の比較において対データが存在しなかった。
41602-001	4	1 mg/4 mg の比較において対データが存在しなかった。
41602-002	4	1 mg/4 mg の比較において対データが存在しなかった。
41 602-003	2	1 mg/2 mg の比較において対データが存在しなかった。
41604-002	1	いずれの比較においても対データが存在しなかった。
41607-001	2	2 mg/4 mg の比較において対データが存在しなかった。
41607-002	1	1 mg/4 mg の比較において対データが存在しなかった。

Source：415/416 試験総括報告書 34 頁
a. 同一被験者（Table 10-2）。3 回の組み入れのうち，1 回目と 2 回目の組み入れが有効性評価不能とされた。
b. 3 回組み入れられた被験者。1 回目の組み入れで有効性評価不能とされた（Table 10-2）。
c. 本患者は 3 回組み入れられ（Table 10-2），3 回目の組み入れで偽発作と診断された。

ITT集団（初回発作）における人口統計学的特性をTable 10-4に示した。組み入れられた被験者119例中，48例が女性，71例は男性であった。1 mg群の平均年齢（範囲）は42.7 歳（18～81歳）であり，平均体重（範囲）は67.0 kg（46.2～89.0 kg）であった。2 mg群の平均年齢（範囲）は45.3 歳（22～77歳）であり，平均体重（範囲）は63.8 kg（43.3～102.9 kg）であった。4 mg群の平均年齢（範囲）は41.3 歳（11～79歳）であり，平均体重（範囲）は73.0 kg（42.0～124.0 kg）であった。ベースライン時の体重において，用量群間で統計的に有意な差が認められたが，その他の人口統計学的特性において用量群間で大きな違いは認められなかった。

Table 10-4. 人口統計学的特性（ITT 集団－初回発作）：415/416 試験

	ロラゼパム		
	1 mg (n=41)	**2 mg (n=37)**	**4 mg (n=41)**
年齢（歳）			
平均 ± 標準偏差	42.7 ± 15.9	45.3 ± 17.0	41.3 ± 18.3
範囲	18 - 81	20 - 77	11 - 79
性別，例数（%）			
男性	26 (63)	25 (68)	20 (49)
女性	15 (37)	12 (32)	21 (51)
人種，例数（%）			
白人	24 (59)	25 (68)	28 (68)
黒人	7 (17)	7 (19)	7 (17)
アラビア人	1 (2)	1 (3)	0
ラテンアメリカ人	3 (7)	2 (5)	3 (7)
アメリカ先住民	2 (5)	1 (3)	3 (7)
東洋人	2 (5)	1 (3)	0
その他	2 (5)	0	0
体重（kg）			
平均 ± 標準偏差	67.0 ±11.3	63.8 ± 15.2	73.0 ± 16.6
範囲	46.2 - 89.0	43.3 - 102.9	42.0 - 124.0
身長（cm）			
平均 ± 標準偏差	170.0 ± 7.8	170.7 ± 9.9	167.8 ±11.6
範囲	155 - 183	152 - 183	137 - 191
発作型分類，例数（%）			
強直間代発作	29 (71)	24 (65)	22 (54)
欠神発作	2 (5)	0	2 (5)
複雑部分発作	5 (12)	9 (24)	14 (34)
単純部分発作	4 (10)	4 (11)	3 (7)
非けいれん発作	1 (2)	0	0
治験前治療，例数（%）			
ジアゼパム	5 (12)	2 (5)	2 (5)
フェニトイン	1 (2)	1 (3)	0

Source：415/416 試験総括報告書 30 頁

本試験中に，いずれかの用量群で 5%以上の被験者で使用された併用薬を Table 10-5 に示した。被験者の約 7 割が抗けいれん薬を，約 3 割が抗てんかん薬を併用していた。

Table 10-5. いずれかの用量群で 5%以上の被験者に用いられた併用薬（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験

分類	全用量 (n=130)	ロラゼパム 1 mg (n=43)	ロラゼパム 2 mg (n=39)	ロラゼパム 4 mg (n=48)
鎮痛薬/解熱薬	20 (15.3)	7 (16.2)	8 (20.5)	5 (10.4)
鎮痛薬/解熱薬/抗炎症薬	10 (7.6)	3 (6.9)	3 (7.6)	4 (8.3)
鎮痛薬/麻薬	10 (7.6)	6 (13.9)	0	4 (8.3)
麻酔薬	7 (5.3)	2 (4.6)	3 (7.6)	2 (4.1)
制酸薬	4 (3.0)	1 (2.3)	2 (5.1)	1 (2.0)
抗炎症ステロイド薬	8 (6.1)	3 (6.9)	2 (5.1)	3 (6.2)
抗狭心症薬/カルシウム拮抗薬	13 (10.0)	4 (9.3)	7 (17.9)	2 (4.1)
抗不安薬/骨格筋弛緩薬	5 (3.8)	4 (9.3)	1 (2.5)	0
抗不安薬/精神安定薬	23 (17.6)	11 (25.5)	7 (17.9)	5 (10.4)
抗菌薬	9 (6.9)	4 (9.3)	1 (2.5)	4 (8.3)
抗生物質	9 (6.9)	5 (11.6)	2 (5.1)	2 (4.1)
抗凝固薬	5 (3.8)	2 (4.6)	2 (5.1)	1 (2.0)
抗けいれん薬	92 (70.7)	29 (67.4)	30 (76.9)	33 (68.7)
抗けいれん薬/睡眠薬/鎮静薬	20 (15.3)	7 (16.2)	3 (7.6)	10 (20.8)
抗糖尿病薬	5 (3.8)	1 (2.3)	2 (5.1)	2 (4.1)
制吐薬/制嘔吐薬	7 (5.3)	2 (4.6)	3 (7.6)	2 (4.1)
抗てんかん薬	41 (31.5)	13 (30.2)	13 (33.3)	15 (31.2)
降圧薬	9 (6.9)	3 (6.9)	3 (7.6)	3 (6.2)
降圧薬/β遮断薬	6 (4.6)	0	4 (10.2)	2 (4.1)
降圧薬/利尿薬	8 (6.1)	3 (6.9)	3 (7.6)	2 (4.1)
抗パーキンソン病薬	2 (1.5)	0	2 (5.1)	0
気管支拡張薬	4 (3.0)	1 (2.3)	2 (5.1)	1 (2.0)
ジギタリス薬	3 (2.3)	2 (4.6)	1 (2.5)	0
ヒスタミン H-2 受容体拮抗薬	9 (6.9)	3 (6.9)	2 (5.1)	4 (8.3)
睡眠薬/鎮静薬	3 (2.3)	2 (4.6)	1 (2.5)	0
緩下薬	3 (2.3)	1 (2.3)	2 (5.1)	0
緩下薬/膨脹性下剤	2 (1.5)	0	2 (5.1)	0
麻薬拮抗薬	4 (3.0)	2 (4.6)	2 (5.1)	0
神経筋遮断薬	3 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (2.0)
非ステロイド性抗炎症薬	3 (2.3)	2 (4.6)	1 (2.5)	0
カリウム補給剤	4 (3.0)	1 (2.3)	2 (5.1)	1 (2.0)
精神安定薬	9 (6.9)	4 (9.3)	3 (7.6)	2 (4.1)
ビタミン	19 (14.6)	7 (16.2)	7 (17.9)	5 (10.4)
ビタミン/ミネラル補給剤	8 (6.1)	5 (11.6)	2 (5.1)	1 (2.0)

Source：415/416 試験総括報告書 37 頁　　例数（%）

本試験におけるロラゼパム総投与量を Table 10-6 に示した。ロラゼパム総投与量は，70%の被験者で 4 mg 以下であった。

Table 10-6. ロラゼパム総投与量：415/416 試験

ロラゼパム総投与量（mg）	例数（%）
1	25 (19)
2	21 (16)
3	4 (3)
4	42 (32)
5	9 (7)
6	10 (8)
7	1 (1)
8	8 (6)
9	4 (3)
10	6 (5)
合計	130 (100)

Source：415/416 試験総括報告書 39 頁

10.2.2. 有効性の結果

10.2.2.1. 初回投与の有効率

ITT 集団および有効性評価可能集団における初回投与の有効率（発作消失例／治験薬投与例）の結果を Table 10-7 に示した。

主要評価項目である初回発作に対する初回投与の有効率は，ITT 集団（初回発作）では 1 mg 群で 61.0%, 2 mg 群で 56.7%, 4 mg 群で 75.6%, 有効性評価可能集団（初回発作）では 1 mg 群で 72.7%, 2 mg 群で 63.6%，4 mg 群で 83.3%であり，両解析対象集団とも 4 mg 群で 2 mg 群および 1 mg 群よりも高かった。4 mg 群の有効率は 1 mg 群よりも約 10%以上高く，2 mg 群よりも約 20%以上高かった。

すべての発作に対する初回投与の有効率も，両解析対象集団（すべての発作）とも 4 mg 群で 2 mg 群および 1 mg 群よりも高かった。

Table 10-7. 初回投与の有効率：用量群間比較 [a]：415/416 試験

ロラゼパム用量	ITT 集団			有効性評価可能集団		
	有効率 % (n) [b]	群間差（p 値）		有効率 % (n) [c]	群間差（p 値）	
		対 1 mg 群	対 2 mg 群		対 1 mg 群	対 2 mg 群
初回発作						
1 mg	61.0 (41)			72.7 (33, 34, 34)		
2 mg	56.7 (37)	-4.2 (0.723)		63.6 (33, 34, 34)	-8.8 (0.599)	
4 mg	75.6 (41)	14.6 (0.085)	18.9 (0.056)	83.3 (36, 38, 37)	7.6 (0.169)	19.8 (0.037)
すべての発作						
1 mg	58.1 (43)			68.6 (35, 36, 36)		
2 mg	59.0 (39)	0.8 (0.982)		65.7 (35, 36, 36)	-2.8 (0.921)	
4 mg	72.9 (48)	14.8 (0.086)	13.9 (0.089)	82.5 (40, 42, 41)	11.0 (0.219)	17.0 (0.069)

Source：415/416 試験総括報告書 42 頁

a. いくつかの施設は併合した層として解析した（Mantel-Haenszel 検定）。

b. 各解析対象集団の例数

c. 最初の n は，3 用量群に各施設から少なくとも 1 例の有効性評価可能例の被験者が存在した施設の用量群別例数である；2 番目の n は，残り 2 つの用量群のうち例数が多い方の群との対比較に用いた例数である；3 番目の n は，残り 2 つの用量群のうち例数が少ない方の群との対比較に用いた例数である。

10.2.2.2. 初回投与または 2 回目投与の有効率

ITT 集団および有効性評価可能集団における初回投与または 2 回目投与の有効率（発作消失例／治験薬投与例）の結果を Table 10-8 に示した。

初回発作に対する初回投与または 2 回目投与の有効率は，ITT 集団（初回発作）では 1 mg 群で 75.4%, 2 mg 群で 86.5%, 4 mg 群で 95.1%，有効性評価可能集団（初回発作）では 1 mg 群で 84.8%, 2 mg 群で 90.9%，4 mg 群で 97.2%であり，両解析対象集団とも用量の増加に伴い有効率が高かった。

すべての発作に対する初回投与または 2 回目投与の有効率も同様の結果であった。

Table 10-8. 初回または 2 回目投与に対する有効率の用量群間比較 [a]：415/416 試験

ロラゼパム用量	ITT 集団			有効性評価可能集団		
	有効率 % (n) [b]	群間差（p 値）		有効率 % (n) [c]	群間差（p 値）	
		対 1 mg 群	対 2 mg 群		対 1 mg 群	対 2 mg 群
初回発作						
1 mg	75.6 (41)			84.8 (33, 34, 34)		
2 mg	86.5 (37)	10.9 (0.259)		90.9 (33, 34, 34)	5.9 (0.511)	
4 mg	95.1 (41)	19.5 (0.012)	8.6 (0.247)	97.2 (36, 38, 37)	12.0 (0.096)	6.5 (0.407)
すべての発作						
1 mg	74.4 (43)			82.7 (35, 36, 36)		
2 mg	87.2 (39)	12.8 (0.171)		91.4 (35, 36, 36)	8.3 (0.346)	
4 mg	93.7 (48)	19.3 (0.017)	6.6 (0.464)	97.5 (40, 42, 41)	14.2 (0.048)	6.3 (0.410)

Source：415/416 試験総括報告書 47 頁

a. いくつかの施設は併合した層として解析した（並べ替え検定）。

b. 各解析対象集団の例数

c. 最初の n は，3 用量群に各施設から少なくとも 1 例の有効性評価可能例の被験者が存在した施設の用量群別例数である；2 番目の n は，残り 2 つの用量群のうち例数が多い方の群との対比較に用いた例数である；3 番目の n は，残り 2 つの用量群のうち例数が少ない方の群との対比較に用いた例数である。

10.2.2.3. 初回，2 回目または 3 回目投与の有効率

ITT 集団および有効性評価可能集団（初回発作）における初回，2 回目または 3 回目投与の有効率（発作消失例／治験薬投与例）の結果を Table 10-9 に示した。

初回，2 回目または 3 回目投与の有効率は，ITT 集団（初回発作）では 1 mg 群で 80.5%，2 mg 群で 94.6%，4 mg 群で 95.1%， 有効性評価可能集団（初回発作）では 1 mg 群で 88.9%，2 mg 群で 100%, 4 mg 群で 97.2%であり, 両解析対象集団とも初回発作に対する有効率は 4 mg 群および 2 mg 群で同様であり，1 mg 群よりも高かった。

Table 10-9. 初回発作に対する初回，2 回目または 3 回目投与に対する有効率の用量群間比較：415/416 試験

ロラゼパム用量	ITT 集団			有効性評価可能集団		
	有効率 % (n) [a]	群間差（p 値）		有効率 % (n) [c]	群間差（p 値）	
		対 1 mg 群 [b]	対 2 mg 群		対 1 mg 群 [b]	対 2 mg 群
初回発作						
1 mg	80.5 (41)			88.9 (33)		
2 mg	94.6 (37)	14.1 (0.091)		100 (33)	11.8 (0.197)	
4 mg	95.1 (41)	14.6 (0.088)	0.53 (1.00)	97.2 (36)	9.1 (0.187)	-2.3 (1.00)

Source：415/416 試験総括報告書 Summary Table 11
a. ITT 集団（初回発作）の例数
b. 治験責任医師を層別因子とした並べ替え検定による p 値
c. 3 用量群に各施設から少なくとも 1 例の有効性評価可能例の被験者が存在した施設の用量群別例数

10.2.2.4. 効果持続時間（発作消失後 31～90 分の間に発作が再発した被験者）

初回投与後に発作が消失した被験者のうち, 2 例は発作消失後 31~90 分の間に発作が再発した（被験者 41601-012 および 41606-011）。被験者 41601-012 は，4 mg 初回投与後に発作が消失したが，38 分後に複雑部分発作の群発波が 10 秒間認められた。被験者 41606-011 は，2 mg 初回投与後に発作が消失したが，33 分後に強直間代発作を発症した。いずれの被験者も抗けいれん薬による追加の処置を必要としなかった。

10.2.2.5. 初回投与開始から発作消失までの時間

ITT 集団（初回発作）および有効性評価可能集団（初回発作）における初回投与開始から発作消失までの時間を Table 10-10 に示した。なお，初回投与開始時に発作が進行中でない被験者は，本解析から除外した。無効例を欠測として取り扱った場合または打ち切りとした場合でも，初回投与開始から発作消失までの時間において，用量群間で統計的に有意な差は認められなかった。

Table 10-10. 初回投与開始から発作消失までの時間（分）の用量群間比較：415/416 試験

		四分位数 [b]			p 値 [b]：Log-rank，Wilcoxon 検定	
	例数 [a]	25%	50%	75%	対 1 mg 群	対 2 mg 群
無効例を欠測として扱った場合						
ITT集団（初回発作）						
1 mg	15	1.0	1.0	3.0		
2 mg	15	1.0	4.0	7.0	0.130, 0.238	
4 mg	22	1.0	3.0	4.0	0.112, 0.116	0.823, 0.827
有効性評価可能集団（初回発作）						
1 mg	15	1.0	1.0	3.0		
2 mg	15	1.0	4.0	7.0	0.130, 0.238	
4 mg	22	1.0	3.0	4.0	0.112, 0.116	0.823, 0.827
無効例を打ち切りした場合						
ITT集団（初回発作）						
1 mg	31	1.0	--	--		
2 mg	31	4.0	--	--	0.837, 0.671	
4 mg	32	2.0	4.0	10.5	0.220, 0.457	0.103, 0.122
有効性評価可能集団（初回発作）						
1 mg	28	1.0	4.0	--		
2 mg	27	3.0	9.0	--	0.467, 0.345	
4 mg	24	2.0	3.0	10.5	0.609, 0.964	0.082, 0.110

Source：415/416 試験総括報告書 49, 50 頁
--：打ち切りにより算出できなかった。
a. 初回投与開始時に発作が進行中の被験者。
b. 生存時間解析により算出した。

10.2.2.6. ベースライン特性別の初回投与の有効率

ITT 集団（初回発作）および有効性評価可能集団（初回発作）における発作型分類別の初回投与の有効率を Table 10-11 に示した。強直間代発作および単純部分発作では，4 mg 群での有効率が 1 mg 群および 2 mg 群よりも高かった。

Table 10-11. 発作型分類別の初回投与の有効率（%）：415/416 試験

ロラゼパム用量	発作型分類							
	強直間代発作		単純部分発作		複雑部分発作		欠神発作	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ITT 集団（初回発作）								
1 mg	18/29	(62)	2/4	(50)	3/5	(60)	2/2	(100)
2 mg	15/24	(62)	1/4	(25)	5/9	(56)	-	-
4 mg	19/22	(86)	3/3	(100)	8/14	(57)	1/2	(50)
有効性評価可能集団（初回発作）								
1 mg	18/25	(72)	2/3	(67)	3/5	(60)	2/2	(100)
2 mg	15/22	(68)	1/4	(25)	5/9	(56)	-	-
4 mg	19/20	(95)	3/3	(100)	8/14	(57)	1/2	(50)

Source：415/416 試験総括報告書 Summary Table 14
n：有効例／発作型分類の総例数

また，発作型分類を含むベースライン特性別の初回投与の有効率の群間比較結果を Table 10-12（1 mg 群と 4 mg 群の比較）および Table 10-13（2 mg 群と 4 mg 群の比較）に示した。いずれのベースライン特性についても，有効率の群間差に対して統計的に有意な交互作用は認められなかった。

Table 10-12. ベースライン特性別の初回投与の有効率（%）：1 mg 群と 4 mg 群の比較：415/416 試験

ベースライン特性		例数	用量群		交互作用 [a]
			1 mg	4 mg	p 値
ITT 集団（初回発作）					
例数			41	41	
性別	男性	46	57.7	70.0	
	女性	36	66.7	80.9	0.829
年齢	39.5 歳未満	41	61.9	85.0	
	39.5 歳超	41	60.0	66.7	0.474
人種	白人	66	59.4	76.5	
	その他	16	66.7	71.4	0.636
体重	66 kg 未満	38	50.0	77.8	
	66 kg 超	44	71.4	73.9	0.161
発作型分類	強直間代発作	51	62.1	86.4	
	その他の発作	31	58.3	63.1	0.270
有効性評価可能集団（初回発作）					
例数			35	39	
性別	男性	43	65.2	70.0	
	女性	32	76.9	89.5	0.546
年齢	39.5 歳未満	37	72.2	89.5	
	39.5 歳超	38	66.7	70.0	0.597
人種	白人	60	67.9	81.2	
	その他	15	75.0	71.4	0.491
体重	66 kg 未満	34	58.8	82.3	
	66 kg 超	41	78.9	77.3	0.204
発作型分類	強直間代発作	45	72.0	95.0	
	その他の発作	30	63.6	63.1	0.123

Source：415/416 試験総括報告書 Summary Tables 15, 17

a. 性別，人種および診断に関する交互作用の p 値はオッズ比の均一性を評価する Breslow-Day 検定に基づく。年齢と体重に関する交互作用の p 値は，用量および体重（または年齢）を主効果とするロジスティック回帰分析の用量×体重（または年齢）の交互作用項に基づく。

Table 10-13. ベースライン特性別の初回投与の有効率（%）：2 mg 群と 4 mg 群の比較：415/416 試験

ベースライン特性		例数	用量群		交互作用 [a]
			2 mg	4 mg	p 値
ITT 集団（初回発作）					
例数			37	41	
性別	男性	45	60.0	70.0	
	女性	33	50.0	80.9	0.324
年齢	39.5 歳未満	37	82.3	85.0	
	39.5 歳超	41	35.0	66.7	0.277
人種	白人	63	55.2	76.5	
	その他	15	62.5	71.4	0.642
体重	66 kg 未満	43	56.0	77.8	
	66 kg 超	35	58.3	73.9	0.345
発作型分類	強直間代発作	46	62.5	86.4	
	その他の発作	32	46.1	63.1	0.539
有効性評価可能集団（初回発作）					
例数			35	39	
性別	男性	44	62.5	70.0	
	女性	30	54.6	89.5	0.155
年齢	39.5 歳未満	36	82.3	89.5	
	39.5 歳超	38	38.9	70.0	0.318
人種	白人	60	57.1	81.2	
	その他	14	71.4	71.4	0.367
体重	66 kg 未満	40	60.9	82.3	
	66 kg 超	34	58.3	77.3	0.352
発作型分類	強直間代発作	42	68.2	95.0	
	その他の発作	32	46.1	63.2	0.253

Source：415/416 試験総括報告書 Summary Tables 16, 18

a. 性別，人種および診断に関する交互作用 p 値はオッズ比の均一性を評価する Breslow-Day 検定に基づく。年齢と体重に関する交互作用の p 値は，用量および体重（または年齢）を主効果とするロジスティック回帰分析の用量×体重（または年齢）の交互作用項に基づく。

10.2.3. 血漿中ロラゼパム濃度

本試験では初回投与終了 6 分後に血液検体を採取予定であったが，実際の採取時間は投与終了後 4~29 分であった。血漿中濃度は時間と共に急激に変化するため，投与終了後 4~12 分の間に血液採取された 73 例を対象に血漿中ロラゼパム濃度を測定した（Table 10-14）。初回投与量の増加に伴い，血漿中濃度は上昇した。血漿中濃度は 4 mg 群で 1 mg 群および 2 mg 群と比較して有意に高かった（いずれも p=0.0001）。

Table 10-14. 血漿中ロラゼパム濃度の用量群間比較：415/416 試験

用量群	例数 [a]	濃度(ng/mL)		p 値 [b]		
		平均値	中央値	対 1 mg 群	対 2 mg 群	全体的 F 検定
1 mg	28	24.8	21.2			
2 mg	21	32.6	34.1	.1370		
4 mg	24	68.5	60.0	.0001	.0001	.001

Source：415/416 試験総括報告書 60 頁
a. 投与終了後 4~12 分の間に血液採取された被験者を対象に測定した。
b. 群間比較の p 値は t 検定に基づく。

10.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 10-15 に示した。

Table 10-15. 有害事象の要約（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験

	ロラゼパム		
	1 mg (n=43)	2 mg (n=39)	4 mg (n=48)
有害事象発現例	4 (9.3)	3 (7.7)	9 (18.8)
治験薬と関連あり	1 (2.3)	3 (7.7)	7 (14.6)
治験薬と関連なし	3 (7.0)	0	2 (4.2)
重度の有害事象発現例	2 (4.7)	0	3 (6.3)
死亡例 [a]	3 (7.0)	0	2 (4.2)
重篤な有害事象発現例	3 (7.0)	2 (5.1)	5 (10.4)
有害事象による中止例	0	0	1 (2.1)

Source：415/416 総括報告書 53 項　　例数(%)
a. 死亡例 5 例のうちの 1 例は，2 回組み入れられた被験者であり，初回の組み入れでは 1 mg 群（41510-006）に，2 回目の組み入れでは 4 mg 群に割り付けられた（41510-010）。本表では 1 mg 群に集計して示した。

10.2.4.1. 有害事象

本試験で認められた各用量群の有害事象を Table 10-16 に示した。有害事象発現率は 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）であり，用量群間で大きな違いはなかった。神経系の有害事象は 6 例（5%）（1 mg 群 4 例，2 mg 群 2 例）で認められたが，複数例で認められた事象はなかった。呼吸器系の有害事象は 4 例（3%）（2 mg 群 1 例，4 mg 群 3 例）で認められた。低血圧は 4 mg 群の 2 例で認められた。

Table 10-16. 器官別大分類別の有害事象（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験

器官別大分類 有害事象名 [a]	ロラゼパム 1 mg (n=43)	 2 mg (n=39)	 4 mg (n=48)
有害事象発現例	4 (9.3)	3 (7.6)	9 (18.7)
一般・全身障害			
感染	0	0	1 (2.0)
心臓障害			
低血圧	0	0	2 (4.1)
胃腸障害			
肝機能検査異常	0	0	1 (2.0)
悪心	0	0	1 (2.0)
嘔吐	0	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害			
アシドーシス	0	0	1 (2.0)
神経系障害			
脳浮腫	1 (2.3)	0	0
昏睡	1 (2.3)	0	0
痙攣	1 (2.3)	0	0
傾眠	1 (2.3)	1 (2.5)	0
思考異常	0	1 (2.5)	0
呼吸器障害			
呼吸不全	0	1 (2.5)	2 (4.1)
過換気	0	0	1 (2.0)
分類不能用語			
注射部位反応	0	1 (2.5)	0
尿路および生殖系障害			
膀胱炎	0	0	1 (2.0)

Source：415/416 試験総括報告書 54 頁　　例数（%）
n：延べ例数
a. 有害事象名は MedDRA/J version 19.1 を用いて日本語に翻訳した。

治験薬との関連性別および重症度別に有害事象を Table 10-17 に示した。治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象の発現率は，1 mg 群で 2%，2 mg 群で 8%，および 4 mg 群で 15%であり，4 mg 群で他の用量群よりも高かった。

Table 10-17. 治験薬との関連性[a]別および重症度[a]別有害事象（ITT 集団ーすべての発作）：415/416 試験

有害事象[b]	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 総括報告書 53 頁　　例数（%）
n：延べ例数
a. 治験責任医師による判断
b. 有害事象名は MedDRA/J version 19.1 を用いて日本語に翻訳した。

10.2.4.2. 死亡

本試験では 5 例が死亡した（Table 10-18）。死亡例の詳細は Table 10-19 に示した。いずれの死亡も，治験薬との因果関係は否定された。

Table 10-18. 死亡例の一覧：415/416 試験

被験者番号	死因	初回投与量（総投与量）mg[a]
41603-008	脳腫瘍	1 (3)
41605-009	脳悪性腫瘍，肺梗塞および心筋虚血の可能性	4
41503-014	気管支肺炎，糖尿病および脳出血の可能性	1 (7)
41510-006/41510-010[b]	慢性アルコール乱用の合併症	1 / 4
41507-002	脳症	4

Source：415/416 試験総括報告書 59 頁
a. 総投与量は，ロラゼパムが複数回投与された場合にのみ示した。
b. 2 回組み入れられた被験者。

Table 10-19. 死亡例の詳細：415/416 試験

被験者番号	年齢(歳) 性別	用量群	死因	叙述
41503-014	67, 女	1 mg	気管支肺炎，糖尿病，脳出血の可能性	本黒人被験者には糖尿病，バルビツール酸およびアルコール乱用，喘息，高血圧，うっ血性心不全，肝硬変ならびに髄膜炎の既往歴があった。本被験者は，ロラゼパム1 mg投与の8分前にジアゼパム10 mgを静脈内投与された。その後，重積状態をコントロールするため，ロラゼパム（6 mg）の追加投与およびフェニトイン（1400 mg）の投与を受けた。本被験者は8日後に死亡し，主な死因は糖尿病，高血圧，肝硬変および脳出血の可能性を伴う気管支肺炎とされた。
41507-002	63, 女	4 mg	脳症	本白人被験者には1年半の高血圧歴があり，1992年2月8日に言語障害，視力低下，複視および退行行動が認められた。1992年3月，上肢の強直肢位が認められ，発語不能となった。また，1992年3月に肺炎も罹患した。1992年4月7日，発作が認められ，ロラゼパム4 mgが投与された。投与53分後に「呼吸機能障害（頻呼吸）」を発現し，治験責任医師は治験薬と確実に関連性ありと判断した。被験者は挿管され，人工呼吸を受け，発作は24時間以内に消失したが，進行性脳症により23日後（1992年4月30日）に死亡した。
41510-010 ／ 41510-006[a]	37, 男	4 mg	慢性アルコール乱用の合併症	本黒人被験者は1992年5月3日に本試験に組み入れられ（被験者番号：41510-006），1992年5月30日に再度組み入れられた（被験者番号：41510-010）。けいれん発作，アルコール乱用および混合型パーソナリティ障害の既往歴があり，1988年から白血病寛解状態にあった。両組み入れ時，臨床検査で高血中アルコール濃度が認められた。2回目の組み入れ時にロラゼパム4 mgを投与され，その後退院した。8日後（1992年6月7日），被験者は自宅で死亡しているところを姉妹により発見された。直接の死因は，慢性アルコール乱用の合併症とされた。
41603-008	66, 男	1 mg	脳腫瘍	本白人被験者には咽喉癌（1990年，放射線療法により治療）の既往歴があった。1992年1月，右肩への転移を伴う肺癌と診断された。1992年7月16日に被験者の妻が発作の発現に気づき，救急救命室へ連れて行くまで神経学的異常を示す所見は認められなかった。発作をコントロールするため，ロラゼパム1 mgを投与され，その後，数分のうちに更に2 mgを投与された。被験者は意識を回復することなく，脳腫瘍による脳浮腫により翌日（1992年7月17日）に死亡した。
41605-009	79, 男	4 mg	脳悪性腫瘍，肺梗塞，心筋虚血の可能性	本白人被験者は末期転移性脳悪性腫瘍（原発部位はおそらく肺）の診断で入院した。被験者には消化性潰瘍，統合失調症および脳血管障害（1980年）の既往歴があった。尿路感染に対してシプロフロキサシンの投与を受けたばかりであり，慢性疾患に対してラニチジンおよびRubraminを服用していた。医師により単純部分発作状態と診断され，1993年5月17日にロラゼパム4 mgが投与された。発作は消失したが，脳悪性腫瘍の代謝作用，肺梗塞および心筋虚血の可能性により10日後（1993年5月27日）に死亡した。

Source：415/416 試験総括報告書 Summary Table 21
a. 2 回組み入れられた被験者

10.2.4.3. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は 10 例で発現した（Table 10-20）。初回投与量別にみると，5 例が 4 mg 群，2 例が 2 mg 群，3 例が 1 mg 群であった。呼吸器関連の事象（呼吸停止，呼吸抑制，過換気，呼吸不全）は 4 例，低血圧は 2 例，覚醒遅延は 1 例で認められ，これらの重篤な有害事象はいずれも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。詳細は Table 10-21 に示した。

Table 10-20. 死亡以外の重篤な有害事象の一覧：415/416 試験

被験者番号	死亡以外の重篤な有害事象	初回投与量（総投与量）mg [a]
41602-001	貧血および低血圧	4
41503-001	覚醒遅延	1
41507-002 [b]	過換気	4
41503-011	低血圧	4
41603-001	呼吸不全	4
41503-019	発作後状態遷延	1 (9)
41602-002	呼吸停止	4
41503-010	呼吸抑制	2 (6)
41503-005	血小板減少症	1
41505-005	血小板減少症	2 (8)

Source：415/416 試験総括報告書 59 頁
a. 総投与量は，ロラゼパムが複数回投与された場合のみ示した。
b. 本被験者は 23 日後（治験完了後 22 日目）に脳症により死亡した（Table 10-18）。

Table 10-21. 死亡以外の重篤な有害事象発現例の詳細：415/416 試験

被験者番号	年齢（歳） 性別	用量群	死亡以外の重篤な有害事象 [a] および叙述
41503 -001	45 女	1 mg	**覚醒遅延** 本白人被験者にはてんかん，腎不全，うつ病，穿孔性潰瘍および結腸亜全摘除術の既往歴があり，1991年10月21日の登録時においてはてんかん重積状態および昏睡状態にあった。被験者は疾患に対してラニチジン，Nephrocaps，クロラゼプ酸およびプロクロルペラジンを投与されていた。治験責任医師は，「完全覚醒遅延」（4時間）を治験薬と関連があるかもしれないと判断した。
41503 -010	77 女	2 mg	**呼吸抑制** 本白人被験者には13年間のてんかん歴があり，薬物治療にもかかわらず，発作が約月1回認められた。また，高血圧，慢性尿路感染および妄想念慮の既往歴があった。ロラゼパム投与前10分以内にジアゼパム8 mgが静脈内投与された。ロラゼパムを合計6 mg投与後，中等度の呼吸不全が認められ，被験者は挿管された。治験責任医師は本事象を治験薬と関連があるかもしれないとした。
41503 -011	26 女	4 mg	**低血圧** アメリカ先住民の本被験者は，生後4ヵ月から両側硬膜下血腫に続発したてんかん発作が認められた。服薬不履行，アルコール乱用，自殺企図および子宮頸部細胞診でクラス3の既往歴があった。ロラゼパム4 mg投与の6分前にジアゼパムを合計10 mg静脈内投与された。治験責任医師は薬物性低血圧を報告した（投与前：134/95，投与5分後：108/45，投与10分後：85/57）。血圧は，点滴量増加およびフェニトイン負荷用量の投与を遅らせることにより6分以内に回復した。

Table 10-21. 死亡以外の重篤な有害事象発現例の詳細：415/416 試験

被験者番号	年齢（歳）性別	用量群	死亡以外の重篤な有害事象[a]および叙述
41503-019	58 男	1 mg	**発作後状態遷延** 本白人被験者は1992年9月11日の治験組み入れ時，てんかん重積状態に加え，昏睡および頻脈を呈した。「器質性人格障害」，アルコール乱用および外部頭部損傷による左頭頂部開頭術の既往歴があった。本試験中，16分間の間に，ロラゼパム1 mg投与，更にロラゼパム4 mgの追加投与2回およびフェニトイン1250 mg投与を受けた。投与16時間後に中等度の「発作後状態遷延」が発現し，4日間持続した。治験責任医師は，本事象と治験薬との関連性はなしと判断した。
41507-002	63 女	4 mg	**過換気** 死亡例の詳細の表（Table 10-19）を参照。
41602-001	53 女	4 mg	**貧血および低血圧** 本白人被験者は1992年2月5日に貧血（Hb = 63 mg/L, Hct = 0.190）で入院し，翌日にてんかん発作が発現した。肺および骨転移を伴う副腎腫（1990年）の既往歴があった。頭部CTスキャンにおいて，転移に一致する左側頭葉の病変が認められた。被験者は入院前にプレドニゾン，ラニチジンおよびフロセミドを服用していた。被験者は3時間の間に7回の強直間代発作を発現し，1992年2月13日にロラゼパム4 mgの投与を受けた。ロラゼパム投与前，ジアゼパム10 mgおよびフェニトイン200 mgを投与されたが，効果は認められなかった。ロラゼパム投与後55分後に中等度の低血圧が認められ，NaCl静脈内投与後15分以内に消失した。治験責任医師は本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。 血圧 (mmHg)　投与前：120/50，投与5分後：115/50，投与10分後：100/40
41602-002	34 男	4 mg	**呼吸停止** 本白人被験者は全身性リンパ腫およびリンパ腫性髄膜炎を罹患していた。ロラゼパム4 mg投与10分後に呼吸停止が認められた。被験者は頭痛および複雑部分発作の症状のため入院していたが，入院後に実施された頭部CTスキャンにおいて，左側頭部に低吸収域が認められた。てんかん重積状態が発現し，1時間後にフェニトイン600 mgを静脈内投与され，その後約1時間半後にロラゼパム4 mgを投与された。治験責任医師は，本事象と治験薬との因果関係は確実に関連ありと考えた。被験者は挿管および人工呼吸後に回復し，その後，後遺症もなく退院した。
41603-001	26 男	4 mg	**呼吸不全** 本白人被験者は，ロラゼパム4 mg投与後37分後に呼吸不全を発現した。被験者には脳卒中の既往歴があった（1989年および1991年の外傷性頚動脈解離）。1991年11月に初回発作が認められ，その時点からフェニトインを300 mg 1日1回投与されていた。被験者は左不全片麻痺および呼吸抑制を呈しており，治験責任医師は呼吸不全を重度とし，治験薬と関連があるかもしれないと判断した。処置として，挿管・人工呼吸を行い，刺激を与えたところ，呼吸は約3時間後に正常に戻った。
41503-005	72 男	1 mg	**血小板減少症** アメリカ先住民の本被験者は，エタノール乱用者であり，コルサコフ精神病，肝硬変，食道静脈瘤，脳症および末梢血管障害を罹患していた。治験実施計画書違反の状態（血中アルコール濃度は0.49 mg/dL）にて1991年11月24日に本試験に組み入れられた。組み入れ時までの常用薬剤はロラゼパム，フェニトイン，フェノバルビタール，ジゴキシン，フロセミド，ラニチジンおよび葉酸であった。ロラゼパム1 mgの初回投与で発作は消失し，錯乱状態が持続したまま1週間後（1991年12月2日）に退院した。経過観察のため外来へ紹介された。

Table 10-21. 死亡以外の重篤な有害事象発現例の詳細：415/416 試験

被験者番号	年齢（歳）性別	用量群	死亡以外の重篤な有害事象[a]および叙述
			入院時血液像 血小板数：49,000/mm^3，Hb正常：13.3 g/dL，WBC低値：3,900/mm^3
41505-005	70 男	2 mg	**血小板減少症** 本白人被験者にはエタノール乱用，肝硬変，虚血性心疾患，冠動脈バイパス移植および脳血管障害（1991年）の既往歴があった。1993年2月24日に本試験に組み入れられるまでの常用薬物はベラパミル，フロセミド，フェニトインおよびフェノバルビタールであった。てんかん重積状態が消失するまで，ロラゼパムが連続3回投与された（23分間の間に合計8 mg）。 **入院時血液像** 血小板数：64,000/mm^3，Hb正常：12.2 g/dL，WBC正常：6,800/mm^3

Source：415/416 試験総括報告書 Summary Table 19, Table 20
a. 有害事象名は MedDRA/J version 19.1 を用いて日本語に翻訳した。

10.2.4.4. 有害事象による試験中止

有害事象による試験中止は 1 例に認められた。4 mg 群の 1 例（被験者 41602-002）は，初回投与後に重篤な有害事象（呼吸停止；Table 10-20）を発現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。

10.2.4.5. バイタルサインおよび臨床検査

呼吸数，脈拍数および血圧の結果を Table 10-22 に示した。初回投与前の呼吸数が 1 mg 群で他の用量群と比較して有意に低かった。各用量群の投与後の推移および群間比較において，他に意味のある所見は認められなかった。

臨床検査では，肝機能検査値異常が 1 例（4 mg 群）および血小板減少症が 2 例（1 mg 群と 2 mg 群に 1 例ずつ）で認められ，いずれも治験薬と関連ありと判断された。血小板減少症は重篤な有害事象として報告されたが（10.2.4.3 項），対症療法により消失した。

Table 10-22. 呼吸数，脈拍数および血圧の経時的変化（平均値）（ITT 集団－すべての発作）：415/416 試験

	1 mg 群			2 mg 群			4 mg 群			p 値 [a]		
	例数 [b]	BL 値	BL 値との差	例数 [b]	BL 値	BL 値との差	例数 [b]	BL 値	BL 値との差	1 mg vs 2 mg	1 mg vs 4 mg	2 mg vs 4 mg
呼吸数（回／分）												
初回投与前	39	20.05	-1.18	34	21.27	0.21	43	21.63	0.12	0.02*	0.01**	0.96
初回投与5分後	37	20.05	-0.92	35	21.23	-1.29	41	21.39	-0.51	0.79	0.23	0.35
初回投与10分後	34	20.32	-0.50	31	21.00	-1.13	35	21.51	-1.31	0.78	0.80	0.98
2回目投与5分後	17	19.00	-0.35	11	21.46	0.82	12	22.75	-0.83	0.32	0.73	0.54
2回目投与10分後	15	19.53	-0.27	12	20.50	1.17	8	22.88	-2.13	0.28	0.98	0.35
3回目投与5分後	7	19.14	-1.71	6	22.67	0.00	3	24.00	-6.00	0.20	0.35	0.05
3回目投与10分後	8	19.75	1.50	5	22.40	0.40	2	21.00	-3.00	0.26	0.73	0.26
脈拍数（拍／分）												
初回投与前	41	105.05	0.49	36	102.75	4.42	46	101.39	2.83	0.32	0.59	0.61
初回投与5分後	39	104.69	-0.77	38	101.66	5.16	46	101.39	1.13	0.16	0.76	0.25
初回投与10分後	38	105.40	-1.97	34	102.88	1.41	39	100.00	0.28	0.50	0.91	0.58
2回目投与5分後	19	112.00	-1.74	15	116.07	-6.40	13	110.92	-9.69	0.54	0.10	0.32
2回目投与10分後	19	113.84	-5.63	15	110.60	-7.20	10	114.90	-12.60	0.55	0.28	0.59
3回目投与5分後	9	102.44	-5.33	8	95.13	4.75	3	123.67	-12.67	0.32	0.80	0.67
3回目投与10分後	10	104.50	-9.60	6	97.83	0.50	3	123.67	-20.00	0.29	0.90	0.39
仰臥位収縮期血圧（mmHg）												
初回投与前	41	137.90	2.32	37	145.65	2.32	45	136.11	2.18	0.64	0.88	0.53
初回投与5分後	40	137.75	-0.33	38	142.95	-3.34	45	136.11	-4.60	0.77	0.31	0.50
初回投与10分後	38	137.08	-3.74	35	145.94	-5.91	39	137.03	-8.18	0.73	0.32	0.19
2回目投与5分後	20	144.60	-12.00	15	158.40	-14.80	12	136.58	-13.67	0.48	0.42	0.18
2回目投与10分後	18	144.67	-12.61	15	151.20	-22.00	9	139.44	-13.44	0.66	0.55	0.84
3回目投与5分後	9	142.00	-12.89	8	148.25	-19.13	2	132.00	1.00	0.79	0.58	0.48
3回目投与10分後	11	140.73	-25.09	6	151.33	-30.17	2	132.00	-1.00	0.62	0.29	0.51
仰臥位拡張期血圧（mmHg）												
初回投与前	37	81.65	-0.43	33	80.73	1.52	42	78.10	2.02	0.53	0.56	0.95
初回投与5分後	37	81.03	-2.49	37	79.38	0.30	42	78.10	-2.36	0.54	0.67	0.29
初回投与10分後	35	81.26	-4.57	34	80.53	0.79	35	78.69	-0.57	0.11	0.38	0.46
2回目投与5分後	19	84.84	-7.16	14	80.79	-2.00	11	76.73	-4.91	0.61	0.77	0.47
2回目投与10分後	17	82.82	-9.47	15	81.13	-9.40	8	78.25	-4.88	0.82	0.74	0.61
3回目投与5分後	8	82.63	-7.25	8	84.25	-10.88	2	58.50	13.00	0.75	0.69	0.56
3回目投与10分後	9	80.44	-10.89	6	85.33	-10.50	2	58.50	9.50	0.64	0.69	0.92

* 有意水準 0.05 で統計的に有意，** 有意水準 0.01 で統計的に有意

Source：415/416 試験総括報告書 56, 57 頁，BL=ベースライン，a. 群間比較は一元配置共分散分析に基づく。b. 対比較用の例数

10.3. 結論

本試験の結果から，てんかん重積状態に対するロラゼパムによる初期治療では 4 mg が 1 mg および 2 mg よりも有効であることが示された。また，てんかん重積状態に対するロラゼパム投与は安全であった。

11. 201 試験（5.3.5.2.2，参考資料）

治験の標題：てんかん重積状態の治療におけるロラゼパム静脈内投与の安全性および有効性の評価

11.1. 試験概要

治験実施施設：4 施設（米国）

公表文献：Walker JE, Homan, RW, Vasko MR, et al. Lorazepam in status epilepticus. Ann Neurol 1979;6:207-13.

治験期間：1976 年 9 月～1979 年 6 月

開発段階：総括報告書に記載なし

11.1.1. 目的

てんかん重積状態に対するロラゼパム静脈内投与の安全性および有効性を評価する。

11.1.2. 治験デザイン

本試験は，てんかん重積状態の患者にロラゼパム 4 mg を静脈内投与し，有効性および安全性を評価する多施設共同，非盲検試験と位置付けた。4 つの施設（82W, 84W, 88W, 89W）がそれぞれ異なる試験実施計画書に基づき試験を実施したが，投与量，有効性および安全性の評価項目は試験間で共通であったことから，これら 4 試験のデータを併合解析し，多施設共同試験の結果として示した。

いずれの施設でも，ロラゼパム 4 mg を 2 分間かけて静脈内投与した。初回投与終了後 15 分の観察期間中に発作が持続または再発した場合は，ロラゼパム 4 mg を追加投与した。追加投与後も発作が 15 分間持続した場合は，フェニトイン投与など他の方法で処置した。4 施設のうち 3 施設では，初回投与から 12 時間以上経過後に発作が再発した場合，被験者を再度試験に組み入れ，上記と同様の方法でロラゼパムを再度投与した。

予定被験者数：55 例（3 施設では各 10 例，1 施設では 25 例）

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準

11.1.3.1. 選択基準

主な選択基準を以下に示した。

3 施設（84W, 88W, 89W）

- 全般発作または焦点発作（持続時間は問わない）が連続 2 回以上発現し，発作間で意識が完全に回復しない患者
- 年齢 16～60 歳，体重 80～225 lb（36～102 kg）の患者

1 施設（82W）

- 全般発作を連続 3 回以上（発作頻度は少なくとも 10 分ごとに 1 回）発現し，発作間で意識が完全に回復しない患者
- 年齢 18～65 歳の患者

11.1.3.2. 除外基準

いずれの試験も，以下の基準に該当する被験者は除外した。

- 低血糖または低カルシウム血症を示唆する既往を有する患者
- モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者
- ベンゾジアゼピン系薬に対する過敏症の既往を有する患者
- 心疾患，高血圧，肝もしくは腎疾患等の重篤な疾患を有する患者
- アルコール離脱を示唆する既往を有する患者
- 糖尿病患者
- 妊娠中の患者
- フェノチアジン等の鎮静剤を投与中の患者
- ロラゼパムのグリコール塩基に対して過敏症を有する患者

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロラゼパム注射液は，Tubex®シリンジ入り製剤（4 mg/2 mL 含有）として提供した（コントロール番号：345 B IV）[a]。

11.1.4.2. 用法および用量

いずれの施設でも，ロラゼパム 4 mg を 2 分間かけて静脈内投与した。初回投与終了後 15 分の観察期間中に発作が持続または再発した場合は，ロラゼパム 4 mg を追加投与した。

11.1.4.3. 投与期間

初回投与終了後 15 分の観察期間中に発作が持続または再発した場合は，ロラゼパム 4 mg を追加投与した。4 施設のうち 3 施設では，初回投与から 12 時間以上経過後に発作が再発した場合，被験者を再度試験に組み入れて上記と同様の方法でロラゼパムを再度投与した。

---

a ロット番号は総括報告書に記載なし。

11.1.5. 評価項目

11.1.5.1. 有効性の評価項目

1. 発作の消失
2. 投与開始から発作消失までの時間
3. 効果持続時間
4. ロラゼパム投与前のてんかん重積状態の持続時間
5. 治験責任医師の有効性に関する満足度評価

11.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，注射部位反応，神経学的検査（意識レベル，痛刺激への反応，深部腱反射，足底反応，瞳孔対光反応，発作回数），身体検査，バイタルサイン（呼吸数，脈拍数，血圧および体温），臨床検査

11.1.6. 統計解析方法

人口統計学的特性，用量および有効性の結果を表にまとめた。

11.1.6.1. 症例数の設定根拠

総括報告書に記載なし

11.2. 試験結果

11.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 11-1 に示した。本試験には 47 例が組み入れられ，全例に治験薬が投与された。1 例（82W-010）は病院がカルテを紛失したことから，解析から除外した。このため，46 例が有効性および安全性の解析対象となった。

本試験では，3 例が複数回組み入れられた（2 回：2 例，3 回：1 例）。3 回組み入れられた 1 例（82W-011）は，初回組み入れから約 43 時間後に再度組み入れられ（2 回目），2 回目の組み入れから約 19 時間後に 3 回目の組み入れが行われた。2 回組み入れられた 2 例のうち 1 例（82W-021）は，初回投与から 60 時間以上経過後に再度組み入れられ，もう 1 例（88W-004）は初回組み入れから約 3 か月後に再度組み入れられ，異なる被験者番号が付された（88W-005）。このため，50 回のてんかん重積状態が有効性の解析対象となった。

Table 11-1. 被験者の内訳：201 試験

組み入れ例	47
治験薬投与例	47
解析対象例	46 [a]
複数回組み入れ例	3
3 回	1
2 回	2
延べ例数（評価対象の発作回数）	50

Source：201 試験総括報告書 12, 14 頁
a. 病院がカルテを紛失した 1 例（#82W-010）は除外した。

被験者背景を Table 11-2 に示した。平均年齢は 44 歳（5～81 歳）であった。13 例は年齢の組み入れ基準から逸脱していたが[a]，解析対象とした。

発作疾患の既往歴は 46 例中 25 例が有しており，このうち 2 例は低血糖性けいれんの既往歴を有していた。46 例中 40 例は前治療として他の抗けいれん薬の投与経験があった。

a 施設 82W では組み入れ基準 18～65 歳を逸脱した被験者が 10 例認められた（18 歳未満 3 例，65 歳超 7 例）。施設 84W では組み入れ基準 16～60 歳を逸脱した 60 歳超の被験者が 3 例認められた。

Table 11-2. 被験者背景：201 試験

	n=46
年齢（歳）	
平均値	44
範囲	5 - 81
性別，例数	
男性	30
女性	16
人種，例数	
白人	32
黒人	13
その他	1
身長（in）[a]	
平均値	64.9 (165 cm)
範囲	42 - 72 (107 - 183 cm)
体重（lb）[b]	
平均値	129 (59 kg)
範囲	35 - 195 (16 - 88 kg)
発作疾患の既往，例数	
あり	25
なし	20
不明	1
前治療：抗けいれん薬，例数	
あり	40
なし	6

Source：201 試験総括報告書 13 頁
a. 32 例のみで報告あり。
b. 35 例のみで報告あり。括弧内は kg 換算値。

11.2.2. 有効性の結果

11.2.2.1. 有効率

ロラゼパムの有効率を Table 11-3 に示した。評価対象となった 50 回のてんかん重積状態のうち，43 回（86%）でロラゼパム投与後に発作が消失した。投与量別にみると，50 回中 33 回（66%）では 4 mg のみが投与され，そのうち 31 回（62%）で発作が消失した。50 回中 17 回（34%）は追加投与（総投与量 8 mg）が行われ，そのうち 12 回（24%）で発作が消失した。

Table 11-3. 発作型分類別の有効率：201 試験

発作型分類	発作回数	有効		無効	
		4 mg	8 mg（追加投与）	4 mg	8 mg（追加投与）
全般発作	18	11 (61%)	4 (22%)	0	3 (17%)
全般・焦点発作	5	2 (40%)	3 (60%)	0	0
焦点発作	21	14 (67%)	4 (19%)	1 (5%)	2 (10%)
棘徐波昏迷	5	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	0
詳細不明	1	1 (100%)	0	0	0
合計	50	31 (62%)	12 (24%)	2 (4%)	5 (10%)

Source：201 試験総括報告書 15 頁　　回数（%）

11.2.2.2. 投与開始から発作消失までの時間

ロラゼパムが有効だった 43 回の発作のうち 36 回の発作では，投与開始から発作消失までの時間が記録された（Table 11-4）。これら 36 回の発作のうち 24 回の発作では，投与開始後 15 分未満の間に発作が消失した。

Table 11-4. 投与開始から発作消失までの時間（n=36）[a]：201 試験

直後	15 分未満	15 分～30 分	30 分超～60 分	1 時間超～4 時間	4 時間超
6 (17%)	18 (50%)	9 (25%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)

Source：201 試験総括報告書 16 頁　　回数（%）

a. ロラゼパムが有効だった発作 43 回のうち，投与開始から発作消失までの時間が記録されていた発作回数（延べ例数）

11.2.2.3. 効果持続時間

ロラゼパムが有効だった 43 回の発作のうち 34 回の発作では，効果持続時間が記録された。このうち 7 回の発作では発作消失後に追加の抗けいれん薬が投与されたことから，以下の 2 つの方法で効果持続時間を算出した。

効果持続時間を，ロラゼパム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場合，効果持続時間が 4 時間未満であったのは 6 回，4～12 時間が 9 回，24 時間以上が 19 回であった（Table 11-5）。

Table 11-5. ロラゼパムの効果持続期間（n=34）[a]：201 試験

4時間未満	4時間～8時間	8時間超～12時間	12時間超～24時間未満	24時間以上
6 (17%)	6 (18%)	3 (9%)	0	19 (56%)

Source：201 試験総括報告書 17 頁　　回数(%)

a. ロラゼパムが有効だった発作 43 回のうち，効果持続時間が記録されていた発作回数（延べ例数）

一方，効果持続時間を，ロラゼパム投与後の発作消失時から再発までの時間（抗けいれん薬の追加投与の有無を問わない）または退院までの時間と定義した場合，効果持続時間が 4 時間未満であったのは 3 回，4～12 時間が 9 回，24 時間以上が 22 回であった（Table 11-6）。

Table 11-6. ロラゼパムまたはロラゼパム＋追加薬剤の効果持続期間（n=34）[a]：201 試験

4 時間未満	4 時間～8 時間	8 時間超～12 時間	12 時間超～24 時間未満	24 時間以上
3 (9%)	4 (11%)	5 (14%)	0	22 (65%)

Source：201 試験総括報告書 17 頁　　回数（%）

a. ロラゼパムが有効だった発作 43 回のうち，効果持続時間が記録されていた発作回数（延べ例数）

なお，ロラゼパム投与後に発作が消失したが，追加の抗けいれん薬を投与された 7 例の詳細は Table 11-7 に示した。

Table 11-7. ロラゼパム投与後に発作が消失したが，追加の抗けいれん薬が投与された被験者[a]：201 試験

治験責任医師－被験者番号	追加の抗けいれん薬	投与時間（ロラゼパム投与後からの時間）	効果持続時間（ロラゼパム＋抗けいれん薬）
82W-016	フェニトイン750 mg（静脈内投与）	2時間38分	2時間超
84W-003	フェノバルビタール30 mg（筋肉内投与）	45分	5時間
84W-004	フェノバルビタール60 mg	35分	約12時間
88W-001	フェニトイン100 mg（静脈内投与）	90分	24時間
	フェノバルビタール100 mg	8時間	
88W-003	フェニトイン500 mg	4時間55分	更なる発作なし
89W-004	フェニトイン100 mg（静脈内投与）	6時間	36時間
	フェノバルビタール30 mg（静脈内投与）	8時間	
89W-006	フェニトイン200 mg（静脈内投与）	5時間	11時間

Source：201 試験総括報告書 18 頁

a. ロラゼパム投与が無効だった 2 例でも，追加の抗けいれん薬が投与された。1 例はロラゼパムの追加投与直後にジアゼパム 25 mg 静脈内投与，続いてジアゼパム静脈内点滴注射（100 mg/500 mL）が行われた。もう 1 例ではロラゼパムの追加投与から 5 分後に，フェニトイン 500 mg（投与経路不明）が投与された。

11.2.2.4. ロラゼパム投与前のてんかん重積状態の持続時間別の有効性

ロラゼパム投与前のてんかん重積状態の持続時間は，10 分～25 日であった。投与前のてんかん重積状態の持続時間別に有効率を Table 11-8 に示した。

Table 11-8. 投与前の発作持続時間別の有効率：201 試験

投与前の発作持続時間	発作回数	有効		無効	
		4 mg	8 mg（追加投与）	4 mg	8 mg（追加投与）
12時間未満	18	10 (56%)	6 (33%)	1 (6%)	1 (6%)
12～24時間	9	5 (55%)	1 (11%)	0	3 (33%)
24時間超	20	15 (75%)	3 (15%)	1 (5%)	1 (5%)
詳細不明	3	1 (33%)	2 (67%)	0	0
合計	50	31 (62%)	12 (24%)	2 (4%)	5 (10%)

Source：201 試験総括報告書 19 頁　　回数（%）

11.2.2.5. 治験責任医師の有効性に関する満足度評価

治験責任医師の有効性に関する満足度評価は，解析対象となった 50 回のてんかん重積状態のうち，43 回で記録された。そのうち 38 回（88%）では満足と評価され，5 回（12%）では不満足と評価された。不満足と評価された発作の詳細を Table 11-9 に示した。

Table 11-9. 治験責任医師が有効性を「不満足」と評価した被験者：201 試験

治験責任医師－被験者番号	年齢（歳）	用量（mg）	理由
82W-007	48	8	発作の抑制が認められなかった
82W-014	78	4	中等度の呼吸停止（後遺症なし）が発現した
82W-020	6	4	臨床上の反応なし；EEG上の軽微な変化のみ
84W-002	65	8	臨床上の発作を，約1時間の間，部分的に抑制したのみ
84W-005	39	8	発作がコントロールされない

Source：201 試験総括報告書 19 頁

11.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 11-10 に示した。

Table 11-10. 有害事象の要約：201 試験（ITT 集団－すべての発作）

	n=50
有害事象発現例	
因果関係を問わない	6 (12.0) [a]
治験薬と関連あり	4 (8.0)
報告なし	2 (4.0)
死亡例	7 (14.0) [b]
重篤な有害事象発現例	-
有害事象による中止例	-

Source : 201 試験総括報告書 20, 21 頁　　例数 (%)

-：総括報告書に記載なし

a. このうち 1 例では追加投与が行われた（ロラゼパム総投与量 8 mg）

b. 有害事象として報告された事象以外の原因による死亡例。総括報告書に死因の記載なし。

11.2.3.1. 有害事象

解析対象となった延べ 50 例（50 回の発作）のうち 6 例（12%）で合計 8 件の有害事象が報告された（Table 11-11）。これらの有害事象は，報告なしの 1 件を除き，軽度または中等度であり，いずれも処置を要さないか，または対症療法のみを必要とした。後遺症は報告されなかった。これらの有害事象発現例 6 例中 5 例では，ロラゼパム 4 mg が投与され，残りの 1 例（89W-008）では，初回投与から 12～21 時間後に追加投与が行われた。年齢の組み入れ基準を逸脱していた 13 例のうち，有害事象が認められたのは 3 例であった。なお，1 例（82W-014）で呼吸停止が認められたが，治験責任医師は，本被験者はロラゼパムを急速に投与された可能性があると考えた。本試験では，注射部位の局所反応は認められなかった。

Table 11-11. 有害事象の一覧（ITT 集団－すべての発作）：201 試験

治験責任医師－被験者番号	年齢（歳）	有害事象 [a]	重症度	因果関係
82W-014	78 [b]	低血圧	中等度	あり
		呼吸停止	中等度	あり
82W-019	5 [b]	幻覚	中等度	報告なし
82W-024	11 [b]	幻覚	中等度	多分関連あり
		運動失調	軽度	あり
88W-001	50	鈍麻	中等度	あり
88W-006	57	チェーン・ストークス呼吸	報告なし	関連あるかもしれない
89W-008 [c]	43	嗜眠	軽度～中等度	報告なし

Source：201 試験総括報告書 21 頁
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. 年齢の組み入れ基準（18～65 歳）を逸脱していた。
c. 初回投与から 12～21 時間後に追加投与が行われた。

11.2.3.2. 死亡

本試験では 7 例が死亡した（82W-018, 84W-001, 002, 003, 005, 88W-007, 89W-009）[a]。いずれも，ロラゼパムと関連なしとされた。

11.2.3.3. 重篤な有害事象

前項の死亡例以外に，総括報告書に記載はなかった。

11.2.3.4. 有害事象による投与中止

総括報告書に記載なし

11.2.3.5. バイタルサイン，臨床検査およびその他の検査

ロラゼパム投与後に収縮期血圧の一過性の低下が 1 例で認められたが，投与後のバイタルサインにおいて大きな変化は認められなかった。神経学的および身体的検査において異常が認められたが，これらの多くはてんかん重積状態や合併症（糖尿病，脱水，肺炎，アルコール中毒など）に関連するものであった。臨床検査においてロラゼパム投与に関連する臨床的に意味のある所見は認められなかった。

11.3. 結論

本試験の結果から，ロラゼパムはてんかん重積状態の治療において安全かつ有効な薬剤であることが示された。ほとんどの発作では 4 mg が有効であり，てんかん重積状態を長時間コントロールできた。

a 201 試験総括報告書に死因の記載なし。

12. 312 試験（5.3.5.2.3，参考資料）

治験の標題：てんかん重積状態の小児の治療におけるロラゼパム静脈内投与の非盲検試験

12.1. 試験概要

治験実施施設：4 施設（米国）

公表文献： Lacey DJ, Singer WD, Horwitz SJ, et al. Lorazepam therapy of status epilepticus in children and adolescents. J Pediatr 1986;108:771-4.

治験期間：総括報告書に記載なし[a]

開発段階：総括報告書に記載なし

12.1.1. 目的

てんかん重積状態の小児患者を対象にロラゼパム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。

12.1.2. 治験デザイン

本試験は，てんかん重積状態にある小児患者を対象とした多施設共同，非盲検試験として実施した。治験薬は 0.05 mg/kg の注射液として 1 mL/分の速度で静脈内投与した。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は，同量の治験薬を追加投与した（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は，必要に応じて同量の治験薬を追加投与した（3 回目投与）。3 回目の投与終了後に発作が消失しない場合は，治験責任医師の裁量で他の治療を行った。ロラゼパム投与終了後に発作が消失した場合は，他の治療薬を投与せずに被験者を 6 時間観察した。

予定被験者数：31 例。

12.1.3. 診断および主な組み入れ基準

12.1.3.1. 選択基準

小児（2～18 歳）のてんかん重積状態の以下の患者を組み入れ対象とした。

1. 強直間代発作（大発作）の重積状態で 1 時間以内に 3 回以上の発作があるまたは継続した発作の間に意識が戻らない患者
2. 欠神発作（小発作）の重積状態で脳波により 3Hz 棘徐波を伴う昏迷状態の患者
3. 単純部分発作（局所運動発作）の重積状態の患者
4. 複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で脳波の異常を伴う昏迷状態の患者

---

a 試験総括報告書の承認日は 1985 年 10 月 3 日

12.1.3.2. 除外基準

1. ベンゾジアゼピン系薬剤あるいはロラゼパム注射液の成分に対する過敏症の既往症を有する患者
2. モノアミン酸化酵素阻害薬を使用中あるいは最近使用した患者
3. 急性期の可逆的な代謝異常（低血糖など）によるてんかん重積状態の患者
4. 余命 2 日以内の終末期の疾患の患者
5. 重篤な低血圧で昇圧剤による継続的な治療が必要な患者
6. 継続的管理を要する不整脈の患者
7. 妊娠の可能性のある女性患者

12.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

12.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロラゼパムの注射液はバイアル入り製剤として提供された。1 バイアルはロラゼパム 20 mg（10 mL の注射液で 2 mg/mL）を含有した。（ロット番号：0581-01）

12.1.4.2. 用法および用量

ロラゼパム（2 mg/mL）の注射液として 0.05 mg/kg の用量を 1 mL/分の速度で静脈内投与した。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は，同量の治験薬を追加投与した（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は，必要に応じて同量の治験薬を追加投与した（3 回目投与）。

12.1.4.3. 投与期間

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は，追加投与を行った（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は，必要に応じて追加投与を行った（3 回目投与）。

12.1.5. 評価項目

12.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の評価項目は，投与終了後の発作消失の有無，治験薬の投与終了から発作が消失するまでの時間，効果持続時間および治験責任医師の満足度評価であった。

12.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，注射部位反応，身体的検査，バイタルサイン（呼吸数，脈拍数，血圧，体温），神経学的検査，臨床検査

なお，有害事象における治験薬との因果関係は以下の 4 段階で判定し［1. 関連あり（Difinitely related），2. 多分関連あり（Probably related），3. 関連あるかもしれない（Possibly related），4. 関連なし（Not related）］，「4. 関連なし」以外の場合を治験薬と関連のある有害事象とした。

12.1.6. 統計解析方法

人口統計学的特性，用量および有効性の結果を要約表に示した。

12.1.6.1. 症例数の設定根拠

総括報告書に記載なし

12.2. 試験結果

12.2.1. 被験者の内訳および特性

本試験には 31 例が組み入れられ，全例に治験薬が投与された[a]。被験者の人口統計学的特性および被験者背景を Table 12-1 に示した。

Table 12-1. 人口統計学的特性および被験者背景：312 試験

	n=31
年齢（歳），例数（%）	
2 - 4	2 (6)
5 - 6	12 (39)
7 - 11	10 (32)
12 - 18	7 (23)
平均値	9
体重 (kg)	
平均値	28
範囲	15 - 65
性別，例数（%）	
男性	20 (65)
女性	11 (35)
発作の種類，例数（%）	
単純部分発作	7 (23)
複雑部分発作	3 (10)
欠神発作	8 (26)
強直間代発作	12 (39)
ミオクロニー発作	1 (3)
発作の既往，例数（%）	
あり	28 (90)
なし	3 (10)

Source：312 試験総括報告書 9 頁

a このうち，2 例では組み入れが 2 回行われた。2 回目組み入れ時の投与量および有効性データは集計しなかった。

治験薬の投与量および投与回数を Table 12-2 に示した。治験薬は 0.05 mg/kg の用量を 15 分間隔で 3 回まで投与可能であったが，9 例では 0.04，0.07，0.10 または 0.11 mg/kg が投与された。投与回数は，20 例が 1 回，7 例が 2 回，4 例が 3 回であった。

Table 12-2. ロラゼパムの投与量および投与回数：312 試験

投与量	投与回数		
(mg/kg)	1 回	2 回	3 回
0.04	1	0	1
0.05	16	4	2
0.07	1	1	0
0.10	0	2	1
0.11	2	0	0
合計	20	7	4

Source：312 試験総括報告書 10 頁　　例数

12.2.2. 有効性の結果

有効性の結果を全体および年齢別に Table 12-3 に示した。投与回数にかかわらず 81%（25/31 例）の被験者でロラゼパム投与後に発作が消失した。

発作が消失した 25 例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。

効果持続時間は，45 分未満が 4 例，3～18 時間が 8 例，1～4 日が 3 例であった。

治験薬の有効性に対する治験責任医師の満足度は，「満足」が 74%（23/31 例）であった。発作の消失は 25 例で認められたが，このうち 2 例では発作が再発したため，23 例が「満足」と評価された。

年齢による発作の消失に違いは認められなかった。

Table 12-3. 全体および年齢別の有効性の結果：312 試験

	年齢（歳）				
	2 - 4 (n=2)	**5 - 6 (n=12)**	**7 - 11 (n=10)**	**12 - 18 (n=7)**	**全体 (n=31)**
発作の消失					
あり	2 (100)	10 (83)	7 (70)	6 (86)	25 (81)
なし	0	2 (17)	2 (20)	1 (14)	5 (16)
不明	0	0	1 (10)	0	1 (3)
消失までの時間 [a]					
0 - 10 分	2 (100)	4 (40)	6 (86)	3 (50)	15 (60)
11 - 20 分	0	3 (30)	1 (14)	2 (33)	6 (24)
30 分	0	1 (10)	0	0	1 (4)
50 分	0	0	0	1 (17)	1 (4)
70 分	0	1 (10)	0	0	1 (4)
不明	0	1 (10)	0	0	1 (4)
中央値，分	5.5	15	8	11	10
効果持続時間 [a, b]					
15 - 45 分	1 (50)	1 (10)	0	2 (33)	4 (17)
3 - 6 時間	0	2 (20)	1 (17)	2 (33)	5 (21)
9 - 18 時間	0	3 (30)	0	0	3 (13)
1 日	0	1 (10)	0	0	1 (4)
3 - 4 日	0	0	1 (17)	1 (17)	2 (8)
記述あり [c]	1 (50)	2 (20)	4 (67)	1 (17)	8 (33)
不明	0	1 (10)	0	0	1 (4)
報告なし	0	0	1	0	1
治験責任医師の評価					
満足	1 (50)	10 (83)	7 (70)	5 (71)	23 (74)
不満足	1 (50)	2 (17)	3 (30)	2 (29)	8 (26)

Source : 312 試験総括報告書 11 頁　　例数（%）

a. 発作が消失した被験者について評価した。
b. 4 例では発作消失後に抗けいれん薬が投与された。これらの被験者では，発作消失から追加薬剤の投与までの時間が記録された。
c. 「消失」または「再発なし」と記述あり。

発作型分類別の有効性の結果を Table 12-4 に示した。強直間代発作に対する有効率（治験薬投与後の発作の消失）は 92%（11/12 例）であり最も高かった。単純部分発作の 1 例（5 歳），複雑部分発作の 1 例（11 歳），欠神発作の 2 例（5 歳，8 歳），強直間代発作の 1 例（12 歳）については，発作が消失しなかった。

Table 12-4. 発作型分類別[a]の有効性の結果：312 試験

	発作型分類			
	単純部分発作 (n=7)	複雑部分発作 (n=3)	欠神発作 (n=8)	強直間代発作 (n=12)
発作の消失				
あり	6 (86)	2 (67)	6 (75)	11 (92)
なし	1 (14)	1 (33)	2 (25)	1 (8)
消失までの時間[b]				
0 - 10 分	3 (50)	1 (50)	3 (50)	8 (73)
11 - 20 分	3 (50)	0	2 (33)	1 (9)
30 分	0	0	0	1 (9)
50 分	0	0	0	1 (9)
70 分	0	1 (50)	0	0
不明	0	0	1 (17)	0
平均値，分	11	39	10	6
効果持続時間[b]				
15 - 45 分	0	0	2 (33)	2 (20)
3 - 5 時間	1 (17)	1 (50)	0	3 (30)
9 - 18 時間	1 (17)	0	2 (33)	0
1 日	0	0	1 (17)	0
3 - 4 日	0	0	0	2 (20)
記述あり[c]	4 (67)	1 (50)	1 (17)	2 (20)
不明	0	0	0	1 (10)
報告なし	0	0	0	1
治験責任医師の評価				
満足	5 (71)	2 (67)	5 (63)	11 (92)
不満足	2 (29)	1 (33)	3 (38)	1 (8)

Source：312 試験総括報告書 13 頁　　例数（%）

a. 本表に示した発作以外に，ミオクロニー発作が 1 例で認められた。本被験者における発作消失の有無は不明であり，治験責任医師の満足度評価は「不満足」であった。
b. 発作が消失した被験者について評価した。
c. 「消失」または「再発なし」と記述あり。

12.2.3. 安全性の結果

12.2.3.1. 有害事象

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（31202-003，5 歳，女子）で認められたが，治験薬との因果関係は否定された（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）。注射部位反応も報告されなかった。

12.2.3.2. 死亡

総括報告書に記載なし

12.2.3.3. 重篤な有害事象

総括報告書に記載なし

12.2.3.4. 有害事象による投与中止

総括報告書に記載なし

12.2.3.5. バイタルサイン，神経学的検査および臨床検査

バイタルサイン，神経学的検査および臨床検査において，治験薬と関連のある臨床的に有意な所見は報告されなかった。

12.3. 結論

本試験の結果から，てんかん重積状態の小児患者へのロラゼパムの静脈内投与は，安全で有効な治療であることが示された。