目次

略語・略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤 3
2.7.1.1.1.1 ジアゼパム 3
2.7.1.1.1.2 Intravail A3（ドデシルマルトシド） 4
2.7.1.1.1.3 NRL-1（ジアゼパム点鼻液） 4
2.7.1.1.2 ジアゼパム及びノルジアゼパムの定量法のバリデーション 5
2.7.1.1.3 ジアゼパム及びノルジアゼパムの定量法に対するクロバザム、クロナゼパム、ロラゼパム及びクロラゼプ酸による妨害の可能性の評価 5
2.7.1.1.4 全血中のジアゼパム及びノルジアゼパムの安定性評価 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1 A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Intranasal and Intravenous Administration to Healthy Volunteers Under Fasted Conditions（DIAZ.001.01 試験） 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 特別な試験 8
2.7.1.5 付録 8

表目次

表 2.7.1-1 血漿中ジアゼパム濃度の主要な薬物動態パラメータ：DIAZ.001.01 試験 （PK 解析対象集団） 7
表 2.7.1-2 血漿中ジアゼパム濃度の薬物動態パラメータの製剤間比較：DIAZ.001.01 試験（PK 解析対象集団） 8

図目次

図 2.7.1-1 ジアゼパムの構造式 3
図 2.7.1-2 ドデシルマルトシドの構造式 4
図 2.7.1-3 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.01 試験 7

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_{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
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
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EDTA	ethylendiamine tetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
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
NRL-1.A	diazepam intranasal suspension	ジアゼパム水性懸濁剤
NRL-1.B	diazepam intranasal solution	ジアゼパム非水性液剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
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
λz	terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

NRL-1 はジアゼパム点鼻液であり、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。米国では、6 歳以上を対象として、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（Valtoco®）として 2020 年 1 月に承認されており、現在、2～5 歳にも適応を拡大することを目的として、追加承認申請中である。本邦では、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を効能・効果として開発が行われた。2 つの第 3 相試験（NRL-1J02 試験、DIAZ.001.05 試験）、1 つの生物薬剤学試験（DIAZ.001.01 試験）、5 つの臨床薬理試験（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）が実施されている。生物薬剤学試験では、2 種類の点鼻液（非水性液剤及び水性懸濁剤）と静脈内投与製剤を用い、その他の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。

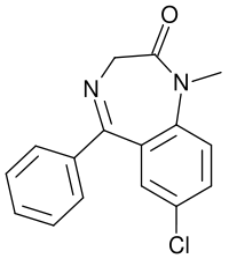
2.7.1.1.1 製剤

2.7.1.1.1.1 ジアゼパム

ジアゼパム（図 2.7.1-1）はベンゾジアゼピン誘導体であり、化学名は 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one、分子式は $C_{16}H_{13}ClN_2O$ で、分子量は 284.74 である。ジアゼパムは白色～淡黄色の結晶性の粉末で、水にほとんど溶けない（25°C で 0.06 mg/mL）。

ジアゼパム点鼻液（NRL-1）の開発プログラムでは、非水性液剤と水性懸濁剤 2 種類の製剤を評価した。いずれの製剤も、一般に安全と認められる添加剤を使用している。

図 2.7.1-1 ジアゼパムの構造式



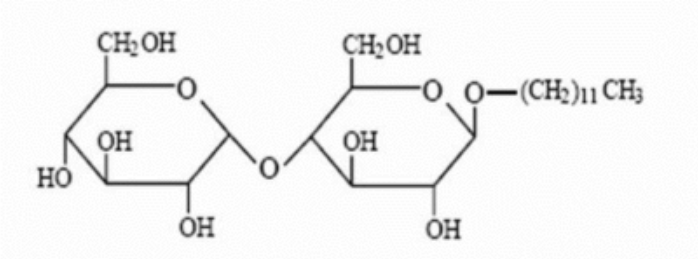
NRL-1 の開発では、薬物の溶解性、安定性、市販のスプレーポンプ使用での最適化を主な目的とした多くの溶媒系のスクリーニングが含まれた。

2.7.1.1.1.2　Intravail A3（ドデシルマルトシド）

NRL-1 製剤にはジアゼパム鼻腔内投与の吸収促進剤として、[redacted]社が供給する Intravail® A3（ドデシルマルトシド）が含まれている。Intravail A3 技術は、弱い界面活性剤と密接に関連した分子に基づいており、非常に低濃度で傍細胞経路及び経細胞経路による経粘膜輸送を促進させる。ドデシルマルトシドはアルキルグリコシドとして知られる非イオン性界面活性剤に分類される。様々な長さのアルキル鎖が糖部分に結合したアルキルグリコシドに関して、薬物を点鼻、経口及び点眼投与したときのバイオアベイラビリティを増加させる作用について、詳細な検討が行われている。

ドデシルマルトシドはマルトースと長鎖アルコールであるドデカノールの配糖体である。ドデシルマルトシドの化学名は 1-O-n-dodecyl-ß-D-Maltopyranoside であり、別名は Dodecyl-4-O-α-D-glucopyranosyl-ß-D-glucopyranoside 及び n-Dodecyl ß-D-maltoside である。分子式は $C_{24}H_{46}O_{11}$ で、分子量は 510.62 である。ドデシルマルトシドの構造式を図 2.7.1-2 に示す。

図 2.7.1-2　　ドデシルマルトシドの構造式



アルキルグリコシドのトキシコキネティクス及び代謝について、経済協力開発機構の化学物質の試験に関するガイドラインに基づき、詳細に検討されている。経口及び鼻腔内投与されたアルキルグリコシドは、グルコース及び対応する長鎖アルコールに加水分解される。代謝過程で毒性中間体が生成されることはない。

2.7.1.1.1.3　NRL-1（ジアゼパム点鼻液）

NRL-1 は、50、75 及び 100 mg/mL の薬物濃度で開発された新規の非水性（α-トコフェロール系）製剤であり、標準的な鼻腔内投与容量（100 µL）を投与したときに治療効果を示すための適切な血中濃度が得られるように設計されている。100 µL の投与容量は、薬剤を鼻腔内に送達するための最適な容量であり、鼻粘膜に適切に分布し、滴りが最小限に抑えられ、経口での送達経路を介さないと考えられている。鼻腔内への投与容量を 100 µL に維持するため、用量 5 及び 10 mg ではそれぞれ 50 及び 100 mg/mL 製剤を左右いずれかの鼻腔に 1 回投与し、用量 15 及び 20 mg ではそれぞれ 75 及び 100 mg/mL 製剤を各鼻腔に 1 回ずつ 2 回投与する。本剤の鼻腔内投与には、標準的な市販の Unit Dose nasal sprayer（[redacted]社、以前の[redacted]社）を用いる。

2.7.1.1.2 ジアゼパム及びノルジアゼパムの定量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 法は、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された[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。また、本分析法は信頼性及び再現性があり、分析対象物質及び内標準物質は試験を実施した全ての条件下で安定していた。これらの結果から、本分析法はヒト EDTA K2 血漿中のジアゼパム及びノルジアゼパムの定量に適していると考えられる。したがって、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。

2.7.1.1.3 ジアゼパム及びノルジアゼパムの定量法に対するクロバザム、クロナゼパム、ロラゼパム及びクロラゼプ酸による妨害の可能性の評価

本バリデーションでは、クロバザム、クロナゼパム、ロラゼパム、及びクロラゼプ酸がジアゼパムとノルジアゼパムの定量を妨害する可能性を評価した。バリデーションの結果、クロラゼプ酸のみがノルジアゼパムの定量に重要な影響を及ぼすことが明らかになった。その他の薬剤による、分析対象物質の定量に及ぼす影響は認められなかった。

2.7.1.1.4 全血中のジアゼパム及びノルジアゼパムの安定性評価

採血から血液遠心分離開始までの全血中のジアゼパム及びノルジアゼパムの安定性を評価した。全血の分析にはバリデートされた LC/MS/MS を用いた。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。そのため、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も評価した[5.3.1.4、237072BELX]。

37°C に加温したヒト EDTA K2 全血を用いて調製した低濃度（QC1）及び高濃度（QC3）のコントロール用検体を分注し、氷浴／水浴に 10 分間静置した（平衡状態にするため）。比較用の検体（標準検体）として、分注したコントロール用検体の一部を 4°C で遠心分離し、得られた血漿検体を凍結した。安定性評価用検体として、残りの分注したコントロール用検体を、氷浴／水浴であらかじめ設定した期間インキュベートした後 4°C で遠心分離し、得られた血漿検体を凍結した。標準検体及び安定性評価用検体を解凍して抽出し、同じ run で分析した。この分析で得られたジアゼパム及びノルジアゼパム濃度を用いて、検体の採取及び処理中の変化率を算出した。なお、本試験では標準曲線及び QC 検体を設定せず、変化率のみを評価した（バッチごとに、システム適合性試験後に全血安全性試験を実施した）。また、使用期限内及び使用期限切れの 2 mL EDTA K2 チューブで採取した新鮮な全血の安定性を評価した。いずれも、同一被験者の同一採血日の検体を使用した。本試験では、変化率のみを評価した。

安定性評価用検体のジアゼパム及びノルジアゼパムの変化率は、事前に設定された基準を満たすものであった。

これらの結果から、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すものではなかった。した

がって、DIAZ.001.08 試験のバイオアナリシス試験[5.3.3.2、210205BADX]で分析した使用期限切れの EDTA K2 チューブを使用して採取した検体は、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。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Intranasal and Intravenous Administration to Healthy Volunteers Under Fasted Conditions（DIAZ.001.01 試験）

DIAZ.001.01 試験は、水性懸濁剤（NRL-1.A）10 mg、又は非水性液剤（NRL-1.B）10 mg を鼻腔内投与後のジアゼパムのバイオアベイラビリティをジアゼパム 5 mg 静脈内投与と比較して評価する非盲検、ランダム化、3 剤、3 期、6 投与順序群、クロスオーバー試験であった。各ジアゼパムの投与の間に少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は、各群 4 例の 6 つの投与順序群のいずれかにランダムに割り当てられた。

割り当てられた投与順序に従って、以下のジアゼパムをそれぞれ投与した。

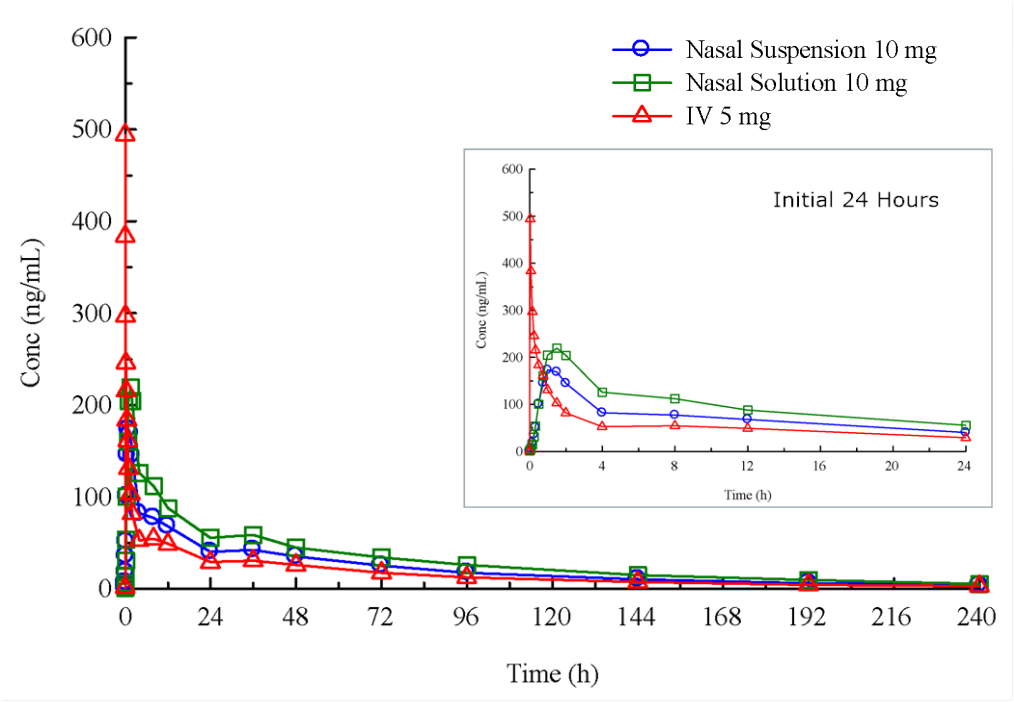
- ジアゼパム水性懸濁剤（NRL-1.A）：10 mg を単回鼻腔内投与
- ジアゼパム非水性液剤（NRL-1.B）：10 mg を単回鼻腔内投与
- ジアゼパム注射液（5 mg/mL）：5 mg を 1 分間かけて単回静脈内投与

ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度測定用の血液検体を、投与直前、投与後 1 時間以内に 7 回（投与後 2.5、5、10、15、20、30 及び 45 分）、並びに投与後 1、1.5、2、4、8、12 及び 24 時間に採取した（投与後の起点をジアゼパム静脈内投与開始時又は鼻腔内投与時とする）。被験者は、投与後 24 時間の採血終了後に治験実施施設を退所し、その後 Day 3～Day 11 に投与後 36、48、60、72、96、144、192 及び 240 時間の採血及び臨床評価のために来院した。

薬物動態パラメータはノンコンパートメント法で算出した。ジアゼパム、ノルジアゼパムともに定量下限値（0.1 ng/mL）以上の血漿中濃度のみを薬物動態解析に用いた。各投与期間に採取したジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度から、単回投与時の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、λz、$t_{1/2}$、AUC_t 及び AUC_{inf}）を算出した。水性懸濁剤（NRL-1.A）及び非水性液剤（NRL-1.B）のいずれの製剤も鼻腔内投与後にジアゼパムが吸収され、絶対バイオアベイラビリティは、水性懸濁剤（NRL-1.A）で 69%、非水性液剤（NRL-1.B）で 97%であり、非水性液剤（NRL-1.B）の方が高い曝露量が得られた。

2 種類の NRL-1 製剤 10 mg を鼻腔内投与及びジアゼパム 5 mg を静脈内投与後の血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.1-3 に、主要な血漿中ジアゼパム濃度の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.1-1 に、血漿中ジアゼパム濃度の PK パラメータの製剤間比較の結果を表 2.7.1-2 に示す。

図 2.7.1-3　　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.01 試験



Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Figure 11-1、Figure11-2

表 2.7.1-1　　血漿中ジアゼパム濃度の主要な薬物動態パラメータ：DIAZ.001.01 試験
（PK 解析対象集団）

	Diazepam Nasal Spray (10 mg/100μL)		Diazepam Injection
Parameter [a]	NRL-1.A Suspension	NRL-1.B Solution	5 mg/mL IV
C_{max} (ng/mL), n	24	24	24
Mean (SD)	221 (78.6)	272 (100)	555 (316)
T_{max} (h), n	24	24	24
Median (min, max)	1.00 (0.6, 2.0)	1.50 (0.8, 4.0)	0.03 (0.03, 0.50)
AUC_t (ng·h/mL), n	24	24	24
Mean (SD)	5229 (1463)	7340 (1882)	3832 (1150)
AUC_{inf} (ng·h/mL), n	20	20	24
Mean (SD)	5381 (1409)	7338 (2072)	4104 (1318)
λz (h-1)	20	20	24
Mean (SD)	0.0142 (0.0053)	0.0155 (0.0046)	0.0142 (0.0055)
$t_{1/2}$ (h), n	20	20	24
Mean (SD)	56.2 (23.0)	49.2 (16.9)	56.2 (21.0)

a　Mean values are presented as arithmetic means.

Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 15.2.5

表 2.7.1-2 血漿中ジアゼパム濃度の薬物動態パラメータの製剤間比較：DIAZ.001.01 試験（PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	N	Geometric Means		GMR (90% CI)
		Test	Reference	
Solution vs Intravenous [a]				
C_{max} (ng/mL)	24	253.48	941.12	26.93 (21.80, 33.27)
AUC_t (ng·h/mL)	24	7092.16	7314.27	96.96 (90.49, 103.90)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	7532.77	7779.98	96.82 (89.29, 104.99)
Suspension vs Intravenous [b]				
C_{max} (ng/mL)	24	204.77	941.12	21.76 (17.61, 26.88)
AUC_t (ng·h/mL)	24	5012.72	7314.27	68.53 (63.96, 73.44)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	5372.85	7779.98	69.06 (63.69, 74.88)
Suspension vs Solution [c]				
C_{max} (ng/mL)	24	204.77	253.48	80.78 (65.39, 99.79)
AUC_t (ng·h/mL)	24	5012.72	7092.16	70.68 (65.96, 75.74)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	5372.85	7532.77	71.33 (65.51, 77.65)

NOTE: Analysis performed using an analysis of variance statistical model with sequence, subject within sequence, treatment, and period as the classification variables, using the natural logarithms of the data.

Abbreviation：GMR = Geometric Mean Ratio

a Test: Solution, Reference: Intravenous

b Test: Suspension, Reference: Intravenous

c Test: Suspension, Reference: Solution

Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 15.2.7

本バイオアベイラビリティ試験の結果から、NRL-1 非水性液剤（NRL-1.B）を鼻腔内投与したときの、ジアゼパムのバイオアベイラビリティが高いことが確認された（ジアゼパム静脈内投与に対して約 97%）。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

DIAZ.001.01 試験を含む全試験を通しての結果の比較と解析については、[2.7.2.3]に示す。

2.7.1.4 特別な試験

特別な生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.5 付録

該当せず。

目次

略語・略号一覧 6
2.7.2　臨床薬理試験 7
2.7.2.1　背景及び概観 7
2.7.2.1.1　開発の経緯 7
2.7.2.1.2　ジアゼパム 9
2.7.2.1.3　Intravail A3（ドデシルマルトシド） 9
2.7.2.1.4　NRL-1（ジアゼパム点鼻液） 10
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1　Pharmacokinetics, Dose Proportionality, and Comparison of One and Two Doses of Diazepam after Administration of NRL-1 to Healthy Volunteers（DIAZ.001.02 試験）（評価試験） 10
2.7.2.2.1.1　単回投与期 11
2.7.2.2.1.2　2 回投与期 19
2.7.2.2.2　A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Administration of NRL-1, Diastat®, and Oral Valium to Healthy Volunteers（DIAZ.001.03 試験）（参考試験） 25
2.7.2.2.2.1　薬物動態 26
2.7.2.2.3　An Open-label, Repeat-dose Pharmacokinetics Study of VALTOCO® (diazepam nasal spray) in Epilepsy Subjects Under Seizure and Normal Conditions（DIAZ.001.04 試験）（参考試験） 39
2.7.2.2.3.1　薬物動態 40
2.7.2.2.4　A Phase 1, randomized, open-label, three-period crossover study to evaluate pharmacokinetics, dose proportionality, and safety after single intranasal administration of NRL-1 (diazepam, spray) in healthy Japanese subjects（NRL-1J01 試験）（評価試験） 47
2.7.2.2.4.1　薬物動態 48
2.7.2.2.4.2　用量比例性 55
2.7.2.2.5　An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of VALTOCO® with Open-Label Safety Period in Pediatric Subjects with Epilepsy（DIAZ.001.08 試験）（中間結果）（評価資料） 56
2.7.2.2.5.1　薬物動態 57
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 62
2.7.2.3.1　健康成人の薬物動態 62
2.7.2.3.1.1　非日本人 62
2.7.2.3.1.2　日本人と非日本人の比較 65
2.7.2.3.1.3　用量比例性 70
2.7.2.3.1.4　日本で承認されているジアゼパム製剤投与時と NRL-1 投与時の曝露量（PK パラメータ）の比較 72

2.7.2.3.2 てんかん患者の薬物動態 74
2.7.2.3.2.1 年齢別解析 76
2.7.2.3.3 結論 78
2.7.2.4 特別な試験 79
2.7.2.5 付録 80
2.7.2.6 参考文献 81

表目次

表 2.7.2-1 臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の一覧 8
表 2.7.2-2 ジアゼパムの PK パラメータの要約（5 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験 16
表 2.7.2-3 ジアゼパムの PK パラメータの要約（10 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験 16
表 2.7.2-4 ジアゼパムの PK パラメータの要約（20 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験 17
表 2.7.2-5 ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（5 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験 17
表 2.7.2-6 ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（10 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験 18
表 2.7.2-7 ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（20 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験 18
表 2.7.2-8 C_{max} 及び AUC に基づくジアゼパムの用量比例性の評価（単回投与）： DIAZ.001.02 試験 19
表 2.7.2-9 C_{max} 及び AUC に基づくノルジアゼパムの用量比例性の評価（単回投与）：DIAZ.001.02 試験 19
表 2.7.2-10 ジアゼパムの PK パラメータの要約（2 回投与期）：DIAZ.001.02 試験 24
表 2.7.2-11 ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（2 回投与期）：DIAZ.001.02 試験 24
表 2.7.2-12 10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のジアゼパムの 薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団） 25
表 2.7.2-13 10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のノルジアゼパムの 薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団） 25
表 2.7.2-14 ジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 15 mg）：DIAZ.001.03 試験 35
表 2.7.2-15 ジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 20 mg）：DIAZ.001.03 試験 36
表 2.7.2-16 ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 15 mg）：DIAZ.001.03 試験 37
表 2.7.2-17 ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 20 mg）：DIAZ.001.03 試験 38
表 2.7.2-18 用量別の発作時投与並びに非発作時投与の PK パラメータの要約：DIAZ.001.04 試験 45
表 2.7.2-19 年齢別の発作時投与並びに非発作時投与の PK パラメータの要約：DIAZ.001.04 試験 46
表 2.7.2-20 発作時投与と非発作時投与の PK の比較：DIAZ.001.04 試験 47
表 2.7.2-21 ジアゼパムの PK パラメータの要約：NRL-1J01 試験 53
表 2.7.2-22 ノルジアゼパムの PK パラメータの要約：NRL-1J01 試験 54

表 2.7.2-23 C_{max} 及び AUC に基づくジアゼパム及びノルジアゼパムの 用量比例性の評価：NRL-1J01 試験 56
表 2.7.2-24 ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（年齢グループ及び用量別）（PK パラメータ解析対象集団） 60
表 2.7.2-25 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 63
表 2.7.2-26 非日本人健康成人に NRL-1 を投与したときの体重別の 平均及び用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{inf} 64
表 2.7.2-27 非日本人健康成人に NRL-1 を投与したときの用量及び体重別の ジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{inf} の比較（平均値） 65
表 2.7.2-28 日本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 67
表 2.7.2-29 日本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 68
表 2.7.2-30 各試験の被験者の体重 69
表 2.7.2-31 各試験の被験者の BMI 69
表 2.7.2-32 ジアゼパム製剤と NRL-1 の PK パラメータ 73
表 2.7.2-33 非日本人てんかん患者に NRL-1 を単回投与したときの 発作の状態別のジアゼパムの PK パラメータ 74
表 2.7.2-34 非日本人てんかん患者に NRL-1 を単回投与したときの 用量及び発作の状態別の PK パラメータ 75
表 2.7.2-35 被験者の体重に応じて NRL-1 10、15 又は 20 mg を単回投与したときの年齢及び発作の状態別のジアゼパムの PK パラメータの要約 76
表 2.7.2-36 年齢別のジアゼパムの PK パラメータの発作時と非発作時の比較 78

図目次

図 2.7.2-1 ジアゼパムの構造式 9
図 2.7.2-2 ドデシルマルトシドの構造式 10
図 2.7.2-3 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（均等目盛）： DIAZ.001.02 試験 12
図 2.7.2-4 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（対数目盛）： DIAZ.001.02 試験 13
図 2.7.2-5 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（均等目盛）： DIAZ.001.02 試験 14
図 2.7.2-6 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（対数目盛）： DIAZ.001.02 試験 15

図 2.7.2-7 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（均等目盛）： DIAZ.001.02 試験 20
図 2.7.2-8 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（対数目盛）： DIAZ.001.02 試験 21
図 2.7.2-9 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（均等目盛）： DIAZ.001.02 試験 22
図 2.7.2-10 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（対数目盛）： DIAZ.001.02 試験 23
図 2.7.2-11 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験 27
図 2.7.2-12 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験 28
図 2.7.2-13 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験 29
図 2.7.2-14 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験 30
図 2.7.2-15 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験 31
図 2.7.2-16 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験 32
図 2.7.2-17 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験 33
図 2.7.2-18 ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験 34
図 2.7.2-19 発作時投与及び非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の 平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.04 試験 41
図 2.7.2-20 発作時投与及び非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の 平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.04 試験 42
図 2.7.2-21 年齢及び用量別の発作時投与並びに非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移：DIAZ.001.04 試験 43
図 2.7.2-22 年齢別の発作時投与並びに非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移：DIAZ.001.04 試験 44
図 2.7.2-23 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：NRL-1J01 試験 49
図 2.7.2-24 血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：NRL-1J01 試験 50
図 2.7.2-25 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：NRL-1J01 試験 51
図 2.7.2-26 血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：NRL-1J01 試験 52
図 2.7.2-27 ジアゼパムの血漿中濃度の推移（年齢グループ及び用量別、均等目盛） 58
図 2.7.2-28 NRL-1 を投与したときの年齢グループ及び用量別のジアゼパムの AUC_{0-6}（PK パラメータ解析対象集団） 61

図 2.7.2-29 NRL-1 を投与したときの年齢グループ及び用量別のジアゼパムの C_{max}（PK パラメータ解析対象集団） 61
図 2.7.2-30 健康成人に NRL-1 を 5、10、及び 20 mg 投与したときの用量で正規化した ジアゼパムの C_{max}：NRL-1J01 試験及び DIAZ.001.02 試験 70
図 2.7.2-31 健康成人に NRL-1 を 5、10、及び 20 mg 投与したときの用量で正規化した ジアゼパムの AUC_{inf}：NRL-1J01J01 試験及び DIAZ.001.02 試験 71
図 2.7.2-32 健康成人に NRL-1 を 5、10、及び 20 mg 投与したときの用量で正規化した ジアゼパムの AUC_t：NRL-1J01J01 試験及び DIAZ.001.02 試験 72

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_{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
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_{0-4}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 4 hours postdose	投与後 0 時間から 4 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-6}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours postdose	投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{4-8}	area under the plasma concentration-time curve from time 4 to 8 hours postdose	投与後 4 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
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
C_{max0-4}	maximum observed plasma concentration from time 0 to 4 hours postdose	投与後 0 時間から 4 時間までの最高血漿中濃度
C_{max4-8}	maximum observed plasma concentration from time 4 to 8 hours postdose	投与後 4 時間から 8 時間までの最高血漿中濃度
CTRC	clinical trial research center	
CV	coefficient of variation	変動係数
EEG	electroencephalogram	脳波図
EMU	epilepsy monitoring unit	
IQR	interquartile range	四分位範囲
NRL-1	diazepam nasal spray	ジアゼパム点鼻液
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
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	見かけの分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相から求めた見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 開発の経緯

てんかん重積状態の治療薬として、ジアゼパム注射液は、日本神経学会発行の「てんかん診療ガイドライン 2018」で第 1 選択薬として位置づけられている。しかしながら、てんかん重積状態に至る急性発作に対する薬物治療には、病院内では多くの選択肢があるものの、院外では静脈ルートを確保できないため選択肢が限られている。また、医療機関への到着後だけでなく、医療機関外でも静脈確保をすることなく発作治療開始が可能となることで、発作の持続により引き起こされる脳障害及び他の後遺症等の生命に関わるリスクを低減することが期待される。ジアゼパムは、1960 年代より国内外において 50 年以上臨床現場で使われており、その安全性プロファイルも明らかであることから、医療機関外でも投与可能な医薬品の開発が期待されている。

NRL-1 はジアゼパム点鼻液であり、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。米国では、6 歳以上を対象として、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（Valtoco®）として 2020 年 1 月に承認されており、現在、2～5 歳にも適応を拡大することを目的として、追加承認申請中である。本邦では、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する治療薬として開発が行われた。ラットてんかん重積状態モデルを用いた検討で、ジアゼパムを鼻腔内投与したとき、静脈内投与したときより全身循環中のジアゼパムの曝露量が低いにも関わらず高い発作抑制作用を示すことが報告されている（Watanabe et al. 2023）。この発作抑制作用は血漿中ジアゼパム濃度から予想されるよりも早い時点で発現しており、ジアゼパムを鼻腔内投与したとき、ジアゼパムは、全身循環から血液脳関門をとおる経路ではなく、鼻腔から脳内に速やかに直接分布することが示唆されている。ジアゼパムの鼻腔内投与剤である NRL-1 は、院外でてんかん重積状態に至る急性発作に対して速やかに効果を発揮する薬剤として期待される。

本申請では、5 つの臨床薬理試験（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 2.7.1 項に記載した 1 つの生物薬剤学試験（DIAZ.001.01 試験）に基づき、ジアゼパム点鼻液（NRL-1）の薬物動態を評価した。臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の一覧

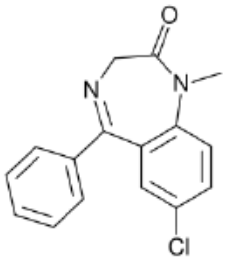
開発相 試験番号 実施地域	試験の 目的	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者 （被験者数）	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号	資料区分
第 1 相 NRL-1J01 国内	薬物動態、 用量比例性、 安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 用量、3 期、クロスオーバー試験	• NRL-1：5 mg、10 mg 又は 20 mg、単回鼻腔内投与	日本人 健康成人 （30 例）	完了 完全な報告書 [5.3.3.1-1]	評価資料
第 1 相 DIAZ.001.02 米国	薬物動態、 用量比例性、 安全性	非盲検、ランダム化、単回投与、3 用量、3 期、及び 2 回投与、クロスオーバー試験	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）	完了 完全な報告書 [5.3.3.1-2]	評価資料
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）	完了 完全な報告書 [5.3.3.1-3]	参考資料
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）	完了 完全な報告書 [5.3.3.2-1]	参考資料
第 1/2a 相 DIAZ.001.08 米国	薬物動態、 バイオアベイラビリティ、 安全性	PK 試験：非盲検、単回投与 長期安全性試験：非盲検	• （PK 試験）NRL-1：被験者の体重に応じて 5 mg、10 mg 又は 15 mg を単回鼻腔内投与 • （長期安全性試験）NRL-1：頻回の発作又は急性反復発作に対して必要に応じてレスキュー薬として鼻腔内投与	2 歳～5 歳の小児てんかん患者 （35 例）	進行中 中間報告書 [5.3.3.2-2]	評価資料
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）	完了 完全な報告書 [5.3.1.1-1]	参考資料

2.7.2.1.2　ジアゼパム

ジアゼパム（図 2.7.2-1）はベンゾジアゼピン誘導体であり、化学名は 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one、分子式は $C_{16}H_{13}ClN_2O$ で、分子量は 284.74 である。ジアゼパムは白色～淡黄色の結晶性の粉末で、水にほとんど溶けない（25°C で 0.06 mg/mL）。

ジアゼパム点鼻液（NRL-1）の開発プログラムでは、非水性液剤と水性懸濁剤 2 種類の製剤を評価した。いずれの製剤も、一般に安全と認められる添加剤を使用している。

図 2.7.2-1　ジアゼパムの構造式



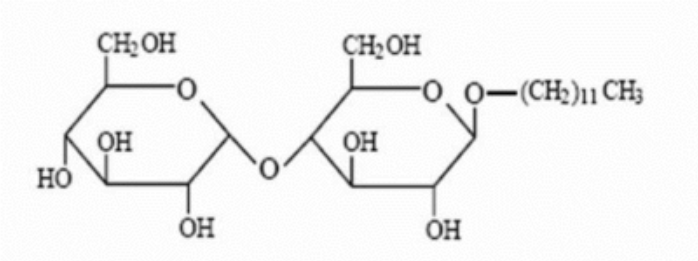
NRL-1 の開発には、溶解性、安定性、及び商業用スプレーポンプでの最適化を主要な目的とした多くの溶媒系のスクリーニングが含まれた。

2.7.2.1.3　Intravail A3（ドデシルマルトシド）

NRL-1 製剤にはジアゼパム鼻腔内投与の吸収促進剤として、[redacted] 社が供給する Intravail® A3（ドデシルマルトシド）が含まれている。Intravail A3 技術は、弱い界面活性剤と密接に関連した分子に基づいており、非常に低濃度で傍細胞経路及び経細胞経路による経粘膜輸送を促進させる。ドデシルマルトシドは、アルキルグリコシドとして知られる非イオン性界面活性剤に分類される。様々な長さのアルキル鎖が糖部分に結合したアルキルグリコシドに関して、薬物を点鼻、経口及び点眼投与したときのバイオアベイラビリティを増加させる作用について、詳細な検討が行われている。

ドデシルマルトシドはマルトースと長鎖アルコールであるドデカノールの配糖体である。ドデシルマルトシドの化学名は 1-O-n-dodecyl-β-D-Maltopyranoside であり、別名は Dodecyl-4-O-α-D-glucopyranosyl-β-D-glucopyranoside 及び *n*-Dodecyl β-D-maltoside である。分子式は $C_{24}H_{46}O_{11}$ であり、分子量は 510.62 g/mol である。ドデシルマルトシドの構造式を図 2.7.2-2 に示す。

図 2.7.2-2　ドデシルマルトシドの構造式



アルキルグリコシドのトキシコキネティクス及び代謝について、経済協力開発機構の化学物質の試験に関するガイドラインに基づき、詳細に検討されている。経口及び鼻腔内投与されたアルキルグリコシドは、グルコース及び対応する長鎖アルコールに加水分解される。代謝過程で毒性中間体が生成することはない。

2.7.2.1.4　NRL-1（ジアゼパム点鼻液）

NRL-1 は 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（Valtoco®）として 2020 年 1 月に承認された。

NRL-1 は、迅速かつ容易に投与可能で、バイオアベイラビリティが高く、ばらつきの少ないジアゼパム噴霧用点鼻液として開発され、より確実な投与を可能にした。NRL-1 は、鼻腔内投与するための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ており、バイオアベイラビリティが高く、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。

NRL-1 は新規の非水性（α-トコフェロール系）製剤であり、標準的な鼻腔内投与容量（100 µL）を投与したとき、治療効果を示すための適切な血中濃度が得られると予想される濃度 50、75、及び 100 mg/mL で開発された。100 µL の投与容量は、薬剤を鼻腔内に送達するための最適な容量であり、鼻粘膜に適切に分布し、滴りが最小限に抑えられ、経口での送達経路を介さないと考えられている。鼻腔内への投与容量を 100 µL に維持するため、用量 5 及び 10 mg ではそれぞれ 50 及び 100 mg/mL 製剤を左右いずれかの鼻腔に 1 回投与し、用量 15 及び 20 mg ではそれぞれ 75 及び 100 mg/mL 製剤を各鼻腔に 1 回ずつ 2 回投与する。本剤の鼻腔内投与には、標準的な市販の Unit Dose nasal sprayer（[redacted] 社、以前の [redacted] 社）を用いる。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　Pharmacokinetics, Dose Proportionality, and Comparison of One and Two Doses of Diazepam after Administration of NRL-1 to Healthy Volunteers（DIAZ.001.02 試験）（評価試験）

DIAZ.001.02 試験は、単回投与による 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 2 回投与の第 4 期から構成される、非日本人健康成人を対象とした非盲検、ランダム化、第 1 相試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び投与期から構成された。試験参

加に適格と判断された被験者 36 例は 6 つの投与順序群のいずれかにランダム化され、1 晩絶食した後に 3 用量（5、10 及び 20 mg）の NRL-1 のうちいずれかの単回投与を、それぞれ第 1 期、第 2 期及び第 3 期に受けた。続く第 4 期では、被験者に NRL-1 を 2 回投与（1 回 10 mg を 4 時間の間隔を開けて 2 回投与）した。第 4 期では、2 回目投与の 1 時間後まで絶食した。PK 評価用の血液検体を、NRL-1 の単回投与又は第 4 期の 1 回目投与から 240 時間後まで採取した。各投与では、50 又は 100 mg/mL の製剤 100 µL を鼻腔内に噴霧した。20 mg を投与するときは、100 mg/mL 製剤を 2 回（各鼻腔 1 回）投与することで規定の用量とした。各投与期の投与の間には 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者は、3 期、6 投与順序群のデザインに従って第 1～3 期に 3 用量の単回投与を受け、第 4 期に 2 回投与を受けた。単回投与では左右の鼻腔に交互に、2 回投与では 1 回目と 2 回目で左右の異なる鼻腔に NRL-1 を投与した。

本試験の主要目的は、健康成人に空腹下で NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態及び用量比例性を評価することであった。

本試験の副次目的

- NRL-1 を単回又は 2 回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態パラメータを比較する。
- NRL-1 を鼻腔内投与したときのジアゼパムの安全性及び忍容性を評価する。

3 期の単回投与のうち 2 期以上を完了した被験者又は 2 回の 10 mg の投与期を完了した被験者を PK 解析対象集団とした。本試験には 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。PK 解析対象集団は 33 例であった。

2.7.2.2.1.1 単回投与期

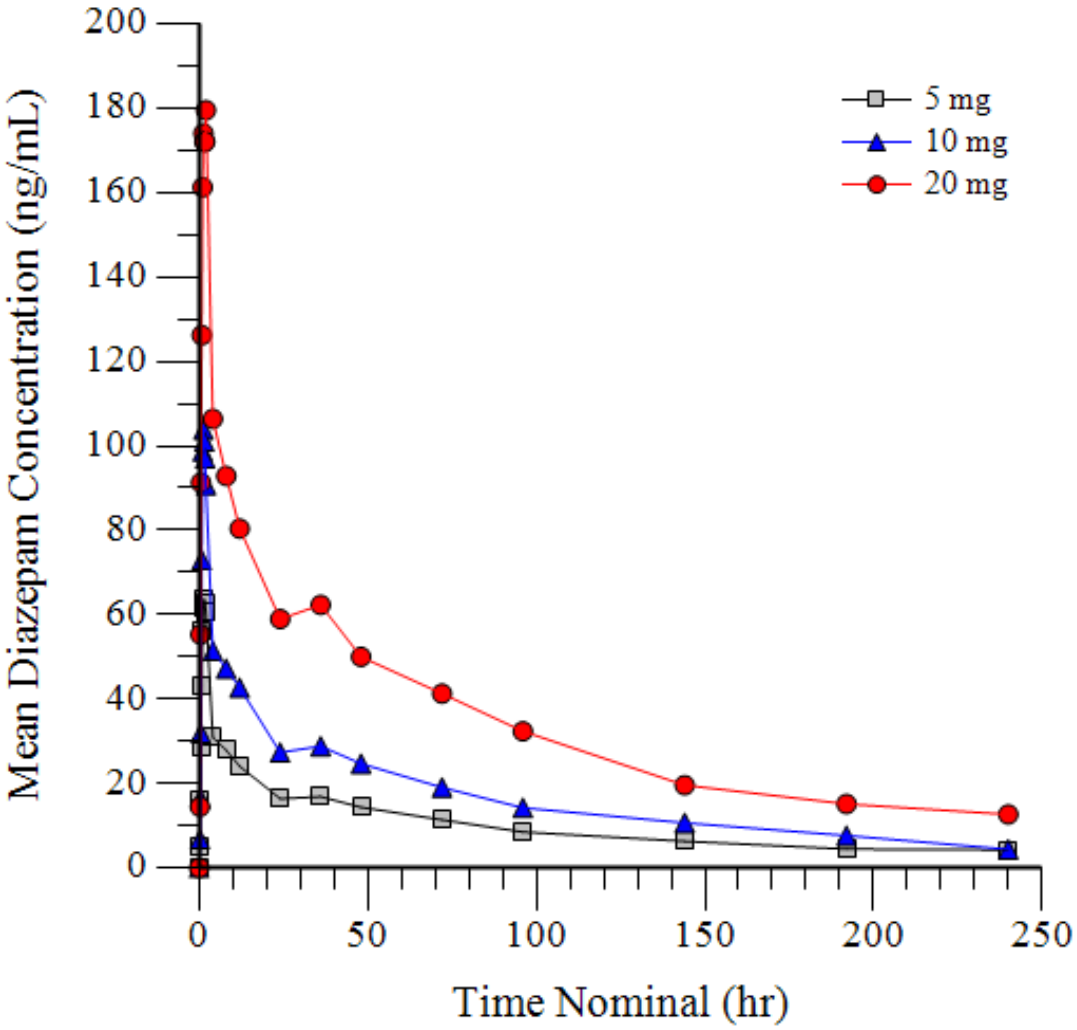
2.7.2.2.1.1.1 単回投与期の薬物動態

NRL-1 5、10 及び 20 mg 投与時の血漿中のジアゼパム及びその活性代謝物であるノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛及び対数目盛）をそれぞれ図 2.7.2-3、図 2.7.2-4、図 2.7.2-5、及び図 2.7.2-6 に、ジアゼパム及びノルジアゼパムの PK パラメータの要約を表 2.7.2-2、表 2.7.2-3、表 2.7.2-4、表 2.7.2-5、表 2.7.2-6、及び表 2.7.2-7 に示す。

5～20 mg の NRL-1 を単回投与したとき、ジアゼパムは速やかに吸収され、投与 1.38～1.5 時間後に C_{max} に達することが示された。ジアゼパムの C_{max} 及び AUC は用量に依存して増加した。CL/F 及び V_zF の平均値はそれぞれ 2.83～3.22 L/h 及び 304～333 L であり、用量間で同程度であった。

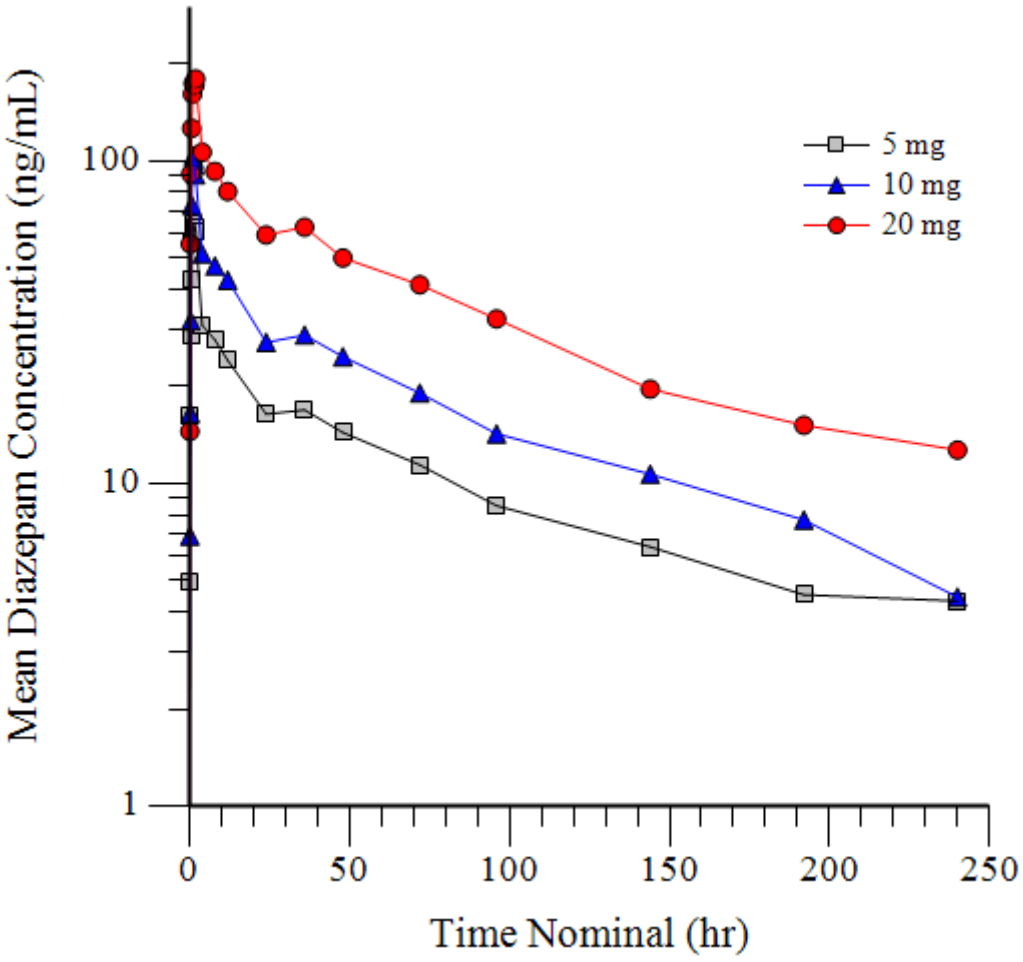
ノルジアゼパムは急速に生成され、最初の採血で測定可能な濃度が観察されることが多かったが、t_{max} の中央値は 96 時間であった。ノルジアゼパムの生成の遅延とそれに伴う t_{max} の遅延により、終末相の消失半減期を算出するために必要な特性を有する PK プロファイルを示した被験者は一部であったことから、AUC_t 及び C_{max} が線形性を判断するための重要な PK パラメータとなった。

図 2.7.2-3　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（均等目盛）：
DIAZ.001.02 試験



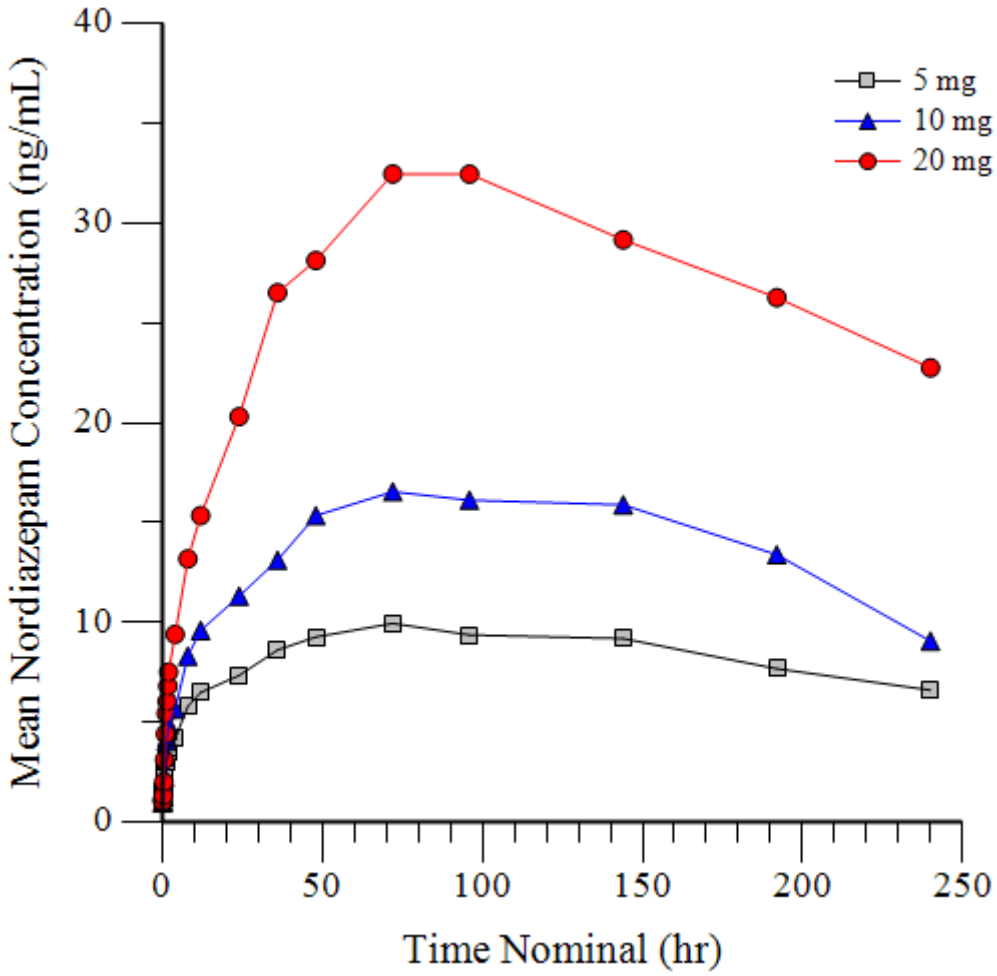
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 1

図 2.7.2-4　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（対数目盛）：
DIAZ.001.02 試験



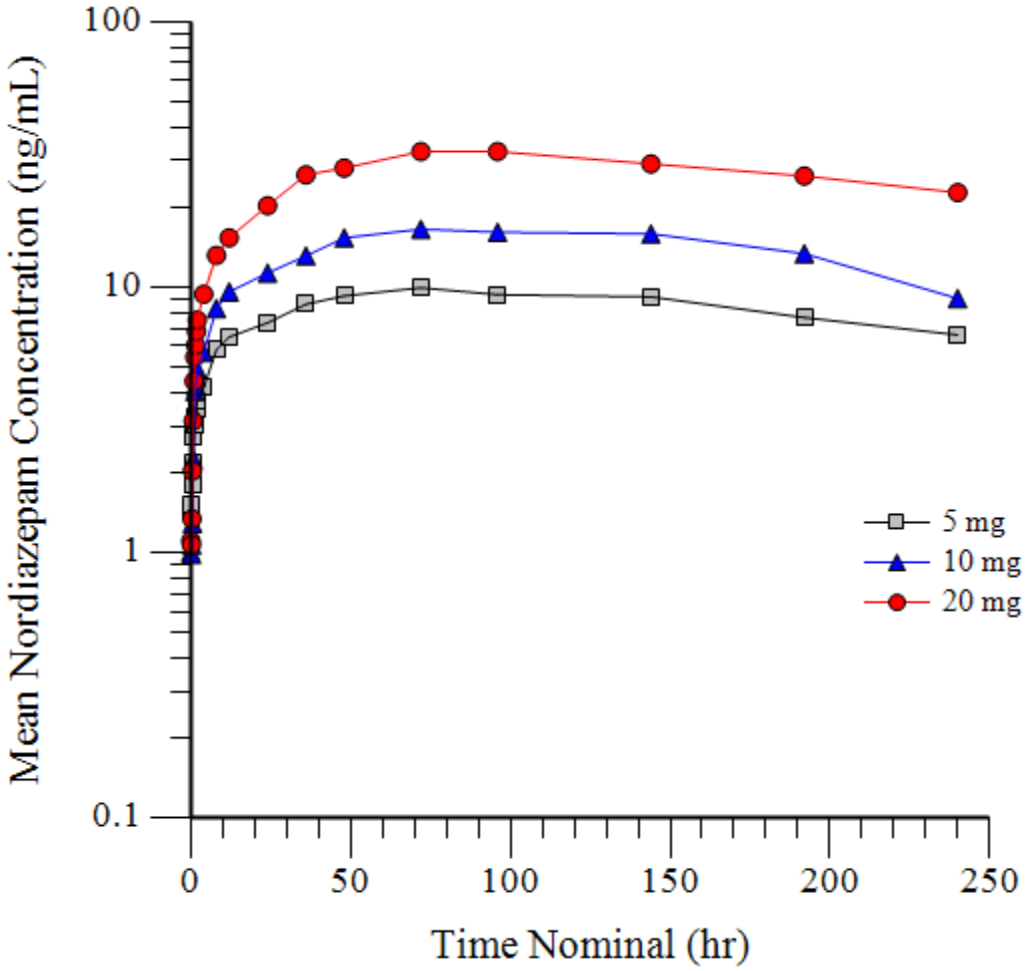
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 3

図 2.7.2-5　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（均等目盛）：
DIAZ.001.02 試験



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 2

図 2.7.2-6　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与）（対数目盛）：
DIAZ.001.02 試験



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 4

表 2.7.2-2　ジアゼパムの PK パラメータの要約（5 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	25	25	25	25	25	25
Mean	85.59	–	–	2232	2411	15	0.0119	70	2.83	308
SD	57.48	–	–	1144	1164	9	0.00548	30	2.05	298
CV%	67	–	–	51	48	64	46	42	72	97
Min	4.89	0.33	0	377	500	1	0.00569	27	0.96	56
Median	69.11	1.5	0	2052	2182	14	0.011	63	2.29	188
Max	219.84	8	0.17	4502	5225	37	0.03	122	10.01	1084
Geo Mean	64.2	–	–	1910	2110	11	0.0108	64	2.37	220
CV% Geo Mean	106	–	–	68	62	99	47	47	62	93

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 4

表 2.7.2-3　ジアゼパムの PK パラメータの要約（10 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	31	31	31	31	27	27	27	27	27	27
Mean	133.58	–	–	3803	4505	12	0.0118	71	3.12	333
SD	85.7	–	–	1990	2528	10	0.00552	32	2.16	318
CV%	64	–	–	52	56	79	47	44	69	95
Min	22.02	0.75	0	835	1083	2	0.0049	26	0.81	76
Median	104.3	1.5	0	3485	4301	9	0.0112	62	2.33	218
Max	314.12	36	0.17	9002	12347	33	0.03	141	9.23	1332
Geo Mean	106.95	–	–	3303	3854	9	0.0107	65	2.59	242
CV% Geo Mean	82	–	–	62	65	110	48	48	65	91

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 5

表 2.7.2-4　ジアゼパムの PK パラメータの要約（20 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	26	26	26	26	26	26
Mean	235.28	–	–	7946	9168	12	0.0115	74	3.22	304
SD	137.94	–	–	4104	5055	11	0.00516	36	2.41	207
CV%	59	–	–	52	55	91	45	49	75	68
Min	68.98	0.5	0	1934	2158	1	0.00393	33	0.84	69
Median	204.9	1.38	0	7794	9527	8	0.0104	66	2.1	247
Max	594.72	8	0	19024	23775	40	0.02	176	9.27	1039
Geo Mean	199.57	–	–	6864	7711	8	0.0104	66	2.59	249
CV% Geo Mean	65	–	–	63	72	152	49	49	72	73

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 6

表 2.7.2-5　ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（5 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	5	5	5	5	5	5
Mean	11.73	–	–	1832	3229	18	0.00919	91	1.8	214
SD	5.59	–	–	851	1626	12	0.00399	46	0.66	95
CV%	48	–	–	46	50	66	43	51	37	44
Min	2.29	8	0	454	1909	7	0.00431	52	0.83	136
Median	10.76	96	0	1744	2656	15	0.00946	73	1.88	206
Max	30.98	240	1	4386	6029	34	0.01	161	2.62	370
Geo Mean	10.45	–	–	1638	2972	15	0.00842	82	1.68	200
CV% Geo Mean	55	–	–	54	46	82	52	52	46	42

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 7

表 2.7.2-6　ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（10 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	31	31	31	31	5	5	5	5	5	5
Mean	19.28	–	–	3115	4503	13	0.0109	68	2.49	250
SD	11.82	–	–	1723	1651	7	0.00311	20	0.93	149
CV%	61	–	–	55	37	56	29	29	38	59
Min	3.98	12	0	713	2732	6	0.00722	48	1.47	139
Median	15.82	96	0.17	2880	4961	15	0.00946	73	2.02	213
Max	55.17	240	0.75	8075	6790	23	0.01	96	3.66	507
Geo Mean	16.05	–	–	2653	4258	11	0.0105	66	2.35	223
CV% Geo Mean	71	–	–	66	39	69	30	30	39	54

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 8

表 2.7.2-7　ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（20 mg 単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	7	7	7	7	7	7
Mean	36.56	–	–	6067	8838	19	0.0087	85	3.22	364
SD	20.81	–	–	3235	5219	7	0.00206	27	2.1	194
CV%	57	–	–	53	59	38	24	32	65	53
Min	9.09	36	0	1861	3059	9	0.00486	59	1.12	127
Median	28.56	96	0	5223	10446	19	0.00885	78	1.91	382
Max	93.54	240	0.33	14540	17857	31	0.01	143	6.54	660
Geo Mean	31.63	–	–	5285	7462	17	0.00846	82	2.68	317
CV% Geo Mean	59	–	–	59	73	43	28	28	73	65

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 9

2.7.2.2.1.1.2 単回投与期の用量比例性

パワーモデルを用いた用量比例性の評価：5 mg から 20 mg の用量範囲での PK の用量比例性を、推定した線形回帰直線の傾き（β）の 90% CI が事前に規定した基準範囲（0.84、1.16）に含まれるかに基づき評価した。90% CI の両側が基準範囲外である場合、用量比例性を示さないと判定される。90% CI の片側が基準範囲に含まれ、もう一方が基準範囲外である場合、用量比例性の判定はできず、より大きなサンプルサイズで評価する必要がある。

C_{max} 及び AUC に基づくジアゼパム及びノルジアゼパムの用量比例性の評価をそれぞれ、表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に示す。

パワーモデルを用いた用量比例性の評価の結果、ノルジアゼパムの AUC_{inf} は傾き（β）の 90% CI の両側が基準範囲外であり、用量比例性を示さないと判定された。ジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{inf}、ノルジアゼパムの C_{max} 及び AUC_t は、いずれも 90% CI の片側が基準範囲に含まれ、もう一方が基準範囲外であり、用量比例性の有無は決定的ではなかった。

表 2.7.2-8 C_{max} 及び AUC に基づくジアゼパムの用量比例性の評価（単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Effect Level	Dependent	Estimate	Lower CI	Upper CI
Slope	C_{max}	0.81	0.62	1.00
Slope	AUC_{inf}	0.93	0.80	1.06

Abbreviations: CI = confidence interval
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table10

表 2.7.2-9 C_{max} 及び AUC に基づくノルジアゼパムの用量比例性の評価（単回投与）：DIAZ.001.02 試験

Effect Level	Dependent	Estimate	Lower CI	Upper CI
Slope	C_{max}	0.79	0.67	0.90
Slope	AUC_t	0.83	0.71	0.95
Slope	AUC_{inf}	0.55	0.31	0.79

Abbreviations: CI = confidence interval
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 11

2.7.2.2.1.2 2 回投与期

2.7.2.2.1.2.1 2 回投与期の薬物動態

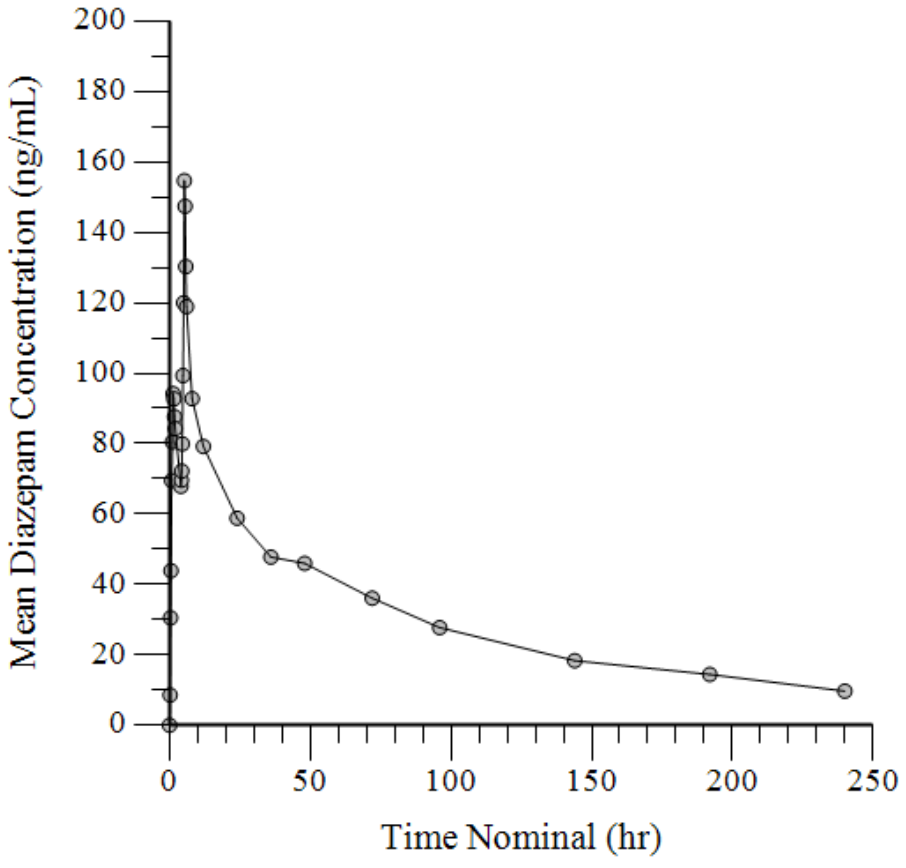
4 時間の間隔をあけて NRL-1 10 mg を 2 回投与したときの血漿中のジアゼパム及びノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛及び対数目盛）をそれぞれ図 2.7.2-7、図 2.7.2-8、図 2.7.2-9、及び図 2.7.2-10 に、ジアゼパム及びノルジアゼパムの PK パラメータの要約を表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11 に示す。

NRL-1 10 mg 初回投与時のジアゼパムの C_{max0-4} 及び AUC_{0-4} の平均値はそれぞれ 122.98 ng/mL 及び 282 ng·h/mL であり、2 回目投与時のジアゼパムの C_{max4-8} 及び AUC_{4-8} の平均値はそれぞれ 161.41 ng/mL 及び 433 ng·h/mL であった。C_{max} の蓄積率は 1.61、AUC の蓄積率は 1.81 であった。

10 mg × 2 回投与時の初回投与後と 2 回目投与後のジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、2 回目投与後 C_{max4-8} の幾何平均値は初回投与後 C_{max0-4} の約 1.25 倍であり、2 回目投与後 AUC_{4-8} の幾何平均値は、初回投与後 AUC_{0-4} の約 1.54 倍であった（表 2.7.2-10）。

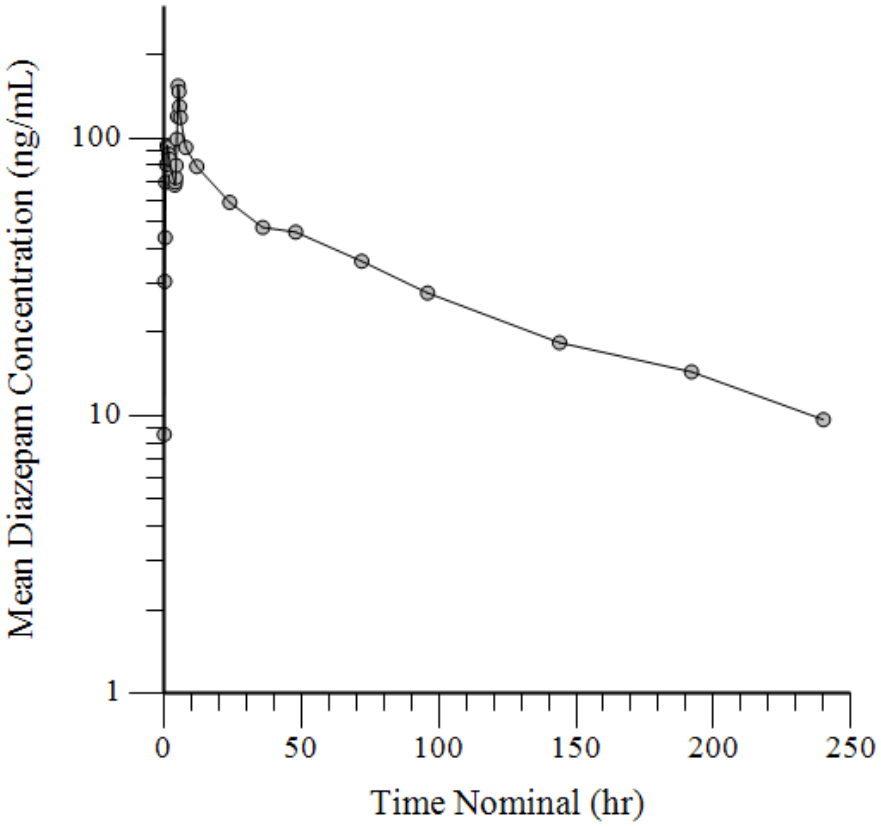
NRL-1 10 mg 初回投与時のノルジアゼパムの C_{max0-4} 及び AUC_{0-4} の平均値はそれぞれ 6.55 ng/mL 及び 16 ng·h/mL であり、2 回目投与時のノルジアゼパムの C_{max4-8} 及び AUC_{4-8} の平均値はそれぞれ 11.67 ng/mL 及び 38 ng·h/mL であった。C_{max} の蓄積率は 1.8、AUC の蓄積率は 2.31 であった。10 mg × 2 回投与時の初回投与後と 2 回目投与後のノルジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、2 回目投与後 C_{max4-8} の幾何平均値は初回投与後 C_{max0-4} の 1.75 倍であり、2 回目投与後 AUC_{4-8} の幾何平均値は初回投与後 AUC_{0-4} の 2.19 倍であった。ただし、ノルジアゼパム濃度の上昇は投与 8 時間後を大きく超えて続いていることから、この結果は血漿中濃度の蓄積を反映したものではなかった（表 2.7.2-11）。

図 2.7.2-7　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（均等目盛）：DIAZ.001.02 試験



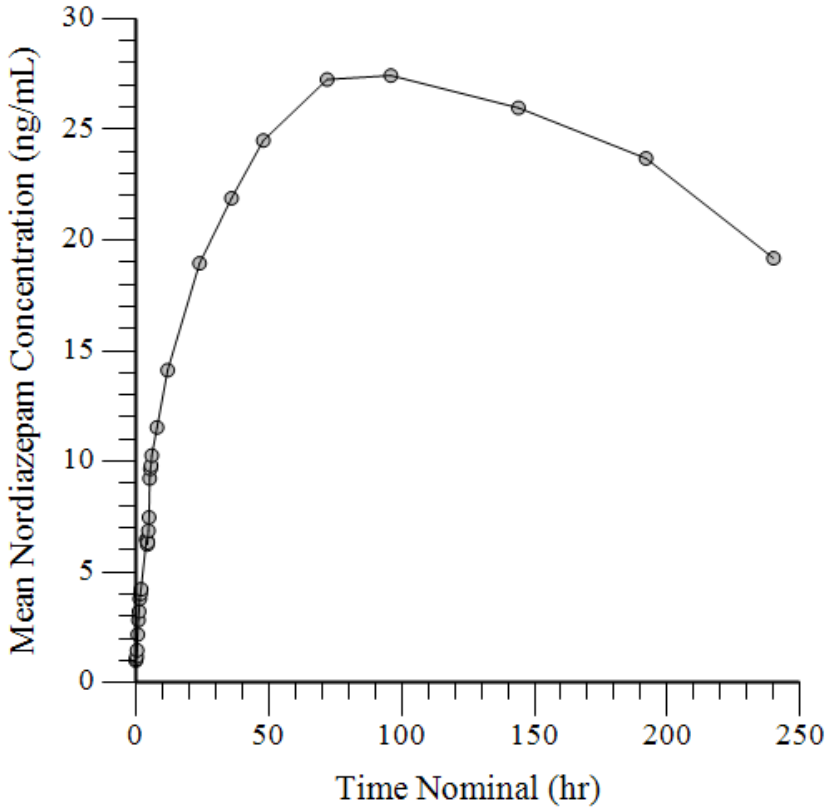
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 10

図 2.7.2-8　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（対数目盛）：
DIAZ.001.02 試験



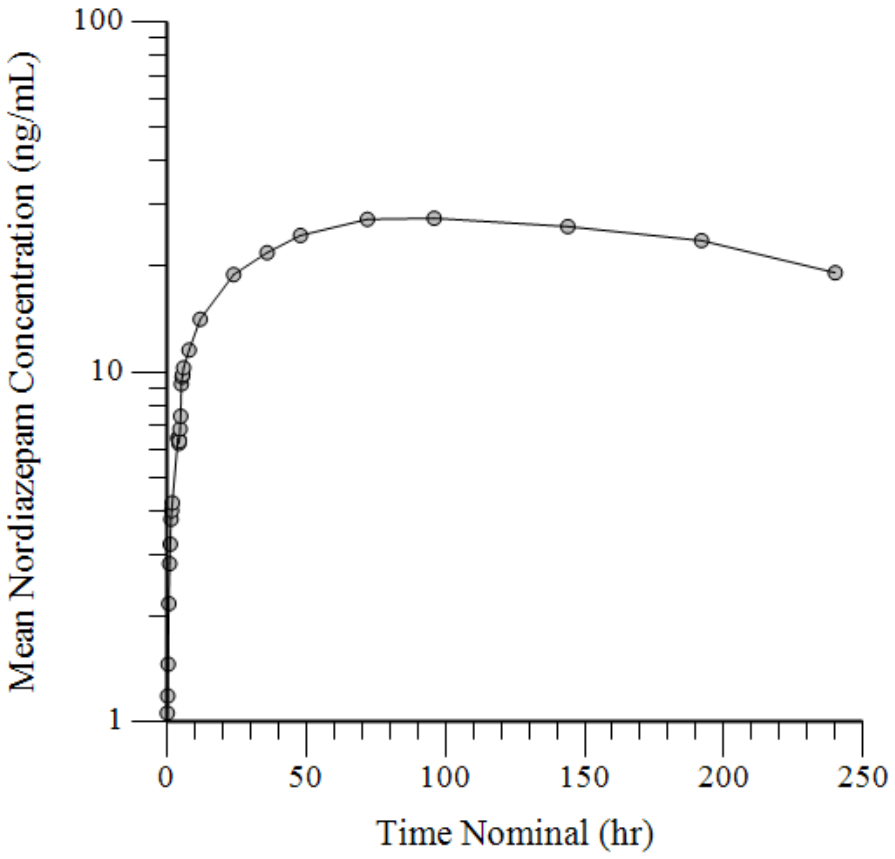
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 12

図 2.7.2-9　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（均等目盛）：
DIAZ.001.02 試験



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 11

図 2.7.2-10　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（対数目盛）：
DIAZ.001.02 試験



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 13

表 2.7.2-10　ジアゼパムの PK パラメータの要約（2 回投与期）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	Rc_{max}	R_{AUC}	C_{max0-4} (ng/mL)	C_{max4-8} (ng/mL)	AUC_{0-4} (ng·h/mL)	AUC_{4-8} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	25	25	25	25	25	25
Mean	1.61	1.81	122.98	161.41	282	433	180.18	–	–	7297	7936	12	0.0115	74	3.41	366
SD	1.36	1.31	90.04	124.58	201	302	122.14	–	–	4236	4535	10	0.00552	33	2.02	284
CV%	84	72	73	77	71	70	68	–	–	58	57	84	48	45	59	78
Min	0.23	0.51	13.65	24.17	42	70	27.63	0.5	0	1165	2229	1	0.00492	29	1.02	87
Median	1.39	1.63	99.22	138.38	233	403	168.67	5.25	0	6561	6338	10	0.0103	67	3.16	240
Max	7.23	7.67	344.7	475.39	728	1096	475.39	12	0.17	15940	19689	34	0.02	141	8.97	1100
Geo Mean	1.25	1.54	91.52	114.55	212	327	137.16	–	–	6067	6831	8	0.0104	67	2.93	283
CV% Geo Mean	84	60	100	113	98	97	97	–	–	73	61	149	50	50	61	84

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, R_{AUC} = Ratio of $AUC_{max(4-8)}/AUC_{max(0-4)}$, Rc_{max} = Ratio of $C_{max(4-8)}/C_{max(0-4)}$, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 12

表 2.7.2-11　ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（2 回投与期）：DIAZ.001.02 試験

Statistic	Rc_{max}	R_{AUC}	C_{max0-4} (ng/mL)	C_{max4-8} (ng/mL)	AUC_{0-4} (ng·h/mL)	AUC_{4-8} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	4	4	4	4	4	4
Mean	1.8	2.31	6.55	11.67	16	38	32.07	–	–	5625	10840	14	0.0105	69	1.94	185
SD	0.44	0.74	4.62	9.14	10	29	17.78	–	–	2894	2446	6	0.00237	15	0.56	27
CV%	24	32	71	78	64	77	55	–	–	51	23	42	23	21	29	15
Min	0.81	1.1	1.37	2.72	5	9	5.23	24	0	1077	7214	6	0.00803	51	1.59	159
Median	1.86	2.23	5.29	9.08	14	30	31.34	144	0	5746	11802	15	0.0101	69	1.69	184
Max	2.49	4.16	19.8	38.4	45	121	66.87	240	0.33	10710	12543	19	0.01	86	2.77	214
Geo Mean	1.75	2.19	5.18	9.05	13	29	26.66	–	–	4796	10595	12	0.0103	67	1.89	184
CV% Geo Mean	28	34	81	82	68	83	75	–	–	68	26	59	22	22	26	15

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, R_{AUC} = Ratio of $AUC_{max(4-8)}/AUC_{max(0-4)}$, Rc_{max} = Ratio of $C_{max(4-8)}/C_{max(0-4)}$, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 13

10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、初回投与後 0～4 時間の C_{max0-4} は 10 mg 単回投与時の C_{max0-4} と同程度であった。10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時の用量調整した AUC_{inf} 及び AUC_t はいずれも同程度であった（表 2.7.2-12）。

10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のノルジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、用量調整した AUC_{inf} 及び AUC_t はいずれも同程度であった。10 mg × 2 回投与時の初回投与後 0～4 時間の C_{max0-4} は 10 mg 単回投与時の C_{max0-4} より大幅に低値であったが、ノルジアゼパムの t_{max} は投与 4 時間後を大きく超えることから、この比較は意味がなかった（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-12　10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団）

Dependent	Ref Formulation	Ratio %Ref	CI 90% Lower	CI 90% Upper
AUC_{inf}/Dose	10 mg	83	72	95
AUC_t/Dose	10 mg	91	78	107
C_{max0-4}	10 mg	84	66	106

Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference
Source：DIAZ001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14

表 2.7.2-13　10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のノルジアゼパムの薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団）

Dependent	Ref Formulation	Ratio %Ref	CI 90% Lower	CI 90% Upper
AUC_{inf}/Dose	10 mg	113	85	149
AUC_t/Dose	10 mg	90	75	109
C_{max0-4}	10 mg	32	26	39

Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference
Source：DIAZ001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 15

2.7.2.2.2　A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Administration of NRL-1, Diastat®, and Oral Valium to Healthy Volunteers（DIAZ.001.03 試験）（参考試験）

DIAZ.001.03 試験は、第 1 相、非盲検、ランダム化、単回、3 製剤、3 期、6 投与順序群、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、及び非盲検投与期から構成された。試験参加に適格と判断された被験者 48 例が、1 晩の絶食の後に NRL-1、ジアゼパム直腸投与ゲル（Diastat®）、又はジアゼパム錠（Valium®）を第 1、2 及び 3 期のいずれかに単回投与される 6 つの投与順序群のいずれかにランダム化された。ジアゼパム錠の用量は全ての被験者に対し 10 mg、NRL-1 及びジアゼパム直腸投与ゲルの投与量は被験者の体重に応じ、51～75 kg の被験者にはジアゼパムとして 15 mg、76～111 kg の被験者には 20 mg を投与した。PK 評価用の血液検体を、治験薬投与から 240 時間後まで採取した。各投与期の投与の間には 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

本試験の主要目的は非日本人健康成人を対象として、「理想的な」条件下（空腹下、直腸投与前に複数回の浣腸を実施）でジアゼパム直腸投与ゲルを直腸投与したときと NRL-1 を鼻腔内投与したときのジアゼパムのバイオアベイラビリティを評価することであった。

本試験の副次目的：

- 健康成人に空腹下で NRL-1 を鼻腔内投与又はジアゼパム錠を経口投与したときのジアゼパムのバイオアベイラビリティを評価する。
- 健康成人での NRL-1 の安全性を評価する。

NRL-1 投与期を含む 2 期以上を完了した被験者を PK 解析対象集団に含めた。PK 解析対象集団は 46 例であった。NRL-1 を投与した全例が PK 解析対象集団に含まれ、除外された症例はなかった。

濃度時間プロファイルを構築する時点データが不十分な被験者は評価不能とみなし、評価可能な濃度時間プロファイルを有する被験者のみを濃度時間データの要約に含めた。

いずれの投与経路でもジアゼパムは速やかに吸収され、最初の測定時点までに測定可能な薬物濃度が観察された。ジアゼパムの t_{max} は鼻腔内投与と直腸投与で違いはなかったが、いずれもジアゼパム錠よりやや遅かった。

C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何 CV%はジアゼパム錠で最も小さく、続いて NRL-1、直腸投与ゲルの順であった。直腸投与ゲルを投与した被験者の一部では、直腸投与後にジアゼパムの曝露が認められず、これは直腸投与ゲルの PK 試験の結果と一致していた。いずれの投与経路でも低体重群に比べ高体重群でばらつきが大きかった。これらの結果をさらに解析した結果、いずれの投与経路でも被験者の体重の増加は C_{max} 及び AUC_t の低下と関連することが示された。概して、C_{max} 及び AUC_t は、被験者の BMI の増加とともに低下した。また、ノルジアゼパムの曝露量（C_{max} 及び AUC_t）は、被験者の体重及び BMI の増加とともに低下した。BMI が低い被験者群（BMI クラス 2）では NRL-1 の幾何 CV%が最も小さかった。BMI の増加に伴い、Vz/F の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められたが、クリアランスには影響がなかった。

NRL-1 と直腸投与ゲルの比較では、NRL-1 の C_{max} 及び AUC_{inf}（平均値）は、15 mg 投与（低体重群）では直腸投与に比べやや低かったが、20 mg 投与（高体重群）では C_{max} はやや高く、AUC_{inf} は同程度であった。この結果は、高用量群で、直腸投与ゲルの吸収に対する BMI の影響が大きいことに起因する。さらに、探索的解析の結果、BMI の増加に伴う直腸投与ゲルの動態の非線形性を考慮すると、NRL-1 20 mg を投与した体重 50 kg 以上の全ての被験者で、曝露量は少なくとも直腸投与ゲルと同程度であるが、一貫してジアゼパムを経口投与したときよりも小さいことが結論づけられた。したがって、DIAZ.001.03 試験の総合的な結論は、NRL-1 20 mg を投与した体重 50 kg 以上の全ての被験者では、直腸投与ゲルと比較してばらつきが小さく、ジアゼパムの吸収に及ぼす BMI の影響が少ないことから、安全かつ有効な曝露がもたらされることが示される。

本モジュールには NRL-1 の結果を記載した。直腸投与（及び経口投与）の結果は、[2.7.6.4、及び 5.3.3.1-3]を参照のこと。

2.7.2.2.2.1　薬物動態

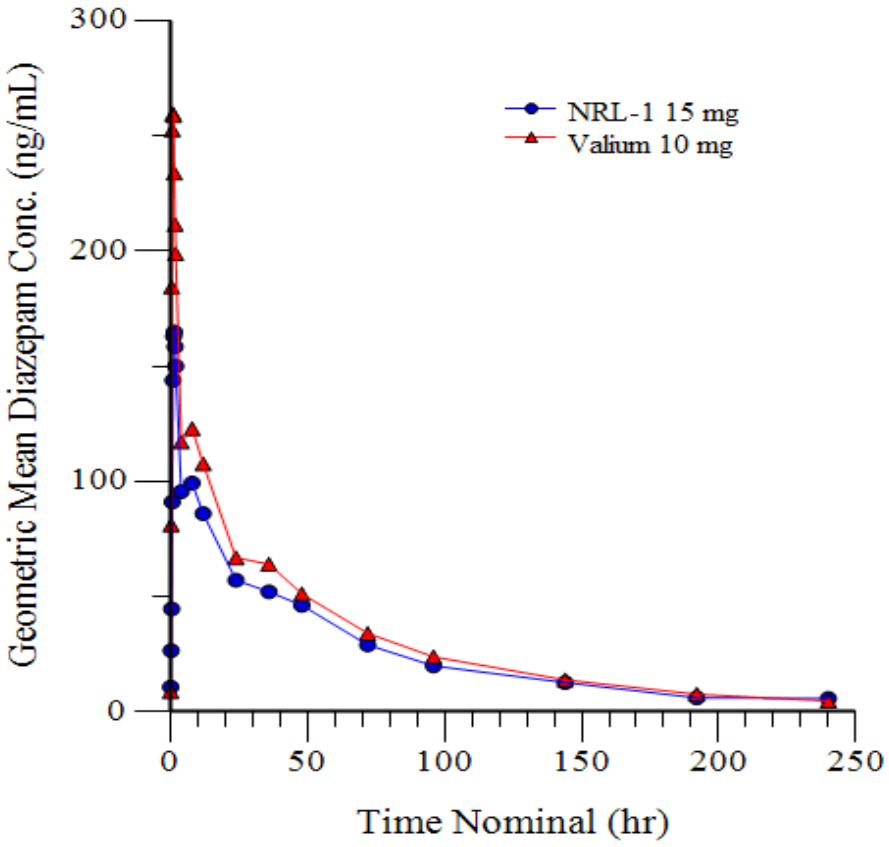
ジアゼパム錠（Valium®）10 mg、又は NRL-1 を 15 mg 若しくは 20 mg 投与したときの血漿中のジアゼパム及びノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛及び対数目盛）をそれぞれ図 2.7.2-11、図 2.7.2-12、図 2.7.2-13、図 2.7.2-14、図 2.7.2-15、図 2.7.2-16、図 2.7.2-17、及び図

2.7.2-18 に、ジアゼパム及びノルジアゼパムの PK パラメータの要約を表 2.7.2-14、表 2.7.2-15、表 2.7.2-16、及び表 2.7.2-17 に示す。

NRL-1 投与後ジアゼパムは速やかに吸収され、1.25 時間後に C_{max}（227.23～264.64 ng/mL）に達した。その後 54～113 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t 及び AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 7098～7324 ng·h/mL 及び 7638～10010 ng·h/mL であり、CL/F 及び Vz/F はそれぞれ 2.31～3.35 L/h 及び 174～400 L であった。

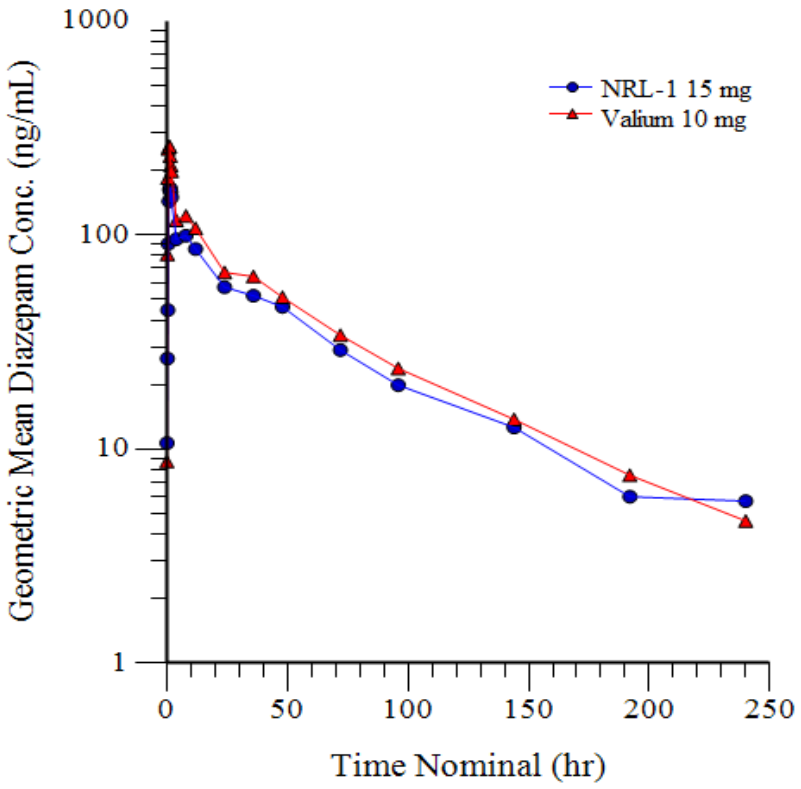
ノルジアゼパムは、NRL-1 投与後急速に生成され、t_{max} の中央値は 72～96 時間後であった。ノルジアゼパムの消失は緩やかであった。

図 2.7.2-11　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験



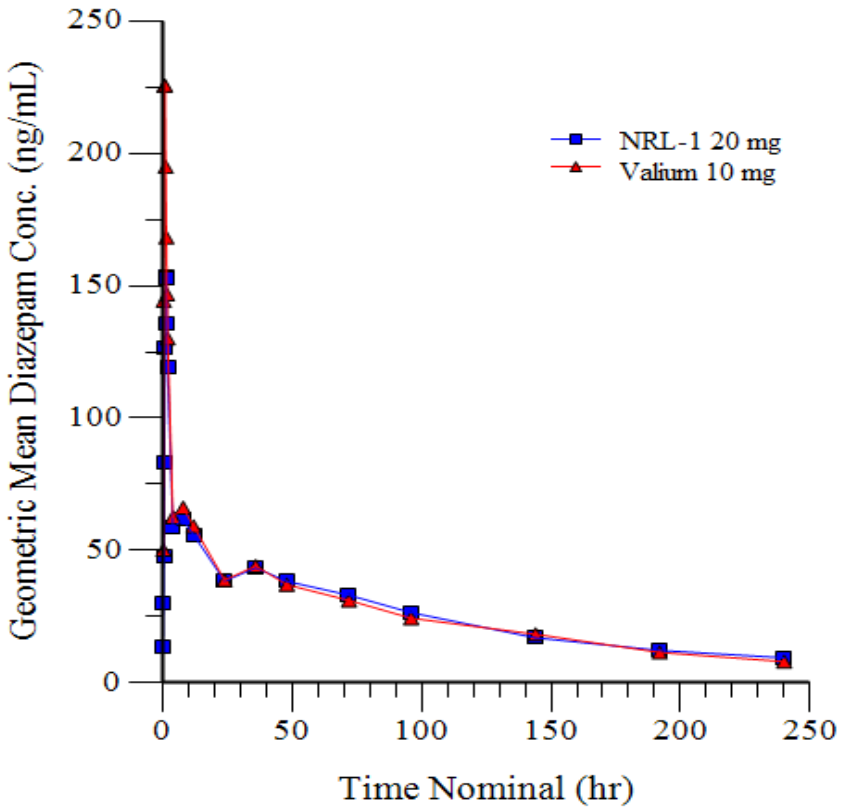
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 7

図 2.7.2-12　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験



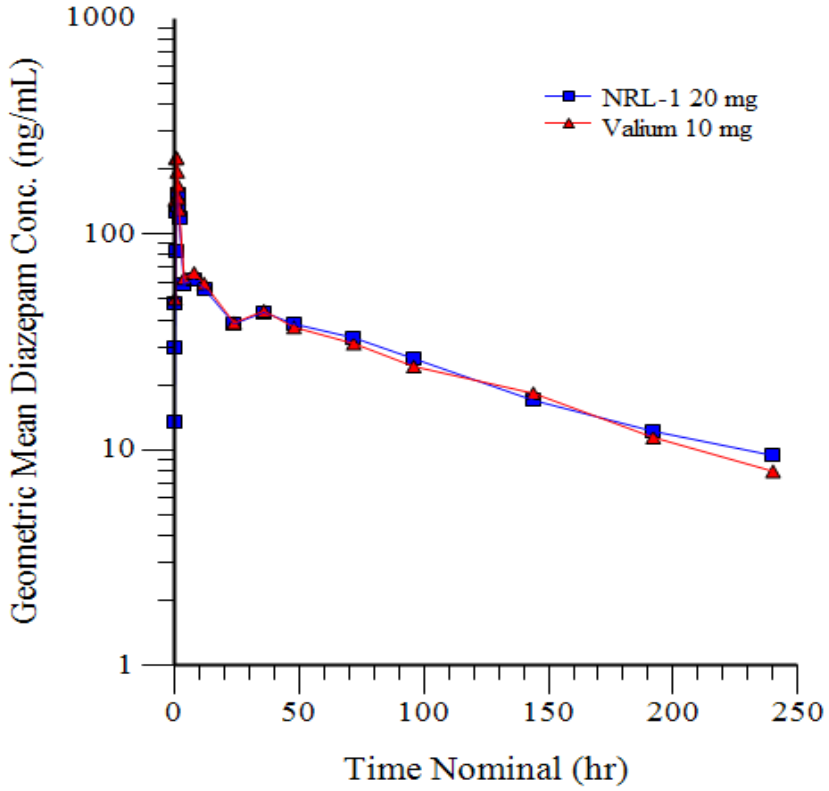
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 8

図 2.7.2-13　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験



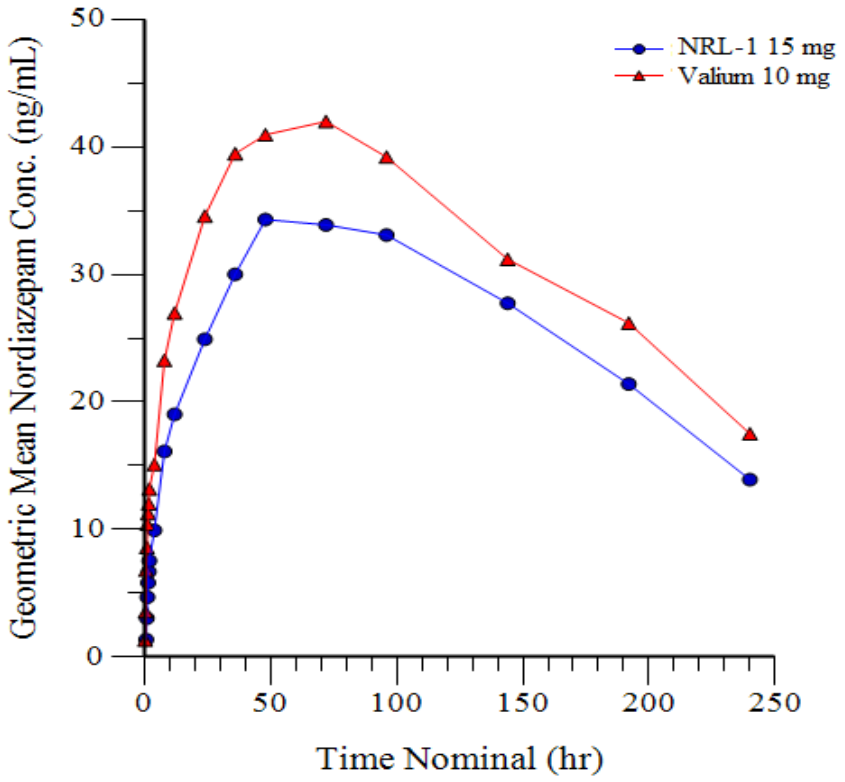
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 9

図 2.7.2-14　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験



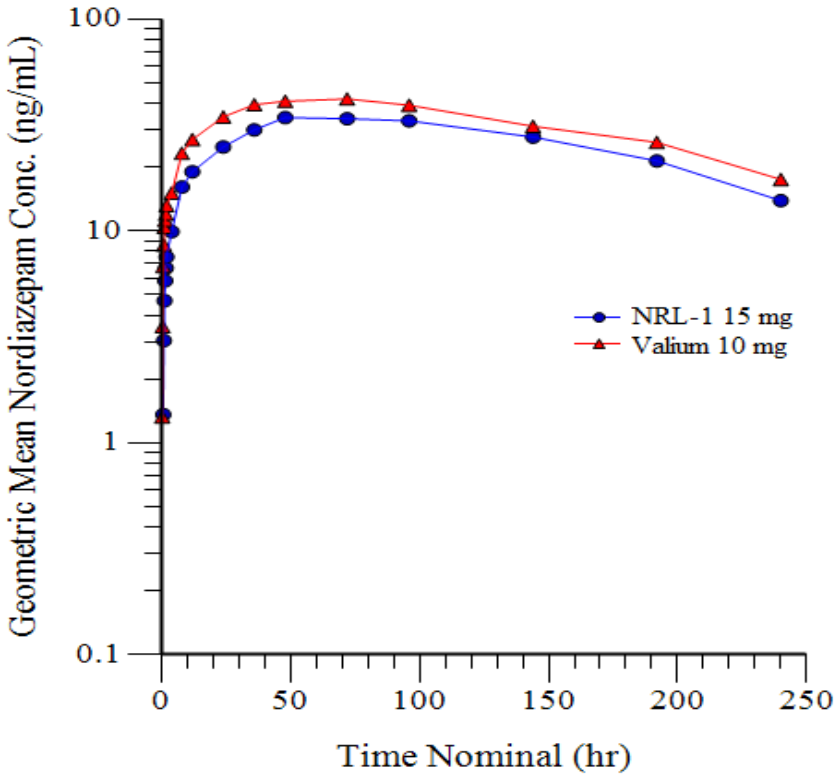
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 10

図 2.7.2-15　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験



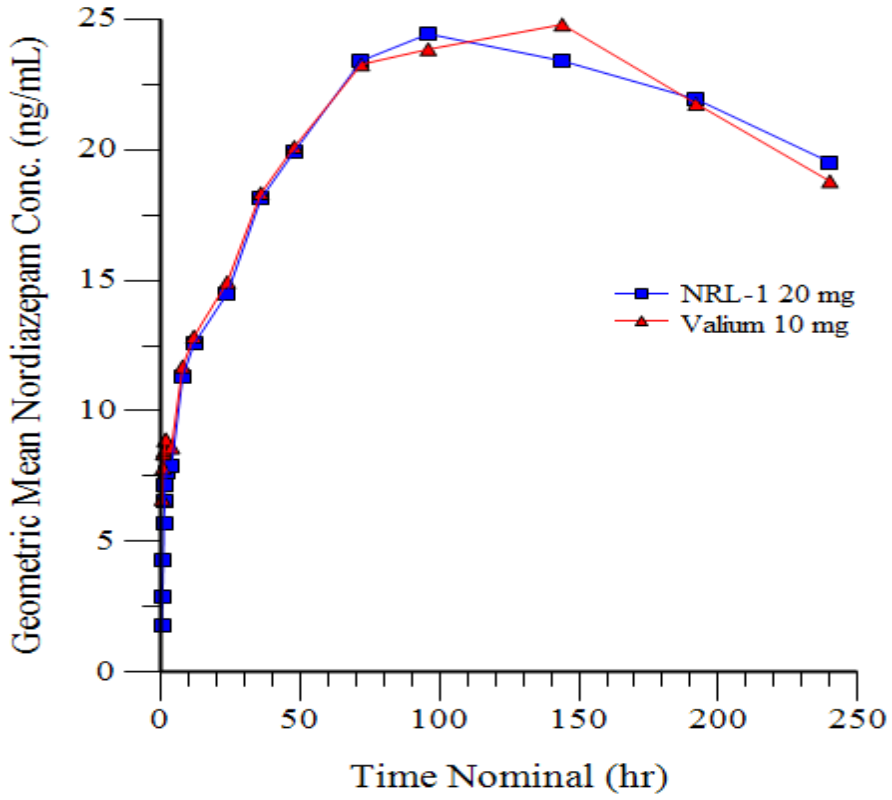
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 15

図 2.7.2-16　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 15 mg を投与したときの血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験



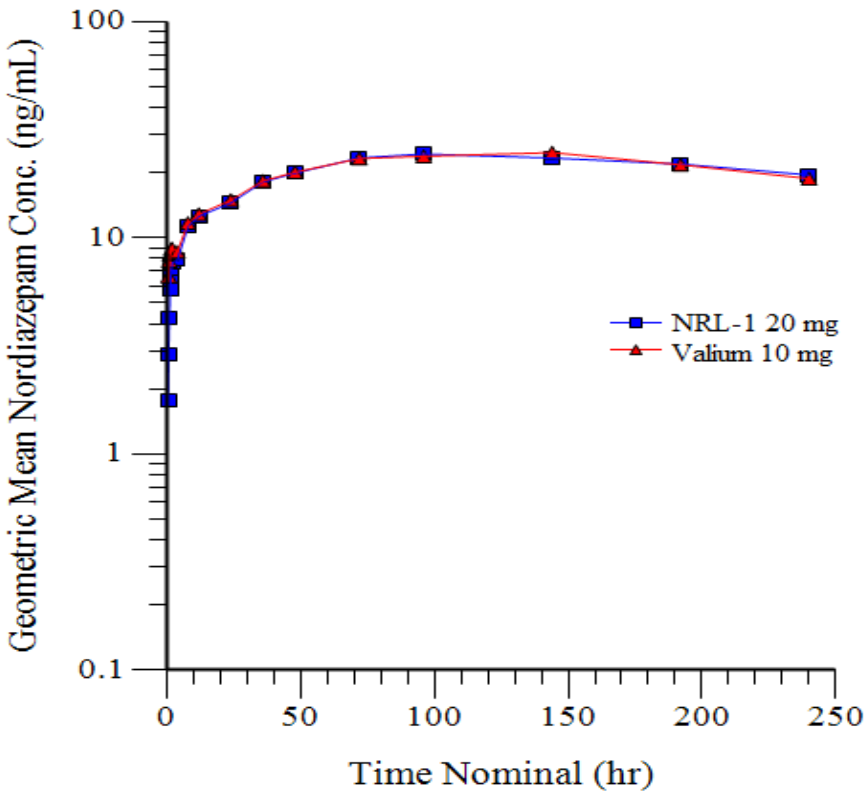
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 16

図 2.7.2-17　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.03 試験



Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 17

図 2.7.2-18　ジアゼパム錠（Valium®）10 mg 又は NRL-1 20 mg を投与したときの血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.03 試験



Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Figure 18

表 2.7.2-14　ジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 15 mg）：DIAZ.001.03 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	264.64	1.48	0	7098	7638	6	0.0149	54	2.31	174	18	509
SD	175.07	0.79	0	3065	3506	6	0.006	22	0.84	89	11.67	234
CV%	66	53	NA	43	46	94	40	41	36	51	66	46
Min	90.03	0.75	0	3622	3907	1	0.00646	25	1.04	48	6	260
Median	200.99	1.25	0	5664	5715	4	0.0124	56	2.62	148	13.4	381
Max	781.92	4	0	12699	14397	21	0.03	107	3.84	411	52.13	960
Geo Mean	225.66	1.33	NA	6552	6999	4	0.0138	50	2.14	156	15.04	467
CV% Geo Mean	60	47	NA	42	44	116	42	42	44	52	60	44

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, D = dose, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Table 7

表 2.7.2-15　ジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 20 mg）：DIAZ.001.03 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
Mean	227.23	1.75	0	7324	10010	19	0.00815	113	3.35	400	11	500
SD	128.57	2.11	0	3773	6946	16	0.00311	105	3.93	315	6.43	347
CV%	57	120	NA	52	69	83	38	93	117	79	57	69
Min	18.19	0.5	0	806	911	3	0.00114	46	0.62	121	0.91	46
Median	205.93	1.25	0	6853	9143	13	0.00837	83	2.19	351	10.3	457
Max	494.6	12	0	19784	32503	73	0.02	606	21.96	1800	24.73	1625
Geo Mean	185.53	1.37	NA	6351	8069	15	0.00737	94	2.48	336	9.28	403
CV% Geo Mean	84	63	NA	66	81	82	56	56	81	60	84	81

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, D = dose, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Table 8

表 2.7.2-16　ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 15 mg）：DIAZ.001.03 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	Half-life (h)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	17	17	17	17	12	12	12	12	17	12
Mean	46.8	93.31	0.2	7167	11831	22	0.00821	112	3	789
SD	28.76	59.16	0.16	3501	10408	17	0.00353	84	1.92	694
CV%	61	63	79	49	88	77	43	75	61	88
Min	16.1	36	0	3297	4985	5	0.00193	52	1.07	332
Median	45.41	72	0.17	6626	8289	18	0.0079	89	3.03	553
Max	134.57	240.35	0.5	15120	43248	65	0.01	359	8.97	2883
Geo Mean	40.33	79.04	NA	6476	9681	17	0.00733	95	2.69	645
CV% Geo Mean	60	63	NA	48	64	92	59	59	60	64

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, D = dose, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Table 12

表 2.7.2-17　ノルジアゼパムの PK パラメータの要約（NRL-1 20 mg）：DIAZ.001.03 試験

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (h^{-1})	Half-life (h)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	28	28	28	28	13	13	13	13	28	13
Mean	30.71	129.89	0.08	5744	20195	60	0.00263	498	2	1010
SD	15.4	65.09	0.13	2834	22720	17	0.00148	731	0.77	1136
CV%	50	50	149	49	113	28	56	147	50	113
Min	4.36	36	0	774	1556	27	0.00024	115	0.22	78
Median	26.34	96	0	5121	14387	56	0.00264	263	1.32	719
Max	66.45	240.15	0.35	12496	90314	94	0.01	2887	3.32	4516
Geo Mean	26.76	114.31	NA	5012	13308	57	0.00213	325	1.34	665
CV% Geo Mean	63	57	NA	63	125	32	94	94	63	125

Abbreviations: – = not calculable, AUC_{Extrap} = percentage of the area extrapolated beyond the last quantifiable plasma concentration, CV = coefficient of variation, D = dose, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration, λ_z = terminal elimination rate constant

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Table 13

2.7.2.2.3 An Open-label, Repeat-dose Pharmacokinetics Study of VALTOCO® (diazepam nasal spray) in Epilepsy Subjects Under Seizure and Normal Conditions（DIAZ.001.04 **試験**）（**参考試験**）

DIAZ.001.04 試験は、運動徴候又は意識障害を伴う発作時又は発作周辺期、並びに非発作時のてんかん患者を対象とした第 1 相、非盲検、薬物動態及び安全性試験であった。2 回の投与期間にそれぞれ、被験者の体重に応じて 5、10、15、又は 20 mg の NRL-1 を鼻腔内投与した。本試験は、スクリーニング期、ベースライン期及び治験薬投与後追跡期から構成された。

被験者は以下の Treatment 1 及び Treatment 2 に NRL-1 の投与を受けた。

- Treatment 1：患者の発作時又は発作周辺期に投与
- Treatment 2：発作のない時期に投与

Treatment 1 と Treatment 2 の間には約 14 日間のウォッシュアウト期間を設け、Treatment 1 と Treatment 2 の順番は逆であっても許容した。治験薬最終投与の 7 日後及び 14 日後に電話で追跡調査を行った。2 回の NRL-1 投与の間の期間は、ジアゼパムを含む他の製剤を使用しないこととした。

本試験の主要目的は、非日本人てんかん患者を対象に運動徴候又は意識障害を伴う発作時又は発作周辺期（発作中又は発作直後）に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの PK を評価することであった。吸収を評価する主要評価項目は C_{max} 及び投与から 6 時間後までの AUC_{0-6} とした。

本試験の副次目的：

- てんかん患者を対象に発作時又は発作周辺期に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を、同じ患者の非発作期に投与したときと比較する。
- NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を、6～11 歳のてんかん患者と 12 歳以上のてんかん患者で比較する。
- てんかん患者を対象に発作時又は発作周辺期に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験で得られた健康成人での PK データと比較する。
- NRL-1 を単回鼻腔内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

本試験の Treatment 1 のベースライン期は、治験実施機関への入院から 7 日以内とされた。被験者は治験実施機関（[redacted] 又は [redacted]）に入院して観察を受け、治験薬投与に適した発作が発生した時に NRL-1 の投与を受けた。全ての被験者に対して EEG を用いたモニタリングを実施し、発作の発現と消失を EEG で記録した。EEG によるモニタリングは、EMU では標準治療として、CTRC では治験手順の一部として実施した。NRL-1 投与時を 0 時間として PK 評価用採血を開始した。ベースライン時の血中ジアゼパム濃度が NRL-1 投与後の C_{max} の 10%以上であった被験者は、PK 解析対象集団から除外した。

Treatment 1 では、運動徴候又は意識障害を伴う焦点発作又は全般発作の発作中又は発作周辺期の被験者に対して、治療を目的として NRL-1 を投与した。主要目的が発作中又は発作周辺期の被験者での血漿中ジアゼパム濃度の測定と PK の評価であったことから、NRL-1 は発作発現か

ら 5 分以内に投与されることが想定された。NRL-1 投与後の発作消失時間及び 12 時間以内の再発の有無を記録した。

定量下限値以上の血漿中ジアゼパム濃度データからノンコンパートメント法で C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を算出した。

初回 NRL-1 投与後 4～12 時間に発作が再発し、NRL-1 の 2 回目投与を実施した場合は、可能であれば 2 回目投与の直後、投与後 30 分後、1、2 及び 4 時間後にも採血した。

Treatment 1 では、発作発現時刻、NRL-1 投与時刻、発作消失時刻及び採血時刻を記録した。PK パラメータは正確な採血時刻を用いて算出した。

Treatment 2 では、治験薬投与前 12 時間以内に発作のない通常状態のときに NRL-1 が投与された。NRL-1 投与後の血漿中ジアゼパム濃度－時間プロファイルが明らかになるよう、NRL-1 投与前及び投与後の治験実施計画書に規定された時点に採血した。被験者に発作が発現するなど、NRL-1 投与前のベースライン時の採血ができなかった場合は、投与前の直近のデータを用いて PK 解析を実施することとした。

NRL-1 投与後の PK 評価用の採血期間中に発作が発現した場合は、被験者の治療に必要な間は採血を中止し、治療終了後に再開することとした。NRL-1 投与後の発作に対しては、各治験実施機関の標準的な治療方針に基づきジアゼパムを含まない他の治療薬を使用することとした。使用が制限されている他のジアゼパム製剤（注射剤、経口剤又は直腸内投与製剤）が使用された場合は、PK 評価用の採血を中止した。

NRL-1 の鼻腔内投与後のジアゼパムの血漿中濃度を測定するため、NRL-1 の 2 回それぞれの投与（Treatment 1 及び 2）後少なくとも 6 時間まで検体を採取した。

PK 評価のための血液検体の採取時間は、入院時のベースライン、投与 15、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、3、4、5 及び 6 時間後とし、可能であれば 8 及び 12 時間後にも採血した。

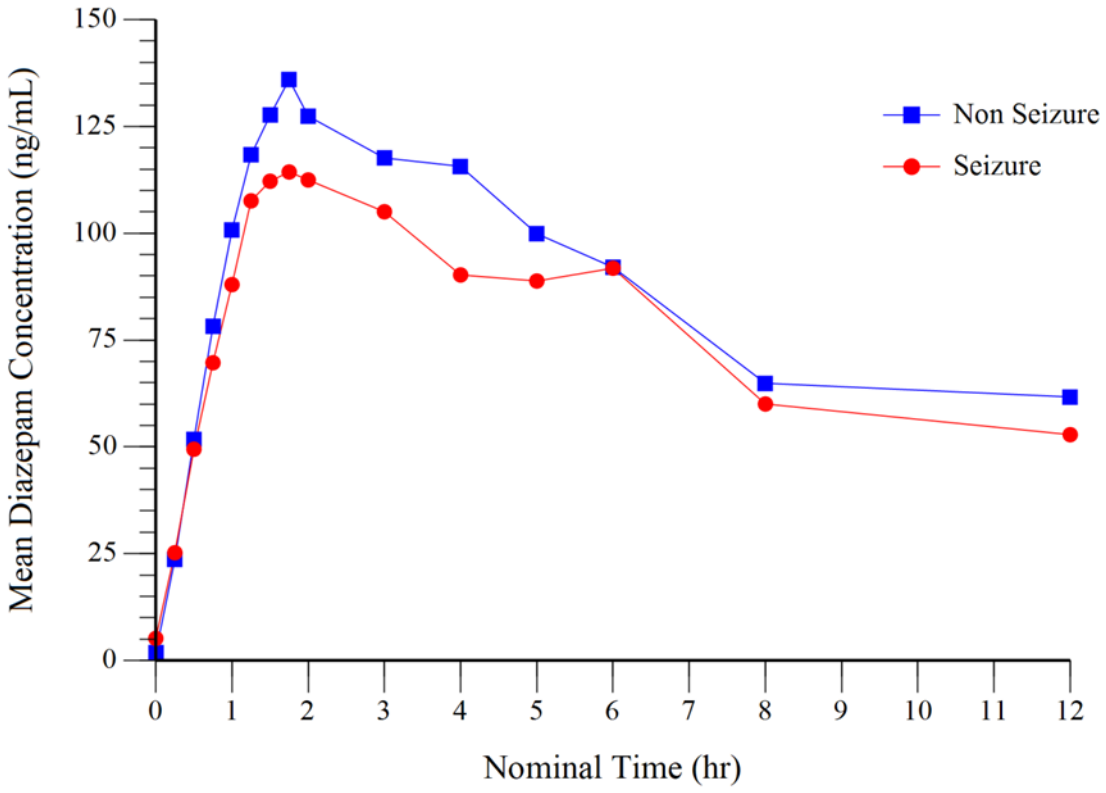
50 例が NRL-1 を 1 回以上投与され、投与後 6 時間の PK 採血期間を完了し、49 例が主要評価である PK 解析及び予備的な有効性評価の対象となった。検体が規定に従って保存されなかった 1 例（16-103）は PK の解析対象から除外した。

2.7.2.2.3.1　薬物動態

NRL-1 10、15、及び 20 mg を投与したときの、血漿中のジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.2-19、図 2.7.2-20、図 2.7.2-21、及び図 2.7.2-22 に、用量別の発作時投与並びに非発作時投与の PK パラメータの要約を表 2.7.2-18 に、年齢別の発作時投与並びに非発作時投与の PK パラメータの要約を表 2.7.2-19 に、発作時投与と非発作時投与の PK の比較を表 2.7.2-20 に示す。

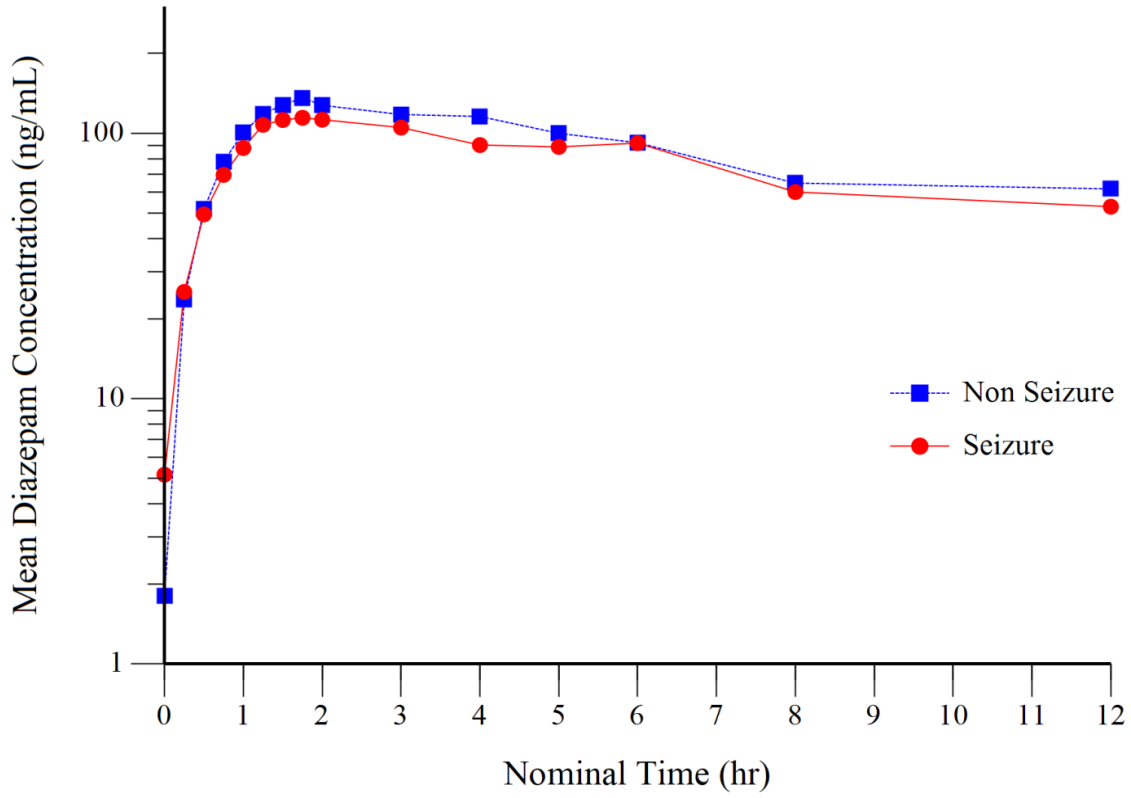
NRL-1 を投与後の血漿中ジアゼパム濃度の平均の推移は発作時と非発作時で類似していた。全体として NRL-1 を投与したときのジアゼパムの吸収は発作時と非発作時との間に差がないことが示された。また、年齢区分及び用量間でも発作時と非発作時で大きな差は認められなかった。

図 2.7.2-19　発作時投与及び非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の
平均値の推移（均等目盛）：DIAZ.001.04 試験



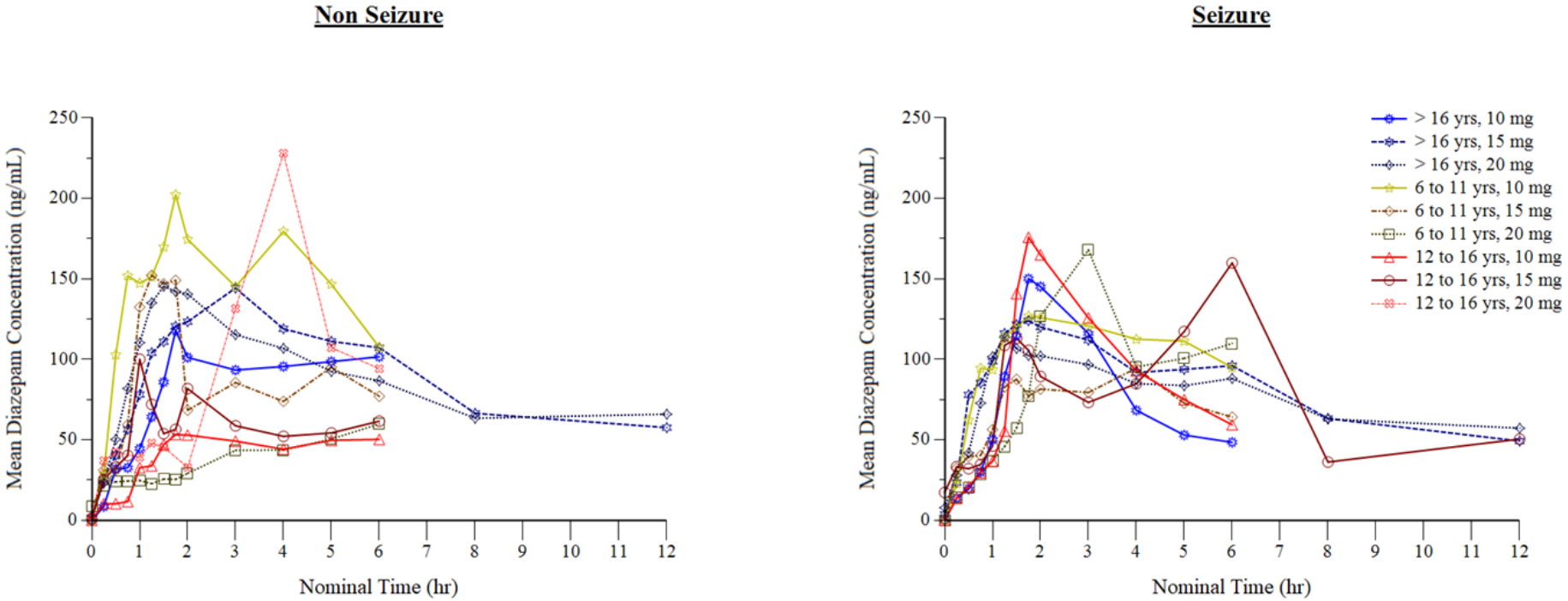
Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Figure 1

図 2.7.2-20　発作時投与及び非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の
平均値の推移（対数目盛）：DIAZ.001.04 試験



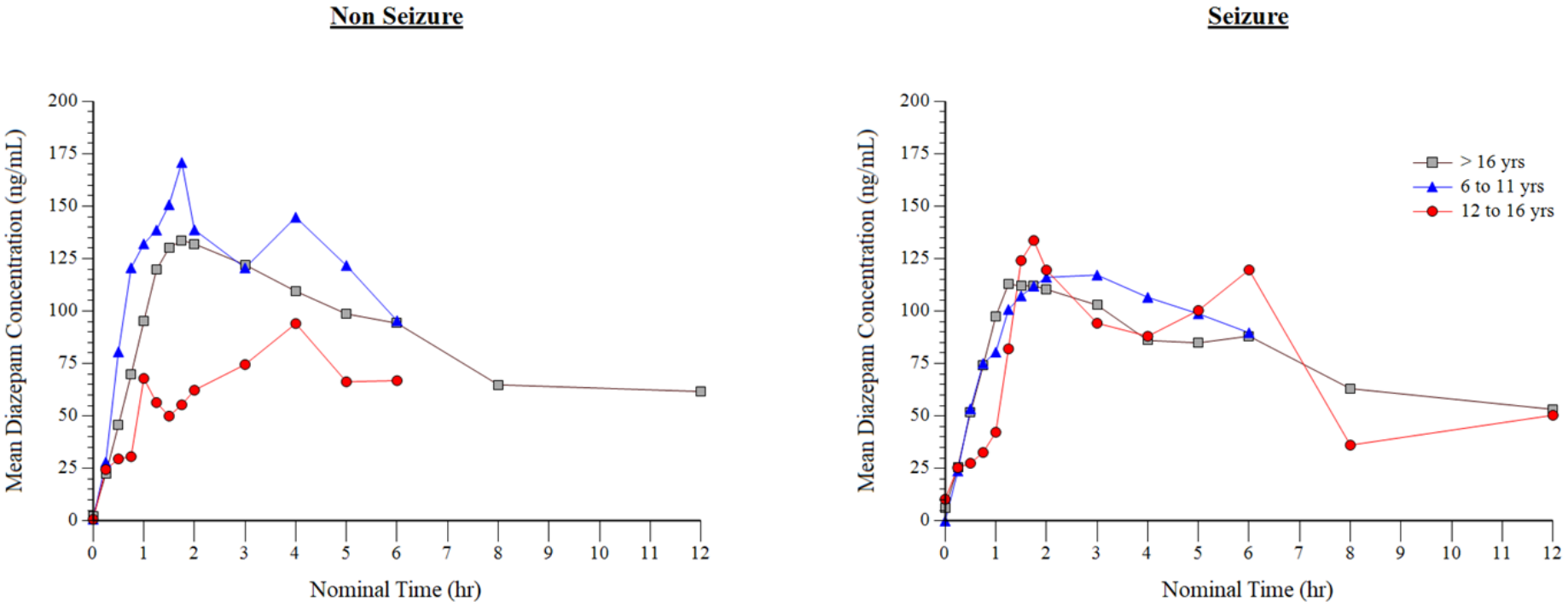
Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Figure 2

図 2.7.2-21　年齢及び用量別の発作時投与並びに非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移：DIAZ.001.04 試験



Source：DIAZ.001.04 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.2-1）Figure 5

図 2.7.2-22　年齢別の発作時投与並びに非発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移：DIAZ.001.04 試験



Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Figure 3

表 2.7.2-18　用量別の発作時投与並びに非発作時投与の PK パラメータの要約：DIAZ.001.04 試験

		C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-6} (ng·h/mL)			t_{max} (h)		
Dose	Subject	Seizure	Normal	Ratio*	Seizure	Normal	Ratio*	Seizure	Normal	Ratio*
10 mg	N	11	11		11	11		11	11	
	Mean	163	213	0.77	534	719	0.74	–	–	–
	Median	136	179	0.76	438	546	0.80	1.77	2.05	0.86
	CV%	51.4	67.8	0.76	65.9	72.2	0.91	–	–	–
15 mg	N	15	14		15	14		15	14	
	Mean	165	176	0.94	550	570	0.96	–	–	–
	Median	152	150	1.01	465	585	0.79	3.18	1.88	1.69
	CV%	60.7	60.6	1.00	65.1	59.7	1.09	–	–	–
20 mg	N	21	22		21	22		21	22	
	Mean	163	185	0.88	518	592	0.88	–	–	–
	Median	137	169	0.81	439	605	0.73	2.83	2.00	1.42
	CV%	51.9	51.5	1.00	52.1	50.2	1.04	–	–	–

* Ratio is Seizure/Normal; Abbreviations: – = not calculable, CV% = coefficient of variation, N = number

Source: DIAZ.001.04 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.2-1） Table 11

表 2.7.2-19　年齢別の発作時投与並びに非発作時投与の PK パラメータの要約：DIAZ.001.04 試験

		C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-6} (ng·h/mL)			t_{max} (h)		
Dose	Subject	Seizure	Normal	Ratio*	Seizure	Normal	Ratio*	Seizure	Normal	Ratio*
6 to 11 yrs	N	10	10		10	10		10	10	
	Mean	148	223	0.66	532	739	0.72	–	–	–
	Median	116	216	0.54	435	636	0.68	1.99	2.06	0.97
	CV%	56.2	66.2	0.85	68.2	73.4	0.93	–	–	–
12 to 16 yrs	N	5	4		5	4		5	4	
	Mean	186	134	1.39	522	390	1.34	–	–	–
	Median	176	128	1.38	465	359	1.30	2.25	1.88	1.20
	CV%	33.6	54.4	0.62	31.9	47.8	0.67	–	–	–
> 16 yrs	N	32	33		32	33		32	33	
	Mean	165	185	0.89	533	605	0.88	–	–	–
	Median	144	156	0.92	442	648	0.68	2.17	2.00	1.09
	CV%	56.7	54.1	1.05	60.3	51.5	1.17	–	–	–

* Ratio is Seizure/Normal; Abbreviations: – = not calculable, CV% = coefficient of variation, N = number

Source: DIAZ.001.04 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.2-1）Table 12

表 2.7.2-20　発作時投与と非発作時投与の PK の比較：DIAZ.001.04 試験

			90% Confidence Interval	
Dose	Parameter	Geometric Mean Ratio (%)	Lower	Upper
Cumulative	AUC_{0-6}	86.5	71.7	104.4
	C_{max}	87.3	71.4	106.8
6 -11 years	AUC_{0-6}	77.2	39.8	149.5
	C_{max}	74.2	43.1	127.9
12 – 16 years	AUC_{0-6}	135.9	90.5	204.2
	C_{max}	149.9	76.0	295.4
>16 years	AUC_{0-6}	84.4	69.5	102.6
	C_{max}	85.8	67.6	109.0

Note: Non seizure is the reference and seizure is the test.
Source: DIAZ.001.04 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.2-1）Table 13 and Table 14

2.7.2.2.4　A Phase 1, randomized, open-label, three-period crossover study to evaluate pharmacokinetics, dose proportionality, and safety after single intranasal administration of NRL-1 (diazepam, spray) in healthy Japanese subjects（NRL-1J01 試験）（評価試験）

本治験は、日本人健康成人を対象に NRL-1（ジアゼパム　スプレー式点鼻薬）を 3 用量（5、10、20 mg）で単回鼻腔内投与したときの PK、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り、スクリーニング期（28 日間）、3 つの投与期（第 1 期～第 3 期、各 11 日間）、及び追跡期間（7 日間）から構成された。各投与期の投与の間には 28 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。試験参加に適格と判定された被験者を、投与期 1 の NRL-1 投与の前日（Day -1）又は NRL-1 投与日（Day 1）に、6 つの投与順序群のいずれかにランダム化された。割り付けた投与順序に従って、各投与期の Day 1 に、被験者に 5、10、又は 20 mg のいずれかの用量で NRL-1 を単回鼻腔内投与した。いずれの投与期でも、一晩（8 時間以上）絶食後の朝に投与した。

本試験の主要目的は、日本人健康成人を対象に、NRL-1 を 3 用量（5、10、20 mg）で単回鼻腔内投与したときの、NRL-1 の PK 及び用量比例性を評価することであった。副次目的は、日本人健康成人を対象に、NRL-1 を 3 用量（5、10、20 mg）で単回鼻腔内投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

3 回の単回投与のうち、1 回以上 NRL-1 を投与された被験者集団（少なくとも 1 点の評価可能な PK パラメータを有する早期に中止した被験者も含む）を PK 解析対象集団とした。PK 解析対象集団は 30 例であった。

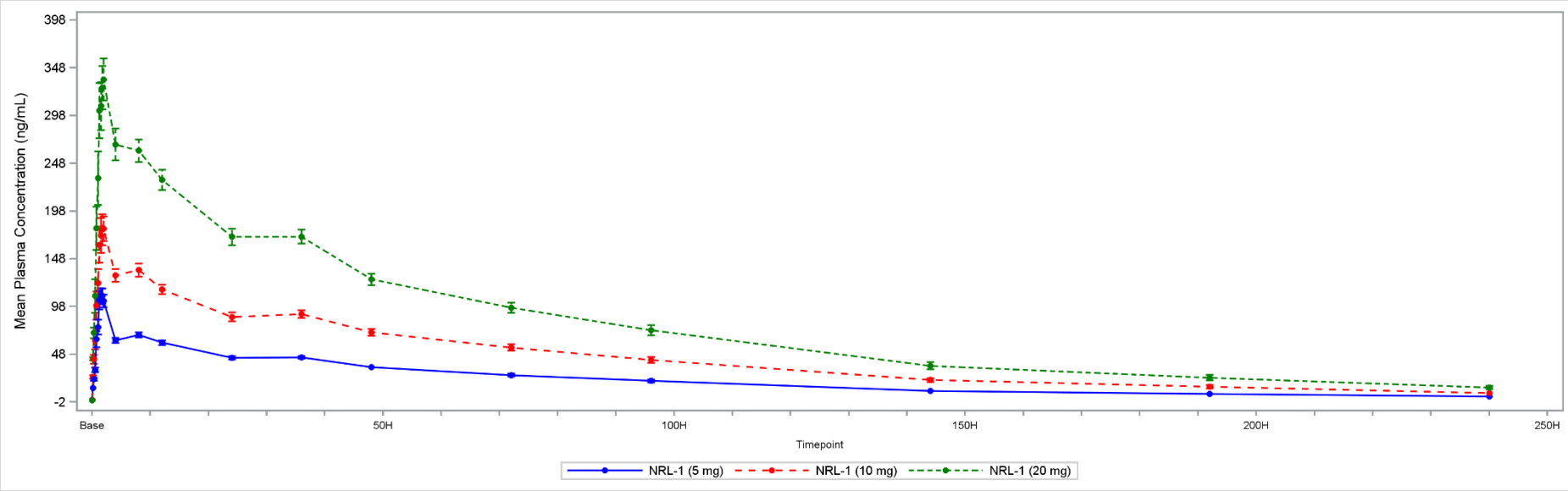
2.7.2.2.4.1　薬物動態

NRL-1 5、10 及び 20 mg を投与したときの、血漿中のジアゼパム及びノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛及び対数目盛）をそれぞれ図 2.7.2-23、図 2.7.2-24、図 2.7.2-25、及び図 2.7.2-26 に、ジアゼパム及びノルジアゼパムの PK パラメータの要約を表 2.7.2-21 及び表 2.7.2-22 に示す。

NRL-1 投与後ジアゼパムは速やかに吸収され、1.500～2.00 時間後に C_{max}（135.08～418.13 ng/mL）（平均値）に達した。その後 53.5～56.4 時間（中央値）の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t 及び AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 5096.6～18982.1 ng·h/mL 及び 5490.9～20389.3 ng·h/mL であり、CL/F 及び Vz/F はそれぞれ 1.013～1.091 L/h 及び 74.20～81.40 L であった。ジアゼパムの C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} は用量に依存して増加した。

ノルジアゼパムは、NRL-1 投与後急速に生成され、t_{max} の中央値は 96 時間後であった。ノルジアゼパムの消失は緩やかであった。

図 2.7.2-23　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：NRL-1J01 試験

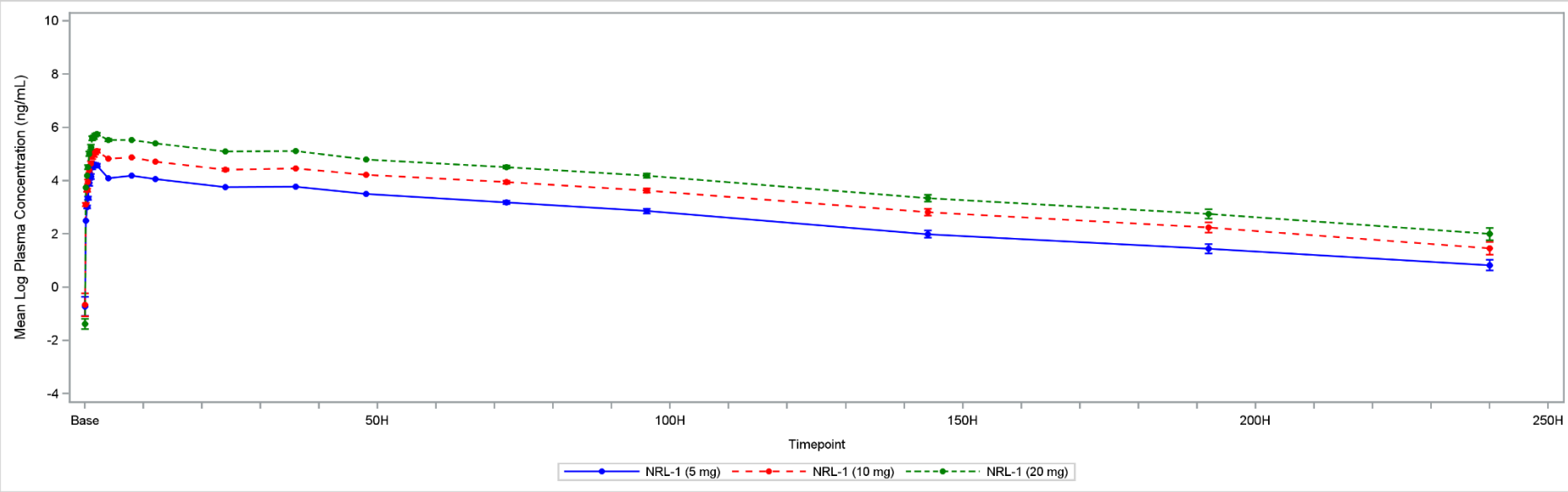


Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.

Abbreviation: Base = Baseline; PK = Pharmacokinetic; 50H = 50 hours post dose; 100H = 100 hours post dose; 150H = 150 hours post dose; 200H = 200 hours post dose; 250H = 250 hours post dose.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Figure 11-1

図 2.7.2-24　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：NRL-1J01 試験

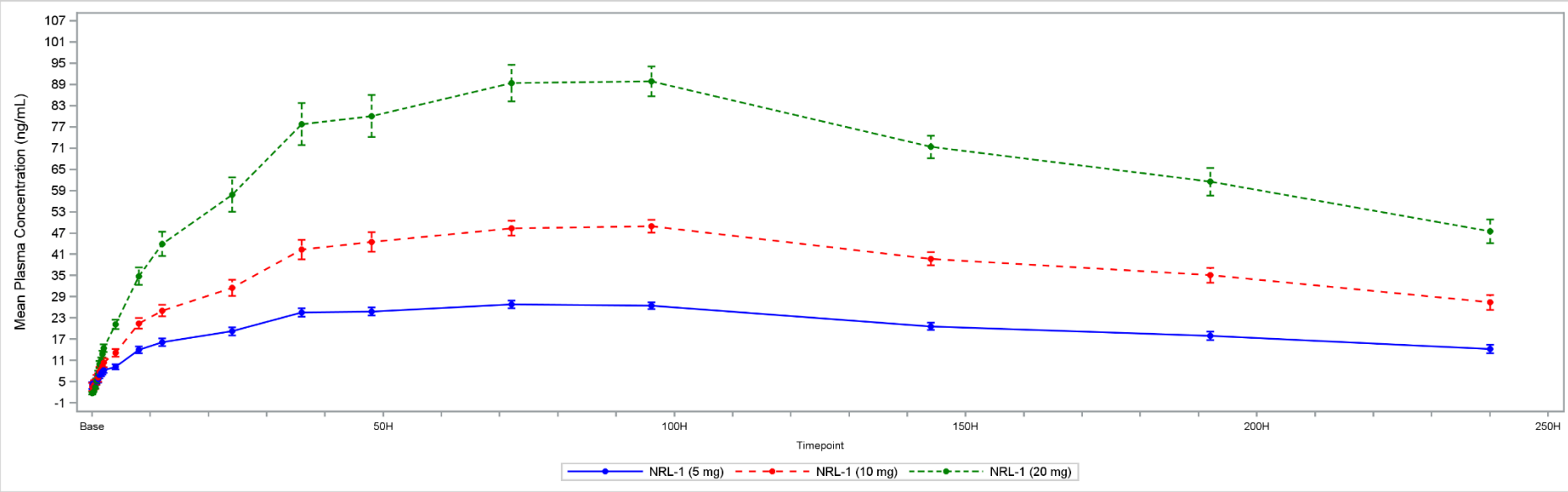


Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.

Abbreviation: Base = Baseline; PK = Pharmacokinetic; 50H = 50 hours post dose; 100H = 100 hours post dose; 150H = 150 hours post dose; 200H = 200 hours post dose; 250H = 250 hours post dose.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Figure 11-2

図 2.7.2-25　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（均等目盛）：NRL-1J01 試験

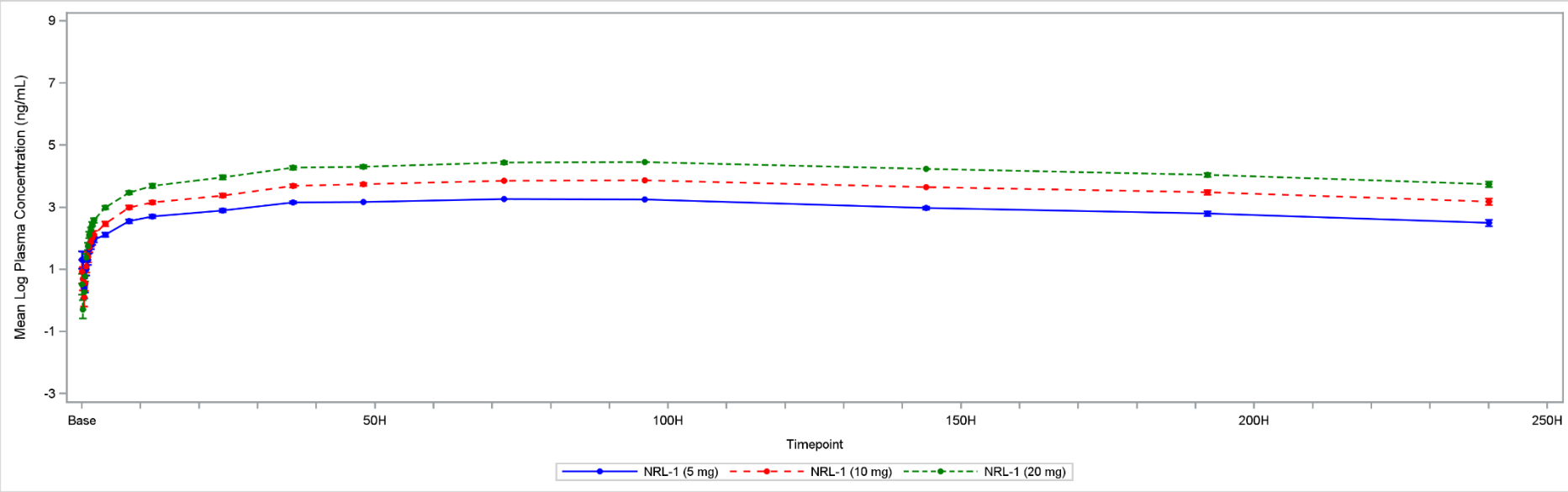


Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.

Abbreviation: Base = Baseline; PK = Pharmacokinetic; 50H = 50 hours post dose; 100H = 100 hours post dose; 150H = 150 hours post dose; 200H = 200 hours post dose; 250H = 250 hours post dose.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Figure 11-5

図 2.7.2-26　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（対数目盛）：NRL-1J01 試験



Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.

Abbreviation: Base = Baseline; PK = Pharmacokinetic; 50H = 50 hours post dose; 100H = 100 hours post dose; 150H = 150 hours post dose; 200H = 200 hours post dose; 250H = 250 hours post dose.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Figure 11-6

表 2.7.2-21　ジアゼパムの PK パラメータの要約：NRL-1J01 試験

Analyte	Parameter (Unit)	Statistic	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=27)	NRL-1 (20 mg) (N=30)
Diazepam	C_{max} (ng/mL)	n	30	27	30
		Mean (SD)	135.08 (52.818)	225.85 (88.078)	418.13 (139.559)
		Geometric Mean	125.09	211.37	395.78
		Median	116.50	201.00	398.00
		Min, Max	59.2, 218.0	120.0, 435.0	215.0, 754.0
		CV (%)	39.10	39.00	33.38
		Geometric CV (%)	42.10	37.66	35.13
	t_{max} (h)	n	30	27	30
		Mean (SD)	1.767 (0.8303)	2.833 (2.1360)	2.542 (1.7909)
		Geometric Mean	1.626	2.283	2.127
		Median	1.500	2.000	2.000
		Min, Max	0.75, 4.00	0.75, 8.00	0.50, 8.00
		CV (%)	46.997	75.388	70.461
		Geometric CV (%)	41.323	70.982	63.553
	AUC_t (ng·h/mL)	n	30	27	30
		Mean (SD)	5096.6 (1610.49)	10389.0 (3109.79)	18982.1 (5420.69)
		Geometric Mean	4849.0	9903.7	18215.8
		Median	5277.0	10274.8	18898.5
		Min, Max	2389, 8516	5026, 16507	8894, 31542
		CV (%)	31.6	29.9	28.6
		Geometric CV (%)	33.4	33.4	30.4
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	n	30	27	30
		Mean (SD)	5490.9 (2043.87)	11170.6 (3886.74)	20389.3 (6631.86)
		Geometric Mean	5146.9	10519.1	19357.9
		Median	5472.3	11018.1	19762.1
		Min, Max	2426, 10550	5030, 20176	9062, 36264
		CV (%)	37.2	34.8	32.5
		Geometric CV (%)	37.9	37.1	34.1
	$t_{1/2}$ (h)	n	30	27	30
		Mean (SD)	56.23 (21.142)	54.82 (20.916)	55.92 (22.413)
		Geometric Mean	52.46	50.95	51.78
		Median	56.44	53.50	54.14
		Min, Max	21.0, 113.8	22.0, 105.1	23.0, 121.7
		CV (%)	37.60	38.16	40.08
		Geometric CV (%)	40.04	41.62	42.15

Analyte	Parameter (Unit)	Statistic	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=27)	NRL-1 (20 mg) (N=30)
	CL/F (L/h)	n	30	27	30
		Mean (SD)	1.036 (0.3808)	1.013 (0.3842)	1.091 (0.3804)
		Geometric Mean	0.971	0.951	1.033
		Median	0.914	0.908	1.012
		Min, Max	0.47, 2.06	0.50, 1.99	0.55, 2.21
		CV (%)	36.764	37.922	34.875
		Geometric CV (%)	37.882	37.142	34.141
	Vz/F (L)	n	30	27	30
		Mean (SD)	77.25 (24.826)	74.20 (28.056)	81.40 (27.566)
		Geometric Mean	73.52	69.87	77.19
		Median	74.10	74.67	76.38
		Min, Max	39.2, 139.6	37.3, 149.5	41.9, 146.1
		CV (%)	32.14	37.81	33.86
		Geometric CV (%)	33.14	35.68	34.07

Note: Percentages are based on PK population. The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.
Abbreviations: SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; CV = coefficient of variation; PK = Pharmac okinetic.
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table11-2

表 2.7.2-22　ノルジアゼパムの PK パラメータの要約：NRL-1J01 試験

Analyte	Parameter (Unit)	Statistic	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=27)	NRL-1 (20 mg) (N=30)
Nordiazepam	C_{max} (ng/mL)	n	30	27	30
		Mean (SD)	28.52 (6.342)	53.19 (12.588)	98.26 (28.594)
		Geometric Mean	27.82	51.74	94.44
		Median	27.80	50.30	91.65
		Min, Max	17.4, 39.4	29.0, 77.9	49.9, 168.0
		CV (%)	22.24	23.67	29.10
		Geometric CV (%)	23.19	24.58	29.22
	t_{max} (h)	n	30	27	30
		Mean (SD)	82.400 (26.8760)	99.111 (44.4776)	96.800 (46.3081)
		Geometric Mean	77.571	89.490	86.883
		Median	96.000	96.000	96.000
		Min, Max	36.00, 144.00	36.00, 192.00	36.00, 240.00
		CV (%)	32.616	44.876	47.839
		Geometric CV (%)	38.658	50.455	51.199
	AUC_t (ng·h/mL)	n	30	27	30
		Mean (SD)	5009.0 (1283.37)	9219.4 (1792.35)	16563.3 (3721.22)
		Geometric Mean	4858.0	9046.5	16141.2
		Median	4898.0	9106.9	16397.6
		Min, Max	2919, 8483	5886, 13110	8917, 26827
		CV (%)	25.6	19.4	22.5
		Geometric CV (%)	25.5	20.3	24.0

Analyte	Parameter (Unit)	Statistic	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=27)	NRL-1 (20 mg) (N=30)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	n	27	19	23
		Mean (SD)	9932.7 (5579.31)	15648.0 (7023.83)	29156.6 (11199.01)
		Geometric Mean	8598.1	14452.4	27096.3
		Median	8078.6	14584.5	27169.5
		Min, Max	3673, 25788	6592, 38175	11288, 54367
		CV (%)	56.2	44.9	38.4
		Geometric CV (%)	59.0	41.6	41.6
	λ_z (h^{-1})	n	27	19	23
		Mean (SD)	0.0055 (0.00394)	0.0064 (0.00451)	0.0062 (0.00417)
		Geometric Mean	0.0043	0.0053	0.0050
		Median	0.0043	0.0047	0.0049
		Min, Max	0.001, 0.016	0.002, 0.017	0.002, 0.015
		CV (%)	71.9705	69.9006	67.2095
		Geometric CV (%)	83.1182	72.8199	74.5400
	$t_{1/2}$ (h)	n	27	19	23
		Mean (SD)	205.38 (140.003)	159.39 (99.629)	168.12 (107.339)
		Geometric Mean	161.80	131.99	137.54
		Median	160.74	148.41	141.15
		Min, Max	43.8, 518.3	40.1, 441.3	45.0, 425.8
		CV (%)	68.17	62.51	63.85
		Geometric CV (%)	83.12	72.82	74.54

Note: Percentages are based on PK population. The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.
Abbreviations: SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; CV = coefficient of variation; PK = Pharmacokinetic; λ_z = terminal elimination rate constant.
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table11-3

2.7.2.2.4.2 用量比例性

パワーモデルを用いて、C_{max} 及び AUC に基づく血漿中ジアゼパム及びノルジアゼパムの用量比例性を、推定した線形回帰直線の傾き（β）によって評価した。結果を表 2.7.2-23 に示す。

ジアゼパムの AUC_t 及び AUC_{inf} の β の 90% CI は事前に規定した基準（0.84、1.16）の範囲内であったが、ジアゼパムの C_{max}、並びにノルジアゼパムの C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} では 90% CI の片側が基準範囲外であり、用量比例性の有無は決定的ではなかった。

表 2.7.2-23 C_{max} 及び AUC に基づくジアゼパム及びノルジアゼパムの用量比例性の評価：NRL-1J01 試験

Analyte	PK Parameter (Unit)	n	Proportional constant (β1)	90% CI
Diazepam	AUC_t (ng·h/mL)	30	0.955	0.921; 0.988
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	30	0.956	0.922; 0.989
	C_{max} (ng/mL)	30	0.831	0.742; 0.919
Nordiazepam	AUC_t (ng·h/mL)	30	0.866	0.803; 0.930
	AUC_{inf} (h*ng/mL)	30	0.856	0.790; 0.921
	C_{max} (ng/mL)	30	0.882	0.825; 0.939

Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter. n = number of subjects included in model, that is, who received at least 2 of 3 single doses of NRL-1 and had the respective PK parameter non-missing in two or more periods. The proportional constant β1 was estimated from the random coefficients model: log(parameter) = log(a) + S + (β1 + k) * log(dose) where a is a constant, S is a random intercept, β1 is the proportional constant, and k is the random slope effect.
Abbreviation: PK = Pharmacokinetic.
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table11-4

2.7.2.2.5 An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of VALTOCO® with Open-Label Safety Period in Pediatric Subjects with Epilepsy（DIAZ.001.08 試験）（中間結果）（評価資料）

DIAZ.001.08 試験は、2～5 歳の非日本人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 試験及び長期安全性試験であり、スクリーニング期間、ベースライン期間、単回投与期間、長期安全性評価期間、電話での追跡調査、及び継続投与期間で構成された。本試験は単回投与期間を完了し、現在長期安全性評価期間を継続中である（本中間報告のためのデータカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

本試験の単回投与期間には、訓練を受けた医療従事者が以下の用法・用量で NRL-1 を単回鼻腔内投与した。長期安全性評価期間及び継続投与期間には、被験者の介護者が投与した。

- 体重が 6～11 kg の被験者には、5 mg（50 mg/mL、100 µL）を左の鼻孔に 1 回噴霧した。
- 体重が 12～22 kg の被験者には、10 mg（100 mg/mL、100 µL）を左の鼻孔に 1 回噴霧した。
- 体重が 23～33 kg の被験者には、15 mg（75 mg/mL、2 × 100 µL）を左右の鼻孔に 1 回（7.5 mg）ずつ、計 2 回噴霧した（左の鼻孔に噴霧し、その後に右の鼻孔に噴霧）。

35 例の被験者が試験に組み入れられ、3 つの sequence のいずれかに割り付けられた。

PK 評価のための血液検体を、以下の sequence に応じて、単回投与期間に各被験者から採取した：

- Sequence 1：治験薬投与前、投与 60、120、180、240、360 分後
- Sequence 2：治験薬投与前、投与 15、75、195、300、360 分後
- Sequence 3：治験薬投与前、投与 45、90、150、210、360 分後

本試験の主要目的は、2～5 歳の非日本人小児てんかん患者を対象に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの PK を評価することであった。バイオアベイラビリティを評価する主要な PK パラメータは、C_{max} 及び AUC_{0-6} であった。副次目的は、2～5 歳の非日本人小児てんかん

患者を対象に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの安全性及び忍容性を評価すること、並びに 2～5 歳の非日本人小児てんかん患者を対象に NRL-1 を反復鼻腔内投与したときのジアゼパムの長期安全性及び忍容性を評価することであった。本概要には、NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの PK 評価に関する結果を記載し、安全性の結果は 2.7.4 項に記載する。

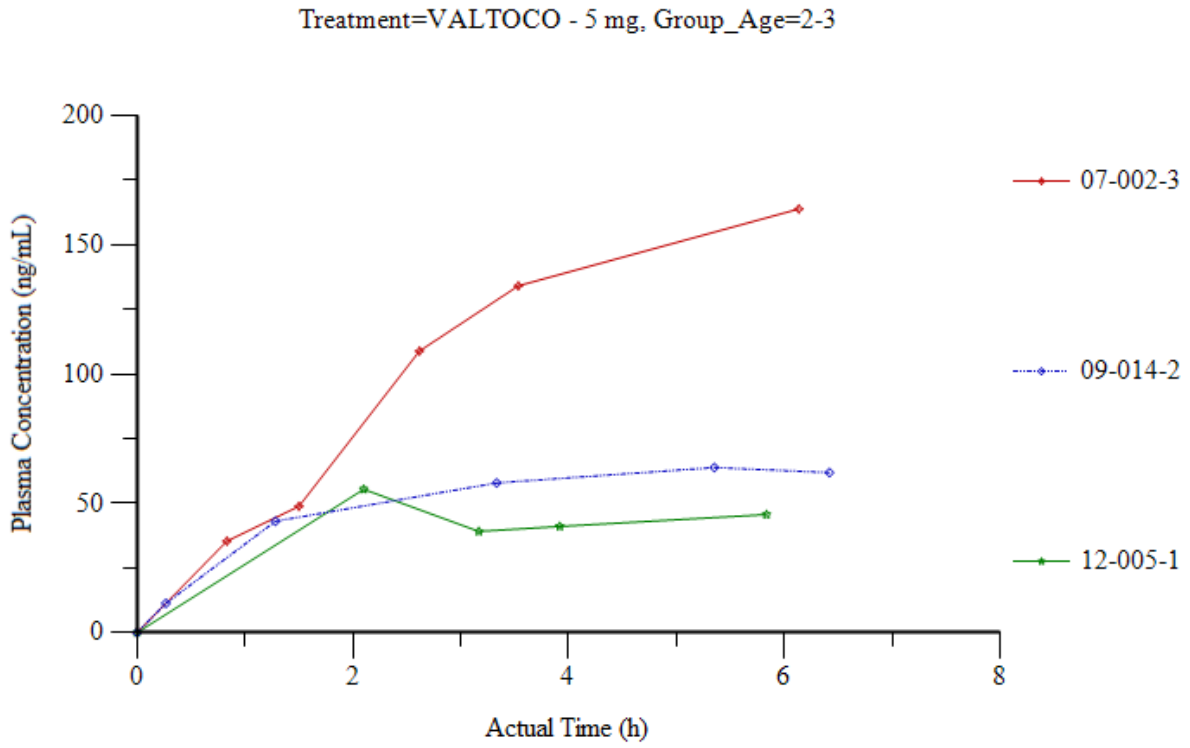
2.7.2.2.5.1　薬物動態

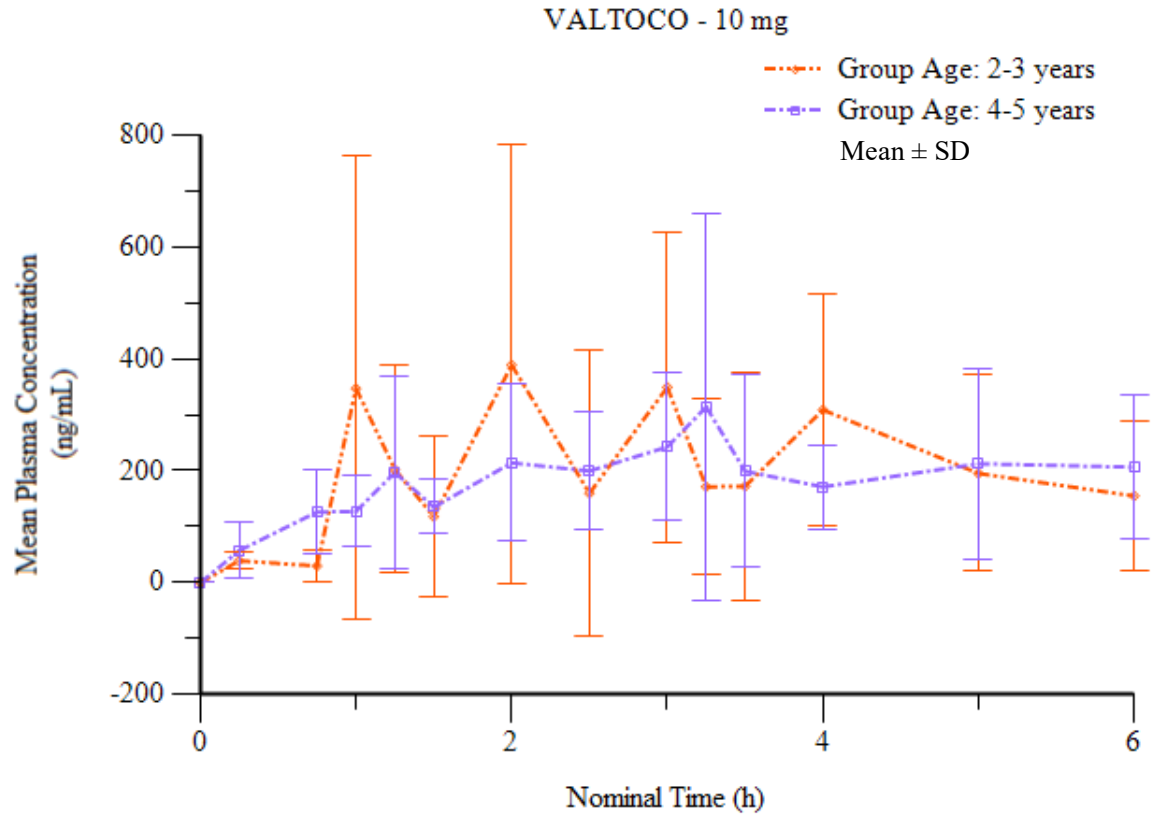
ほとんどの被験者（28/35 例）が NRL-1 10 mg の投与を受け、このうち、2～3 歳が 15 例、4～5 歳が 13 例であった。残りの 7 例のうち 2～3 歳の 3 例が NRL-1 5 mg の投与を受け、4～5 歳の 4 例が NRL-1 15 mg の投与を受けた。血漿中ジアゼパム濃度の推移（年齢グループ及び用量別、均等目盛）を図 2.7.2-27 に示す。

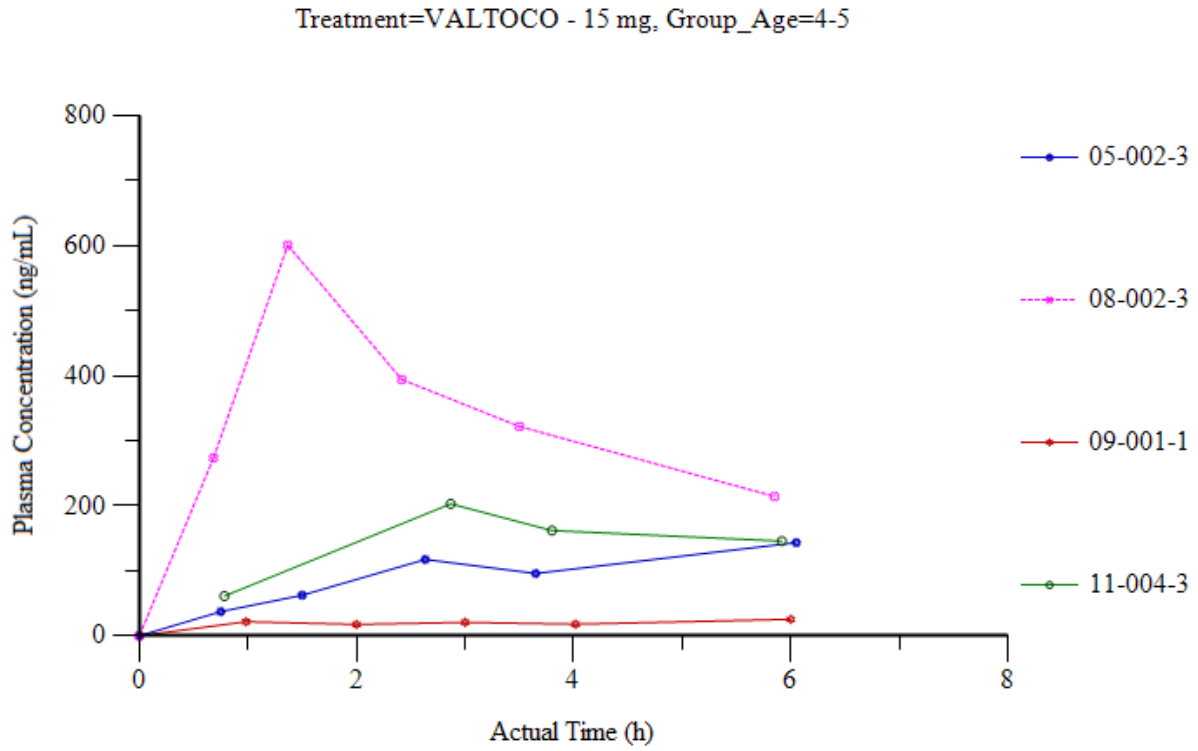
ノンコンパートメント法で算出した年齢グループ及び用量別の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2-24 に示す。年齢グループ及び用量別のジアゼパムの AUC_{0-6} 及び C_{max} の箱ひげ図を、それぞれ図 2.7.2-28 及び図 2.7.2-29 に示す。

NRL-1 の投与後の最初の採血で測定可能な濃度のジアゼパムが検出されたことから、ジアゼパムは鼻腔内投与後速やかに吸収されることが示唆された。血漿中のジアゼパムは、年齢及び用量によらず投与 3.083～5.350 時間後（t_{max} の中央値）に C_{max} に達した。全体として、曝露量のパラメータは、年齢によらず用量間で重なっていた。また、NRL-1 10 mg を投与したときの曝露量の平均値は、2～3 歳（AUC_{0-6}：1041.76 ng·h/mL、C_{max}：269.25 ng/mL）及び 4～5 歳（AUC_{0-6}：1038.10 ng·h/mL、C_{max}：279.91 ng/mL）で類似しており、2 つの年齢グループ間の PK プロファイルが類似することが支持された。

図 2.7.2-27　ジアゼパムの血漿中濃度の推移（年齢グループ及び用量別、均等目盛）







Group_Age = Age Group; SD = Standard Deviation; For the 5 and 15 mg doses, only individual graphs are presented due to the small number of subjects available. A dose of approximately 0.5 mg/kg was administered. Actual dose (5, 10 or 15 mg) was administered based on body weight. Actual sampling times were used for individual plots while nominal sampling times were used for the average plot.

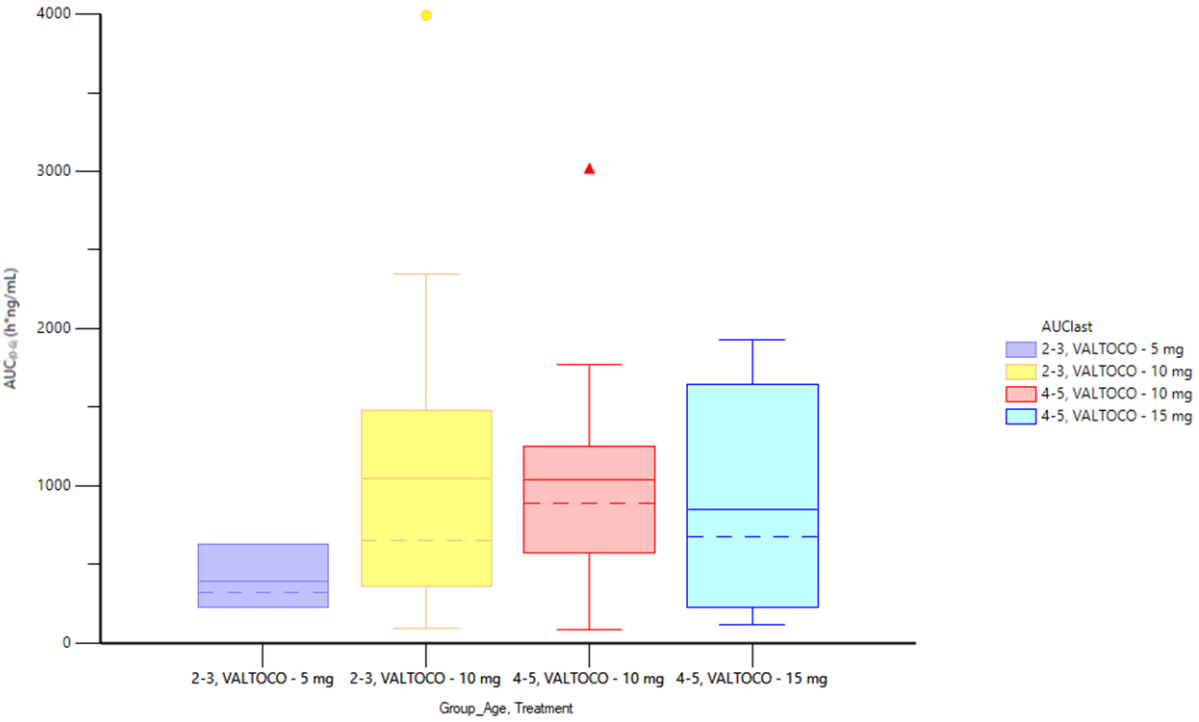
Source: DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Figure 2, Figure 3, and Figure 4.

表 2.7.2-24　ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（年齢グループ及び用量別）（PK パラメータ解析対象集団）

Analyte	Age Group (years)	Dose	Statistic	$AUC_{(0-6h)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(h)
Diazepam	2-3	NRL-1 5 mg	N	3	3	3
			Mean	391.16	94.34	4.528
			SD	212.28	60.29	2.139
			CV%	54.27	63.90	47.233
			Min	221.78	55.42	2.100
			Median	322.39	63.82	5.350
			Max	629.30	163.79	6.133
			Geometric Mean	355.68	83.36	4.100
		NRL-1 10 mg	N	15	15	15
			Mean	1041.76	269.25	3.284
			SD	1026.91	258.77	1.515
			CV%	98.57	96.11	46.113
			Min	90.93	21.95	1.367
			Median	652.81	164.05	3.083
			Max	3994.42	974.33	6.067
			Geometric Mean	668.81	168.13	2.966
	4-5	NRL-1 10 mg	N	12*	13	13
			Mean	1038.10	279.91	3.821
			SD	763.67	198.58	1.605
			CV%	73.56	70.94	42.000
			Min	81.62	17.22	1.200
			Median	891.37	262.86	3.150
			Max	3021	811.73	6.067
			Geometric Mean	785.01	210.34	3.495
		NRL-1 15 mg	N	4	4	4
			Mean	847.08	243.07	4.071
			SD	776.32	249.44	2.338
			CV%	91.65	102.62	57.431
			Min	112.55	25.48	1.367
			Median	671.93	173.15	4.434
			Max	1931.93	600.50	6.050
			Geometric Mean	555.01	145.25	3.454

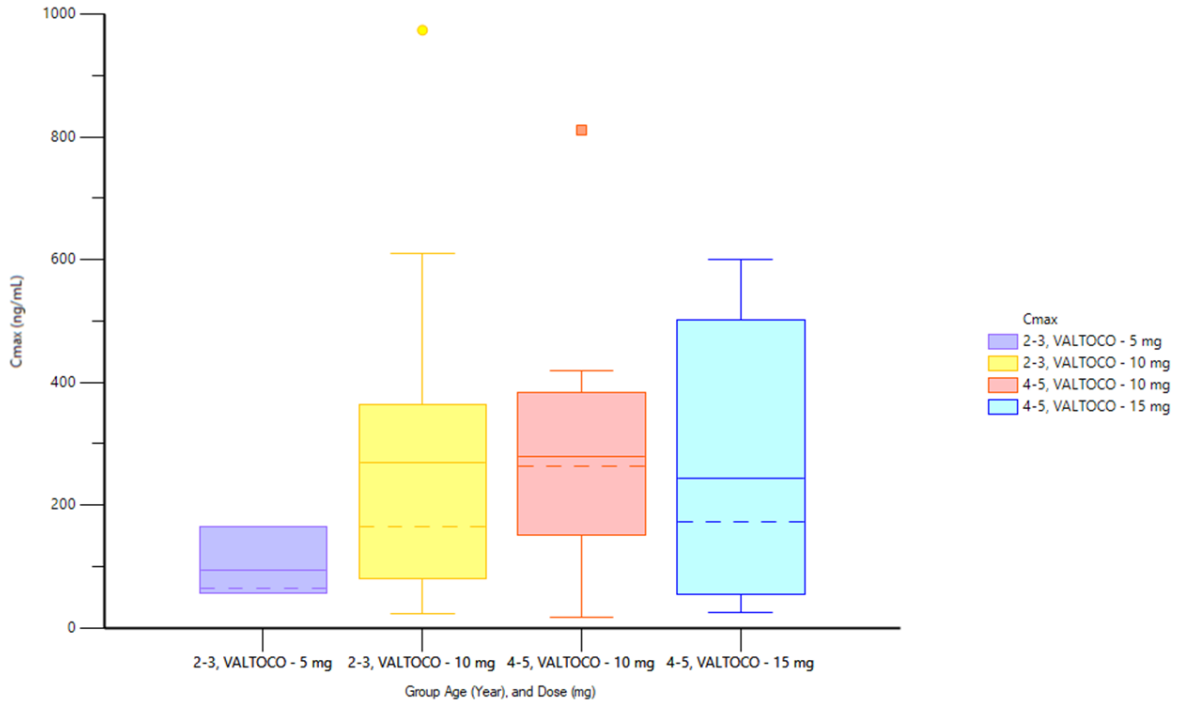
* No $AUC_{(0-6h)}$ was provided for Subject 11-003-1 since only 2 concentrations were available.
A dose of approximately 0.5 mg/kg was administered. Actual dose (5, 10 or 15 mg) was administered based on body weight.
Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 8

図 2.7.2-28　NRL-1 を投与したときの年齢グループ及び用量別のジアゼパムの AUC_{0-6}（PK パラメータ解析対象集団）



Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Figure 5

図 2.7.2-29　NRL-1 を投与したときの年齢グループ及び用量別のジアゼパムの C_{max}（PK パラメータ解析対象集団）



Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Figure 6

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康成人の薬物動態

非日本人健康成人を対象とした DIAZ.001.01 試験、DIAZ.001.02 試験、DIAZ.001.03 試験で、NRL-1 5～20 mg を鼻腔内投与したとき、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。

日本人健康成人を対象とした NRL-1J01 試験でも、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、53.5～56.4 時間の $t_{1/2}$（中央値）で消失した。

2.7.2.3.1.1 非日本人

非日本人健康成人を対象とした 3 つの試験（DIAZ.001.01 試験、DIAZ.001.02 試験、DIAZ.001.03 試験）で 5～20 mg の NRL-1 を投与したときのジアゼパムの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{inf}、t_{max}、$t_{1/2}$）を表 2.7.2-25 に示す。

DIAZ.001.02 試験と DIAZ.001.03 試験で NRL-1 を 20 mg 投与したときの AUC_{inf} の平均値（それぞれ 9168 及び 10010 ng·h/mL）及び C_{max} の平均値（それぞれ 235.28 及び 227.23 ng/mL）は同程度であった。DIAZ.001.01 試験及び DIAZ.001.02 試験で NRL-1 を 10 mg 投与したときの平均の C_{max}（それぞれ 272 及び 133.58 ng/mL）と AUC_{inf}（それぞれ 7338 及び 4505 ng·h/mL）を並行評価した結果、いずれの PK パラメータも DIAZ.001.01 試験に対して DIAZ.001.02 試験で約 50%～60%低かった。平均の t_{max} は、試験間及び用量間で同程度であった。平均の $t_{1/2}$ は 49.2～113 時間であった。

表 2.7.2-25　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)			t_{max} (h)			$t_{1/2}$ (h)		
		Study 01	Study 02	Study 03	Study 01	Study 02	Study 03	Study 01	Study 02	Study 03	Study 01	Study 02	Study 03
5 mg	N	–	32	–	–	25	–	–	32	–	–	25	–
	Mean	–	85.59	–	–	2411	–	–	NC	–	–	70	–
	Median	–	69.11	–	–	2182	–	–	1.5	–	–	63	–
	CV%	–	67	–	–	48	–	–	NC	–	–	42	–
10 mg	N	24	31	–	20	27	–	24	31	–	20	27	–
	Mean	272	133.58	–	7338	4505	–	1.5	NC	–	49.2	71	–
	Median	245	104.3	–	7527	4301	–	1.5	1.5	–	46.6	62	–
	CV%	37	64	–	28	56	–	58	NC	–	34	44	–
15 mg	N	–	–	17	–	–	17	–	–	17	–	–	17
	Mean	–	–	264.64	–	–	7638	–	–	1.48	–	–	54
	Median	–	–	200.99	–	–	5715	–	–	1.25	–	–	56
	CV%	–	–	66	–	–	46	–	–	53	–	–	41
20 mg	N	–	32	28	–	26	28	–	32	28	–	26	28
	Mean	–	235.28	227.23	–	9168	10010	–	NC	1.75	–	74	113
	Median	–	204.9	205.93	–	9527	9143	–	1.38	1.25	–	66	83
	CV%	–	59	57	–	55	69	–	NC	120	–	49	93

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

Note: Study 01 = DIAZ.001.01; Study 02 = DIAZ.001.02; Study 03 = DIAZ.001.03.

Source: DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 11-3; 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 17 and Table 18.

健康成人の総合的なデータをより適切に理解するため、以下の表（表 2.7.2-26）に 3 つの試験の平均の体重、C_{max}、及び AUC_{inf}、並びに用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{inf} を示す。平均の C_{max} 及び AUC_{inf} は表 2.7.2-25 から直接取得した。用量で正規化した値は各 PK パラメータを投与量で除して算出した。

表 2.7.2-26　非日本人健康成人に NRL-1 を投与したときの体重別の平均及び用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{inf}

Study, Dose	Mean Body Wt, (kg) Range [x]	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	Dose Normalized C_{max}/Dose (ng/mL)	Dose Normalized AUC_{inf}/Dose (ng·h/mL)
Study 01					
10 mg	78.17 [60.2 to 99.5]	272	7338	27.2	733.8
Study 02					
5 mg	84 [53 to 108]	85.59	2411	17.11	482.2
10 mg	84 [52 to 111]	133.58	4505	13.36	450.5
20 mg	84 [54 to 109]	235.28	9168	11.76	458.4
Study 03					
15 mg	65 [51 to 75]	264.64	7638	17.64	509.2
20 mg	92 [76 to 111]	227.23	10010	11.36	500.5

Abbreviations: Wt = weight.
Note: Study 01 = DIAZ.001.01; Study 02 = DIAZ.001.02; Study 03 = DIAZ.001.03.
Source: DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 10-1; DIAZ.001.02 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-2）Table 1a; DIAZ.001.03 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-3）Table 1a.

体重は、DIAZ.001.01 試験では 60.2～99.5 kg、DIAZ.001.02 試験では 52～111 kg、DIAZ.001.03 試験では 51～111 kg であった。

用量で正規化した C_{max}（平均値）は 11.36 ng/mL（DIAZ.001.03 試験）～27.2 ng/mL（DIAZ.001.01 試験）であった。用量で正規化した C_{max} が最も低かったのは、最も高体重（平均 92 kg）の DIAZ.001.03 試験の 20 mg 群であった。用量で正規化した C_{max} が最も高かったのは、DIAZ.001.01 試験の 10 mg 群であり、その平均体重は 3 つの試験の全ての用量群全体の平均体重よりも低かった。

用量で正規化した AUC_{inf}（平均値）は 450.5～733.8 ng·h/mL であった。最低値は DIAZ.001.02 試験の 10 mg 群、最高値は DIAZ.001.01 試験の 10 mg 群であった。

体重が NRL-1 治療に及ぼす影響を DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験で評価した。低体重及び高体重の被験者に NRL-1 を投与したときの用量及び体重別の C_{max} 及び AUC_{inf} の比較を表 2.7.2-27 に示す。

表 2.7.2-27　非日本人健康成人に NRL-1 を投与したときの用量及び体重別の
ジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{inf} の比較（平均値）

Dose	Statistic	Weight Group			
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
Study 02		Low (≤75 kg)		High (>75 kg)	
5 mg	Mean (N)	96 (N=9)	2710 (N=8)	81 (N=23)	2270 (N=17)
10 mg		142 (N=10)	4908 (N=10)	130 (N=21)	4267 (N=17)
20 mg		298 (N=9)	11288 (N=9)	211 (N=23)	8045 (N=17)
Study 03		Low (51 to 75 kg)		High (76 to 111 kg)	
15 mg	Mean (N)	264.64 (N=17)	7638 (N=17)	-	-
20 mg		-	-	227.23 (N=28)	10010 (N=28)

Abbreviations: – = not applicable; (N) = number of subjects.
Note: Study 02 = DIAZ.001.02; Study 03 = DIAZ.001.03.
Source: DIAZ.001.02 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-2）Table 29; DIAZ.001.03 試験 Pharmacokinetic Report（5.3.3.1-3）Table 17 and Table 18.

これらの結果の比較から、概して体重の増加に伴い C_{max} 及び AUC_{inf} が低下することが示された。この結果は、DIAZ.001.02 試験の 20 mg 群の低体重と高体重の被験者で顕著である。DIAZ.001.03 試験で 20 mg 群に割り付けられた高体重の被験者の C_{max} 及び AUC_{inf} は、DIAZ.001.02 試験の低体重の結果と高体重の結果に収まった。

2.7.2.3.1.2　日本人と非日本人の比較

非日本人健康成人を対象とした DIAZ.001.02 試験（第 2.7.2.2.1 項）、DIAZ.001.03 試験（第 2.7.2.2.2 項）、及び DIAZ.001.01 試験（第 2.7.1.2.1 項）と日本人健康成人を対象とした NRL-1J01 試験（第 2.7.2.2.4 項）の C_{max} 及び AUC を表 2.7.2-28 に示す。

NRL-1J01 試験で日本人健康成人に NRL-1 5、10、及び 20 mg を投与したときの C_{max} の平均値は、DIAZ.001.02 試験で NRL-1 5、10、及び 20 mg 並びに DIAZ.001.03 試験で NRL-1 20 mg を投与したときと比較して高値であったが、その分布は大きく重なっていた。また、NRL-1J01 試験で NRL-1 10 mg を投与したときの C_{max} の平均値は、DIAZ.001.01 試験の結果と同様であった。

NRL-1J01 試験で日本人健康成人に NRL-1 5、10、及び 20 mg を投与したときの AUC の平均値は、DIAZ.001.01 試験で NRL-1 10 mg、DIAZ.001.02 試験で NRL-1 5、10、及び 20 mg、並びに DIAZ.001.03 試験で NRL-1 20 mg を投与したときと比較して高値を示し、その分布に重なりが認められたが、日本人健康成人でより高い傾向があった。

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 2.7.2-29）。ジアゼパムは親油性の薬物であり、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）。NRL-1 の開発プログラムで実施した試験では体脂肪量の情報を収集していないため、試験間の体重及び BMI を比較した。NRL-1J01 試験と比較して DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験の被験者の体重及び BMI の平均値は高値であり、DIAZ.001.01 試験の被験者の体重及び BMI の平均値は DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験と比較して NRL-1J01 試験に近かった（表 2.7.2-30 及び表 2.7.2-31）。体重及び

BMI の比較結果を考慮すると、体格の違いが日本人と非日本人で曝露量に差が認められた主な要因と考えられる。

NRL-1J01 試験で NRL-1 を投与したとき、新たな安全性の問題は認められなかった。また、申請用量・用法である体重区分ごとの用量で NRL-1 を投与したてんかん重積状態又はそのリスクを有する日本人小児患者を対象とした NRL-1J02 試験でも NRL-1 投与によるジアゼパムの新たな安全性上の問題は認められなかった。すなわち、NRL-1 を体重区分ごとに投与することを考慮すると、日本人と非日本人の間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。

本剤の薬物動態に民族的要因が影響を及ぼす要因について考察した。

- 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。
- 代謝酵素：ジアゼパムは肝で代謝され、CYP3A4、CYP2C19、CYP 3A5、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C8 など代謝に複数の代謝酵素が関与している。
- 関与する代謝酵素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を大きく受けないと考えられる。
- 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。本剤では年齢別に体重当たりの投与量を設定し、12 歳以上では体重区分別による投与量を規定することで、曝露量への影響を最小化するよう、用量を設定している。

上述の要因に加え、本剤の絶対的バイオアベイラビリティは 97%と高く、鼻腔内投与であることから薬物の吸収に食事の影響は受けにくい、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ことなどを考慮すると、本剤の薬物動態は民族的要因の影響を受けにくいと考える。したがって、NRL-1J01 試験と DIAZ.001.02 試験の比較において日本人でやや高い曝露量が認められたが、日本人被験者の体重が小さく体重当たりの用量が大きくなっていることが影響していると考えられ、体重区分ごとに用量を設定することで、この曝露量の差は大きな問題ではないと考えられる。

表 2.7.2-28　日本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 2.7.2-29　日本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 2.7.2-30　各試験の被験者の体重

Stats	Body Weight							
	Study J01 Total	Study 01 Total	Study 02 5mg	Study 02 10mg	Study 02 20mg	Study 02 Total	Study 03 Low	Study 03 High
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
Median	65.15	75.0	87	85	86	89.0	66	91
Min	51.5	60.2	53	52	54	52	53	77
Max	83.1	99.5	108	111	109	108	75	109

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.

表 2.7.2-31　各試験の被験者の BMI

Stats	BMI						
	Study J01 Total	Study 01 Total	Study 02 5mg	Study 02 10mg	Study 02 20mg	Study 03 Low	Study 03 High
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
Median	21.77	25.20	29	29	29	24	32
Min	18.2	19.0	21	19	21	20	26
Max	28.7	29.6	38	40	40	32	45

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.

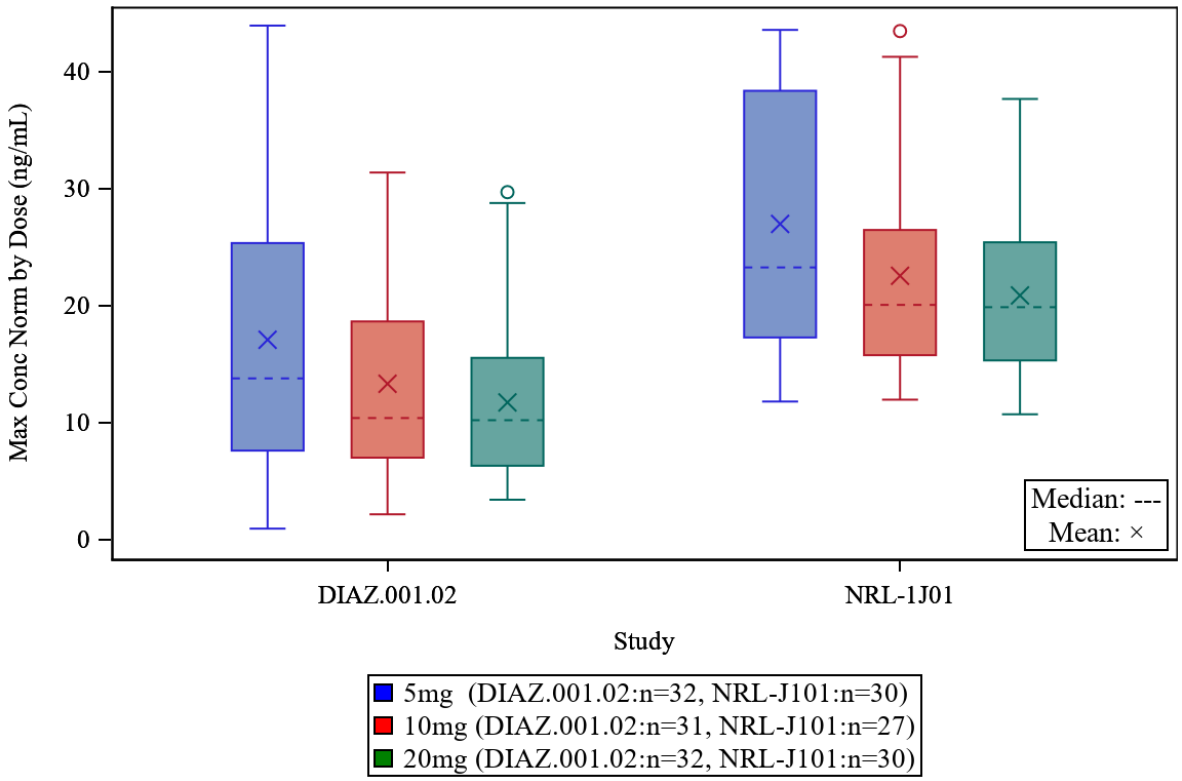
2.7.2.3.1.3　用量比例性

NRL-1J01 試験及び DIAZ.001.02 試験で 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。その結果、NRL-1J01 試験では、ジアゼパムの AUC_{inf} 及び AUC_t は用量比例性を示したが、C_{max} は β の 90%信頼区間が事前に規定した用量比例性の基準の下限を若干下回った（2.7.2.2.4.2）。また、DIAZ.001.02 試験では、ジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{inf} はいずれも β の 90%信頼区間が事前に規定した用量比例性の基準の下限を若干下回った（2.7.2.2.1.1.2）。

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）は用量間でほぼ同じ値を示した（図 2.7.2-30、図 2.7.2-31、及び図 2.7.2-32）。また、各試験のジアゼパムの CL/F 及び Vd/F の平均値も用量間で同程度であった（表 2.7.2-29）。

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。

図 2.7.2-30　健康成人に NRL-1 を 5、10、及び 20 mg 投与したときの用量で正規化したジアゼパムの C_{max}：NRL-1J01 試験及び DIAZ.001.02 試験

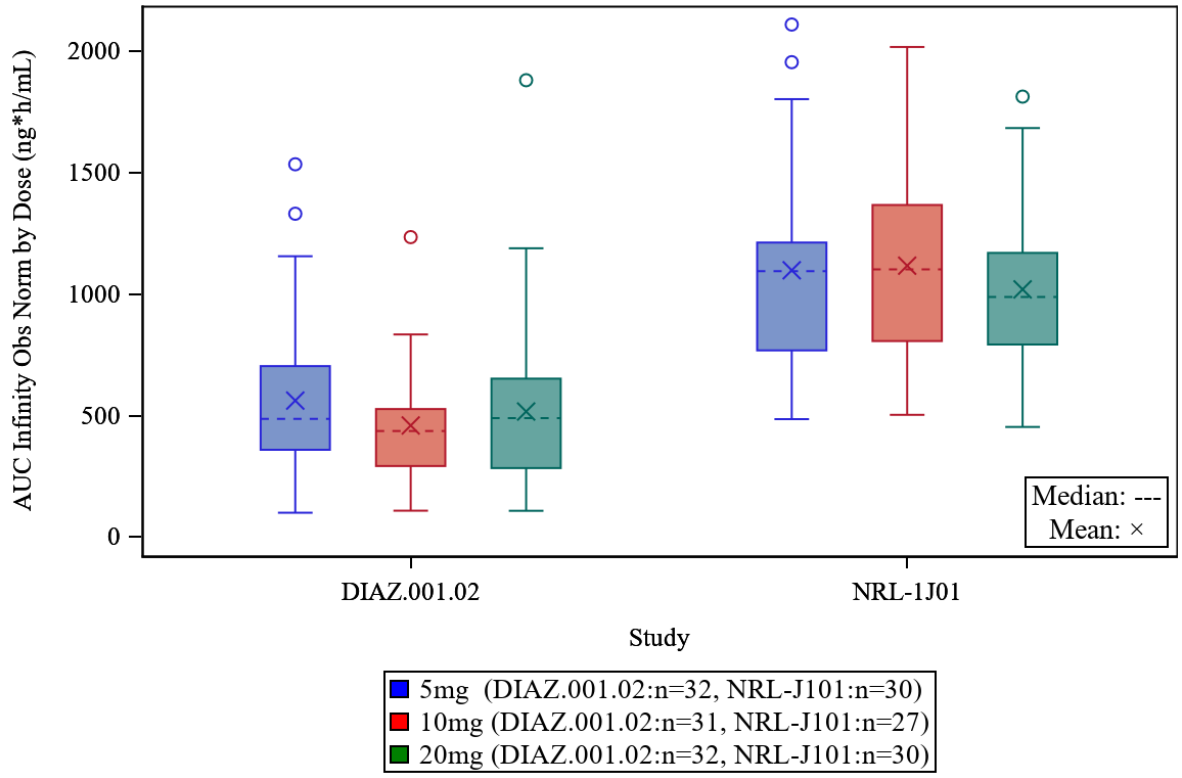


Note: NRL-1J01 試験と同様の方法で DIAZ.001.02 試験のパラメータを算出して比較した。

破線は中央値、×印は算術平均値を示す。箱の下辺及び上辺は、記述統計と同様の方法で算出した第一四分位値（25 パーセンタイル）及び第三四分位値（75 パーセンタイル）を示す。ひげは、第一四分位値の 1.5 IQR 内にある最低データ値と第三四分位値の 1.5 IQR 内にある最高データ値を示す。なお、IQR とは四分位範囲（第三四分位値と第一四分位値の差で、中央の 50%に

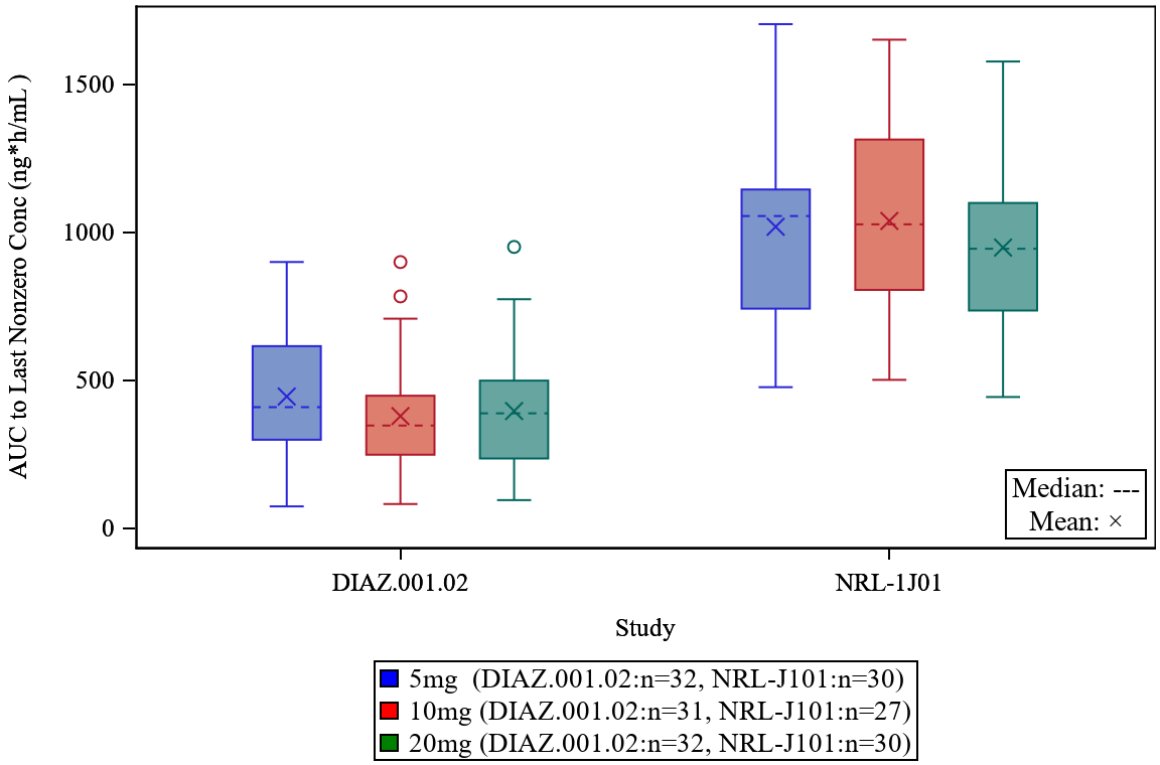
含まれるデータが該当）を指す。ひげの間に収まらないデータ値を外れ値として示す。以下の箱ひげ図も同様である。

図 2.7.2-31　健康成人に NRL-1 を 5、10、及び 20 mg 投与したときの用量で正規化したジアゼパムの AUC_{inf}：NRL-1J01J01 試験及び DIAZ.001.02 試験



Note: NRL-1J01 試験と同様の方法で DIAZ.001.02 試験のパラメータを算出して比較した。

図 2.7.2-32　健康成人に NRL-1 を 5、10、及び 20 mg 投与したときの用量で正規化したジアゼパムの AUC_t：NRL-1J01J01 試験及び DIAZ.001.02 試験



Note: NRL-1J01 試験と同様の方法で DIAZ.001.02 試験のパラメータを算出して比較した。

2.7.2.3.1.4　日本で承認されているジアゼパム製剤投与時と NRL-1 投与時の曝露量（PK パラメータ）の比較

日本人健康成人に NRL-1 5、10、及び 20 mg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）（表 2.7.2-21）を既承認のジアゼパム製剤を投与したときの曝露量と比較した。既承認のジアゼパム製剤の曝露量を表 2.7.2-32 に示す。これらの情報は各製剤のインタビューフォームから引用した。なお、AUC は、既承認製剤ごとに AUC の間隔が異なるため、AUC_{inf} が算出されている製剤の結果と比較した。

NRL-1 5 mg を投与したときの C_{max} の平均値（135.08 ng/mL）は、同用量のホリゾン®錠又はセルシン®錠 5 mg を経口投与したときの C_{max} の平均値より低かった。ホリゾン®錠又はセルシン®錠 5 mg を単回経口投与したときの C_{max} の平均値は、NRL-1 10 mg を投与したときの C_{max} の平均値（225.85 ng/mL）と同程度であった。NRL-1 20 mg を投与したときの C_{max} の平均値は 418.13 ng/mL であり、ジアゼパム錠「タイホウ」10 mg を経口投与したときの C_{max} の平均値と同程度であった。

NRL-1 5 mg を投与したときの AUC_{inf} の平均値（5490.9 ng·h/mL）は、同用量のセルシン®錠 5 mg を経口投与したときの AUC_{inf} の平均値より低かった。NRL-1 10 mg を投与したときの AUC_{inf} の平均値（SD）は 11170.6（3886.7）ng·h/mL であり、ばらつきを考慮すると、セルシン®錠 5 mg を経口投与したときの AUC_{inf} の平均値と同程度と考えられる。NRL-1 20 mg を投与した

ときの AUC_{inf} の平均値（SD）は 20389.3（6631.9）ng·h/mL であり、セルシン®錠 5 mg を経口投与したときの AUC_{inf} の平均値より約 2.7 倍高かった。ジアゼパム錠「タイホウ」10 mg を経口投与したときの 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} を既承認薬の AUC_{inf} と適切に比較できなかったが、既存のジアゼパム製剤 10 mg を投与したときの AUC_{inf} がセルシン®錠 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。また、NRL-1 の用法・用量は年齢及び体重区分ごとの投与であり、12 歳以上の患者では NRL-1 20 mg の投与は体重が 76 kg 以上の患者に限られる。NRL-1J01 試験で体重が 76 kg 以上の被験者は 1 例と限定的であったが、その被験者の AUC_{inf} は 16303 ng·h/mL であり、既存のジアゼパム製剤 10 mg を投与したときの AUC_{inf} と大きく異ならないと推察される。

これらの結果から、NRL-1 5、10、及び 20 mg を投与したときの曝露量は、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 2.7.2-32　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）	AUC（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	－	1131.2 ± 60.6 ($AUC_{0\text{-}10}$)
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	－	6000 ± 2180 ($AUC_{0\text{-}24}$)
セルシン®注	5 mg（EM）	単回静脈内投与	健康成人	－	－	3300 ± 883 ($AUC_{0\text{-}504}$)
セルシン®注	5 mg（PM）	単回静脈内投与	健康成人	－	－	6977 ± 1382 ($AUC_{0\text{-}504}$)
ダイアップ®坐剤	10 mg	単回直腸内投与	健康成人	321.3 ± 72.7	9593.7 ± 5499.1	8362.7 ± 3830.7 ($AUC_{0\text{-}120}$)
ダイアップ®坐剤	0.53 ± 0.08 mg/kg	単回直腸内投与	小児	378.5 ± 142.5	7774.4 ± 5748.0	－
ジアゼパム錠「サワイ」	2 mg	単回経口投与	健康成人	69.4 ± 12.9	－	969.2 ± 292.6 ($AUC_{0\text{-}96}$)
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	－	3842.0 ± 577.8 ($AUC_{0\text{-}24}$)
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	－	4026.6 ± 991.7 ($AUC_{0\text{-}168}$)

Mean ± SD

Abbreviations: EM = ランソプラゾールの代謝の速い健康成人; PM = ランソプラゾールの代謝の遅い健康成人.

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. 丸石製薬株式会社. 2023 年 12 月改訂.

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.

セルシン®注射液 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.
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.
ジアゼパム錠「サワイ」 医薬品インタビューフォーム. 沢井製薬株式会社. 2022 年 4 月改訂.
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.
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.

2.7.2.3.2 てんかん患者の薬物動態

非日本人てんかん患者に NRL-1 を単回投与したときの発作の状態別のジアゼパムの PK パラメータを表 2.7.2-33 に示す。また、非日本人てんかん患者に NRL-1 を単回投与したときの用量及び発作の状態別の PK パラメータを表 2.7.2-34 に示す。

これらのデータは、てんかん患者で発作時と非発作時の NRL-1 の曝露が類似していることを示している。

表 2.7.2-33 非日本人てんかん患者に NRL-1 を単回投与したときの発作の状態別のジアゼパムの PK パラメータ

Status	Statistic	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)
Non-seizure	N	47[1]	47[1]	47[1]	47[1]	47[1]
	Mean	615	189	--	--	665
	SD	368	110	--	--	386
	Min	107	23.2	0.467	0.00	108
	Median	594	156	2.00	0.00	648
	Max	1610	479	12.0	0.250	1610
	CV%	59.7	58.2	--	--	58.1
	Geo Mean	502	153	--	--	546
	GCV%	78.1	81.2	--	--	76.8
Seizure	N	47[2]	47[2]	47[2]	47[2]	47[2]
	Mean	532	164	--	--	604
	SD	313	87.7	--	--	351
	Min	18.7	4.20	0.500	0.00	39.8
	Median	445	137	2.17	0.00	465
	Max	1330	377	12.3	0.00	1380
	CV%	58.8	53.6	--	--	58.1
	Geo Mean	435	135	--	--	502
	GCV%	85.0	88.6	--	--	75.5

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, GCV = geometric coefficient of variation, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration.

[1] Concentration data was not available for 2 subjects (subject 04-119 [20 mg] and subject 10-101 [10 mg])

[2] Concentration data was not available for 2 subjects (subject 08-102 [20 mg] and subject 08-103 [10 mg])

Source: DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Table 14

表 2.7.2-34　非日本人てんかん患者に NRL-1 を単回投与したときの
用量及び発作の状態別の PK パラメータ

Dose (mg)	Status	Statistic	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)
10	Non-seizure	N	11[1]	11[1]	11[1]	11[1]	11[1]
		Mean	719	213	--	--	719
		SD	519	145	--	--	519
		Min	156	47.7	0.783	0.00	156
		Median	546	179	2.05	0.00	546
		Max	1610	479	6.00	0.250	1610
		CV%	72.2	67.8	--	--	72.2
		Geo Mean	547	163	--	--	547
		GCV%	97.7	100	--	--	97.7
	Seizure	N	11[2]	11[2]	11[2]	11[2]	11[2]
		Mean	534	163	--	--	534
		SD	352	84.0	--	--	352
		Min	140	41.6	1.00	0.00	140
		Median	438	136	1.77	0.00	438
		Max	1320	324	3.18	0.00	1320
		CV%	65.9	51.4	--	--	65.9
		Geo Mean	432	142	--	--	432
		GCV%	81.1	63.6	--	--	81.1
15	Non-seizure	N	14[3]	14[3]	14[3]	14[3]	14[3]
		Mean	570	176	--	--	654
		SD	340	106	--	--	393
		Min	107	23.2	0.467	0.00	108
		Median	585	150	1.88	0.00	736
		Max	1140	355	5.23	0.00	1290
		CV%	59.7	60.6	--	--	60.1
		Geo Mean	449	137	--	--	514
		GCV%	94.5	101	--	--	94.2
	Seizure	N	15	15	15	15	15
		Mean	550	165	--	--	672
		SD	358	100	--	--	417
		Min	18.7	4.20	0.500	0.00	39.8
		Median	465	152	3.18	0.00	621
		Max	1330	335	12.3	0.00	1380
		CV%	65.1	60.7	--	--	62.0
		Geo Mean	401	119	--	--	517
		GCV%	140	155	--	--	111
20	Non-seizure	N	22[4]	22[4]	22[4]	22[4]	22[4]
		Mean	592	185	--	--	646
		SD	297	95.2	--	--	318
		Min	179	58.2	0.750	0.00	227
		Median	605	169	2.00	0.00	632
		Max	1290	371	12.0	0.00	1290
		CV%	50.2	51.5	--	--	49.2
		Geo Mean	516	160	--	--	566
		GCV%	60.9	62.3	--	--	59.1

Dose (mg)	Status	Statistic	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)
20	Seizure	N	21[3,5]	21[3,5]	21[3,5]	21[3,5]	21[3,5]
		Mean	518	163	--	--	592
		SD	270	84.6	--	--	305
		Min	159	39.2	0.750	0.00	289
		Median	439	137	2.83	0.00	445
		Max	1130	377	8.08	0.00	1310
		CV%	52.1	51.9	--	--	51.6
		Geo Mean	463	143	--	--	532
		GCV%	50.9	58.0	--	--	48.1

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, GCV = geometric coefficient of variation, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration.

[1] Subject 10-101 was not dosed in the non-seizure state.

[2] Subject 08-103 was not dosed in the seizure state.

[3] Subject 16-109 received a 15 mg dose in the seizure state and a 20 mg dose in the non-seizure state.

[4] Subject 04-119 was not dosed in the non-seizure state.

[5] Subject 08-102 was not dosed in the seizure state.

Source: DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Table 15

健康成人を対象とした別の試験（DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験）の結果との比較では、被験者の体重を 70 kg、投与量を 10 mg に換算した時の AUC_{0-6} 及び C_{max} を用いた。その結果、てんかん患者では健康被験者に比べて曝露量が低く、健康被験者に対する非発作時投与の AUC_{0-6} 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 73.5%及び 64.8%、発作時投与ではそれぞれ 64.9%及び 57.9%であった。

2.7.2.3.2.1 年齢別解析

DIAZ.001.04 試験では、非日本人てんかん患者を対象に、NRL-1 を単回投与したときのジアゼパムの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を年齢別（6～11 歳、12～16 歳、及び 16 歳超）に比較した。年齢及び発作の状態別のジアゼパムの PK パラメータを表 2.7.2-35 に示す。年齢別のジアゼパムの PK パラメータの発作時と非発作時の比較を表 2.7.2-36 に示す。

年齢間でジアゼパムの PK に対する発作の状態の影響はほとんどないと考えられた。3 つの年齢層の C_{max} 及び AUC_{0-6} の幾何平均値は互いに近接していた。

表 2.7.2-35 被験者の体重に応じて NRL-1 10、15 又は 20 mg を単回投与したときの年齢及び発作の状態別のジアゼパムの PK パラメータの要約

Age Group (yrs)	Status	Statistic	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)
6 to 11[†]	Non seizure	N	10	10	10	10	10
		Mean	739	223	--	--	739
		SD	542	148	--	--	542
		Min	156	53.9	0.783	0.00	156
		Median	636	216	2.06	0.00	636
		Max	1610	479	5.98	0.00	1610
		CV%	73.4	66.2	--	--	73.4
		Geo Mean	553	173	--	--	553
		GCV%	103	95.5	--	--	103

Age Group (yrs)	Status	Statistic	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)
6 to 11	Seizure	N	10	10	10	10	10
		Mean	532	148	--	--	532
		SD	363	83.3	--	--	363
		Min	140	41.6	1.00	0.00	140
		Median	435	116	1.99	0.00	435
		Max	1320	324	4.17	0.00	1320
		CV%	68.2	56.2	--	--	68.2
		Geo Mean	427	128	--	--	427
		GCV%	83.6	63.5	--	--	83.6
12 to 16‡	Non seizure	N	4[1]	4[1]	4[1]	4[1]	4[1]
		Mean	390	134	--	--	390
		SD	186	73.1	--	--	186
		Min	224	53.2	1.03	0.00	224
		Median	359	128	1.88	0.00	359
		Max	616	228	4.08	0.00	616
		CV%	47.8	54.4	--	--	47.8
		Geo Mean	357	118	--	--	357
		GCV%	51.8	67.1	--	--	51.8
	Seizure	N	5	5	5	5	5
		Mean	522	186	--	--	599
		SD	166	62.6	--	--	142
		Min	328	126	1.48	0.00	438
		Median	465	176	2.25	0.00	630
		Max	747	262	6.02	0.00	747
		CV%	31.9	33.6	--	--	23.7
		Geo Mean	501	178	--	--	585
		GCV%	33.1	35.1	--	--	25.0
> 16‡	Non seizure	N	33[2]	33[2]	33[2]	33[2]	33[2]
		Mean	605	185	--	--	677
		SD	312	100	--	--	343
		Min	107	23.2	0.467	0.00	108
		Median	648	156	2.00	0.00	695
		Max	1290	371	12.0	0.25	1290
		CV%	51.5	54.1	--	--	50.6
		Geo Mean	508	153	--	--	572
		GCV%	74.6	80.3	--	--	71.9
	Seizure	N	32[3,4]	32[3,4]	32[3,4]	32[3,4]	32[3,4]
		Mean	533	165	--	--	627
		SD	321	93.5	--	--	373
		Min	18.7	4.20	0.50	0.00	39.8
		Median	442	144	2.17	0.00	464
		Max	1330	377	12.3	0.00	1380
		CV%	60.3	56.7	--	--	59.6
		Geo Mean	428	131	--	--	515
		GCV%	94.2	104	--	--	80.0

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, GCV = geometric coefficient of variation, Max = maximum, Min = minimum, t_{lag} = the time delay between drug administration and the first measurable (above lower limit of quantitation) concentration.

† For children age 6-11 years: 19 - 37 kg received a 10 mg dose, 38 - 55 kg received a 15 mg dose and 56 - 74 kg received a 20 mg dose.

‡ For subjects age 12 years or older: 28 - 50 kg received a 10 mg dose, 51 - 75 kg received a 15 mg dose and ≥ 76 kg received a 20 mg dose.

[1] Subject 10-101 was not dosed in the non-seizure state.

[2] Subject 04-119 was not dosed in the non-seizure state.

[3] Subject 08-102 was not dosed in the seizure state.

[4] Subject 08-103 was not dosed in the seizure state.
Source: DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Table 16

表 2.7.2-36　年齢別のジアゼパムの PK パラメータの発作時と非発作時の比較

Age Group (yrs)	Ln (PK Parameter and units)	Geometric Mean Ratio (%)	Lower 90% CI	Upper 90% CI
6 to 11	$AUC_{0\text{-}6}$ (ng·h/mL)	77.2	39.8	149.5
	C_{max} (ng/mL)	74.2	43.1	127.9
12 to 16	$AUC_{0\text{-}6}$ (ng·h/mL)	135.9	90.5	204.2
	C_{max} (ng/mL)	149.9	76.0	295.4
> 16	$AUC_{0\text{-}6}$ (ng·h/mL)	84.4	69.5	102.6
	C_{max} (ng/mL)	85.8	67.6	109.0

Abbreviations: CI = confidence interval, PK = pharmacokinetic.
Note: Ratio is Seizure/Non seizure.
Source: DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Table 18

DIAZ.001.08 試験では、2～5 歳の非日本人小児てんかん患者を対象に、被験者の体重に応じて NRL-1 5、10、又は 15 mg を単回投与したときの PK を評価した。

2～5 歳の非日本人小児てんかん患者に NRL-1 を単回投与したとき、ジアゼパムは速やかに吸収されることが示唆された。また、被験者の体重に応じて 5、10、又は 15 mg の NRL-1 を投与したときの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（図 2.7.2-28）。

DIAZ.001.04 試験及び DIAZ.001.08 試験の結果、$AUC_{0\text{-}6}$ 及び C_{max} いずれもばらつきは大きかったが、各年齢の $AUC_{0\text{-}6}$ 及び C_{max} 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。

2.7.2.3.3　結論

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。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。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、体格の違いが日本人健康成人と非日本人健康成人で曝露量に差が認められた主な要因と考えられた。日本人被験者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。

NRL-1J01 試験及び DIAZ.001.02 試験で 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。

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} は、既存のジアゼパム製剤 10 mg を経口投与したときの C_{max} と同程度であり、NRL-1 10 mg を投与したときの AUC_{inf} は既存のジアゼパム製剤 5 mg を経口投与したときの AUC_{inf} 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 5 mg を投与したときの AUC_{inf} から推定した 10 mg 投与時の AUC_{inf} と大きく異ならないと推察された。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。

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。統計学的検定の結果、発作時の AUC_{0-6} 及び C_{max} を非発作時と比較したときの幾何平均比はそれぞれ 86.5%及び 87.3%であった。AUC_{0-6} の 90%信頼区間は 71.6%～105.4%、C_{max} の 90%信頼区間は 71.7%～108.4%であり、いずれも基準の 80%～125%の範囲外であり、生物学的同等性は認められなかった。本試験は、発作時と非発作時の生物学的同等性を評価することを意図したものでなく、吸収特性を評価するための情報提供を目的として採血スケジュールに沿って採血を行ったため 6 時間の採血しか行っておらず、生物学的同等性を示す能力が制限されたため、十分な検出力を有さなかった。

AUC_{0-6} 及び C_{max} は 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。

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。

DIAZ.001.04 試験及び DIAZ.001.08 試験の結果、AUC_{0-6} 及び C_{max} いずれもばらつきは大きかったが、各年齢の AUC_{0-6} 及び C_{max} 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。すなわち、規定の用量を投与することで、いずれの年齢でも同程度の曝露量を得られることが示唆された。

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。

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

該当せず。

2.7.2.6　参考文献

C R Kumana, I J Lauder, M Chan, W Ko, H J Lin. Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians-relation to body lipid stores. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32(2):211-5.

Watanabe K, Kimura S, Hazama Y, Morimoto Y, Ueda H. Direct nose-to-brain delivery of diazepam via trigeminal nerve contributes to rapid seizure suppression in pentylenetetrazole-induced status epilepticus model rats. J Drug Deliv. 2023; 13(1):44-56.

ジアゼパム錠「サワイ」 医薬品インタビューフォーム. 沢井製薬株式会社. 2022 年 4 月改訂. （https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/300119_1124017F2046_1_071_1F.pdf）

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. （https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400107_1124017F2224_1_012_1F.pdf）

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. （https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/581120_1124402A1057_1_003_1F.pdf）

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. （https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/400186_1124701J1022_2_007_1F.pdf）

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. （https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/730119_1124017B1145_2_005_1F.pdf）

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. （https://www.med.takeda-teva.com/di-net/product/doc/1/03/1103_CERCINE_tab_powder_syrup_IF.pdf）

セルシン®注射液 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. （https://www.med.takeda-teva.com/di-net/product/doc/2/03/1203_CERCINE_inj_IF.pdf）

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3　臨床的有効性 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　NRL-1 の臨床的有効性を評価した臨床試験 4
2.7.3.1.2　試験デザイン 4
2.7.3.1.3　対象被験者 5
2.7.3.1.4　治験薬の用法及び用量 5
2.7.3.1.5　有効性評価項目 6
2.7.3.1.6　統計解析 7
2.7.3.1.6.1　解析対象集団 7
2.7.3.1.6.2　被験者数の設定 7
2.7.3.1.6.3　有効性の解析 8
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1　試験対象集団 8
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団 8
2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性 9
2.7.3.2.2　有効性の結果 11
2.7.3.2.2.1　主要評価項目 11
2.7.3.2.2.2　Part 1 での副次評価項目 12
2.7.3.2.2.3　Part 2 での副次評価項目 16
2.7.3.2.3　部分集団における結果の比較 19
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 20
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 21
2.7.3.6　付録 21
2.7.3.7　参考文献 21

表目次

表 2.7.3-1　臨床的有効性を評価した臨床試験 4
表 2.7.3-2　被験者の内訳 8
表 2.7.3-3　解析対象集団 9
表 2.7.3-4　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（FAS） 10
表 2.7.3-5　主要評価項目を達成した被験者の割合（Part 1、FAS） 11
表 2.7.3-6　NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失し投与後 30 分間再発が認められなかった 被験者の割合（Part 1＋Part 2 の初回発作、FAS） 12

表 2.7.3-7 けいれん発作が NRL-1 投与後 10 分以内に消失した被験者の割合（Part 1、FAS）..12
表 2.7.3-8 NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失し、発作の再発が認められなかった被験者の時期別の割合（Part 1、FAS）.....13
表 2.7.3-9 12 時間以内の発作の頻度（Part 1、FAS）.....14
表 2.7.3-10 けいれん発作が NRL-1 投与後 10 分以内に消失しなかった被験者の割合（Part 1、FAS）.....15
表 2.7.3-11 治療満足度の要約（Part 1、FAS）.....16
表 2.7.3-12 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 30 分間再発が認められなかった発作の割合（Part 2、FAS）.....16
表 2.7.3-13 NRL-1 投与後 10 分以内に消失した発作の割合（Part 2、FAS）.....17
表 2.7.3-14 NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、再発が認められなかった発作の時期別の割合（Part 2、FAS）.....17
表 2.7.3-15 NRL-1 投与後 10 分以内に消失しなかった発作の要約（Part 2、FAS）.....19
表 2.7.3-16 治療満足度の要約（Part 2、FAS）.....19

図目次

図 2.7.3-1 けいれん発作消失までの時間（Part 1、FAS）.....13
図 2.7.3-2 けいれん発作再発までの時間（Part 1、FAS）.....15
図 2.7.3-3 けいれん発作消失までの時間（Part 2、1 回目投与、FAS）.....18

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）
BMI	body mass index	ボディマスインデックス
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
NRL-1	diazepam nasal spray	ジアゼパム点鼻液
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画に適合した対象集団
SD	standard deviation	標準偏差

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

日本人小児患者を対象として NRL-1J02 試験で評価したジアゼパム点鼻液（NRL-1）の臨床的有効性の概要を示す。

2.7.3.1.1 NRL-1 の臨床的有効性を評価した臨床試験

NRL-1J02 試験は、小児を対象とした第 3 相試験であり、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（表 2.7.3-1）。

表 2.7.3-1 臨床的有効性を評価した臨床試験

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	分類 資料番号
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）	評価資料 5.3.5.2-1

2.7.3.1.2 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。

Part 1 では治験薬処方日を Day 0 として、Day 0 の 28 日から 1 日前（Day-28 から Day-1）の期間にスクリーニングを実施した。Day 0 に適格性が確認された被験者又は介助者に処方した治験薬を提供し、発作発現時に治験薬を単回鼻腔内投与した。なお、外来の被験者に対しては、トレーニングを受けた介助者が医療機関外で治験薬を投与することを可能とした。治験薬単回投与後は、治験担当医師は投与 24 時間後までに所定の検査及び評価を実施した。

Part 2 への移行の可否は、Part 1 での治験薬単回投与 1 週後のフォローアップ検査実施時に判定することとし、治験担当医師が引き続き治験薬を使用することが適切であると判断した被験者は Part 2 に移行した。

被験者が Part 2 に移行した場合、介助者又は被験者本人に処方した治験薬を提供した。Part 2 では、けいれん発作に対する単回投与後に発作が消失したものの、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、Part 2 開始から 4、8、16 及び 24 週後（試験終了時）に検査を実施した。

2.7.3.1.3　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。

2.7.3.1.4　治験薬の用法及び用量

Part 1 では、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

Part 2 では、Part 1 と同様の基準を満たす発作発現時に NRL-1 を鼻腔内投与した。けいれん発作に対する単回投与後に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。また、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、試験期間中は変更しなかった。

Part 1、Part 2 ともに、外来の被験者に対しては、トレーニングを受けた介助者が医療機関外で治験薬を投与することを可能とした。

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）

2.7.3.1.5 有効性評価項目

主要評価項目

主要評価項目は、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。

既承認のロラゼパム注射剤、ミダゾラム注射剤及びミダゾラム口腔用液のてんかん重積状態に係わる臨床試験での発作停止の判定時間が 10 分と設定されていることから、発作停止の妥当な判定時間を 10 分と設定した。また、てんかん重積状態の第一選択薬であるジアゼパム注射剤の作用持続時間は 20～30 分と報告され（Treiman 1989）、既承認のロラゼパム注射剤、ミダゾラム注射剤及びミダゾラム口腔用液のてんかん重積状態に係わる臨床試験においても発作抑制時間は 30 分と設定されていることから、発作抑制時間 30 分を設定した。

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

  被験者に以下の 4 つのうちの一つを選択させた結果から、「十分に満足」と「ある程度満足」を合計した割合（%）を治療満足度と定義した。

  ・十分に満足
  ・ある程度満足
  ・不満足
  ・治療が行えているとはいえない

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

2.7.3.1.6 統計解析

2.7.3.1.6.1 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

2.7.3.1.6.2 被験者数の設定

専門医を対象とした実現可能性に関する調査及び以下に示す統計的な観点より目標症例数は 15 例とした。

本試験と主要評価項目の定義が同様のジアゼパム注射液直腸投与とミダゾラム頬粘膜投与時の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（Mclntyre 2005、Mpimbaza 2008、Scott 1999）での、ジアゼパム群の有効率は 27%～59%であった。そのため、約 30%の有効率は臨床的に意義のある最小効果に相当すると考え、本試験の閾値有効率を 30%と設定し、主要評価項目である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、臨床的に少なくとも達成すべき閾値有効率を上回った場合に、NRL-1 の有効性が示されると判断することとした。

なお、評価症例数を 15 例としたとき、NRL-1 の期待される治療が有効である被験者の割合を 70%と想定すると、95%信頼区間下限値が閾値有効率（30%）を上回る確率は 87%であった。

2.7.3.1.6.3 有効性の解析

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。

欠測又は部分的に収集された測定日がない場合、イベント及び打ち切りと判断することとした。Part 1 では、全ての被験者が NRL-1 を 1 回のみ投与されるため、イベントの割合は、NRL-1 を投与された全被験者でのイベント数から算出した。

Part 2 では、各被験者が複数回の発作を経験し、NRL-1 の初回投与及び 2 回目投与があったため、イベントの割合は NRL-1 が投与された全被験者での累積イベント数から算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

NRL-1J02 試験での主たる解析対象集団である FAS の結果を示した。

2.7.3.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.3-2 に示す。本試験には 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、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。

表 2.7.3-2 被験者の内訳

	Part 1 NRL-1 (N=22) n (%)	Part 1+Part 2 NRL-1 (N=22) n (%)
Part 1		
Enrolled subjects	22 (100.0)	22 (100.0)
Treated subjects	16 (72.7)	16 (72.7)
Completed	16 (72.7)	16 (72.7)
Withdrawn	0	0
Subjects who entered Part 2	15 (68.2)	15 (68.2)
Not treated subjects	6 (27.3)	6 (27.3)
Not treated at the end of Part 1	3 (13.6)	3 (13.6)
Withdrawn	3 (13.6)	3 (13.6)
Reasons for the withdrawal from Part 1		
Withdrawal by subject	3	3

	Part 1 NRL-1 (N=22) n (%)	Part 1+Part 2 NRL-1 (N=22) n (%)
Part 2		
Enrolled subjects	-	18 (81.8)
Subjects treated during Part 1	-	15 (68.2)
Subjects not treated during Part 1	-	3 (13.6)
Treated subjects	-	17 (77.3)
Completed	-	15 (68.2)
Withdrawn	-	2 (9.1)
Reasons for the withdrawal from Part 2		
Withdrawal by subject	-	2
Not treated subjects	-	1 (4.5)
Completed without any seizure	-	1 (4.5)
Withdrawn	-	0

Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.1.1-1.

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。Part 1 と Part 2 を併合した有効性の解析対象集団は定義しなかった（表 2.7.3-3）。

表 2.7.3-3　解析対象集団

	Part 1 n (%)	**Part 2 n (%)**	**Part 1 + Part 2 n (%)**
Subjects enrolled	22	18	22
Safety Analysis Set	16 (72.7)	17 (94.4)	18 (81.8)
FAS	16 (72.7)	17 (94.4)	--
PPS	16 (72.7)	16 (88.9)	--

Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.1.1-3.

2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性

FAS の人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性を表 2.7.3-4 に示す。

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。Part 1 で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 FAS の被験者数は 17 例であり、人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性は Part 1 の被験者とほぼ同じであった。

表 2.7.3-4　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（FAS）

	Part 1 (N=16) n (%)	**Part 2 (N=17) n (%)**
Sex		
Male	8 (50.0)	10 (58.8)
Female	8 (50.0)	7 (41.2)
Age (years)		
Mean (SD)	11.0 (3.9)	11.2 (3.8)
Median	11.0	11.0
Minimum, Maximum	[6, 17]	[6, 17]
Age category (years)		
6≤ to ≤11	9 (56.3)	9 (52.9)
12≤ to <18	7 (43.8)	8 (47.1)
Body weight (kg)		
Mean (SD)	34.73 (14.13)	36.46 (14.86)
Median	28.65	32.50
Minimum, Maximum	[20.4, 63.8]	[20.4, 63.8]
Body weight category (kg)		
10≤ to <20	0	0
20≤ to <30	9 (56.3)	8 (47.1)
30≤ to <40	3 (18.8)	4 (23.5)
40≤ to <50	1 (6.3)	1 (5.9)
50≤ to <60	1 (6.3)	2 (11.8)
60≤	2 (12.5)	2 (11.8)
Body weight category based on age (kg)[a]		
6≤ to ≤11 years	9	9
10≤ to <19	0	0
19≤ to <38	7 (77.8)	7 (77.8)
38≤ to <56	2 (22.2)	2 (22.2)
56≤ to <74	0	0
12≤ to <18 years	7	8
14≤ to <28	2 (28.6)	2 (25.0)
28≤ to <51	2 (28.6)	2 (25.0)
51≤ to <76	3 (42.9)	4 (50.0)
76≤	0	0
Height (cm)		
Mean (SD)	138.07 (15.67)	138.96 (15.37)
Median	141.55	142.30
Minimum, Maximum	[115.0, 165.2]	[115.0, 165.2]
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	17.64 (4.04)	18.26 (4.46)
Median	17.25	17.80
Minimum, Maximum	[12.1, 24.7]	[12.1, 26.3]
Inpatient/ Outpatient		
Inpatient	0	0
Outpatient	16 (100.0)	17 (100.0)
Presence of epilepsy		
Present	16 (100.0)	17 (100.0)
Absent	0	0
Duration of epilepsy (months)		
Mean(SD)	127.1 (49.1)	129.4 (48.9)
Median	135.5	138.0
Minimum, Maximum	[55, 215]	[55, 215]
Age at onset (years)		
Mean (SD)	0.4 (0.5)	0.5 (0.5)
Median	0.0	0.0
Minimum, Maximum	[0, 1]	[0, 1]
Primary etiology of epilepsy		
Structural	4 (25.0)	5 (29.4)
Predisposition	9 (56.3)	8 (47.1)
Infectious	1 (6.3)	2 (11.8)
Metabolic	0	0

	Part 1 (N=16) n (%)	**Part 2 (N=17) n (%)**
Immune	0	0
Unknown	2 (12.5)	2 (11.8)
Other	0	0
Diagnosis of epilepsy		
Focal Epilepsy	7 (43.8)	7 (41.2)
Generalized Epilepsy	1 (6.3)	1 (5.9)
Combined Generalized and Focal Epilepsy	6 (37.5)	7 (41.2)
Unknown Epilepsy	2 (12.5)	2 (11.8)
Frequency of epilepsy (/week)		
Mean (SD)	6.1 (8.5)	5.1 (7.1)
95% CI of mean	[1.5, 10.6]	[1.4, 8.7]
Median	1.0	1.0
Minimum, Maximum	[1, 24]	[1, 24]
Symptom history at the screening[b]		
Subject who has convulsive seizure continued more than 5 minutes.	15 (93.8)	16 (94.1)
Subject's seizure has a possibility shifted status epilepticus.	13 (81.3)	14 (82.4)
Subject who has status epilepticus.	12 (75.0)	12 (70.6)
Symptoms at the start of study drug administration		
i. A current single convulsive seizure persisting 5 minutes or longer.	4 (25.0)	-
ii. Three or more convulsive seizures within the preceding hour and currently experiencing a convulsive seizure.	12 (75.0)	-
iii. Two or more convulsions in succession with no recovery of consciousness and currently experiencing a convulsive seizure.	0	-

a　Denominator: Number of subjects of each age category.

b　Multiple answers are allowed.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.1.2-1、Table 14.1.2-4.

2.7.3.2.2　有効性の結果

2.7.3.2.2.1　主要評価項目

Part 1 の FAS 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 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（表 2.7.3-5）。なお、Part 1 の PPS は FAS と同一の集団であった。

表 2.7.3-5　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%］であり、両側 95% CI の下限値は、閾値有効率（30%）を上回った（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6　NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失し投与後 30 分間再発が認められなかった被験者の割合（Part 1＋Part 2 の初回発作、FAS）

Total number of subjects	Number of Doses	Number of Responses[a]	95% CI
18	18	12 (66.7%)	[41.0, 86.7]

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 14.2.1-5.

2.7.3.2.2.2　Part 1 での副次評価項目

2.7.3.2.2.2.1　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（表 2.7.3-7）。NRL-1 投与後 10 分以内にほとんどの被験者で発作の消失が確認された。

表 2.7.3-7　けいれん発作が NRL-1 投与後 10 分以内に消失した被験者の割合（Part 1、FAS）

Total number of subjects	Number of Doses	Number of Events[a]
16	16	15 (93.8%)

a　Event is defined as follows: clinically determined convulsive seizures stop within 10 minutes after a single dose of NRL-1.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.2-1.

2.7.3.2.2.2.2　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 時間に発作の再発が認められなかった被験者の割合

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 時間に発作の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（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8　NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失し、発作の再発が認められなかった被験者の時期別の割合（Part 1、FAS）

	Number of events
Number of Doses	16
Number of events that seizures did not stop within 10 minutes after the dose of NRL-1	1
Number of events that seizures stopped within 10 minutes after the dose of NRL-1	15
The dose of NRL-1 to 10 minutes[a]	13 (81.3%)
to 30 minutes[a]	10 (62.5%)
to 1 hour[a]	8 (50.0%)
to 4 hour[a]	8 (50.0%)
to 6 hour[a]	8 (50.0%)
to 12 hour[a]	8 (50.0%)
to 24 hour[a]	7 (43.8%)

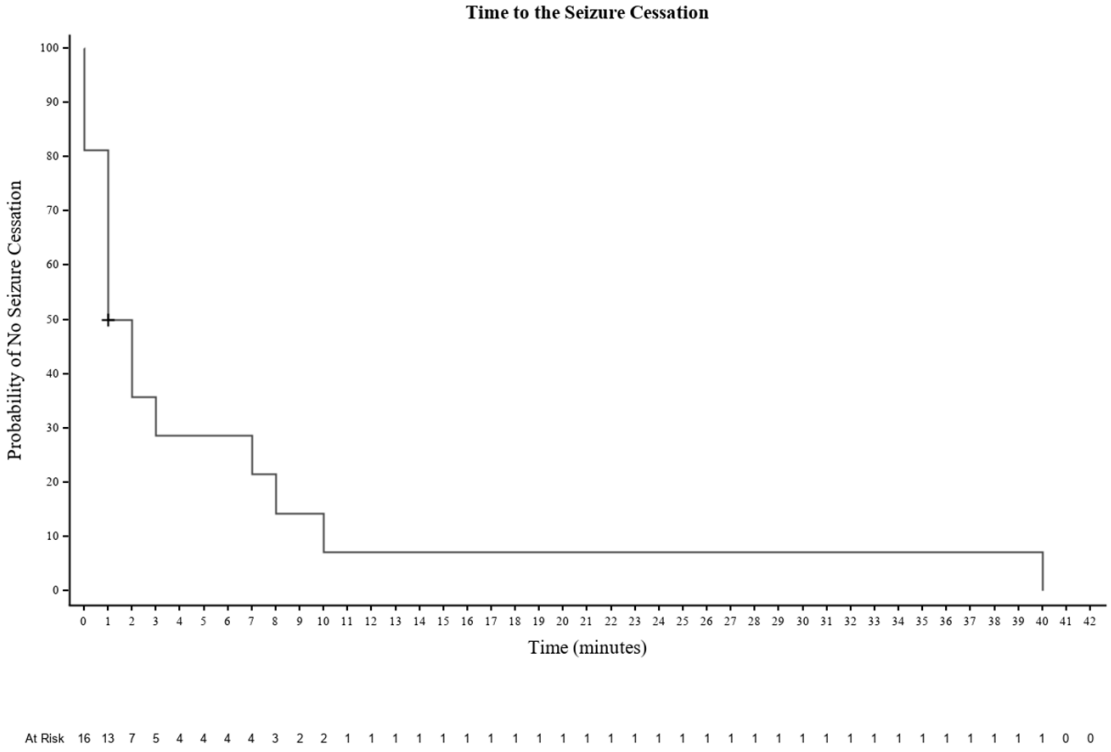
a　The number of events that seizures once stopped within 10 minutes after the dose of NRL-1 and have not recurred at X minutes / hours after the dose of NRL-1.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.3-1.

2.7.3.2.2.2.3　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（図 2.7.3-1）。

図 2.7.3-1　けいれん発作消失までの時間（Part 1、FAS）



Number of Subjects	16	
Events[a], n (%)	15 (93.8)	
Censors, n (%)	1 (6.3)	
Time to seizure cessation	minute	95% CI
25th Percentile	1.0	[0.0, 1.0]
Median	1.5	[1.0, 7.0]
75th Percentile	7.0	[1.0, -]

a Event is defined as follows: A seizure cessation after first dose of NRL-1.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Figure 14.2.4-1.

2.7.3.2.2.2.4 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（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9 12 時間以内の発作の頻度（Part 1、FAS）

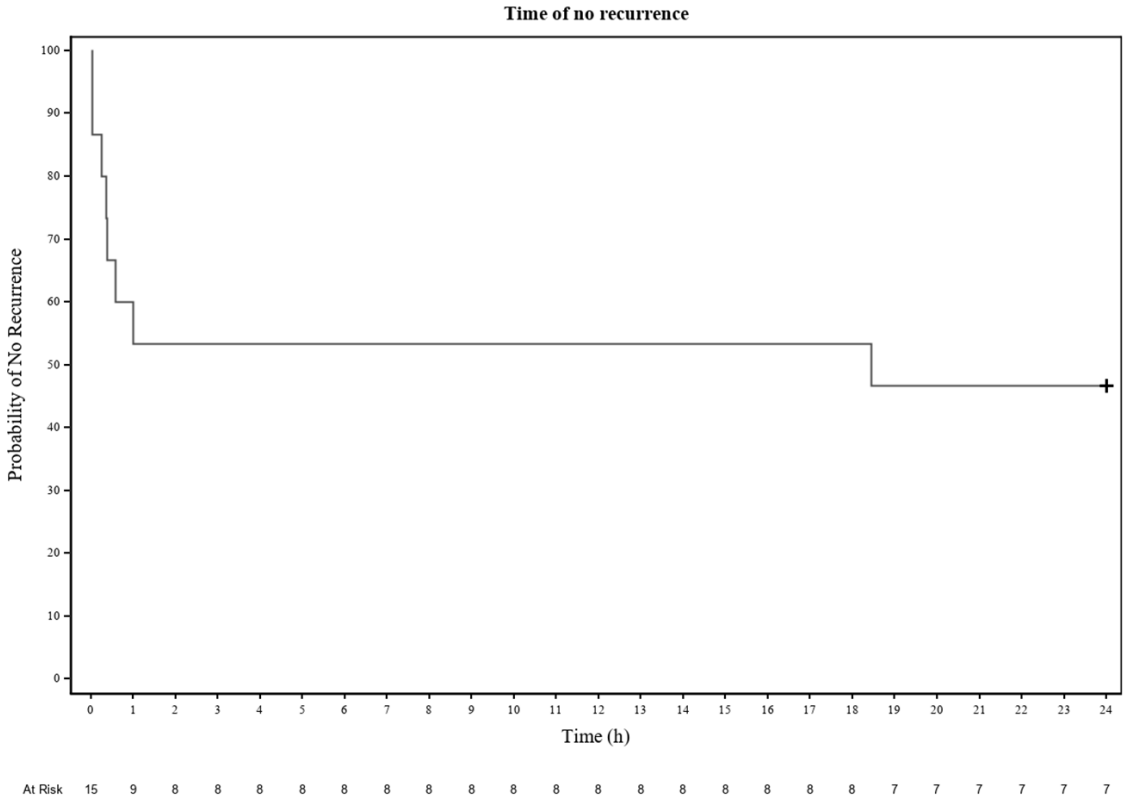
	Part 1 (N=16) n (%)
Non-Recurrence	9 (56.3)
Once	3 (18.8)
Twice	1 (6.3)
Three Times	1 (6.3)
Four Times	0
Five Times or more	2 (12.5)

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.6.

2.7.3.2.2.2.5 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（図 2.7.3-2）。

図 2.7.3-2　けいれん発作再発までの時間（Part 1、FAS）



Number of Subjects	15	
Events[a], n (%)	8 (53.3)	
Censors, n (%)	7 (46.7)	
No recurrence time	minute	95% CI
25th Percentile	21.0	[1.0, 60.0]
Median	1107.0	[14.0, -]
75th Percentile	-	[1107.0, -]

a　Event is defined as follows: Recurrence within 24 hours after the seizure cessation.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Figure 14.2.5.

2.7.3.2.2.2.6　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（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-10　けいれん発作が NRL-1 投与後 10 分以内に消失しなかった被験者の割合（Part 1、FAS）

Total number of subjects	Number of Doses	Number of Events[a]
16	16	1 (6.3%)

a　Event is defined as follows: convulsive seizures did not stop within 10 minutes after the first NRL-1 dose.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.7-1.

2.7.3.2.2.2.7　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（表 2.7.3-11）。NRL-1 鼻腔内投与による高い治療満足度が確認された。

表 2.7.3-11　治療満足度の要約（Part 1、FAS）

	Part 1 (N=16)
Number of subjects who answered the treatment satisfaction survey	16 (100.0)
Fully satisfied	8 (50.0)
Satisfied to some extent	7 (43.8)
Fully satisfied + Satisfied to some extent	15 (93.8)
Dissatisfaction	1 (6.3)
It cannot be said that treatment is being performed	0

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.8-1.

2.7.3.2.2.3　Part 2 での副次評価項目

2.7.3.2.2.3.1　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（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12　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 30 分間再発が認められなかった発作の割合（Part 2、FAS）

	Number of Doses	Number of Responses[a]	Response Proportion (%) [95% CI]
First Dose for First Seizure	91	73	80.2 [70.6, 87.8]
Second Dose for Recurrence	2	1	50.0 [1.3, 98.7]
Total	93	74	79.6 [69.9, 87.2]

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

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.1-3.

2.7.3.2.2.3.2　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（表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13　NRL-1 投与後 10 分以内に消失した発作の割合（Part 2、FAS）

	Number of Doses	Number of Events[a]	Events Proportion (%) [95% CI]
First Dose for First Seizure	91	90	98.9 [94.0, 100.0]
Second Dose for Recurrence	2	2	100.0 [15.8, 100.0]
Total	93	92	98.9 [94.2, 100.0]

a　Event is defined as follows: clinically determined convulsive seizures stop within 10 minutes after a dose of NRL-1.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.2-2.

2.7.3.2.2.3.3　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（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14　NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、再発が認められなかった発作の時期別の割合（Part 2、FAS）

	Number of events
First Dose	
Number of Doses	91
Number of events that seizures stopped within 10 minutes after the dose of NRL-1	90
The dose of NRL-1 to 10 minutes[a]	79 (86.8%)
to 30 minutes[a]	73 (80.2%)
to 1 hour[a]	72 (79.1%)
to 4 hour[a]	68 (74.7%)
to 6 hour[a]	67 (73.6%)
to 12 hour[a]	65 (71.4%)
to 24 hour[a]	61 (67.0%)
Second Dose	
Number of Doses	2
Number of events that seizures stopped within 10 minutes after the dose of NRL-1	2
The dose of NRL-1 to 10 minutes[a]	2 (100.0%)
to 30 minutes[a]	1 (50.0%)
to 1 hour[a]	0
to 4 hour[a]	0
to 6 hour[a]	0
to 12 hour[a]	0
to 24 hour[a]	0

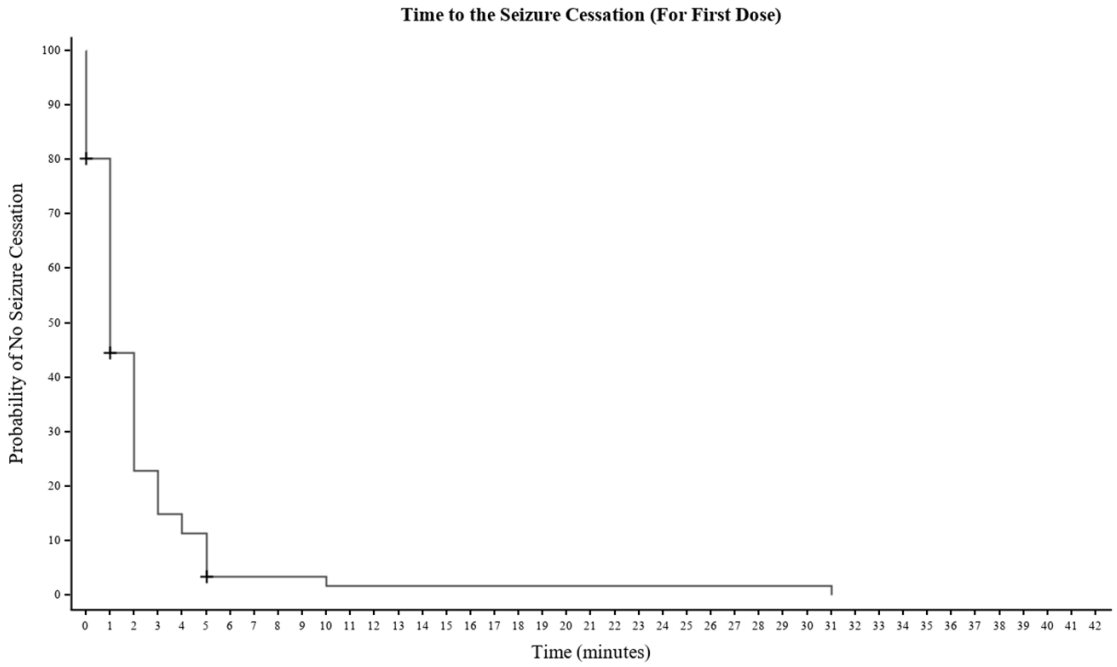
a　The number of events that seizures once stopped within 10 minutes after the dose of NRL-1 and have not recurred at X minutes / hours after the dose of NRL-1.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.3-2, Table 14.2.3-3.

2.7.3.2.2.3.4　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（図 2.7.3-3）。

図 2.7.3-3　けいれん発作消失までの時間（Part 2、1 回目投与、FAS）



First Dose for First Seizure	91	
Events[a], n (%)	88 (96.7)	
Censors, n (%)	3 (3.3)	
Time to seizure cessation	minute	95% CI
25th Percentile	1.0	[0.0, 1.0]
Median	1.0	[1.0, 2.0]
75th Percentile	2.0	[2.0, 3.0]

a　Event is defined as follows: A seizure cessation after first dose of NRL-1.

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Figure 14.2.4-2.

2.7.3.2.2.3.5　NRL-1 の 2 回目投与からけいれん発作消失までの時間

NRL-1 の 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（NRL-1J02 試験治験総括報告書［第 5.3.5.2-1 項］Figure 14.2.4-2）。

2.7.3.2.2.3.6　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

NRL-1 投与後 10 分以内に消失しなかった発作の割合は、1 回目投与後と 2 回目投与後の合計で 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（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-15　NRL-1 投与後 10 分以内に消失しなかった発作の要約（Part 2、FAS）

	Number of Doses	Number of Events[a]	Events Proportion (%) [95% CI]
First Dose for First Seizure	91	1	1.1 [0.0, 6.0]
Second Dose for Recurrence	2	0	0.0 [0.0, 84.2]
Total	93	1	1.1 [0.0, 5.8]

a　Event is defined as follows: convulsive seizures did not stop within 10 minutes after the NRL-1 dose.
Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.7-2.

2.7.3.2.2.3.7　治療満足度

治療満足度調査に回答した全ての被験者が、「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した（表 2.7.3-16）。NRL-1 鼻腔内投与による高い治療満足度が確認された。

表 2.7.3-16　治療満足度の要約（Part 2、FAS）

	Part 2 (N=17)
Number of subjects who answered the treatment satisfaction survey	15 (88.2)
Fully satisfied	6 (35.3)
Satisfied to some extent	9 (52.9)
Fully satisfied + Satisfied to some extent	15 (88.2)
Dissatisfaction	0
It cannot be said that treatment is being performed	0

Source: NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.2.8-2.

2.7.3.2.3　部分集団における結果の比較

被験者の年齢、体重及び治験薬投与対象となった発作のタイプ別の有効性解析を実施した。いずれの解析でも部分集団間で特記すべき有効性の差異は認められなかったが、各部分集団の被験者数が少なかったことより、結果の解釈は困難であった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

NRL-1 の 2 回目投与

NRL-1J02 試験の Part 2 では、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。発作に対する NRL-1 の投与 93 回のうち、2 回目投与は 2 回と少なかった。DIAZ.001.05 試験の追加解析に基づく公表文献でも、ジアゼパム点鼻液の 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く（群発発作の 12.6%）、2 回目投与を行った被験者は少なかったことが報告されており、類似した結果が示された（第 2.7.6.11 項）。

治療満足度

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）であり、Part 2 では治療満足度調査に回答した全ての被験者が「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した。

DIAZ.001.05 試験の中間集計までにジアゼパム点鼻液を使用した患者本人及び介助者を対象として、アンケート形式で使用経験に関する調査が行われた（第 2.7.6.12 項）。データカットオフ（2019 年 10 月 31 日）までに、67 名の患者と 84 名の介助者（35 組の患者と介助者のペアを含む）から回答が得られた。患者本人のジアゼパム点鼻液による治療の満足度では、患者の 80.3%（53/66 名）が“very satisfied”又は“satisfied”と回答した。介助者のジアゼパム点鼻液による治療の満足度は、92.8%（77/83 名）が“very satisfied”又は“satisfied”と回答した。

NRL-1J02 試験と DIAZ.001.05 試験で同様の高い治療満足度が確認された。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

NRL-1 の推奨用量は、被験者の年齢・体重に基づいた以下の用量の単回鼻腔内投与である。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

推奨用法・用量の主たる設定根拠となる 6～17 歳の被験者を対象とした NRL-1J02 試験の結果を、有効性を中心に以下に要約する。また、18 歳以上の成人及び 2～5 歳の小児における有効性の考察は、それぞれ 2.5.4.3 項及び 2.5.4.4 項に示す。

NRL-1J02 試験 Part 1＋Part 2 では、被験者の年齢及び体重に応じた NRL-1 の投与量が 5 mg であった被験者は 2 例（11.1%）、10 mg は 10 例（55.6%）、15 mg は 6 例（33.3%）、20 mg は 0 例であり、NRL-1 の 5～15 mg 投与での有効性を評価した。また、Part 1＋Part 2 での投与回数は、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。

Part 1 での主な有効性の結果は以下のとおりであった。

- 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、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。
- 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 分以内に消失した被験者の割合は 93.8%（15/16 例）であり、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、6、12 及び 24 時間に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%及び 43.8%であった。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。
- Part 1 での治療満足度調査の結果は、「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 での主な有効性の結果は以下のとおりであった。

- Part 2 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。
- Part 2 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。1 回目投与後の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。
- Part 2 の 1 回目投与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 時間に認められなかった発作の割合は、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 1 時間以降はいずれも 0%であった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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 分から 24 時間まで認められなかった被験者の割合の結果は第 2.7.3.2.2 項に示す。

2.7.3.6 付録

該当なし

2.7.3.7 参考文献

McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9481):205-10.

Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. Pediatrics 2008;121(1):e58-e64.

Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet 1999;353:623-26.

Treiman DM. Pharmacokinetics and Clinical Use of Benzodiazepines in the Management of Status Epilepticus. Epilepsia. 1989;30 suppl 2:S4-10.

目次

略語・略号一覧 4
2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　臨床的安全性を評価した試験 5
2.7.4.1.1.2　臨床的安全性の評価方法 7
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.2　有害事象 20
2.7.4.2.1　有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 20
2.7.4.2.1.2　死亡 26
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 27
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 29
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 30
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 33
2.7.4.3　臨床検査値の評価 33
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 33
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 33
2.7.4.5.1　内因性要因 33
2.7.4.5.1.1　日本人と非日本人での安全性の比較 33
2.7.4.5.1.2　年齢 38
2.7.4.5.2　外因性要因 39
2.7.4.5.2.1　NRL-1 の 2 回目投与時における安全性 39
2.7.4.5.2.2　その他の外因性要因 41
2.7.4.5.3　薬物相互作用 41
2.7.4.5.3.1　ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドの併用の影響 41
2.7.4.5.3.2　中枢神経抑制剤及びアルコール 42
2.7.4.5.3.3　NRL-1 の代謝に対する他剤の影響 42
2.7.4.5.3.4　他剤の代謝に対する NRL-1 の影響 42
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 42
2.7.4.5.4.1　妊娠時の使用 42
2.7.4.5.4.2　授乳時の使用 44
2.7.4.5.5　過量投与 44
2.7.4.5.6　薬物乱用 45
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 46
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 47

2.7.4.6　市販後データ 47
2.7.4.7　付録 47

表目次

表 2.7.4-1　臨床的安全性を評価した試験 5
表 2.7.4-2　治験薬の曝露：NRL-1J02 試験（Part 1、安全性解析対象集団） 12
表 2.7.4-3　治験薬の曝露：NRL-1J02 試験（Part 1 + Part 2、安全性解析対象集団） 12
表 2.7.4-4　治験薬の曝露：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団） 13
表 2.7.4-5　治験薬の曝露 : DIAZ.001.08 試験（安全性評価期間及び継続投与期間）（全被験者） 14
表 2.7.4-6　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：NRL-1J02 試験　（安全性解析対象集団） 16
表 2.7.4-7　人口統計学的特性：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団） 17
表 2.7.4-8　人口統計学的特性：DIAZ.001.08 試験（全被験者） 18
表 2.7.4-9　人口統計学的特性：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4-10　人口統計学的特性：DIAZ.001.02 試験（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4-11　全ての有害事象：NRL-1J02 試験（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4-12　全ての治験薬と関連のある有害事象：NRL-1J02 試験（安全性解析対象集団） 21
表 2.7.4-13　全体集団の 2%以上に認められた有害事象：DIAZ.001.05 試験　（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4-14　全体集団の 2 例以上に認められた有害事象 : DIAZ.001.08 試験（全被験者）　（安全性評価期間） 23
表 2.7.4-15　全ての治験薬と関連のある有害事象 : DIAZ.001.08 試験（全被験者）　（安全性評価期間） 24
表 2.7.4-16　全ての有害事象：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4-17　全ての治験薬と関連のある有害事象：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4-18　5%以上の被験者に認められた有害事象：DIAZ.001.02 試験　（安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4-19　全ての重篤な有害事象：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4-20　重篤な有害事象：DIAZ.001.08 試験（安全性評価期間、全被験者） 29
表 2.7.4-21　有害事象発現状況の概略：NRL-1J02 試験（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4-22　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4-23　有害事象：DIAZ.001.05 試験（小児被験者、安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4-24　有害事象発現状況の概略：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4-25　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.02 試験（安全性解析対象集団） 38
表 2.7.4-26　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.08 試験（安全性評価期間、全被験者） 38

表 2.7.4-27　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.05 試験（6～11 歳、安全性解析対象集団）..39
表 2.7.4-28　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.05 試験（12 歳以上、安全性解析対象集団）
.....39
表 2.7.4-29　2 回目投与から 1 日以内の有害事象：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）..40
表 2.7.4-30　有害事象発現状況：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）.....41

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）
BMI	body mass index	ボディマスインデックス
CI	confidence interval	信頼区間
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
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NRL-1	diazepam nasal spray	ジアゼパム点鼻液
PT	preferred term	MedDRA 基本語
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログスケール

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床的安全性を評価した試験

NRL-1 の安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。NRL-1 の安全性は国内試験 2 試験（NRL-1J01 試験及び NRL-1J02 試験）並びに海外試験 6 試験（DIAZ.001.01 試験、DIAZ.001.02 試験、DIAZ.001.03 試験、DIAZ.001.04 試験、DIAZ.001.08 試験及び DIAZ.001.05 試験）で評価した。

NRL-1J01 試験は日本人健康成人を対象とした第 1 相試験であり、日本人での NRL-1 の薬物動態プロファイルを確認するとともに、DIAZ.001.02 試験を外部比較対象として日本人と非日本人の間で NRL-1 投与時の薬物動態と安全性の類似性を検討することを目的として実施した。また、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、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患者での有効性及び安全性を評価した。

本申請では日本人を対象とした 2 試験に加え、非日本人の健康成人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、合計 5 試験の成績に基づいて臨床的安全性を評価した。

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）及び 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。参考資料の試験方法及び安全性の結果は第 2.7.6 項に示した。

表 2.7.4-1 臨床的安全性を評価した試験

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	分類 資料番号
国内試験					
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 5.3.3.1-1
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）	評価資料 5.3.5.2-1

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	分類 資料番号
海外試験					
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（NLR-1.A）10 mg、鼻腔内投与 • ジアゼパム溶液（NLR-1.B）10 mg、鼻腔内投与 • ジアゼパム 5 mg、静脈内投与	健康成人 （24 例）	参考資料 5.3.1.1-1
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）	評価資料 5.3.3.1-2
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 5.3.3.1-3
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）	参考資料 5.3.3.2-1
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 5.3.3.2-2
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）	評価資料 5.3.5.2-2
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）	参考資料 5.3.5.2-3
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 5.3.5.2-4
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 5.3.5.2-5
Penovich et al., 2021	患者及び介護者の使用経験調査	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）	参考資料 5.3.5.2-6

2.7.4.1.1.2　臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1　試験デザイン

NRL-1J01 試験

NRL-1J01 試験は、日本人健康成人男性被験者を対象に NRL-1 を 3 用量で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り、スクリーニング期（28 日間）、3 つの投与期（投与期 1～3、各 11 日間）及び追跡期間（7 日間）から構成された。各投与の間に 28 日間以上の休薬期間を設けた。

適格と判定された被験者を、投与期 1 の NRL-1 投与の前日（Day -1）又は NRL-1 投与日（Day 1）に、6 つの投与順序群のいずれかにランダム化した。割り付けられた投与順序に従って、各投与期の Day 1 に 5 mg、10 mg 又は 20 mg のいずれかの用量で NRL-1 を単回鼻腔内投与した。被験者は各投与期の Day -1 から Day 5 まで治験実施機関に入所し、いずれの投与期も一晩（8 時間以上）絶食後の朝に投与した。

投与期 3 の最終来院 1 週間後（投与期 3 の Day 18）まで安全性評価を実施した。早期に試験を中止した場合は、中止時に治験終了時（投与期 3 の Day 18）に予定されている検査を行った。

NRL-1J02 試験

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。

Part 1 では治験薬処方日を Day 0 として、Day 0 の 28 日前～1 日前（Day-28～-1）の期間にスクリーニングを実施した。Day 0 に適格性が確認された被験者又は介助者に処方した NRL-1 を提供し、発作発現時に単回鼻腔内投与した。なお、外来の被験者に対しては、トレーニングを受けた介助者が医療機関外で投与することを可能とした。NRL-1 単回投与後は、治験担当医師は投与 24 時間後までに所定の検査及び評価を実施した。また、NRL-1 単回投与 1 週後にフォローアップの検査を実施した。

Part 2 への移行の可否は、Part 1 での NRL-1 単回投与 1 週後のフォローアップ検査実施時に判定することとし、治験担当医師が引き続き NRL-1 を使用することが適切であると判断した被験者は Part 2 に移行した。

被験者が Part 2 に移行した場合、介助者又は被験者本人に処方した NRL-1 を提供した。Part 2 では、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 NRL-1 を 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、Part 2 開始から 4、8、16 及び 24 週後（試験終了時）に検査を実施した。なお、試験終了時検査の直前に NRL-1 が投与され、終了時に NRL-1 最終投与から

21 日が経過していない場合、NRL-1 最終投与の 21 日後に電話連絡による有害事象の評価を行った。

DIAZ.001.02 試験

DIAZ.001.02 試験は、非日本人の健康成人被験者を対象とした単回投与による非盲検、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 2 回投与の第 4 期から構成される第 1 相試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び投与期から構成した。

被験者は 6 つの投与順序群のいずれかにランダム化され、最初の 3 期（第 1 期、第 2 期及び第 3 期）に 3 用量（5、10 及び 20 mg）の NRL-1 のうちいずれかを、一晩の絶食の後に単回鼻腔内投与を受けた。続いて被験者は、第 4 期に NRL-1 1 回 10 mg を 4 時間の間隔をあけて 2 回鼻腔内投与を受けた。第 4 期では、2 回目投与の 1 時間後まで絶食とした。NRL-1 の単回投与又は第 4 期の 1 回目投与から 240 時間後まで血液検体を採取した。各投与期の間は 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。試験期間中の各来院時に安全性評価を行い、第 4 期の Day 10 まで追跡した。

DIAZ.001.05 試験

DIAZ.001.05 試験は、第 3 相、非盲検、反復投与、安全性試験であり、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に、12 カ月間、発作発現時に NRL-1 を投与した。本試験の主要目的は、発作頻発又は急性群発発作を有するてんかん患者に対し長期に渡り必要時に NRL-1 を反復投与したときの安全性を評価することであった。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。

試験は、スクリーニング期、ベースライン期、12 カ月の治療期、並びに NRL-1 最終投与又は試験終了から 28 日後の電話連絡による追跡調査期から構成された。試験スケジュールに従って治療期開始 30、90、150、210、270、330 及び 365 日後に評価を行った。12 カ月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。継続期間中は 3 カ月ごとに評価を行った。

DIAZ.001.08 試験

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 を鼻腔内投与した。安全性評価期間以降の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、任意で試験を継続することが可能であった。

単回投与期間では、投与前のすべての安全性評価が完了した後、投与前に薬物動態評価のための採血を実施し、治験薬を投与した。治験薬は、被験者の体重に基づいて 5 mg、10 mg 又は 15 mg を医療機関で医療従事者が単回鼻腔内投与した。投与 6 時間後まで薬物動態評価のための採血を実施し、血漿中ジアゼパム濃度の推移を測定した。

安全性評価期間（180 日間）では、介護者に治験薬を提供し、頻回の発作又は急性反復発作に対して必要に応じてレスキュー薬として使用することとした。NRL-1 の 2 回目の投与は、初回投与から 4～12 時間後で必要に応じて可能とした。さらに、異なる用量が必要で安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合には、有効性又は安全性の理由から治験薬の用量の増減を可能とした。試験スケジュールに従って安全性評価期間開始後 30 日ごとに評価を行った。

2.7.4.1.1.2.2　安全性評価項目

有害事象

治験参加に同意した被験者で治験参加中に生じた、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床的に問題のある臨床検査値異常を含む）、症状又は疾患を有害事象として調査した。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。

有害事象の程度は CTCAE version 4.03 又は version 5.0 を用いてグレード化し、CTCAE に規定されていない有害事象は CTCAE に準じて 5 段階で判定した。

有害事象の治験薬との関連性は、治験担当医師が、国内試験（NRL-1J01 試験及び NRL-1J02 試験）では「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「関連あり」の 4 段階、海外試験（DIAZ.001.02 試験、DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験）では「Unlikely」、「Possible」、「Probable」の 3 段階で評価し、国内試験では「関連あるかもしれない」又は「関連あり」、海外試験では「Possible」又は「Probable」と判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

有害事象は MedDRA を用いてコード化して集計した。各試験で使用した MedDRA version は、NRL-1J01 試験は version 25.0、NRL-1J02 試験は version 26.0、DIAZ.001.02 試験は version 19.0、DIAZ.001.05 試験は version 20.1、DIAZ.001.08 試験は version 25.1 であった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）

いずれの試験でも治験薬投与の前後に臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を実施した。

鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）症状

いずれの試験でも治験薬投与の前後に鼻腔刺激性及び鼻粘膜症状を評価した。

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験、DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験では、粘膜刺激、炎症、びらん、潰瘍形成、中隔穿孔の程度を総合して、以下の 6 段階スケールを用いて治験担当医師が鼻腔刺激性を評価した。

- Grade 0：鼻刺激症状、粘膜びらんの徴候なし
- Grade 1A：局所的な鼻粘膜刺激又は炎症
- Grade 1B：表在性粘膜びらん
- Grade 2：中等度の粘膜びらん
- Grade 3：潰瘍形成
- Grade 4：中隔穿孔

NRL-1J01 試験及び NRL-1J02 試験では、紅斑、痂皮形成、浮腫、鼻出血、分泌物に関して以下の 4 段階スコアを用いて治験担当医師が鼻粘膜症状を評価した。

- Score 0：粘膜に徴候なし［鼻出血、浮腫、分泌物、紅斑、痂皮形成］
- Score 1：軽度の粘膜症状［鼻出血、浮腫、分泌物、紅斑、痂皮形成］
- Score 2：中程度の粘膜症状［鼻出血、浮腫、分泌物、紅斑、痂皮形成］
- Score 3：重度の粘膜症状［鼻出血、浮腫、分泌物、紅斑、痂皮形成］

DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験では、鼻粘膜症状を症状ごとに以下の基準で評価した。

症状	基準
粘膜紅斑	Score 0：粘膜に徴候なし Score 1：軽度の粘膜症状（わずかに赤い） Score 2：中程度の粘膜症状（赤い） Score 3：重度の粘膜症状（著しく赤い）
粘膜浮腫	Score 0：粘膜浮腫の徴候なし Score 1：軽度の粘膜浮腫 Score 2：中程度の粘膜浮腫 Score 3：重度の粘膜浮腫
鼻汁	Score 0：鼻汁の徴候なし Score 1：軽度の鼻汁 Score 2：中程度の鼻汁 Score 3：重度の鼻汁
粘膜痂皮形成	Score 0：粘膜痂皮形成の徴候なし Score 1：軽度の粘膜痂皮形成 Score 2：中程度の粘膜痂皮形成 Score 3：重度の粘膜痂皮形成
粘膜鼻出血	Score 0：粘膜鼻血の徴候なし Score 1：軽度の粘膜鼻血 Score 2：中程度の粘膜鼻血 Score 3：重度の粘膜鼻血

また、DIAZ.001.02 試験では、鼻腔刺激性は以下の 6 段階スケールを用いて治験担当医師が評価した。

- 0 - Normal appearing mucosa, no bleeding
- 1 - Inflamed mucosa, no bleeding
- 2 - Minor bleeding which stops within 1 minute
- 3 - Minor bleeding, taking 1-5 minutes to stop
- 4 - Substantial bleeding for 4-60 minutes, does not require medical intervention
- 5 - Ulcerated lesions, bleeding which requires medical intervention

鼻腔の疼痛

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験及び DIAZ.001.02 試験では、治験薬投与前後に 10 cm の視覚的アナログスケール（VAS）を用いて、鼻腔の急性の痛みを評価した。

スケールの両端は、痛覚の極端な限界（0=痛みなし、10=極度の痛み）と定義した。被験者は、各評価時点での痛み及び不快感の程度を最も良く説明するようスケール上に印を付けた。印が付けられた位置を測定し、スコアとして記録した。

嗅覚検査

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.05 試験では、治験薬投与の前後に嗅覚検査を実施した。

国内試験（NRL-1J01 試験及び NRL-1J02 試験）では、においスティック（[redacted]株式会社製）を用いた嗅覚検査を実施した。被験者は渡されたにおいを嗅ぎ、示された選択肢の中から何のにおいかを回答した。これを 12 種類分のテストを実施し、正解を 1 点、それ以外を 0 点として合計スコアを算出した。

海外試験（DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.05 試験）では、NIH ツールボックス臭気識別テストを用いて評価した。

鎮静

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験及び DIAZ.001.02 試験では治験薬投与前後に鎮静の程度を評価した。被験者（又は介助者）及び治験担当医師の両者が、それぞれ以下の 6 段階スケールを用いて評価した。

0：意識清明、うとうとせず、通常の会話が可能
1：覚醒、若干うとうとするが、会話が可能
2：うたた寝又は眠っている、容易に覚醒する
3：眠っている、大きな声又は揺り動かすことでのみ覚醒する
4：眠っている、覚醒が非常に困難で、すぐに睡眠に戻る
5：眠っている、覚醒不可

自殺念慮及び自殺行為のリスクモニタリング

NRL-1J01 試験、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.05 試験では治験薬投与前後にコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて自殺念慮や自殺関連行動を評価した。

バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図

他の安全性評価項目として、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図の評価を行った。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

NRL-1J02 試験

Part 1 での治験薬の曝露状況を表 2.7.4-2 に、Part 1＋Part 2 の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-3 に示す。

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。

表 2.7.4-2　治験薬の曝露：NRL-1J02 試験（Part 1、安全性解析対象集団）

	Part 1 (N=16)
Dose category, n (%)	
5 mg	2 (12.5)
10 mg	9 (56.3)
15 mg	5 (31.3)
20 mg	0

Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.1.4-1

表 2.7.4-3　治験薬の曝露：NRL-1J02 試験（Part 1 + Part 2、安全性解析対象集団）

	Part 1+Part 2 (N=18)
Number of Doses	
n	18
Mean (SD)	6.1 (5.6)
95% CI of mean	[3.3 , 8.9]
Median	4.0
[Min , Max]	[1 , 19]
[Q1 , Q3]	[2.0 , 12.0]
Number of Doses, category, n (%)	
<1	0
1<= <5	10 (55.6)
5<= <10	3 (16.7)
10<= <15	4 (22.2)
15<= <20	1 (5.6)
20<=	0
Dose, category, n (%)	
5 mg	2 (11.1)
10 mg	10 (55.6)
15 mg	6 (33.3)
20 mg	0

	Part 1+Part 2 (N=18)
Duration of Exposure (days)	
n	18
Mean (SD)	94.1 (70.5)
95% CI of mean	[59.0 , 129.1]
Median	116.0
[Min , Max]	[1 , 172]
[Q1 , Q3]	[11.0 , 168.0]
Duration of Exposure, category (weeks), n (%)	
0< <=6	6 (33.3)
6< <=12	1 (5.6)
12< <=18	3 (16.7)
18< <=24	5 (27.8)
24<	3 (16.7)

Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.1.4-2

DIAZ.001.05 試験

DIAZ.001.05 試験での治験薬の曝露状況を表 2.7.4-4 に示す。安全性解析対象集団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%）であり、治験薬の投与回数は、1～2 回 23 例（14.1%）、3～10 回 42 例（25.8%）、11～20 回 32 例（19.6%）、21～40 回 35 例（21.5%）及び 40 回以上 31 例（19.0%）であった。1 カ月に平均 2 回以上治験薬を投与された被験者の割合は 52.8%（86 例）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。

表 2.7.4-4　治験薬の曝露：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）

	5 mg (N = 9) n (%)	10 mg (N = 54) n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 163) n (%)
Duration of Exposure					
< 6 months	1 (11.1)	3 (5.6)	2 (4.3)	3 (5.6)	9 (5.5)
6 to < 12 months	3 (33.3)	4 (7.4)	7 (15.2)	7 (13.0)	21 (12.9)
≥ 12 months	5 (55.6)	47 (87.0)	37 (80.4)	44 (81.5)	133 (81.6)
Number of Doses					
1-2 doses	4 (44.4)	8 (14.8)	3 (6.5)	8 (14.8)	23 (14.1)
3-10 doses	1 (11.1)	14 (25.9)	15 (32.6)	12 (22.2)	42 (25.8)
11-20 doses	0	12 (22.2)	11 (23.9)	9 (16.7)	32 (19.6)
21-40 doses	2 (22.2)	11 (20.4)	10 (21.7)	12 (22.2)	35 (21.5)
> 40 doses	2 (22.2)	9 (16.7)	7 (15.2)	13 (24.1)	31 (19.0)
Super User					
≥ 2 doses a month on average	4 (44.4)	25 (46.3)	24 (52.2)	33 (61.1)	86 (52.8)

Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.1.2.8

なお、DIAZ.001.05 試験の小児被験者（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。6～11 歳の被験者では、23/45 例（51.1%）で発現した 90/784 件（11.5%）の発作に対し

て 2 回目投与が行われ、2 回目の投与時期は 22 件（24.4%）が 1 回目投与から 4 時間以内、68 件（75.6%）が 1 回目投与の 4～24 時間後であった。12～17 歳の被験者では、18/33 例（54.5%）で発現した 96/850 件（11.3%）の発作に対して 2 回目投与が行われ、2 回目の投与時期は 48 件（50.0%）が 1 回目投与から 4 時間以内、48 件（50.0%）が 1 回目投与の 4～24 時間後であった（第 2.7.6.9.5 項）。

DIAZ.001.08 試験

本試験には 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。安全性評価期間及び継続投与期間の治験薬の曝露状況を表 2.7.4-5 に示す。

5 mg 投与例の投与回数の平均値（標準偏差）は 3.67（2.517）回であり、範囲は 1～6 回であった。1 カ月あたりの投与回数の平均値（標準偏差）は 0.51（0.337）回で、範囲は 0.1～0.8 であった。10 mg 投与例の投与回数の平均値（標準偏差）は 10.82（15.198）回であり、範囲は 1～77 回であった。1 カ月あたりの投与回数の平均値（標準偏差）は 1.27（1.487）回であり、範囲は 0.1～6.4 であった。15 mg 投与例の投与回数の平均値（標準偏差）は 17.75（22.411）回であり、範囲は 1～49 回であった。1 カ月あたりの投与回数の平均値（標準偏差）は 1.02（1.211）回であり、範囲は 0.1～2.7 であった。

表 2.7.4-5　治験薬の曝露：DIAZ.001.08 試験（安全性評価期間及び継続投与期間）（全被験者）

	Statistic	NRL-1 Dose (mg)			Total
		5 mg (N = 3)	10 mg (N = 28)	15 mg (N = 4)	(N = 35)
Number of doses	Total	11.00	303.00	71.00	385.00
	n	3	28	4	35
	Mean (SD)	3.67 (2.517)	10.82 (15.198)	17.75 (22.411)	11.00 (15.435)
	Median	4.00	6.00	10.50	5.00
	Min-Max	1.0 - 6.0	1.0 - 77.0	1.0 - 49.0	1.0 - 77.0
Number of doses per month	n	3	28	4	35
	Mean (SD)	0.51 (0.337)	1.27 (1.487)	1.02 (1.211)	1.18 (1.393)
	Median	0.61	0.71	0.65	0.67
	Min-Max	0.1 - 0.8	0.1 - 6.4	0.1 - 2.7	0.1 - 6.4
Number of doses per month category					
<2	n (%)	3 (100.0)	21 (75.0)	3 (75.0)	27 (77.1)
2-5	n (%)	0	6 (21.4)	1 (25.0)	7 (20.0)
>5	n (%)	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
Total doses (mg)	n	3	28	4	35
	Mean (SD)	21.67 (17.559)	121.96 (213.950)	262.50 (335.969)	129.43 (222.446)
	Median	20.00	60.00	150.00	50.00
	Min-Max	5.0 - 40.0	10.0 - 1135.0	15.0 - 735.0	5.0 - 1135.0
Doses (mg) per month	n	3	28	4	35
	Mean (SD)	3.00 (2.285)	14.00 (19.503)	15.16 (18.155)	13.19 (18.482)
	Median	3.07	7.07	9.26	5.60
	Min-Max	0.7 - 5.2	0.8 - 94.9	1.3 - 40.8	0.7 - 94.9

Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.3.1.1.2

NRL-1J01 試験

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

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。試験が中止された被験者は 7 例（19.4%）であった。試験中止の理由は、同意の撤回 6 例（16.7%）及び治験実施計画書からの逸脱 1 例（2.8%）であった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

NRL-1J02 試験

NRL-1J02 試験の安全性解析対象集団（Part 1、Part 1＋Part 2）での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4-6 に示す。

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被験者が 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 を合計した安全性解析対象集団は 18 例であり、人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性は Part 1 の安全性解析対象集団とほぼ同じであった。

表 2.7.4-6　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：NRL-1J02 試験
（安全性解析対象集団）

	Part 1 (N=16)	Part 1 + Part 2 (N=18)
Sex, n (%)		
Male	8 (50.0)	10 (55.6)
Female	8 (50.0)	8 (44.4)
Age category (years), n (%)		
6<= <=11	9 (56.3)	10 (55.6)
12<= <18	7 (43.8)	8 (44.4)
Age (years)		
n	16	18
Mean(SD)	11.0 (3.9)	10.9 (3.9)
95% CI of mean	[8.9 , 13.1]	[9.0 , 12.9]
Median	11.0	11.0
[Min , Max]	[6 , 17]	[6 , 17]
[Q1 , Q3]	[7.0 , 15.0]	[7.0 , 15.0]
Body weight category (kg), n (%)		
10<= <20	0	0
20<= <30	9 (56.3)	9 (50.0)
30<= <40	3 (18.8)	4 (22.2)
40<= <50	1 (6.3)	1 (5.6)
50<= <60	1 (6.3)	2 (11.1)
60<=	2 (12.5)	2 (11.1)
Body weight (kg)		
n	16	18
Mean(SD)	34.73 (14.13)	36.00 (14.55)
95% CI of mean	[27.20 , 42.26]	[28.77 , 43.23]
Median	28.65	30.80
[Min , Max]	[20.4 , 63.8]	[20.4 , 63.8]
[Q1 , Q3]	[24.65 , 39.95]	[27.10 , 40.90]
BMI (kg/m^2)		
n	16	18
Mean(SD)	17.64 (4.04)	18.24 (4.33)
95% CI of mean	[15.48 , 19.79]	[16.09 , 20.39]
Median	17.25	17.80
[Min , Max]	[12.1 , 24.7]	[12.1 , 26.3]
[Q1 , Q3]	[14.65 , 20.70]	[14.90 , 22.20]
Diagnosis of epilepsy, n (%)		
Focal Epilepsy	7 (43.8)	8 (44.4)
Generalized Epilepsy	1 (6.3)	1 (5.6)
Combined Generalized and Focal Epilepsy	6 (37.5)	7 (38.9)
Unknown Epilepsy	2 (12.5)	2 (11.1)
Frequency of epilepsy (/week)		
n	16	18
Mean(SD)	6.1 (8.5)	6.1 (8.2)
95% CI of mean	[1.5 , 10.6]	[2.0 , 10.2]
Median	1.0	1.0
[Min , Max]	[1 , 24]	[1 , 24]
[Q1 , Q3]	[1.0 , 6.0]	[1.0 , 8.0]
Symptoms at the start of study drug administration, n (%)		
i. A current single convulsive seizure persisting 5 minutes or longer.	4 (25.0)	--
ii. Three or more convulsive seizures within the preceding hour and currently experiencing a convulsive seizure.	12 (75.0)	--
iii. Two or more convulsions in succession with no recovery of consciousness and currently experiencing a convulsive seizure.	0	--

Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.1.2-3、Table 14.1.2-6

DIAZ.001.05 試験

DIAZ.001.05 試験の安全性解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.4-7 に示す。本試験の被験者は、女性 89 例（54.6%）及び男性 74 例（45.4%）、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。年齢の中央値（範囲）は 18.0 歳（6～65 歳）であった。

表 2.7.4-7　人口統計学的特性：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）

Demographics	5 mg (N = 9)	10 mg (N = 54)	15 mg (N = 46)	20 mg (N = 54)	Total (N = 163)
Sex; n (%)					
Male	2 (22.2)	28 (51.9)	15 (32.6)	29 (53.7)	74 (45.4)
Female	7 (77.8)	26 (48.1)	31 (67.4)	25 (46.3)	89 (54.6)
Age (years)					
Mean (SD)	9.3 (6.54)	12 (9.02)	27.1 (13.94)	33.1 (13.09)	23.1 (15.11)
Median	7.0	10.0	24.0	31.0	18.0
Min, Max	6, 26	6, 65	6, 59	11, 59	6, 65
Race; n (%)					
White	7 (77.8)	42 (77.8)	40 (87.0)	45 (83.3)	134 (82.2)
Black or African American	1 (11.1)	7 (13.0)	4 (8.7)	4 (7.4)	16 (9.8)
Asian	1 (11.1)	3 (5.6)	0	0	4 (2.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (2.2)	4 (7.4)	5 (3.1)
Other	0	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.5)
Ethnicity; n (%)					
Hispanic or Latino	1 (11.1)	10 (18.5)	4 (8.7)	5 (9.3)	20 (12.3)
Non-Hispanic or Latino	8 (88.9)	44 (81.5)	42 (91.3)	49 (90.7)	143 (87.7)

Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.1.2.2.3

DIAZ.001.05 試験に参加した被験者のうち 6～17 歳の被験者は 89 例（6～11 歳 53 例、12～17 歳 36 例）であった。このうち 1 回以上の治験薬を受けた安全性解析対象集団の小児被験者は 78 例（6～11 歳 45 例、12～17 歳 33 例）であった。小児被験者での女性の割合は 6～11 歳及び 12～17 歳でそれぞれ 57.8%及び 39.4%であった。年齢の中央値はそれぞれ 7.0 歳及び 13.0 歳、体重の平均値は 25.6 kg 及び 50.6 kg であった（第 2.7.6.9.4 項）。

DIAZ.001.08 試験

DIAZ.001.08 試験に組入れられたすべての被験者での人口統計学的特性を表 2.7.4-8 に示す。被験者の年齢は 2.0～5.8 歳であった。内訳は、2～3 歳が 18 例（51.4%）であり、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。また、民族は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。

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（全例が 4～5 歳）であった。

表 2.7.4-8　人口統計学的特性：DIAZ.001.08 試験（全被験者）

Demographics	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 28)	15 mg (N = 4)	Total (N = 35)
Sex; n (%)				
Male	1 (33.3)	18 (64.3)	2 (50.0)	21 (60.0)
Female	2 (66.7)	10 (35.7)	2 (50.0)	14 (40.0)
Age (years)				
n	3	28	4	35
Mean (SD)	2.73 (0.945)	3.91 (0.907)	5.03 (0.263)	3.93 (0.990)
Q1 – Q3	2.00-3.80	3.45-4.50	4.80-5.25	3.40-4.80
Median	2.40	3.90	5.00	3.90
Minimum, Maximum	2.0-3.8	2.0-5.8	4.8-5.3	2.0-5.8
Age Category; n (%)				
2 – 3 years	3 (100.0)	15 (53.6)	0	18 (51.4)
4 – 5 years	0	13 (46.4)	4 (100.0)	17 (48.6)
Height (cm)				
n	3	28	4	35
Mean (SD)	82.57 (7.276)	100.27 (9.058)	112.23 (6.155)	100.12 (10.773)
Q1 – Q3	74.30-88.00	97.75-103.00	107.55-116.90	97.00-104.10
Median	85.40	101.00	113.40	101.00
Minimum, Maximum	74.3-88.0	64.0-115.0	104.1-118.0	64.0-118.0
Weight (kg)				
n	3	28	4	35
Mean (SD)	11.07 (0.115)	16.62 (2.087)	29.10 (4.022)	17.57 (5.001)
Q1 – Q3	11.00-11.20	15.25-18.00	26.10-32.10	15.00-18.50
Median	11.00	16.55	30.30	16.90
Minimum, Maximum	11.0-11.2	12.8-20.4	23.6-32.2	11.0-32.2
BMI (kg/m^2)				
n	3	28	4	35
Mean (SD)	16.3 (3.21)	17.1 (5.77)	23.8 (5.32)	17.8 (5.86)
Q1 – Q3	14.0-20.0	15.0-17.5	19.5-28.0	15.0-18.0
Median	15.0	16.0	23.5	16.0
Minimum, Maximum	14-20	13-45	18-30	13-45
Ethnicity; n (%)				
Hispanic or Latino	2 (66.7)	12 (42.9)	3 (75.0)	17 (48.6)
Non-Hispanic or Latino	1 (33.3)	16 (57.1)	1 (25.0)	18 (51.4)
Race; n (%)				
Asian	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Black or African American	0	4 (14.3)	0	4 (11.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	3 (100.0)	20 (71.4)	2 (50.0)	25 (71.4)
Multiple	0	2 (7.1)	1 (25.0)	3 (8.6)
Other	0	2 (7.1)	1 (25.0)	3 (8.6)

Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.1.2.1

NRL-1J01 試験

NRL-1J01 試験の安全性解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.4-9 に示す。本試験は男性のみを対象とした。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。

表 2.7.4-9　人口統計学的特性：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団）

	5 mg (N=30)	10 mg (N=28)	20 mg (N=30)	Total (N=30)
Age (years)				
Mean (SD)	30.1 (6.56)	30.2 (6.55)	30.1 (6.56)	30.1 (6.56)
Median	30.5	30.5	30.5	30.5
Min, Max	20, 45	20, 45	20, 45	20, 45
Sex				
Male	30 (100%)	28 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Female	0	0	0	0
Height (cm)				
Mean (SD)	170.66 (5.894)	170.63 (5.910)	170.66 (5.894)	170.66 (5.894)
Median	170.75	170.75	170.75	170.75
Min, Max	159.8, 181.6	159.8, 181.6	159.8, 181.6	159.8, 181.6
Weight (kg)				
Mean (SD)	64.15 (8.344)	64.35 (8.180)	64.15 (8.344)	64.15 (8.344)
Median	65.15	65.15	65.15	65.15
Min, Max	51.5, 83.1	52.8, 83.1	51.5, 83.1	51.5, 83.1
Body Mass Index (kg/m^2)				
Mean (SD)	21.98 (2.282)	22.06 (2.277)	21.98 (2.282)	21.98 (2.282)
Median	21.77	21.77	21.77	21.77
Min, Max	18.2, 28.7	18.2, 28.7	18.2, 28.7	18.2, 28.7

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.1.3.3

DIAZ.001.02 試験

DIAZ.001.02 試験での安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-10 に示す。本試験の被験者は、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%）であり、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。

表 2.7.4-10　人口統計学的特性：DIAZ.001.02 試験（安全性解析対象集団）

Demographics	5 mg (N = 36)	10 mg (N = 36)	20 mg (N = 36)	2x10 mg (N = 36)	Total (N = 36)
Sex; n (%)					
Male	25 (69.4)	25 (69.4)	25 (69.4)	25 (69.4)	25 (69.4)
Female	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (30.6)
Age (Year)					
Mean (SD)	36 (9.90)	36 (9.90)	36 (9.90)	36 (9.90)	36 (9.90)
Median	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0
Min, Max	20, 55	20, 55	20, 55	20, 55	20, 55
Race; n (%)					
White	5 (13.9)	5 (13.9)	5 (13.9)	5 (13.9)	5 (13.9)
Black or African American	27 (75.0)	27 (75.0)	27 (75.0)	27 (75.0)	27 (75.0)
Other	4 (11.1)	4 (11.1)	4 (11.1)	4 (11.1)	4 (11.1)
Ethnicity; n (%)					
Hispanic or Latino	6 (16.7)	6 (16.7)	6 (16.7)	6 (16.7)	6 (16.7)
Non-Hispanic or Latino	30 (83.3)	30 (83.3)	30 (83.3)	30 (83.3)	30 (83.3)
Weight (kg)					
Mean (SD)	85.7 (13.38)	85.7 (13.38)	85.7 (13.38)	85.7 (13.38)	85.7 (13.38)
Median	89.0	89.0	89.0	89.0	89.0
Min, Max	52, 108	52, 108	52, 108	52, 108	52, 108

Source：DIAZ001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.1.2.2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

NRL-1J02 試験

NRL-1J02 試験で認められた SOC/PT 別の全ての有害事象を表 2.7.4-11 に示す。

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。

表 2.7.4-11 全ての有害事象：NRL-1J02 試験（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term MedDRA	Part 1 (N=16) n (%)	Part 1 + Part 2 (N=18) n (%)
Total number of patients with at least one event	6 (37.5)	14 (77.8)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (5.6)**
貧血	0	1 (5.6)
胃腸障害	**1 (6.3)**	**3 (16.7)**
下痢	0	1 (5.6)
悪心	0	1 (5.6)
嘔吐	1 (6.3)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**4 (22.2)**
発熱	0	4 (22.2)
感染症および寄生虫症	**1 (6.3)**	**6 (33.3)**
β溶血性レンサ球菌感染	0	1 (5.6)
ウイルス性胃炎	0	1 (5.6)
インフルエンザ	0	4 (22.2)
上咽頭炎	1 (6.3)	3 (16.7)
上気道感染	0	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (5.6)**
転倒	0	1 (5.6)
神経系障害	**3 (18.8)**	**7 (38.9)**
意識レベルの低下	0	1 (5.6)
てんかん	1 (6.3)	2 (11.1)
頭痛	1 (6.3)	1 (5.6)
傾眠	1 (6.3)	3 (16.7)
てんかん重積状態	0	1 (5.6)
腎および尿路障害	**0**	**1 (5.6)**
蛋白尿	0	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (12.5)**	**4 (22.2)**
鼻出血	1 (6.3)	1 (5.6)
鼻粘膜障害	1 (6.3)	1 (5.6)
口腔咽頭不快感	1 (6.3)	1 (5.6)
鼻痛	2 (12.5)	3 (16.7)
アレルギー性鼻炎	0	1 (5.6)

System Organ Class Preferred Term MedDRA	Part 1 (N=16) n (%)	Part 1 + Part 2 (N=18) n (%)
皮膚および皮下組織障害	**1 (6.3)**	**2 (11.1)**
皮膚炎	1 (6.3)	1 (5.6)
紫斑	0	1 (5.6)

MedDRA version 26.0
Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.3.1-3、Table 14.3.1-4

NRL-1J02 試験で認められた SOC/PT 別の全ての治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4-12 に示す。

Part 1 で認められた治験薬と関連のある有害事象は、傾眠及び口腔咽頭不快感（各 1 例［6.3%］）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。

Part 1＋Part 2 で認められた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。

表 2.7.4-12　全ての治験薬と関連のある有害事象：NRL-1J02 試験（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term MedDRA	Part 1 (N=16) n (%)	Part 1 + Part 2 (N=18) n (%)
Total number of patients with at least one event	2 (12.5)	5 (27.8)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (5.6)**
貧血	0	1 (5.6)
神経系障害	**1 (6.3)**	**3 (16.7)**
意識レベルの低下	0	1 (5.6)
傾眠	1 (6.3)	3 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (6.3)**	**1 (5.6)**
口腔咽頭不快感	1 (6.3)	1 (5.6)

MedDRA version 26.0
Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.3.1-13、Table 14.3.1-14

Part 1 で認められた有害事象は、てんかんの 1 件を除き、いずれも Grade 1 の事象であった。てんかんは Grade 4 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関連はないと判定された。

Part 1＋Part 2 で認められた有害事象は、てんかん及びてんかん重積状態（各 1 件）を除き、いずれも Grade 1 又は Grade 2 の事象であった。Part 2 で新たに発現したてんかん重積状態は Grade3 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関連はないと判定された。

DIAZ.001.05 試験

DIAZ.001.05 試験で全体の発現割合が 2%以上の SOC/PT 別の有害事象を表 2.7.4-13 に示す。何らかの有害事象が認められた被験者は 134 例（82.2%）であった。発現割合が 2%以上の有害事象は、痙攣発作（31 例、19.0%）、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。

被験者ごとに最も高い Grade で集計した Grade 別有害事象は、Grade 1 が 49 例（30.1%）、Grade 2 が 53 例（32.5%）、Grade 3 が 31 例（19.0%）及び Grade 5（死亡）が 1 例（0.6%）であった。

表 2.7.4-13　全体集団の 2%以上に認められた有害事象：DIAZ.001.05 試験
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	5 mg (N = 9) n (%)	10 mg (N = 54) n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 163) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	8 (88.9)	48 (88.9)	36 (78.3)	42 (77.8)	134 (82.2)
感染症および寄生虫症	**6 (66.7)**	**38 (70.4)**	**16 (34.8)**	**23 (42.6)**	**83 (50.9)**
上咽頭炎	1 (11.1)	12 (22.2)	3 (6.5)	4 (7.4)	20 (12.3)
上気道感染	0	9 (16.7)	7 (15.2)	4 (7.4)	20 (12.3)
インフルエンザ	3 (33.3)	6 (11.1)	3 (6.5)	1 (1.9)	13 (8.0)
肺炎	0	6 (11.1)	2 (4.3)	4 (7.4)	12 (7.4)
尿路感染	1 (11.1)	4 (7.4)	3 (6.5)	3 (5.6)	11 (6.7)
副鼻腔炎	1 (11.1)	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.7)	8 (4.9)
耳感染	0	6 (11.1)	0	1 (1.9)	7 (4.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (11.1)	3 (5.6)	2 (4.3)	0	6 (3.7)
ウイルス感染	0	3 (5.6)	1 (2.2)	1 (1.9)	5 (3.1)
中耳炎	0	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.5)
神経系障害	**3 (33.3)**	**24 (44.4)**	**23 (50.0)**	**19 (35.2)**	**69 (42.3)**
痙攣発作	1 (11.1)	13 (24.1)	11 (23.9)	6 (11.1)	31 (19.0)
傾眠	0	5 (9.3)	4 (8.7)	2 (3.7)	11 (6.7)
浮動性めまい	0	0	4 (8.7)	4 (7.4)	8 (4.9)
頭痛	0	0	3 (6.5)	4 (7.4)	7 (4.3)
てんかん重積状態	0	5 (9.3)	1 (2.2)	1 (1.9)	7 (4.3)
てんかん	0	3 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.7)	6 (3.7)
嗜眠	1 (11.1)	1 (1.9)	0	2 (3.7)	4 (2.5)
片頭痛	0	0	3 (6.5)	1 (1.9)	4 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (44.4)**	**13 (24.1)**	**11 (23.9)**	**13 (24.1)**	**41 (25.2)**
鼻部不快感	0	0	4 (8.7)	6 (11.1)	10 (6.1)
咳嗽	1 (11.1)	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.7)	8 (4.9)
鼻出血	0	3 (5.6)	1 (2.2)	0	4 (2.5)
鼻閉	0	1 (1.9)	2 (4.3)	1 (1.9)	4 (2.5)
胃腸障害	**3 (33.3)**	**14 (25.9)**	**10 (21.7)**	**12 (22.2)**	**39 (23.9)**
下痢	2 (22.2)	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.7)	9 (5.5)
嘔吐	1 (11.1)	4 (7.4)	2 (4.3)	2 (3.7)	9 (5.5)
便秘	1 (11.1)	5 (9.3)	1 (2.2)	1 (1.9)	8 (4.9)
悪心	0	3 (5.6)	3 (6.5)	2 (3.7)	8 (4.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (11.1)**	**15 (27.8)**	**6 (13.0)**	**9 (16.7)**	**31 (19.0)**
発熱	1 (11.1)	11 (20.4)	3 (6.5)	2 (3.7)	17 (10.4)

System Organ Class Preferred Term	5 mg (N = 9) n (%)	10 mg (N = 54) n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 163) n (%)
疲労	0	2 (3.7)	2 (4.3)	1 (1.9)	5 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**11 (20.4)**	**8 (17.4)**	**6 (11.1)**	**25 (15.3)**
挫傷	0	1 (1.9)	4 (8.7)	1 (1.9)	6 (3.7)
転倒	0	1 (1.9)	4 (8.7)	1 (1.9)	6 (3.7)
精神障害	**0**	**6 (11.1)**	**6 (13.0)**	**6 (11.1)**	**18 (11.0)**
不安	0	1 (1.9)	1 (2.2)	3 (5.6)	5 (3.1)
うつ病	0	0	3 (6.5)	1 (1.9)	4 (2.5)
臨床検査	**0**	**4 (7.4)**	**4 (8.7)**	**2 (3.7)**	**10 (6.1)**
体重増加	0	0	3 (6.5)	1 (1.9)	4 (2.5)
外科および内科処置	**1 (11.1)**	**5 (9.3)**	**2 (4.3)**	**2 (3.7)**	**10 (6.1)**
迷走神経刺激装置埋込み	0	3 (5.6)	0	1 (1.9)	4 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**3 (5.6)**	**3 (6.5)**	**2 (3.7)**	**8 (4.9)**
発疹	0	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.5)

MedDRA version 20.1
Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.2.3

DIAZ.001.08 試験

安全性評価期間で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-14 に示す。全体での発現割合が 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。また、継続投与期間に移行した被験者は 28 例であり、継続投与期間全体で最も多く認められた有害事象は、尿路感染及びウイルス感染（各 2 例、7.1%）であった（5.3.3.2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.2.3.2）。

表 2.7.4-14　全体集団の 2 例以上に認められた有害事象：DIAZ.001.08 試験（全被験者）（安全性評価期間）

System Organ Class Preferred Term	5 mg (n = 3) n (%)	10 mg (n = 28) n (%)	15 mg (n = 4) n (%)	Total (n = 35) n (%)
At least one TEAE	3 (100.0)	18 (64.3)	3 (75.0)	24 (68.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻漏	2 (66.7)	6 (21.4)	1 (25.0)	9 (25.7)
鼻粘膜障害	0	4 (14.3)	0	4 (11.4)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	0	3 (10.7)	1 (25.0)	4 (11.4)
上気道感染	0	3 (10.7)	0	3 (8.6)
ウイルス感染	0	3 (10.7)	0	3 (8.6)
インフルエンザ	1 (33.3)	1 (3.6)	0	2 (5.7)
中耳炎	0	2 (7.1)	0	2 (5.7)
誤嚥性肺炎	0	2 (7.1)	0	2 (5.7)
RS ウイルス感染	0	1 (3.6)	1 (25.0)	2 (5.7)
ライノウイルス感染	0	1 (3.6)	1 (25.0)	2 (5.7)
神経系障害				
痙攣発作	1 (33.3)	3 (10.7)	1 (25.0)	5 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	3 (100.0)	4 (14.3)	1 (25.0)	8 (22.9)
胃腸障害				
嘔吐	1 (33.3)	1 (3.6)	0	2 (5.7)

MedDRA version 25.1
Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.3.2.3.1

安全性評価期間で認められた治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4-15 に示す。治験薬と関連ありと判定された有害事象は 7 例（20.0%）に認められた。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。継続投与期間では治験薬と関連ありと判定された有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-15　全ての治験薬と関連のある有害事象：DIAZ.001.08 試験（全被験者）（安全性評価期間）

System Organ Class Preferred Term	5 mg (n = 3) n (%)	10 mg (n = 28) n (%)	15 mg (n = 4) n (%)	Total (n= 35) n (%)
At least one treatment related TEAE	1 (33.3)	5 (17.9)	1 (25.0)	7 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (33.3)**	**2 (7.1)**	**0**	**3 (8.6)**
鼻粘膜障害	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
鼻浮腫	1 (33.3)	0	0	1 (2.9)
鼻漏	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
眼障害	**0**	**1 (3.6)**	**0**	**1 (2.9)**
眼瞼炎	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
胃腸障害	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
嘔吐	1 (33.3)	0	0	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (2.9)**
投与部位疼痛	0	0	1 (25.0)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (3.6)**	**0**	**1 (2.9)**
誤嚥性肺炎	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
神経系障害	**0**	**1 (3.6)**	**0**	**1 (2.9)**
傾眠	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)

MedDRA version 25.1
Source: DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.3.2.5.1

被験者ごとに最も高い Grade で集計した安全性評価期間の Grade 別有害事象は、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（5.3.3.2-2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.2.4.1）。

継続投与期間の Grade 別有害事象は、Grade 1 が 28 例中 4 例（14.3%）、Grade 2 が 3 例（10.7%）及び Grade 3 が 2 例（7.1%）であった。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった（5.3.3.2-2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.2.4.2）。

NRL-1J01 試験

NRL-1J01 試験で認められた SOC/PT 別の有害事象を表 2.7.4-16 に示す。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%）であった。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。

表 2.7.4-16　全ての有害事象：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	5 mg (N=30) n (%)	10 mg (N=28) n (%)	20 mg (N=30) n (%)
Any TEAE	24 (80.0%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (3.3%)**
外耳痛	0	0	1 (3.3%)
感染症および寄生虫症	**1 (3.3%)**	**0**	**1 (3.3%)**
COVID-19	0	0	1 (3.3%)
クラミジア感染	1 (3.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (3.3%)**	**0**	**1 (3.3%)**
背部痛	1 (3.3%)	0	0
顎痛	0	0	1 (3.3%)
神経系障害	**17 (56.7%)**	**21 (75.0%)**	**29 (96.7%)**
味覚不全	0	2 (7.1%)	0
嗅覚減退	0	1 (3.6%)	0
傾眠	17 (56.7%)	21 (75.0%)	29 (96.7%)
精神障害	**0**	**0**	**1 (3.3%)**
うつ病	0	0	1 (3.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14 (46.7%)**	**12 (42.9%)**	**15 (50.0%)**
口腔咽頭痛	0	1 (3.6%)	1 (3.3%)
鼻痛	13 (43.3%)	12 (42.9%)	15 (50.0%)
鼻漏	1 (3.3%)	0	0

MedDRA version 25.0
Abbreviations: n = number of subjects with adverse event; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.2

NRL-1J01 試験で認められた SOC/PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4-17 に示す。治験薬と関連のある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 23/30 例（76.7%）、24/28 例（85.7%）及び 29/30 例（96.7%）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。

表 2.7.4-17　全ての治験薬と関連のある有害事象：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	5 mg (N=30) n (%)	10 mg (N=28) n (%)	20 mg (N=30) n (%)
Any Related TEAE	23 (76.7%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (3.3%)**
顎痛	0	0	1 (3.3%)
神経系障害	**17 (56.7%)**	**21 (75.0%)**	**29 (96.7%)**
味覚不全	0	2 (7.1%)	0
嗅覚減退	0	1 (3.6%)	0
傾眠	17 (56.7%)	21 (75.0%)	29 (96.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14 (46.7%)**	**12 (42.9%)**	**15 (50.0%)**
口腔咽頭痛	0	1 (3.6%)	1 (3.3%)
鼻痛	13 (43.3%)	12 (42.9%)	15 (50.0%)
鼻漏	1 (3.3%)	0	0

MedDRA version 25.0

Abbreviations: n = number of subjects with adverse event; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.3

DIAZ.001.02 試験

DIAZ.001.02 試験で 5%以上の被験者に認められた PT 別の有害事象を表 2.7.4-18 に示す。安全性解析対象集団 36 例中 35 例（97.2%）で 1 件以上の有害事象が認められた。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。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。

治験薬と関連のある有害事象は 34 例（94.4%）に認められた。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。

表 2.7.4-18　5%以上の被験者に認められた有害事象：DIAZ.001.02 試験
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	5mg (N=36) n (%)	10mg (N=36) n (%)	20mg (N=36) n (%)	2x10mg (N=36) n (%)	Total (N=36) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	17 (47.2)	13 (36.1)	19 (52.8)	24 (66.7)	35 (97.2)
神経系障害					
傾眠	16 (44.4)	13 (36.1)	18 (50.0)	22 (61.1)	34 (94.4)
臨床検査					
網状赤血球数増加	0	0	0	4 (11.1)	4 (11.1)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	3 (8.3)	3 (8.3)
ヘモグロビン減少	0	0	0	3 (8.3)	3 (8.3)
尿検査異常	0	0	0	3 (8.3)	3 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (5.6)	2 (5.6)
血圧低下	0	0	2 (5.6)	0	2 (5.6)
精神障害					
多幸気分	0	1 (2.8)	2 (5.6)	0	3 (8.3)

MedDRA version 19.0
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.3.1.2

2.7.4.2.1.2　死亡

DIAZ.001.05 試験では、死亡に至った有害事象が 1 例に認められた。被験者は 2[redacted] 歳白人男性で、NRL-1 20 mg の最終投与から 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。

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.08 試験では、試験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

NRL-1J02 試験

Part 1 では Grade 4 のてんかんが 1 例に認められ、発現の 2 日後に消失した。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。

Part 2 では Grade 1 のてんかん、Grade 2 のインフルエンザ及び Grade 3 のてんかん重積状態がそれぞれ 1 例に発現した。いずれも消失が確認され、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 試験で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-19 に示す。重篤な有害事象は 163 例中 50 例（30.7%）に認められた。全体での発現割合が 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%）並びにてんかん（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。

表 2.7.4-19　全ての重篤な有害事象：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	5 mg (N = 9) n (%)	10 mg (N = 54) n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 163) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	2 (22.2)	20 (37.0)	15 (32.6)	13 (24.1)	50 (30.7)
神経系障害	**2 (22.2)**	**18 (33.3)**	**10 (21.7)**	**6 (11.1)**	**36 (22.1)**
痙攣発作	1 (11.1)	11 (20.4)	8 (17.4)	4 (7.4)	24 (14.7)
てんかん重積状態	0	5 (9.3)	1 (2.2)	1 (1.9)	7 (4.3)
てんかん	0	2 (3.7)	1 (2.2)	2 (3.7)	5 (3.1)
群発発作	0	0	0	2 (3.7)	2 (1.2)
健忘	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
注意力障害	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
全身性強直性間代性発作	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
レノックス・ガストー症候群	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
嗜眠	1 (11.1)	0	0	0	1 (0.6)
筋痙直	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
部分発作	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
小発作てんかん	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
発作後状態	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**6 (11.1)**	**2 (4.3)**	**2 (3.7)**	**10 (6.1)**
肺炎	0	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.7)	7 (4.3)
膿瘍	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
穿孔性虫垂炎	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
結腸膿瘍	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
インフルエンザ	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	**0**	**3 (5.6)**	**1 (2.2)**	**2 (3.7)**	**6 (3.7)**
膵炎	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	2 (1.2)
嘔吐	0	2 (3.7)	0	0	2 (1.2)
便秘	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
大腸潰瘍	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
肛門周囲痛	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**2 (3.7)**	**1 (2.2)**	**2 (3.7)**	**5 (3.1)**
股関節部骨折	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	5 mg (N = 9) n (%)	10 mg (N = 54) n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 163) n (%)
関節脱臼	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
熱傷	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
創離開	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
手首関節骨折	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**3 (5.6)**	**4 (2.5)**
発熱	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	2 (1.2)
胸痛	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
てんかんにおける原因不明の突然死	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**2 (3.7)**	**1 (2.2)**	**1 (1.9)**	**4 (2.5)**
誤嚥性肺炎	0	1 (1.9)	1 (2.2)	0	2 (1.2)
急性呼吸不全	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
喘息	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
呼吸困難	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
拘束性肺疾患	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
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）	**0**	**0**	**2 (4.3)**	**1 (1.9)**	**3 (1.8)**
慢性骨髄性白血病	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
結腸直腸腺癌	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
平滑筋腫	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
精神障害	**0**	**1 (1.9)**	**1 (2.2)**	**1 (1.9)**	**3 (1.8)**
不安	0	0	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (1.2)
うつ病	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
幻視	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
大うつ病	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
自殺念慮	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**2 (4.3)**	**0**	**2 (1.2)**
脱水	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
栄養補給障害	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**2 (3.7)**	**0**	**0**	**2 (1.2)**
側弯症	0	2 (3.7)	0	0	2 (1.2)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**1 (2.2)**	**1 (1.9)**	**2 (1.2)**
月経過多	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
子宮出血	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
心臓障害	**0**	**0**	**1 (2.2)**	**0**	**1 (0.6)**
僧帽弁逸脱	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)
外科および内科処置	**0**	**0**	**1 (2.2)**	**0**	**1 (0.6)**
脳葉切除	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.6)

MedDRA version 20.1

Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.7.3

DIAZ.001.08 試験

安全性評価期間で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-20 に示す。重篤な有害事象が 35 例中 10 例（28.6%）に認められたが、いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された（5.3.3.2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.2.1.1）。

継続投与期間では重篤な有害事象が 28 例中 3 例（10.7%）に認められた。重篤な有害事象の内訳は、尿路感染（2 例、7.1%）、並びに肝損傷、てんかん重積状態、腎尿細管壊死、及び呼吸不全（各 1 例、3.6%）であった。いずれも治験薬と関連なしと判定された（5.3.3.2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.2.1.2, Table 14.3.2.6.2）。

表 2.7.4-20　重篤な有害事象：DIAZ.001.08 試験（安全性評価期間、全被験者）

System Organ Class Preferred Term	5 mg (n = 3) n (%)	10 mg (n = 28) n (%)	15 mg (n = 4) n (%)	Total (n = 35) n (%)
Number of Subjects with least one SAE	2 (66.7)	6 (21.4)	2 (50.0)	10 (28.6)
神経系障害	**0**	**4 (14.3)**	**1 (25.0)**	**5 (14.3)**
痙攣発作	0	3 (10.7)	1 (25.0)	4 (11.4)
てんかん	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
てんかん重積状態	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**2 (7.1)**	**0**	**3 (8.6)**
肺炎	1 (33.3)	0	0	1 (2.9)
誤嚥性肺炎	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
シュードモナス性肺炎	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (33.3)**	**1 (3.6)**	**1 (25.0)**	**3 (8.6)**
低酸素症	1 (33.3)	0	0	1 (2.9)
気胸	0	0	1 (25.0)	1 (2.9)
呼吸抑制	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
呼吸不全	0	0	1 (25.0)	1 (2.9)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (3.6)**	**0**	**1 (2.9)**
貧血	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
胃腸障害	**0**	**1 (3.6)**	**0**	**1 (2.9)**
膵炎	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (2.9)**
尿閉	0	0	1 (25.0)	1 (2.9)
血管障害	**0**	**1 (3.6)**	**0**	**1 (2.9)**
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)

MedDRA version 25.1
Source: DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.3.2.6.1

NRL-1J01 試験

NRL-1J01 試験では、重篤な有害事象は 20 mg 投与時に認められたうつ病の 1 例であった。被験者は第 2 期の治験薬（20 mg）投与 16 日後に Grade 3 のうつ病が発現し入院した。当該被験者の試験は中止された。被験者は投与 37 日後に退院し、投与 90 日後のフォローアップ調査で体調に大きな変化が見られていないことから、うつ病は軽快したと判定された。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。

DIAZ.001.02 試験

DIAZ.001.02 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

本申請では、試験中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象として評価した。

NRL-1J02 試験、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.08 試験では試験中止に至った有害事象は認められなかった。

DIAZ.001.05 試験

DIAZ.001.05 試験では、試験中止に至った有害事象は 163 例中 1 例（0.6%）に認められた。被験者は 43 歳白人女性で NRL-1 20 mg を使用しており、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。

NRL-1J01 試験

NRL-1J01 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 投与時に 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、第 2 期の治験薬投与 16 日後に発現し、当該被験者の試験は中止となった。COVID-19 は発現から 10 日後に回復が確認された。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。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、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結果を示す。

ジアゼパムの既知の重大な副作用である依存症については、第 2.7.4.5.6 項及び第 2.7.4.5.7 項で考察する。

鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）症状

いずれの試験でも治験薬投与の前後に鼻腔刺激性及び鼻粘膜症状を評価した。

NRL-1J02 試験では、Part 1 の発作発現後 24 時間以内の評価で、Grade 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）の刺激性が 2 例で認められたが、Part 1 及び Part 2 のいずれの評価時点でも Grade 1B（表在性粘膜びらん）以上の刺激性は認められなかった。症状別の鼻粘膜所見の評価では、Score 1（軽度の粘膜症状）の症状が 0～2 例で認められたが、Score 2（中程度の粘膜症状）の症状は鼻汁で認められた 1 例のみであった。

DIAZ.001.05 試験では、ほとんどの被験者でいずれの評価時点でも鼻腔刺激性は認められなかった。少数の被験者で Grade 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）又は 1B（表在性粘膜びらん）の刺激性が見られたが、Grade 1B を超える刺激性は認められなかった。症状別の鼻粘膜所見では鼻出血は Score 1（軽度の粘膜症状）、他の症状は Score 2（中程度の粘膜症状）を超えた被験者はいなかった。

DIAZ.001.08 試験では、治験薬投与後のいずれの時点でも Grade 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）を超える刺激性は認められなかった。また、いずれの時点でも Score 1（軽度の粘膜症状）を超える症状別の鼻粘膜所見は認められなかった。

NRL-1J01 試験では、鼻腔刺激性は、主として NRL-1 10 mg 及び 20 mg 投与時に、少数の被験者で認められた。鼻腔刺激性の程度はいずれも Grade 1A（局所的な鼻粘膜刺激又は炎症）であり、いずれも投与 24 時間以内に消失した。粘膜浮腫は、いずれの用量でも少数の被験者で Score 1（軽度の粘膜症状）の症状が認められ、一部の被験者では投与 24 時間後も残存した。用量との関連性は認められなかった。鼻汁は、いずれの用量でも少数の被験者で認められた。5 mg 投与時の 1 例で Score 3（重度の粘膜症状）の鼻汁が報告され、Grade 1 の有害事象として報告された。他の被験者はいずれも Score 1（軽度の粘膜症状）であった。鼻汁が認められた最も遅い時間は投与 6 時間後であった。用量との関連性は認められなかった。粘膜紅斑は、いずれの用量でも少数の被験者で Score 1（軽度の粘膜症状）の症状が認められた。粘膜紅斑が認められた最も遅い時間は投与 8 時間後であった。用量との関連性は認められなかった。粘膜痂皮形成は、NRL-1 20 mg 投与時の治験薬投与 4、6 及び 8 時間後にそれぞれ 2 例の被験者に Score 1（軽度の粘膜症状）の症状が認められた。鼻出血が認められた被験者はいなかった。

DIAZ.001.02 試験では、治験薬の用量と相関する治験薬投与前からの鼻腔刺激性の変化は認められなかった。ほとんどの被験者でいずれの評価時点でも鼻腔刺激性は認められず、Score 2（Minor bleeding which stops within 1 minute）を超える刺激性は認められなかった。

以上より、いずれの試験でも主に軽度～中等度の鼻腔刺激性又は鼻粘膜症状が認められたが、ほとんどの症状は一過性であることより、許容可能な症状であると判断した。

鼻腔の疼痛

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験及び DIAZ.001.02 試験では、治験薬投与前後に 10 cm の視覚的アナログスケール（VAS）を用いて、鼻腔の急性の痛みを評価した。

NRL-1J01 試験では、治験薬投与 15 分後の鼻腔の疼痛スコアの平均値（SD）は、5、10 及び 20 mg 投与時にそれぞれ 8.0（12.12）、7.2（13.64）及び 10.3（15.32）mm であり、いずれの用量でも治験薬投与後の最大値であった。

NRL-1J02 試験では、100 mm VAS の変化量の最大値は Part 1 の発作発現後 24 時間以内の評価時点で認められ、変化量の平均値（SD）は 6.5（15.0）mm であった。

DIAZ.001.02 試験では、治験薬の用量と相関する治験薬投与前からの鼻腔の疼痛の変化は認められなかった。5 mg 投与時の 1 例で投与 30 分後に 20 mm、20 mg 投与時の 1 例で投与 2 時間後に 10 mm の疼痛スコアが報告された以外は、すべての評価時点で 0 mm であった。

以上より、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判断した。

嗅覚検査

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.05 試験では、治験薬投与の前後に嗅覚検査を実施した。

NRL-1J01 試験（においスティックを用いた嗅覚検査）では、数例の被験者で治験薬投与後に 2～4 ポイントの嗅覚スコア低下が認められた。嗅覚スコアの低下が認められた被験者は NRL-1

20 mg 投与後に特に多かった。NRL-1 5 mg 投与後に 1 例で 6 ポイントの低下が認められた。嗅覚スコアの低下は投与 1 時間後に発現し、投与 4 時間後にはベースラインレベルに回復した。

NRL-1J02 試験（においスティックを用いた嗅覚検査）では、臨床的に重要な嗅覚の異常は認められなかった。

DIAZ.001.02 試験（NIH ツールボックス臭気識別テストを用いた嗅覚検査）では、治験薬投与 24 時間後までのベースラインからの変化量は−2 から+4 の範囲内であった。

DIAZ.001.05 試験（NIH ツールボックス臭気識別テストを用いた嗅覚検査）では、臨床的に重要な嗅覚の異常は認められなかった。

以上より、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いと判断した。

鎮静

NRL-1J01 試験、NRL-1J02 試験及び DIAZ.001.02 試験では治験薬投与前後に鎮静の程度を評価した。

NRL-1J01 試験では、医師評価による Score 3（眠っている、大きな声又は揺り動かすことでのみ覚醒する）の鎮静は、NRL-1 10 mg 投与 6 時間後に 1 例、NRL-1 20 mg 投与 1～4 時間後に 1～3 例で報告された。被験者（又は介助者）評価による Score 3（眠っている、大きな声又は揺り動かすことでのみ覚醒する）の鎮静は、NRL-1 20 mg 投与 2 及び 4 時間後に 1 例で報告された。その他の被験者での鎮静は Score 1（覚醒、若干うとうとするが、会話が可能）又は Score 2（うたた寝又は眠っている、容易に覚醒する）であった。

NRL-1J02 試験では、Part 1 の発作発現後 24 時間以内の評価時点で被験者（又は介助者）及び治験担当医師のいずれの判定でも Score 5（眠っている、覚醒不可）が 2 例（16.7%）で認められた。他の被験者では、すべての評価時点で Score 2（うたた寝又は眠っている、容易に覚醒する）以下であった。Part 2 では臨床的に問題となる鎮静は認められなかった。

DIAZ.001.02 試験では、治験薬の用量と相関する治験薬投与前からの鎮静の変化は認められなかった。20 mg 投与時の 1 例で投与 2 時間後に Score 3（眠っている、大きな声又は揺り動かすことでのみ覚醒する）が認められた以外は、いずれも Score 2（うたた寝又は眠っている、容易に覚醒する）以下であった。

以上より、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。

自殺念慮及び自殺行為のリスクモニタリング

NRL-1J01 試験、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.05 試験では治験薬投与前後にコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて自殺念慮や自殺関連行動を評価した。

NRL-1J01 試験では、試験期間を通じて自殺念慮、自殺行動又は自殺傾向が認められた被験者はいなかった。

DIAZ.001.02 試験では、1 例を除き投与前又は投与後に自殺念慮又は自殺関連行動を示した被験者はいなかった。

DIAZ.001.05 試験では、スクリーニング時に自殺念慮又は自殺行動あると回答した被験者が 10 例認められたが、Day 150 では 2 例であり、Day 365 は 0 例であった。

以上より、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いと判断した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

NRL-1J02 試験で認められた重篤な有害事象の文章による説明を 2.7.6.7.12 付録に示し、被験者ごとの完全な叙述を NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）12.3.2 項に示す。

DIAZ.001.05 試験で認められた死亡例及び重篤な有害事象の文章による説明を 2.7.6.8.11 付録に示し、被験者ごとの完全な叙述を DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）12.3 項に示す。

DIAZ.001.08 試験で認められた重篤な有害事象の文章による説明を 2.7.6.6.12 付録に示し、被験者ごとの完全な叙述を DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）12.3 項に示す。

NRL-1J01 試験で認められた重篤な有害事象の文章による説明を 2.7.6.2.12 付録に示し、被験者ごとの完全な叙述を NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）12.3.2 項に示す。

DIAZ.001.02 試験では死亡又は重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

いずれの試験でも被験者全体として臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。個々の被験者での臨床的に重要な異常所見は、有害事象として評価した。

臨床検査値の評価結果の詳細は、各試験の CSR に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

いずれの試験でも被験者全体として臨床的に重要な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。

バイタルサイン、心電図及び身体所見の詳細は、各試験の CSR に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 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 試験は被験者の年齢範囲が異なることから、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（第 2.7.6.9 項）を合わせて比較対象とした。

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（表 2.7.4-21）。

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（表 2.7.4-11）。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（表 2.7.4-12）。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（表 2.7.4-22）。

DIAZ.001.05 試験で発現割合が 2%以上の有害事象は、痙攣発作（31 例、19.0%）、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（表 2.7.4-13）。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。

DIAZ.001.05 試験では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%）並びにてんかん（5 例、3.1%）であった（表 2.7.4-19）。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。試験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.001.05 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（表 2.7.4-23）。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。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。

表 2.7.4-21　有害事象発現状況の概略：NRL-1J02 試験（安全性解析対象集団）

	Part 1 (N=16) n (%)	Part 1 + Part 2 (N=18) n (%)
Number of subjects with TEAE	6 (37.5)	14 (77.8)
Number of subjects with treatment related TEAE	2 (12.5)	5 (27.8)
Number of subjects with TEAE leading to death	0	0
Number of subjects with treatment related TEAE leading to death	0	0
Number of subjects with serious TEAE	1 (6.3)	3 (16.7)
Number of subjects with treatment related Serious TEAE	0	0
Number of subjects with TEAE leading to study discontinuation	0	0
Number of subjects with treatment related TEAE leading to study discontinuation	0	0

Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.3.1-1、Table 14.3.1-2

表 2.7.4-22　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）

Category	5 mg dose (N=9) n (%)	10 mg dose (N=54) n (%)	15 mg dose (N=46) n (%)	20 mg dose (N=54) n (%)	Total (N=163) n (%)
Number of subjects with TEAE	8 (88.9)	48 (88.9)	36 (78.3)	42 (77.8)	134 (82.2)
Number of subjects with treatment related TEAE	0	7 (13.0)	11 (23.9)	12 (22.2)	30 (18.4)
Number of subjects with TEAE leading to death	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
Number of subjects with serious TEAE	2 (22.2)	20 (37.0)	15 (32.6)	13 (24.1)	50 (30.7)
Number of subjects with TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)

Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.1.3

表 2.7.4-23　有害事象：DIAZ.001.05 試験（小児被験者、安全性解析対象集団）

	6～11 歳 (n = 45) n (%)	12～17 歳 (n = 33) n (%)
Number of subjects with TEAE	41 (91.1)	27 (81.8)
Number of subjects with treatment related TEAE	3 (6.7)	8 (24.2)
Number of subjects with serious TEAE	18 (40.0)	10 (30.3)
Number of subjects with treatment related Serious TEAE	0	0
Most common TEAEs (≥ 10%)		
上咽頭炎	12 (26.7)	3 (9.1)
痙攣発作	12 (26.7)	9 (27.3)
発熱	10 (22.2)	4 (12.1)
上気道感染	10 (22.2)	4 (12.1)
便秘	8 (17.8)	0
インフルエンザ	8 (17.8)	1 (3.0)
肺炎	6 (13.3)	4 (12.1)
尿路感染	6 (13.3)	1 (3.0)
嘔吐	6 (13.3)	2 (6.1)
下痢	5 (11.1)	3 (9.1)
副鼻腔炎	5 (11.1)	0
てんかん重積状態	5 (11.1)	1 (3.0)
傾眠	3 (6.7)	4 (12.1)
Most common treatment related TEAEs (≥ 2 patients)		
鼻出血	1 (2.2)	1 (3.0)
傾眠	0	2 (6.1)

Source：Tarquinio 2022（5.3.5.2-3）Table 2

NRL-1J01 試験と DIAZ.001.02 試験の結果を比較して、日本人と非日本人の健康成人における安全性の差異を検討した。

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（表 2.7.4-24）。

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（表 2.7.4-16）。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（表 2.7.4-17）。

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。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（表 2.7.4-25）。

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（表 2.7.4-18）。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。

NRL-1J01 試験と DIAZ.001.02 試験の有害事象発現状況に大きな違いは認められなかった。また、両試験ともに最も多く認められた有害事象は傾眠であり、その発現割合も概ね同程度であった。他の有害事象の発現割合は全般的に低く、健康成人において本剤の安全性に人種間の差異はないと考えられた。

表 2.7.4-24　有害事象発現状況の概略：NRL-1J01 試験（安全性解析対象集団）

	5 mg (N=30) n (%)	10 mg (N=28) n (%)	20 mg (N=30) n (%)
Number of subjects with TEAE	24 (80.0%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
Number of subjects with treatment related TEAE	23 (76.7%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
Number of subjects with TEAE leading to death	0	0	0
Number of subjects with treatment related TEAE leading to death	0	0	0
Number of subjects with serious TEAE	0	0	1 (3.3%)
Number of subjects with treatment related serious TEAE	0	0	0
Number of subjects with TEAE leading to study drug withdrawal	0	0	2 (6.7%)
Number of subjects with treatment related TEAE leading to study drug withdrawal	0	0	0

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.1

表 2.7.4-25　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.02 試験（安全性解析対象集団）

	5 mg (N=36) n (%)	10 mg (N=36) n (%)	20 mg (N=36) n (%)	2 x 10 mg (N=36) n (%)	Total (N=36) n (%)
Number of subjects with TEAE	17 (47.2)	13 (36.1)	19 (52.8)	24 (66.7)	35 (97.2)
Number of Subjects with Treatment Related TEAE	16 (44.4)	13 (36.1)	19 (52.8)	22 (61.1)	34 (94.4)
Number of subjects with TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAE	0	0	0	0	0
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation	0	0	0	0	0

Source：DIAZ001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.3.1.1

2.7.4.5.1.2　年齢

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）での有害事象発現状況の概略をそれぞれ表 2.7.4-26、表 2.7.4-27 及び表 2.7.4-28 に示す。

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。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

DIAZ.001.05 試験の低年齢小児集団（6～11 歳）では、有害事象が認められた被験者は 45 例中 41 例（91.1%）、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 3 例（6.7%）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 18 例（40.0%）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。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

DIAZ.001.05 試験の高年齢小児及び成人集団（12 歳以上）では、有害事象が認められた被験者は 118 例中 93 例（78.8%）、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 27 例（22.9%）であった。死亡した被験者が 1 例認められた。重篤な有害事象は 32 例（27.1%）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。試験中止に至った有害事象は 1 例（0.8%）に認められた。

表 2.7.4-26　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.08 試験（安全性評価期間、全被験者）

Category	5 mg (N = 3) n (%)	10 mg (N = 28) n (%)	15 mg (N = 4) n (%)	Total (N = 35) n (%)
Number of subjects with TEAE	3 (100.0)	18 (64.3)	3 (75.0)	24 (68.6)
Number of subjects with treatment related TEAE	1 (33.3)	5 (17.9)	1 (25.0)	7 (20.0)
Number of subjects with TEAE leading to death	0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAE	2 (66.7)	6 (21.4)	2 (50.0)	10 (28.6)
Number of subjects with treatment related serious TEAE	0	0	0	0
Number of subjects with TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	0

Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.3.2.1.1

表 2.7.4-27　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.05 試験（6～11 歳、安全性解析対象集団）

Category	5 mg dose (N=7) n (%)	10 mg dose (N=33) n (%)	15 mg dose (N=4) n (%)	20 mg dose (N=1) n (%)	Total (N=45) n (%)
Number of subjects with TEAE	6 (85.7)	30 (90.9)	4 (100.0)	1 (100.0)	41 (91.1)
Number of subjects with treatment related TEAE	0	3 (9.1)	0	0	3 (6.7)
Number of subjects with TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAE	2 (28.6)	13 (39.4)	2 (50.0)	1 (100.0)	18 (40.0)
Number of subjects with treatment related serious TEAE	0	0	0	0	0
Number of subjects with TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	0	0

Source: DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.6.1、Table 14.3.2.3

表 2.7.4-28　有害事象発現状況の概略：DIAZ.001.05 試験（12 歳以上、安全性解析対象集団）

Category	5 mg dose (N=2) n (%)	10 mg dose (N=21) n (%)	15 mg dose (N=42) n (%)	20 mg dose (N=53) n (%)	Total (N=118) n (%)
Number of subjects with TEAE	2 (100.0)	18 (85.7)	32 (76.2)	41 (77.4)	93 (78.8)
Number of subjects with treatment related TEAE	0	4 (19.0)	11 (26.2)	12 (22.6)	27 (22.9)
Number of subjects with TEAE leading to death	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.8)
Number of subjects with serious TEAE	0	7 (33.3)	13 (31.0)	12 (22.6)	32 (27.1)
Number of subjects with treatment related serious TEAE	0	0	0	0	0
Number of subjects with TEAE leading to study discontinuation	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.8)

Source: DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.6.2

年齢層別の被験者合計の 10%以上に認められた有害事象は、DIAZ.001.08 試験の安全性評価期間は、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%）（表 2.7.4-14）、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 12 例、26.7%）、上気道感染及び発熱（各 10 例、22.2%）、インフルエンザ及び便秘（各 8 例、17.8%）、肺炎、尿路感染及び嘔吐（各 6 例、13.3%）、副鼻腔炎、てんかん重積状態及び下痢（各 5 例、11.1%）（5.3.5.2-2 DIAZ.001.05 試験 CSR Table 14.3.1.2.1）、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（19 例、16.1%）であった（5.3.5.2-2 DIAZ.001.05 試験 CSR Table 14.3.1.2.2）。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（表 2.7.4-15、5.3.5.2-2 DIAZ.001.05 試験 CSR Table 14.3.1.3.1 及び Table 14.3.1.3.2）。

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。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　NRL-1 の 2 回目投与時における安全性

NRL-1 の 2 回目投与時の安全性を評価するため、DIAZ.001.05 試験で NRL-1 の 2 回目投与を行った被験者での安全性を評価した（第 2.7.6.11 項）。

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（表 2.7.4-29）。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（表 2.7.4-30）。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、試験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。

NRL-1J02 試験では 1 例で 2 回目投与が 2 回行われ、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。

表 2.7.4-29　2 回目投与から 1 日以内の有害事象：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）

Category, *n* (%)	**Second- dose subgroup (n = 79)**
Number of patients with TEAEs	12 (15.2)
痙攣発作	2 (2.5)
鼻出血	2 (2.5)
嘔吐	2 (2.5)
投与部位疼痛	1 (1.3)
味覚異常	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)
頭痛	1 (1.3)
血尿	1 (1.3)
感染性嚢腫	1 (1.3)
悪心	1 (1.3)
発熱	1 (1.3)
鎮静	1 (1.3)
傾眠	1 (1.3)
てんかん重積状態	1 (1.3)
血小板減少症	1 (1.3)
歯感染	1 (1.3)
Number of patients with treatment-related TEAEs	4 (5.1)
鼻出血	2 (2.5)
投与部位疼痛	1 (1.3)
味覚異常	1 (1.3)
傾眠	1 (1.3)

Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Table 3

表 2.7.4-30　有害事象発現状況：DIAZ.001.05 試験（安全性解析対象集団）

Category, n (%)	Second-dose subgroup (n = 79)	Overall population (N = 163)
Number of patients with TEAEs	67 (84.8)	134 (82.2)
Number of patients with SAEs	28 (35.4)	50 (30.7)
Death	1 (1.3) [a]	1 (0.6) [a]
Important medical events	6 (7.6)	10 (6.1)
Requires/prolongs hospitalization	25 (31.6)	44 (27.0)
Number of patients who discontinued due to a TEAE	1 (1.3) [a]	1 (0.6) [a]
Number of patients with treatment-related TEAEs	19 (24.1)	30 (18.4)
Most common TEAEs (>5% in the second dose group)		
痙攣発作	16 (20.3)	31 (19.0)
上咽頭炎	15 (19.0)	20 (12.3)
上気道感染	10 (12.7)	20 (12.3)
インフルエンザ	9 (11.4)	13 (8.0)
発熱	8 (10.1)	17 (10.4)
傾眠	8 (10.1)	11 (6.7)
嘔吐	7 (8.9)	9 (5.5)
下痢	6 (7.6)	9 (5.5)
頭痛	6 (7.6)	7 (4.3)
悪心	6 (7.6)	8 (4.9)
便秘	5 (6.3)	8 (4.9)
てんかん	5 (6.3)	6 (3.7)
鼻部不快感	5 (6.3)	10 (6.1)
てんかん重積状態	5 (6.3)	7 (4.3)
尿路感染	5 (6.3)	11 (6.7)
咳嗽	4 (5.1)	8 (4.9)
耳感染	4 (5.1)	7 (4.3)
肺炎	4 (5.1)	12 (7.4)

a　Not deemed possibly or probably treatment related.
Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Table 2

2.7.4.5.2.2　その他の外因性要因

その他の外因性要因による安全性への影響は検討していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

NRL-1 と他の薬剤との薬物相互作用を評価する新たな試験は実施していない。本剤の米国 prescribing information（2023 年 1 月改訂）に記載された薬物相互作用に関する情報を以下に示す。

2.7.4.5.3.1　ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドの併用の影響

ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドは、呼吸を制御する中枢神経系の異なる受容体に作用するため、併用により呼吸抑制のリスクが増加する。ベンゾジアゼピン系薬剤は GABA-A 受容体部位で相互作用し、オピオイドは主にμ受容体で相互作用する。ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドを併用した場合、ベンゾジアゼピン系薬剤がオピオイドに関連した呼吸抑制を顕著に悪化させる可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドの併用時の投与量及び投与期間を制限し、患者の呼吸抑制及び鎮静を綿密に観察すること。

2.7.4.5.3.2　中枢神経抑制剤及びアルコール

他の中枢神経抑制剤（バルプロ酸など）の併用又はアルコール摂取によりジアゼパムの中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

2.7.4.5.3.3　NRL-1 の代謝に対する他剤の影響

ジアゼパムと CYP2C19 及び CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤との併用で相互作用が起こる可能性がある。

CYP2C19 及び CYP3A4 阻害剤

CYP2C19 阻害剤（シメチジン、キニジン、tranylcypromine など）及び CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、troleandomycin、クロトリマゾールなど）はジアゼパムの消失速度を低下させるため、NRL-1 の副作用が増大する可能性がある。

CYP2C19 誘導剤及び CYP3A4 誘導剤

CYP2C19 誘導剤（リファンピシンなど）及び CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、デキサメタゾン、フェノバルビタールなど）はジアゼパムの消失速度を上昇させるため、NRL-1 の効果が低下する可能性がある。

2.7.4.5.3.4　他剤の代謝に対する NRL-1 の影響

ジアゼパムは CYP2C19 及び CYP3A4 の基質であるため、NRL-1 が CYP2C19 の基質（オメプラゾール、プロプラノロール、イミプラミンなど）及び CYP3A4 の基質（シクロスポリン、パクリタキセル、テオフィリン、ワルファリンなど）である薬剤の代謝に影響を及ぼし、薬物相互作用を誘発する可能性がある。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、妊娠及び授乳時の使用に関する報告はなかった。本剤の米国 prescribing information（2023 年 1 月改訂）に記載された妊娠及び授乳時の使用に関する情報を以下に示す。

2.7.4.5.4.1　妊娠時の使用

リスクの要約

妊娠後期にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した母親から出生した新生児に、新生児鎮静又は離脱症状が発現したとの報告がある。

ベンゾジアゼピン系薬剤に曝露された妊婦に関する公表観察研究で得られたデータからは、ベンゾジアゼピン系薬剤と重大な先天性欠損との明確な関連性は報告されていない。

動物試験では、妊娠の器官形成期にジアゼパムを投与した結果、臨床用量を超える用量で胎児奇形の発生率が増加した。ジアゼパム及びその他のベンゾジアゼピン系薬剤のデータによると、臨床用量相当量を出生前又は出生後早期に曝露した動物の所見に基づき、神経細胞死の増加並びに神経行動学的機能及び免疫機能への長期的な影響の可能性があることが示唆された。

対象患者集団に対する重大な先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。全ての妊娠は、先天性欠損、喪失、又はその他有害な転帰の背景リスクを有する。米国の一般集団での臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクの推定値はそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床的考察

胎児・新生児に対する副作用

ベンゾジアゼピン系薬剤は胎盤を通過し、新生児に呼吸抑制、筋緊張低下、鎮静をもたらすことがある。妊娠中又は分娩中に NRL-1 に曝露した新生児について、鎮静、呼吸抑制、筋緊張低下、哺乳障害の徴候がないか観察すること。妊娠中に NRL-1 に曝露した新生児について、離脱症状の徴候がないか観察すること。これらの新生児は適宜管理すること。

妊娠時の使用に関するデータ

ヒトにおけるデータ

妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤の使用に関する観察研究の公表データからは、ベンゾジアゼピン系薬剤と重大な先天性欠損との明確な関連性は報告されていない。初期の研究では、ジアゼパム及びクロルジアゼポキシドによる先天性奇形のリスク増加が報告されたが、一貫したパターンは認められていない。さらに、妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤使用に関するより最近の症例対照研究及びコホート研究の多くは、飲酒、喫煙、及び他の薬物との交絡曝露で調整されており、これらの所見は確認されていない。

動物データ

マウス及びハムスターにジアゼパム 100 mg/kg 以上（体表面積換算で最大推奨臨床用量［0.6 mg/kg/日］の約 13 倍以上）を単回経口投与したとき、胎児奇形の発生率増加が認められた。これらの動物種で器官形成期に母体毒性を示す高用量のジアゼパムを投与したところ、高頻度に一貫して認められた奇形は口蓋裂及び外脳症であった。

公表された動物試験では、ベンゾジアゼピン系薬剤又は GABA 作動性抑制を増強するその他の薬剤を新生仔ラットに投与したところ、ヒトにおいて発作が抑制された血漿中濃度において発達中の脳に広範なアポトーシスによる神経変性が認められた。ラットでこれらの変化が起こりやすい期間（出生後 0～14 日）にはヒトにおける妊娠後期で起こる脳発達期間が含まれる。

2.7.4.5.4.2　授乳時の使用

リスクの要約

ジアゼパムはヒト乳汁中に排泄される。

母乳を介してベンゾジアゼピン系薬剤に曝露された乳児に、鎮静、栄養摂取不良、体重増加不良の報告がある。ジアゼパム及び／又はその活性代謝物が乳汁産生に及ぼす影響を評価するデータはない。

母乳哺育による発達及び健康上の利益、母親に対する NRL-1 使用の臨床的必要性、並びに NRL-1 又は治療中の母親の疾患が哺育児に及ぼす可能性のある有害な影響を併せて考慮すべきである。

臨床的考察

母乳を介して NRL-1 に曝露された乳児は、鎮静、栄養摂取不良、体重増加不良について観察する必要がある。

2.7.4.5.5　過量投与

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、過量投与に関する報告はなかった。本剤の米国 prescribing information（2023 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示す。

過量投与

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。重度の過量投与では、呼吸抑制及び昏睡を引き起こすことがある。他の中枢神経抑制薬（アルコール、オピオイドを含む）と併用してベンゾジアゼピン系薬剤を過量投与すると、死亡に至る場合がある。著しく異常な血圧（低下又は上昇）、心拍数、又は呼吸数が認められる場合は、他の薬物又はアルコールが過量投与に関与する懸念を高める。

ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与を管理する際には、静脈内輸液及び気道確保を含む一般的な支持療法を行う。ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与の管理において、特異的なベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニルは、ベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静作用を完全又は部分的に阻害するために使用され、特に痙攣発作リスクを増大させる薬物（例えば、三環系及び四環系抗うつ薬）との混合過量投与の状況下、及びベンゾジアゼピン系薬剤の長期使用により身体依存のある患者において、離脱及び痙攣発作を含む副作用を引き起こす可能性がある。てんかん患者では、フルマゼニル使用による離脱発作のリスクが増大する可能性がある。フルマゼニルは、生命を脅かす可能性のある状態（例えば、てんかん重積状態）の管理のためにベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者には禁忌である。フルマゼニルを使用することになった場合、ベンゾジ

アゼピン系薬剤過量投与の支持的管理の代替としてではなく補助として使用すること。フルマゼニル注射液の添付文書を参照のこと。

2.7.4.5.6　薬物乱用

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、薬物乱用に関する報告はなかった。本剤の米国 prescribing information（2023 年 1 月改訂）に記載された薬物乱用に関する情報を以下に示す。

警告：乱用、誤用、嗜癖

NRL-1 を含むベンゾジアゼピン系薬剤を投与した患者に乱用、誤用、嗜癖が起こり、過量投与又は死亡につながる可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用及び誤用は、一般的に他の薬剤、アルコール又は不正薬物の併用を伴い、重篤な有害転帰の頻度増加と関連する。NRL-1 の処方前及び治療期間中は、各患者の乱用、誤用、嗜癖のリスクを評価すること。

薬物乱用

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。薬物乱用とは、1 度であってもその薬物から得られる心理的又は生理的作用を求めて意図的に治療目的外でその薬物を使用することである。誤用とは、医療従事者による処方の内容に従わず又は処方されていない人物に対して治療を目的として薬物を使用することである。薬物嗜癖とは、薬物使用への抗し難い欲求、その使用をコントロールすることができない状態（有害な影響があるにもかかわらず使用を継続する、他の活動や義務よりも薬物の使用を優先するようになるなど）、及び耐性や身体依存などの可能性を含む一群の行動的、認知的、生理的現象である。ベンゾジアゼピン系薬剤は、処方されたとおりに使用した場合でも、使用した患者の乱用及び誤用の可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用及び誤用から嗜癖に至る可能性がある。

ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用及び誤用では、最大推奨用量を超える用量の投与が常にではないがしばしば認められ、他の薬剤、アルコール又は不正薬物を併用することが多く、呼吸抑制、過量投与又は死亡などの重篤な有害転帰の頻度の上昇との関連が認められている。ベンゾジアゼピン系薬剤は、薬物又はその他の物質の乱用を目的とする者及び嗜癖性障害患者が入手しようとすることが多い。

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。

ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用又は誤用による重度の副作用として以下のものが認められている。譫妄、妄想症、自殺願望、自殺行為、痙攣発作、昏睡、呼吸困難及び死亡。死亡は多物質乱用（特にベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドなどの他の中枢神経抑制剤及びアルコールとの併用）で多く報告されている。

臨床試験において推奨用量での NRL-1 投与で報告された乱用に関連した有害事象は、多幸症、傾眠、鎮静、前向性健忘、うつ病、不安、幻覚及び落ち着きのなさであった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、離脱症状及び反跳減少に関する報告はなかった。本剤の米国 prescribing information（2023 年 1 月改訂）に記載された離脱症状及び反跳現象に関する情報を以下に示す。

警告：依存及び離脱反応

ベンゾジアゼピン系薬剤の継続投与は、臨床的に重大な身体依存につながる可能性がある。依存及び離脱のリスクは、治療期間が長く、1 日用量が多いほど高くなる。NRL-1 の適応は間欠投与のみであるが、推奨されているよりも頻回に投与した場合、NRL-1 の突然の中止又は急速な減量により、生命を脅かす急性の離脱反応を誘発する可能性がある。

NRL-1 を推奨されているより頻回に投与した後の身体依存

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 は間欠的投与のみに使用する薬剤であるが、推奨されているより頻回に投与した場合、突然の投与中止又は急速な投与量の減少、若しくはフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与により、生命を脅かす急性の離脱反応（痙攣発作など）を引き起こす可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の投与中止後又は急速な投与量の減少による離脱の副作用のリスクが高い患者には、使用量が多い患者（高用量及び／又は頻回の使用）及び使用期間の長い患者が含まれる。NRL-1 を推奨されているより頻回に投与した患者に対しては、離脱反応のリスクを軽減させるため、徐々に漸減して NRL-1 を中止する。

急性離脱の徴候及び症状

ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている急性離脱の徴候及び症状は、異常不随意運動、不安、霧視、離人症、うつ病、現実感消失、浮動性めまい、疲労、消化器系の副作用（悪心、嘔吐、下痢、体重減少、食欲減退など）、頭痛、聴覚過敏、高血圧、易刺激性、不眠症、記憶障害、筋肉痛、筋硬直、パニック発作、羞明、落ち着きのなさ、頻脈及び振戦である。重症度の高い急性離脱の徴候及び症状（生命を脅かすものも含む）としては、カタトニー、痙攣、振戦譫妄、うつ病、幻覚、躁病、精神病、痙攣発作及び自殺傾向 が報告されている。

遷延性離脱症候群

ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている遷延性離脱症候群の特徴として、不安、認知障害、うつ病、不眠症、蟻走感、運動症状（脱力、振戦、筋攣縮など）、錯感覚及び耳鳴（最初のベンゾジアゼピン系薬剤の投与中止から 4～6 週間持続する）がある。遷延性離脱症状は数週間から

12 カ月以上にわたり持続することがある。そのため、離脱症状の再発の可能性とベンゾジアゼピン系薬剤の使用目的とされる症状の継続との区別が困難となる場合がある。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内外の臨床試験（評価資料及び参考資料）では、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する報告はなかった。

本剤の米国 prescribing information 及び medication guide（2023 年 1 月改訂）に記載された自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する情報を以下に示す。

中枢神経抑制

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。NRL-1 の適応は間欠投与のみであるが、アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用した場合の相乗的な中枢神経抑制作用の可能性は処方者が考慮し、患者又は介護者に適切に注意すること。

2.7.4.6　市販後データ

NRL-1 は米国で 2020 年 1 月に承認を取得（商品名：Valtoco®）しており、本申請時点までに 13 報の periodic adverse drug experience report（PADER）が作成されている。FDA に提出された全ての PADER を第 5.3.6 項に添付する。

2021 年 2 月に FDA からの指示に基づき prescribing information 及び Medication Guide にベンゾジアゼピン系薬剤使用による乱用、誤用、嗜癖、依存性及び離脱症状のリスクに関する注意が、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に追加されたことを除き、安全性上の問題に起因する prescribing information の改訂又は何らかの措置は行われていない。また、米国承認以降、本剤のリスクベネフィットプロファイルに影響を及ぼす安全性情報は得られていない。

2.7.4.7　付録

該当なし

2.7.5　　参考文献

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献

該当なし

2.7.2　臨床薬理試験の参考文献

第 2.7.2.6 項に示す。

2.7.3　臨床的有効性の参考文献

第 2.7.3.7 項に示す。

2.7.4　臨床的安全性の参考文献

該当なし

2.7.6　個々の試験のまとめの参考文献

該当なし

目次

略語・略号一覧 2

臨床試験一覧表 4

2.7.6.1　DIAZ.001.01 試験 6

2.7.6.2　NRL-1J01 試験 15

2.7.6.3　DIAZ.001.02 試験 33

2.7.6.4　DIAZ.001.03 試験 61

2.7.6.5　DIAZ.001.04 試験 79

2.7.6.6　DIAZ.001.08 試験 96

2.7.6.7　NRL-1J02 試験 126

2.7.6.8　DIAZ.001.05 試験 152

2.7.6.9　Tarquinio et al., 2022 203

2.7.6.10　Vazquez et al., 2021 208

2.7.6.11　Sperling et al., 2022 212

2.7.6.12　Penovich et al., 2021 217

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）
AE	adverse event	有害事象
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
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
ECG	electrocardiogram	心電図
EEG	electroencephalography	脳波
F	Bioavailability	生物学的利用率
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
GCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IMP	investigational medical product	治験薬
λz	terminal elimination rate constant	終末相の消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NRL-1	diazepam nasal spray	ジアゼパム点鼻液
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応法
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画に適合した対象集団
PT	preferred term	MedDRA 基本語
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 式で補正した QT 時間
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	SARS（重症急性呼吸器症候群）コロナウイルス 2
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
$t_{1/2}$	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

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）
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
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログスケール
Vz/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相での見かけの分布容積

臨床試験一覧表

開発相 試験番号 実施地域	試験の 目的	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者 （被験者数）	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号	資料区分
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）	完了 完全な報告書 5.3.1.1-1	参考資料
第 1 相 NRL-1J01 国内	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）	完了 完全な報告書 5.3.3.1-1	評価資料
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）	完了 完全な報告書 5.3.3.1-2	評価資料
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）	完了 完全な報告書 5.3.3.1-3	参考資料
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）	完了 完全な報告書 5.3.3.2-1	参考資料
第 1/2a 相試験 DIAZ.001.08 米国	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）	進行中 中間報告書 5.3.3.2-2	評価資料

開発相 試験番号 実施地域	試験の 目的	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者 （被験者数）	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号	資料区分
第 3 相 NRL-1J02 国内	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恐れのある発作を有する 6～17 歳の日本人小児患者 （22 例）	完了 完全な報告書 5.3.5.2-1	評価資料
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）	完了 完全な報告書 5.3.5.2-2	評価資料
Tarquinio et al., 2022 米国	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）	完了 公表文献 5.3.5.2-3	参考資料
Vazquez et al., 2021 米国	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）	完了 公表文献 5.3.5.2-4	参考資料
Sperling et al., 2022 米国	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）	完了 公表文献 5.3.5.2-5	参考資料
Penovich et al., 2021 米国	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）	完了 公表文献 5.3.5.2-6	参考資料

2.7.6.1 DIAZ.001.01 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.1-1

2.7.6.1.1 試験の標題

A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Intranasal and Intravenous Administration to Healthy Volunteers Under Fasted Conditions

2.7.6.1.2 治験実施施設

米国 1 施設

2.7.6.1.3 試験期間

試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.4 開発相

第 1 相試験

2.7.6.1.5 目的

主要目的

- 健康被験者に空腹時にジアゼパム懸濁液又はジアゼパム溶液を鼻腔内投与したときの生物学的利用率及び薬物動態を、ジアゼパム静脈内投与を対照として評価する。

副次目的

- ジアゼパム懸濁液又はジアゼパム溶液を鼻腔内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.1.6 試験方法

2.7.6.1.6.1 試験デザイン

本試験は、健康被験者に空腹時にジアゼパム懸濁液（NRL-1.A）又はジアゼパム溶液（NRL-1.B）を鼻腔内投与したときの生物学的利用率及び薬物動態をジアゼパム静脈内投与と比較する、ランダム化、3 治療、3 期、6 投与順序、クロスオーバー試験であった。

スクリーニング期間（Day −21〜−1）に被験者組み入れ基準に従ったスクリーニングを実施し、組み入れの可否を判断した。

被験者は、3 回の投与期の治験薬投与前日（Day 0）に治験実施施設に入所し、翌日（Day 1）の朝に 1 晩（10 時間以上）の絶食の後に、割り当てられた投与順序に従って治験薬の単回投与

を受けた。治験薬投与後 4 時間は絶食を継続した。また、治験薬投与前 1 時間及び投与後 1 時間の間は飲水を制限した。

ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度測定のための採血は、静脈内投与開始又は鼻腔内投与終了を起点として、治験薬投与直前、投与 2.5、5、10、15、20、30、45 分後、1、1.5、2、4、8、12 及び 24 時間後に実施した。被験者は治験薬投与 24 時間後の採血の後に治験実施施設を退所し、その後 Day 11 まで採血及び臨床評価のため、治験薬投与 36、48、60、72、96、144、192 及び 240 時間のときに治験実施施設の外来を訪問した。

第 3 期の治験薬投与 240 時間後の採血から 2 時間以内又は治験中止時に、被験者は治験終了時検査を受けた。

2.7.6.1.6.2　被験者数（計画時）

ジアゼパム懸濁液又はジアゼパム溶液の鼻腔内投与と対照とする静脈内投与の曝露量の比較において、信頼性のある推定値を得ることが期待できる被験者数として 24 例とした。

2.7.6.1.6.3　対象被験者及び主な組入れ基準

本試験は、年齢が 18～45 歳、BMI が 19～30 kg/m^2 の本試験参加に同意した健康な男性又は妊娠若しくは授乳中でない女性を対象とした。ただし、身体所見、病歴、心電図及び臨床検査で臨床的に重大な異常所見を有する者は対象から除外した。

2.7.6.1.6.4　治験使用薬、用法・用量

被験薬

- ジアゼパム懸濁液（NRL-1.A）：ジアゼパム 10 mg を含有する経鼻スプレー、単回鼻腔内投与
- ジアゼパム溶液（NRL-1.B）：ジアゼパム 10 mg を含有する経鼻スプレー、単回鼻腔内投与

対照薬

- ジアゼパム注射液：ジアゼパム 5 mg を含有する注射液、単回静脈内投与

2.7.6.1.6.5　評価項目

薬物動態

ノンコンパートメントモデルを用いてジアゼパム、ノルジアゼパムの薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、λz、$t_{1/2}$、AUC_t 及び AUC_{inf}）を算出した。ジアゼパム、ノルジアゼパムともに定量下限値（0.1 ng/mL）以上の血漿中濃度のみを薬物動態解析に用いた。

安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、鼻腔刺激性及び鎮静評価に基づいて安全性を評価した。

有害事象の治験薬との関連性は、治験担当医師が not related、unlikely related、possibly related、probably related、definitely related の 5 段階で評価し、possibly related、probably related 又は definitely related と判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。有害事象の程度は、治験担当医師が軽度、中等度、重度の 3 段階で評価した。

2.7.6.1.6.6 統計解析

2.7.6.1.6.6.1 解析対象集団

- PK 解析対象集団：ランダム化され 2 期以上で評価可能な血漿中濃度データを有する被験者を PK 解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団：ランダム化され治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.1.6.6.2 解析方法

薬物動態

被験薬（懸濁液及び溶液）と対照薬（注射液）を投与したときのジアゼパムの C_{max}、AUC_t、AUC_{inf} を投与順序、投与順序内の被験者、投与薬剤及び投与期をカテゴリ変数とする分散分析モデルを用いて比較した。各薬物動態パラメータは自然対数変換し、ジアゼパム注射液 5 mg は 10 mg に用量調整したうえで解析を実施した。各被験薬群と対照群の薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出し、それぞれ片側 t 検定を実施した。幾何平均値の比の点推定値とその信頼区間はオリジナル・スケールに逆変換して示した。

安全性

有害事象は MedDRA version 13.0 を用いてコード化して製剤別に集計した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見の各評価項目を対象に記述統計解析を用いて要約した。また、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）の異常値を要約した。

2.7.6.1.7 試験対象

2.7.6.1.7.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には 24 例が組み入れられ、6 つの投与順序群のいずれかにランダム化された。全例が割り当てられた順に治験薬投与を受け、試験を中止された被験者はいなかった。全例が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団の対象になった。

2.7.6.1.7.2 人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。被験者は、男性 19 例（79.2%）及び女性 5 例（20.8%）であり、大半が白人 18 例（75.0%）であった。年齢の平均値（範囲）は 32.2 歳（21～45 歳）であり、BMI の平均値（SD）は 24.92（2.49）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Category	Total (N=24)
Sex, n (%)	
Male	19 (79.2)
Female	5 (20.8)
Race, n (%)	
White	18 (75.0)
Black or African American	4 (16.7)
Asian	1 (4.2)
Other [a]	1 (4.2)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic/Latino	1 (4.2)
Not Hispanic/Latino	23 (95.8)
Age (years)	
Mean (SD)	32.2 (7.84)
Median	29.5
Range (min, max)	21, 45
Height (cm)	
Mean (SD)	176.92 (8.53)
Median	176.00
Range (min, max)	162.0, 198.0
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.17 (11.04)
Median	75.00
Range (min, max)	60.2, 99.5
Body Mass Index	
Mean (SD)	24.92 (2.49)
Median	25.20
Range (min, max)	19.0, 29.6

a Multi-race subjects are counted in the “Other” category.

Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 14.1.2

2.7.6.1.8 治験薬の曝露

本試験には 24 例が組み入れられ、全例が 3 期の治験薬投与を受けた。

2.7.6.1.9 薬物動態の結果

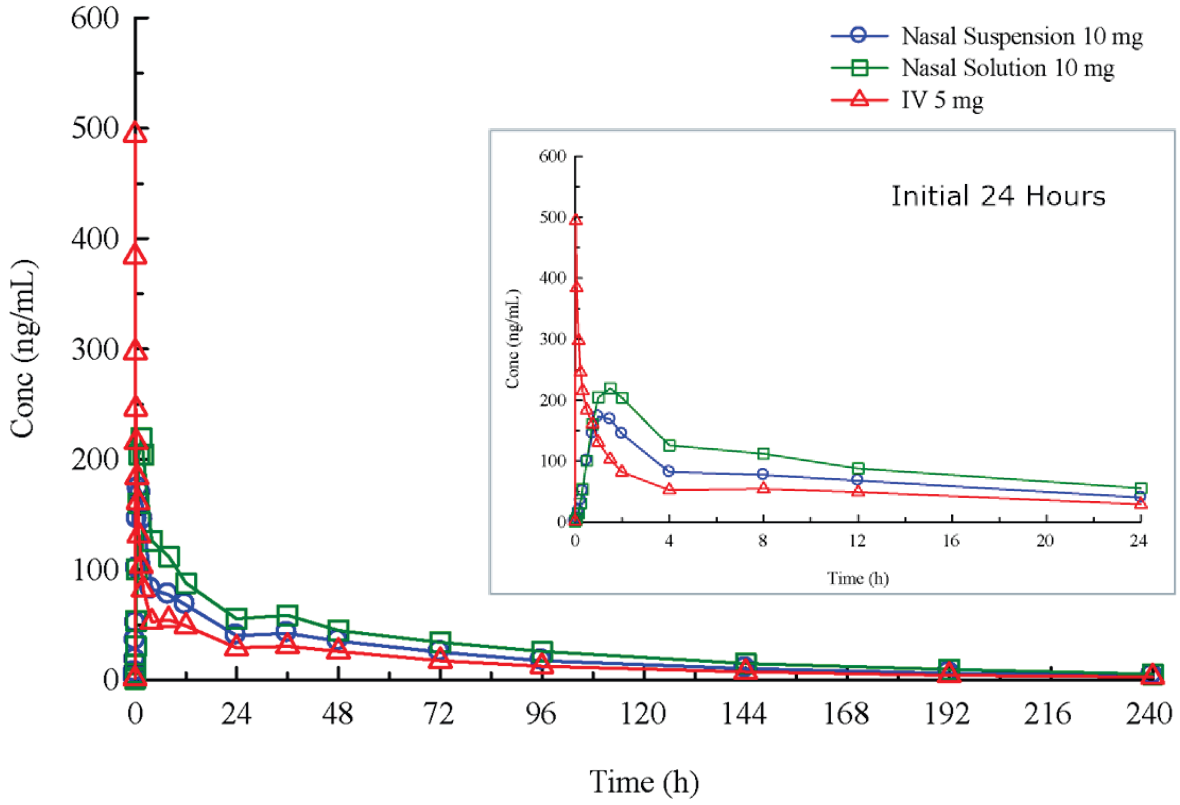
血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.1-1 に、血漿中ジアゼパム濃度の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-2 に、血漿中ジアゼパム濃度の薬物動態パラメータの製剤間比較の結果を表 2.7.6.1-3 に、血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.1-2 に、血漿中ノルジアゼパム濃度の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-4 に示す。

懸濁液と溶液のいずれの製剤も鼻腔内投与後にジアゼパムが吸収された。絶対バイオアベイラビリティは、懸濁液（NRL-1.A）で 69%、溶液（NRL-1.B）で 97%であり、溶液の方が高い曝露量が得られた。溶液投与時の t_{max} が特に遅かった 2 例を除けば、被験者ごとの t_{max} は懸濁液及び

溶液のいずれも 30 分～2 時間の範囲でばらついており、t_{max} の中央値及び範囲は懸濁液と溶液で同程度であった。したがって、懸濁液及び溶液投与時の曝露量の差は、吸収速度より吸収割合に起因すると考えられた。

分子量の違いを考慮しないときのジアゼパムの AUC_{inf} に対するノルジアゼパムの AUC_{inf} の比の平均値（SD）は、溶液投与時 1.47（0.28）、懸濁液投与時 1.49（0.38）及び静脈内投与時 1.54（0.43）であり、ノルジアゼパムの曝露量はジアゼパムの曝露量に依存していた。この結果は、ノルジアゼパムの生成にジアゼパムの初回通過効果の寄与がないか少ないことを示唆しており、ジアゼパムを鼻腔内投与したときに鼻腔を通過して嚥下された後、消化管から吸収される可能性が低いことを示している。

図 2.7.6.1-1　　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Figure 11-1、Figure11-2

表 2.7.6.1-2　　血漿中ジアゼパム濃度の薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

	Diazepam Nasal Spray (10 mg/100µL)				Diazepam Injection	
	NRL-1.A Suspension		NRL-1.B Solution		5 mg/mL IV	
Parameter [a]	n	Mean (SD) [b]	n	Mean (SD) [b]	n	Mean (SD) [b]
C_{max} (ng/mL)	24	221 (78.6)	24	272 (99.5)	24	555 (316)
t_{max} (h) [b]	24	1.00 (0.6, 2.0)	24	1.50 (0.8, 4.0)	24	0.03 (0.03, 0.50)
AUC_t (ng·h/mL)	24	5229 (1463)	24	7340 (1882)	24	3832 (1150)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	20	5381 (1409)	20	7338 (2072)	24	4104 (1318)
λz (h^{-1})	20	0.0142 (0.0053)	20	0.0155 (0.0046)	24	0.0142 (0.0055)
$t_{1/2}$ (h)	20	56.2 (23.0)	20	49.2 (16.9)	24	56.2 (21.0)

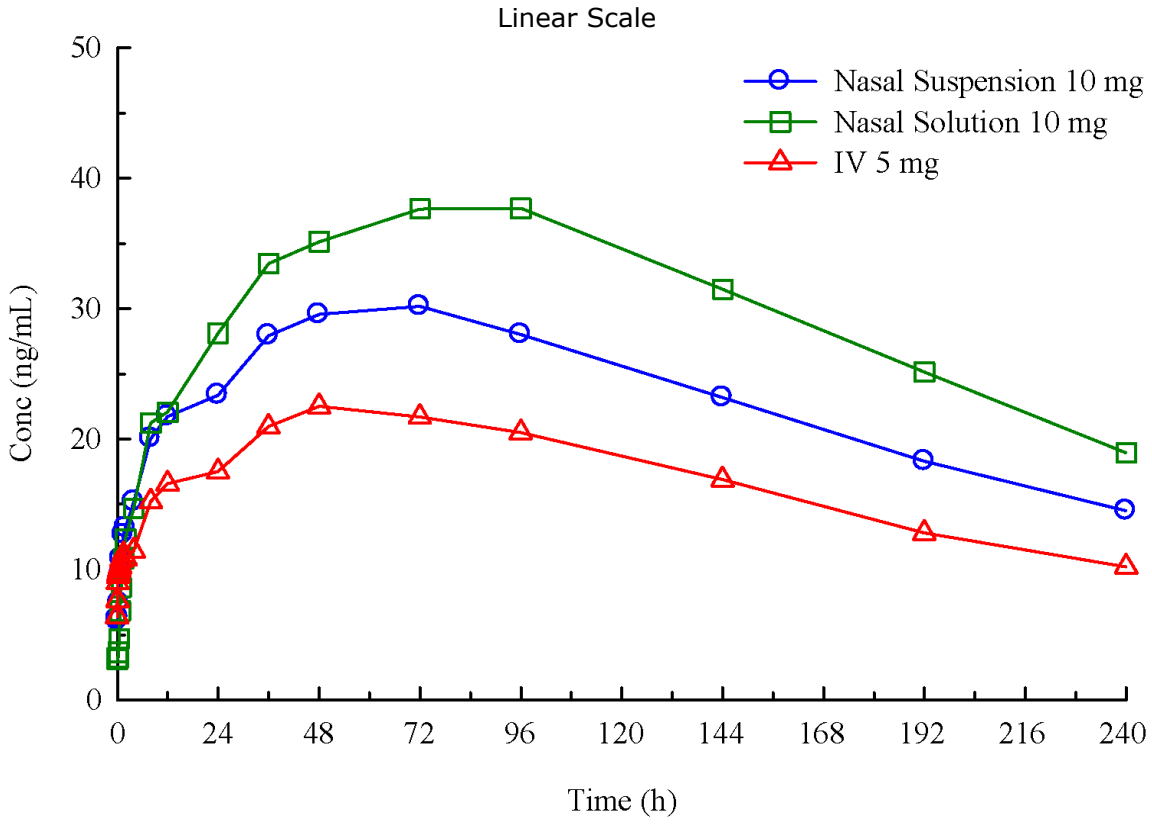
a: Mean values are presented as arithmetic means.
b: Median (min, max) reported for T_{max}
Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 15.2.5

表 2.7.6.1-3　　血漿中ジアゼパム濃度の薬物動態パラメータの製剤間比較
（PK 解析対象集団）

Parameter (unit)	N	Geometric Means		GMR (90% CI)
		Test	Reference	
Solution 10 mg vs Intravenous 5 mg				
C_{max} (ng/mL)	24	253.48	941.12	26.93 (21.80, 33.27)
AUC_t (ng·h/mL)	24	7092.16	7314.27	96.96 (90.49, 103.90)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	7532.77	7779.98	96.82 (89.29, 104.99)
Suspension 10 mg vs Intravenous 5 mg				
C_{max} (ng/mL)	24	204.77	941.12	21.76 (17.61, 26.88)
AUC_t (ng·h/mL)	24	5012.72	7314.27	68.53 (63.96, 73.44)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	5372.85	7779.98	69.06 (63.69, 74.88)
Suspension 10 mg vs Solution 10 mg				
C_{max} (ng/mL)	24	204.77	253.48	80.78 (65.39, 99.79)
AUC_t (ng·h/mL)	24	5012.72	7092.16	70.68 (65.96, 75.74)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	5372.85	7532.77	71.33 (65.51, 77.65)

NOTE:　Analysis performed using an analysis of variance statistical model with sequence, subject within sequence, treatment, and period as the classification variables, using the natural logarithms of the data.
Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 15.2.7

図 2.7.6.1-2　　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Figure 11-4

表 2.7.6.1-4 血漿中ノルジアゼパム濃度の薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

	Diazepam Nasal Spray (10 mg/100µL)		Diazepam Injection
Parameter [a]	**NRL-1.A Suspension**	**NRL-1.B Solution**	**5 mg/mL IV**
C_{max} (ng/mL), n	24	24	24
Mean (SD)	32.6 (8.99)	41.6 (11.0)	24.6 (6.64)
t_{max} (h), n	24	24	24
Median (min, max)	72.0 (4.0, 97.0)	96.0 (48.0, 194)	48.0 (36.0, 193)
AUC_t (ng·h/mL), n	24	24	24
Mean (SD)	5559 (1379)	7156 (1740)	4059 (1313)
AUC_{inf} (ng·h/mL), n	18	17	18
Mean (SD)	7938 (2897)	10435 (3688)	6005 (2840)
λz (h^{-1})	18	17	18
Mean (SD)	0.0069 (0.0033)	0.0076 (0.0036)	0.0075 (0.0040)
$t_{1/2}$ (h), n	18	17	18
Mean (SD)	122 (54.2)	108 (45.1)	126 (77.6)

a: Mean values are presented as arithmetic means.

Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 15.2.5

2.7.6.1.10 安全性の結果

有害事象

有害事象の発現割合は 71%であった。有害事象の発現割合に製剤間の差異はなく、有害事象の内容にも違いは認められなかった。全ての有害事象は、治験担当医師によって軽度又は中等度と判定された。試験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

最も多く認められた有害事象は、鼻出血及び傾眠（各 6 例［25.0%］）であった（5.3.1.1-1 DIAZ.001.01 試験 CSR Table 14.3.1.6）。

製剤別の有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合を表 2.7.6.1-5 に示す。製剤別の鼻出血の発現例数（発現件数）は、懸濁液鼻腔内投与時 1 例（1 件）、溶液鼻腔内投与時 3 例（3 件）及び静脈内投与時 3 例（5 件）であり、静脈内投与時に最も多く認められた。傾眠の発現例数は、静脈内投与時 4 例、懸濁液及び溶液鼻腔内投与時はそれぞれ 1 例であった。鼻腔の疼痛が認められた被験者はいなかった。

治験担当医師によって治験薬と関連があると判定された有害事象が 13 例（懸濁液鼻腔内投与時 7 例、溶液鼻腔内投与時 6 例、静脈内投与時 7 例）に認められた。多く認められた治験薬と関連がある有害事象は、傾眠（6 件）、鼻部不快感（4 件）、頭痛（4 件）及び鼻出血（3 件）であった。

表 2.7.6.1-5 製剤別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA version 13.0	Diazepam Nasal Spray (10 mg/100µL)				Diazepam Injection	
	NRL-1.A Suspension (N=24)		NRL-1.B Solution (N=24)		5 mg/mL IV (N=24)	
System Organ Class	Events	Subjects	Events	Subjects	Events	Subjects
Preferred Term	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Number of AEs/subjects with ≥ 1 adverse event	13	9 (37.5)	10	8 (33.3)	18	10 (41.7)
胃腸障害	**2**	**2 (8.3)**	**0**		**1**	**1 (4.2)**
便秘	1	1 (4.2)	0		0	
口腔内潰瘍形成	1	1 (4.2)	0		0	
嘔吐	0		0		1	1 (4.2)

MedDRA version 13.0 **System Organ Class** Preferred Term	Diazepam Nasal Spray (10 mg/100µL)				Diazepam Injection	
	NRL-1.A Suspension (N=24)		NRL-1.B Solution (N=24)		5 mg/mL IV (N=24)	
	Events	Subjects	Events	Subjects	Events	Subjects
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
全身障害および投与局所様態	**0**		**1**	**1 (4.2)**	**1**	**1 (4.2)**
疲労	0		1	1 (4.2)	0	
血管穿刺部位疼痛	0		0		1	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	**1**	**1 (4.2)**	**0**		**0**	
上気道感染	1	1 (4.2)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	**0**		**0**		**2**	**1 (4.2)**
筋骨格硬直	0		0		1	1 (4.2)
四肢痛	0		0		1	1 (4.2)
神経系障害	**4**	**4 (16.7)**	**3**	**2 (8.3)**	**6**	**6 (25.0)**
浮動性めまい	0		1	1 (4.2)	0	
味覚異常	1	1 (4.2)	0		0	
頭痛	2	2 (8.3)	1	1 (4.2)	2	2 (8.3)
傾眠	1	1 (4.2)	1	1 (4.2)	4	4 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**4 (16.7)**	**6**	**5 (20.8)**	**6**	**4 (16.7)**
鼻出血	1	1 (4.2)	3	3 (12.5)	5	3 (12.5)
鼻部不快感	1	1 (4.2)	2	2 (8.3)	1	1 (4.2)
鼻の炎症	3	2 (8.3)	1	1 (4.2)	0	
皮膚および皮下組織障害	**0**		**0**		**1**	**1 (4.2)**
ざ瘡	0		0		1	1 (4.2)
血管障害	**1**	**1 (4.2)**	**0**		**1**	**1 (4.2)**
潮紅	1	1 (4.2)	0		0	
血腫	0		0		1	1 (4.2)

Subjects reporting more than one event within a system organ class were counted once in the subjects column for the Total Within Class category. Subjects reporting the same event more than once were counted once in the subjects column for that specific event. The number of subjects may not sum up to the Total Within Class since it was possible for a subject to report more than one event within the system organ class.

Source：DIAZ.001.01 試験 CSR（5.3.1.1-1）Table 14.3.1.2

鼻腔刺激性及び鎮静スコア

鼻腔刺激性の発現頻度及び程度に製剤間の違いは認められなかった（5.3.1.1-1 DIAZ.001.01 試験 CSR Table 14.2.1）。静脈内投与時の鼻出血の発現に対し、鼻腔内投与後の鼻腔刺激性の影響は認められなかった。また、有害事象として鼻腔の疼痛が認められた被験者はいなかった。

製剤ごとの鎮静スコアは、治験薬投与後の多くの評価時点で類似していた。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。試験終了時検査で臨床的に重要な身体所見として 1 例に口腔内潰瘍形成が認められた。治験担当医師は、当該有害事象は軽度で治験薬と関連なしと判定した。

2.7.6.1.11 結論

- 懸濁液又は溶液をヒトに鼻腔内投与したとき、ジアゼパムは迅速かつ効率的に吸収された。絶対バイオアベイラビリティは、懸濁液（NRL-1.A）で 67%、溶液（NRL-1.B）で 97%であり、溶液の方が高い曝露量が得られた。t_{max} の中央値及び範囲は懸濁液と溶液でおおむ

ね同程度であり、懸濁液及び溶液投与時の曝露量の差は、吸収速度より吸収割合に起因すると考えられた。

- 血漿中ジアゼパム濃度の $t_{1/2}$ の平均値は各製剤間で同程度であり、ジアゼパムを鼻腔内投与したときに吸収が長期渡り遷延することは示されなかった。
- 懸濁液及び溶液鼻腔内投与時のノルジアゼパムの曝露量は、いずれもジアゼパムの曝露量に依存していた。ノルジアゼパムとジアゼパムの AUC_{inf} の比の評価結果は、ノルジアゼパムの生成にジアゼパムの初回通過効果の寄与がない又は少ないことを示唆しており、ジアゼパムを鼻腔内投与したときに鼻腔を通過して嚥下された後、消化管から吸収される可能性が低いことを示している。
- ジアゼパムの懸濁液（NRL-1.A）又は溶液（NRL-1.B）を鼻腔内投与したときの忍容性は良好であり、懸濁液又は溶液を鼻腔内投与したときの有害事象の発現割合は静脈内投与したときと同程度であった。
- ジアゼパムの鼻腔内投与は、鼻出血（又は鼻刺激性）の発現を増加させることはなかった。懸濁液又は液剤の鼻腔内投与時より静脈内投与時に、より多くの鼻出血が認められた。
- 鼻腔の疼痛が認められた被験者はいなかった。
- 全ての有害事象は軽度又は中等度であった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間中に死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2 NRL-1J01 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1

2.7.6.2.1 試験の標題

日本人健康被験者を対象に NRL-1（ジアゼパムスプレー式点鼻薬）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第 I 相、ランダム化、非盲検、3 期クロスオーバー試験

2.7.6.2.2 治験実施施設

国内 1 施設

2.7.6.2.3 試験期間

試験開始日：2022 年 8 月 22 日
試験完了日：2022 年 11 月 29 日

2.7.6.2.4 開発相

第 1 相試験

2.7.6.2.5 目的

主要目的

- 日本人健康被験者を対象に、NRL-1 を 3 用量（5 mg、10 mg、20 mg）で単回鼻腔内投与したときの、NRL-1 の薬物動態及び用量比例性を評価する。

副次目的

- 日本人健康被験者を対象に、NRL-1 を 3 用量（5 mg、10 mg、20 mg）で単回鼻腔内投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

2.7.6.2.6 試験方法

2.7.6.2.6.1 試験デザイン

本試験は、日本人健康被験者を対象に NRL-1 を 3 用量（5 mg、10 mg、20 mg）で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り、スクリーニング期（28 日間）、3 つの投与期（投与期 1～3、各 11 日間）及び追跡期間（7 日間）から構成された。各投与の間に 28 日間以上の休薬期間を設けた。

スクリーニング期：投与期 1 の NRL-1 投与前 28 日以内にスクリーニングを行った。さらに、地域の COVID-19 感染状況又は推奨事項に応じて、スクリーニング期間及び各投与期の Day -3

に SARS-CoV-2 の PCR 検査を実施するとともに、スクリーニング時及び各投与期の Day-1 に SARS-CoV-2 の抗原検査の結果が陰性であることを確認した。

投与期：適格と判定された被験者を、投与期 1 の NRL-1 投与の前日（Day -1）又は NRL-1 投与日（Day 1）に、6 つの投与順序群のいずれかにランダム化した。割り付けられた投与順序に従って、各投与期の Day 1 に 5 mg、10 mg 又は 20 mg のいずれかの用量で NRL-1 を単回鼻腔内投与した。被験者は各投与期の Day -1 から Day 5 まで治験実施施設に入所し、いずれの投与期も一晩（8 時間以上）絶食後の朝に投与した。

休薬期間：NRL-1 の各投与間に 28 日間以上の休薬期間を設けた。

追跡期間：投与期 3 の最終来院 1 週間後（投与期 3 の Day 18）まで安全性評価を実施した。早期に試験を中止した場合は、中止時に治験終了時（投与期 3 の Day 18）に予定されている検査を行った。

2.7.6.2.6.2　被験者数

24 例以上で用量比例性を検討するため、中止例を考慮して目標被験者数を 30 例と設定した。

NRL-1 を 3 用量で投与したときの用量比例性を適切に検討するために、海外で実施した同様の用量比例性試験（DIAZ.001.02 試験）の被験者数を参考とした。6 つの投与順序群を設定したことから、各投与順序群の被験者数を 5 例とした。本試験は探索的な試験であることから、統計学的な根拠に基づいた被験者数算出は実施しなかった。

2.7.6.2.6.3　対象被験者及び主な組入れ基準

主な選択基準

以下の基準をすべて満たす被験者を組入れ対象とした。

1. 18～45 歳の日本人男性。
2. スクリーニング時の体重が 51 kg 以上 111 kg 以下であり、体格指数（BMI）が 18～29 kg/m^2 の範囲内にある者。
3. 鼻閉、鼻炎の徴候又は症状がなく、スクリーニング時の鼻腔（刺激性）の評価でグレード 0（鼻刺激症状、粘膜びらんの徴候なし）である者。
4. 性活動が活発でパートナーが妊娠可能な女性である男性は、スクリーニング時から NRL-1 最終投与 90 日後までは、コンドームを使用することに同意する。女性パートナーには、被験者を通じて治験担当医師が適切な避妊法及び避妊期間を指導する。
5. スクリーニング時から NRL-1 最終投与 90 日後まで精子を提供しないことに同意する者。
6. 治験担当者と十分にコミュニケーションを取ることができる者。
7. スクリーニング時及び治験実施施設への入所時に実施する問診、診察、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査の結果に、臨床的に問題となる異常（治験担当医師の意見による）が認められない者。なお、バイタルサインである体温（35.5 ～36.9℃）、脈拍数（50～99 回／分）、呼吸数（12～20 回／分）、酸素飽和度（96%以上）、血圧（収縮期：90～140 mmHg／拡張期：40～90 mmHg）については、基準範囲でなければならない。
8. 本治験の目的及びリスクの説明に対して、スクリーニング前に書面で同意した者。

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する場合は対象から除外した。また、治験期間中に除外基準のいずれかに抵触することが判明した場合、医学専門家と相談の上、治験担当医師の判断で当該患者の治験参加を中止することとした。

1. 臨床的に問題となる消化器、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌、腫瘍、肺、免疫、精神若しくは心血管疾患の既往、重度の季節性若しくは非季節性アレルギー、鼻ポリープ若しくは鼻腔内噴霧投与を妨げる可能性のある何らかの鼻腔通過異常を有する者。治験担当医師が、被験者の安全性に影響を及ぼすリスクがあると考える、又は慢性鼻炎を含めて治験結果の妥当性に影響を及ぼす可能性があると判断する者。
2. スクリーニング前 30 日間の手術又は大きな外傷の既往を有する者。治験期間中に手術の予定がある者。
3. スクリーニング時の C-SSRS による評価で、自殺の懸念があると推察される者。各投与期のベースライン時（Day -1）にも適格性を確認する。
4. C-SSRS による評価で、3、4 若しくは 5 項の自殺念慮、又はいずれかの自殺行動の既往を有する者。
5. ベンゾジアゼピン系薬剤の使用禁忌である急性閉塞隅角緑内障及び重症筋無力症の病歴がある者。
6. ジアゼパム、又はジアゼパムと同等若しくはジアゼパムに類似した薬剤に対して、過敏症又は有害反応の既往を有する者。
7. スクリーニング前 4 週間に、異なる食習慣（例えば、特定の食品群を著しく制限する食事［ケトン食など］、カロリー制限［絶食など］、及び／又は通常食事時に摂取する食品の代替として日常的にサプリメントの使用を必要とする食事など）を有した者。
8. 薬物乱用又はアルコール乱用の既往を有する者。スクリーニング時に実施した臨床検査で乱用が認められた者。各投与期のベースライン時（Day -1）にも適格性を確認する。
9. 同意取得時に他の治験に参加している者。また、スクリーニング前 4 ヵ月以内に他の治験使用薬の投与を受けた者、もしくはその治験使用薬の 5 半減期を経過していない者で、いずれか長い期間が経過していない者。
10. NRL-1 の初回投与前 3 ヵ月以内に 400 mL 以上の採血若しくは失血をした者、初回投与前 1 ヵ月以内に 200 mL 以上の採血をした者、又は初回投与前 2 週間以内に成分献血を行った者。
11. 各投与期の NRL-1 投与前 48 時間以内に激しい身体活動を行った者。
12. 各投与期の NRL-1 投与前 72 時間以内にアルコール又はカフェイン含有食品（飲料も含む）を摂取した者。
13. スクリーニング前 7 日以内から治験期間中にビタミン剤やサプリメントを含む市販薬又は処方薬を服用した者。ただし、治験担当医師が、有害事象の治療のために投与が必要と認めた場合を除く。

14. NRL-1 の初回投与前 14 日以内又は治験期間中に、経口及び／又は噴霧による鼻炎薬（鼻炎の適応を有する薬剤、又はステロイドを含む評価に影響を与える可能性があると治験担当医師が判断した薬剤）を使用した者。
15. スクリーニング時の血清学的検査で、B 型肝炎検査、C 型肝炎検査、ヒト免疫不全ウイルス検査又は梅毒検査の結果が陽性である者。
16. スクリーニング時（Day -3）に、SARS-CoV-2 の PCR 検査の結果が陽性である者。各投与期のベースライン時（Day -3）にも陰性であることを確認する。さらに、スクリーニング時及び各投与期の Day-1 において、SARS-CoV-2 の抗原検査の結果が陰性であることを確認する。
17. スクリーニング来院の 14 日前からベースライン来院（投与期 1 の Day -1）までの期間、休薬期間、又は各投与期のベースライン来院時に、発熱（体温が 37.5℃を超える）、咳嗽、息切れ、喉の痛み又は味覚や嗅覚の喪失など、SARS-CoV-2 感染が疑われる症状を示した者。
18. NRL-1 の初回投与前 7 日以内にワクチン接種を受けた者。
19. 治験担当医師が、治験参加に不適切である、治験手順を遵守できない、若しくはその意思に欠けるような状態と判断した者、又はそのような治療歴がある者。
20. NRL-1 の初回投与前 30 日以内又は治験期間中に、代謝酵素活性（CYP3A4、CYP2C19、CYP3A5、CYP2C9、CYP2B6）に影響を及ぼす薬剤（バルビツール酸系薬剤、フェノチアジン系薬剤、シメチジン、カルバマゼピンなど）を投与された者。
21. NRL-1 の初回投与前 14 日以内又は治験期間中に、ベンゾジアゼピン系薬剤を含むあらゆる処方薬を使用した者。ただし、治験担当医師が認めた場合は除く。
22. NRL-1 の初回投与前 3 ヵ月以内に喫煙又はタバコ／ニコチン製品（電子タバコも含む）を使用した者。スクリーニング時に尿中コチニン検査を実施する。各投与期のベースライン時（Day -1）にも適格性を確認する。
23. NRL-1 の初回投与前 14 日以内又は治験期間中に、グレープフルーツ、セビリアオレンジ（果実、ジュースを含む）を摂取した者。
24. NRL-1 の初回投与前 14 日以内又は治験期間中に、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を摂取した者。
25. 治験の要件を理解して遵守できない、あるいは遵守する可能性が低いと考えられる者。
26. その他、治験担当医師が本治験の被験者として不適格と判断した者。

2.7.6.2.6.4 治験使用薬、用法・用量、投与期間

被験薬

NRL-1 は、ジアゼパム点鼻液であり、50 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 又は 10 mg）を噴霧するための容量が充填された噴霧器として提供された。

用法・用量、投与期間

割り付けられた投与順序に従って、各投与期の Day 1 に、被験者に 5 mg、10 mg、20 mg のいずれかの用量で NRL-1 を単回鼻腔内投与した。

- Treatment A：5 mg（50 mg/mL × 100 μL、左鼻腔に噴霧）
- Treatment B：10 mg（100 mg/mL × 100 μL、左鼻腔に噴霧）
- Treatment C：20 mg（100 mg/mL × 100 μL × 2、左鼻腔、右鼻腔の順に噴霧）

2.7.6.2.6.5　評価項目

薬物動態評価

ノンコンパートメントモデルを用いて以下の薬物動態パラメータを算出した。

- ジアゼパム：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、λz、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F
- ノルジアゼパム：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、λz 及び $t_{1/2}$

ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度を測定するための血液検体の採取時間は、投与前、投与 10、20、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、4、8、12、24、36、48、72、96、144、192 及び 240 時間後とした。

採血時間の許容範囲は、10～60 分後の採血では± 2 分、1.25～8 時間後の採血では± 5 分、12～24 時間後の採血では± 15 分、36～240 時間後の採血では± 2 時間とした。

鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）、鎮静、疼痛、嗅覚の評価

各投与期の NRL-1 投与後に、鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）、鎮静、疼痛及び嗅覚の評価を実施した。

安全性評価

NRL-1 の安全性及び忍容性を評価するため、NRL-1 投与後に発現した有害事象を調査した。有害事象の治験薬との関連性は治験担当医師が、関連なし、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、関連ありの 4 段階で評価し、関連あるかもしれない又は関連ありと判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。有害事象の程度は CTCAE version 4.03 を用いてグレード化した。

他の安全性評価項目として、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）症状、鼻腔の疼痛、嗅覚検査、鎮静及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を評価した。

2.7.6.2.6.6　統計解析

2.7.6.2.6.6.1　解析対象集団

- PK 解析対象集団：途中中止例を含め NRL-1 を 1 回以上投与され、利用可能な PK パラメータを 1 つ以上有する被験者を PK 解析対象集団とした。

- 安全性解析対象集団：NRL-1 を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.2.6.6.2 解析方法

薬物動態の解析

PK 解析対象集団を用いて、ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、用量別に記述統計解析を実施した。

ジアゼパムの C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} を対象にパワーモデルを用いて用量比例性を評価した。パワーモデルを用いて 5～20 mg の用量範囲の傾き β の点推定値とその 90%信頼区間を算出した。

安全性の解析

有害事象は MedDRA version 25.0 を用いてコード化して集計した。

12 誘導心電図、バイタルサイン及び臨床検査値（各投与期の測定値及び投与前値からの変動）について、測定時点ごとに記述統計解析を実施した。

鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）、鎮静、疼痛及び嗅覚について、安全性解析対象集団を用いて、各時点での鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）、鎮静、疼痛の評価結果、及び必要に応じてそれらが各投与期の NRL-1 投与前のスコアに回復するまでの期間について、記述統計解析を実施した。嗅覚については被験者ごとに結果を一覧で示した。

2.7.6.2.7 試験対象

2.7.6.2.7.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験の被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。30 例の被験者が 6 つの投与順序群のいずれかにランダム化され、全例が 1 回以上治験薬の投与を受けた。ACB 群の 2 例が第 2 期の治験薬投与後に有害事象のために治験中止となり、治験を完了した被験者は 28 例であった。安全性解析対象集団又は PK 解析対象集団から除外された被験者はいなかった。なお、ACB 群の 2 例が第 3 期（10 mg 投与期）の治験薬投与を受けていないため、用量別の安全性評価対象例数は 5、10 及び 20 mg 投与時でそれぞれ 30 例、28 例及び 30 例であった。さらに、CAB 群の 1 例が第 3 期（10 mg 投与期）の治験薬投与後にクラミジア感染が確認され、採取された血液検体のジアゼパム濃度及びノルジアゼパム濃度が測定されなかったため、用量別の PK 評価対象例数は、それぞれ 30 例、27 例及び 30 例であった。

表 2.7.6.2-1　被験者の内訳

	ABC (N=5)	BCA (N=5)	CAB (N=5)	ACB (N=5)	BAC (N=5)	CBA (N=5)	Total (N=30)
Subjects who completed the study	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	3 (60.0%)	5 (100%)	5 (100%)	28 (93.3%)
Subjects who discontinued the study	0	0	0	2 (40.0%)	0	0	2 (6.7%)
Period 1	0	0	0	0	0	0	0
Period 2	0	0	0	2 (40.0%)	0	0	2 (6.7%)
Period 3	0	0	0	0	0	0	0
Reasons for early discontinuation							
Adverse Event	0	0	0	2 (40.0%)	0	0	2 (6.7%)
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0

Note: Percentages are based on Safety Population.
The safety population consists of all randomized subjects who received at least one dose of NRL-1 (IMP).
Treatment A = 5 mg: NRL-1 5 mg (50 mg/mL x 100 µL) was administered once into the left nasal cavity;
Treatment B = 10 mg: NRL-1 10 mg (100 mg/mL x 100 µL) was administered once into the left nasal cavity;
Treatment C = 20 mg: NRL-1 10 mg (100 mg/mL x 100 µL) was administered once each into the left nasal cavity and the right nasal cavity in this order.
Abbreviations: IMP = Investigational Medicinal Product;
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.1.1.1

2.7.6.2.7.2　人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.6.2-2 に示す。本試験は男性のみを対象とした。年齢の平均値（SD）は 30.1 歳（6.56 歳）、体重の平均値（SD）は 64.15 kg（8.344 kg）であった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=28)	NRL-1 (20 mg) (N=30)	Total (N=30)
Age (years)				
n	30	28	30	30
Mean (SD)	30.1 (6.56)	30.2 (6.55)	30.1 (6.56)	30.1 (6.56)
Median	30.5	30.5	30.5	30.5
Min, Max	20, 45	20, 45	20, 45	20, 45
Sex				
Male	30 (100%)	28 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Female	0	0	0	0
Height (cm)				
n	30	28	30	30
Mean (SD)	170.66 (5.894)	170.63 (5.910)	170.66 (5.894)	170.66 (5.894)
Median	170.75	170.75	170.75	170.75
Min, Max	159.8, 181.6	159.8, 181.6	159.8, 181.6	159.8, 181.6
Weight (kg)				
n	30	28	30	30
Mean (SD)	64.15 (8.344)	64.35 (8.180)	64.15 (8.344)	64.15 (8.344)
Median	65.15	65.15	65.15	65.15
Min, Max	51.5, 83.1	52.8, 83.1	51.5, 83.1	51.5, 83.1
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	30	28	30	30
Mean (SD)	21.98 (2.282)	22.06 (2.277)	21.98 (2.282)	21.98 (2.282)
Median	21.77	21.77	21.77	21.77
Min, Max	18.2, 28.7	18.2, 28.7	18.2, 28.7	18.2, 28.7

	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=28)	NRL-1 (20 mg) (N=30)	Total (N=30)
C-SSRS				
Suicidal Ideation	0	0	0	0
Suicidal Behavior	0	0	0	0
Suicidality	0	0	0	0
No Suicidal Ideation or Behavior	30 (100%)	28 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Urine Drug Screen				
Positive	0	0	0	0
Negative	30 (100%)	28 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Urine Cotinine				
Positive	0	0	0	0
Negative	30 (100%)	28 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Breath Alcohol				
Positive	0	0	0	0
Negative	30 (100%)	28 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Note: Percentages are based on safety population.
The safety population consists of all randomized subjects who received at least one dose of NRL-1 (IMP).
Suicidal Ideation: A 'Yes' answer to any one of the 5 suicidal ideation questions (categories 1-5) on the C-SSRS.
Suicidal Behavior: A 'Yes' answer to any one of the 5 suicidal behavior questions (categories 6-10) on the C-SSRS.
Suicidality: Subjects with either suicidal ideation or behavior.
No Suicidal Ideation or Behavior: Subjects who answered 'No' for all questions.
BMI (kg/m^2) = Weight in kg / (Height in cm x $0.01)^2$.

Abbreviations: BMI = Body mass index; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; IMP = Investigational Medicinal Product; Max = maximum; Min = minimum; SD = Standard Deviation.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.1.3.3

2.7.6.2.8 治験薬の曝露

本試験に参加した 30 例のうち、28 例が 3 期の治験薬投与を完了した。ACB 群の 2 例が第 2 期の治験薬投与後に有害事象のために治験中止となり、NRL-1 10 mg の投与を受けた被験者は 28 例であった。

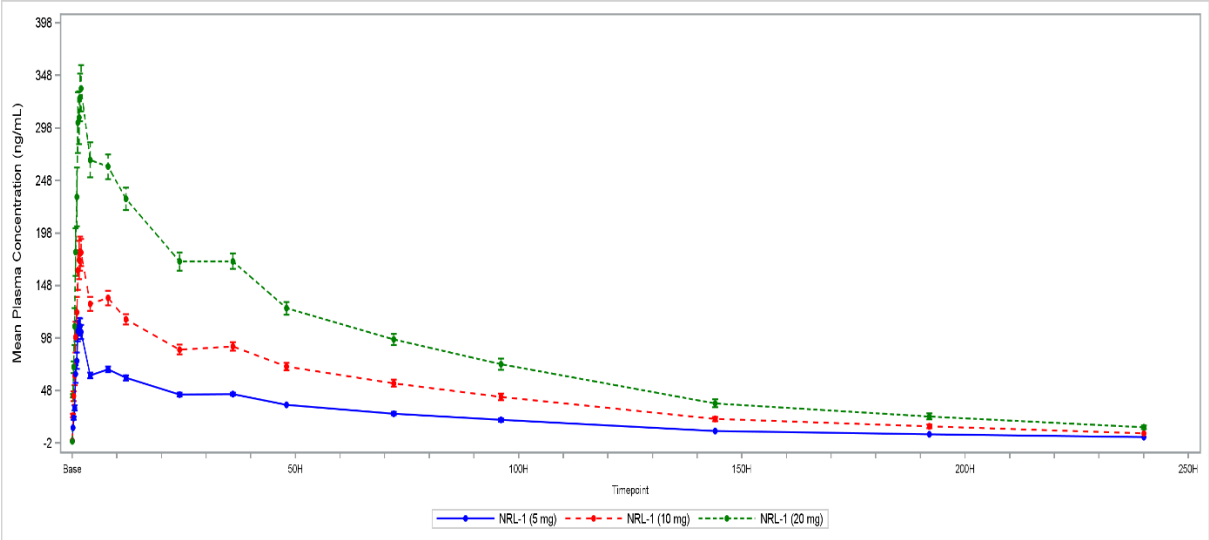
2.7.6.2.9 薬物動態の結果

ACB 群の 2 例が第 2 期の治験薬投与後に有害事象のために治験中止となり、第 3 期（10 mg 投与期）を受けていないため、NRL-1 10 mg の投与を受けた被験者は 28 例であった。さらに、CAB 群の 1 例では、第 3 期（10 mg 投与期）の治験薬投与後にクラミジア感染が確認されたため、採取された血液検体のジアゼパム濃度及びノルジアゼパム濃度は測定されなかった。結果として用量別の PK 評価対象例数は、5 mg 投与時 30 例、10 mg 投与時 27 例、20 mg 投与時 30 例であった。

血漿中濃度の推移

血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.2-1 に示す。血漿中ジアゼパム濃度の平均値は、いずれの用量群でも治験薬投与後 1.75～2 時間後に最高値に達し、その後徐々に低下したが、治験薬投与 240 時間後でも検出可能な濃度を維持した。

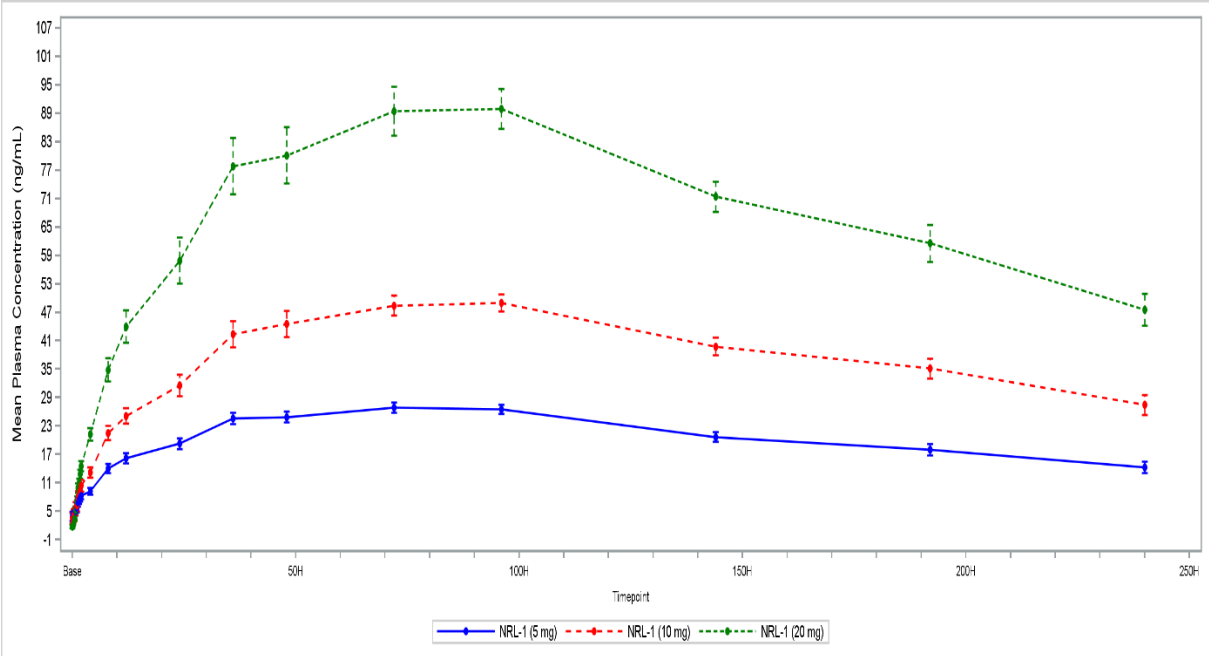
図 2.7.6.2-1　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（PK 解析対象集団）



Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.
Abbreviations: Base = Baseline; PK = Pharmacokinetic; 50H = 50 hours post dose; 100H = 100 hours post dose; 150H = 150 hours post dose; 200H = 200 hours post dose; 250H = 250 hours post dose.
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Figure 14.3.10.4

血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.2-2 に示す。血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値は、いずれの用量群でも治験薬投与後 72～92 時間後に最高値に達し、その後徐々に低下したが、治験薬投与 240 時間後でも検出可能な濃度を維持した。

図 2.7.6.2-2　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（PK 解析対象集団）



Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.

Abbreviations: Base = Baseline; PK = Pharmacokinetic; 50H = 50 hours post dose; 100H = 100 hours post dose; 150H = 150 hours post dose; 200H = 200 hours post dose; 250H = 250 hours post dose.
Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Figure 14.3.10.4

薬物動態パラメータ

ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-3 に示す。血漿中ジアゼパム濃度の C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は、5 mg、10 mg 及び 20 mg 投与時でそれぞれ 125.09（42.10）、211.37（37.66）及び 395.78（35.13）ng/mL、AUC_t の幾何平均値（幾何 CV%）は、4849.0（33.4）、9903.7（33.4）及び 18215.8（30.4）ng·h/mL、AUC_{inf} の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 5146.9（37.9）、10519.1（37.1）及び 19357.9（34.1）ng·h/mL であった。また、t_{max} の中央値（範囲）は、5 mg、10 mg 及び 20 mg 投与時でそれぞれ 1.50（0.75～4）、2.00（0.75～8）及び 2.0（0.5～8）時間、$t_{1/2}$ の平均値（SD）はそれぞれ 56.23（21.142）、54.82（20.916）及び 55.92（22.413）時間であった。

表 2.7.6.2-3 ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=27)	NRL-1 (20 mg) (N=30)
C_{max} (ng/mL)	n	30	27	30
	Mean (SD)	135.08 (52.818)	225.85 (88.078)	418.13 (139.559)
	Geometric Mean	125.09	211.37	395.78
	Median	116.50	201.00	398.00
	Min, Max	59.2, 218.0	120.0, 435.0	215.0, 754.0
	CV (%)	39.10	39.00	33.38
	Geometric CV (%)	42.10	37.66	35.13
t_{max} (h)	n	30	27	30
	Mean (SD)	1.767 (0.8303)	2.833 (2.1360)	2.542 (1.7909)
	Geometric Mean	1.626	2.283	2.127
	Median	1.500	2.000	2.000
	Min, Max	0.75, 4.00	0.75, 8.00	0.50, 8.00
	CV (%)	46.997	75.388	70.461
	Geometric CV (%)	41.323	70.982	63.553
AUC_t (ng·h/mL)	n	30	27	30
	Mean (SD)	5096.6 (1610.49)	10389.0 (3109.79)	18982.1 (5420.69)
	Geometric Mean	4849.0	9903.7	18215.8
	Median	5277.0	10274.8	18898.5
	Min, Max	2389, 8516	5026, 16507	8894, 31542
	CV (%)	31.6	29.9	28.6
	Geometric CV (%)	33.4	33.4	30.4
AUC_{inf} (ng·h/mL)	n	30	27	30
	Mean (SD)	5490.9 (2043.87)	11170.6 (3886.74)	20389.3 (6631.86)
	Geometric Mean	5146.9	10519.1	19357.9
	Median	5472.3	11018.1	19762.1
	Min, Max	2426, 10550	5030, 20176	9062, 36264
	CV (%)	37.2	34.8	32.5
	Geometric CV (%)	37.9	37.1	34.1
$t_{1/2}$ (h)	n	30	27	30
	Mean (SD)	56.23 (21.142)	54.82 (20.916)	55.92 (22.413)
	Geometric Mean	52.46	50.95	51.78
	Median	56.44	53.50	54.14
	Min, Max	21.0, 113.8	22.0, 105.1	23.0, 121.7
	CV (%)	37.60	38.16	40.08
	Geometric CV (%)	40.04	41.62	42.15
CL/F (L/h)	n	30	27	30
	Mean (SD)	1.036 (0.3808)	1.013 (0.3842)	1.091 (0.3804)
	Geometric Mean	0.971	0.951	1.033
	Median	0.914	0.908	1.012
	Min, Max	0.47, 2.06	0.50, 1.99	0.55, 2.21
	CV (%)	36.764	37.922	34.875
	Geometric CV (%)	37.882	37.142	34.141
Vz/F (L)	n	30	27	30
	Mean (SD)	77.25 (24.826)	74.20 (28.056)	81.40 (27.566)
	Geometric Mean	73.52	69.87	77.19
	Median	74.10	74.67	76.38
	Min, Max	39.2, 139.6	37.3, 149.5	41.9, 146.1
	CV (%)	32.14	37.81	33.86
	Geometric CV (%)	33.14	35.68	34.07

Note: Percentages are based on PK population. The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.

Abbreviations: AUC_t = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = Apparent clearance; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; CV = Coefficient of variation; Max = Maximum; Min = Minimum; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard Deviation; $t_{1/2}$ = Terminal elimination half-life; t_{max} = Time at which the maximum plasma concentration was observed; Vz/F = Apparent volume of distribution during the terminal phase.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.11.1

ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-4 に示す。血漿中ノルジアゼパム濃度の C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は、5 mg、10 mg 及び 20 mg 投与時でそれぞれ 27.82（23.19）、51.74（24.58）及び 94.44（29.22）ng/mL、AUC_t の幾何平均値（幾何 CV%）は、4858.0（25.5）、9046.5（20.3）及び 16141.2（24.0）ng·h/mL、AUC_{inf} の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 8598.1（59.0）、14452.4（41.6）及び 27096.3（41.6）ng·h/mL であった。また、t_{max} の中央値（範囲）は、5 mg、10 mg 及び 20 mg 投与時でそれぞれ 96.0（36～144）、96.0（36～192）及び 96.0（36～240）時間、$t_{1/2}$ の平均値（SD）はそれぞれ 205.38（140.003）、159.39（99.629）及び 168.12（107.339）時間であった。

表 2.7.6.2-4 ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	NRL-1 (5 mg) (N=30)	NRL-1 (10 mg) (N=27)	NRL-1 (20 mg) (N=30)
C_{max} (ng/mL)	n	30	27	30
	Mean (SD)	28.52 (6.342)	53.19 (12.588)	98.26 (28.594)
	Geometric Mean	27.82	51.74	94.44
	Median	27.80	50.30	91.65
	Min, Max	17.4, 39.4	29.0, 77.9	49.9, 168.0
	CV (%)	22.24	23.67	29.10
	Geometric CV (%)	23.19	24.58	29.22
t_{max} (h)	n	30	27	30
	Mean (SD)	82.400 (26.8760)	99.111 (44.4776)	96.800 (46.3081)
	Geometric Mean	77.571	89.490	86.883
	Median	96.000	96.000	96.000
	Min, Max	36.00, 144.00	36.00, 192.00	36.00, 240.00
	CV (%)	32.616	44.876	47.839
	Geometric CV (%)	38.658	50.455	51.199
AUC_t (ng·h/mL)	n	30	27	30
	Mean (SD)	5009.0 (1283.37)	9219.4 (1792.35)	16563.3 (3721.22)
	Geometric Mean	4858.0	9046.5	16141.2
	Median	4898.0	9106.9	16397.6
	Min, Max	2919, 8483	5886, 13110	8917, 26827
	CV (%)	25.6	19.4	22.5
	Geometric CV (%)	25.5	20.3	24.0
AUC_{inf} (ng·h/mL)	n	27	19	23
	Mean (SD)	9932.7 (5579.31)	15648.0 (7023.83)	29156.6 (11199.01)
	Geometric Mean	8598.1	14452.4	27096.3
	Median	8078.6	14584.5	27169.5
	Min, Max	3673, 25788	6592, 38175	11288, 54367
	CV (%)	56.2	44.9	38.4
	Geometric CV (%)	59.0	41.6	41.6
λ_z (/h)	n	27	19	23
	Mean (SD)	0.0055 (0.00394)	0.0064 (0.00451)	0.0062 (0.00417)
	Geometric Mean	0.0043	0.0053	0.0050
	Median	0.0043	0.0047	0.0049
	Min, Max	0.001, 0.016	0.002, 0.017	0.002, 0.015
	CV (%)	71.9705	69.9006	67.2095
	Geometric CV (%)	83.1182	72.8199	74.5400
$t_{1/2}$ (h)	n	27	19	23
	Mean (SD)	205.38 (140.003)	159.39 (99.629)	168.12 (107.339)
	Geometric Mean	161.80	131.99	137.54
	Median	160.74	148.41	141.15
	Min, Max	43.8, 518.3	40.1, 441.3	45.0, 425.8
	CV (%)	68.17	62.51	63.85
	Geometric CV (%)	83.12	72.82	74.54

Note: Percentages are based on PK population. The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter.

Abbreviations: AUC_t = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = Apparent clearance; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = Maximum; Min = Minimum; PK = Pharmacokinetic; λ_z = Terminal elimination rate constant; SD = Standard Deviation; $t_{1/2}$ = Terminal elimination half-life; t_{max} = Time at which the maximum plasma concentration was observed.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.11.1

用量比例性の検討

パワーモデルを用いた血漿中ジアゼパム濃度及びノルジアゼパム濃度の用量比例性の評価結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

血漿中ジアゼパム濃度の AUC_t の傾き（β）の点推定値は 0.955（90%CI：0.921、0.988）、AUC_{inf} の傾きの点推定値は 0.956（90%CI：0.922、0.989）、C_{max} の傾きの点推定値は 0.831（90%CI：0.742、0.919）であり、血漿中ノルジアゼパム濃度の AUC_t の傾きの点推定値は 0.866（90%CI：0.803、0.930）、AUC_{inf} の傾きの点推定値は 0.856（90%CI：0.790、0.921）、C_{max} の傾きの点推定値は 0.882（90%CI：0.825、0.939）であった。

血漿中ジアゼパム及びノルジアゼパム濃度は用量に依存した曝露量の増加が認められ、パワーモデルを用いた傾きはいずれのパラメータでも 1 に近かったが、ジアゼパム濃度の C_{max}、ノルジアゼパム濃度の AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} の β の 90% CI はいずれも基準範囲（0.84、1.16）を超えており、用量比例性の有無は決定的ではなかった。

表 2.7.6.2-5 用量比例性の評価（PK 解析対象集団）

Analyte	PK Parameter (Unit)	n	Proportional constant (β1)	90% CI
Diazepam	AUC_t (ng·h/mL)	30	0.955	0.921; 0.988
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	30	0.956	0.922; 0.989
	C_{max} (ng/mL)	30	0.831	0.742; 0.919
Nordiazepam	AUC_t (ng·h/mL)	30	0.866	0.803; 0.930
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	30	0.856	0.790; 0.921
	C_{max} (ng/mL)	30	0.882	0.825; 0.939

Note: The Pharmacokinetic (PK) Population includes all subjects who receive at least one dose of NRL-1, including those who are withdrawn from the study early and had at least 1 valid PK parameter. n = number of subjects included in model, that is, who received at least 2 of 3 single doses of NRL-1 and had the respective PK parameter non-missing in two or more periods. The proportional constant β1 was estimated from the random coefficients model: log(parameter) = log(a) + S + (β1 + k) * log(dose) where a is a constant, S is a random intercept, β1 is the proportional constant, and k is the random slope effect.

Abbreviation: AUC_t = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; PK = Pharmacokinetic.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.11.2

2.7.6.2.10 安全性の結果

安全性の概要

有害事象発現状況の概略を表 2.7.6.2-6 に示す。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、治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 1 例（20 mg 投与時）、2 例（いずれも 20 mg 投与時）及び 1 例（20 mg 投与時）に認められた。

表 2.7.6.2-6　有害事象発現状況の概略（安全性解析対象集団）

	NRL-1 (5 mg) (N=30) n (%)	NRL-1 (10 mg) (N=28) n (%)	NRL-1 (20 mg) (N=30) n (%)
Treatment-Emergent AEs	24 (80.0%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
Serious TEAEs	0	0	1 (3.3%)
TEAEs related to the investigational medical product (IMP)	23 (76.7%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
Serious TEAEs related to the Investigational Medical Product (IMP)	0	0	0
TEAEs led to Death	0	0	0
TEAEs related to the Investigational Medical Product (IMP) and led to death	0	0	0
TEAEs led to Study Drug Withdrawal	0	0	2 (6.7%)
TEAEs related to the Investigational Medical Product (IMP) and led to Study Drug Withdrawal	0	0	0
Grade 3 or Higher TEAEs	0	0	1 (3.3%)
Grade 3 or Higher TEAEs related to the Investigational Medical Product (IMP)	0	0	0

Note: Percentages are based on safety population. The safety population consists of all randomized subjects who received at least one dose of NRL-1 (IMP).
Adverse Events are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.0.

Abbreviations: AE = Adverse Event; IMP = Investigational Medicinal Product; n = number of subjects with adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.1

有害事象

治験薬投与後に認められた SOC/PT 別の有害事象を表 2.7.6.2-7 に示す。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。

表 2.7.6.2-7　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NRL-1 (5 mg) (N=30) n (%)	NRL-1 (10 mg) (N=28) n (%)	NRL-1 (20 mg) (N=30) n (%)
Any TEAE	24 (80.0%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (3.3%)**
外耳痛	0	0	1 (3.3%)
感染症および寄生虫症	**1 (3.3%)**	**0**	**1 (3.3%)**
COVID-19	0	0	1 (3.3%)
クラミジア感染	1 (3.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (3.3%)**	**0**	**1 (3.3%)**
背部痛	1 (3.3%)	0	0
顎痛	0	0	1 (3.3%)

System Organ Class Preferred Term	NRL-1 (5 mg) (N=30) n (%)	NRL-1 (10 mg) (N=28) n (%)	NRL-1 (20 mg) (N=30) n (%)
神経系障害	**17 (56.7%)**	**21 (75.0%)**	**29 (96.7%)**
味覚不全	0	2 (7.1%)	0
嗅覚減退	0	1 (3.6%)	0
傾眠	17 (56.7%)	21 (75.0%)	29 (96.7%)
精神障害	**0**	**0**	**1 (3.3%)**
うつ病	0	0	1 (3.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14 (46.7%)**	**12 (42.9%)**	**15 (50.0%)**
口腔咽頭痛	0	1 (3.6%)	1 (3.3%)
鼻痛	13 (43.3%)	12 (42.9%)	15 (50.0%)
鼻漏	1 (3.3%)	0	0

Note: Percentages are based on safety population. The safety population consists of all randomized subjects who received at least one dose of NRL-1 (IMP).
Adverse Events are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.0.

Abbreviations: COVID-19 = Coronavirus infectious disease, emerged in 2019; IMP = Investigational Medicinal Product; n = number of subjects with adverse event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.2

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.2-8 に示す。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。

表 2.7.6.2-8 治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NRL-1 (5 mg) (N=30) n (%)	NRL-1 (10 mg) (N=28) n (%)	NRL-1 (20 mg) (N=30) n (%)
Any Related TEAE	23 (76.7%)	24 (85.7%)	29 (96.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (3.3%)**
顎痛	0	0	1 (3.3%)
神経系障害	**17 (56.7%)**	**21 (75.0%)**	**29 (96.7%)**
味覚不全	0	2 (7.1%)	0
嗅覚減退	0	1 (3.6%)	0
傾眠	17 (56.7%)	21 (75.0%)	29 (96.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14 (46.7%)**	**12 (42.9%)**	**15 (50.0%)**
口腔咽頭痛	0	1 (3.6%)	1 (3.3%)
鼻痛	13 (43.3%)	12 (42.9%)	15 (50.0%)
鼻漏	1 (3.3%)	0	0

Note: Percentages are based on safety population. The safety population consists of all randomized subjects who received at least one dose of NRL-1 (IMP). Related TEAEs include TEAEs which were considered related or possibly related to the study drug by the Investigator.
Adverse Events are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.0.

Abbreviations: IMP = Investigational Medicinal Product; n = number of subjects with adverse event; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.

Source：NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Table 14.3.1.3

程度別の有害事象

ほとんどの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 の事象であり、治験薬投与の当日又は翌日に回復が確認された。Grade 3 の有害事象は 20 mg 投与時に認められたうつ病の 1 例であり、治験薬との関連はおそらく関連なしと判定された。

死亡又は重篤な有害事象

治験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 20 mg 投与時に認められた Grade 3 のうつ病の 1 例であり、治験薬との関連はおそらく関連なしと判定された。

重篤な有害事象が認められた患者の詳細を 2.7.6.2.12 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 投与時に 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、前述のごとく治験薬との関連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、第 2 期の治験薬投与 16 日後に COVID-19 が発現し、試験中止となった。COVID-19 は発現から 10 日後に回復が確認された。治験薬との関連は、関連なしと判定された。

臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図

臨床的に意味のあるバイタルサインの変動は認められなかった。試験期間中の異常な身体所見は有害事象として評価した。試験期間中に心電図の異常所見は認められなかった。

鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）症状

鼻腔刺激性は、主として NRL-1 10 mg 及び 20 mg 投与時に、少数の被験者で認められた。鼻腔刺激性の程度はいずれも Grade 1A であり、いずれも投与 24 時間以内に消失した。

粘膜浮腫は、いずれの用量でも少数の被験者で Score 1 の症状が認められ、一部の被験者では投与 24 時間後も残存した。用量との関連性は認められなかった。

鼻汁は、いずれの用量でも少数の被験者で認められた。5 mg 投与時の 1 例で Score 3 の鼻汁が報告され、Grade 1 の有害事象として報告された。他の被験者はいずれも Score 1 であった。鼻汁が認められた最も遅い時間は投与 6 時間後であった。用量との関連性は認められなかった。

粘膜紅斑は、いずれの用量でも少数の被験者で Score 1 の症状が認められた。粘膜紅斑が認められた最も遅い時間は投与 8 時間後であった。用量との関連性は認められなかった。

粘膜痂皮形成は、NRL-1 20 mg 投与時の治験薬投与 4、6 及び 8 時間後にそれぞれ 2 例の被験者に Score 1 の症状が認められた。

鼻出血が認められた被験者はいなかった。

鎮静

医師評価による Score 3 の鎮静は、NRL-1 10 mg 投与 6 時間後に 1 例、NRL-1 20 mg 投与 1～4 時間後に 1～3 例で報告された。被験者評価による Score 3 の鎮静は、NRL-1 20 mg 投与 2 及び 4 時間後に 1 例で報告された。その他の被験者での鎮静は Score 1 又は 2 であった。

鼻腔の疼痛

治験薬投与 15 分後の鼻腔の疼痛スコアの平均値（SD）は、5、10 及び 20 mg 投与時にそれぞれ 8.0（12.12）、7.2（13.64）及び 10.3（15.32）であり、いずれの用量でも治験薬投与後の最大値であった。

コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

試験期間を通じて、自殺念慮、自殺行動又は自殺傾向が認められた被験者はいなかった。

嗅覚検査

数例の被験者で、治験薬投与後に 2～4 ポイントの嗅覚スコア低下が認められた。嗅覚スコアの低下が認められた被験者は NRL-1 20 mg 投与後に特に多かった。NRL-1 5 mg 投与後に 1 例で 6 ポイントの低下が認められた。嗅覚スコアの低下は投与 1 時間後に発現し、投与 4 時間後にはベースラインレベルに回復した。

2.7.6.2.11　結論

NRL-1 5、10 又は 20 mg を投与したときの血漿中ジアゼパム濃度及び血漿中ノルジアゼパム濃度の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_t は、用量に依存した上昇が認められ、パワーモデルを用いた用量比例性の評価では傾き β はいずれも 1 に近かった。しかし、ジアゼパム濃度の C_{max}、ノルジアゼパム濃度の AUC_t、AUC_{inf} 及び C_{max} の β の 90% CI はいずれも基準範囲（0.84、1.16）を超えており、用量比例性の有無は決定的ではなかった。

本試験では NRL-1 5、10 又は 20 mg を投与したときの新たな安全性上の懸念は認められなかった。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、主な有害事象は、傾眠及び鼻痛であった。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 20 mg 投与時に認められたうつ病の 1 例であり、当該被験者は治験薬投与が中止された。治験薬との関連は、治験担当医師によっておそらく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が 20 mg 投与時に 2 例（うつ病及び COVID-19、各 1 例）に認められた。うつ病は、重篤な有害事象であ

り、前述のごとく治験薬との関連はおそらく関連なしと判定された。COVID-19 は非重篤な有害事象であり、治験薬との関連は治験担当医師によって関連なしと判定された。

2.7.6.2.12　付録

NRL-1J01 試験で認められた死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細を以下に示す。被験者ごとの叙述を NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）12.3.2 項に示し、被験者ごとの全ての有害事象の一覧を NRL-1J01 試験 CSR（5.3.3.1-1）Appendix 16.2.7.1 に示す。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、男性
NRL-1 の投与量：20 mg
病歴：なし
併用薬：なし
報告対象有害事象（医師報告用語、重篤／非重篤、重症度）：うつ病（うつ病、重篤、Grade 3）
経過・処置：第 2 期（治験薬 20 mg 投与）Day 17、患者は Grade 3 のうつ病が発現し他院へ入院した。エチゾラムが投与され、治験は中止された。患者は第 2 期 Day 38 に退院した。患者の家族から、診断はされていなかったが患者が 5～6 年前から抑うつ症状を示していたことを聴取した。Day 91 にフォローアップ調査を行い、体調に大きな変化がないことが確認されたことから、うつ病は軽快したと判定された。
因果関係：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。

2.7.6.3 DIAZ.001.02 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-2

2.7.6.3.1 試験の標題

Pharmacokinetics, Dose Proportionality, and Comparison of One and Two Doses of Diazepam after Administration of NRL-1 to Healthy Volunteers (DIAZ.001.02)

2.7.6.3.2 治験実施施設

米国 1 施設

2.7.6.3.3 試験期間

試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.4 開発相

第 1 相試験

2.7.6.3.5 目的

主要目的：

- 健康被験者に空腹下で NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態及び用量比例性を評価する。

副次目的：

- NRL-1 を単回又は 2 回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態パラメータを比較する。
- NRL-1 を鼻腔内投与したときのジアゼパムの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.3.6 試験方法

2.7.6.3.6.1 試験デザイン

本試験は、単回投与による非盲検、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 2 回投与の第 4 期から構成される第 1 相であり、スクリーニング期、ベースライン期及び投与期から構成した。

投与期開始前 21 日以内にスクリーニングを行い、試験参加に適格と判断された被験者 36 例が投与期に移行した。被験者は 6 つの投与順序群のいずれかにランダム化され、最初の 3 期（第 1 期、第 2 期及び第 3 期）に 3 用量（5、10 及び 20 mg）の NRL-1 のうちいずれかを、1 晩の絶食の後に単回鼻腔内投与を受けた。続いて被験者は、第 4 期に NRL-1 1 回 10 mg を 4 時間の間隔

をあけて 2 回鼻腔内投与を受けた。第 4 期では、2 回目投与の 1 時間後まで絶食とした。NRL-1 の単回投与又は第 4 期の 1 回目投与から 240 時間後まで血液検体を採取した。

NRL-1 は、ジアゼパムの鼻腔内投与用液剤であり、50 mg/mL 又は 100 mg/mL のジアゼパム溶液 100 µL を噴霧するための容量が充填された噴霧器として提供された。被験者は、3 期、6 投与順序群デザインに従って第 1～3 期に 3 用量の単回投与を受け、第 4 期に 2 回投与を受けた。各投与期の間は 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。試験期間中の各来院時に安全性評価を行い、第 4 期の Day 10 まで追跡した。

24 例の試験完了例を確保するため健康男女被験者 36 例を組み入れた。被験者の追加は行わなかった。4 期の投与期のうち 2 期以上の投与期を完了した被験者を対象として血漿検体を解析した。

2.7.6.3.6.2 被験者数（計画時）

試験完了例として 24 例を確保する目的で 36 例以下とした。

被験者数を 24 例とした場合、真の傾きを 1 と仮定したときのパワーモデルの傾きの 90%信頼区間が 0.84～1.16 の範囲内となり、5 mg から 20 mg の用量範囲のジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{inf} が用量に対して線形であることを示す検出力は、α=0.05 の条件下で 97%を超えると推定された。

2.7.6.3.6.3 対象被験者及び主な組入れ基準

選択基準

以下の全てを満たす者を試験の対象とした。

1. 18～55 歳の男性及び女性
2. 本試験参加に書面で同意した者
3. 体重が 51～111 kg の範囲内にある者
4. 月経周期があり、手術による妊孕力の喪失又は閉経後 2 年以上経過していない妊娠の可能性のある女性では、妊娠スクリーニング検査を完了し、治験期間中及び治験薬の最終投与より 21 日間、以下のいずれかの避妊法を利用することに同意した者：禁欲、ホルモン避妊薬（経口、経皮、インプラント又は注射）、バリア法（コンドーム、殺精子剤を含むペッサリー）、子宮内避妊器具又はパートナーの精管切除（6 ヵ月以上）。試験開始前 1 ヵ月以上の期間、同様の避妊法を利用していること。
5. スクリーニング期間中の病歴評価、身体所見、12 誘導心電図（QTcF が男性は 450 msec 未満、女性は 470 msec 未満）及び臨床検査の結果で臨床的に問題となる異常が認められない者
6. 試験期間中に規定された 4 回の入院を含む全ての来院に同意し、規定された全ての試験手順を遵守する意思を有する者

除外基準

以下のいずれかに該当する者は試験の対象から除外した。

1. 臨床的に問題となる消化器、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌、腫瘍、肺、免疫、精神若しくは心血管疾患の既往、重度の季節性若しくは非季節性アレルギー、鼻ポリープ若しくは鼻腔内噴霧投与を妨げる可能性のある何らかの鼻腔通過異常、又は治験担当医師が被験者の安全性に危険を及ぼす若しくは治験結果の妥当性に影響を及ぼすと判断する状態の者
2. スクリーニング前 30 日間に大きな外傷、手術又は切開生検の既往を有する者
3. スクリーニング時又はベースライン時の Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）評価で大うつ病の既往又は自殺企図の経験が記載されている者
4. 過去に C-SSRS 評価で 3、4 若しくは 5 に該当する自殺念慮又はあらゆる自殺関連行動の経験を有する者
5. ジアゼパム又はジアゼパムと同等若しくはジアゼパムに類似した薬剤に対して、過敏症又は有害反応の既往を有する者
6. 理由に関わらずスクリーニング前 4 週間に通常と異なる食習慣（例えば、特定の食品群を著しく制限する食事［ケトン食等］、カロリー制限［絶食等］又は通常食事として摂取する食品の代替として日常的にサプリメントの使用を必要とする食事等）を行った者
7. 治験薬の初回投与前 30 日以内に 500 mL を超える献血、成分献血又は急性失血をした者
8. 治験薬の初回投与前 30 日以内に他の臨床試験に参加した者。なお、観察研究（非介入試験）への参加は、本試験のスケジュールとの対立が生じない限り除外の対象としない。
9. 薬物血中濃度測定用採血の品質又は時期に影響を及ぼす可能性がある静脈アクセスが確保困難又は不十分な者
10. 妊娠を希望する女性又は妊娠中若しくは授乳中の女性
11. 妊娠の可能性に関わらず各投与期の治験薬投与前のスクリーニング時の血清妊娠検査又は尿妊娠検査が陽性の全ての女性
12. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原若しくは C 型肝炎の血液検査又はアルコール、依存性薬物若しくはコチニンの尿検査が陽性の者

制限される前治療薬等

以下に示す前治療薬等の使用を制限し、いずれかに抵触する者は試験の対象から除外した。

1. スクリーニング前 7 日以内のビタミン剤若しくはサプリメントを含む市販薬又は処方薬（妊娠可能な女性でのスクリーニング前 14 日以内のホルモン避妊薬の使用を除く）の使用
2. 治験薬初回投与前 30 日以内又は試験期間中の代謝酵素活性に影響を及ぼす薬剤（バルビツール酸、フェノチアジン、シメチジン、カルバマゼピン等）による治療
3. スクリーニング前 14 日以内の経口又は点鼻の市販されている鼻炎薬の使用
4. 治験担当医師が認めた場合を除き、治験薬初回投与前 14 日以内及び試験期間中にベンゾジアゼピンを含む処方薬の使用（妊娠可能な女性でのホルモン避妊薬の使用を除く）
5. 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内及び試験期間中の喫煙又はタバコ製品の使用
6. 試験の入院期間中の激しい運動

2.7.6.3.6.4 治験使用薬、用法・用量

被験薬

NRL-1 は、ジアゼパム点鼻液であり、50 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 又は 10 mg）を噴霧するための容量が充填された噴霧器として提供された。

用法・用量

割り付けられた投与順序に従って、各投与期の Day 1 に、被験者に 5 mg、10 mg、20 mg のいずれかの用量で NRL-1 を鼻腔内投与した。

- Treatment 1：5 mg（50 mg/mL × 100 μL、左鼻腔に噴霧）
- Treatment 2：10 mg（100 mg/mL × 100 μL、左鼻腔に噴霧）
- Treatment 3：20 mg（100 mg/mL × 100 μL × 2、左鼻腔、右鼻腔の順に噴霧）
- Treatment 4：10 mg × 2（100 mg/mL × 100 μL × 2、左鼻腔に噴霧し、4 時間後に右鼻腔に噴霧）

2.7.6.3.6.5 評価項目

薬物動態

ノンコンパートメントモデルを用いて以下の薬物動態パラメータを算出した。なお、2 回投与期（第 4 期）の C_{max} 及び t_{max} は投与ごとに算出し、AUC_t 及び AUC_{inf} は投与期を通じて算出した。

- ジアゼパム：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、λz、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F 及び F
- ノルジアゼパム：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、λz 及び $t_{1/2}$

ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度を測定するための血液検体の採取時間は以下のとおりであった。

- 単回投与期（第 1 期、第 2 期及び第 3 期）：投与前、投与 10、20、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、4、8、12、24、36、48、72、96、144、192 及び 240 時間後
- 2 回投与期（第 4 期）：1 回目投与の投与前、投与 10、20、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、4、4.167、4.33、4.5、4.75、5、5.25、5.5、5.75、6、8、12、24、36、48、72、96、144、192 及び 240 時間後（投与 4 時間後の採血は 2 回目投与の直前に行う）

採血時間の許容範囲は、10～60 分後（及び第 4 期の 4.167～5 時間後）の採血では± 2 分、1.25～8 時間後（第 4 期の 5.25～6 時間後を含む）の採血では± 5 分、12～24 時間後の採血では± 15 分、36～240 時間後の採血では± 2 時間とした。

安全性

NRL-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を調査した。有害事象の治験薬との関連性は治験担当医師が Unlikely、Possible、Probable の 3 段階で評価し、Possible 又は Probable と判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。有害事象の程度は CTCAE version

4.03 を用いてグレード化し、CTCAE に規定されていない有害事象は CTCAE に準じて 5 段階で判定した。

他の安全性評価項目には、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、体重、鼻粘膜所見、鎮静、妊娠検査に加え、下記の項目を含めた。

鼻腔刺激性は、治験薬投与前、投与 30 分後、1、2、4、6、8 及び 24 時間後に、粘膜の炎症と出血の程度から 6 段階スケール（0～5）を用いて評価した。

鼻腔の疼痛は、治験薬投与前、投与 15 及び 30 分後、1、2、4、6 及び 8 時間後に 10 cm アナログスケール（VAS）を用いて評価した。スケールの両端は、痛覚の極端な限界（0=痛みなし、10=極度の痛み）と定義した。被験者は、各評価時点での痛み及び不快感の程度を最も良く説明するようスケール上に印を付け、印が付けられた位置をスコアとして記録した。

コロンビア自殺評価分類アルゴリズム（C-CASA）に従って自殺関連事象を分類し、自殺傾向を判定するため、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて自殺念慮や自殺関連行動を評価した。C-SSRS を用いた自殺傾向評価は、スクリーニング時、ベースライン時、治験薬投与 3 及び 240 時間後に実施した。スクリーニング時及びベースライン時の評価には C-SSRS の Baseline/Screening Phase 1 version を使用し、治験薬投与後の評価には Since Last Visit version を使用した。

嗅覚検査は、各投与期の投与前、投与 1、4 及び 24 時間後に、NIH ツールボックス臭気識別テストを用いて評価した。

呼吸抑制の可能性を評価するため、NRL-1 20 mg 単回投与時（Treatment 3）及び NRL-1 10 mg × 2 回投与時（Treatment 4）にパルスオキシメーターを用いて動脈血酸素飽和度を測定した。評価時期は、Treatment 3 では治験薬投与前、治験薬投与 30 分後、1、1.5、2 時間後、Treatment 4 では治験薬投与前、治験薬初回投与 30 分後、1、1.5、2、4.5、5、5.5 及び 6 時間後とした。

2.7.6.3.6.6 統計解析

2.7.6.3.6.6.1 解析対象集団

- PK 解析対象集団：3 期の単回投与のうち 2 期以上を完了した被験者又は 10 mg × 2 回投与期を完了した被験者を PK 解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団：NRL-1 を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.3.6.6.2 解析方法

薬物動態の解析

ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、治療群（Treatment 1、2、3 及び 4）別に記述統計解析を実施した。

単回投与期（第 1、2 及び 3 期）のジアゼパムの C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} を対象にパワーモデルを用いて用量比例性を評価した。被験者をランダム効果とし、自然対数変換した薬物動態パラメータ及び自然対数変換した用量を線形混合効果モデルにあてはめた。5～20 mg の用量範囲の

パワーモデルの傾きβの90%信頼区間全体が、事前に規定した基準範囲内（0.84、1.16）であったときに用量比例性あると判断することとした。

NRL-1 20 mg単回投与（Treatment 3）と10 mg × 2回投与（Treatment 4）のジアゼパム及びノルジアゼパムの薬物動態パラメータの比較は、図の目視的な比較、記述統計解析及びAUCの統計学的な比較を実施した。投与期をまたいだノルジアゼパム濃度の持越しが認められた場合、ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの調整は行わないこととした。

安全性の解析

安全性データは治療群（Treatment 1、2、3及び4）別に要約した。バイタルサイン、体重、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、12誘導心電図及び酸素飽和度のデータは記述統計解析を実施した。

有害事象はMedDRA version 19.0を用いてコード化し、臨床検査の異常値はCTCAE version 4.03を用いてグレード化して集計した。

2.7.6.3.7 試験対象

2.7.6.3.7.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には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。試験が中止された被験者は7例（19.4%）であり、29例が治験を完了した。試験中止の理由は、同意の撤回6例（16.7%）及び治験実施計画書からの逸脱1例（2.8%）であった。

安全性解析対象集団は36例、PK解析対象集団は33例であった。

2.7.6.3.7.2 人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1に示す。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%）であり、年齢の範囲は20～55歳であった。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics	NRL-1 5 mg (N = 36) n (%)	NRL-1 10 mg (N = 36) n (%)	NRL-1 20 mg (N = 36) n (%)	NRL-1 2x10 mg (N = 36) n (%)	Total (N = 36) n (%)
Sex					
Male	25 (69.4)	25 (69.4)	25 (69.4)	25 (69.4)	25 (69.4)
Female	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (30.6)	11 (30.6)
Age (Year)					
Mean (SD)	36 (9.90)	36 (9.90)	36 (9.90)	36 (9.90)	36 (9.90)
Race					
White	5 (13.9)	5 (13.9)	5 (13.9)	5 (13.9)	5 (13.9)
Black or African American	27 (75.0)	27 (75.0)	27 (75.0)	27 (75.0)	27 (75.0)
Other	4 (11.1)	4 (11.1)	4 (11.1)	4 (11.1)	4 (11.1)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	6 (16.7)	6 (16.7)	6 (16.7)	6 (16.7)	6 (16.7)
Non-Hispanic or Latino	30 (83.3)	30 (83.3)	30 (83.3)	30 (83.3)	30 (83.3)

Definitions: N=total number of subjects; n=percent of subjects, SD=Standard Deviation
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.1.2.2

2.7.6.3.8　治験薬の曝露

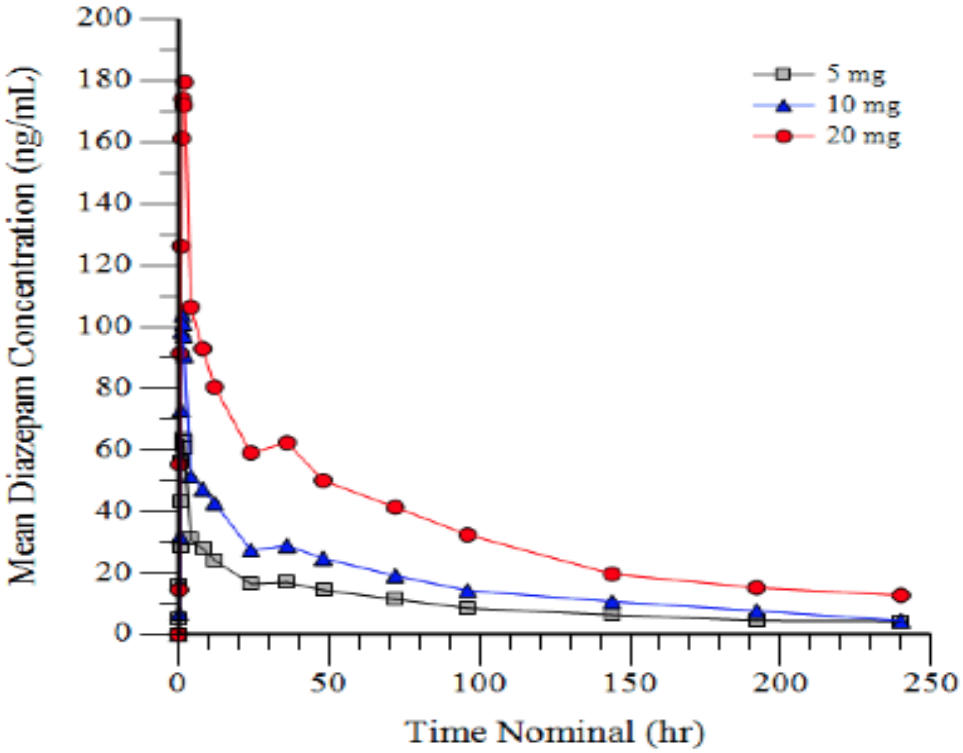
本試験には 36 例が組み入れられ、全例が 1 回以上の治験薬投与を受けた。試験が中止された被験者は 7 例（19.4%）であった。

2.7.6.3.9　薬物動態の結果

2.7.6.3.9.1　単回投与期の薬物動態

血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.3-1 に示す。ジアゼパムの吸収期の開始は早く、3 用量のいずれの用量群でも最初の測定時点で血漿中濃度の平均値の上昇が認められた。

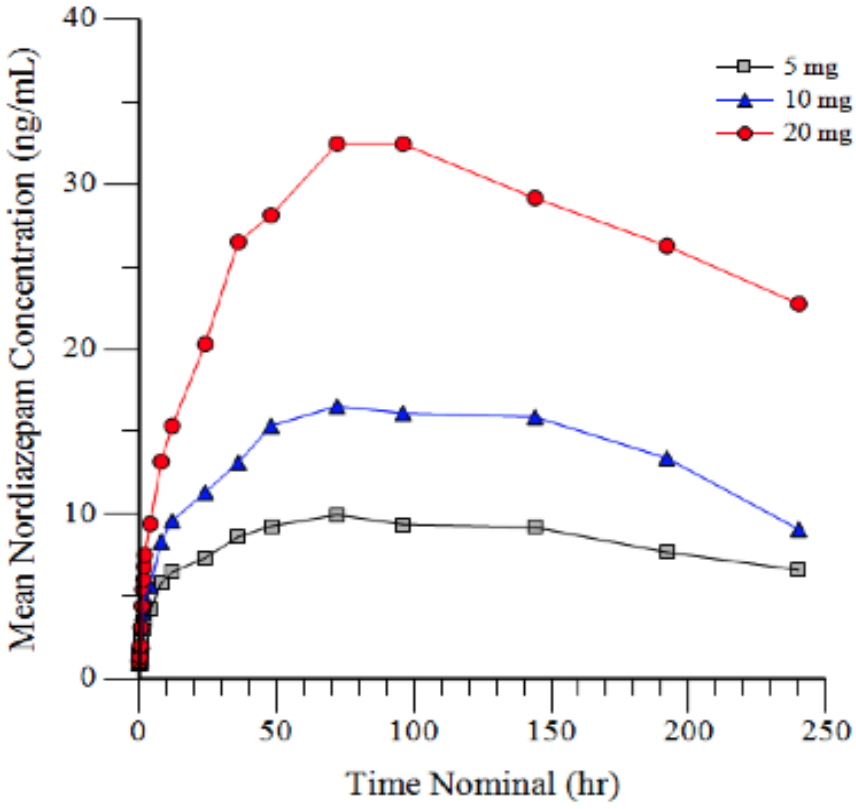
図 2.7.6.3-1　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与期）（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 1

血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.3-2 に示す。ノルジアゼパムの血漿中濃度の上昇は NRL-1 投与から少し遅れて確認され、各用量群で血漿中濃度の平均値の上昇が認められた時間は 20 分以降であった。血漿中濃度は緩やかに増加し、各用量群の血漿中濃度の平均値は投与 72 時間後に最大値に達した。

図 2.7.6.3-2　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（単回投与期）（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 2

ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示す。

ジアゼパムの半減期の幾何平均値は、用量群ごとに 64～66 時間の範囲であった。C_{max} の幾何平均値は、5、10 及び 20 mg 投与時にそれぞれ 64.2、106.95 及び 199.57 ng/mL、AUC_{inf} の幾何平均値は、それぞれ 2110、3854 及び 7711 ng·h/mL であり、用量に応じて増加した。

表 2.7.6.3-2　　ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（5 mg 単回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	25	25	25	25	25	25
Mean	85.59	–	–	2232	2411	15	0.0119	70	2.83	308
SD	57.48	–	–	1144	1164	9	0.00548	30	2.05	298
CV%	67	–	–	51	48	64	46	42	72	97
Min	4.89	0.33	0	377	500	1	0.00569	27	0.96	56
Median	69.11	1.5	0	2052	2182	14	0.011	63	2.29	188
Max	219.84	8	0.17	4502	5225	37	0.03	122	10.01	1084
Geo Mean	64.2	–	–	1910	2110	11	0.0108	64	2.37	220
CV% Geo Mean	106	–	–	68	62	99	47	47	62	93

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 9

表 2.7.6.3-3　　ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（10 mg 単回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	31	31	31	31	27	27	27	27	27	27
Mean	133.58	–	–	3803	4505	12	0.0118	71	3.12	333
SD	85.7	–	–	1990	2528	10	0.00552	32	2.16	318
CV%	64	–	–	52	56	79	47	44	69	95
Min	22.02	0.75	0	835	1083	2	0.0049	26	0.81	76
Median	104.3	1.5	0	3485	4301	9	0.0112	62	2.33	218
Max	314.12	36	0.17	9002	12347	33	0.03	141	9.23	1332
Geo Mean	106.95	–	–	3303	3854	9	0.0107	65	2.59	242
CV% Geo Mean	82	–	–	62	65	110	48	48	65	91

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 10

表 2.7.6.3-4　　ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（20 mg 単回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	26	26	26	26	26	26
Mean	235.28	–	–	7946	9168	12	0.0115	74	3.22	304
SD	137.94	–	–	4104	5055	11	0.00516	36	2.41	207
CV%	59	–	–	52	55	91	45	49	75	68
Min	68.98	0.5	0	1934	2158	1	0.00393	33	0.84	69
Median	204.9	1.38	0	7794	9527	8	0.0104	66	2.1	247
Max	594.72	8	0	19024	23775	40	0.02	176	9.27	1039
Geo Mean	199.57	–	–	6864	7711	8	0.0104	66	2.59	249
CV% Geo Mean	65	–	–	63	72	152	49	49	72	73

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 11

ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-5、表 2.7.6.3-6 及び表 2.7.6.3-7 に示す。ノルジアゼパムの半減期の幾何平均値は、用量群ごとに 66～82 時間の範囲であった。C_{max} の幾何平均値は、5、10 及び 20 mg 投与時にそれぞれ 10.45、16.05 及び 31.63 ng/mL であり、用量に応じて増加した。大半の被験者で確実な $t_{1/2}$ が算出できず、AUC_{inf} が算出できる被験者数は限定的であったため、用量比例性を評価する主たる薬物動態パラメータとして AUC_t が用いられた。ノルジアゼパムの AUC_t の幾何平均値は、5、10 及び 20 mg 投与時にそれぞれ 1638、2653 及び 5285 ng·h/mL であった。

表 2.7.6.3-5　　ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（5 mg 単回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	5	5	5	5	5	5
Mean	11.73	–	–	1832	3229	18	0.00919	91	1.8	214
SD	5.59	–	–	851	1626	12	0.00399	46	0.66	95
CV%	48	–	–	46	50	66	43	51	37	44
Min	2.29	8	0	454	1909	7	0.00431	52	0.83	136
Median	10.76	96	0	1744	2656	15	0.00946	73	1.88	206
Max	30.98	240	1	4386	6029	34	0.01	161	2.62	370
Geo Mean	10.45	–	–	1638	2972	15	0.00842	82	1.68	200
CV% Geo Mean	55	–	–	54	46	82	52	52	46	42

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 12

表 2.7.6.3-6　　ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（10 mg 単回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	31	31	31	31	5	5	5	5	5	5
Mean	19.28	–	–	3115	4503	13	0.0109	68	2.49	250
SD	11.82	–	–	1723	1651	7	0.00311	20	0.93	149
CV%	61	–	–	55	37	56	29	29	38	59
Min	3.98	12	0	713	2732	6	0.00722	48	1.47	139
Median	15.82	96	0.17	2880	4961	15	0.00946	73	2.02	213
Max	55.17	240	0.75	8075	6790	23	0.01	96	3.66	507
Geo Mean	16.05	–	–	2653	4258	11	0.0105	66	2.35	223
CV% Geo Mean	71	–	–	66	39	69	30	30	39	54

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 13

表 2.7.6.3-7　　ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（20 mg 単回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_zF (L)
N	32	32	32	32	7	7	7	7	7	7
Mean	36.56	–	–	6067	8838	19	0.0087	85	3.22	364
SD	20.81	–	–	3235	5219	7	0.00206	27	2.1	194
CV%	57	–	–	53	59	38	24	32	65	53
Min	9.09	36	0	1861	3059	9	0.00486	59	1.12	127
Median	28.56	96	0	5223	10446	19	0.00885	78	1.91	382
Max	93.54	240	0.33	14540	17857	31	0.01	143	6.54	660
Geo Mean	31.63	–	–	5285	7462	17	0.00846	82	2.68	317
CV% Geo Mean	59	–	–	59	73	43	28	28	73	65

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 14

パワーモデルを用いた血漿中ジアゼパム濃度の用量比例性の評価では、ジアゼパムの全身曝露量は用量に応じて増加したが、β（傾き）の 90% CI は C_{max} 及び AUC_{inf} のいずれでも事前に規定した基準範囲（0.84、1.16）を超えており、用量比例性の有無は決定的ではなかった（表 2.7.6.3-8）。

パワーモデルを用いた血漿中ノルジアゼパム濃度の用量比例性の評価では、β（傾き）の 90% CI は C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_t のいずれでも事前に規定した基準範囲（0.84、1.16）を超えており、用量比例性の有無は決定的ではなかった。また、前回投与期からのノルジアゼパム濃度のキャリーオーバーにより、結果の解釈が制限された（表 2.7.6.3-9）。

表 2.7.6.3-8 血漿中ジアゼパム濃度の用量比例性の評価（単回投与期）（PK 解析対象集団）

Effect Level	Dependent	Estimate	Lower CI	Upper CI
Slope	C_{max}	0.81	0.62	1.00
Slope	AUC_{inf}	0.93	0.80	1.06

Abbreviations: CI = confidence interval.
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 15

表 2.7.6.3-9 血漿中ノルジアゼパム濃度の用量比例性の評価（単回投与期）（PK 解析対象集団）

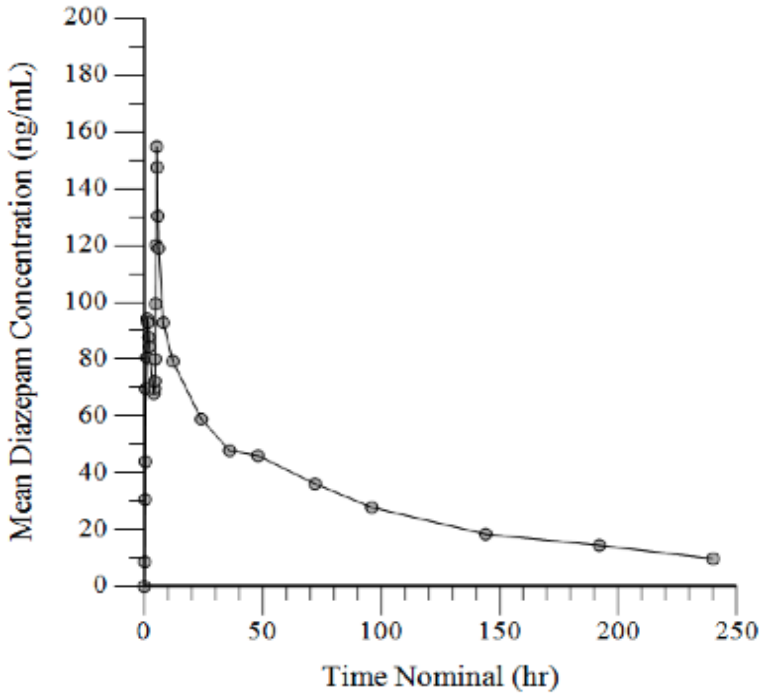
Effect Level	Dependent	Estimate	Lower CI	Upper CI
Slope	C_{max}	0.79	0.67	0.90
Slope	AUC_t	0.83	0.71	0.95
Slope	AUC_{inf}	0.55	0.31	0.79

Abbreviations: CI = confidence interval.
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 16

2.7.6.3.9.2 2 回投与期の薬物動態

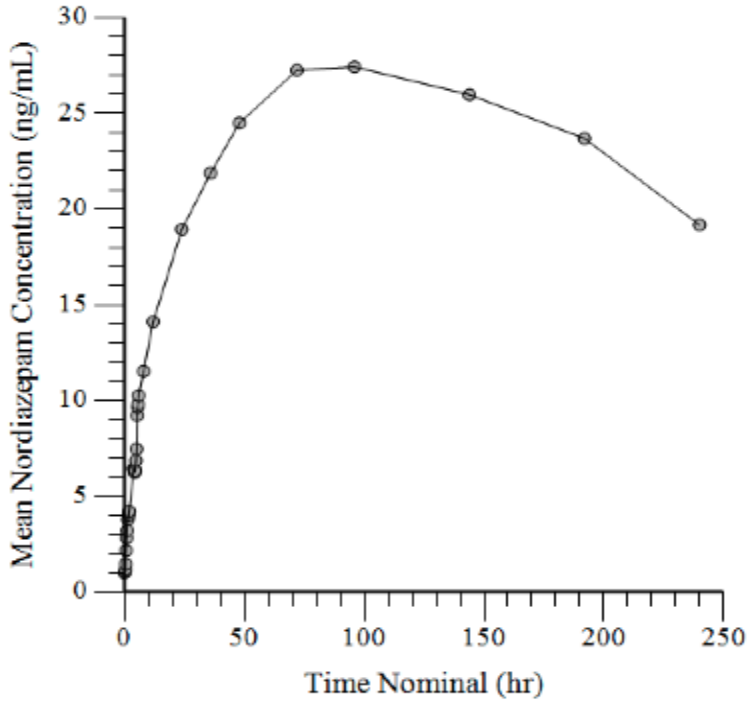
2 回投与期の血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.3-3 に、血漿中ノルジアゼパム濃度の推移を図 2.7.6.3-4 に示す。

図 2.7.6.3-3　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 10

図 2.7.6.3-4　血漿中ノルジアゼパム濃度の平均値の推移（2 回投与期）（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 11

10 mg × 2 回投与時の初回投与後と 2 回目投与後のジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、2 回目投与後 $C_{max(4-8)}$の幾何平均値は初回投与後 $C_{max(0-4)}$の約 1.25 倍であり、2 回目投与後 AUC_{4-8} の幾何平均値は、初回投与後 AUC_{0-4} の約 1.54 倍であった（表 2.7.6.3-10）。

10 mg × 2 回投与時の初回投与後と 2 回目投与後のノルジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、2 回目投与後 $C_{max(4-8)}$の幾何平均値は初回投与後 $C_{max(0-4)}$の 1.75 倍であり、2 回目投与後 AUC_{4-8} の幾何平均値は初回投与後 AUC_{0-4} の 2.19 倍であった。ただし、ノルジアゼパム濃度の上昇は投与 8 時間後を大きく超えて続いていることから、この結果は血漿中濃度の蓄積を反映したものではなかった（表 2.7.6.3-11）。

表 2.7.6.3-10　ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（10 mg × 2 回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	R_{cmax}	R_{AUC}	$C_{max0\text{-}4}$ (ng/mL)	$C_{max4\text{-}8}$ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}4}$ (ng·h/mL)	$AUC_{4\text{-}8}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	25	25	25	25	25	25
Mean	1.61	1.81	122.98	161.41	282	433	180.18	–	–	7297	7936	12	0.0115	74	3.41	366
SD	1.36	1.31	90.04	124.58	201	302	122.14	–	–	4236	4535	10	0.00552	33	2.02	284
CV%	84	72	73	77	71	70	68	–	–	58	57	84	48	45	59	78
Min	0.23	0.51	13.65	24.17	42	70	27.63	0.5	0	1165	2229	1	0.00492	29	1.02	87
Median	1.39	1.63	99.22	138.38	233	403	168.67	5.25	0	6561	6338	10	0.0103	67	3.16	240
Max	7.23	7.67	344.7	475.39	728	1096	475.39	12	0.17	15940	19689	34	0.02	141	8.97	1100
Geo Mean	1.25	1.54	91.52	114.55	212	327	137.16	–	–	6067	6831	8	0.0104	67	2.93	283
CV% Geo Mean	84	60	100	113	98	97	97	–	–	73	61	149	50	50	61	84

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, R_{AUC} = Ratio of $AUC_{max(4\text{-}8)}/AUC_{max(0\text{-}4)}$, R_{cmax} = Ratio of $C_{max(4\text{-}8)}/C_{max(0\text{-}4)}$.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 21

表 2.7.6.3-11　ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（10 mg × 2 回投与時）（PK 解析対象集団）

Statistic	R_{cmax}	R_{AUC}	$C_{max0\text{-}4}$ (ng/mL)	$C_{max4\text{-}8}$ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}4}$ (ng·h/mL)	$AUC_{4\text{-}8}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{Extrap} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)
N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	4	4	4	4	4	4
Mean	1.8	2.31	6.55	11.67	16	38	32.07	–	–	5625	10840	14	0.0105	69	1.94	185
SD	0.44	0.74	4.62	9.14	10	29	17.78	–	–	2894	2446	6	0.00237	15	0.56	27
CV%	24	32	71	78	64	77	55	–	–	51	23	42	23	21	29	15
Min	0.81	1.1	1.37	2.72	5	9	5.23	24	0	1077	7214	6	0.00803	51	1.59	159
Median	1.86	2.23	5.29	9.08	14	30	31.34	144	0	5746	11802	15	0.0101	69	1.69	184
Max	2.49	4.16	19.8	38.4	45	121	66.87	240	0.33	10710	12543	19	0.01	86	2.77	214
Geo Mean	1.75	2.19	5.18	9.05	13	29	26.66	–	–	4796	10595	12	0.0103	67	1.89	184
CV% Geo Mean	28	34	81	82	68	83	75	–	–	68	26	59	22	22	26	15

Abbreviations: – = not calculable, CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, R_{AUC} = Ratio of $AUC_{max(4\text{-}8)}/AUC_{max(0\text{-}4)}$, R_{cmax} = Ratio of $C_{max(4\text{-}8)}/C_{max(0\text{-}4)}$.

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 22

10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、初回投与後 0～4 時間の $C_{max(0-4)}$は 10 mg 単回投与時の $C_{max(0-4)}$と同程度であった。10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時の用量調整した AUC_{inf} 及び AUC_t はいずれも同程度であった（表 2.7.6.3-12）。

10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のノルジアゼパムの C_{max} 及び AUC の比較では、用量調整した AUC_{inf} 及び AUC_t はいずれも同程度であった。10 mg × 2 回投与時の初回投与後 0～4 時間の $C_{max(0-4)}$は 10 mg 単回投与時の $C_{max(0-4)}$より大幅に低値であったが、ノルジアゼパムの t_{max} は投与 4 時間後を大きく超えることから、この比較は意味がなかった（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-12　10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団）

Dependent	Ref Formulation	Ratio %Ref	CI 90% Lower	CI 90% Upper
AUC_{inf}/Dose	10 mg	83	72	95
AUC_t/Dose	10 mg	91	78	107
$C_{max(0-4)}$	10 mg	84	66	106

Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 23

表 2.7.6.3-13　10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時のノルジアゼパムの薬物動態パラメータの比較（PK 解析対象集団）

Dependent	Ref Formulation	Ratio %Ref	CI 90% Lower	CI 90% Upper
AUC_{inf}/Dose	10 mg	113	85	149
AUC_t/Dose	10 mg	90	75	109
$C_{max(0-4)}$	10 mg	32	26	39

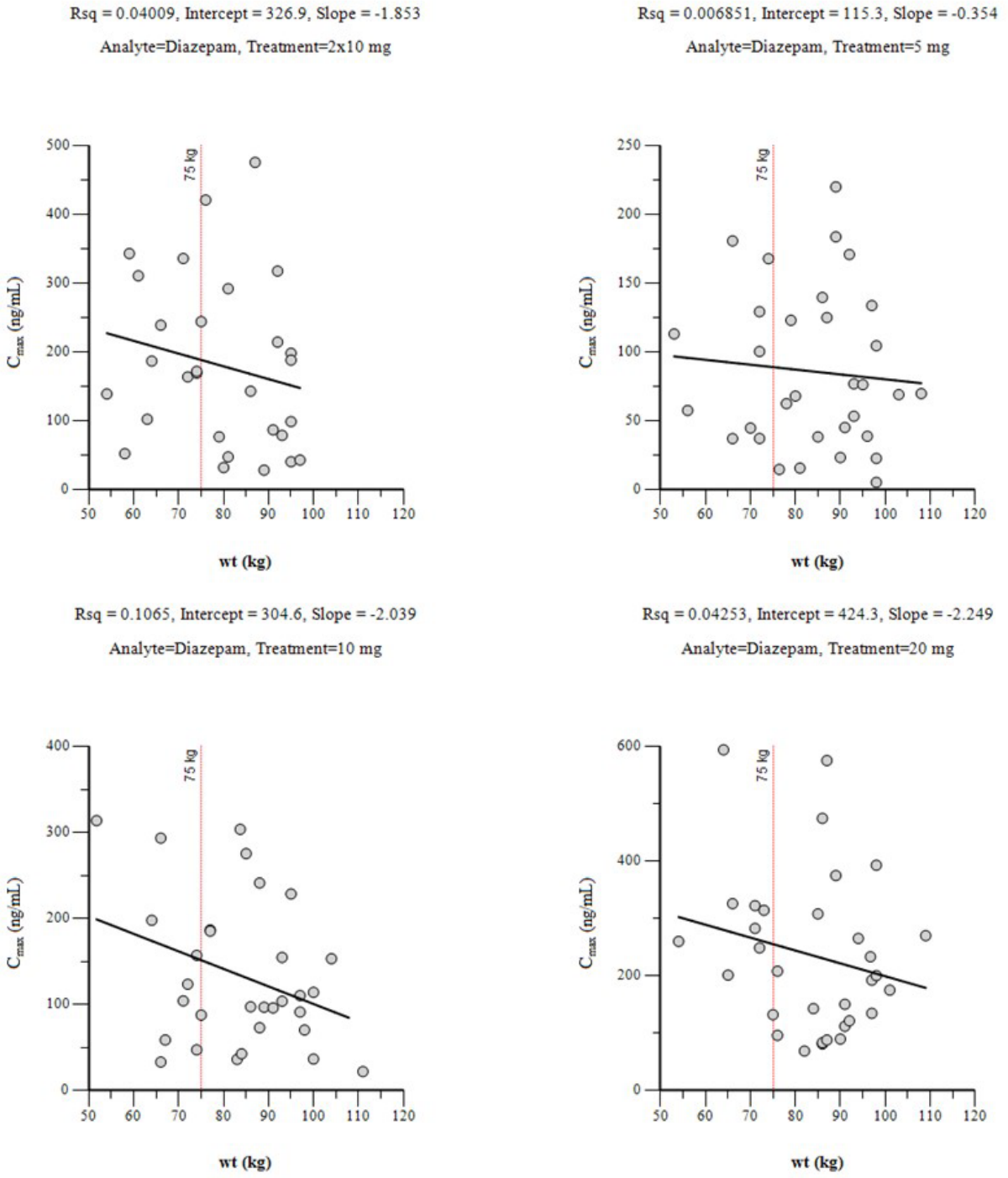
Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 24

2.7.6.3.9.3　ジアゼパムの薬物動態に及ぼす体重及び BMI の影響

血漿中ジアゼパム濃度の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_t の体重に対する散布図とその回帰直線をそれぞれ図 2.7.6.3-5、図 2.7.6.3-6 及び図 2.7.6.3-7 に、血漿中ジアゼパム濃度の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_t の BMI に対する散布図とその回帰直線をそれぞれ図 2.7.6.3-8、図 2.7.6.3-9 及び図 2.7.6.3-10 に示す。また、BMI カテゴリー別の血漿中ジアゼパム濃度の C_{max}、AUC_{inf}、AUC_t 及び $t_{1/2}$ を表 2.7.6.3-14、表 2.7.6.3-15、表 2.7.6.3-16 及び表 2.7.6.3-17 に示す。

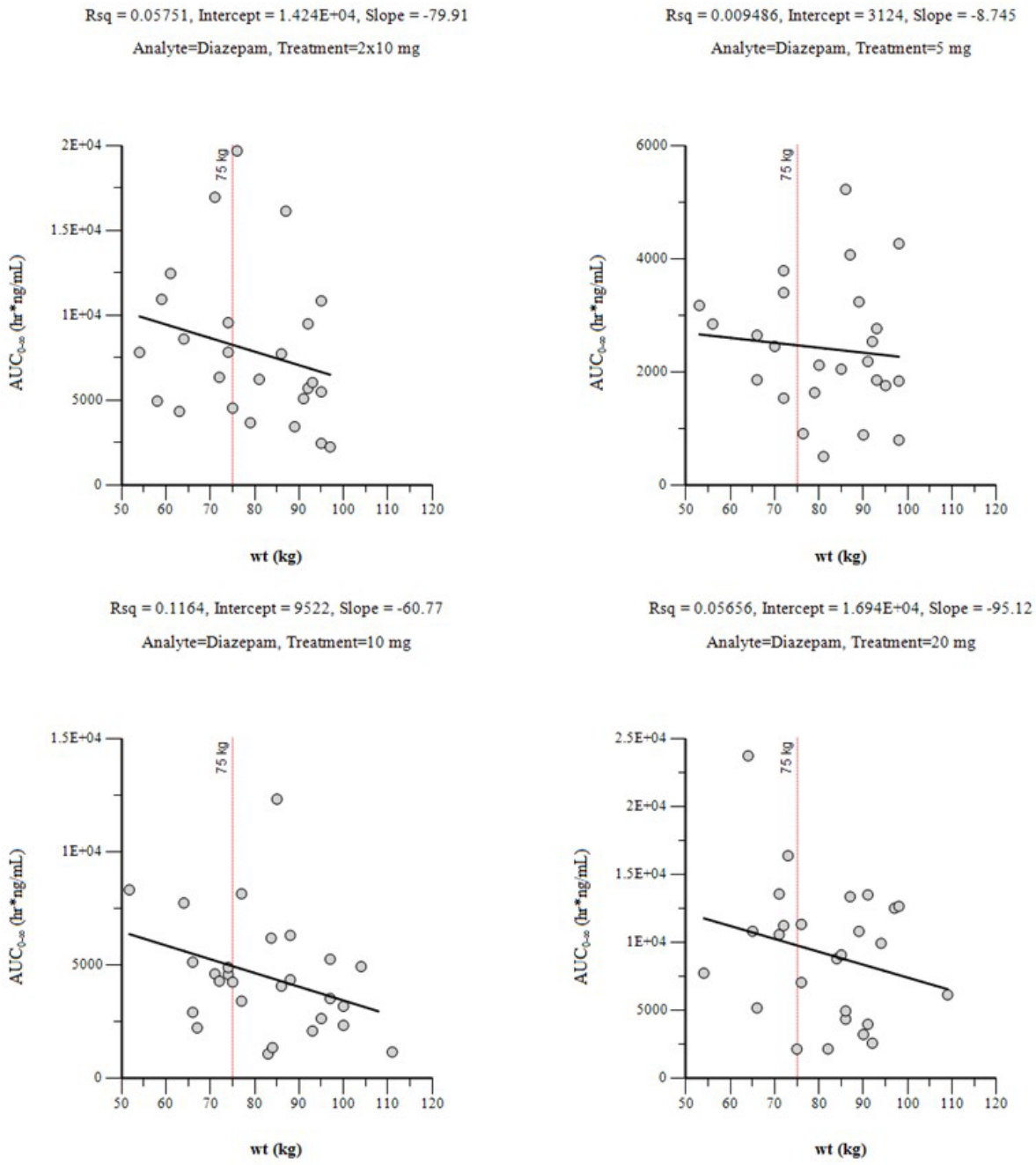
全体的に体重が軽い被験者又は BMI が低値の被験者で、C_{max} 及び AUC が高い傾向が認められた。また、$t_{1/2}$ は BMI が高い被験者群で長くなり、ジアゼパムの AUC（AUC_{inf} 及び AUC_t）の幾何平均値の CV%は、BMI が低い被験者群で小さかった。

図 2.7.6.3-5　血漿中ジアゼパム濃度の C_{max} と体重の関係



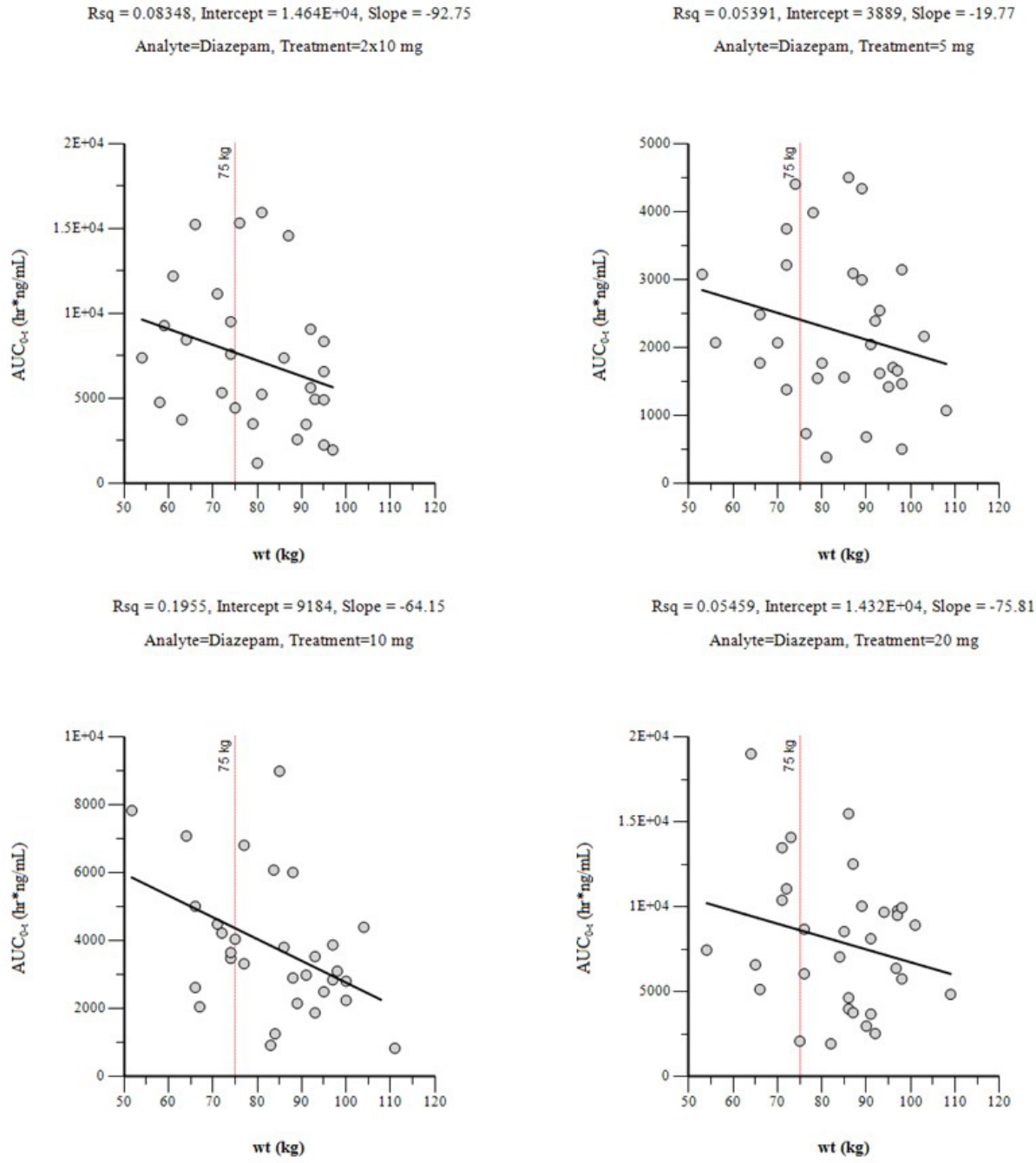
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 20

図 2.7.6.3-6　血漿中ジアゼパム濃度の AUC_{inf} と体重の関係



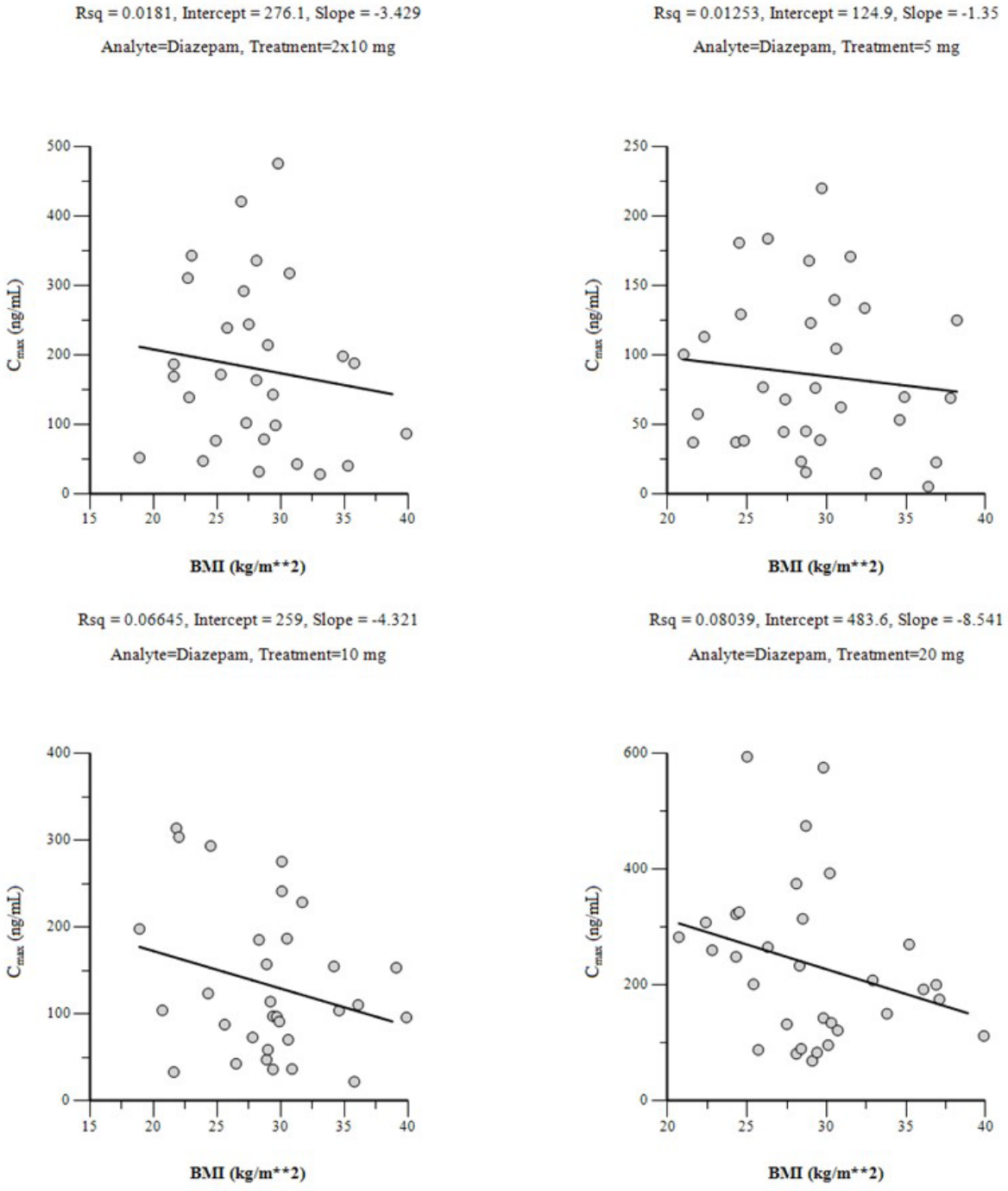
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 21

図 2.7.6.3-7　血漿中ジアゼパム濃度の AUC_t と体重の関係



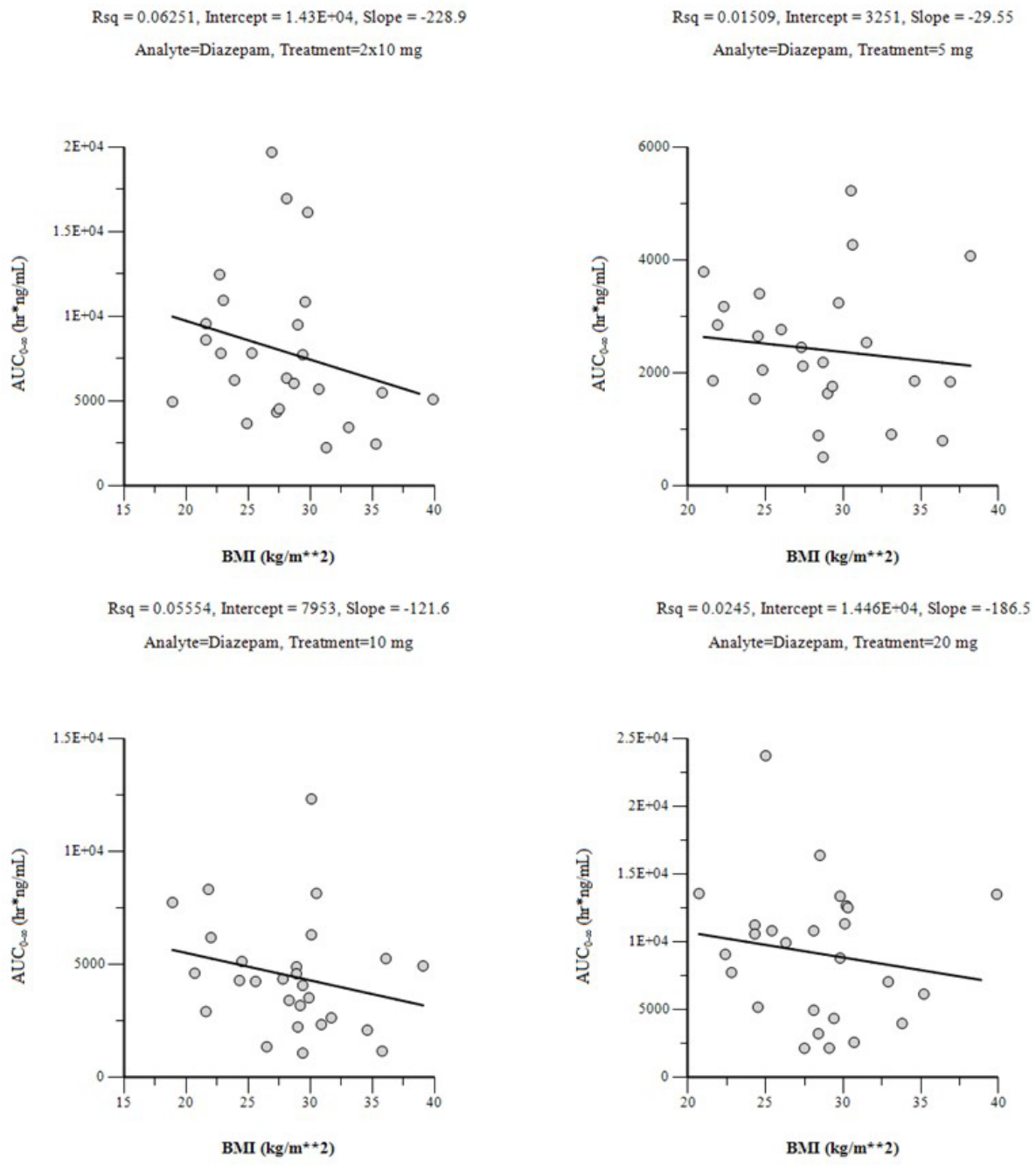
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 22

図 2.7.6.3-8　血漿中ジアゼパム濃度の C_{max} と BMI の関係



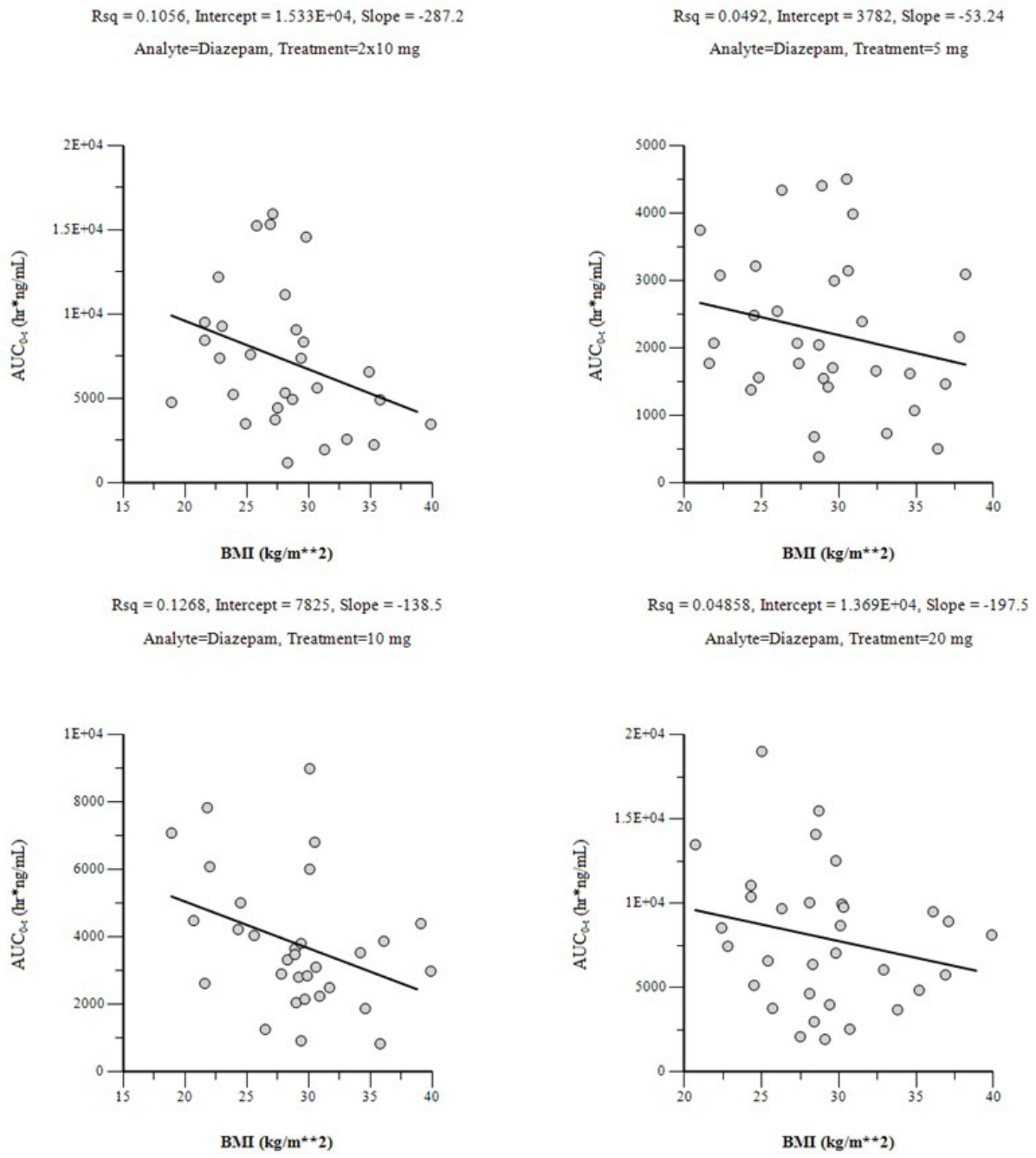
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 23

図 2.7.6.3-9　血漿中ジアゼパム濃度の AUC_{inf} と BMI の関係



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 24

図 2.7.6.3-10　血漿中ジアゼパム濃度の AUC_t と BMI の関係



Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Figure 25

表 2.7.6.3-14　血漿中ジアゼパム濃度の C_{max} と BMI の関係

	Treatment											
	5 mg			10 mg			20 mg			2 x 10 mg		
	BMI Class			BMI Class			BMI Class			BMI Class		
	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Statistic	C_{max} (ng/mL)											
N	8	12	12	7	12	12	6	15	11	8	14	7
Mean	86	90	81	196	91	140	292	248	187	165	215	128
SD	53	68	54	112	45	81	33	182	85	113	130	109
CV%	61	75	67	57	50	58	11	73	46	68	61	85
Geo Mean	73	67	56	157	81	113	290	191	172	131	174	90
CV% Geo Mean	71	100	146	97	54	90	11	88	43	89	84	120

Note: BMI classes are as follows: 2 = Normal (18.5-24.9 kg/m^2), 3 = Overweight (25-29.9 kg/m^2), 4 = Obese (≥30 kg/m^2).
Abbreviations: BMI = body mass index, CV = coefficient of variation, Geo = geometric.
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 30

表 2.7.6.3-15　血漿中ジアゼパム濃度の AUC_{inf} と BMI の関係

	Treatment											
	5 mg			10 mg			20 mg			2 x 10 mg		
	BMI Class			BMI Class			BMI Class			BMI Class		
	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Statistic	AUC_{inf} (ng·h/mL)											
N	8	9	8	7	11	9	6	12	8	8	11	6
Mean	2660	1946	2685	5612	3366	5035	9584	9244	8741	8022	9989	4058
SD	794	868	1650	1938	1295	3562	2922	6495	4301	2994	5312	1554
CV%	30	45	61	35	38	71	30	70	49	37	53	38
Geo Mean	2550	1714	2205	5315	3056	3984	9171	7145	7591	7482	8817	3788
CV% Geo Mean	33	65	80	38	54	87	35	93	67	43	56	44

Note: BMI classes are as follows: 2 = Normal (18.5-24.9 kg/m^2), 3 = Overweight (25-29.9 kg/m^2), 4 = Obese (≥30 kg/m^2).
Abbreviations: BMI = body mass index, CV = coefficient of variation, Geo = geometric.
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 31

表 2.7.6.3-16　血漿中ジアゼパム濃度の AUC_t と BMI の関係

	Treatment											
	5 mg			10 mg			20 mg			2 x 10 mg		
	BMI Class			BMI Class			BMI Class			BMI Class		
	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Statistic	AUC_t (ng·h/mL)											
N	8	12	12	7	12	12	6	15	11	8	14	7
Mean	2409	2155	2190	5341	2774	3935	9350	8020	7079	7529	8866	3892
SD	862	1254	1270	1794	997	2316	2938	5280	2618	2903	4866	1809
CV%	36	58	58	34	36	59	31	66	37	39	55	46
Geo Mean	2274	1782	1824	5058	2558	3325	8934	6407	6530	7001	7326	3534
CV% Geo Mean	38	80	76	38	48	71	35	83	48	44	83	51

Note: BMI classes are as follows: 2 = Normal (18.5-24.9 kg/m^2), 3 = Overweight (25-29.9 kg/m^2), 4 = Obese (≥30 kg/m^2).
Abbreviations: BMI = body mass index, CV = coefficient of variation, Geo = geometric.
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 32

表 2.7.6.3-17 血漿中ジアゼパム濃度の $t_{1/2}$ と BMI の関係

	Treatment											
	5 mg			10 mg			20 mg			2 x 10 mg		
	BMI Class			BMI Class			BMI Class			BMI Class		
	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Statistic	$t_{1/2}$ (h)											
N	8	9	8	7	11	9	6	12	8	8	11	6
Mean	57	61	94	42	83	81	44	76	93	53	84	84
SD	30	24	22	12	32	30	14	33	41	22	32	38
CV%	53	39	24	27	38	37	31	44	44	42	39	45
Geo Mean	51	57	92	41	77	75	43	70	86	49	78	76
CV% Geo Mean	49	42	25	29	41	42	29	43	48	43	42	55

Note: BMI classes are as follows: 2 = Normal (18.5-24.9 kg/m^2), 3 = Overweight (25-29.9 kg/m^2), 4 = Obese (≥30 kg/m^2).
Abbreviations: BMI = body mass index, CV = coefficient of variation, Geo = geometric.
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 35

2.7.6.3.10 安全性の結果

安全性解析対象集団 36 例中 35 例（97.2%）で 1 件以上の有害事象が認められ、このうち 34 例（94.4%）では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。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、試験期間中に死亡した被験者はいなかった。また、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（表 2.7.6.3-18）。

表 2.7.6.3-18 有害事象発現状況の概略（安全性解析対象集団）

	NRL-1 5mg (N=36) n (%)	NRL-1 10mg (N=36) n (%)	NRL-1 20mg (N=36) n (%)	NRL-1 2x10mg (N=36) n (%)	Total (N=36) n (%)
No. (%) of Subjects With At Least 1 TEAE	17 (47.2)	13 (36.1)	19 (52.8)	24 (66.7)	35 (97.2)
No. (%) of Subjects With At Least 1 SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects With TEAE Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects With Treatment Related TEAE	16 (44.4)	13 (36.1)	19 (52.8)	22 (61.1)	34 (94.4)
No. (%) of Subjects Who Died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Definitions: No = number, TEAE = treatment emergent adverse event, SAE = serious adverse event, % = percent
Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.3.1.1、Listing 16.2.7.1

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（表 2.7.6.3-19）。

5%以上の被験者に報告さ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（DIAZ.001.02 試験 CSR［5.3.3.1-2］Table 14.3.1.3）。

表 2.7.6.3-19　5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NRL-1 5mg (N=36) n (%)	NRL-1 10mg (N=36) n (%)	NRL-1 20mg (N=36) n (%)	NRL-1 2x10mg (N=36) n (%)	Total (N=36) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	17 (47.2)	13 (36.1)	19 (52.8)	24 (66.7)	35 (97.2)
神経系障害					
傾眠	16 (44.4)	13 (36.1)	18 (50.0)	22 (61.1)	34 (94.4)
臨床検査					
網状赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)	4 (11.1)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	3 (8.3)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	3 (8.3)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	3 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.6)
精神障害					
多幸気分	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.6)	0 (0.0)	3 (8.3)

Note: MedDRA version 19.0 used for coding.　Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source：DIAZ.001.02 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.3.1.2

臨床検査値の正常範囲をわずかに逸脱する異常値が多くの被験者で報告されたが、大半の異常値は臨床的に重要でない、1 回のみの所見である又はスクリーニング期間中の異常値であると判断された。臨床的に重要と判断される臨床検査値の変動は、血液生化学的検査で 6 例、血液学的検査で 6 例、尿検査で 4 例に報告されたが、治験中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。また、大半の臨床検査値異常は 1 回のみの所見であった。

バイタルサインの臨床的に重要な変動は有害事象として報告された。バイタルサインに関連する有害事象は 3 件報告され、その内訳は血圧低下 2 件と体温上昇 1 件であった。血圧低下の 2 件は、いずれも軽度で、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。体温上昇の 1 件は、軽度で、治験担当医師によって治験薬との関連なしと判定された。これら以外に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

臨床的に重要な心電図所見は報告されず、心電図所見に関連する有害事象は認められなかった。

酸素飽和度の異常値はなく、呼吸数又は血中酸素濃度に関連する有害事象は報告されなかった。

鼻腔刺激性、鎮静及び鼻腔の疼痛について、治験薬の用量と相関する治験薬投与前からの変化は認められなかった。

C-SSRS を用いた評価では、1 例を除き投与前又は投与後に自殺念慮又は自殺関連行動を示した被験者はいなかった。

NIH ツールボックス臭気識別テストを用いた嗅覚検査では、治験薬投与 24 時間後までのベースラインからの変化量は−2 から+4 の範囲内であった。

2.7.6.3.11　結論

NRL-1 5～20 mg を単回投与したとき、ジアゼパム吸収の遅延時間は短く、速やかに体循環に吸収された。ジアゼパムの t_{max} は治験薬投与後 1.5 時間以内であった。ジアゼパムの全身曝露量は用量に応じて増加したが、ばらつきが大きかったため用量比例性の評価結果は決定的ではなかった。

ノルジアゼパムの測定可能な血漿中濃度は投与後早期に認められ、ときに投与後最初の採血時に得られたが、治療群ごとの血漿中濃度の中央値が最大に達する時間は投与 96 時間後以降であった。ノルジアゼパムへの代謝に時間を要して t_{max} が遅延したため、$t_{1/2}$ の算出が可能な薬物動態プロファイルを有する被験者数は限定的であった。そのため C_{max} とともに AUC_t がノルジアゼパムの用量比例性を評価する主たる薬物動態パラメータとして用いられた。ノルジアゼパムの全身曝露量は用量に応じて増加したが、ばらつきが大きかったため用量比例性の評価結果は決定的ではなかった。なお、ノルジアゼパム濃度の前回投与期からの持越しが認められたため、結果の解釈には注意が必要であった。

NRL-1 10 mg を 2 回投与したときのジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{0-4} は、10 mg 単回投与時と同程度であった。また、10 mg × 2 回投与時と 10 mg 単回投与時の用量調整した AUC は同程度であった。NRL-1 初回投与から 4 時間後に 2 回目投与したときの $C_{max(4-8)}$ の幾何平均値は、初回投与後 $C_{max(0-4)}$ の 1.25 倍であり、2 回目投与後 AUC_{4-8} の幾何平均値は、初回投与後 AUC_{0-4} の 1.54 倍であった。単回投与後のノルジアゼパムの血漿中濃度が投与後 8 時間を超えて上昇し続けることから、NRL-1 10 mg を 2 回投与したときのノルジアゼパムの蓄積性の評価は適切でなかった。

探索的な評価の結果、一般的に低体重の被験者及び BMI が低い被験者では全身曝露量（C_{max} 及び AUC）が高くなる傾向が認められた。$t_{1/2}$ は BMI が高い被験者群で長くなり、ジアゼパムの AUC（AUC_{inf} 及び AUC_t）の幾何 CV%は、BMI が低い被験者群で小さかった。

安全性解析対象集団 36 例中 35 例（97.2%）で 1 件以上の有害事象が認められ、このうち 34 例（94.4%）では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。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。合計 107 件の有害事象のうち、101 件は軽度、6 件は中等度の事象であり、重度の有害事象は認められなかった。

全体で 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。

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。また、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。

NRL-1 の安全性プロファイルは全般的に良好であった。

2.7.6.4 DIAZ.001.03 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-3

2.7.6.4.1 試験の標題

A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Administration of NRL-1, Diastat®, and Oral Valium to Healthy Volunteers

2.7.6.4.2 治験実施施設

米国 1 施設

2.7.6.4.3 試験期間

試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4.4 開発相

第 1 相試験

2.7.6.4.5 目的

主要目的

- 健康被験者に空腹下で NRL-1 を鼻腔内投与又はジアゼパム直腸投与ゲル（Diastat®）を直腸投与したときのジアゼパムのバイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 健康被験者に空腹下で NRL-1 を鼻腔内投与又はジアゼパム錠（Valium®）を経口投与したときのジアゼパムのバイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者での NRL-1 の安全性を評価する。

2.7.6.4.6 試験方法

2.7.6.4.6.1 試験デザイン

本試験は、第 1 相、非盲検、ランダム化、単回、3 製剤、3 期、6 投与順序、クロスオーバー試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び非盲検投与期から構成した。

試験参加に適格と判断された被験者 48 例が、1 晩の絶食の後に NRL-1、ジアゼパム直腸投与ゲル又はジアゼパム錠の単回投与を 3 期（第 1、2 及び 3 期）にわたって順に受ける 6 つの投与順序群のいずれかにランダム化された。ジアゼパム錠は全ての被験者に対し 10 mg を、NRL-1 及びジアゼパム直腸投与ゲルの投与量は被験者の体重に応じ、51～75 kg の被験者にはジアゼパ

ムとして 15 mg、76～111 kg の被験者には 20 mg を投与した。治験薬投与から 240 時間後まで血液検体を採取した。各投与期の間は 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

試験期間中の各来院時に安全性評価を行い、第 3 期の Day 10 まで追跡した。また、試験を中止した被験者では、治験薬の最終投与から 1 週間後まで追跡した。

36 例以上の試験完了例を確保するため健康男女被験者 48 例を組み入れた。被験者の追加は行わなかった。体重が 51～75 kg の被験者は 20 例、76～111 kg の被験者は 28 例であった。3 期のうち 2 期以上の投与期を完了した被験者を対象として PK を解析した。

ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度を測定するための血液検体の採取時間は、治験薬投与前、投与 10、20、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、4、8、12、24、36、48、72、96、144、192 及び 240 時間後とした。採血時間の許容範囲は、10～60 分後の採血では± 2 分、1.25～8 時間後の採血では± 5 分、12～24 時間後の採血では± 15 分、36～240 時間後の採血では± 2 時間とした。

2.7.6.4.6.2 被験者数

36 例以上の試験完了例を確保するため 48 例（体重区分ごとにそれぞれ 24 例）と設定した。

被験者数は、吸収速度及び量を説明する薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC）の中で鼻腔用液又は直腸用ゲルのいずれかで観察された最も大きい被験者内変動に基づいて設定した。最も大きい被験者内変動（変動全体の半分と推定）は直腸投与後の AUC で認められ、被験者内 CV%は 26%であった。したがって、被験者内変動を観測された変動の半分（26%）、製剤間の平均値の差を 5%と仮定して、検出力 80%を確保するために必要な被験者数は約 36 例と算出された。被験者ごとの試験期間が長期であることから、36 例の試験完了例を確保するためには少なくとも 48 例の組み入れが必要と判断された。

2.7.6.4.6.3 対象被験者及び主な組入れ基準

選択基準

以下の全てを満たす者を試験の対象とした。

1. 18～55 歳の男性及び女性
2. 本試験参加に書面で同意した者
3. 体重が 51～111 kg の範囲内にある者
4. 月経周期があり、手術による妊孕力の喪失又は閉経後 2 年以上経過していない妊娠の可能性のある女性では、妊娠スクリーニング検査を完了し、治験期間中及び治験薬の最終投与より 21 日間、以下のいずれかの避妊法を利用することに同意した者：禁欲、ホルモン避妊薬（経口、経皮、インプラント又は注射）、バリア法（コンドーム、殺精子剤を含むペッサリー）、子宮内避妊器具又はパートナーの精管切除（6 ヵ月以上）。試験開始前 1 ヵ月以上の期間、同様の避妊法を利用していること。
5. スクリーニング期間中の病歴評価、身体所見、12 誘導心電図（QTcF が男性は 450 msec 未満、女性は 470 msec 未満）又は臨床検査の結果で臨床的に問題となる異常が認められない者

6. 試験期間中に規定された 3 回の入院を含む全ての来院に同意し、規定された全ての試験手順を遵守する意思を有する者

除外基準

以下のいずれかに該当する者は試験の対象から除外した。

1. 臨床的に問題となる消化器、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌、腫瘍、肺、免疫、精神若しくは心血管疾患の既往、重度の季節性若しくは非季節性アレルギー、鼻ポリープ若しくは鼻腔内噴霧投与を妨げる可能性のある何らかの鼻腔通過異常、又は治験担当医師が被験者の安全性に危険を及ぼす若しくは治験結果の妥当性に影響を及ぼすと判断する状態の者
2. スクリーニング前 30 日間に大きな外傷、手術又は切開生検の既往を有する者
3. スクリーニング時又はベースライン時のコロンビア自殺評価分類アルゴリズム（C-CASA）で大うつ病の既往又は自殺企図の経験が記載されている者
4. 過去にコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）評価で 3、4 若しくは 5 に該当する自殺念慮又はあらゆる自殺関連行動の経験を有する者
5. ジアゼパム又はジアゼパムと同等若しくはジアゼパムに類似した薬剤に対して、過敏症又は有害反応の既往を有する者
6. 理由に関わらずスクリーニング前 4 週間に通常と異なる食習慣（例えば、特定の食品群を著しく制限する食事［ケトン食等］、カロリー制限［絶食等］又は通常食事として摂取する食品の代替として日常的にサプリメントの使用を必要とする食事等）を行った者
7. 治験薬の初回投与前 30 日以内に献血又は成分献血をした者
8. 治験薬の初回投与前 30 日以内に他の臨床試験に参加した者。なお、観察研究（非介入試験）への参加は、本試験のスケジュールとの対立が生じない限り除外の対象としない。
9. 薬物血中濃度測定用採血の品質又は時期に影響を及ぼす可能性がある静脈アクセスが確保困難又は不十分な者
10. 妊娠を希望する女性又は妊娠中若しくは授乳中の女性
11. 妊娠の可能性に関わらず各投与期の治験薬投与前のスクリーニング時の血清妊娠検査又は尿妊娠検査が陽性の全ての女性
12. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原若しくは C 型肝炎の血液検査又はアルコール、依存性薬物若しくはコチニンの尿検査が陽性の者

制限される前治療薬等

以下に示す前治療薬等の使用を制限し、いずれかに抵触する者は試験の対象から除外した。

1. スクリーニング前 7 日以内のビタミン剤若しくはサプリメントを含む市販薬又は処方薬（妊娠可能な女性でのスクリーニング前 14 日以内のホルモン避妊薬の使用を除く）の使用
2. 治験薬初回投与前 30 日以内又は試験期間中の代謝酵素活性に影響を及ぼす薬剤（バルビツール酸、フェノチアジン、シメチジン、カルバマゼピン等）による治療
3. 治験薬初回投与前 14 日以内又は試験期間中の経口又は点鼻の市販されている鼻づまり薬の使用

4. 治験担当医師が認めた場合を除き、治験薬初回投与前 14 日以内又は試験期間中にベンゾジアゼピンを含む処方薬の使用（妊娠可能な女性でのホルモン避妊薬の使用を除く）
5. 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内又は試験期間中の喫煙又はタバコ製品の使用
6. 試験の入院期間中の激しい運動

2.7.6.4.6.4 治験使用薬、用法・用量

被験薬

NRL-1 は、ジアゼパム点鼻液であり、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 7.5 mg 又は 10 mg）を噴霧するための容量が充填された噴霧器として提供された。

対照薬

- ジアゼパム直腸投与ゲル（Diastat®）
- ジアゼパム錠（Valium®）

用法・用量

- Treatment 1（NRL-1）：被験者の体重に応じ、51～75 kg の被験者には 15 mg（7.5 mg を左右の鼻腔に各 1 回）、76～111 kg の被験者には 20 mg（10 mg を左右の鼻腔に各 1 回）を噴霧した。
- Treatment 2（ジアゼパム直腸投与ゲル）：被験者の体重に応じ、51～75 kg の被験者には 15 mg、76～111 kg の被験者には 20 mg を単回直腸内投与した。
- Treatment 3（ジアゼパム錠）：すべての被検者に 10 mg を単回経口投与した。

2.7.6.4.6.5 評価項目

薬物動態

ノンコンパートメントモデルを用いて以下の薬物動態パラメータを算出した。

- ジアゼパム：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、λz、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F 及び F
- ノルジアゼパム：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、λz 及び $t_{1/2}$

安全性

NRL-1 の安全性及び忍容性を評価するため、有害事象を調査した。有害事象の治験薬との関連性は治験担当医師が Unlikely、Possible、Probable の 3 段階で評価し、Possible 又は Probable と判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。有害事象の程度は CTCAE version 4.03 を用いてグレード化し、CTCAE に規定されていない有害事象は CTCAE に準じて 5 段階で判定した。

他の安全性評価項目には、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、嗅覚検査、鼻粘膜所見に加え、下記の項目を含めた。

鼻腔刺激性は、治験薬投与前、投与 30 分後、1、2、4、6、8 及び 24 時間後に、粘膜の炎症と出血の程度から 6 段階スケール（0～5）を用いて評価した。

鎮静評価は、治験薬投与前、投与 15、30 分後、1、2、4、6 及び 8 時間後に、眠気の程度を被験者及び治験担当医師がそれぞれ 6 段階スケール（0～5）を用いて評価した。

鼻腔の疼痛は、治験薬投与前、投与 15、30 分後、1、2、4、6 及び 8 時間後に 10 cm アナログスケール（VAS）を用いて評価した。スケールの両端は、痛覚の極端な限界（0=痛みなし、10=極度の痛み）と定義した。被験者は、各評価時点での痛み及び不快感の程度を最も良く説明するようスケール上に印を付け、印が付けられた位置をスコアとして記録した。

コロンビア自殺評価分類アルゴリズム（C-CASA）に従って自殺関連事象を分類し、自殺傾向を判定するため、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて自殺念慮や自殺関連行動を評価した。C-SSRS を用いた自殺傾向評価は、スクリーニング時、ベースライン時、治験薬投与 3 及び 240 時間後に実施した。スクリーニング時及びベースライン時の評価には C-SSRS の Baseline/Screening Phase 1 version を使用し、治験薬投与後の評価には Since Last Visit version を使用した。

2.7.6.4.6.6 統計解析

2.7.6.4.6.6.1 解析対象集団

- PK 解析対象集団：3 期の投与期のうち NRL-1 投与期を含む 2 期以上を完了した被験者を PK 解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団：NRL-1 を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.4.6.6.2 解析方法

薬物動態の解析

ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて製剤群（Treatment 1、2 及び 3）別に記述統計解析を実施した。

ジアゼパム及びノルジアゼパムの C_{max}、AUC_t 及び AUC_{inf} を投与順序、投与順序内の被験者、投与薬剤及び投与期をカテゴリ変数とする線形混合効果モデルを用いて比較した。各薬物動態パラメータは自然対数変換して解析した。NRL-1 と直腸投与ゲル、NRL-1 と錠剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出し、それぞれ片側 t 検定を実施した。幾何平均値の比の点推定値とその信頼区間はオリジナル・スケールに逆変換して示した。

治験薬投与前の前期の治験薬投与の持越しによるジアゼパム又はノルジアゼパム濃度が検出された場合でも、PK 解析において調整は行わなかった。

安全性の解析

安全性データは治療群（Treatment 1、2 及び 3）及び投与量別に要約した。バイタルサイン、体重、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び 12 誘導心電図のデータは記述統計解析を実施した。

有害事象は MedDRA version 19.0 を用いてコード化し、臨床検査の異常値は CTCAE version 4.03 を用いてグレード化して集計した。

2.7.6.4.7　試験対象

2.7.6.4.7.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には 48 例が組み入れられた。試験が中止された被験者は 4 例（8.3%）であり、44 例（91.7%）が治験を完了した。試験中止の理由は、同意の撤回 3 例（6.3%）及び治験実施計画書からの逸脱 1 例（2.1%）であった。

NRL-1 の投与を受けた被験者は 46 例（95.8%）であり、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団はいずれも 46 例であった。

2.7.6.4.7.2　人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 に示す。被験者は、女性 23 例（50.0%）及び男性 23 例（50.0%）、人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人 36 例（78.3%）、白人 6 例（13.0%）、アジア人 1 例（2.2%）及びその他 3 例（6.5%）であり、年齢の中央値は 36.5 歳（範囲：18～55 歳）であった。体重 51～75 kg の低体重群の被験者は 18 例、体重 76～111 kg の高体重群の被験者は 28 例であった。

表 2.7.6.4-1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics	Low Weight Group [a, c] (51 to 75 kg) (N=18) n (%)	High Weight Group [b] (76 to 111 kg) (N=28) n (%)	Total N=46 n (%)
Sex			
Female	10 (55.6)	13 (46.4)	23 (50.0)
Male	8 (44.4)	15 (53.6)	23 (50.0)
Age (Year)			
Mean (SD)	35.9 (10.19)	38.8 (9.58)	37.7 (9.81)
Race			
White	3 (16.7)	3 (10.7)	6 (13.0)
Black or African American	12 (66.7)	24 (85.7)	36 (78.3)
Asian	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.2)
Other	2 (11.1)	1 (3.6)	3 (6.5)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	5 (27.8)	3 (10.7)	8 (17.4)
Non Hispanic or Latino	13 (72.2)	25 (89.3)	38 (82.6)

Definitions: N=total number of subjects within Population; n = number of subjects with non-missing information.

a All subjects in the Low Weight group received treatment with 15 mg NRL-1 (Intranasal), 15 mg Diastat (Rectal), and 10 mg Valium (Oral) in a crossover design.

b All subjects in the High Weight group received treatment with 20 mg NRL-1 (Intranasal), 20 mg Diastat (Rectal), and 10 mg Valium (Oral) in a crossover design.

c　2 low weight subjects enrolled in the study, but withdrew prior to receiving NRL-1.　Therefore, per protocol, the subjects were not included in the safety population.

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Table 14.1.2.2

2.7.6.4.8　治験薬の曝露

本試験には 48 例が組み入れられた。NRL-1 の投与を受けた被験者は 46 例（95.8%）であり、治験を完了した被験者は 44 例（91.7%）であった。

2.7.6.4.9　薬物動態及び薬力学の結果

血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-2、表 2.7.6.4-3、表 2.7.6.4-4、表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示す。

いずれの投与経路でもジアゼパムの吸収期の開始は早く、投与経路ごとの遅延時間の中央値はゼロであった。ジアゼパムの t_{max} は鼻腔内投与と直腸投与で違いはなかったが、鼻腔内投与、直腸投与のいずれも経口投与より遅かった。

C_{max} 及び AUC_{inf} のばらつきを示す幾何 CV%は経口投与で最も小さく、続いて鼻腔内投与、直腸投与の順であった。いずれの投与経路でも低体重群に比べ高体重群でばらつきが大きかった。

表 2.7.6.4-2　血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（NRL-1、15 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	264.64	1.48	0	7098	7638	6	0.0149	54	2.31	174	18	509
SD	175.07	0.79	0	3065	3506	6	0.006	22	0.84	89	11.67	234
CV%	66	53	NA	43	46	94	40	41	36	51	66	46
Min	90.03	0.75	0	3622	3907	1	0.00646	25	1.04	48	6	260
Median	200.99	1.25	0	5664	5715	4	0.0124	56	2.62	148	13.4	381
Max	781.92	4	0	12699	14397	21	0.03	107	3.84	411	52.13	960
Geo Mean	225.66	1.33	NA	6552	6999	4	0.0138	50	2.14	156	15.04	467
CV% Geo Mean	60	47	NA	42	44	116	42	42	44	52	60	44

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 17

表 2.7.6.4-3　血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（NRL-1、20 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
Mean	227.23	1.75	0	7324	10010	19	0.00815	113	3.35	400	11	500
SD	128.57	2.11	0	3773	6946	16	0.00311	105	3.93	315	6.43	347
CV%	57	120	NA	52	69	83	38	93	117	79	57	69
Min	18.19	0.5	0	806	911	3	0.00114	46	0.62	121	0.91	46
Median	205.93	1.25	0	6853	9143	13	0.00837	83	2.19	351	10.3	457
Max	494.6	12	0	19784	32503	73	0.02	606	21.96	1800	24.73	1625
Geo Mean	185.53	1.37	NA	6351	8069	15	0.00737	94	2.48	336	9.28	403
CV% Geo Mean	84	63	NA	66	81	82	56	56	81	60	84	81

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 18

表 2.7.6.4-4　血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（ジアゼパム直腸投与ゲル、15 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/ mL)	AUC_{inf} (ng·h/ mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	333.46	1.9	0.01	10649	11583	8	0.0147	62	2.38	249	22	772
SD	110.93	2.35	0.04	4478	4838	9	0.00676	40	4.25	593	7.4	323
CV%	33	124	412	42	42	115	46	64	179	238	33	42
Min	10.28	0.33	0	646	798	1	0.0037	26	0.7	43	0.69	53
Median	361.54	1.25	0	10717	10968	3	0.0151	46	1.37	88	24.1	731
Max	457.21	8	0.17	20799	21305	34	0.03	187	18.8	2541	30.48	1420
Geo Mean	280.28	1.19	NA	9092	9953	4	0.013	53	1.51	116	18.69	664
CV% Geo Mean	109	117	NA	87	83	208	58	58	83	114	109	83

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 15

表 2.7.6.4-5　血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（ジアゼパム直腸投与ゲル、20 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/ mL)	AUC_{inf} (ng·h/ mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Mean	258.39	1.04	0.02	9675	12281	17	0.00889	93	5.77	780	13	614
SD	159.61	0.78	0.07	6296	9696	11	0.00359	41	9.24	1559	7.98	485
CV%	62	75	380	65	79	66	40	45	160	200	62	79
Min	5.57	0.17	0	458	591	2	0.00363	43	0.53	115	0.28	30
Median	239.25	1	0	10133	10943	15	0.00791	88	1.83	187	11.96	547
Max	657.18	4	0.33	23571	37622	39	0.02	191	33.85	7344	32.86	1881
Geo Mean	163.63	0.79	NA	6424	7855	13	0.00819	85	2.55	311	8.18	393
CV% Geo Mean	229	92	NA	172	170	95	44	44	170	163	229	170

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 16

表 2.7.6.4-6　血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（ジアゼパム経口錠、10 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Wt Group	Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
Low	N	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	Mean	348.1	1.18	0	8003	8661	7	0.0132	60	1.26	103	35	866
	SD	84.03	0.84	0	2535	2996	5	0.00497	22	0.34	34	8.4	300
	CV%	24	71	NA	32	35	78	38	37	27	33	24	35
	Min	185.23	0.33	0	5258	5646	1	0.00651	30	0.58	56	18.52	565
	Median	340.79	1	0	7502	7813	6	0.0132	53	1.28	100	34.08	781
	Max	519.53	4	0	14842	17334	19	0.02	107	1.77	193	51.95	1733
	Geo Mean	338.36	1	NA	7693	8268	5	0.0123	56	1.21	98	33.84	827
	CV% Geo Mean	25	63	NA	28	31	122	39	39	31	32	25	31
High	N	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
	Mean	298.1	0.88	0.01	6784	8379	17	0.00858	95	1.37	177	30	838
	SD	88.09	0.39	0.03	2062	3178	11	0.00344	42	0.57	90	8.81	318
	CV%	30	44	529	30	38	66	40	44	42	51	30	38
	Min	139.47	0.5	0	2489	2781	2	0.00357	43	0.53	92	13.95	278
	Median	279.53	0.75	0	6526	7864	15	0.00857	81	1.27	142	27.95	786
	Max	511.48	2	0.17	10935	18740	47	0.02	194	3.6	445	51.15	1874
	Geo Mean	286.15	0.81	NA	6465	7850	13	0.00792	88	1.27	161	28.62	785
	CV% Geo Mean	30	40	NA	34	38	101	43	43	38	45	30	38

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 19

C_{max}及びAUC_{inf}の製剤間比較の結果を表 2.7.6.4-7、表 2.7.6.4-8、表 2.7.6.4-9 及び表 2.7.6.4-10 に示す。

鼻腔内投与と直腸投与の比較では、鼻腔内投与時のC_{max}及びAUC_{inf}は、低体重群では直腸投与に比べやや低かったが、高体重群ではC_{max}はやや高く、AUC_{inf}は同程度であった。低体重群及び高体重群のいずれでもC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲を超えていた。鼻腔内投与と経口投与の比較では、鼻腔内投与時のC_{max}及びAUC_{inf}は、低体重群及び高体重群のいずれでも経口投与時の用量を調整したC_{max}及びAUC_{inf}より低かった。

表 2.7.6.4-7 血漿中ジアゼパムのC_{max}及び AUC の比較：NRL-1 15 mg と直腸投与ゲル 15 mg

Wt Group	Dependent	Ratio %Ref	CI 90 Lower	CI 90 Upper
Low	Ln(C_{max})	85	57	126
	Ln(AUC_{inf})	74	53	102

Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference, Wt = weight
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 25

表 2.7.6.4-8 血漿中ジアゼパムのC_{max}及び AUC の比較：NRL-1 20 mg と直腸投与ゲル 20 mg

Wt Group	Dependent	Ratio %Ref	CI 90 Lower	CI 90 Upper
High	Ln(C_{max})	118	69	202
	Ln(AUC_{inf})	100	65	152

Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference, Wt = weight
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 26

表 2.7.6.4-9 血漿中ジアゼパムのC_{max}及び AUC の比較：NRL-1 15 mg と経口錠 10 mg

Wt Group	Dependent	Ratio %Ref	CI 90 Lower	CI 90 Upper
Low	Ln(C_{max}/D)	45	33	59
	Ln(AUC_{inf}/D)	60	47	76

Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference, Wt = weight
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 27

表 2.7.6.4-10 血漿中ジアゼパムのC_{max}及び AUC の比較：NRL-1 20 mg と経口錠 10 mg

Wt Group	Dependent	Ratio %Ref	CI 90 Lower	CI 90 Upper
High	Ln(C_{max}/D)	32	25	41
	Ln(AUC_{inf}/D)	50	42	60

Abbreviations: CI = confidence interval, Ref = reference, Wt = weight
Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 28

血漿中ノルジアゼパムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-11、表 2.7.6.4-12、表 2.7.6.4-13、表 2.7.6.4-14 及び表 2.7.6.4-15 に示す。

多くの被験者で第 2 期及び第 3 期の治験薬投与前の時点で測定可能なノルジアゼパム濃度が確認された。したがって、ノルジアゼパムの薬物動態に関する結果の解釈には注意が必要である。また、$t_{1/2}$が算出できなかった被験者の割合が大きく、無限大への外挿が困難であったため曝露量の比較にはAUC_tが用いられた。一般にノルジアゼパムの血漿中濃度が最高値に達するまでの

時間はジアゼパムより大きく遅れ、ノルジアゼパムの血漿中濃度のばらつき及びバイオアベイラビリティの違いは、ジアゼパムの血漿中濃度に依存する。

探索的な回帰分析の結果より、いずれの投与経路でも被験者の体重の増加は C_{max} 及び AUC_t の低下と関連することが示された。また、ノルジアゼパムの C_{max} 及び AUC_t は、被験者の体重又はBMI の増加とともに低下した。BMI が低い被験者群では、鼻腔内投与時の CV%が最も小さく、BMI の増加に伴い、V_z/F の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められるが、クリアランスには影響がなかった。

表 2.7.6.4-11　血漿中ノルジアゼパムの薬物動態パラメータ（NRL-1、15 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	17	17	17	17	12	12	12	12	17	12
Mean	46.8	93.31	0.2	7167	11831	22	0.00821	112	3	789
SD	28.76	59.16	0.16	3501	10408	17	0.00353	84	1.92	694
CV%	61	63	79	49	88	77	43	75	61	88
Min	16.1	36	0	3297	4985	5	0.00193	52	1.07	332
Median	45.41	72	0.17	6626	8289	18	0.0079	89	3.03	553
Max	134.57	240.35	0.5	15120	43248	65	0.01	359	8.97	2883
Geo Mean	40.33	79.04	NA	6476	9681	17	0.00733	95	2.69	645
CV% Geo Mean	60	63	NA	48	64	92	59	59	60	64

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 22

表 2.7.6.4-12　血漿中ノルジアゼパムの薬物動態パラメータ（NRL-1、20 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	28	28	28	28	13	13	13	13	28	13
Mean	30.71	129.89	0.08	5744	20195	60	0.00263	498	2	1010
SD	15.4	65.09	0.13	2834	22720	17	0.00148	731	0.77	1136
CV%	50	50	149	49	113	28	56	147	50	113
Min	4.36	36	0	774	1556	27	0.00024	115	0.22	78
Median	26.34	96	0	5121	14387	56	0.00264	263	1.32	719
Max	66.45	240.15	0.35	12496	90314	94	0.01	2887	3.32	4516
Geo Mean	26.76	114.31	NA	5012	13308	57	0.00213	325	1.34	665
CV% Geo Mean	63	57	NA	63	125	32	94	94	63	125

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 23

表 2.7.6.4-13　血漿中ノルジアゼパムの薬物動態パラメータ（ジアゼパム直腸投与ゲル、15 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	17	17	17	17	13	13	13	13	17	13
Mean	66.59	79.8	0.06	9905	20574	31	0.00677	186	4	1372
SD	30.6	50.52	0.24	4300	16121	24	0.00416	214	2.04	1075
CV%	46	63	412	43	78	76	61	115	46	78
Min	2.41	36	0	467	9352	4	0.000827	43	0.16	623
Median	68.91	72	0	11341	15055	23	0.0068	102	4.59	1004
Max	144.91	192	1	17101	64138	82	0.02	838	9.66	4276
Geo Mean	54.17	68.43	NA	8171	17068	23	0.00537	129	3.61	1138
CV% Geo Mean	111	59	NA	102	63	102	94	94	111	63

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 20

表 2.7.6.4-14　血漿中ノルジアゼパムの薬物動態パラメータ（ジアゼパム直腸投与ゲル、20 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
N	27	27	27	27	13	13	13	13	27	13
Mean	38.37	118.23	0.07	7289	12547	46	0.00445	231	2	627
SD	20.94	64.76	0.27	4068	10964	21	0.00264	159	1.05	548
CV%	55	55	360	56	87	45	59	69	55	87
Min	1.97	36	0	334	787	18	0.00125	74	0.1	39
Median	43.41	96	0	8886	9344	45	0.00373	186	2.17	467
Max	70.4	240	1	13181	41208	77	0.01	557	3.52	2060
Geo Mean	28.04	102.51	NA	5212	8518	41	0.00369	188	1.4	426
CV% Geo Mean	136	60	NA	145	136	53	75	75	136	136

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 21

表 2.7.6.4-15　血漿中ノルジアゼパムの薬物動態パラメータ（ジアゼパム経口錠、10 mg 投与時）（PK 解析対象集団）

Wt Group	Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/ mL)	AUC_{inf} (ng·h /mL)	AUC_{extr} (%)	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}/D (ng/mL/mg)	AUC_{inf}/D (ng·h/mL/mg)
Low	N	17	17	17	17	16	16	16	16	17	16
	Mean	48.92	64.36	0.05	7801	16328	36	0.00605	210	5	1633
	SD	11.75	31.54	0.08	1176	12942	25	0.00372	212	1.17	1294
	CV%	24	49	160	15	79	71	62	101	24	79
	Min	29.2	24	0	5697	7205	5	0.000824	50	2.92	720
	Median	48.11	72	0	7775	10778	26	0.00637	109	4.81	1078
	Max	77	144	0.17	11066	56215	84	0.01	842	7.7	5622
	Geo Mean	47.57	57.61	NA	7721	13476	27	0.0047	148	4.76	1348
	CV% Geo Mean	25	52	NA	15	63	98	98	98	25	63
High	N	28	28	28	28	10	10	10	10	28	10
	Mean	29.92	119.65	0.08	5408	13007	47	0.00416	257	3	1301
	SD	8.87	58.81	0.12	1567	8566	22	0.00262	170	0.89	857
	CV%	30	49	148	29	66	47	63	66	30	66
	Min	8.99	36	0	1625	2727	20	0.0013	85	0.9	273
	Median	29.05	144	0	5692	10901	49	0.00359	203	2.91	1090
	Max	46.4	240	0.5	7959	28335	73	0.01	533	4.64	2834
	Geo Mean	28.37	102.91	NA	5127	10588	42	0.00336	206	2.84	1059
	CV% Geo Mean	37	67	NA	37	80	58	81	81	37	80

Abbreviations: CV = coefficient of variation, Geo = geometric, Max = maximum, Min = minimum, N = number

Source：DIAZ.001.03 試験 CSR（5.3.3.1-2）Appendix 16.1.13, Pharmacokinetic Report, Table 24

2.7.6.4.10　安全性の結果

安全性解析対象集団 46 例の全例（100%）に 1 件以上の有害事象が認められ、46 例全例に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。有害事象が認められた被験者数は、鼻腔内投与時 28 例（60.9%）、直腸投与時 43 例（93.5%）及び経口投与時 39 例（84.8%）であり、鼻腔内投与時は、直腸投与時及び経口投与時より少なかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.6.4-16）。

表 2.7.6.4-16　有害事象発現状況の概略（安全性解析対象集団）

	Diastat (Rectal) (N=46) n (%)	NRL-1 (Intranasal) (N=46) n (%)	Valium (Oral) (N=46) n (%)	Total N=46 n (%)
No. (%) of Subjects With At Least 1 TEAE	43 (93.5)	28 (60.9)	39 (84.8)	46 (100.0)
No. (%) of Subjects With Treatment-Related AEs	43 (93.5)	27 (58.7)	39 (84.8)	46 (100.0)
No. (%) of Subjects With At Least 1 SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects With TEAE Leading to Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. (%) of Subjects With TEAE Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Definitions: No. = number, TEAE = treatment-emergent adverse event, SAE = serious adverse event, % = percent
Source：DIAZ001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Table 14.3.1.1.1、Listing 16.2.7.1

2 例以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.4-17 に示す。全体で 2 例以上の被験者に認められた有害事象は、傾眠（46 例［100%］）、尿検査異常（5 例［10.9%］）、血圧低下（4 例［8.7%］）、頭痛及び血中ブドウ糖増加（各 3 例［6.5%］）、血圧上昇、網状赤血球数増加、悪心及び血尿（各 2 例［4.3%］）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 であり、Grade 2 の有害事象が認められた被験者は 4 例（8.7%）であった。Grade 3 の有害事象が認められた被験者はいなかった。

全体で 2 例以上の被験者に報告された治験薬と関連のある有害事象は、傾眠（46 例［100%］）、血圧低下（4 例［8.7%］）、頭痛（3 例［6.5%］）及び悪心（2 例［4.3%］）であった（5.3.3.1-3 DIAZ.001.03 試験 CSR Table 14.3.1.3.1）。

表 2.7.6.4-17 2例以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	Diastat (Rectal) (N=46) n (%)	NRL-1 (Intranasal) (N=46) n (%)	Valium (Oral) (N=46) n (%)	Total N=46 n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	43 (93.5)	28 (60.9)	39 (84.8)	46 (100.0)
神経系障害				
傾眠	41 (89.1)	26 (56.5)	38 (82.6)	46 (100.0)
頭痛	1 (2.2)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (6.5)
臨床検査				
尿検査異常	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (8.7)	5 (10.9)
血圧低下	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (8.7)
血中ブドウ糖増加	2 (4.3)	1 (2.2)	0 (0.0)	3 (6.5)
血圧上昇	0(0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (4.3)
胃腸障害				
悪心	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (4.3)
腎および尿路障害				
血尿	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.3)

Subjects with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source：DIAZ001.03 試験 CSR（5.3.3.1-3）Table 14.3.1.2.1

臨床検査値の正常範囲をわずかに逸脱する異常値が多くの被験者で報告されたが、大半の異常値は臨床的に重要でない、1 回のみの所見である又はスクリーニング期間中の異常値であると判断された。特記すべき治験薬投与と関連する臨床検査値の変動は認められなかった。

臨床的に重要なバイタルサインの異常値は有害事象として報告された。本試験ではバイタルサインに関連する有害事象が 4 件報告され、全て血圧低下であった。3 件は直腸投与時、1 件は経口投与時に発現した。いずれも軽度で、治験薬と関連があると判断されたが、発現当日又は翌日に消失した。血圧低下の 4 件以外に医学的に意味のある変動は認められなかった。

臨床的に重要と判定された心電図所見はなかった。

鼻腔刺激性、鎮静又は鼻腔の疼痛について、治験薬投与に関連する治験薬投与前からの変化は認められなかった。臨床的に重要な異常所見は有害事象として報告された。

身体所見、C-SSRS 及び嗅覚検査で重要な異常所見は認められなかった。

2.7.6.4.11 結論

いずれの投与経路でもジアゼパムの吸収期の開始は早く、投与経路ごとの遅延時間の中央値はゼロであった。ジアゼパムの t_{max} は鼻腔内投与と直腸投与で違いはなかったが、鼻腔内投与、直腸投与のいずれも経口投与より遅かった。

ジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{inf} のばらつきを示す幾何 CV%は経口投与で最も小さく、続いて鼻腔内投与、直腸投与の順であった。いずれの投与経路でも低体重群に比べ高体重群でばらつきが大きかった。

高体重群では鼻腔内投与時と直腸投与時で AUC_{inf} の幾何平均値は同程度であったが、低体重群では直腸投与時に比べ鼻腔内投与時で低かった。低体重群に 15 mg を直腸投与したときの AUC_{inf} の幾何平均値は、高体重群に 20 mg を直腸投与したときより高いことから、この結果は

直腸投与では体重及び BMI の曝露量に対する影響が鼻腔内投与時より大きかったことに起因すると考えられた。

安全性解析対象集団 46 例の全例（100%）に 1 件以上の有害事象が認められ、46 例全例に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。有害事象が認められた被験者数は、鼻腔内投与時 28 例（60.9%）、直腸投与時 43 例（93.5%）及び経口投与時 39 例（84.8%）であり、鼻腔内投与時は、直腸投与時及び経口投与時より少なかった。試験期間中に死亡した被験者はいなかった。また、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。

全体で 2 例以上の被験者に報告された有害事象は、傾眠（46 例［100%］）、尿検査異常（5 例［10.9%］）、血圧低下（4 例［8.7%］）、頭痛及び血中ブドウ糖増加（各 3 例［6.5%］）、血圧上昇、網状赤血球数増加、悪心及び血尿（各 2 例［4.3%］）であった。ほとんどの有害事象は軽度であり、中等度の有害事象が認められた被験者は 4 例（8.7%）であった。重度の有害事象が認められた被験者はいなかった。

NRL-1 の安全性プロファイルは全般的に良好であった。

2.7.6.5 DIAZ.001.04 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.2-1

2.7.6.5.1 試験の標題

An Open-Label, Repeat Dose Pharmacokinetic Study of VALTOCO® (diazepam nasal spray) in Epilepsy Subjects under Seizure and Normal Conditions

2.7.6.5.2 治験実施施設

米国 19 施設

2.7.6.5.3 試験期間

試験開始日：2017 年 2 月 9 日
試験完了日：2018 年 11 月 1 日

2.7.6.5.4 開発相

第 1 相試験

2.7.6.5.5 目的

主要目的

- てんかん患者を対象に運動徴候又は意識障害を伴う発作時又は発作周辺期（発作中又は発作直後）に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態を評価する。吸収を評価する主要評価項目は C_{max} 及び投与から 6 時間後までの AUC_{0-6} とする。

副次目的

- てんかん患者を対象に発作時又は発作周辺期に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を、同じ患者の非発作期に投与したときと比較する。
- NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を、6～11 歳のてんかん患者と 12 歳以上のてんかん患者で比較する。
- てんかん患者を対象に運動徴候又は意識障害を伴う発作時又は発作周辺期に NRL-1 を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を、DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験で得られた健康被験者での薬物動態データと比較する。
- NRL-1 を鼻腔内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.5.6 試験方法

2.7.6.5.6.1 試験デザイン

本試験は、てんかん患者を対象に運動徴候又は意識障害を伴う発作時又は発作周辺期、並びに非発作時に NRL-1 をそれぞれ単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態を評価する第 1 相、非盲検、薬物動態及び安全性試験であり、スクリーニング期、ベースライン期及び治験薬投与後追跡期から構成した。NRL-1 の投与量は、被験者の体重に応じて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg とした。NRL-1 は最初に患者の発作時又は発作周辺時に投与され（Treatment 1）、次に発作のない時期に投与された（Treatment 2）。Treatment 1 と Treatment 2 の順番は逆であっても許容した。Treatment 1 と Treatment 2 の間には約 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。治験薬投与 6 時間後まで薬物動態評価用の採血と安全性評価を行い、その後投与 12 時間後まで任意で追加の採血と安全性評価を継続した。また、治験薬最終投与の 7 日後及び 14 日後に電話で追跡調査を行った。2 回の NRL-1 投与の間の期間は、ジアゼパムを含む他の製品の使用をしないこととした。本試験に参加した被験者は長期安全性試験である DIAZ.001.05 試験に移行することが可能であり、本試験での 2 回目投与の Day 14 を DIAZ.001.05 試験のベースライン評価に使用することができた。

DIAZ.001.04 試験の Treatment 1 のベースライン期は、治験実施機関への入院から治験薬投与前の 7 日以内とされた。被験者は治験実施機関（Epilepsy Monitoring Unit［EMU］又は Clinical Trial Research Center［CTRC］）に入院して観察を受け、治験薬投与に適した発作が発生した時に NRL-1 の投与を受けた。全ての被験者に対して EEG を用いたモニタリングを実施し、発作の発現と消失を EEG で記録した。EEG によるモニタリングは、EMU では標準治療として、CTRC では治験手順の一部として実施した。NRL-1 投与時を 0 時間として薬物動態評価用採血を開始した。ベースライン時の血中ジアゼパム濃度が NRL-1 投与後の C_{max} の 10%以上であった被験者は、PK 解析対象集団から除外した。

Treatment 1 では、運動徴候又は意識障害を伴う焦点発作又は全般発作の発作中又は発作周辺期の被験者に対して、治療を目的として NRL-1 が投与された。主要目的が発作中又は発作周辺期の被験者での血漿中ジアゼパム濃度の測定と薬物動態の評価であったことから、NRL-1 は発作発現から 5 分以内に投与されることが想定された。NRL-1 投与後の発作消失時間及び 12 時間以内の再発の有無を記録した。

Treatment 2 では、被験者に治験薬投与前 12 時間以内に発作のない通常状態のときに NRL-1 が投与された。NRL-1 投与後の血漿中ジアゼパム濃度－時間プロファイルが明らかになるよう、NRL-1 投与前及び投与後の治験実施計画書に規定された時点に採血が行われた。被験者に発作が発現するなど、NRL-1 投与前のベースライン時の採血ができなかった場合は、投与前の直近のデータを用いて薬物動態解析を実施することとした。

NRL-1 投与後の薬物動態評価用の採血期間中に発作が発現した場合は、被験者の治療に必要な間は採血を中止し、治療終了後に再開することとした。NRL-1 投与後の発作に対しては、各治験実施機関の標準的な治療方針に基づきジアゼパムを含まない他の治療薬を使用することとした。使用が制限されている他のジアゼパム製剤（注射剤、経口剤又は直腸内投与製剤）が使用さ

れた場合は、薬物動態評価用の採血を中止し、他のジアゼパム製剤の投与時刻を記録して治験実施依頼者に連絡することとした。

2.7.6.5.6.2　被験者数

発作時又は発作周辺期での薬物動態が評価可能な被験者数として 6～11 歳の被験者 10 例、12～16 歳の被験者 5 例、16 歳超の被験者 34 例を確保するため、6～11 歳の被験者 11 例、12～16 歳の被験者 6 例、16 歳超の被験者 40 例、合計 57 例の組み入れを目標とした。

2.7.6.5.6.3　対象被験者及び主な組入れ基準

選択基準

以下の全てを満たす患者を試験の対象とした。

1. 6～65 歳の男性及び女性
2. 本試験参加に書面で同意した患者
3. BMI が 35 kg/m^2 以下の患者
4. てんかんの診断を受け、治験担当医師によってんかん発作のコントロールのためにベンゾジアゼピン系薬剤の使用が必要と判断される患者
5. 運動徴候又は意識障害を伴う焦点発作又は全般発作を有する患者
6. 月経周期があり、手術による妊孕力の喪失又は閉経後 2 年以上経過していない妊娠の可能性のある女性では、妊娠スクリーニング検査を完了し、治験期間中及び治験薬の最終投与より 21 日間、以下のいずれかの避妊法を利用することに同意した者：禁欲、ホルモン避妊薬（経口、経皮、インプラント又は注射)、バリア法（コンドーム、殺精子剤を含むペッサリー)、子宮内避妊器具又はパートナーの精管切除（6 ヵ月以上）
7. スクリーニング期間中の病歴評価、身体所見、12 誘導心電図（QTcF が男性は 450 msec 未満、女性は 470 msec 未満）及び臨床検査の結果で臨床的に問題となる異常が認められない患者
8. 試験期間中に規定された全ての来院に同意し、規定された全ての試験手順を遵守する意思を有する患者及び介助者

除外基準

以下のいずれかに該当する患者は試験の対象から除外した。

1. 頭蓋内脳波（EEG）モニタリング実施中の患者
2. 臨床的に問題となる消化器、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌、腫瘍、肺、免疫、精神若しくは心血管疾患の既往、重度の季節性若しくは非季節性アレルギー、鼻ポリープ若しくは鼻腔内噴霧投与を妨げる可能性のある何らかの鼻腔通過異常、又は治験担当医師が被験者の安全性に危険を及ぼす若しくは治験結果の妥当性に影響を及ぼすと判断する状態の患者
3. スクリーニング前 30 日間に大きな外傷、手術又は切開生検の既往を有する患者

4. 大うつ病の合併又はスクリーニング時又はベースライン時のコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）評価で自殺企図の経験が記載されている患者（6～11 歳の患者には小児用 C-SSRS を使用し、12 歳以上の患者には成人 C-SSRS を使用する）
5. 過去に C-SSRS 評価で 3、4 若しくは 5 に該当する自殺念慮又はあらゆる自殺関連行動の経験を有する患者
6. ジアゼパム又はジアゼパムと同等若しくはジアゼパムに類似した薬剤に対して、過敏症又は有害反応の既往を有する患者
7. 理由に関わらずスクリーニング前 4 週間に通常と異なる食習慣（例えば、特定の食品群を著しく制限する食事［ケトン食等］、カロリー制限［絶食等］又は通常食事として摂取する食品の代替として日常的にサプリメントの使用を必要とする食事等）を行った患者
8. 治験薬の初回投与前 30 日以内に献血又は成分献血をした患者
9. 治験薬の初回投与前 30 日以内に他の臨床試験に参加した患者。なお、観察研究（非介入試験）への参加は、本試験のスケジュールとの対立が生じない限り除外の対象としない。
10. 薬物血中濃度測定用採血の品質又は時期に影響を及ぼす可能性がある静脈アクセスが確保困難又は不十分な患者
11. 妊娠を希望する女性又は妊娠中若しくは授乳中の女性
12. 各投与期の治験薬投与前のスクリーニング時の血清妊娠検査（β-hCG）又は尿妊娠検査が陽性の妊娠の可能性がある全ての女性
13. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原若しくは C 型肝炎の血液検査又はアルコール、依存性薬物若しくはコチニンの尿検査が陽性の 12 歳以上の患者。治験担当医師の判断に基づき医療目的でマリファナが使用された場合は薬物依存とはみなさず、患者は尿検査でマリファナの代謝物が陽性であった場合でも試験に参加することができる。
14. ベースライン期など治験薬投与を予定する来所前 30 日以内にフェノバルビタール又はプリミドンの投与を受けた患者
15. ベースライン期など治験薬投与を予定する来所前 30 日以内にワルファリン、ダビガトラン又は他の抗凝固剤の投与を受けた患者
16. ベースライン期など治験薬投与を予定する来所前 14 日以内にジアゼパム含有製剤の投与を受けた患者
17. スクリーニング期前 7 日以内又は試験期間中に点鼻の鼻炎薬又は点鼻のステロイドを使用した患者
18. インフルエンザ、鼻炎又はジアゼパム鼻腔内投与の吸収に影響する恐れのある他の鼻症状を有する患者

制限される前治療薬等

以下に示す前治療薬等の使用を制限し、いずれかに抵触する患者は試験の対象から除外した。

1. 治験薬初回投与前 14 日以内又は試験期間中の強度又は中等度の薬物代謝酵素（CYP-P450、モノアミン酸化酵素等）阻害剤又は促進剤の使用（メディカルモニターの承認がある場合を除く）（治験実施計画書 Appendix E 参照）
2. 治験薬初回投与前 7 日以内及び試験期間中の経口又は点鼻の市販されている鼻炎薬の使用
3. 治験薬初回投与前 1 ヵ月以内及び試験期間中のタバコ 1 日 10 本又は葉巻 1 日 1 本を超える喫煙又はタバコ製品の使用。治験担当医師の判断に基づき医療目的でマリファナが使用された場合は薬物依存とはみなさず、患者は尿検査でマリファナの代謝物が陽性であった場合でも試験に参加することができる。
4. 試験の入院期間中の激しい運動

2.7.6.5.6.4 治験使用薬、用法・用量

被験薬

NRL-1 は、ジアゼパム点鼻液であり、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）を噴霧するための容量が充填された噴霧器として提供された。

用法・用量

本試験での NRL-1 の投与量は、米国で承認されているジアゼパム直腸ゲル（Diastat®）の投与量を参照して設定した。

6～11 歳の患者には体重（小数点以下を四捨五入）に応じて 0.3 mg/kg と設定し、以下の用量の NRL-1 を単回鼻腔内投与した。

- 体重 10～18 kg：NRL-1 5 mg（50 mg/mL × 100 µL、左鼻腔に噴霧）
- 体重 19～37 kg：NRL-1 10 mg（100 mg/mL × 100 µL、左鼻腔に噴霧）
- 体重 38～55 kg：NRL-1 15 mg（75 mg/mL × 100 µL × 2、左鼻腔、右鼻腔の順に噴霧）
- 体重 56～74 kg：NRL-1 20 mg（100 mg/mL × 100 µL × 2、左鼻腔、右鼻腔の順に噴霧）

12 歳以上の患者には体重（小数点以下を四捨五入）に応じて 0.2 mg/kg と設定し、以下の用量の NRL-1 を単回鼻腔内投与した。

- 体重 14～27 kg：NRL-1 5 mg（50 mg/mL × 100 µL、左鼻腔に噴霧）
- 体重 28～50 kg：NRL-1 10 mg（100 mg/mL × 100 µL、左鼻腔に噴霧）
- 体重 51～75 kg：NRL-1 15 mg（75 mg/mL × 100 µL × 2、左鼻腔、右鼻腔の順に噴霧）
- 体重 76 kg 以上：NRL-1 20 mg（100 mg/mL × 100 µL × 2、左鼻腔、右鼻腔の順に噴霧）

2.7.6.5.6.5 評価項目

薬物動態

測定可能下限値以上の血漿中ジアゼパム濃度データからノンコンパートメントモデルを用いて C_{max}、t_{max} 及び AUC_{0-6} を算出した。

Treatment 1（発作時又は発作周辺期投与）では、発作発現時刻、NRL-1 投与時刻、発作消失時刻及び採血時刻を記録した。薬物動態パラメータは正確な採血時刻を用いて算出した。ジアゼパムの血漿中濃度を測定するための血液検体の採取時間は、投与 15、30、45 分後、1、1.25、1.5、1.75、2、3、4、5 及び 6 時間後とし、可能であれば 8 及び 12 時間後にも採血した。採血が予定時刻より遅れた場合、スキップしないで可能になった時点で採血した。採血時間の許容範囲は、15～60 分後の採血では± 10 分、1.25～6 時間後の採血では± 15 分、8 及び 12 時間後の採血では± 30 分とした。

初回 NRL-1 投与後 4～12 時間に発作が再発し、NRL-1 の 2 回目投与を実施した場合は、可能であれば 2 回目投与の直後、投与後 30 分後、1、2 及び 4 時間後にも採血した。

安全性

採血期間中及び電話での追跡調査時に有害事象を調査した。有害事象の治験薬との関連性は治験担当医師が Unlikely、Possible、Probable の 3 段階で評価し、Possible 又は Probable と判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。有害事象の程度は CTCAE version 4.03 を用いてグレード化し、CTCAE に規定されていない有害事象は CTCAE に準じて 5 段階で判定した。

他の安全性評価項目として、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）、鼻腔刺激性、鼻粘膜所見、鼻腔の疼痛、嗅覚検査及び鎮静スコアを評価した。

2.7.6.5.6.6　統計解析

2.7.6.5.6.6.1　解析対象集団

- PK 解析対象集団：NRL-1 を 1 回以上投与され投与後 6 時間の PK 採血期間を完了した被験者を PK 解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団：NRL-1 を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.5.6.6.2　解析方法

薬物動態の解析

ジアゼパムの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、投与期（Treatment 1 及び 2）別に記述統計解析を実施した。

投与期ごとのジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{0-6} について、投与期及び治験実施施設を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて比較した。各薬物動態パラメータは自然対数変換して解析した。投与期ごとの薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出し、それぞれ片側 t 検定を実施した。幾何平均値の比の点推定値とその信頼区間は真値に逆変換して示した。各薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲内であったとき、両投与期の薬物動態は同等であると判定することとした。

DIAZ.001.02 試験及び DIAZ.001.03 試験で得られた薬物動態データとの比較は、用量及び体重で調整し、C_{max} 及び AUC_{0-6} の幾何平均値とその 90%信頼区間を算出して比較した。

安全性の解析

有害事象は MedDRA version 20.1 を用いてコード化し、投与量別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図、鼻腔の疼痛、鼻腔刺激性、鼻粘膜所見、嗅覚検査及び鎮静スコアは記述統計解析を実施した。身体所見は評価時点ごとに異常が認められた被験者数の度数集計を行い、C-SSRS については被験者ごとに結果を一覧で示した。

2.7.6.5.7　試験対象

2.7.6.5.7.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には 57 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。試験が途中で中止された被験者は 3 例（5.3%）であり、54 例（94.7%）が治験を完了した。

安全性解析対象集団は 57 例（5 mg 群 0 例、10 mg 群 13 例、15 mg 群 19 例及び 20 mg 群 25 例）、PK 解析対象集団は 49 例（5 mg 群 0 例、10 mg 群 12 例、15 mg 群 15 例及び 20 mg 群 23 例）であった。

2.7.6.5.7.2　人口統計学的特性及び他の基準値

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。被験者は、女性 31 例（54.4%）、男性 26 例（45.6%）であり、人種は白人 46 例（80.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 5 例（8.8%）、ハワイ先住民又は太平洋諸島人 1 例（1.8%）及びその他 5 例（8.8%）であった。年齢の範囲は 6～59 歳であった。年齢群別の患者数は、6～11 歳 11 例（19.3%）、12～16 歳 6 例（10.5%）及び 16 歳超 40 例（70.2%）であった。

表 2.7.6.5-1　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics	10 mg 群 (N = 13) n (%)	15 mg 群 (N = 19) n (%)	20 mg 群 (N = 25) n (%)	Total (N = 57) n (%)
Sex				
Male	6 (46.2)	4 (21.1)	16 (64.0)	26 (45.6)
Female	7 (53.8)	15 (78.9)	9 (36.0)	31 (54.4)
Age				
Mean (SD)	11.4 (5.47)	27.1 (12.92)	37.6 (12.71)	28.1 (15.33)
Minimum, Maximum	6, 21	9, 53	9, 59	6, 59
Race				
White	9 (69.2)	16 (84.2)	21 (84.0)	46 (80.7)
Black or African American	2 (15.4)	0	3 (12.0)	5 (8.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
Other	2 (15.4)	2 (10.5)	1 (4.0)	5 (8.8)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	7 (53.8)	7 (36.8)	2 (8.0)	16 (28.1)
Non-Hispanic or Latino	6 (46.2)	12 (63.2)	23 (92.0)	41 (71.9)

Definitions: N=total number of subjects; n=percent of subjects, SD=Standard Deviation
Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Table 14.1.2.2.4

PK 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-2 に示す。被験者は、女性 27 例（55.1%）、男性 22 例（44.9%）であり、人種は白人 39 例（79.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例

（8.2%）、ハワイ先住民又は太平洋諸島人 1 例（2.0%）及びその他 5 例（10.2%）であった。年齢の範囲は 6～59 歳であった。年齢群別の患者数は、6～11 歳 10 例（20.4%）、12～16 歳 5 例（10.2%）及び 16 歳超 34 例（69.4%）であった。

表 2.7.6.5-2　人口統計学的特性（PK 解析対象集団）

Demographics	10 mg 群 (N = 12) n (%)	15 mg 群 (N = 15)[1] n (%)	20 mg 群 (N = 23)[1] n (%)	Total (N = 49)[1] n (%)
Sex				
Male	6 (50.0)	3 (20.0)	13 (56.5)	22 (44.9)
Female	6 (50.0)	12 (80.0)[1]	10 (43.5)[1]	27 (55.1)[1]
Age				
Mean (SD)	11.8 (5.6)	24.8 (12.1)	37.3 (13.0)	27.7 (15.3)
Minimum, Maximum	6, 21	9, 45	9, 59	6, 59
Race				
White	9 (75.0)	12 (80.0)[1]	19 (82.6)[1]	39 (79.6)[1]
Black or African American	1 (8.3)	0	3 (13.0)	4 (8.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (6.7)	0	1 (2.0)
Other	2 (16.7)	2 (13.3)	1 (4.3)	5 (10.2)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	7 (58.3)	7 (46.7)	2 (8.7)	16 (32.7)
Non-Hispanic or Latino	5 (41.7)	8 (53.3)[1]	21 (91.3)[1]	33 (67.3)[1]

Definitions: N=total number of subjects; n=percent of subjects, SD=Standard Deviation

[1] Subject 16-109 received a 15 mg dose in the seizure state and a 20 mg dose in the non-seizure state.

Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Pharmacokinetic Report for Protocol DIAZ.001.04 Version 5.0

2.7.6.5.8　治験薬の曝露

本試験には 57 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。試験が途中で中止された被験者は 3 例（8.3%）であり、54 例（94.7%）が 2 回の投与期を完了した。

安全性解析対象集団での年齢群別の NRL-1 の投与量を表 2.7.6.5-3 に示す。10 mg が 13 例、15 mg が 19 例、20 mg が 25 例であり、5 mg 投与例はいなかった。

表 2.7.6.5-3　年齢群別の投与量（安全性解析対象集団）

	10 mg (N = 13) n (%)	15 mg (N = 19) n (%)	20 mg (N = 25) n (%)	Total (N = 57) n (%)
Safety Population	13 (100.0)	19 (100.0)	25 (100.0)	57 (100.0)
Age 6-11	8 (61.5)	2 (10.5)	1 (4.0)	11 (19.3)
Age 12-16	2 (15.4)	3 (15.8)	1 (4.0)	6 (10.5)
Age >16	3 (23.1)	14 (73.7)	23 (92.0)	40 (70.2)

Definitions: N=total number of subjects; n=percent of subjects, SD=Standard Deviation

Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Tables 14.1.2.2.1、Table 14.1.2.2.2、Table 14.1.2.2.3

PK 解析対象集団での年齢群別の NRL-1 の投与量を表 2.7.6.5-4 に示す。10 mg が 12 例、15 mg が 15 例、20 mg が 23 例であり、5 mg 投与例はいなかった。なお、1 例の被験者では発作時と非発作時の投与量が異なった。

表 2.7.6.5-4　年齢群別の投与量（PK 解析対象集団）

	10 mg (N = 12) n (%)	15 mg (N = 15)[1] n (%)	20 mg (N = 23)[1] n (%)	Total (N = 49)[1] n (%)
Age 6-11	7 (58.3)	2 (13.3)	1 (4.3)	10 (20.4)
Age 12-16	2 (16.7)	3 (20.0)[1]	1 (4.3)[1]	5 (10.2)[1]
Age >16	3 (25.0)	10 (66.7)	21 (91.3)	34 (69.4)

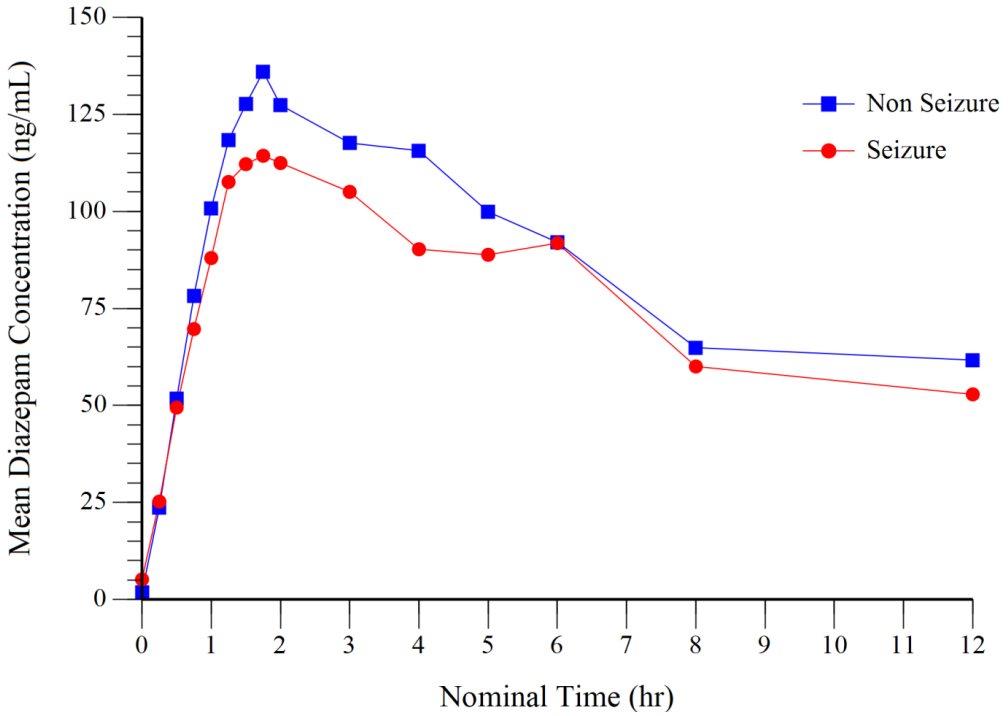
[1] Subject 16-109 received a 15 mg dose in the seizure state and a 20 mg dose in the non-seizure state.

Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Pharmacokinetic Report, Table 2 and Table 3, and Listing 1.

2.7.6.5.9　薬物動態の結果

非発作時投与と発作時投与の血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移は、発作時投与の方がやや低値であったが類似していた。全ての患者で治験薬投与後の最初の採血時点で測定可能なジアゼパム濃度が得られた（図 2.7.6.5-1）。

図 2.7.6.5-1　血漿中ジアゼパム濃度の平均値の推移（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Pharmacokinetic Report, Figure 1

血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-5 に示す。非発作時投与及び発作時投与の AUC_{0-6} の幾何平均値は、それぞれ 502 及び 435 ng·h/mL であり、C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 153 及び 135 ng/mL であった。また、AUC_{0-6} の幾何 CV%はそれぞれ 78.1%及び 85.0%、C_{max} の幾何 CV%はそれぞれ 81.2%及び 88.6%であった。