目次

略語・略号一覧 4
2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　薬理学的分類 5
2.5.1.2　対象疾患 6
2.5.1.2.1　予定する効能又は効果 6
2.5.1.2.2　てんかん重積状態の定義及び診断 6
2.5.1.2.3　てんかん重積状態に移行するおそれのある発作の定義 6
2.5.1.2.4　てんかん重積状態の分類 7
2.5.1.2.5　てんかん重積状態の疫学 7
2.5.1.2.6　てんかん重積状態の治療法 8
2.5.1.3　本剤の特徴及びベネフィット 9
2.5.1.4　開発の経緯 10
2.5.1.4.1　外国での開発状況 10
2.5.1.4.2　規制当局によるガイダンス及び助言 11
2.5.1.4.3　日本での臨床データパッケージ 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1　ドデシルマルトシド 16
2.5.2.2　ジアゼパム及びノルジアゼパムの生体試料分析法のバリデーション 16
2.5.2.3　全血中のジアゼパム及びノルジアゼパムの安定性評価 16
2.5.2.4　生物薬剤学試験の結果の要約 17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1　NRL-1 の薬物動態 18
2.5.3.2　日本人と非日本人の比較 18
2.5.3.3　既存のジアゼパム製剤との比較 22
2.5.3.4　てんかん患者での NRL-1 の薬物動態 22
2.5.4　有効性の概括評価 24
2.5.4.1　有効性を評価した臨床試験の概略 24
2.5.4.1.1　試験デザイン 24
2.5.4.2　日本人小児患者を対象とした臨床試験の結果 26
2.5.4.2.1　試験対象集団 26
2.5.4.2.2　有効性の結果 27
2.5.4.3　日本人成人患者での有効性の推定 30
2.5.4.3.1　投与量 31
2.5.4.3.2　有効血中濃度 31
2.5.4.3.3　民族的要因による影響の考察 32
2.5.4.3.4　試験結果に基づく本剤の有効性 32

2.5.4.3.5 日本人成人患者における有効性の考察 33
2.5.4.4 日本人幼児（2～5 歳）患者での有効性の推定 35
2.5.4.4.1 投与量 35
2.5.4.4.2 日本人と米国人の体重比較 35
2.5.4.4.3 薬物動態パラメータの比較 36
2.5.4.4.4 日本人幼児患者における有効性の可能性 37
2.5.4.5 推奨用法・用量 38
2.5.4.6 効果の持続、耐薬性 39
2.5.4.7 有効性の結論 39
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 臨床的安全性を評価した試験 41
2.5.5.2 臨床的安全性の評価方法 41
2.5.5.2.1 試験デザイン 41
2.5.5.2.2 安全性評価項目 42
2.5.5.3 対象被験者 42
2.5.5.4 治験薬の曝露 43
2.5.5.5 有害事象 43
2.5.5.6 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見 48
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 48
2.5.5.8 安全性の結論 48
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 50
2.5.6.1 治療の背景 50
2.5.6.1.1 疾患又は症状 50
2.5.6.1.2 現行の治療 50
2.5.6.2 ベネフィット 51
2.5.6.3 リスク 53
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 54
2.5.6.5 補遺 54
2.5.7 参考文献 55

表目次

表 1 国内でのジアゼパムの剤型別効能又は効果 5
表 2 米国申請時の臨床データパッケージ 11
表 3 国内申請における臨床データパッケージ 14
表 4 日本人健康成人及び非日本人健康成人に NRL-1 を単回投与したときの用量別の PK パラメータ 19

表 5 日本人健康成人及び非日本人健康成人に NRL-1 を単回投与したときの用量別の PK パラメータ 20
表 6 各試験の被験者の体重及び BMI 21
表 7 ジアゼパム製剤と NRL-1 の PK パラメータ 22
表 8 主要評価項目を達成した被験者の割合（Part 1、FAS） 27
表 9 成人における血中ジアゼパムの C_{max} 及び AUC の平均値の比較 34
表 10 2～17 歳の日本人と米国人の体重比較 36
表 11 小児における血中ジアゼパムの C_{max} と AUC の平均値の比較 37

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-6}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours postdose	0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間に外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディマスインデックス
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EDTA	ethylendiamine tetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EEG	electroencephalography	脳波
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
NRL-1	diazepam nasal spray	ジアゼパム点鼻液
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画に適合した対象集団
RLD	Reference Listed Drug	Reference Listed Drug
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
t_{max}	time at which the maximum plasma concentration was observed	C_{max} に達するまでの投与後時間
Vd/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相での見かけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ジアゼパムは、1960 年にスイスの F.Hoffmann-La Roche 社で合成されたベンゾジアゼピン系化合物であり、γ-アミノ酪酸（GABA）A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性神経伝達物質である GABA の受容体に対する親和性を増大させる。GABA は脳内抑制性神経伝達物質の一つであり、GABAA 受容体を活性化させることにより、Cl イオンチャネルを介して Cl イオンを細胞内に流入させ、神経細胞の興奮を抑制する。その結果、抗不安作用、鎮静作用、抗けいれん作用を発揮すると考えられている。

ジアゼパムは、1963 年に米国で不安症の治療のために経口製剤が承認され、現在では不安、緊張、抑うつ等の適応で静脈内、筋肉内及び経口製剤がほとんどの主要国で市販されている。また、ジアゼパム直腸ゲルは、米国等で急性群発発作の治療薬として承認されている。日本では、1964 年に錠剤が、1969 年に注射剤が承認されており、1992 年には坐剤が小児での熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善を効能又は効果として承認されている。現在国内でのジアゼパムの剤型別効能又は効果を表 1 に示す。

NRL-1 は、従来の製剤より簡便にジアゼパムを投与し、てんかん発作をコントロールすることを目的として米国 Neurelis 社によって開発されたジアゼパム点鼻液であり、米国では間欠的で定型的な頻繁な発作活動エピソード（すなわち、群発発作、急性反復発作）の治療薬として 2020 年 1 月に承認され、Valtoco®の商品名で市販されている。

表 1 国内でのジアゼパムの剤型別効能又は効果

剤型	効能又は効果
ジアゼパム錠 ジアゼパム散 ジアゼパムシロップ	○ 神経症における不安・緊張・抑うつ ○ うつ病における不安・緊張 ○ 心身症（消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ ○ 下記疾患における筋緊張の軽減 脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛 ○ 麻酔前投薬
ジアゼパム注射液	○ 神経症における不安・緊張・抑うつ ○ 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつの軽減 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、分娩時 ○ 下記状態における痙攣の抑制 てんかん様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒
ジアゼパム坐剤	小児に対して次の目的に用いる 熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善

Source：ホリゾン®錠／ホリゾン®散 添付文書、セルシン®シロップ 添付文書、ホリゾン®注射液 添付文書、ダイアップ®坐剤 添付文書.

2.5.1.2　対象疾患

2.5.1.2.1　予定する効能又は効果

本剤の予定する効能又は効果は「てんかん重積状態」である。

2.5.1.2.2　てんかん重積状態の定義及び診断

国際抗てんかん連盟（ILAE）は、2015 年にけいれん発作が自然停止し難くなる発作持続時間（t1）及び脳に長期的な影響を及ぼすおそれがある発作持続時間（t2）を踏まえて、てんかん重積状態の新しい定義として「てんかん重積状態とは、発作停止機構の破綻、あるいは（t1 時点以降の）異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、（t2 時点以降に）神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と提唱した（Trinka 2015）。

海外での臨床研究によって、てんかん発作は通常 1～2 分で停止することが多く、持続時間が長くなると薬剤抵抗性となることが明らかになってきている。このため、けいれん発作の持続時間（t1）が 5 分以上続けばてんかんの重積状態と診断し、治療を始めることが推奨されている。また、動物実験の結果より、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 分以上持続する（t2）と長期的な後遺症を残す可能性があるとされている。

2.5.1.2.3　てんかん重積状態に移行するおそれのある発作の定義

てんかんと診断された大半の患者は、長期にわたる経口抗てんかん薬投与によってコントロールされる。一部のてんかん患者では適切な用量の適切な治療にも関わらず発作のコントロールが不良であり、薬剤抵抗性てんかんとされる（Cereghino 2007、French 2007、Hirtz 2007）。さらに薬剤抵抗性てんかんの患者の中には、適切な抗てんかん薬の継続的な投与にも関わらず疾患活動性の亢進と判断される発作が認められる。このような患者に認められる発作は、単なる軽度の発作の頻発ではなく、速やかな治療が必要な臨床的に重大な連続的な発作であり、通常、群発発作又は急性反復発作と呼ばれる。

群発発作の一般的な発作は、数分から数時間の間に複数の発作が連続して発生するもので、介助者や患者が容易に認識可能であり、発作の正確な症状に関係なくこの状態は医療上の緊急事態を意味する。発作活動性の亢進が繰り返されることは、患者だけでなく家族や介助者にも大きな負担になる（Cereghino 1998、Mitchell 1999、Cereghino 2002、Pellock 2004、Cereghino 2007、Fakhoury 2007、Martinez 2009）。コントロール不良な群発発作は、医学的緊急事態になる可能性があり、治療せずに放置すると、てんかん重積状態などの重篤な状態に発展する可能性がある（Haut 1999）。特にてんかん重積状態の既往を有する患者ではてんかん重積状態に発展する可能性が高く、これらの発作に注意する必要がある（Sillanpää 2002）。

発作活動性が亢進した患者は、救急外来の受診や入院の頻度が高く、治療費の大幅な増加を引き起こす。更に、発作活動性の亢進の性質及び程度が予測不能であることは社会心理学的健康に重大な影響を及ぼし、不安及びストレスの増加、学校生活及び仕事の支障、並びに医療費の増加は、患者とその家族の生活の質の大幅な低下を引き起こす（O’Dell 2007）。

NICE guideline CG217（NICE 2022）では、5 分以上持続するけいれん性てんかん重積状態には蘇生と即時の緊急治療を推奨し、24 時間に 3 回以上発現する群発発作や通常より 2 分を超えて遷延する発作には medical emergency として治療の開始を推奨している。

2.5.1.2.4 てんかん重積状態の分類

一般的にてんかん重積状態や発作頻発を起こす原因として、新生児期、乳児期では、大田原症候群、点頭てんかん、Dravet 症候群など、小児では、熱性けいれん、脳炎、脳症、髄膜炎など、成人では、脳血管障害、脳腫瘍、脳炎、髄膜炎、頭部外傷などがあげられる。

ILAE は、てんかん重積状態を以下の 4 軸により分類することを提唱している（Trinka 2015）。

1. 症候（semiology）：明らかな運動症候を呈する（with prominent motor symptoms）型と、それを伴わない（without prominent motor symptoms）型に分類されている。前者に「けいれん性てんかん重積状態」（convulsive status epilepticus、強直間代てんかん重積状態［tonic-clonic status epilepticus］と同意語）が含まれ、後者には、「昏睡を伴う非けいれん性てんかん重積状態」と「昏睡を伴わない非けいれん性てんかん重積状態」が含まれる。更に、「症候（semiology）」の分類でけいれん性てんかん重積状態は、全般けいれん性、焦点起始両側けいれん性てんかん重積状態、及び焦点か全般か不明の 3 つに分類されている。
2. 病因（etiology）：既知（症候性：symptomatic）と、不明（潜因性：cryptogenic）に分類されている。てんかん重積状態の原因分類であるため、てんかん症候群の分類にある特発性（idiopathic）／素因性（genetic）は採用されていない。更に、「病因（etiology）」の分類で既知（症候性）は、（時間的な関係に基づく）急性、遠隔性、進行性、又は既知の脳波臨床症候群におけるてんかん重積状態の 4 つに分類されている。
3. 脳波相関（electroencephalogram［EEG］correlates）：てんかん重積状態における脳波所見を記述する用語が提案されている。従来使用されている location（全般性、片側性、両側独立性、多源性）以外に、波形や時間経過による特徴などの特性があげられている。
4. 年齢（age）：新生児期（0～30 日齢）、幼児期（1 カ月齢～2 歳）、小児期（3～12 歳）、青年期及び成人期（13～59 歳）、高齢期（60 歳以上）の 5 つに分類されている。それぞれの年齢層に認められる脳波臨床症候群が示されており、小児期又は青年期に認められる脳波臨床症候群として、若年性良性小児後頭葉てんかん（パナエトポラス症候群）による自律神経性てんかん重積状態、特定の小児てんかん症候群及び病因（リング 20 番染色体及びその他の核型異常、アンジェルマン症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、その他の小児ミオクロニー脳症）における非けいれん性てんかん重積状態、レノックス・ガストー症候群における強直状態、進行性ミオクローヌスてんかんにおけるミオクロニー状態、徐波睡眠時の電気的てんかん重積状態、及びランドウ・クレフナー症候群における失語症状態があげられている。

2.5.1.2.5 てんかん重積状態の疫学

西山らが岡山市で実施した疫学調査（西山 2007）では、初めてのてんかん重積状態を発症した生後 1 カ月以上 15 歳未満の小児を対象に調査を行った結果、初回のてんかん重積状態の年間発

症率は 41.0 人／10 万人であり、年齢別には 1 歳台が 179.1 人／10 万人と最も高く、2 歳までの患者が全体の約 60%であったと報告している。成人におけるてんかん重積状態の発症・再発の頻度は小児と比較して低いが、高齢者ほど脳血管障害・脳炎・脳腫瘍などを起因とする二次性のてんかん重積状態の発症のリスクが高くなることが知られている。海外の疫学調査では高齢者でのてんかん重積状態の発症率は、60～69 歳で 15.5 人/10 万人、70～79 歳で 21.5 人/10 万人、80 歳以上で 25.9 人/万人との報告がある（Legriel 2016）。

本邦におけるてんかん重積状態の年齢層を問わない患者数を、[redacted]の疫学レセプトデータベースを用いて推計した。その結果、過去 3 年の年間てんかん重積状態の患者数は、2018 年 1～12 月が [redacted] 人、2019 年 1～12 月が [redacted] 人、2020 年 1～12 月が [redacted] 人であり、患者数は年間約 24,000 人と推定された。

2.5.1.2.6　てんかん重積状態の治療法

てんかん重積状態の薬物治療について各国から治療ガイドラインが発行されており、国内では日本神経学会が発行した「てんかん治療ガイドライン 2018」に、てんかん重積状態における治療フローチャートが示されている。同フローチャートでは、ジアゼパム静注、ロラゼパム静注、ミダゾラム静注（小児）を第 1 選択薬としており、

静脈確保が困難な場合は、ジアゼパム直腸ゲル若しくは注射液の直腸投与又はミダゾラム注射液の鼻腔、口腔内若しくは筋注投与を推奨している。ただし、ジアゼパム直腸ゲル及びロラゼパム静注製剤は日本では未発売、ジアゼパム注射液の直腸投与及びミダゾラム注射液の鼻腔、口腔内若しくは筋注投与はいずれも保険適応外とされている。なお、同ガイドライン発行後、2018 年 9 月にロラゼパム静注製剤が、2020 年 9 月にミダゾラム口腔用液（ブコラム®）がてんかん重積状態を効能又は効果とし、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 18 歳未満の患者を対象として承認されている。

病院内ではてんかん重積状態に至る急性発作に対して比較的多くの治療選択肢があるが、院外では静脈注射又は筋肉注射ができないため選択肢が限られている。日本の救急医療の現状として、救急要請の入電から病院収容までの時間は、2023 年の全国平均で 47.2 分であったと報告されており（総務省 2024）、菊池らの埼玉県立小児医療センターの統計でも 41.1 分とほぼ同様の結果が示されている（菊池 2015）。前述のごとく、けいれん発作が 30 分以上持続すると長期的な後遺症を残す可能性があることから、てんかん重積状態に対しては早期に治療介入することが重要であり、家庭や学校、職場等における病院前治療が必要と考えられる。

日本小児神経学会が発行した「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023」では病院前治療の治療選択肢についても検討しており、ミダゾラム口腔用液、ジアゼパム坐薬及び抱水クロラール坐剤／注腸液をあげている。しかしその一方で、ジアゼパム坐薬や抱水クロラール（坐剤及び注腸）は、遷延性の発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはないとしている。また、欧米のガイドラインでミダゾラム鼻腔内投与、注腸製剤によるジアゼパム直腸内投与が、病院前治療の初期治療薬として推奨があるが、現在日本の家庭で使用できる剤型がないと記述している。

現在日本ではてんかん重積状態に対する病院前治療の選択肢としてジアゼパム坐薬及び抱水クロラールの直腸内投与、並びにミダゾラム口腔内投与が承認されている状況である。しかし、前述のごとくジアゼパム坐薬及び抱水クロラールの直腸内投与は、急性けいれん発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはないとされているだけでなく、直腸投与はけいれんを起こしている患者に対する投与が困難であるとともに、患者自身の自尊心が損なわれるおそれがあり公共の場で使用することを躊躇するケースがある。特に成人して体躯が大きな患者においては投与の困難さや尊厳の毀損がより顕著である。また、ミダゾラム口腔内投与は、けいれん発作時の嘔吐や口腔内分泌過多等による不十分投与の可能性が報告されている（九鬼 2023）。さらに、重要な特定されたリスクとして呼吸抑制が認められており（ブコラム口腔用液 医薬品リスク管理計画書）、使用にあたっては注意が必要である。これらの薬剤のうちジアゼパム坐薬及びミダゾラム口腔用液は小児に対してのみ使用可能であり、成人に対する病院前治療の選択肢は小児よりも更に限られているのが現状である。

以上のとおり、日本では小児においては有効性、安全性及び利便性を兼ね備えたてんかん重積状態に対する病院前治療の選択肢が十分に満たされておらず、成人においてはその選択肢が無いという状況である。成人でも脳出血・脳炎・脳腫瘍などを起因とする二次性のてんかん重積状態を発症することが知られており、小児と同様に病院前治療の初期治療薬が重要となる。また、小児期において発症した薬剤抵抗性てんかん患者は成人期でもてんかん重積状態を繰り返すことがあるため、これらの患者が使い慣れた病院前治療薬を引き続き使用できることも重要である。

2.5.1.3 本剤の特徴及びベネフィット

NRL-1（米国販売名：Valtoco®）は米国 Neurelis 社によって開発されたジアゼパム点鼻スプレーである。米国ではジアゼパム直腸ゲル（米国販売名 Diastat®、国内未承認）を RLD（Reference Listed Drug：オレンジブックに掲載される FDA 承認済みの薬剤）として用いる 505(b)(2)申請（簡略型申請）が行われ、2020 年 1 月に 6 歳以上のてんかん患者を対象に間欠的で定型的な頻繁な発作活動エピソード（すなわち、群発発作、急性反復発作）の治療薬として承認された。また、承認後に実施された海外 PK 試験の結果を基に現在 2～5 歳の小児患者への適応拡大を申請中である。

NRL-1 はジアゼパムの可溶化剤として主にトコフェロールを使用し、Intravail® A3 と呼ばれる独自の機能賦形剤を使用することで、鼻腔内投与によるバイオアベイラビリティを改善し、鼻への刺激や痛みが少なく、嗅覚及び味覚に影響を与えない製剤である。点鼻投与製剤開発の課題は、1 回あたりの噴霧量が限られるため有効量の薬物の投与が困難であることであったが、トコフェロール及び Intravail A3 を添加することにより静脈内投与とほぼ同じ量のジアゼパムを経鼻投与することが可能となった。

また、経鼻投与によって有効成分が脳内へ直接送達される可能性が示唆されており、薬剤投与後のけいれん発作の消失時間が静脈注射等の経鼻投与以外の投与経路と比較して短くなることが期待される。ラットを対象とした試験において、ジアゼパム経鼻投与後の前脳、後脳、嗅球、三叉神経、脳脊髄液のジアゼパム濃度の t_{max} は 3 分で、血漿中濃度の t_{max} より短く、他の投与経路（静脈投与、筋肉投与、直腸投与）と比較して血漿中濃度が低い時点から発作抑制効果が発現す

ることが確認されている（Watanabe 2023）。臨床においてもてんかん重積状態の発現から消失までの時間は、口腔内投与に比べ鼻腔内投与の方が早いことが報告されている（Kienitz 2022）。

経鼻投与製剤である NRL-1 は他剤で指摘されている問題点を回避し、病院前治療薬として使用する時の介助者の投与時の負担や不安を軽減することが可能であり、病院前治療におけるけいれん発作の新たな治療法として患者と介助者の双方に簡便で満足度の高い選択肢を提供することが期待される（2.7.6.12 項）。なお、NRL-1 の国内開発に関連して、2022 年 10 月にドラベ症候群患者家族会、ウエスト症候群患者家族会、CDKL5 JAPAN らぶはんず、公益社団法人 日本てんかん協会、一般社団法人 日本小児神経学会、一般社団法人 日本てんかん学会の 6 団体の連名で厚生労働大臣に対して「ジアゼパム経鼻投与製剤の早期承認に関する要望書」が提出されている。

2.5.1.4　開発の経緯

2.5.1.4.1　外国での開発状況

NRL-1 はジアゼパムの点鼻液であり、50 mg/mL、75 mg/mL 又は 100 mg/mL のジアゼパム溶液 100 µL（ジアゼパムとして 5 mg、7.5 mg 又は 10 mg）が充填された噴霧器として開発され、米国では間欠的で定型的な頻繁な発作活動エピソード（すなわち、群発発作、急性反復発作）の治療薬として 6 歳以上のてんかん患者を対象として承認された。また、現在 2～5 歳の小児患者への適応拡大を申請中である。

群発発作の一般的な発作は、数分から数時間の間に複数の発作が連続して発生するもので、介助者や患者が容易に認識可能であり、発作の正確な症状に関係なくこの状態は医療上の緊急事態を意味する。発作活動性の亢進が繰り返されることは、患者だけでなく家族や介助者にも大きな負担になる（Cereghino 1998、Mitchell 1999、Cereghino 2002、Pellock 2004、Cereghino 2007、Fakhoury 2007、Martinez 2009）。コントロール不良な群発発作は、医学的緊急事態になる可能性があり、治療せずに放置すると、てんかん重積状態などの重篤な状態に発展する可能性がある（Haut 1999）。

群発発作はてんかん重積状態に移行するおそれがあり、また、一次治療としてのベンゾジアゼピン投与が遅れるほど発作持続時間は長くなることから、てんかん重積状態への移行を確認する前のより早期に使用することが可能となっている。

米国では、本剤の開発に当たって、本剤鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティが約 97%と高いこと、かつ既に米国で承認されていたジアゼパム直腸ゲル（米国販売名 Diastat®、本邦未承認）と本剤の相対的バイオアベイラビリティがほぼ同じであることから、ジアゼパム直腸ゲルと同一の用量（2 歳以上 6 歳未満：0.5 mg/kg、6 歳以上 12 歳未満：0.3 mg/kg 及び 12 歳以上：0.2 mg/kg）C_{max} 及び AUC）が得られ、有効性が期待されるとの考えに基づき、本剤の臨床試験は本剤投与時の安全性の評価と医療機関外での投与手技を確認することを目的として実施され、当該試験成績に基づいて承認に至った。米国での初回承認申請のために実施された試験の一覧を表 2 に示す。

表 2　米国申請時の臨床データパッケージ

開発相 試験番号 （実施国）	目的	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者
第 1 相 DIAZ.001.01 （米国）	薬物動態、バイオアベイラビリティ、安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 治療、3 期、クロスオーバー試験	• ジアゼパム懸濁液（NRL-1.A）10 mg、単回鼻腔内投与 • ジアゼパム溶液（NRL-1.B）10 mg、単回鼻腔内投与 • ジアゼパム 5 mg、単回静脈内投与	健康成人 （24 例）
第 1 相 DIAZ.001.02 （米国）	薬物動態、用量比例性、安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 用量、3 期、及び 2 回投与、クロスオーバー試験	単回投与期 • NRL-1：5 mg、10 mg 又は 20 mg、単回鼻腔内投与 2 回投与期 • NRL-1：10 mg × 2 回、鼻腔内投与	健康成人 （36 例）
第 1 相 DIAZ.001.03 （米国）	薬物動態、バイオアベイラビリティ、安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 製剤、3 期、クロスオーバー試験	• NRL-1：被験者の体重に応じて 15 mg 又は 20 mg、単回鼻腔内投与 • ジアゼパム直腸ゲル：被験者の体重に応じて 15 mg 又は 20 mg、単回直腸投与 • ジアゼパム錠：10 mg、単回経口投与	健康成人 （48 例）
第 1 相 DIAZ.001.04 （米国）	薬物動態、安全性	非盲検、非対照試験	NRL-1：被験者の年齢・体重に応じて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg、非発作時及び発作時にそれぞれ単回鼻腔内投与	成人及び小児のてんかん患者 （57 例）
第 3 相 DIAZ.001.05 （米国）	長期安全性	非盲検、非対照試験	NRL-1：被験者の年齢・体重に応じて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg、発作時に鼻腔内投与	成人及び小児のてんかん患者 （175 例）

2.5.1.4.2　規制当局によるガイダンス及び助言

NRL-1 の国内開発を開始するにあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談[redacted]を実施し、さらに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]を実施した。PMDA の見解及び申請者の対応の概略は以下のとおりであった。

[redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]

[redacted]

[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]

2.5.1.4.3　日本での臨床データパッケージ

日本では、ジアゼパム注射剤がてんかん様重積状態に対して承認されており、年齢にかかわらず投与可能である。本邦における開発に当たっては、本剤鼻腔内投与時の薬物動態は国内外で臨

床上問題となるような大きな差異はないと考えられたことから、国内第 III 相試験（NRL-1J02 試験）では、米国における本剤の承認用法・用量と同一の用法・用量を設定し、本剤の有効性、安全性及び臨床推奨用量の妥当性を説明することとした。国内第 III 相試験（NRL-1J02 試験）は、本剤の主な投与対象となると考えられた 6 歳以上の小児患者を対象としたが、海外臨床試験において、年齢及び体重に応じた用量（2 歳以上 6 歳未満：0.5 mg/kg、6 歳以上 12 歳未満：0.3 mg/kg 及び 12 歳以上：0.2 mg/kg を目安に規定）を投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$）は、いずれもばらつきは大きかったものの各年齢層で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ の分布に重なりが認められ、年齢別で曝露量に大きな差はないと考えられたことから、成人及び 2 歳以上 6 歳未満の小児患者についても、本剤の有効性は期待できると考えた。ただし、成人及び 2 歳以上 6 歳未満の小児患者の安全性については、海外臨床試験（DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験）成績も踏まえて検討することとした。NRL-1J02 試験は、日本人小児患者を対象とした第 3 相試験であり、以下のてんかん重積状態を有する又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する患者での有効性及び安全性の評価を目的として実施した。

a. 単発のけいれん発作が 5 分以上持続している
b. けいれん発作が 1 時間に 3 回以上発現し、現在もけいれん発作が持続している
c. 意識が回復することなく連続して 2 回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が持続している

なお、本剤の開発コンセプト及び、治験薬を医療機関外で保護者等が投与することと規定したこと等を踏まえ、試験の実施可能性を考慮して非盲検非対照試験とした。

日本での臨床データパッケージを表 3 に示す。日本で実施した NRL-1J01 試験及び NRL-1J02 試験に加え、海外で実施した健康成人被験者を対象に NRL-1 の薬物動態を評価した DIAZ.001.02 試験、2～5 歳の小児てんかん患者を対象に NRL-1 の薬物動態及び安全性を評価した DIAZ.001.08 試験、並びに 6 歳以上の小児及び成人のてんかん患者を対象に NRL-1 長期使用時の安全性を評価した DIAZ.001.05 試験の海外試験 3 試験を評価資料とした。また、米国申請時の臨床データパッケージに含まれた他の試験（DIAZ.001.01 試験、DIAZ.001.03 試験及び DIAZ.001.04 試験）並びに DIAZ.001.05 試験に参加した被験者を対象とした追加解析の公表論文 4 報を、参考資料として臨床データパッケージに加えた。

表 3　国内申請における臨床データパッケージ

分類	開発相 試験番号	目的	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者
国内試験					
評価資料	第 1 相 NRL-1J01	薬物動態、用量比例性、安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 用量、3 期、クロスオーバー試験	● NRL-1：5 mg、10 mg 又は 20 mg、単回鼻腔内投与	日本人 健康成人 （30 例）
評価資料	第 3 相 NRL-1J02	有効性、安全性	非盲検、非対照試験	Part 1 ● NRL-1：被験者の年齢・体重に基づいて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg（6～11 歳：0.3 mg/kg、12～17 歳：0.2 mg/kg）を発作時に単回鼻腔内投与 Part 2 ● NRL-1：被験者の年齢・体重に基づいて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg（6～11 歳：0.3 mg/kg、12～17 歳：0.2 mg/kg）を発作時に鼻腔内投与	てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する 6～17 歳の日本人小児患者 （22 例）
海外試験					
参考資料	第 1 相 DIAZ.001.01	薬物動態、バイオアベイラビリティ、安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 治療、3 期、クロスオーバー試験	● ジアゼパム懸濁液（NRL-1.A）10 mg、単回鼻腔内投与 ● ジアゼパム溶液（NRL-1.B）10 mg、単回鼻腔内投与 ● ジアゼパム 5 mg、単回静脈内投与	健康成人 （24 例）
評価資料	第 1 相 DIAZ.001.02	薬物動態、用量比例性、安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 用量、3 期、及び 2 回投与、クロスオーバー試験	単回投与期 ● NRL-1：5 mg、10 mg 又は 20 mg、単回鼻腔内投与 2 回投与期 ● NRL-1：10 mg × 2 回、鼻腔内投与	健康成人 （36 例）
参考資料	第 1 相 DIAZ.001.03	薬物動態、バイオアベイラビリティ、安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 製剤、3 期、クロスオーバー試験	● NRL-1：被験者の体重に基づいて 15 mg 又は 20 mg、鼻腔内投与 ● ジアゼパム直腸ゲル：被験者の体重に基づいて 15 mg 又は 20 mg、直腸投与 ● ジアゼパム錠：10 mg、経口投与	健康成人 （48 例）
参考資料	第 1 相 DIAZ.001.04	薬物動態、安全性	非盲検、非対照試験	NRL-1：被験者の年齢・体重に基づいて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg（6～11 歳：0.3 mg/kg、12 歳以上：0.2 mg/kg）、単回鼻腔内投与（非発作時及び発作時に各 1 回）	6 歳以上の小児及び成人のてんかん患者 （57 例）
評価資料	第 1/2a 相 DIAZ.001.08	薬物動態、バイオアベイラビリティ、安全性	非盲検、非対照試験	NRL-1：被験者の体重に基づいて 5 mg、10 mg 又は 15 mg（0.5 mg/kg）、鼻腔内投与（非発作時及び発作時）	2～5 歳の小児てんかん患者 （35 例）
評価資料	第 3 相 DIAZ.001.05	長期安全性	非盲検、非対照試験	NRL-1：被験者の年齢・体重に基づいて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg（6～11 歳：0.3 mg/kg、12 歳以上：0.2 mg/kg）を発作時に鼻腔内投与	6 歳以上の小児及び成人のてんかん患者 （175 例）
参考資料	Tarquinio et al., 2022	学童期及び青年期の被験者での安全性の比較	DIAZ.001.05 試験と同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	学童期及び青春期のてんかん患者 （89 例）

分類	開発相 試験番号	目的	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者
参考資料	Vazquez et al., 2021	季節性アレルギー又は鼻炎を有するてんかん患者での安全性及び忍容性の評価	DIAZ.001.05 試験と同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	成人及び小児のてんかん患者 （175 例）
参考資料	Sperling et al., 2022	NRL-1 の 2 回目投与による有効性の探索的解析	DIAZ.001.05 試験と同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	成人及び小児のてんかん患者 （175 例）
参考資料	Penovich et al., 2021	患者及び介助者の使用経験調査	DIAZ.001.05 試験と同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	成人及び小児のてんかん患者 （175 例）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ジアゼパム点鼻液（NRL-1）の開発プログラムでは、生物薬剤学試験（DIAZ.001.01 試験）で非水性液剤と水性懸濁剤の 2 種類の製剤を使用し、その他の臨床薬理試験（NRL-1J01 試験、DIAZ.001.02 試験、DIAZ.001.03 試験、DIAZ.001.04 試験及び DIAZ.001.08 試験）並びに第 3 相試験（NRL-1J02 試験、DIAZ.001.05 試験）では非水性液剤の点鼻液を用いた。NRL-1 の臨床開発を通して非水性液剤に変更はなく、非水性液剤は NRL-1 の市販予定製剤と同じである。

2.5.2.1 ドデシルマルトシド

ドデシルマルトシドはジアゼパム鼻腔内投与の吸収促進剤として、NRL-1 製剤に含まれている。ドデシルマルトシド含有製剤の鼻腔内投与は、ヒトを対象とした多数の臨床試験で評価されている。

これまでに、ドデシルマルトシドに起因すると考えられる臨床的に重要な有害事象は認められていない。

2007 年、ドデシルマルトシドを含む化合物のクラスであるアルキルポリグリコシドは、FDA に提出された Generally Recognized As Safe 免除請求の対象であり、異論は認められなかった。

アルキルポリグリコシド及びドデシルマルトシドは一般に安全とみなされている。

ドデシルマルトシドは簡便で侵襲性の低い送達システムであり、NRL-1 の絶対的バイオアベイラビリティのばらつきを有意に低減する。

2.5.2.2 ジアゼパム及びノルジアゼパムの生体試料分析法のバリデーション

ヒト EDTA K2 血漿中ジアゼパム及びジアゼパムの活性代謝物であるノルジアゼパムを定量する LC/MS/MS 法を、ジアゼパム 1～1000 ng/mL 及びノルジアゼパム 100～100000 pg/mL の定量範囲でバリデートした（5.3.1.4 Validation Report 165017AODR）。本分析法は、定量範囲を通して精度、真度、感度及び選択性が高いことが確認された。新薬承認申請を裏付ける全ての臨床試験でバリデートされた本分析法を用いた。

2.5.2.3 全血中のジアゼパム及びノルジアゼパムの安定性評価

DIAZ.001.08 試験で、いくつかの血液検体の採取に誤って使用期限切れのチューブを使用したため、使用期限切れのチューブを使用して採取したヒト EDTA K2 全血中のジアゼパム及びノルジアゼパム濃度に及ぼす影響を評価した（5.3.1.4 237072BELX）。

使用期限切れ（最大 1014 日間）の EDTA K2 チューブの使用は、EDTA K2 全血中のジアゼパム及びノルジアゼパムの安定性に影響を及ぼさなかった。したがって、使用期限切れの EDTA K2 チューブを使用して採取した DIAZ.001.08 試験の検体は、ヒト EDTA K2 血漿中のジアゼパム及びノルジアゼパム（定量範囲：それぞれ 1～1000 ng/mL 及び 100～100000 pg/mL）の分析に適合するものであった。

2.5.2.4 生物薬剤学試験の結果の要約

ジアゼパム点鼻液（非水性液剤及び水性懸濁剤）の絶対的バイオアベイラビリティを評価するため、非日本人健康成人を対象とした DIAZ.001.01 試験を実施した。

水性懸濁剤及び非水性液剤の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 69%及び 97%であり、非水性液剤で高い曝露量が得られた。また、水性懸濁剤及び非水性液剤の曝露量（AUC）のばらつきはジアゼパムの静脈内投与と同程度であった（CV：約 30%）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請では、日本人を対象とした 1 つの臨床薬理試験（NRL-1J01 試験［2.7.2.2.4 項］）並びに非日本人を対象とした 4 つの臨床薬理試験（DIAZ.001.02 試験［2.7.2.2.1 項］、DIAZ.001.03 試験［2.7.2.2.2 項］、DIAZ.001.04 試験［2.7.2.2.3 項］及び DIAZ.001.08 試験［2.7.2.2.5 項］）及び 1 つの生物薬剤学試験（DIAZ.001.01 試験［2.7.1.2.1 項］）に基づき、ジアゼパム点鼻液（NRL-1）の薬物動態を評価した。

2.5.3.1 NRL-1 の薬物動態

非日本人健康成人に NRL-1 5～20 mg を鼻腔内に単回投与したとき、いずれの試験でもジアゼパムは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.25～1.5 時間であった。その後 49.2～113 時間の $t_{1/2}$（平均値）で消失した。C_{max}（平均値）は 85.59～272 ng/mL、AUC_{inf}（平均値）は 2411～10010 ng·h/mL であった。試験間でのばらつきが認められた。

日本人健康成人でも、NRL-1 5～20 mg の鼻腔内投与後ジアゼパムは 1.5～2.0 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収され、54.8～56.2 時間の $t_{1/2}$（平均値）で消失した。C_{max}（平均値）は 135.08～418.13 ng/mL、AUC_{inf}（平均値）は 5491～20389 ng·h/mL であった。

NRL-1 を 5、10、及び 20 mg の用量で投与したときの用量比例性をパワーモデルで検討した。NRL-1J01 試験では、検討した用量範囲で AUC は用量比例性を示したが、NRL-1J01 試験の C_{max} 及び DIAZ.001.02 試験の C_{max} 及び AUC では用量比例性の有無は決定的ではなかった。一方、各試験の用量で正規化したジアゼパムの曝露量（C_{max}、AUC_{inf}、AUC_t）は用量群間でほぼ同じ値を示した。また、各試験のジアゼパムの CL/F 及び Vd/F の平均値も用量群間で同程度であった。これらのことから、NRL-1 を投与したときの薬物動態はおおむね用量比例性を示すと考えられた。

2.5.3.2 日本人と非日本人の比較

日本人健康成人に NRL-1 を投与したときのジアゼパムの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、非日本人健康成人と比較して高値を示す傾向が認められた（表 4）。また、NRL-1 を投与したときの分布容積は、日本人健康成人と比較して、非日本人健康成人で高値を示した（表 5）。ジアゼパムは親油性の薬剤であり、被験者の体脂肪量がジアゼパムの分布容積に影響を及ぼす可能性が示唆されている（Kumana 1987）。日本人健康成人の体重及び BMI は概して非日本人健康成人より小さく（表 6）、体格の違いが日本人健康成人と非日本人健康成人の曝露量に差が認められた主な要因と考えられた。日本人を対象とした試験で新たな安全性上の問題は認められておらず、NRL-1 の用法・用量は体重区分ごとに設定されることを考慮すると、日本人と非日本人の間に認められた NRL-1 の曝露量の差は臨床的に大きな問題ではないと考えられる。

表 4　日本人健康成人及び非日本人健康成人に NRL-1 を単回投与したときの用量別の PK パラメータ

Dose	Stats	C_{max} (ng/mL)				AUC_{inf} (ng·h/mL)				AUC_t (ng·h/mL)			
		Study J01	Study 01	Study 02	Study 03	Study J01	Study 01	Study 02	Study 03	Study J01	Study 01	Study 02	Study 03
5 mg	N	30	–	32	–	30	–	25	–	30	–	32	–
	Mean	135.08	–	85.59	–	5491	–	2411	–	5097	–	2232	–
	SD	52.82	–	57.48	–	2044	–	1164	–	1610	–	1144	–
	Median	116.50	–	69.11	–	5472	–	2182	–	5277	–	4502	–
	Min	59.20	–	4.89	–	2426	–	500	–	2389	–	377	–
	Max	218.00	–	219.84	–	10550	–	5225	–	8516	–	4502	–
	CV%	39	–	67	–	37.22	–	48	–	32	–	51	–
10 mg	N	27	24	31	–	27	20	27	–	27	24	31	–
	Mean	225.85	272	133.58	–	11171	7338	4505	–	10389	7340	3803	–
	SD	88.08	100	85.7	–	3887	2072	2528	–	3110	1882	1990	–
	Median	201.00	245	104.3	–	11018	7527	4301	–	10275	7499	3485	–
	Min	120.00	117	22.02	–	5030	4355	1083	–	5026	4213	835	–
	Max	435.00	449	314.12	–	20176	12152	12347	–	16507	10605	9002	–
	CV%	39	37	64	–	35	28	56	–	30	26	52	–
20 mg	N	30	–	32	28	30	–	26	28	30	–	32	28
	Mean	418.13	–	235.28	227.23	20389	–	9168	10010	18982	–	7946	7324
	SD	139.56	–	137.94	128.57	6632	–	5055	6946	5421	–	4104	3773
	Median	398.00	–	204.9	205.93	19762	–	9527	9143	18899	–	7794	6853
	Min	215.00	–	68.98	18.19	9062	–	2158	911	8894	–	1934	806
	Max	754.00	–	594.72	494.6	36264	–	23775	32503	31542	–	19024	19784
	CV%	33	–	59	57	33	–	55	69	29	–	52	52

Abbreviations: – = not applicable; NC = not calculable.

Note: Study J01 = NRL-1J01; Study 01 = DIAZ.001.01; Study 02 = DIAZ.001.02; Study 03 = DIAZ.001.03.

Source: NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 11-2; DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 15.2.5; DIAZ.001.02 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-2）Table 9 to Table 11; DIAZ.001.03 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-3）Table 18.

表 5　日本人健康成人及び非日本人健康成人に NRL-1 を単回投与したときの用量別の PK パラメータ

Dose	Stats	CL/F (L/h)				Vd/F (L)				$t_{1/2}$ (h)			
		Study J01	Study 01	Study 02	Study 03	Study J01	Study 01	Study 02	Study 03	Study J01	Study 01	Study 02	Study 03
5 mg	N	30	–	25	–	30	–	25	–	30	–	25	–
	Mean	1.036	–	2.83	–	77.25	–	308	–	56.23	–	70	–
	SD	0.3808	–	2.05	–	24.826	–	298	–	21.142	–	30	–
	Median	0.914	–	2.29	–	74.10	–	188	–	56.44	–	63	–
	Min	0.47	–	0.96	–	39.2	–	56	–	21.0	–	27	–
	Max	2.06	–	10.01	–	139.6	–	1084	–	113.8	–	122	–
	CV%	36.764	–	72	–	33.14	–	97	–	37.60	–	42	–
10 mg	N	27	–	27	–	27	–	27	–	27	20	27	–
	Mean	1.013	–	3.12	–	74.20	–	333	–	54.82	49.2	71	–
	SD	0.3842	–	2.16	–	28.056	–	318	–	20.916	16.9	32	–
	Median	0.908	–	2.33	–	74.67	–	218	–	53.50	46.6	62	–
	Min	0.50	–	0.81	–	37.3	–	76	–	22.0	30.0	26	–
	Max	1.99	–	9.23	–	149.5	–	1332	–	105.1	95.8	141	–
	CV%	37.922	–	69	–	37.81	–	95	–	38.16	34.31	44	–
20 mg	N	30	–	26	28	30	–	26	28	30	–	26	28
	Mean	1.091	–	3.22	3.35	81.40	–	304	400	55.92	–	74	113
	SD	0.3804	–	2.41	3.93	27.566	–	207	315	22.413	–	36	105
	Median	1.012	–	2.1	2.19	76.38	–	247	351	54.14	–	66	83
	Min	0.55	–	0.84	0.62	41.9	–	69	121	23.0	–	33	46
	Max	2.21	–	9.27	21.96	146.1	–	1039	1800	121.7	–	176	606
	CV%	34.141	–	75	117	33.86	–	68	79	40.08	–	49	93

Abbreviations: – = not applicable; NC = not calculable.

Note: Study J01 = NRL-1J01; Study 01 = DIAZ.001.01; Study 02 = DIAZ.001.02; Study 03 = DIAZ.001.03.

Source: NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 11-2; DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 15.2.5; DIAZ.001.02 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-2）Table 9 to Table 11; DIAZ.001.03 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-3）Table 18.

表 6　各試験の被験者の体重及び BMI

Stats	Study J01 Total	Study 01 Total	Study 02 5mg	Study 02 10mg	Study 02 20mg	Study 02 Total	Study 03 Low	Study 03 High
Body Weight								
N	30	24	32	31	32	36	17	28
Mean	64.15	78.17	84	84	84	85.7	65	92
SD	8.344	11.04	13	14	13	13.38	6	9
BMI								
N	30	24	32	31	32	—	17	28
Mean	21.98	24.92	29	29	29	—	24	33
SD	2.282	2.49	5	5	5	—	3	4

Abbreviations: – = not applicable; NC = not calculable.

Note: Study J01 = NRL-1J01; Study 01 = DIAZ.001.01; Study 02 = DIAZ.001.02; Study 03 = DIAZ.001.03.

Source: NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.1.3.2; DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 10-1; DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.1.2.2 (Pharmacokinetic Report Table 1a); DIAZ.001.03 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-3）Table 1a.

2.5.3.3 既存のジアゼパム製剤との比較

NRL-1 を 5、10、及び 20 mg の用量で投与したときのジアゼパムの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）を、日本で承認されているジアゼパム製剤を 5 又は 10 mg の用量で投与したときの曝露量と比較した。NRL-1 20 mg を投与したときの C_{max} 及び 10 mg を投与したときの AUC は、既存のジアゼパム製剤 5 又は 10 mg を投与したときの C_{max} 及び 5 mg を投与したときの AUC と同程度であった。一方、既存のジアゼパム製剤 10 mg を投与したときの AUC_{inf} が算出されていないため、NRL-1 20 mg を投与したときの AUC_{inf} を直接比較して評価することができなかったが、既存のジアゼパム製剤 10 mg を投与したときの AUC_{inf} が 5 mg を経口投与したときの約 2 倍と想定すると、NRL-1 20 mg を投与したときの AUC_{inf} が既存のジアゼパム製剤 10 mg を投与したときに想定される値を大きく上回るものではないと考えられる。これらのことから、NRL-1 を 5、10、及び 20 mg の用量で投与したときのジアゼパムの曝露量は既承認のジアゼパム製剤を投与したときの曝露量を大きく上回ることはないと考えられる（表 7）。

表 7 ジアゼパム製剤と NRL-1 の PK パラメータ

製剤	用量	投与	被験者	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
NRL-1	5 mg	単回鼻腔内投与	健康成人	135.08 ± 52.818	5490.9 ± 2043.87
NRL-1	10 mg	単回鼻腔内投与	健康成人	225.85 ± 88.078	11170.6 ± 3886.74
NRL-1	20 mg	単回鼻腔内投与	健康成人	418.13 ± 139.559	20389.3 ± 6631.86
ホリゾン®錠	5 mg	単回経口投与	健康成人	249.8 ± 12.1	－
セルシン®錠	5 mg	単回経口投与	健康成人	201.1 ± 44.3	7560 ± 3040
セルシン®錠	5 mg	8 日間反復投与	健康成人	439.1 ± 135.8	－
ジアゼパム注射液「NIG」	5 mg	単回筋肉内投与	健康成人	137.4 ± 33.5	－
ジアゼパム錠「タイホウ」	10 mg	単回経口投与	健康成人	404.3 ± 79.4	－

Mean ± SD

Source: NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 11-2、ホリゾン®錠／ホリゾン®散 医薬品インタビューフォーム、セルシン®錠／セルシン®散／セルシン®シロップ 医薬品インタビューフォーム、ジアゼパム注射液「NIG」医薬品インタビューフォーム、ジアゼパム錠「タイホウ」 医薬品インタビューフォーム

2.5.3.4 てんかん患者での NRL-1 の薬物動態

非日本人てんかん患者に NRL-1 5、10、15、又は 20 mg を被験者の年齢層ごとの体重に応じて投与した DIAZ.001.04 試験の結果、てんかん患者では年齢層及び用量に関わらず、発作の状態（発作時［発作時又は発作周辺期］又は非発作時［正常な状態］）による NRL-1 鼻腔内投与後のジアゼパムの PK の顕著な変化は認められなかった。

3 つの年齢層（6～11 歳、12～16 歳、及び 16 歳超）で C_{max} 及び AUC_{0-6} の幾何平均値は近接していた。また、いずれの年齢層でも、発作の状態はジアゼパムの PK にほとんど影響しないと思われた。

AUC_{0-6} 及び C_{max} は体重に応じた 3 つの用量とも同程度であり、被験者の体重に対して適切な用量が使用されていることが示された。

てんかん患者を対象とした DIAZ.001.04 試験の結果と DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験の健康成人の結果と比較するため、AUC_{0-6} 及び C_{max} を投与量 10 mg/70 kg に正規化した。健康成

人と比較してんかん患者では、発作時又は非発作時に関わらず、AUC_{0-6} 及び C_{max} はわずかに低かったが同程度と考えられた。

また、2～5 歳の非日本人小児てんかん患者を対象に NRL-1 5、10、又は 15 mg を被験者の体重に応じて単回投与した DIAZ.001.08 試験の結果、ジアゼパムは速やかに吸収されることが示唆され、ジアゼパムの全身曝露量は、2～3 歳と 4～5 歳の被験者で同程度であることが示された。

両試験の結果、各年齢の AUC_{0-6} 及び C_{max} のばらつきは大きかったがその分布に重なりが認められ、年齢間で曝露量に大きな差はないと考えられた。規定の用量を投与することで、6 歳以上では同程度の曝露量となることが示唆され、一方、2～5 歳では 6 歳以上と比較して、曝露量は同程度以上となる可能性が考えられた。

てんかん患者と健康被験者の PK を比較するため、DIAZ.001.04 試験、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験で得られた AUC_{0-6} 及び C_{max} を投与量 10 mg/70 kg に正規化して比較した結果、てんかん患者の曝露量は発作時又は非発作時に関わらず、健康被験者と比較してわずかに低かったが、同程度と考えられた。発作の状態はジアゼパムの PK にほとんど影響しないと思われた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した臨床試験の概略

本申請には、日本人小児患者を対象とした NRL-1J02 試験で評価したジアゼパム点鼻液（NRL-1）の有効性データを含めた。

2.5.4.1.1 試験デザイン

NRL-1J02 試験は、てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する小児患者を対象とする多施設共同、介入、非無作為化、非盲検試験であり、NRL-1 を単回鼻腔内投与したときの評価を Part 1、反復して鼻腔内投与したときの評価を Part 2 で実施した。

2.5.4.1.1.1 対象被験者

てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する日本人小児患者を対象とした。

以下のいずれかの運動症状が持続していることを目視により確認した後、NRL-1 を単回鼻腔内投与した。

- 単発のけいれん発作が 5 分以上持続している
- けいれん発作が 1 時間に 3 回以上発現し、現在もけいれん発作が持続している
- 意識が回復することなく連続して 2 回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が持続している

2.5.4.1.1.2 用法及び用量

Part 1 では、NRL-1 を単回鼻腔内投与した。

Part 2 では、Part 1 と同様の基準を満たす発作発現時に NRL-1 を鼻腔内投与し、発作が消失したものの、その後に発作がコントロールされていない場合や再発がある場合は、一連の発作に対して 4 時間以上の間隔をあけて 2 回まで投与することを可能とした。Part 2 の期間は 24 週間とし、発作発現時に繰り返し投与可能とした。

NRL-1 の投与量は、被験者の年齢及び体重（小数点以下切り捨て）に応じて下記の用量とした。

6～11 歳の被験者での投与量：0.3 mg/kg

- 体重 10～18 kg：NRL-1 5 mg（50 mg/mL、100 μL）を片方の鼻腔に 1 回噴霧
- 体重 19～37 kg：NRL-1 10 mg（100 mg/mL、100 μL）を片方の鼻腔に 1 回噴霧
- 体重 38～55 kg：NRL-1 7.5 mg（75 mg/mL、100 μL）を両方の鼻腔に各 1 回噴霧（合計 15 mg）
- 体重 56～74 kg：NRL-1 10 mg（100 mg/mL、100 μL）を両方の鼻腔に各 1 回噴霧（合計 20 mg）

12 歳以上の被験者での投与量：0.2 mg/kg

- 体重 14～27 kg：NRL-1 5 mg（50 mg/mL、100 μL）を片方の鼻腔に 1 回噴霧
- 体重 28～50 kg：NRL-1 10 mg（100 mg/mL、100 μL）を片方の鼻腔に 1 回噴霧
- 体重 51～75 kg：NRL-1 7.5 mg（75 mg/mL、100 μL）を両方の鼻腔に各 1 回噴霧（合計 15 mg）
- 体重 76 kg 以上：NRL-1 10 mg（100 mg/mL、100 μL）を両方の鼻腔に各 1 回噴霧（合計 20 mg）

2.5.4.1.1.3 有効性評価項目

主要評価項目

Part 1 で臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 単回投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 単回投与後 30 分間認められなかった被験者の割合とした。

副次評価項目

Part 1 及び Part 2 での副次評価項目を以下に示す。

Part 1

- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 単回投与後 10 分以内に消失した被験者の割合
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 単回投与後に消失し、投与後 30 分間、1、4、6、12 又は 24 時間に認められなかった被験者の割合
- NRL-1 単回投与後からけいれん発作消失までの時間
- 12 時間以内の発作頻度
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 単回投与後 10 分以内に消失し、かつ 24 時間以内に発作が再発した被験者に対する再発までの時間
- 治療に反応しない被験者（臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 の単回投与後 10 分以内に消失しなかった被験者）の割合
- 治療満足度調査

Part 2

Part 2 の治療期 24 週間内に発現した発作は、発現した一連のけいれん発作ごと及び一連の発作を統合し評価した。

- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 単回投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった発作の割合
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 の 2 回目投与後（初回投与後 4 時間以上の間隔をあけて）10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった発作の割合

- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 の単回投与後 10 分以内に消失した発作の割合
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 の 2 回目投与後 10 分以内に消失した発作の割合
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 の単回投与後 10 分以内に消失し、投与後 30 分間、1、4、6、12 又は 24 時間に認められなかった発作の割合
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 の 2 回目投与後に消失し、投与後 30 分間、1、4、6、12 又は 24 時間に認められなかった発作の割合
- NRL-1 の単回投与後からけいれん発作消失までの時間
- NRL-1 の 2 回目投与後からけいれん発作消失までの時間
- 治療に反応しない発作（NRL-1 の単回投与又は 2 回目投与後 10 分以内に消失しなかった発作）の割合
- 治療満足度

2.5.4.1.1.4 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団は FAS（Full Analysis Set）及び PPS（Per Protocol Set）とし、FAS を主たる解析対象集団と設定した。解析対象集団の定義は以下に示す。

解析対象集団	定義
FAS（Full Analysis Set）	各 Part で、治験薬を 1 回以上投与され、有効性評価を 1 回以上実施した全ての被験者
PPS（Per Protocol Set）	各 Part で、FAS の定義に合致し、治験実施計画書を遵守した全ての被験者。Part 1 及び Part 2 で治験実施計画書からの重要な逸脱（投与量の逸脱を含む）があった被験者は PPS から除外した

2.5.4.1.1.5 統計の全体的考察

主要評価項目である治療が有効である被験者の割合及びその信頼区間を算出した。治療が有効である被験者の割合の両側 95%信頼性区間下限値が、NRL-1 の閾値有効率（30%）を上回った場合、NRL-1 の有効性が示されたと判断することとした。

2.5.4.2 日本人小児患者を対象とした臨床試験の結果

2.5.4.2.1 試験対象集団

2.5.4.2.1.1 被験者の内訳

NRL-1J02 試験には 22 例が組み入れられた。Part 1 で治験薬が投与された被験者は 16 例、治験薬が投与されなかった被験者は 6 例であった。治験薬が投与されなかった被験者の内訳は、Part 1 終了時点で未投与が 3 例、試験中止が 3 例であり、試験中止の理由はいずれも同意撤回であった。Part 2 には 18 例が組み入れられ、17 例に治験薬が投与された。1 例は試験終了まで治験薬を投与する機会がなかった。Part 2 の期間中に試験を中止した被験者は 2 例であり、試験中止の理由は同意撤回であった。

治験薬が投与された被験者のうち、安全性解析対象集団又は FAS から除外された被験者はいなかった。Part 2 では併用療法に関する逸脱によって 1 例が PPS から除外された。

2.5.4.2.1.2 人口統計学的特性及び疾患特性

Part 1 の被験者は男性 8 例（50.0%）及び女性 8 例（50.0%）、年齢の中央値（範囲）は 11.0 歳（6～17 歳）、年齢層別の被験者数は、6～11 歳 9 例（56.3%）、12～17 歳 7 例（43.8%）であった。

全例が基礎疾患にてんかんを有しており、てんかん病型は焦点てんかん 7 例（43.8%）、全般てんかん 1 例（6.3%）、全般焦点合併てんかん 6 例（37.5%）及び病型不明てんかん 2 例（12.5%）であった。発作頻度の中央値（範囲）は 1 週間に 1.0 回（1～24 回）であった。治験薬投与対象となった発作は、単発のけいれん発作が 5 分以上持続している被験者が 4 例（25.0%）、けいれん発作が 1 時間に 3 回以上発現し、現在もけいれん発作が持続している患者が 12 例（75.0%）であり、意識が回復することなく連続して 2 回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が持続している被験者はいなかった。

Part 2 の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は、Part 1 とほぼ同じであった。

2.5.4.2.1.3 治験薬の曝露

Part 1 では、発作発現時に NRL-1 を単回鼻腔内投与した。被験者の体重に基づいて設定された用量は、5 mg が 2 例（12.5%）、10 mg が 9 例（56.3%）、15 mg が 5 例（31.3%）であり、20 mg を投与された被験者はいなかった。

Part 1＋Part 2 の治験薬投与回数の中央値（範囲）は 4.0 回（1～19 回）であり、被験者ごとの投与回数は、1～4 回が 10 例（55.6%）、5～9 回が 3 例（16.7%）、10～14 回が 4 例（22.2%）、15～19 回が 1 例（5.6%）であった。

2.5.4.2.2 有効性の結果

2.5.4.2.2.1 主要評価項目

Part 1 の FAS での、臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間再発が認められなかった被験者の割合は 62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95% CI の下限値が閾値有効率（30%）を上回ったことより、NRL-1 の有効性が示されたと判断された（表 8）。

表 8 主要評価項目を達成した被験者の割合（Part 1、FAS）

Total number of subjects	Number of Doses	Number of Responses[a]	95%CI
16	16	10 (62.5%)	[35.4, 84.8]

a Response is defined as follows: clinically determined convulsive seizures stop within 10 minutes and remain absent over 30 minutes after a single dose of NRL-1.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-1.

また、参考として実施した Part 1 と Part 2 での初回発作を合計した解析では、臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった被験者の割合は 66.7%（12/18 例）［95% CI：41.0%, 86.7%］であった。

2.5.4.2.2.2　副次評価項目

2.5.4.2.2.2.1　Part 1 での副次評価項目

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失した被験者の割合

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失した被験者の割合は、93.8%（15/16 例）であった。

NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間

NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間の中央値は 1.5 分［95% CI：1.0, 7.0］であり、NRL-1 投与後の速やかな発作の消失が確認された。

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 又は 24 時間に認められなかった被験者の割合

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった被験者の割合は、それぞれ 81.3%、62.5%、50.0%、50.0%、50.0%、50.0%及び 43.8%であった。

12 時間以内の発作頻度

NRL-1 投与後 12 時間以内に発作の再発が認められなかった被験者は 56.3%（9/16 例）であった。再発が認められた被験者の発作頻度は 1 回 3 例（18.8%）、2 回 1 例（6.3%）、3 回 1 例（6.3%）及び 5 回以上 2 例（12.5%）であった。

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ 24 時間以内に再発した被験者での発作再発までの時間

発作が NRL-1 投与後 10 分以内に消失した被験者 15 例のうち 24 時間以内に再発した被験者は 8 例（53.3%）であり、発作再発までの時間の中央値は 1107.0 分［95% CI：14.0, 推定不能］であった。

治療に反応しない被験者（臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失しなかった被験者）の割合

治療に反応しない被験者の割合は、6.3%（1/16 例）であった。

治療満足度調査

治療満足度調査で「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した被験者の割合は 93.8%（15/16 例）であった。

2.5.4.2.2.2.2　Part 2 での副次評価項目

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間再発が認められなかった発作の割合

Part 2 の FAS での臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与が 80.2%（73/91 回）［95% CI：70.6%, 87.8%］、2 回目投与が 50.0%（1/2 回）［95% CI：1.3%, 98.7%］であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 79.6%（74/93 回）［95% CI：69.9%, 87.2%］であった。

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失した発作の割合

NRL-1 投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、1 回目投与が 98.9%（90/91 回）［95% CI：94.0%, 100.0%］、2 回目投与が 100.0%（2/2 回）［95% CI：15.8%, 100.0%］であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 98.9%（92/93 回）［95% CI：94.2%, 100.0%］であった。

NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間

1 回目投与から発作消失までの時間の中央値は 1.0 分［95% CI：1.0, 2.0］であった。また、2 回目投与から発作消失までの時間の中央値は 1.5 分［95% CI：1.0, 推定不能］であった。

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 又は 24 時間に再発が認められなかった発作の割合

Part 2 で NRL-1 投与後 10 分以内に臨床的にけいれん発作と判断される状態が消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与ではそれぞれ 86.8%、80.2%、79.1%、74.7%、73.6%、71.4%及び 67.0%であった。また、2 回目投与では投与後 10、30 分間でそれぞれ 100.0%及び 50.0%であり、投与後 1 時間以降はいずれも 0%であった。

治療に反応しない発作（NRL-1 投与後 10 分以内に消失しなかった発作）の割合

1 回目投与後又は 2 回目投与後 10 分以内に消失しなかった発作の割合は 1.1%（1/93 回）であり、ほとんどの発作が 10 分以内に消失した。

治療満足度

Part 2 での治療満足度調査に回答した被験者は 15 例であり、全ての被験者が「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した。

2.5.4.3　日本人成人患者での有効性の推定

NRL-1 の 12 歳以上の患者に対する米国での承認用量は 0.2 mg/kg である。国内でのジアゼパム注射液の用法及び用量は「成人には初回 10 mg を筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射」であり、日本人の平均体重を 60 kg と仮定したときの体重当たりの投与量は 0.17 mg/kg に相当する。NRL-1 の絶対的バイオアベイラビリティは約 97%とほぼ完全であったことから、本剤は静脈内投与時と変わらない曝露量を示すと予測される。また、ジアゼパムは CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、CYP2C19 などで代謝され、その血中濃度は個体間のばらつきが大きく、試験によっては C_{max} や AUC の CV%は 50%を超える。

ジアゼパムの血中濃度と薬理作用の関係について検討した研究がいくつか報告されているものの、一貫性のある明確な相関関係は確認されていない。本剤の作用標的部位が脳ということもあり、精度高く有効血中濃度を特定することは難しく、報告によって 30～500 ng/mL と幅広い濃度範囲が推定されている。ジアゼパムは脳内に移行してその薬理作用を発揮するため、血中濃度が有効性に関する唯一の要因ではなく、脳内への移行性も含めて総合的に考える必要がある。本剤を鼻腔内投与したとき、鼻粘膜から全身循環に吸収される間接的な経路以外に、薬物が嗅覚及び三叉神経細胞を介して直接脳に到達する経路があり、他の投与経路に比べて作用発現が速い（5 分未満）と報告されている。

NRL-1 の臨床試験の結果を用いて日本人健康成人と非日本人健康成人の PK を比較したとき、日本人でやや高い曝露量を示したが体格の違いによる差異であり、本質的には日本人と非日本人の PK に差はないと考えられた。また、非日本人のてんかん患者と健康被験者の PK を比較したとき、健康被験者に比べてんかん患者で曝露量が低くなる傾向が認められたが、その差は 35%程度であり（5.3.3.2-1 DIAZ.001.04 試験 CSR Table 19）、健康被験者とてんかん患者でもそれほど大きな差はないと考えられる。すなわち、てんかん患者における本剤の PK は国内外において大きな差はないと考えられる。

6 歳以上の発作頻発又は急性群発発作を有する患者を対象とした DIAZ.001.05 試験において、最初の投与から 24 時間以内に 2 回目の投与が行われたのは全体の 12.6%であった。初回投与から 4 時間後以降の発作の発現割合に基づく結果であり厳密な評価ではないが、本剤は成人に対しても有効性を示したと推察される。また、本剤はこれまでに米国において 6 歳以上の患者を対象に幅広く使用されており、本剤の薬物動態に国内外の差はないことを考慮すると、6 歳以上の日本人患者において本剤は有効であると考える。

6～17 歳の患者を対象に国内で実施した NRL-1J02 試験では、臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 単回投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 単回投与後 30 分間認められなかった被験者の割合を主要評価項目として本剤の有効性を検証した。本剤の用法・用量は被験者の年齢及び体重に基づいて規定される。規定量を投与することで幼児を含めた小児及び成人のすべての年齢で、大きな差がない血中濃度が得られると考えられることから、18 歳以上の成人患者においても本剤は有効であると考えられる。

2.5.4.3.1 投与量

ジアゼパム注射液の添付文書（ホリゾン®注射液 添付文書）では、「成人には初回 10 mg を筋肉内または静脈内にできるだけ緩徐に注射する」と記載されている。日本人の平均体重を 60 kg と仮定すると体重当たりの投与量は 0.17 mg/kg であり、NRL-1 の成人の投与量の 0.2 mg/kg とほぼ同じである。NRL-1 の絶対的バイオアベイラビリティは約 97%とほぼ完全であることから、注射液と変わらない曝露量を示すと予測される。

2.5.4.3.2 有効血中濃度

これまでに報告されている論文などに基づくと、ジアゼパムの有効血中濃度は約 150～500 ng/mL と推定される。一方、てんかん患者での血中濃度と薬力学の相関関係の結果から、動物とヒトの双方において、実際はジアゼパムがこれまでに報告されている有効血中濃度よりもはるかに低い濃度で抗てんかん特性を有し得ると推測され（Milligan 1981）、これらを考慮すると約 30～500 ng/mL という幅広い有効血中濃度が推定される。

実際に、NRL-1J01 試験の 10 mg と 20 mg 投与時のデータに基づき 15 mg 投与時（対象被験者の体重に基づく規定の投与量）の投与後 10 分の濃度を換算すると 33.8 ng/mL、20 分では 56.6 ng/mL、30 分では 85.9 ng/mL、45 分では 139.6 ng/mL、1 時間では 177.5 ng/mL と推定された。

t_{max} と作用発現時間に差があるのは鼻腔内投与だけではなく、他の投与経路でも同様のことが報告されており（Boddu 2020）、このような状況で長い間ジアゼパムが使われていることを考慮すると、ジアゼパムの特性と考えられる。鼻腔内投与の場合、鼻粘膜から全身循環に吸収される間接的な経路の他に、鼻腔に投与することで薬物が嗅覚及び三叉神経細胞を介して直接脳に到達する経路があり、他の投与経路に比べて作用発現は一番速い（5 分未満）と報告されている（Boddu 2020）。低い血中濃度で実際に効果が得られる理由として、患者 1 例のデータであるが、血中濃度そのものよりも血中濃度の上昇速度、つまり脳内への速やかな移行が重要と考えられるのではないかと考察している（Milligan 1981）。また、血中濃度が高くなる（t_{max}）前に効果が表れるという結果は、類薬のブコラムでも報告されている（Yoshinaga 2021）。

NRL-1J01 試験の結果から、日本人は非日本人と比べて高い曝露量であったが、体重で補正することにより曝露量はほぼ同程度であったことから、体重区分ごとに用量を設定することで、日本人と非日本人で同様の効果を得ることができると考えられる。てんかんの治療において、副作用がなければ高い濃度でも許容されると報告されている（須貝 2010）。これらのことから、海外において臨床の現場で投与されている血中濃度と同程度の血中濃度が得られることから、安全性に配慮し、海外と同様の有効性が確実に得られるものと考えられる。

患者などでの血中濃度と薬理作用の検討から、明らかな相関関係は確認されず、作用標的部位が脳であることも考えると、確定的な有効血中濃度の特定は難しいと考える。すなわち、血中濃度のみでジアゼパム製剤の有効性を論じることに限界があるのではないかと考える。

2.5.4.3.3 民族的要因による影響の考察

「海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について（医薬薬審発 1225 第 2 号）」の質疑応答集の「被験薬の民族的要因の影響に関する事項」に、薬物動態に民族差が生じる可能性が低い要因として以下の 5 つが示されており、本剤に当てはめて考察した。

- 線形性：健康成人を対象に本剤 5 mg、10 mg 及び 20 mg を単回鼻腔内投与したとき、血漿中ジアゼパム濃度は投与量依存的に上昇し、ジアゼパムの AUC に投与量比例性が確認された。
- 複数の代謝・消失経路の関与：ジアゼパムの代謝には CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B など複数の代謝酵素が関与している。CYP の代謝活性は、生後 6～12 か月後に高い活性を持つと言われている。
- 関与する代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型等の民族差：ジアゼパムに関与する代謝酵素に遺伝子多型のアレル頻度に人種差があるものも含まれているが、複数の代謝酵素が関与していることから、アレルの頻度の影響は大きく受けないと考えられる。
- BMI や体重による影響：ジアゼパムは脂溶性の薬剤であり、薬物動態に年齢と体重による影響が認められている。もし体重当たり同じ用量を成人と小児に投与すると、小児では曝露量が成人より低くなる可能性があるが、本剤は年齢別に体重当たりの投与量を規定し、したがって同じ年齢層で体重区分別による投与量を規定することで、曝露量に体重による影響は受けない。
- 適切なモデルを用いた母集団薬物動態解析における民族的要因の影響の検討：民族を共変量とした PPK 解析を実施していないことから、本項目を議論する結果はない。しかしながら、ジアゼパムは長年にわたり臨床の場で使われており、他の投与経路（静脈内投与など）による承認投与量は日米で同じである。安全性に関しても、長年の使用経験から、日本人だけに安全性の問題が起きているということはこれまでにないと考えられる。

本剤においてこれらの民族的要因の影響は小さく、また外因性民族的要因に関しても、国内外で診断の定義及び薬物療法において差異がないことから、影響はないものと考えられる。したがって、本剤では内因性及び外因性民族的要因による影響はなく、非日本人の結果が日本人に外挿可能と判断される。

2.5.4.3.4 試験結果に基づく本剤の有効性

NRL-1J02 試験

てんかん重積状態又は重積状態に移行する恐れのある発作を有する日本人小児患者（6～17 歳）を対象にした NRL-1J02 試験で、主要評価項目である臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間再発が認められなかった被験者の割合（62.5%［95% CI：35.4%, 84.8%］）の両側 95% CI は閾値有効率の下限値（30%）を上回っており、本剤の有効性が検証された。

DIAZ.001.05 試験

DIAZ.001.05 試験には 175 例が組み入れられ、このうち 163 例で発現した 3853 件の発作に対して NRL-1 が合計 4390 回投与された。1 回目投与から 24 時間以内に 2 回目投与を実施した発作は 3853 件中 485 件（12.6%）であり、大半の発作は 1 回の投与でコントロールされた（2.7.6.11 項）。

本試験の被験者の平均年齢は 23.1 歳で成人患者も含まれており、12 歳以上の患者は 118 例であった。本試験で大半の群発発作が 1 回の投与でコントロールされたことは、本剤が成人に対しても有効性を示すことが示唆される。本試験は有効性の評価項目を設定した評価ではないが、有効性を推定する根拠として本試験の結果は参考になると考える。

2.5.4.3.5　日本人成人患者における有効性の考察

NRL-1J02 試験では PK の評価を行っていないが、被験者の年齢及び体重に基づいて投与量を決定することから、いずれの年齢層でも血中濃度推移（曝露量）に著しい差異はないと考えられる。

規定に従った投与量を投与したときの C_{max} と AUC を試験別、年齢と体重別に表 9 に示す。健康被験者とてんかん患者で NRL-1 の PK に大きな差はないと考えられること、及び NRL-1 の PK に民族的要因による影響は小さいと考えられることから、すべてを合わせた表で示した。

それぞれの試験で例数に違いがあり、AUC も算出区間が試験ごと異なり、またジアゼパムの血中濃度は個体間変動が大きいことからも、厳密な比較は難しいと考える。しかし、それぞれの被験者群間で C_{max}、AUC にばらつきは見られるものの、日本人と非日本人の PK に本質的に差はないと考えられることから、それぞれの年齢層で民族に関わらずほぼ類似している曝露量を示すと考えられる。

表 9　成人における血中ジアゼパムの C_{max} 及び AUC の平均値の比較

試験名	被験者背景		投与量（例数）	投与経路	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･h/mL)
NRL-1 J01 試験	日本人健康成人（平均体重 64.2 kg）		15 mg[3)]	鼻腔内	322.0	15780.0[2)]
DIAZ.001.02 試験	健康成人（平均体重 85.7 kg）		20 mg (32)	鼻腔内	235.3	9168[2)]
DIAZ.001.01 試験	健康成人（平均体重 78.2 kg）		5 mg (24)	静脈内	555	4104[2)] (16416)[4)]
DIAZ.001.03 試験	健康成人（体重 51~75 kg）		15 mg (17)	鼻腔内	264.6	7638[2)]
DIAZ.001.03 試験	健康成人（体重 76~111 kg）		20 mg (28)	鼻腔内	227.23	10010[2)]
DIAZ.001.04 試験	てんかん患者（6～11 歳）	Non seizure	10～20 mg (10)	鼻腔内	223	739[1)]
		seizure			148	532[1)]
DIAZ.001.04 試験	てんかん患者（12～16 歳）	Non seizure	10～20 mg (4～5)	鼻腔内	134	390[1)]
		seizure			186	522[1)]
DIAZ.001.04 試験	てんかん患者（16 歳超）	Non seizure	10～20 mg (32～33)	鼻腔内	185	605[1)]
		seizure			165	533[1)]
ジアゼパム注射液[7)]	健康成人		5 mg (20)	筋肉内	137.4 (274.8)[5)]	4026.6[6)] (8053.2)[5)]

1)　$AUC_{0\text{-}6}$
2)　AUC_{inf}
3)　被験者の平均体重が 64.2 kg であることから、10 mg と 20 mg の値から換算
4)　20 mg 投与時に換算
5)　10 mg 投与時に換算
6)　$AUC_{0\text{-}168}$
7)　ジアゼパム注射液「NIG」医薬品インタビューフォーム

有効血中濃度の下限値として 150 ng/mL と報告されている資料が多い（2.5.4.3.2 項）が、てんかん重積状態患者を対象とした試験の主要評価項目の判定時間のときの血中濃度と一致しておらず、前述したように血中有効濃度のみを根拠に本剤において外挿可能性を論じるのは限界があると考える。

そこで、C_{max} や AUC などの曝露を示すパラメータをみると、上で述べたようにこれらの値に民族や年齢の違いで大きな差はないと考える。本剤投与時において年齢に関わらず同じ曝露量を示すと考えられ、NRL-1J02 試験で得られた有効性のデータは非日本人の同年齢の被験者に外挿可能である。さらに、12 歳～17 歳と 18 歳以上で、身体の臓器機能に大きな違いはないと考えられることから、NRL-1J02 試験の結果は体重区分で投与量が決まる日本人の 18 歳以上の成人にも外挿できると考える。成人で評価項目に基づいた有効性の試験は実施されていないものの、非日本人の成人が含まれた DIAZ.001.05 試験の 2 回目投与の必要件数の結果は日本人にも当てはまり、有効性示唆の参考になると考える。これらを総合的に考えて、NRL-1J02 試験で得られた有効性が日本人の成人に対しても示されるものと推定される。

前述のとおり、一般に認識されている有効血中濃度である 150 ng/mL に達するのと、NRL-1J02 試験で有効性を判定する時間（投与後 10 分と 30 分）にずれがあることについて、本剤投与時の血中濃度推移パターンは、すでに臨床で広く使われている他の投与経路（坐剤直腸内投与や筋肉内投与）でも同様であり、本剤投与時の t_{max} の中央値は 1～2 時間程度と、筋肉内投与時

や直腸内投与時と大きく変わらない。投与後 10～30 分の血中濃度も、NRL-1J01 試験の結果は、非日本人の濃度と大きく変わらず、すでに海外では成人に対しても承認され、てんかん重積の治療に使われているという状況を鑑みると、このずれを明確に説明できずとも、日本人成人に対してもてんかん重積の治療に対して効果が推定される。

以上、有効血中濃度は 30～500 ng/mL と幅広い範囲と推測されるものの、その血中濃度と薬理作用との間に明らかな相関関係は認められず、血中濃度のみでジアゼパム製剤の有効性を結論付けることは難しいと考えている。一方、成人で本剤の有効性を検証した試験を実施していないが、6～17 歳の日本人患者を対象とした NRL-1J02 試験で有効性が検証されていること、本剤の用法・用量は年齢と体重別に細かく規定され、その規定量を投与することで小児から成人までの年齢で大きな差がない曝露量が得られると考えられることから、NRL-1J02 試験の結果は 18 歳以上の成人患者にも外挿でき、本剤は有効であると考えられる。ちなみに、日本人健康成人に本剤 15 mg を投与したとき、投与 10 分後の血中濃度は約 34 ng/mL と推定された（5.3.3.1-1 NRL-1J01 試験 CSR Table 14.3.10.1）。さらに、本剤は民族的要因の影響は受けにくく、すでに海外で成人を対象に本剤が治療に用いられている状況や、本剤の有効性が示唆される DIAZ.001.05 試験における 2 回投与の必要件数の結果などからも日本人に外挿可能と判断した。さらにジアゼパム自体は国内において幅広い年齢層を対象とした長年の使用経験があることから日本人に対しても同様に効果が得られると推測される。

2.5.4.4　日本人幼児（2～5 歳）患者での有効性の推定

2.5.4.4.1　投与量

ジアゼパムの小児の投与量について日本小児神経学会発行の「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023」では、病院前治療ではジアゼパム坐剤 0.4～0.5 mg/kg、静脈ルートが確保できる場合の第一選択薬としてジアゼパム静脈内投与 0.3～0.5 mg/kg（最大 10 mg）、静脈ルートが確保できない場合はジアゼパム注射液直腸内投与 0.3～0.5 mg/kg が推奨されている。したがって、本剤の投与量は 2～5 歳では 0.5 mg/kg、6～11 歳では 0.3 mg/kg、12 歳以上では 0.2 mg/kg と体重当たりの投与量は他の投与経路の製剤とほぼ同じである。絶対的バイオアベイラビリティは約 97%であることから、投与経路にかかわらず同じ曝露量が得られると考えられる。

2.5.4.4.2　日本人と米国人の体重比較

2～17 歳の日本人と米国人の男女別の体重比較を表 10 に示す。特に 2～5 歳では体重の差は男女共に 2 kg 未満であり、日本人と非日本人の体重は同程度と考えられる。

臓器の発達の程度に関して民族間で差があるとはこれまでに報告はなく、これらのことから日本人と非日本人の幼児との間に体重及び身体機能的な観点から差はないと考えられる。

表 10　2～17 歳の日本人と米国人の体重比較

年齢（歳）	男子		女子	
	日本人	米国人	日本人	米国人
2	11.6	12.7	11.0	12.1
3	13.7	14.4	13.1	13.9
4	15.6	16.3	15.2	15.9
5	17.7	18.5	17.4	18.0
6	20.3	20.8	19.6	20.3
7	23.1	23.2	22.6	22.9
8	26.1	25.8	25.4	25.8
9	29.5	28.7	28.9	29.1
10	33.2	32.1	32.8	33.1
11	37.3	36.1	37.5	37.4
12	42.4	40.7	42.6	41.8
13	47.9	45.8	46.7	46.0
14	52.9	51.2	49.5	49.5
15	57.6	56.5	51.4	52.1
16	60.5	61.1	52.6	53.9
17	61.9	64.7	53.1	55.2

日本人：日本小児内分泌学会 日本人小児の体格の評価 附表 1（2000 年）：平均値

米国人：CDC National Center for Health Statistics, Clinical Growth Charts, 2022; Data Table of Weight-for-age Charts (2-20 years)：中央値

36.5 カ月のデータを 3 歳の近似値として使用した。以下同様に近似値を示した。

2.5.4.4.3　薬物動態パラメータの比較

DIAZ.001.08 試験、DIAZ.001.04 試験、及び小児用抗けいれん剤であるダイアップ®の PK パラメータ（C_{max}、AUC）を表 11 に示す。

DIAZ.001.08 試験での C_{max} は、例数の比較的多い 2～3 歳の 10 mg 投与例では、坐剤の C_{max} と大きな違いはなかった。なお、DIAZ.001.08 試験では投与後 6 時間までの血中濃度のデータを評価していることから、坐剤と NRL-1 投与時の AUC を直接比較することは難しい。

DIAZ.001.04 試験における 6～11 歳、12～16 歳及び 16 歳超の C_{max} 及び AUC（いずれも非発作時）では、12～16 歳群では例数が 4～5 例と少なく、C_{max} や AUC は低値を示したが、DIAZ.001.04 試験の 6～11 歳の群と DIAZ.001.08 試験の 10 mg 又は 15 mg を投与した被験者（2～5 歳）の PK パラメータは同程度の値で大きな差はかった。すなわち、6～11 歳と 2～5 歳の被験者で、規定の投与量を投与すれば同じ曝露量が得られることがわかった。

表 11　小児における血中ジアゼパムの C_{max} と AUC の平均値の比較

試験名	被験者背景		投与量（例数）	投与経路	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･h/mL)
DIAZ.001.04 試験	6～11 歳	Non seizure	10～20 mg (10)	鼻腔内	223	739[1)]
		seizure			148	532[1)]
DIAZ.001.04 試験	12～16 歳	Non seizure	10～20 mg (4～5)	鼻腔内	134	390[1)]
		seizure			186	522[1)]
DIAZ.001.04 試験	16 歳超	Non seizure	10～20 mg (32～33)	鼻腔内	185	605[1)]
		seizure			165	533[1)]
DIAZ.001.08 試験	2～3 歳		5 mg (3)	鼻腔内	94.34	391.16[1)]
DIAZ.001.08 試験	2～3 歳		10 mg (15)	鼻腔内	269.25	1041.76[1)]
DIAZ.001.08 試験	4～5 歳		10 mg (13)*	鼻腔内	279.91	1038.10[1)]
DIAZ.001.08 試験	4～5 歳		15 mg (4)	鼻腔内	243.07	847.08[1)]
ダイアップ®[3)]	---		0.5 mg/kg (6)	直腸内	378.5	7774.4[2)]

1)　$AUC_{0\text{-}6}$
2)　$AUC_{0\text{-}\infty}$
3)　ダイアップ®坐剤 医薬品インタビューフォーム
* 12 for AUC: No $AUC_{0\text{-}6}$ was provided for Subject 11-003-1 since only 2 concentrations were available.

2.5.4.4.4　日本人幼児患者における有効性の可能性

日本人の 2～5 歳のてんかん重積状態患者を対象とした有効性を検討した試験は実施されておらず、さらにてんかん重積状態が起きたその時点で血中濃度測定用の採血をすることは難しく薬物動態の結果も得られていない。

しかし、民族的要因の影響に関する考察（2.5.4.3.3 項）で説明したように、本剤では民族的要因の影響は受けにくいと考えられ、2～5 歳の日本人と非日本人の体重はほぼ同じであること、DIAZ.001.08 試験で得られた PK パラメータは、DIAZ.001.04 試験の低年齢層の 6～11 歳の被験者と大きな差はないことから、体重に基づき投与量を決める本剤投与において、幼児でも非日本人の PK を日本人に外挿することは可能であり、日本人小児で認められた有効性の成績を日本人幼児に外挿可能であると考える。

2 歳未満の患者に対しても本剤の必要性は高いものの、本剤の添加剤であるベンジルアルコールによる重篤な有害事象のリスクの懸念があること、海外試験においても 2 歳以上の患者のデータしかないことから、本剤の 2 歳未満の患者に対する安全性は確立されておらず、本剤の投与対象となる年齢の下限を国内においても 2 歳とした。

以上、6～17 歳のてんかん患者を対象とした NRL-1J02 試験の結果、主要評価項目が達成されており、非日本人幼児と日本人幼児の曝露量の類似性を考えると、2～5 歳の年齢の患者でも、6～17 歳の NRL-1J02 試験で認められた有効性が期待されると考えられる。

2.5.4.5 推奨用法・用量

NRL-1 の推奨用量は、以下の区分での被験者の年齢・体重に基づいて単回、鼻腔内投与することである。また、2 回目投与が必要な場合は、初回投与から 4 時間以上の間隔をあけて投与する。

年齢／体重別の投与量			
2～5 歳 （0.5 mg/kg）	6～11 歳 （0.3 mg/kg）	12 歳以上 （0.2 mg/kg）	用量 （mg）
体重（kg）	体重（kg）	体重（kg）	
6～11	10～18	14～27	5
12～22	19～37	28～50	10
23～33	38～55	51～75	15
34～44	56～74	76 以上	20

有効性、安全性及び PK 解析の結果より、NRL-1 の推奨用量が支持された。

- NRL-1J02 試験の主要評価項目である Part 1 における臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった被験者の割合は 62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95% CI の下限値が閾値有効率（30%）を上回ったことより、NRL-1 の有効性が示されたと判断された。また、参考として実施した Part 1 と Part 2 での初回発作を合計した解析では、臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった被験者の割合は 66.7%（12/18 例）［95% CI：41.0%, 86.7%］であった。
- NRL-1J02 試験の Part 1 で認められた有害事象は、鼻痛（2 例［12.5%］）、嘔吐、上咽頭炎、てんかん、頭痛、傾眠、鼻出血、鼻粘膜障害、口腔咽頭不快感及び皮膚炎（各 1 例［6.3%］）であった。Part 1＋Part 2 で認められた有害事象は、発熱及びインフルエンザ（各 4 例［22.2%］）、上咽頭炎、傾眠及び鼻痛（各 3 例［16.7%］）、てんかん（2 例［11.1%］）、貧血、下痢、悪心、嘔吐、β 溶血性レンサ球菌感染、ウイルス性胃炎、上気道感染、転倒、意識レベルの低下、頭痛、てんかん重積状態、蛋白尿、鼻出血、鼻粘膜障害、口腔咽頭不快感、アレルギー性鼻炎、皮膚炎及び紫斑（各 1 例［5.6%］）であった。安全性を評価した他の試験を含め、いずれも経鼻投与以外のジアゼパム製剤の使用経験から予測が可能であり、新たな安全性上の懸念はないと考えられた。また、NRL-1 の有効成分であるジアゼパムは、国内外で豊富な使用経験があり、その安全性プロファイルは十分に明らかになっている。また、NRL-1 を経鼻投与したときに特有の安全性上の懸念は認められていない。
- 日本で承認されているジアゼパム製剤を 5 mg 又は 10 mg の用量で投与したときの曝露量との比較では、NRL-1 20 mg を投与したときの C_{max} 及び 10 mg を投与したときの AUC は、既存のジアゼパム製剤 5 又は 10 mg を投与したときの C_{max} 及び 5 mg を投与したときの AUC と同程度であった。また、NRL-1 20 mg を投与したときの AUC_{inf} が既存のジアゼパム製剤 10 mg を投与したときに想定される値を大きく上回るものではないと考えられる。これらのことから、NRL-1 を 5、10、及び 20 mg の用量で投与したときのジアゼパムの曝露量は

既承認のジアゼパム製剤を投与したときの曝露量を大きく上回ることはないと考えられる。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

NRL-1J02 試験の Part 1 で臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与 24 時間後まで再発が認められなかった被験者の割合は 43.8%（7/16 例）であり、Part 2 で臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与 24 時間後まで再発が認められなかった発作の割合は NRL-1 の 1 回目投与後に 67.0%（61/91 回）であった。多くの被験者で投与後 24 時間に渡って発作の再発が抑制されており、本剤の良好な効果の持続が示された。

2.5.4.7 有効性の結論

NRL-1J02 試験での主要評価項目である臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 単回投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間再発が認められなかった被験者の割合は 62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95% CI の下限値が閾値有効率（30%）を上回ったことより、NRL-1 の有効性が示されたと判断された。

NRL-1J02 試験の Part 1 では、ほとんどの被験者で NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失した。NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間の中央値は 1.5 分［95% CI：1.0, 7.0］であり、NRL-1 投与後の速やかな発作の消失が確認された。また、臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与 24 時間後まで再発が認められなかった被験者の割合は 43.8%（7/16 例）であり、NRL-1 の良好な効果の持続が示された。

Part 2 では、臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与が 80.2%（73/91 回）［95% CI：70.6%, 87.8%］、2 回目投与が 50.0%（1/2 回）［95% CI：1.3%, 98.7%］であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 79.6%（74/93 回）［95% CI：69.9%, 87.2%］であった。NRL-1 投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、1 回目投与が 98.9%（90/91 回）［95% CI：94.0%, 100.0%］、2 回目投与が 100.0%（2/2 回）［95% CI：15.8%, 100.0%］であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 98.9%（92/93 回）［95% CI：94.2%, 100.0%］であった。NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間の中央値は、1 回目投与後が 1.0 分［95% CI：1.0, 2.0］、2 回目投与後が 1.5 分［95% CI：1.0, 推定不能］であり、いずれも速やかな発作の消失が確認された。臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与 24 時間後まで再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与後が 67.0%（61/91 回）、2 回目投与後が 0%（0/2 回）であった。

発作に対する NRL-1 の投与 93 回のうち、2 回目投与は 2 回の発作のみと少なかったが、DIAZ.001.05 試験の追加解析に基づく公表文献でも、同様に 1 回目投与から 24 時間以内に 2 回目投与を行った発作は比較的少ないことが報告されている。

NRL-1J02 試験の治療満足度調査では、Part 1 では「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した被験者の割合は 93.8%（15/16 例）であった。Part 2 で治療満足度調査に回答した 15 例

は、全ての被験者が「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答しており、NRL-1 の高い治療満足度が示された。DIAZ.001.05 試験における患者本人及び介助者のアンケートでは、患者の 80.3%（53/66 名）及び介助者の 92.8%（77/83 名）が“very satisfied”又は“satisfied”と回答しており、NRL-1J02 試験と DIAZ.001.05 試験の結果には一貫性が認められた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 臨床的安全性を評価した試験

NRL-1 の臨床的安全性を評価した試験を表 3 に示す。日本で実施した NRL-1J01 試験及び NRL-1J02 試験に加え、非日本人の健康成人被験者を対象に薬物動態及び安全性を評価した DIAZ.001.02 試験、2～5 歳のてんかん患者を対象に薬物動態及び安全性を評価した DIAZ.001.08 試験、並びに 6 歳以上の小児及び成人のてんかん患者を対象に NRL-1 長期使用時の安全性を評価した DIAZ.001.05 試験の海外試験 3 試験を評価資料とした。また、その他の海外第 1 相試験（DIAZ.001.01 試験、DIAZ.001.03 試験及び DIAZ.001.04 試験）、並びに DIAZ.001.05 試験の追加解析に基づく公表文献は参考資料とした。

2.5.5.2 臨床的安全性の評価方法

2.5.5.2.1 試験デザイン

NRL-1J01 試験は、日本人健康成人被験者を対象に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときの薬物動態、用量比例性及び安全性を検討するランダム化、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。NRL-1 の用量は 5 mg、10 mg 又は 20 mg とした。

NRL-1J02 試験は、てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する 6～17 歳の小児患者を対象とする多施設共同、介入、非無作為化、非盲検試験であり、NRL-1 を単回鼻腔内投与したときの有効性及び安全性を評価する Part 1 と、けいれん発作発現時に NRL-1 を反復して鼻腔内投与したときの有効性及び安全性を評価する Part 2 から構成した。NRL-1 の用量は、被験者の年齢と体重に基づいて 6～11 歳の被験者では 0.3 mg/kg、12～17 歳の被験者では 0.2 mg/kg とし、5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg を発作時に鼻腔内投与した。

DIAZ.001.02 試験は、非日本人の健康成人被験者を対象に NRL-1 の薬物動態、用量比例性及び安全性を検討する第 1 相試験であり、NRL-1 の 3 用量（5 mg、10 mg 又は 20 mg）を単回鼻腔内投与する非盲検、ランダム化、3 用量、3 期、6 投与順序群、クロスオーバー試験と、それに続く NRL-1 10 mg を 4 時間間隔で 2 回鼻腔内投与する第 4 期から構成した。

DIAZ.001.05 試験は、発作頻発又は急性群発発作を有する 6 歳以上の小児及び成人のてんかん患者を対象とする第 3 相、非盲検、反復投与、安全性試験であり、NRL-1 を 12 カ月間発作発現時に反復投与したときの安全性を評価した。NRL-1 の用量は被験者の年齢と体重に基づいて 6～11 歳の被験者では 0.3 mg/kg、12 歳以上の被験者では 0.2 mg/kg とし、5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg を発作時に鼻腔内投与した。投与量は治験責任医師の判断で変更が可能であった。また、12 カ月間の試験期間終了後は、試験全体が終了するまで NRL-1 の使用を継続することが可能であった。

DIAZ.001.08 試験は、2～5 歳の小児てんかん患者を対象とした第 1/2a 相、非盲検、単回投与、PK 試験及び 180 日間の安全性試験であり、スクリーニング期間、ベースライン期間、単回投与期間及び安全性評価期間から構成された。NRL-1 の用量は被験者の体重に基づいて 0.5 mg/kg とし、5 mg、10 mg 又は 15 mg を発作時に鼻腔内投与した。投与量は治験責任医師の判断

で変更が可能であった。安全性評価期間を完了した被験者は、継続投与期間として被験者が 6 歳になるまで、又は治験依頼者が試験を終了するまで、試験を継続することが可能であった。

2.5.5.2.2 安全性評価項目

安全性の主な評価項目は以下のとおりであった。

- 有害事象
- 鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）症状
- 鼻腔の疼痛
- 嗅覚検査
- 鎮静
- 自殺念慮及び自殺行為のリスクモニタリング
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）
- バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見

治験薬の初回投与後に発現した有害事象を治療下で発現した有害事象（TEAE）と定義し、本モジュールでは特に断らない限り TEAE を「有害事象」と表記する。

2.5.5.3 対象被験者

NRL-1J02 試験 Part 1 の安全性解析対象集団 16 例の人口統計学的特性及び疾患特性は、男性 8 例（50.0%）及び女性 8 例（50.0%）、年齢の中央値（範囲）は 11.0 歳（6～17 歳）、年齢層別の被験者数は、6～11 歳 9 例（56.3%）、12～17 歳 7 例（43.8%）であった。全例が基礎疾患にてんかんを有しており、てんかん病型は焦点てんかん 7 例（43.8%）、全般てんかん 1 例（6.3%）、全般焦点合併てんかん 6 例（37.5%）及び病型不明てんかん 2 例（12.5%）であった。発作頻度の中央値（範囲）は 1 週間に 1.0 回（1～24 回）であった。治験薬投与対象となった発作は、単発のけいれん発作が 5 分以上持続している被験者が 4 例（25.0%）、けいれん発作が 1 時間に 3 回以上発現し、現在もけいれん発作が持続している患者が 12 例（75.0%）であり、意識が回復することなく連続して 2 回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が持続している被験者はいなかった。Part 1＋Part 2 の安全性解析対象集団 18 例の人口統計学的特性及び疾患特性は、Part 1 と類似していた。

DIAZ.001.05 試験の安全性解析対象集団（163 例）の年齢の中央値（範囲）は 18.0 歳（6～65 歳）であった。女性が 89 例（54.6%）、男性が 74 例（45.4%）であり、人種は白人 134 例（82.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 16 例（9.8%）、ハワイ先住民又は太平洋諸島人 5 例（3.1%）、アジア人 4 例（2.5%）及びその他 4 例（2.5%）であった。

DIAZ.001.08 試験に組入れられたすべての被験者の年齢の範囲は 2.0～5.8 歳であり、年齢層は 2～3 歳が 18 例（51.4%）、4～5 歳が 17 例（48.6%）であった。男性が 21 名（60.0%）、女性が 14 名（40.0%）であり、大半の被験者が白人［25 例（71.4%）］であった。ヒスパニック系又はラテン系民族が 17 例（48.6%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系民族が 18 例（51.4%）であった。

NRL-1J01 試験の安全性解析対象集団（30 例）の年齢の中央値（範囲）は 30.5 歳（20～45 歳）、体重の平均値（SD）は 64.15 kg（8.344 kg）であった。全例が男性であった。

DIAZ.001.02 試験の安全性解析対象集団（36 例）の年齢の中央値（範囲）は 33.0 歳（20～55 歳）、体重の平均値（SD）は 85.7 kg（13.38 kg）であった。男性 25 例（69.4%）及び女性 11 例（30.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 27 例（75.0%）、白人 5 例（13.9%）及びその他 4 例（11.1%）であった。

2.5.5.4 治験薬の曝露

NRL-1J02 試験の Part 1 では、発作発現時に NRL-1 を単回鼻腔内投与した。被験者の体重に基づいて設定された用量は、5 mg が 2 例（12.5%）、10 mg が 9 例（56.3%）、15 mg が 5 例（31.3%）であり、20 mg を投与された被験者はいなかった。Part 2 では、発作発現時に NRL-1 を鼻腔内投与した。けいれん発作に対する単回投与後に発作がコントロールされていない場合や再発がある場合は、一連の発作に対して 4 時間以上の間隔をあけて 2 回まで投与することを可能とした。Part 2 の期間は 24 週間とし、発作発現時に繰り返し投与することができた。Part 1＋Part 2 の治験薬投与回数の中央値（範囲）は 4.0 回（1～19 回）であり、被験者ごとの投与回数は、1～4 回が 10 例（55.6%）、5～9 回が 3 例（16.7%）、10～14 回が 4 例（22.2%）、15～19 回が 1 例（5.6%）であった。

DIAZ.001.05 試験での治験薬の投与期間は 6 カ月未満 9 例（5.5%）、6 カ月以上 12 カ月未満 21 例（12.9%）及び 12 カ月以上 133 例（81.6%）であった。被験者ごとの治験薬の初期投与量は、6～11 歳の被験者 45 例では 5 mg が 7 例、10 mg が 33 例、15 mg が 4 例及び 20 mg が 1 例であり、12 歳以上の被験者 118 例では 5 mg が 2 例、10 mg が 21 例、15 mg が 42 例及び 20 mg が 53 例であった。本試験では、のべ 4015 回の発作に対して 4390 回の治験薬投与が行われた。同日中に 2 回目の治験薬投与が行われた発作は 351 回（8.7%）であった。小児被験者（6～17 歳）では、1634 件の発作に対して NRL-1 が投与され、そのうち 1 回目投与から 24 時間以内に 2 回目の投与が行われたのは 186 件（11.4%）であった。

DIAZ.001.08 試験には 35 例が組み入れられ、全例が単回投与期間の治験薬の投与を受けた。用量ごとの被験者の内訳は、5 mg 投与例が 3 例（全例が 2～3 歳）、10 mg 投与例が 28 例（2～3 歳 15 例、4～5 歳 13 例）、15 mg 投与例 4 例（全例 4～5 歳）であった。安全性評価期間及び継続投与期間の投与回数の平均値は、5 mg、10 mg 及び 15 mg 投与例でそれぞれ 3.67（範囲：1～6 回）、10.82（範囲：1～77 回）及び 17.75 回（範囲：1～49 回）であった。

NRL-1J01 試験には 30 例が組み入れられ、28 例が 3 期の治験薬投与を完了した。2 例が第 2 期の治験薬投与後に有害事象のために試験中止となり、NRL-1 5、10 及び 20 mg の投与を受けた被験者はそれぞれ 30 例、28 例及び 30 例であった。

DIAZ.001.02 試験には 36 例が組み入れられ、全例が 1 回以上の治験薬投与を受けた。

2.5.5.5 有害事象

NRL-1J02 試験

NRL-1J02 試験の Part 1＋Part 2 で有害事象が認められた被験者は 14 例（77.8%）、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 5 例（27.8%）であった。重篤な有害事象が 3 例

（16.7%）に認められたが、治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。死亡に至った有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

NRL-1J02 試験で認められた有害事象は、発熱及びインフルエンザ（各 4 例［22.2%］）、上咽頭炎、傾眠及び鼻痛（各 3 例［16.7%］）、てんかん（2 例［11.1%］）、貧血、下痢、悪心、嘔吐、β溶血性レンサ球菌感染、ウイルス性胃炎、上気道感染、転倒、意識レベルの低下、頭痛、てんかん重積状態、蛋白尿、鼻出血、鼻粘膜障害、口腔咽頭不快感、アレルギー性鼻炎、皮膚炎及び紫斑（各 1 例［5.6%］）であった。このうち治験薬と関連のある有害事象は、傾眠（3 例［16.7%］）、貧血、意識レベルの低下及び口腔咽頭不快感（各 1 例［5.6%］）であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれも Grade 1 の有害事象であった。

NRL-1J02 試験では重篤な有害事象が 3 例（てんかん 2 例［11.1%］、てんかん重積状態及びインフルエンザ各 1 例［5.6%］）に認められたが、治験薬との因果関係は、治験担当医師によって関連なしと判定された。

DIAZ.001.05 試験

DIAZ.001.05 試験で有害事象が認められた被験者は 134 例（82.2%）であり、治験担当医師によって治験薬との関連があると判断された有害事象が認められた被験者は 30 例（18.4%）であった。試験期間中に死亡した被験者が 1 例報告された。重篤な有害事象が認められた被験者は 50 例（30.7%）、試験中止に至った有害事象が認められた被験者は 1 例（0.6%）であった。

DIAZ.001.05 試験で発現割合が 2%以上の有害事象は、上咽頭炎及び上気道感染（各 20 例、12.3%）、発熱（17 例、10.4%）、インフルエンザ（13 例、8.0%）、肺炎（12 例、7.4%）、尿路感染及び傾眠（各 11 例、6.7%）、鼻部不快感（10 例、6.1%）、下痢及び嘔吐（各 9 例、5.5%）、副鼻腔炎、浮動性めまい、咳嗽、便秘及び悪心（各 8 例、4.9%）、耳感染、頭痛及びてんかん重積状態（各 7 例、4.3%）、レンサ球菌性咽頭炎、てんかん、挫傷及び転倒（各 6 例、3.7%）、ウイルス感染、疲労及び不安（各 5 例、3.1%）、中耳炎、嗜眠、片頭痛、鼻出血、鼻閉、うつ病、体重増加、迷走神経刺激装置埋込み及び発疹（各 4 例、2.5%）であった。治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 30 例（18.4%）であった。発現割合が 1%以上の治験薬と関連のある有害事象は、鼻部不快感（10 例、6.1%）、頭痛（4 例、2.5%）、鼻出血、味覚異常及び傾眠（各 3 例、1.8%）、咳嗽、鼻痛、鼻漏、片頭痛、眼刺激、流涙増加及び疲労（各 2 例、1.2%）であった。

死亡に至った有害事象が 1 例に認められ、治験薬最終投与から 3 カ月以上経過した後に、てんかんにおける原因不明の突然死によって死亡した。治験担当医師は治験薬との関連性を Unlikely Related と判定した。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、痙攣発作（24 例、14.7%）、てんかん重積状態及び肺炎（各 7 例、4.3%）及びてんかん（5 例、3.1%）であった。治験担当医師によって治験薬との関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（0.6%）に認められ、大うつ病のために治験薬投与を中止した。大うつ病は Grade 3 の重篤な有害事象と判定され、治験担当医師は治験薬との関連を Unlikely Related と判定した。

DIAZ.001.08 試験

DIAZ.001.08 試験の安全性評価期間では、有害事象が認められた被験者は 35 例中 24 例（68.6%）、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 7 例（20.0%）であった。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 10 例（28.6%）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

発現割合が全体で 10%以上の有害事象は、鼻漏（9 例、25.7%）、発熱（8 例、22.9%）、痙攣発作（5 例、14.3%）、鼻粘膜障害及び上咽頭炎（各 4 例、11.4%）であった。治験薬と関連ありと判定された有害事象は 7 例に認められたが、2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象はなかった。被験者ごとに最も高い Grade 別の集計では、Grade 1 が 10 例（28.6%）、Grade 2 が 7 例（20.0%）、及び Grade 3 が 7 例（20.0%）であった。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が 35 例中 10 例（28.6%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は痙攣発作（4 例、11.4%）のみであった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判定された。

NRL-1J01 試験

NRL-1J01 試験で有害事象が認められた被験者は、5 mg、10 mg 及び 20 mg 投与時でそれぞれ 24/30 例（80.0%）、24/28 例（85.7%）及び 29/30 例（96.7%）であり、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者はそれぞれ 23/30 例（76.7%）、24/28 例（85.7%）及び 29/30 例（96.7%）であった。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 1 例（20 mg 投与時）及び 2 例（いずれも 20 mg 投与時）に認められた。

NRL-1J01 試験で用量別に 2 例以上の被験者に認められた有害事象は、傾眠（5 mg 投与時 17 例［56.7%］、10 mg 投与時 21 例［75.0%］及び 20 mg 投与時 29 例［96.7%］）、鼻痛（5 mg 投与時 13 例［43.3%］、10 mg 投与時 12 例［42.9%］及び 20 mg 投与時 15 例［50.0%］）及び味覚不全（10 mg 投与時 2 例［7.1%］）であった。用量別に 2 例以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、傾眠（5 mg 投与時 17 例［56.7%］、10 mg 投与時 21 例［75.0%］及び 20 mg 投与時 29 例［96.7%］）、鼻痛（5 mg 投与時 13 例［43.3%］、10 mg 投与時 12 例［42.9%］及び 20 mg 投与時 15 例［50.0%］）及び味覚不全（10 mg 投与時 2 例［7.1%］）であった。

NRL-1J01 試験で認められた重篤な有害事象はうつ病の 1 例であった。診断はされていなかったが被験者は 5～6 年前から抑うつ症状を示していたことから、治験担当医師はうつ病と治験薬の関連性はおそらく関連なしと判定した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（うつ病及び COVID-19、各 1 例）に認められた。うつ病は Grade 3 の重篤な有害事象であり、治験担当医師によって治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。COVID-19 は Grade 2 の非重篤な有害事象であり、治験担当医師によって治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

DIAZ.001.02 試験

DIAZ.001.02 試験で有害事象が認められた被験者は、安全性解析対象集団 36 例中 35 例（97.2%）であり、治験薬と関連のある有害事象は 34 例（94.4%）で認められた。治療群ごとの

有害事象が認められた被験者数は、5 mg 単回投与時 17 例（47.2%）、10 mg 単回投与時 13 例（36.1%）、20 mg 単回投与時 19 例（52.8%）及び 10 mg × 2 回投与時 24 例（66.7%）であり、5 mg 単回投与時、20 mg 単回投与時及び 10 mg × 2 回投与時に比べ 10 mg 単回投与時は少なかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

DIAZ.001.02 試験で 5%以上の被験者に報告された有害事象は、傾眠（34 例［94.4%］）、網状赤血球数増加（4 例［11.1%］）、血中ブドウ糖増加、ヘモグロビン減少、尿検査異常及び多幸気分（3 例［8.3%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血圧低下（2 例［5.6%］）であった。5%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、傾眠（34 例［94.4%］）、多幸気分（3 例［8.3%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血圧低下（2 例［5.6%］）であった。

日本人と非日本人での安全性の比較

NRL-1J02 試験と DIAZ.001.05 試験の結果を比較して、日本人と非日本人のてんかん患者における安全性の差異を検討した。なお、NRL-1J02 試験と DIAZ.001.05 試験は対象被験者の年齢が異なることから、DIAZ.001.05 試験のうち 6～17 歳の被験者における安全性を評価した公表文献の成績を合わせて比較対象とした。

DIAZ.001.05 試験の小児被験者における有害事象の発現割合は、6～11 歳及び 12～17 歳の被験者でそれぞれ 91.1%及び 81.8%であった。年齢層合計で痙攣発作以外に多く認められた有害事象は、上咽頭炎（19.2%）、上気道感染（17.9%）及び発熱（17.9%）であった。治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 11 例（14.1%）であり、そのほとんどが投与経路に関連していた（例えば、鼻粘膜症状）。2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、鼻出血（2.6%）及び傾眠（2.6%）であった。重篤な有害事象の発現割合は 35.9%であった。本試験では、呼吸抑制は認められなかった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連がないと判断された。有害事象のために治験中止に至った被験者はいなかった。てんかん患者を対象とした長期安全性試験（DIAZ.001.05 試験）での小児被験者を対象とした本解析では、NRL-1 反復投与時の小児被験者での安全性プロファイルは、全体集団（6～65 歳）での安全性プロファイルと同様であった。

NRL-1J02 試験で認められた有害事象は、概ね DIAZ.001.05 試験で認められた有害事象の範囲内であり、日本人に特有の安全性上のリスクは特定されなかった。NRL-1J02 試験での有害事象の発現割合は、全体的に DIAZ.001.05 試験と比較して低かったが、被験者ごとの試験期間が大きく異なることが原因の一つであると考えられ、てんかん患者における本剤の安全性に明らかな人種間の差異はないと考えられた。

年齢層間での安全性の比較

DIAZ.001.05 試験と DIAZ.001.08 試験の結果を比較して、てんかん患者における年齢層別の安全性の差異を検討した。なお、DIAZ.001.05 試験は 6～11 歳の低年齢小児集団と 12 歳以上の高年齢小児及び成人集団に分けた部分集団別の安全性データを用いた。

DIAZ.001.08 試験（2～5 歳）、DIAZ.001.05 試験の低年齢小児集団（6～11 歳）及び高年齢小児及び成人集団（12 歳以上）で有害事象の発現割合は、それぞれ 68.6%（24/35 例）、91.1%（41/45 例）及び 78.8%（93/118 例）であった。10%以上に認められた有害事象は、DIAZ.001.08 試験では鼻漏（25.7%）、発熱（22.9%）、痙攣発作（14.3%）、鼻粘膜障害及び上咽頭炎（各 11.4%）、DIAZ.001.05 試験の低年齢小児集団（6～11 歳）では、上咽頭炎及び痙攣発作（各 26.7%）、上気道感染及び発熱（各 22.2%）、インフルエンザ及び便秘（各 17.8%）、肺炎、尿路感染及び嘔吐（各 13.3%）、副鼻腔炎、てんかん重積状態及び下痢（各 11.1%）であり、DIAZ.001.05 試験の高年齢小児及び成人集団（12 歳以上）では、痙攣発作（16.1%）のみであった。低年齢層の被験者では、高年齢層の被験者と比較して「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現割合が高かったが、これらの有害事象の大半は治験薬との関連性はないと判定された。また、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も概ね類似していた。

以上より、NRL-1 の安全性に年齢層間で著しい差異はないと考えられた。

NRL-1 の 2 回目投与時における安全性

DIAZ.001.05 試験の安全性解析対象集団 163 例では、合計 3853 件の群発発作に対して NRL-1 が合計 4390 回投与され、1 回目投与から 24 時間以内の 2 回目投与は、79 例（48.5%）に合計 485 回実施された。2 回目投与集団での人口統計学的特性及び曝露期間は全体集団と同様であり、2 回目投与集団の曝露期間は大半の被験者（82.3%）で 12 カ月以上であった。

2 回目投与から 1 日以内に発現した有害事象は 12 例（15.2%）に認められた。2%以上の被験者に認められた有害事象は、痙攣発作、鼻出血及び嘔吐（それぞれ 2.5%）であった。治験薬と関連のある有害事象は 4 例（5.1%）に認められた。2%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は鼻出血（2.5%）のみであった。

有害事象が認められた被験者は、全体集団（163 例）及び 2 回目投与が行われた集団（79 例）でそれぞれ 134 例（82.2%）及び 67 例（84.8%）であり、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者はそれぞれ 30 例（18.4%）及び 19 例（24.1%）であった。重篤な有害事象が認められた被験者は、それぞれ 50 例（30.7%）及び 28 例（35.4%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。試験期間中の死亡（てんかんにおける原因不明の突然死）が 1 例、治験薬の投与中止に至った有害事象（大うつ病）が 1 例に認められた。これらはいずれも 2 回目投与が行われた被験者であった。いずれも治験薬との関連はないと判断された。

NRL-1 の 2 回目投与を行った被験者での有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合と同程度であり、群発発作に対して 2 回目投与を行ったときの安全性に重大なリスクはないと考えられた。

また、NRL-1J02 試験では 1 例で 2 回目投与が 2 回行われた。2 回目投与時に治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

器官別又は症候群別有害事象

NRL-1 経鼻投与時の安全性上の懸念として、鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）症状、鼻腔の疼痛、嗅覚に及ぼす影響、鎮静及び自殺念慮及び自殺行為のリスクモニタリングの評価を行った。

全ての試験で軽度～中等度の鼻腔刺激性及び鼻粘膜症状が認められたが、いずれの症状も一過性の症状であると考えられることより、許容可能な範囲内であると判断した。

NRL-1 投与による鼻腔の疼痛はごく軽度であり、臨床的に大きな問題ではないと考えられた。

NRL-1 投与による嗅覚に対する影響はほとんど認められなかった。

NRL-1 投与による鎮静は比較的多く見られる症状であり、有害事象としての傾眠も多く認められたことより、本剤使用にあたっては注意が必要であると判断した。

NRL-1 投与によって自殺念慮、自殺行動又は自殺傾向が増強される傾向は認められなかった。

2.5.5.6 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見

臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン又は心電図の変動は認められなかった。個々の被験者での身体所見を含む臨床的に重要な異常所見は有害事象として評価した。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

NRL-1 はジアゼパムの経鼻投与製剤であり、有効成分であるジアゼパムは国内外で豊富な使用経験を有している。ジアゼパムの安全性プロファイルは十分に明らかになっていることより、NRL-1 での内因性要因及び外因性要因による安全性への影響、並びに特別な患者集団及び状況下における安全性を評価する試験は実施していない。

日本人と非日本人での NRL-1 の安全性の比較及び NRL-1 の 2 回目投与時の安全性は第 2.5.5.5 項に示した。

2.5.5.8 安全性の結論

てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する小児患者を対象とする国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）の安全性解析対象集団 18 例での、有害事象の発現割合は 77.8%、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 27.8%であった。重篤な有害事象が 3 例（16.7%）に 4 件認められたが、治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。死亡に至った有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

NRL-1J02 試験で認められた有害事象は、発熱及びインフルエンザ（各 4 例［22.2%］）、上咽頭炎、傾眠及び鼻痛（各 3 例［16.7%］）、てんかん（2 例［11.1%］）、貧血、下痢、悪心、嘔吐、β溶血性レンサ球菌感染、ウイルス性胃炎、上気道感染、転倒、意識レベルの低下、頭痛、てんかん重積状態、蛋白尿、鼻出血、鼻粘膜障害、口腔咽頭不快感、アレルギー性鼻炎、皮膚炎及び紫斑（各 1 例［5.6%］）であった。このうち治験薬と関連のある有害事象は、傾眠（3 例［16.7%］）、貧血、意識レベルの低下及び口腔咽頭不快感（各 1 例［5.6%］）であった。治験薬

と関連のある有害事象はいずれも Grade 1 の有害事象であった。NRL-1J02 試験では重篤な有害事象が 3 例（てんかん 2 例［11.1%］、てんかん重積状態及びインフルエンザ各 1 例［5.6%］）に認められたが、治験薬との因果関係は、治験担当医師によって関連なしと判定された。

NRL-1J02 試験で認められた有害事象は、概ね DIAZ.001.05 試験で認められた有害事象の範囲内であり、日本人に特有の安全性上のリスクは特定されなかった。NRL-1J02 試験での有害事象の発現割合は、全体的に DIAZ.001.05 試験と比較して低かったが、被験者ごとの試験期間が大きく異なることが原因の一つであると考えられ、てんかん患者における本剤の安全性に明らかな人種間の差異はないと考えられた。

DIAZ.001.05 試験で NRL-1 の 2 回目投与を行った被験者での有害事象の発現割合は、全体集団での発現割合と同程度であり、群発発作に対して 2 回目投与を行ったときの安全性に重大なリスクはないと考えられた。NRL-1J02 試験では 1 例で 2 回目投与が行われ、2 回目投与時に有害事象は認められなかった。

以上より、NRL-1 を経鼻投与したときの安全性は良好であり、既知のジアゼパムの安全性プロファイルと比較して、本剤に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

てんかん重積状態とは、「発作停止機構の破綻、あるいは異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と定義されている（Trinka 2015）。てんかん発作は通常 1～2 分で停止することが多く、持続時間が長くなると薬剤抵抗性となることが明らかになってきている。このためけいれん発作の持続時間が 5 分以上続く場合は、てんかん重積状態と診断し治療を始めることが推奨されている。また、てんかん発作が 30 分以上持続する場合は、長期的な後遺症を残す可能性があるとされている。

また、薬剤抵抗性てんかんの患者の中には、適切な抗てんかん薬の継続的な投与にも関わらず疾患活動性の亢進と判断される反復する発作が認められる場合があり、急性反復発作又は群発発作と呼ばれる。このような発作は、単なる軽度の発作の頻発ではなく、速やかな治療が必要な臨床的に重大な連続的な発作とみなす必要がある。コントロール不良な群発発作は、医学的緊急事態になる可能性があり、治療せずに放置するとてんかん重積状態などの重篤な状態に発展する可能性がある（Haut 1999）。

したがって、特にてんかん重積状態の既往を有する患者で普段より発作が遷延する場合又は反復する発作が認められる場合は、てんかん重積状態に移行するおそれのある状態と判断して、適切な治療を開始する必要があると判断する。患者によりてんかん重積状態に移行するおそれのある状態はそれぞれであるが、NICE guideline CG217（NICE 2022）では、24 時間に 3 回以上発現する群発発作又は患者ごとの普段の発作より 2 分を超えて遷延する場合は medical emergency に該当するとして治療の開始を推奨している。

2.5.6.1.2 現行の治療

てんかん重積状態に対する現行の治療

てんかん重積状態の薬物治療について、日本神経学会が発行した「てんかん治療ガイドライン 2018」では、ジアゼパム静注、ロラゼパム静注、ミダゾラム静注（小児）を第 1 選択薬としており、静脈確保が困難な場合は、ジアゼパム直腸ゲル若しくは注射液の直腸投与又はミダゾラム注射液の鼻腔、口腔内若しくは筋注投与を推奨している。ただし、ジアゼパム直腸ゲルは日本では未発売であり、ジアゼパム注射液の直腸投与及びミダゾラム注射液の鼻腔若しくは筋注投与はいずれも保険適応外である。

日本小児神経学会が発行した「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023」では病院前治療の治療選択肢についても検討しており、ミダゾラム口腔用液、ジアゼパム坐薬及び抱水クロラール坐剤／注腸液をあげている。しかしその一方で、ジアゼパム坐薬や抱水クロラール（坐剤及び注腸）は、遷延性の発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはないとしている。また、欧米のガイドラインではミダゾラム鼻腔内投与、注腸製剤によるジアゼパム

直腸内投与を病院前治療の初期治療薬として推奨しているが、本邦のガイドラインでは現在日本の家庭で使用できる剤型がないと記述している。

以上のとおり、現在日本ではてんかん重積状態に対する病院前治療の選択肢としてジアゼパム坐薬及び抱水クロラールの直腸内投与、並びにミダゾラム口腔内投与が承認されている状況である。しかし、ジアゼパム坐薬及び抱水クロラールの直腸内投与は、急性けいれん発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはないとされているだけでなく、直腸投与はけいれんを起こしている患者に対する投与が困難であるとともに、患者自身の自尊心が損なわれるおそれがあり公共の場で使用することを躊躇するケースがある。また、ミダゾラム口腔内投与は、けいれん発作時の嘔吐や口腔内分泌過多等による不十分投与の可能性が報告されている（九鬼 2023）とともに、重要な特定されたリスクとして呼吸抑制が認められており（ブコラム口腔用液 医薬品リスク管理計画書)、使用にあたっては注意が必要である。また、上記薬剤のうちジアゼパム坐薬及びミダゾラム口腔用液は小児に対してのみ使用可能であり、成人に対する病院前治療の選択肢は小児よりも更に限られているのが現状である。

以上のとおり、日本では有効性、安全性及び利便性を兼ね備えたてんかん重積状態に対する病院前治療の選択肢が十分に満たされていない状況である。

てんかん重積状態に移行するおそれのある発作に対する現行の治療

コントロール不良な群発発作に対する確立された治療ガイドラインは示されていない。コントロール不良な群発発作は、医学的緊急事態になる可能性があり、治療せずに放置するとてんかん重積状態などの重篤な状態に発展する可能性がある（Haut 1999)。したがって、特にてんかん重積状態の既往を有する患者で普段より発作が遷延する場合又は反復する発作が認められる場合は、てんかん重積状態に移行するおそれのある状態と判断して、適切な治療を開始することが重要であり、積極的な病院前治療の開始を考慮するべきと考える。また、てんかん重積状態の既往がない場合でも、問診によりてんかん重積状態に移行する可能性が高いと判断される場合には早期の治療介入が必要と考えられる。

病院前治療が可能なブコラムの医療従事者向け及び患者向け RMP 資材では、「一般的な投与判断の目安は 5 分」と記載されている。投与判断の目安である 5 分に加えて薬剤が奏功するまでの時間を考えると、てんかん重積状態の時間が続くことになる。てんかん重積状態の既往を有する患者等、てんかん重積状態のリスクがある患者において、普段より発作が遷延する場合又は反復する発作が認められる場合は、てんかん重積状態になるまで経過を観察することなく、早めに治療を行うことによりてんかん重積状態の時間を短縮することが可能となり、長期的な後遺症を残すリスクを少なくする可能性がある。

2.5.6.2　ベネフィット

てんかん重積状態及びてんかん重積状態に移行するおそれのある発作に対して有効性が高い

臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった被験者の割合は 62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95% CI の下限値が閾値有効率（30%）を上回ったことより、NRL-1 の有効性が示

されたと判断された。臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失した被験者の割合は、93.8%（15/16 例）であった。また、NRL-1 投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、1 回目投与が 98.9%（90/91 回）、2 回目投与が 100.0%（2/2 回）であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 98.9%（92/93 回）であった。

Part 1 での臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった被験者の割合は、それぞれ 81.3%、62.5%、50.0%、50.0%、50.0%、50.0%及び 43.8%であった。また、Part 2 で NRL-1 投与後 10 分以内に臨床的にけいれん発作と判断される状態が消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与ではそれぞれ 86.8%、80.2%、79.1%、74.7%、73.6%、71.4%及び 67.0%であった。Part 1 と Part 2 のいずれでも多くの患者で投与後 24 時間に渡って発作の再発が抑制されており、発作抑制効果の持続性が示された。DIAZ.001.05 試験において、群発発作に対して NRL-1 の 1 回目投与から 24 時間以内に 2 回目の投与を行った群発発作は 3853 件中 485 件（12.6%）であり、大半の群発発作は 1 回の投与でコントロールされた。

効果発現が速やかである

国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）で NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間の中央値は、Part 1 で 1.5 分、Part 2 の 1 回目投与で 1.0 分、2 回目投与で 1.5 分であり、速やかな効果発現が示された。

ラットを対象とした試験において、ジアゼパム経鼻投与後の前脳、後脳、嗅球、三叉神経、脳脊髄液のジアゼパム濃度の t_{max} は 3 分で、血漿中濃度の t_{max} より短く、他の投与経路（静脈投与、筋肉投与、直腸投与）と比較して血漿中濃度が低い時点から発作抑制効果が発現することが確認されている（Watanabe 2023）。

てんかん重積状態又は群発発作の治療に用いられるベンゾジアゼピン系薬剤を投与経路別に評価したナラティブレビュー（Kienitz 2022）では、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与から発作消失までの時間は、ミダゾラム口腔内投与で約 4 分、ミダゾラム鼻腔内投与で約 3 分半、ジアゼパム鼻腔内投与で約 3 分であったと報告されている。また、薬剤投与までの時間はミダゾラム、ロラゼパム及びジアゼパムの鼻腔内投与はいずれも約 1 分、ミダゾラム口腔内投与は約 2 分であった。以上より、臨床においてもてんかん重積状態の発現から消失までの時間は、口腔内投与に比べ鼻腔内投与の方が早いことが期待される。

介助者又はそれに代わる適切な者にも自己投与しやすく医療機関外での投与に適している

経鼻投与製剤である NRL-1 は他剤で指摘されている問題点を回避し、病院前治療薬として使用する時の介助者又はそれに代わる適切な者にとって自己投与時の負担や不安を軽減することが可能であり、病院前治療におけるけいれん発作の新たな治療法として患者と介助者の双方に簡便で満足度の高い選択肢を提供することが期待される（2.7.6.12 項）。

国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）で Part 1 と Part 2 を合計した NRL-1 の総投与回数は 109 回であり、全て医療機関外での介助者による投与が行われた。投与失敗事例は 2 件のみであった。

また、Part 1 での治療満足度調査で「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した被験者の割合は 93.8%（15/16 例）であり、高い治療満足度が示された。

成人に対しても使用可能な病院前治療薬である

小児及び成人を対象とした海外試験において NRL-1 の 2 回目投与による有効性の探索的解析では、NRL-1 の 2 回目の投与を必要とした発作の割合は 12.6%（485/3853 件）であった。また、NRL-1 の薬物動態は海外と日本人でも類似していることから日本人における NRL-1 の有効性が期待できる。国内ガイドラインで病院前治療薬として推奨されているジアゼパム坐薬及びブコラム口腔用液は小児に対してのみ使用可能であるため、NRL-1 が承認されれば成人のてんかん重積状態及びてんかん重積状態に移行するおそれのある発作に対し緊急搬送前に介助者又はそれに代わる適切な者が自己投与によって簡便に投与できる薬剤となり、成人のてんかん患者にあるメディカルニーズを満たすことができる。

2.5.6.3　リスク

臨床試験で確認された副作用

国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）で認められた副作用は、傾眠（3 例［16.7%］）、貧血、意識レベルの低下及び口腔咽頭不快感（各 1 例［5.6%］）であり、いずれも Grade 1 の事象であった。NRL-1J02 試験で認められた副作用は、NRL-1 の海外試験及び経鼻投与以外のジアゼパム製剤の使用経験から予測が可能であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

臨床試験で確認されなかった潜在的なリスク

ジアゼパムは向精神薬であり、過量投与、薬物乱用、身体依存、中枢神経抑制などを引き起こすリスクを有する。

ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与は、傾眠状態から昏睡までの中枢神経系抑制を特徴とする。軽度から中等度の過量投与では、傾眠状態、錯乱、構語障害、嗜眠、催眠状態、反射減退、運動失調、筋緊張低下などの症状がみられる。まれに、逆説的又は脱抑制的な反応（激越、易刺激性、衝動性、暴力行為、錯乱、落ち着きのなさ、興奮、及び多弁を含む）が発現することがある。

NRL-1 はベンゾジアゼピン系薬剤であり、乱用及び嗜癖の可能性のある中枢神経抑制剤である。ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用又は誤用による副作用として以下のものが認められている。腹痛、健忘、食欲不振、不安、攻撃性、運動失調、霧視、錯乱、うつ病、脱抑制、失見当識、浮動性めまい、多幸症、集中力障害、記憶障害、消化障害、易刺激性、筋肉痛、不明瞭発語、振戦及び回転性めまい。

NRL-1 を推奨されているより頻回に投与した場合、身体依存を引き起こす可能性がある。身体依存とは、薬物の反復使用の結果として生じる生理学的な適応状態であり、突然の投与中止又は急速な投与量の減少により離脱の徴候及び症状として現れる。

NRL-1 を含むベンゾジアゼピン系薬剤は、中枢神経抑制を引き起こすことがある。傾眠状態などの NRL-1 の影響がおさまり、病状が改善するまでは、精神的な注意を要する危険を伴う作業（機械の操作、自動車の運転、二輪車の運転など）に従事しないように指導することが必要である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

NRL-1 はジアゼパムの経鼻投与を可能にした新規の製剤である。有効成分であるジアゼパムは、国内外で豊富な使用経験があり、その安全性プロファイルは十分に明らかになっている。NRL-1 を経鼻投与したときに特有の安全性上の懸念は認められていない。

NRL-1 の経鼻投与は、てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作に対して有効な治療であり、緊急治療に適した速やかな効果発現が期待されることが示された。てんかん重積状態に移行するおそれのある発作についても投与可能となることにより、てんかん重積状態へ移行する患者数及びてんかん重積状態に移行した後の発作持続時間を低減することが可能となり、患者の長期予後の改善が期待される。

本剤は介助者によって簡便に投与できる経鼻投与製剤であり、既存の薬剤でも満たされていない医療ニーズを満たす。国内外試験において呼吸抑制も見られておらず、病院前治療において使用しやすい製剤であると考える。また、NRL-1 を病院前治療として適切に使用することで救急搬送、集中治療室の利用及び入院等の医療資源の削減につながることが期待される。

以上のとおり、てんかん重積状態の疾患の重篤性と本剤の安全性プロファイルを考慮すると、本剤のベネフィット・リスクは良好であると考えられる。また、てんかん重積状態に移行するおそれのある発作についても、早期治療はてんかん重積状態と同様に重要であり、てんかん重積状態と同様にベネフィット・リスクは良好であると考える。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7　参考文献

Boddu SH, Kumari S. A Short Review on the Intranasal Delivery of Diazepam for Treating Acute Repetitive Seizures. Pharmaceutics 2020;12:1167.

ブコラム®口腔用液 医薬品リスク管理計画書．武田薬品工業株式会社.

CDC National Center for Health Statistics, Clinical Growth Charts, 2022; Data Table of Weight-for-age (Charts 2-20 years). Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm

Cereghino JJ. Identification and treatment of acute repetitive seizures in children and adults. Curr Treat Options Neurol. 2007;9:249-255.

Cereghino JJ, Cloyd JC, Kuzniecky RI; North American Diastat Study Group. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures in adults. Arch Neurol. 2002;59:1915-1920.

Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, et al. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. The North American Diastat Study Group. Neurology. 1998;51:1274-1282.

セルシン®シロップ 添付文書．武田薬品工業株式会社／武田テバ薬品株式会社．2023 年 8 月改訂（第 1 版）.

セルシン®錠／セルシン®散／セルシン®シロップ 医薬品インタビューフォーム．武田薬品工業株式会社／武田テバ薬品株式会社．2017 年 3 月改訂（第 6 版）．Available from: https://www.med.takeda-teva.com/di-net/product/doc/1/03/1103_CERCINE_tab_powder_syrup_IF.pdf.

ダイアップ®坐剤 添付文書．高田製薬株式会社．2023 年 2 月改訂（第 1 版）.

ダイアップ®坐剤 医薬品インタビューフォーム．高田製薬株式会社．2019 年 7 月改訂（第 7 版）.

ジアゼパム注射液「NIG」医薬品インタビューフォーム．武田薬品工業株式会社／日医工株式会社／日医工岐阜工場株式会社．2023 年 2 月改訂（第 9 版）.

ジアゼパム錠「タイホウ」医薬品インタビューフォーム．大鵬薬品工業株式会社．2023 年 5 月改訂（第 9 版）.

Fakhoury T, Chumley A, Bensalem-Owen M. Effectiveness of diazepam rectal gel in adults with acute repetitive seizures and prolonged seizures: a single-center experience. Epilepsy Behav. 2007;11:357-360.

French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia. 2007;48 Suppl 1:3-7.

Haut SR, Shinnar S, Moshé SL, et al. The association between seizure clustering and convulsive status epilepticus in patients with intractable complex partial seizures. Epilepsia. 1999;40:1832-1834.

Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the "common" neurologic disorders? Neurology. 2007;68:326-337.

ホリゾン®錠／ホリゾン®散 添付文書．丸石製薬株式会社．2023 年 8 月改訂（第 1 版）.

ホリゾン®錠／ホリゾン®散 医薬品インタビューフォーム．丸石製薬株式会社．2023 年 12 月改訂（第 5 版）.

ホリゾン®注射液 添付文書．丸石製薬株式会社．2023 年 8 月改訂（第 1 版）.

Kienitz R, Kay L, Beuchat I, et al. Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. CNS Drugs. 2022;36:951-975.

菊池健二郎、浜野晋一郎、樋渡えりか、他．小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点．日児誌．2015;119:1226-1232.

九鬼一郎、松原康平、石岡梨紗子、他．Midazolam 口腔用液の使用実態に関するスマートフォンアプリを用いたアンケート調査．脳と発達．2023;55:134-136.

Legriel S, Brophy GM. Managing status epilepticus in the older adult. J Clin Med. 2016;5:53.

Kumana CR, Lauder IJ, Chan M, et al. Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians-relation to body lipid stores. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32:211-215.

Martinez C, Sullivan T, Hauser WA. Prevalence of acute repetitive seizures (ARS) in the United Kingdom. Epilepsy Res. 2009;87:137-143.

Milligan N, Dhillon S, Richens A, et al. Rectal diazepam in the treatment of absence status: a pharmacodynamic study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1981;44:914-917.

Mitchell WG, Conry JA, Crumrine PK, et al. An open-label study of repeated use of diazepam rectal gel (Diastat) for episodes of acute breakthrough seizures and clusters: safety, efficacy, and tolerance. North American Diastat Group. Epilepsia. 1999;40:1610-1617.

National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Epilepsies in children, young people and adults (NG217); 2022 April 27 [cited 2023 August 14].
Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng217

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 2018．医学書院；2018.

日本小児内分泌学会、日本人小児の体格の評価．Available from:
http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html

日本小児神経学会監修、小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ編．小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023．診断と治療社；2023.

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

O'Dell C, Wheless JW, Cloyd J. The personal and financial impact of repetitive or prolonged seizures on the patient and family. J Child Neurol. 2007;22(5 Suppl):61S-70S.

Pellock JM. Safety of Diastat, a rectal gel formulation of diazepam for acute seizure treatment. Drug Safety. 2004;27:383-392.

Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. Ann Neurol. 2002;52:303-310.

総務省．消防庁報道資料．令和 5 年版 救急・救助の現況．令和 6 年 1 月 26 日付.

須貝研司．基本的薬剤の選び方・使い方「抗てんかん薬」．必携小児の薬の使い方．「小児内科」「小児外科」編集委員会共編．小児内科 2010 年 42 巻増刊号．東京医学社.

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56:1515-1523.

Watanabe K, Kimura S, Hazama Y, et al. Direct nose-to-brain delivery of diazepam via trigeminal nerve contributes to rapid seizure suppression in pentylenetetrazole-induced status epilepticus model rats. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2023;13:44-56.

Yoshinaga H, Benittez A, Takeda S, et al. A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects, Epilepsy Research. 2021;174:106651.