表 2.7.6.5-5　血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

Status	Statistics	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[a]	47[a]	47[a]	47[a]	47[a]
	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[b]	47[b]	47[b]	47[b]	47[b]
	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.

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

b　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）Pharmacokinetic Report, Table 10

投与量別の血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に示す。10、15 及び 20 mg 投与群の AUC_{0-6} の幾何平均値は、非発作時投与ではそれぞれ 547、449 及び 516 ng·h/mL、発作時投与ではそれぞれ 432、401 及び 463 ng·h/mL であり、C_{max} の幾何平均値は、非発作時投与ではそれぞれ 163、137 及び 160 ng/mL、発作時投与ではそれぞれ 142、119 及び 143 ng/mL であった。

表 2.7.6.5-6　投与量別の血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

Dose (mg)	Status	Statistics	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

Dose (mg)	Status	Statistics	AUC_{0-6} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_t (ng·h/mL)
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
	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.

[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）Pharmacokinetic Report, Table 11

年齢群別の血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 に示す。6～11、12～16 及び 16 歳超での AUC_{0-6} の幾何平均値は、非発作時投与ではそれぞれ 553、357 及び 508 ng·h/mL、発作時投与ではそれぞれ 427、501 及び 428 ng·h/mL であり、C_{max} の幾何平均値は、非発作時投与ではそれぞれ 173、118 及び 153 ng/mL、発作時投与ではそれぞれ 128、178 及び 131 ng/mL であった。

表 2.7.6.5-7 年齢群別の血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

Age Group (yrs)	Status	Statistics	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
	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.

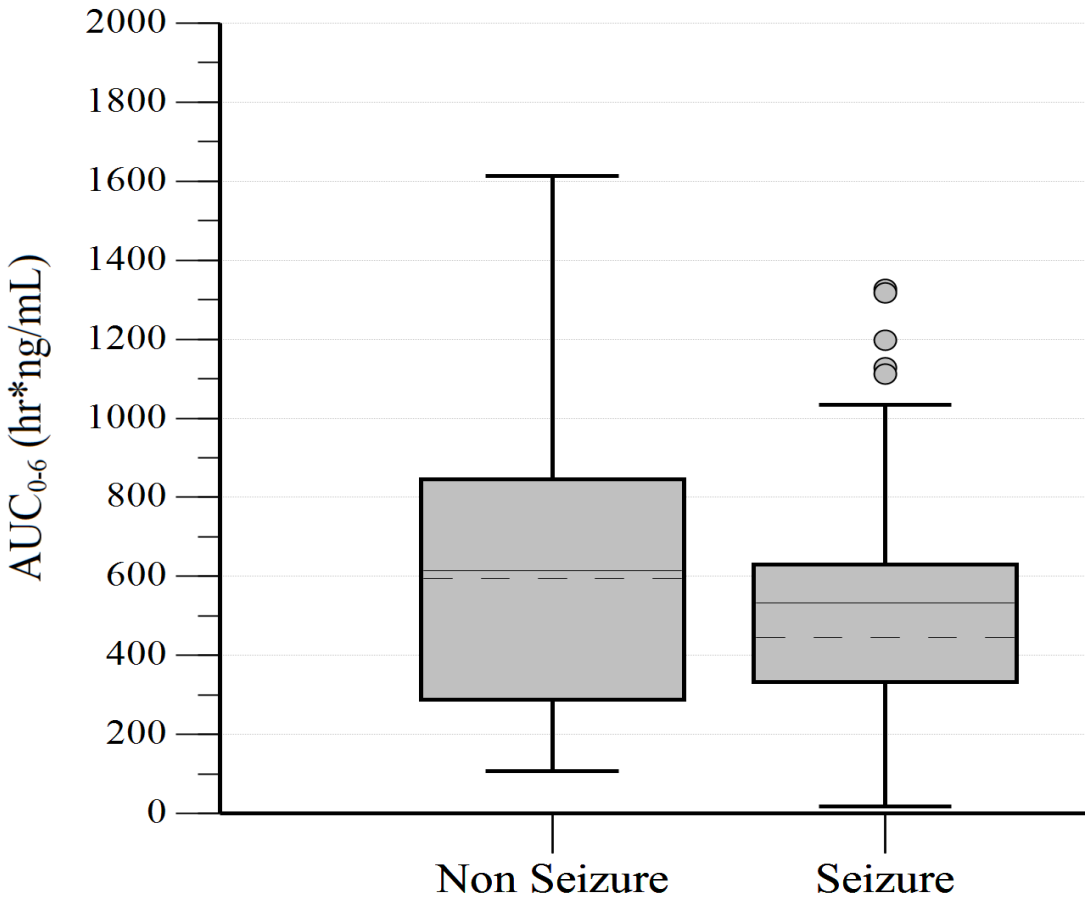
[1] Subject 10-101 was not dosed in the non-seizure state.
[2] Subject 04-119 was not dosed in the non-seizure state.
[3] Subject 08-102 was not dosed in the seizure state.
[4] Subject 08-103 was not dosed in the seizure state.

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

非発作時投与及び発作時投与の AUC_{0-6} 及び C_{max} の Box plot をそれぞれ図 2.7.6.5-2 及び図 2.7.6.5-3 に、非発作時投与と発作時投与の薬物動態の生物学的同等性の評価結果を表 2.7.6.5-8 に示す。

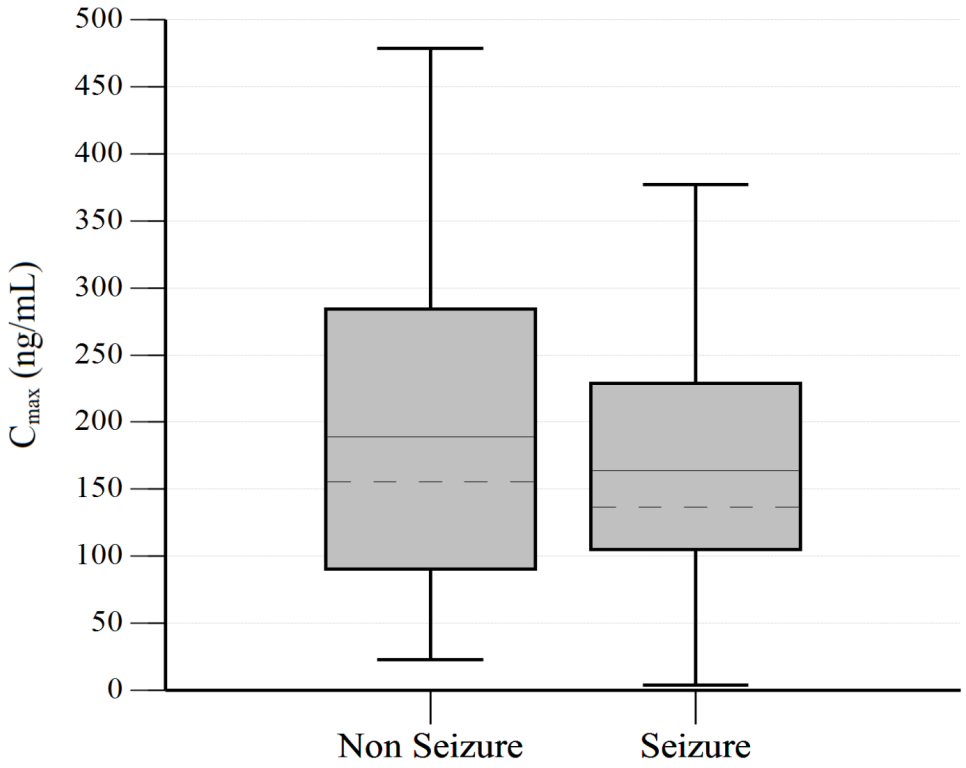
非発作時投与及び発作時投与の AUC_{0-6} 及び C_{max} の分布は大きく重なっていた。非発作時投与に対する発作時投与の AUC_{0-6} 及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 86.5%（71.7%～104.4%）及び 87.3%（71.4%～106.8%）であり、いずれも事前に規定した閾値（80%～125%）の範囲内ではなかった。

図 2.7.6.5-2　非発作時投与及び発作時投与の AUC_{0-6} の Box Plot（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Pharmacokinetic report, Figure 13

図 2.7.6.5-3　非発作時投与及び発作時投与の C_{max} の Box Plot（PK 解析対象集団）



Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Pharmacokinetic report, Figure 11

表 2.7.6.5-8　非発作時投与と発作時投与の薬物動態の生物学的同等性（PK 解析対象集団）

Ln (PK Parameter)	Geometric Mean Ratio (%)	Lower 90% CI	Upper 90% CI
$Ln(AUC_{0-6})$	86.5	71.7	104.4
$Ln(C_{max})$	87.3	71.4	106.8

Abbreviations: CI = confidence interval.
Note: Non-seizure is the reference and seizure is the test.
Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Pharmacokinetic report, Table 13

健康被験者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} を用いて比較した。その結果、てんかん患者では健康被験者に比べて曝露量の低下が認められ、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。

年齢群別の評価では、6～11 歳、12～16 歳及び 16 歳超の各年齢群の AUC_{0-6} の幾何平均値は、非発作時投与ではそれぞれ 553、357 及び 508 ng· h/mL、発作時投与ではそれぞれ 427、501 及び 428 ng· h/mL であり、C_{max} の幾何平均値は、非発作時投与ではそれぞれ 173、118 及び 153 ng/mL、発作時投与ではそれぞれ 128、178 及び 131 ng/mL であった。非発作時投与に対する発作時投与の 6～11 歳、12～16 歳及び 16 歳超の各年齢群の AUC_{0-6} の幾何平均値の比は、それぞれ 77.2%、135.9%及び 84.4%、C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 74.2%、149.9%及び 85.8%であった。

年齢群を 6～12 歳と 12 歳超でグループ化した評価では、非発作時投与に対する発作時投与の 6～12 歳及び 12 歳超の各年齢群の AUC_{0-6} の幾何平均値の比は、それぞれ 81.8%及び 87.9%、C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 77.6%及び 90.5%であった。

25 例の患者を対象に測定した dodecyl maltoside 濃度は、NRL-1 投与 1.75 時間までの評価時点で最高濃度として定量下限値（500 pg/mL）を超える濃度が 5 例の患者で認められた。

2.7.6.5.10 安全性の結果

有害事象発現状況の概略を表 2.7.6.5-9 に示す。安全性解析対象集団 57 例中 17 例（29.8%）で 1 件以上の有害事象が認められ、このうち 8 例（14.0%）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。試験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は NRL-1 20 mg 投与群で 1 例に報告された。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-9 有害事象発現状況の概略（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 (%)
Number of Subjects with AEs	4 (30.8)	9 (47.4)	4 (16.0)	17 (29.8)
Number of Subjects with SAEs	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
Requires/Prolongs Hospitalization	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
Number of Subjects Who Discontinued from Study Due to AE	0	0	0	0
Number of Subjects with Treatment Related TEAEs	1 (7.7)	6 (31.6)	1 (4.0)	8 (14.0)

Definition: SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source：DIAZ.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Table 14.3.1.1

本試験で認められた全ての有害事象を表 2.7.6.5-10 に示す。全体で 2 例以上の患者に報告された有害事象は、味覚異常 3 例（5.3%）、痙攣発作、上咽頭炎及び鼻部不快感各 2 例（3.5%）であった。

表 2.7.6.5-10 有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	10 mg (N = 13) n (%)	15 mg (N = 19) n (%)	20 mg (N = 25) n (%)	Total (N = 57) n (%)
Subjects with at least One Adverse Event	4 (30.8)	9 (47.4)	4 (16.0)	17 (29.8)
神経系障害	**1 (7.7)**	**4 (21.1)**	**3 (12.0)**	**8 (14.0)**
味覚異常	0	3 (15.8)	0	3 (5.3)
痙攣発作	1 (7.7)	0	1 (4.0)	2 (3.5)
灼熱感	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
浮動性めまい	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
頭痛	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
錯感覚	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
中毒性脳症	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	**3 (23.1)**	**0**	**1 (4.0)**	**4 (7.0)**
上咽頭炎	2 (15.4)	0	0	2 (3.5)
胃腸炎	1 (7.7)	0	0	1 (1.8)
中耳炎	1 (7.7)	0	0	1 (1.8)

System Organ Class Preferred Term	10 mg (N = 13) n (%)	15 mg (N = 19) n (%)	20 mg (N = 25) n (%)	Total (N = 57) n (%)
上気道感染	0	0	1 (4.0)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**4 (21.1)**	**0**	**4 (7.0)**
鼻部不快感	0	2 (10.5)	0	2 (3.5)
鼻出血	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
鼻閉	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
くしゃみ	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
胃腸障害	**0**	**2 (10.5)**	**0**	**2 (3.5)**
腹部不快感	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
悪心	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (1.8)**
白血球減少症	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (1.8)**
発熱	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
臨床検査	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (1.8)**
血中ブドウ糖異常	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
腎および尿路障害	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (1.8)**
尿臭異常	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
血管障害	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**1 (1.8)**
ほてり	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)

Note: MedDRA version 20.1 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.001.04 試験 CSR（5.3.3.2-1）Table 14.3.1.2

重篤な有害事象が NRL-1 20 mg 投与群の 1 例に 2 件（痙攣発作及び中毒性脳症）が報告された。いずれも入院期間の延長を要する事象であり、治験薬との関連性はおそらくないと判定された。

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、スクリーニング期間中又はベースライン期の異常値であると判断された。臨床検査値の異常として報告された有害事象は血中ブドウ糖異常の 1 件であった。バイタルサインの医学的に意味のある変動は認められなかった。臨床的に重要な心電図の異常所見は認められなかった。その他の安全性評価項目に重要な異常所見は認められなかった。

2.7.6.5.11 結論

てんかん患者に発作時及び非発作時に NRL-1 を鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態を評価した。非発作時投与と発作時投与の血漿中ジアゼパムの平均濃度－時間曲線は類似しており、box plot はほとんど重複していたことから、てんかん患者における NRL-1 の鼻腔内投与後のジアゼパムの PK に対する生理学的状態（発作状態［発作期又は発作前後期］又は非発作状態［正常な状態］）の明らかな影響は認められなかった。

本試験は患者対象試験としての実施可能性を考慮して治験薬投与後 6 時間の経時的採血しか実施していないため、生物学的同等性の検出力は限定的であり、発作時投与と非発作時投与の薬物動態の生物学的同等性を検証する検出力を有していない。また、その検証は試験の目的ではなかった。本試験の採血スケジュールは、治験薬の吸収特性の評価を意図しており、生物学的同等性の評価は情報提供を目的として実施した。

発作時投与と非発作時投与の薬物動態の生物学的同等性は、薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間を用いて評価した。非発作時投与に対する発作時投与の AUC_{0-6} 及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 86.5%（71.7%～104.4%）及び 87.3%（71.4%～106.8%）であり、いずれも事前に規定した閾値（80%～125%）の範囲内ではなかった。

各投与量群で同様の AUC_{0-6} 及び C_{max} が得られたことから、患者の年齢及び体重に応じた適切な投与量が使用されたと考えられた。

健康被験者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} を用いて比較した。てんかん患者での曝露量は、発作時投与と非発作時投与のいずれでも健康被験者に比べやや低値であった。ただし、この結果は異なる試験の間での比較であることに注意が必要である。

いずれの年齢群でも、投与時の患者の状態（発作時又は非発作時）はジアゼパムの薬物動態にわずかな影響があった。年齢群を 6～12 歳と 12 歳超でグループ化した評価では、AUC_{0-6} 及び C_{max} は発作時投与と非発作時投与で近い値が示された。

安全性解析対象集団 57 例中 17 例（29.8%）で 1 件以上の有害事象が認められ、このうち 8 例（14.0%）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。大半の有害事象は軽度であった。試験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は NRL-1 20 mg 投与群の 1 例に 2 件（痙攣発作及び中毒性脳症）報告されたが、治験薬との関連性はおそらくないと判定された。試験中止に至った有害事象は認められなかった。全体で 2 例以上の患者に報告された有害事象は、味覚異常 3 例（5.3%）、痙攣発作、上咽頭炎及び鼻部不快感各 2 例（3.5%）であった。

NRL-1 の安全性プロファイルは各投与量群及び各年齢群で全般的に良好であった。

2.7.6.6 DIAZ.001.08 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.2-2

2.7.6.6.1 試験の標題

An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of NRL-1 with Open-Label Safety Period in Pediatric Subjects with Epilepsy

2.7.6.6.2 治験実施施設

13 施設

2.7.6.6.3 試験期間

試験開始日：2021 年 11 月 8 日
試験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

2.7.6.6.4 開発相

第 1/2a 相

2.7.6.6.5 目的

主要目的

- 2～5 歳の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薬物動態を評価する。バイオアベイラビリティを評価する主要な薬物動態パラメータは C_{max} 及び AUC_{0-6} とした。

副次目的

- 2～5 歳の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。
- 2～5 歳のてんかん患者を対象に NRL-1 を長期反復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。

2.7.6.6.6 試験方法

2.7.6.6.6.1 試験デザイン

本試験は 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る。本試験は、スクリーニング期間、ベースライン期間、単回投与期間、安全性評価期間及び電話での追跡調査及び継続投与期間で構成された。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。

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、介助者に NRL-1 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。

被験者は、治験担当医師の判断及び治験依頼者の承認によって、Day 180 以降も継続投与期間として試験を継続可能とした。継続投与期間では、安全性評価のため、90 日ごとに実施医療機関に来院した。継続投与期間は被験者が 6 歳になるまで、又は治験依頼者が試験を終了するまで実施した。

2.7.6.6.6.2 被験者数（計画時）

約 30 例の組み入れを目標とした。

2.7.6.6.6.3 対象被験者及び主な組入れ基準

選択基準

以下のすべての基準を満たす患者を試験の対象とした。

1. 組み入れ時の年齢が 2 歳以上 5 歳以下の男女
2. 法定後見人によって文書による試験参加の同意が得られた患者
3. 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
4. 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しており、これらの発作に対してレスキュー薬が過去 3 カ月に 1 回以上使用されていた、又は治験担当医師により平均して 3 カ月ごとに 1～2 回、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た患者
5. 治験担当医師により、被験者の安全性及び試験結果の妥当性（病歴、身体検査、ECG：補正 QT 間隔［QTcF］440 msec 未満及びベースライン時［投与前来院］を含むスクリーニング中又はスクリーニング来院前 30 日以内の臨床検査結果）に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重要な異常所見が認められなかった患者
6. 必要とされるすべての試験手順を遵守することに介助者が同意した患者

除外基準

以下のいずれかの基準を満たす患者は試験の対象から除外した。

1. 組み入れ時の体重が 6 kg 未満又は 33 kg を超えている患者
2. 頭蓋内脳波（EEG）モニタリング実施中の患者

3. 治験担当医師により、被験者の安全性を脅かす、又は試験結果の妥当性に影響を及ぼす臨床的に重要な病歴（重大な消化管、腎、鼻ポリープ、又は鼻腔内投与を妨げる可能性のある何らかの鼻腔通過異常など）がある患者
4. スクリーニング前 30 日以内に、重大な外傷性損傷、大手術、又は切開生検を受けた患者
5. 治験薬の初回投与前 30 日以内に血液又は血漿を提供した患者
6. 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。観察（非介入）研究への参加は、本試験とスケジュール上の不都合がない限り除外しなかった。
7. 静脈アクセスが不十分又は困難であることにより、薬物動態評価のための採血の質やタイミングが損なわれる可能性がある患者
8. 治験薬の初回投与前 30 日以内にフェノバルビタール又はプリミドンの用量を変更した患者。なお、フェノバルビタール又はプリミドンの用量の調節は、薬物動態評価のための採血終了後に可能とした。
9. 治験薬の初回投与前 30 日以内に、ワルファリン、ダビガトラン、又は他の抗凝固薬の投与を受けた患者
10. 治験薬の初回投与前 14 日以内に、ジアゼパム含有製剤の投与を受けた患者
11. スクリーニング前 7 日以内又は治験薬の初回投与前に点鼻の鼻炎薬又は点鼻のステロイド薬を使用した患者

制限される併用薬

NRL-1 の初回投与前 14 日以内及び試験期間中は、既知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）阻害剤又は誘導剤（生薬を含む）の使用を禁止した（メディカルモニターの承認がある場合を除く）。

2.7.6.6.6.4 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、ジアゼパムとして 5 mg、10 mg、又は 15 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

本試験では、NRL-1 の用量は被験者の体重に基づいて 0.5 mg/kg とし、以下のように 5 mg、10 mg、又は 15 mg から用量を選択した。

- 体重 6～11 kg : NRL-1 5 mg（50 mg/mL × 100 µL）を左鼻腔に噴霧
- 体重 12～22 kg : NRL-1 10 mg（100 mg/mL × 100 µL）を左鼻腔に噴霧
- 体重 23～33 kg : NRL-1 7.5 mg（75 mg/mL × 100 µL）を左鼻腔、右鼻腔の順に各 1 回噴霧（合計 15 mg）

2.7.6.6.6.5 評価項目

薬物動態

薬物動態の主な評価項目は C_{max} 及び AUC_{0-6} であった。

薬物動態評価のための採血（各 3 mL）は、各被験者が割り付けられた sequence に応じて規定された時刻に 6 回実施した。

Sequence 1：治験薬投与前、投与 60、120、180、240 及び 360 分後

Sequence 2：治験薬投与前、投与 15、75、195、300 及び 360 分後

Sequence 3：治験薬投与前、投与 45、90、150、210 及び 360 分後

採血時間の許容範囲は、投与 15～60 分後は± 5 分、投与 75～360 分後は± 10 分とした。実際の採血時間はすべて記録した。

血漿中ジアゼパム濃度はジアゼパムを検出可能な検証済み LC/MS/MS 法を用いて分析した。定量下限未満であった濃度は、最初の定量可能な濃度が得られる前の時点はゼロとし、他の時点は欠測値とした。

単回投与期間のジアゼパム濃度は、可能であればモデルに依存しない手法を用いて解析し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：C_{max} に達するまでの投与後時間
- λz：終末相の消失速度定数
- $t_{1/2}$：終末相の消失半減期（ln2/λz で算出した）
- AUC_{0-6}：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_{inf}：投与後 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_{extrap}：AUC_{inf} に対する t_{last} から無限大時間までの外挿部分の割合（%）

安全性

NRL-1 の安全性及び忍容性を評価するために、有害事象を収集し、評価した。その他の安全性の評価項目として、身体所見、バイタルサイン、臨床検査及び鼻刺激性評価を実施した。

有害事象の収集は Day 1 の NRL-1 の投与後から開始し、電話での最終追跡調査まで継続した。電話での最終追跡調査は最終来院から約 7 日後に実施し、有害事象の有無の判定及び前回の調査時点で未回復であった有害事象の経過を確認した。

鼻刺激性の客観的評価は、訓練された評価者により治験薬の投与後に実施された。評価時点は、NRL-1 の投与前（ベースライン）、投与 2（±15 分）、4（±30 分）、6（±30 分）時間後及び退院時であった。また、Day 30、Day 90 及び Day 180 の来院時にも鼻刺激性を評価した。継続投与期間で投与を継続した被験者では、90 日ごとの来院時に評価した。

2.7.6.6.6.6 統計解析

2.7.6.6.6.6.1 解析対象集団

本試験では以下の 3 つの解析対象集団を対象に解析した。

- PK 濃度解析対象集団
  NRL-1 の投与を受け、投与後の血漿中濃度のデータを 1 つ以上有する被験者を含めた。
- PK パラメータ解析対象集団
  NRL-1 の投与を受け、薬物動態解析者によって、十分に評価可能な薬物動態パラメータのデータを 1 つ以上有すると判断された被験者を含めた。
- 安全性解析対象集団
  治験薬を 1 回以上投与された被験者を含めた。

2.7.6.6.6.2　解析方法

薬物動態

被験者ごとの血漿中ジアゼパム濃度又は血漿中濃度の推移を線形プロット及び片対数プロットで示した。また、被験者ごとの血漿中濃度、実際の採血時間及びジアゼパムの PK パラメータを用量ごとに一覧で示した。血漿中ジアゼパム濃度及び PK パラメータは用量ごとに記述統計量を算出した。また、box plot を作成して用量ごとに C_{max} 及び AUC_{0-6} を示した。

安全性

試験期間中に認められた有害事象の発現割合、重症度、治験薬との関連の有無を集計した。有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコード化し、重症度は CTCAE Version 5.0 を用いて 5 段階で評価した。

前治療薬及び併用薬は、WHODD を用いて分類した。前治療薬及び併用薬は、投与された被験者数及び割合を各薬効分類別に治験薬の用量ごとに要約した。

身体所見、バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）の実測値及びベースライン時からの変化量の記述統計量を算出した。

鼻刺激性の評価では、単回投与期間及び規定来院ごとに各スコアの被験者数及び割合を用量別に集計した。また、鼻刺激グレード及びスコアのベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

2.7.6.6.7　試験対象

2.7.6.6.7.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.6-1 に示す。

本試験には 35 例が組み入れられた。全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団の対象になった。31 例（88.6%）が安全性評価期間を完了し、このうち 28 例（80.0%）が継続投与期間に移行した。

データカットオフ時点で、6 例（21.4%）が継続投与期間を終了し、22 例（78.6%）が継続中であった（5.3.3.2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.1.1.2）。

表 2.7.6.6-1　被験者の内訳（スクリーニングされたすべての被験者）

	NRL-1 Dose			
	5 mg (N = 3) n (%)	10 mg (N = 28) n (%)	15 mg (N = 4) n (%)	Total (N = 51) n (%)
Subjects Screened[1]	--	--	--	51
Screen Failure[2,3]	--	--	--	14 (27.5)
Rescreened[3]	--	--	--	3 (5.9)
Rescreen Failure	--	--	--	2 (3.9)
Subjects enrolled after rescreening	--	--	--	1 (2.0)
Total Subjects Enrolled[3]	--	--	--	35 (68.6)
Subjects Treated[4]				
Safety Population	3	28	4	35 (100.0)
PK Population	3	28	4	35 (100.0)
Subjects completed Day 180[5]	3 (100.0)	24 (85.7)	4 (100.0)	31 (88.6)
Subjects prematurely discontinued from Day 180 after enrollment[5]	0	4 (14.3)	0	4 (11.4)
Reason for Premature Discontinuation[5]				
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	2 (7.1)	0	2 (5.7)
Significant safety event that in the opinion of the Investigator warranted discontinuation	0	0	0	0
Subject withdrew consent	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)
Other (Drug not effective for seizure rescue; PI discontinued subject from study)	0	1 (3.6)	0	1 (2.9)

Note 1: 5 mg, 10 mg and 15 mg are subjects' dose in single dosing period.
Note 2: This table only presents the data collected in the 180 Day open-label safety period with end date of 2023-10-24.
1 Subjects screened=screen failure+rescreen failure+subjects enrolled.
2 Refers to total number of subjects who failed the first time screening.
3 Percentages based on the number of subjects screened.
4 Percentages based on the number of subjects enrolled in the study.
5 Percentages based on the number of subjects treated in the relevant group.
Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.1.1.1

2.7.6.6.7.2　人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.6-2 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。性別は男性が 21 名（60.0%）、女性が 14 名（40.0%）であった。人種は白人が 25 例（71.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 4 例（11.4%）、多人種が 3 例（8.6%）、その他が 3 例（8.6%）であった。ヒスパニック系又はラテン系が 17 例（48.6%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系が 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 4～5 歳）であった。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的特性（登録されたすべての被験者）

Demographics	NRL-1 Dose			
	5 mg (N = 3) n (%)	10 mg (N = 28) n (%)	15 mg (N = 4) n (%)	Total (N = 35) n (%)
Sex				
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				
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				
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/m2)				
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				
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				
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)

Definitions: N=total number of subjects; n=percent of subjects, SD=Standard Deviation
Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.1.2.1

2.7.6.6.8 治験薬の曝露

本試験に組み入れられた 35 例全例が 1 回以上治験薬の投与を受けた（5.3.3.2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.1.1.1）。治験薬の曝露の集計には、安全性評価期間と継続投与期間の結果を含めた。

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。

2.7.6.6.9　薬物動態の結果

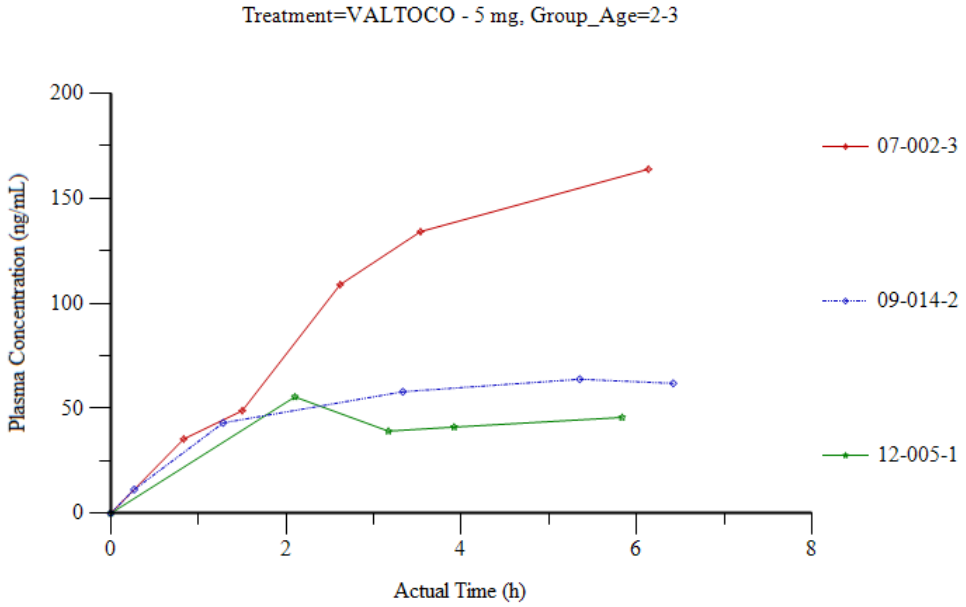
血漿中濃度の推移

NRL-1 5、10 及び 15 mg 投与時の血漿中ジアゼパム濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.6-1、図 2.7.6.6-2 及び図 2.7.6.6-3 に示す。

治験薬投与前の血漿中ジアゼパム濃度は、1 例（NRL-1 10mg 投与例、2～3 歳）を除くすべての被験者で検出限界以下であった。1 例の治験薬投与前の血漿中ジアゼパム濃度は C_{max} の 5%以下であった。

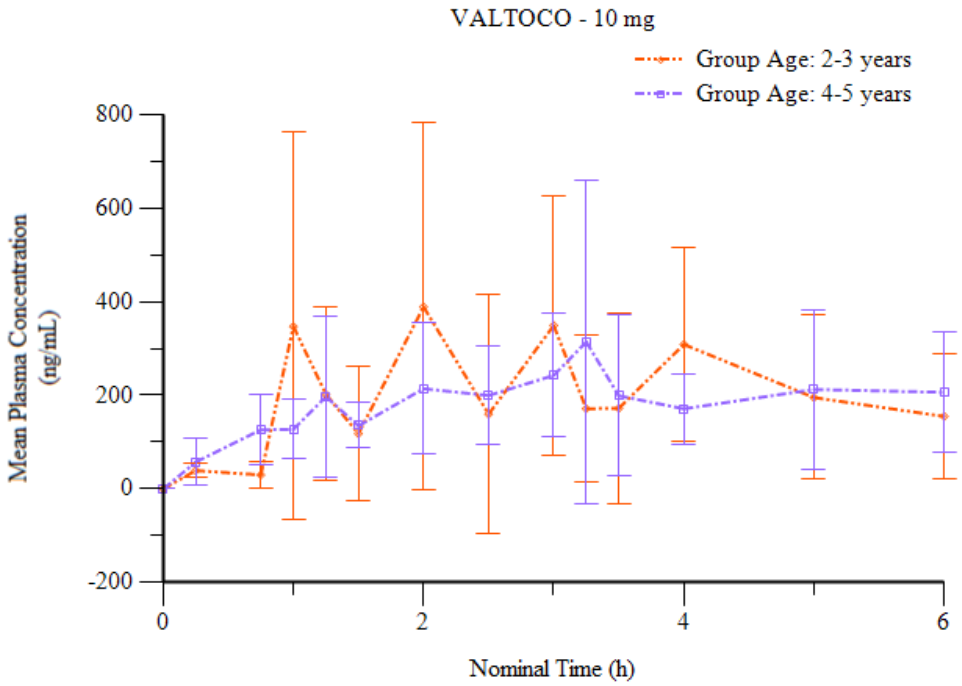
すべての被験者で NRL-1 投与後の最初の採血時点で測定可能なジアゼパム濃度が得られ、鼻腔内投与後の速やかな吸収が示唆された。

図 2.7.6.6-1　血漿中ジアゼパム濃度の被験者ごとの推移
（5 mg 投与例、PK 濃度解析対象集団）



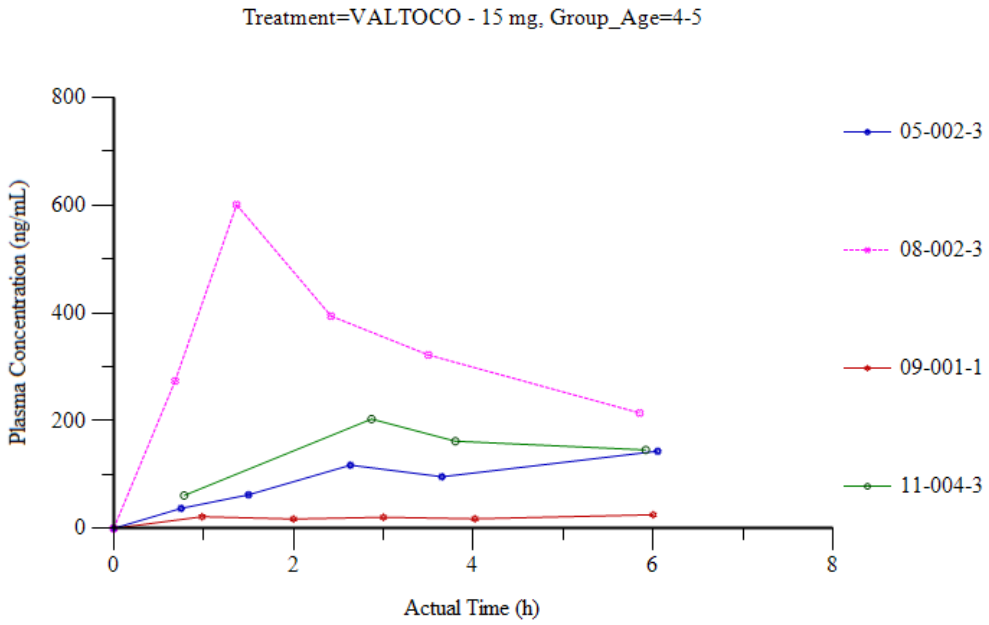
For the 5 mg dose, only individual graphs are presented due to small number of subjects available.
A dose of approximately 0.5 mg/kg was administered. Actual dose (5, 10 or 15 mg) was administered based on body weight.
Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Figure 2

図 2.7.6.6-2　血漿中ジアゼパム濃度（平均値±SD）の推移
（10 mg 投与例、PK 濃度解析対象集団）



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）Figure 3

図 2.7.6.6-3　血漿中ジアゼパム濃度の被験者ごとの推移
（15 mg 投与例、PK 濃度解析対象集団）



For the 15 mg dose, only individual graphs are presented due to 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.
Sorurce：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Figure 4

薬物動態パラメータ

ジアゼパムの PK パラメータを表 2.7.6.6-3 に示し、AUC_{0-6} 及び C_{max} の box plot をそれぞれ図 2.7.6.6-4 及び図 2.7.6.6-5 に示す。

血漿中ジアゼパム濃度の t_{max} の中央値は年齢別用量別で 3.083～5.350 時間であった。全体として PK パラメータの box plot は被験者の年齢によらず群間で重なり合っていた。10 mg 投与後の PK パラメータは、2～3 歳（AUC_{0-6}：1041.76 ng·h/mL、C_{max}：269.25 ng/mL）と 4～5 歳（AUC_{0-6}：1038.10 ng·h/mL、C_{max}：279.91 ng/mL）の被験者の間で同様であり、NRL-1 は 2 つの年齢グループで同様の PK プロファイルを示すことが支持された。

表 2.7.6.6-3　ジアゼパムの薬物動態パラメータの要約（PK パラメータ解析対象集団）

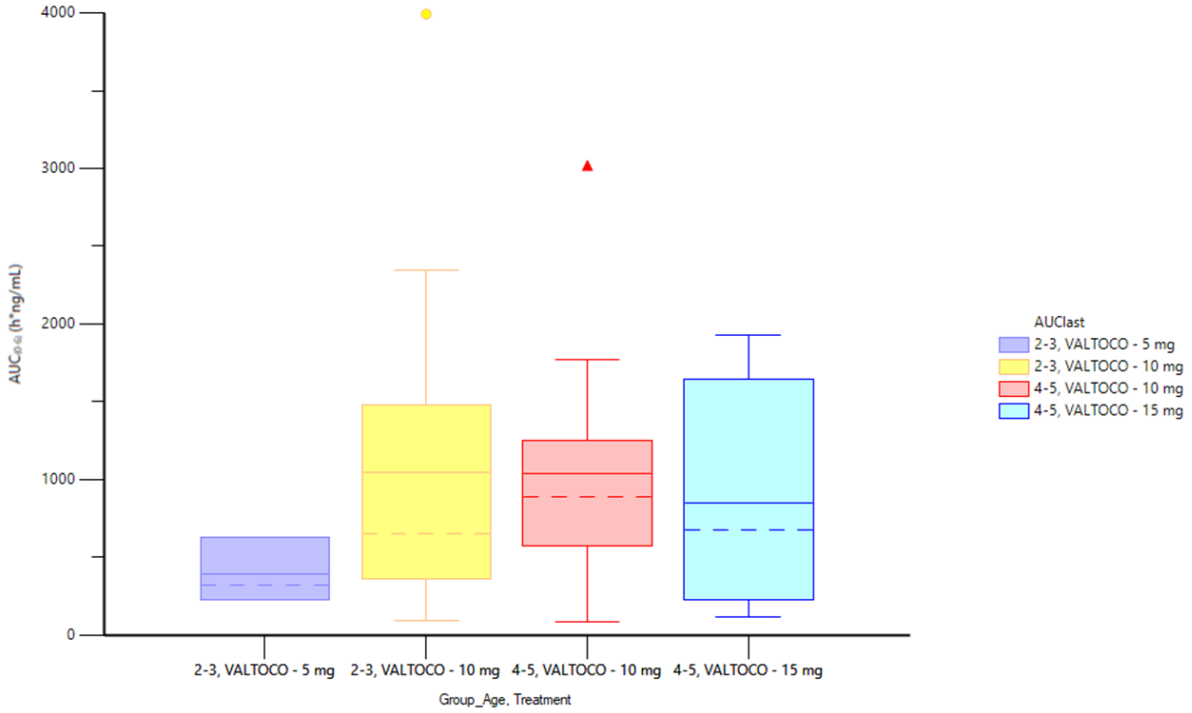
Analyte	Age Group (years)	Dose	Statistic	$AUC_{(0-6h)}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(h)
Diazepam	2-3	NRL-1 5 mg	N	3	3	3
			Mean	391.16	94.34	4.528
			SD	212.28	60.29	2.139
			CV%	54.27	63.90	47.233
			Min	221.78	55.42	2.100
			Median	322.39	63.82	5.350
			Max	629.30	163.79	6.133
			Geometric Mean	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.

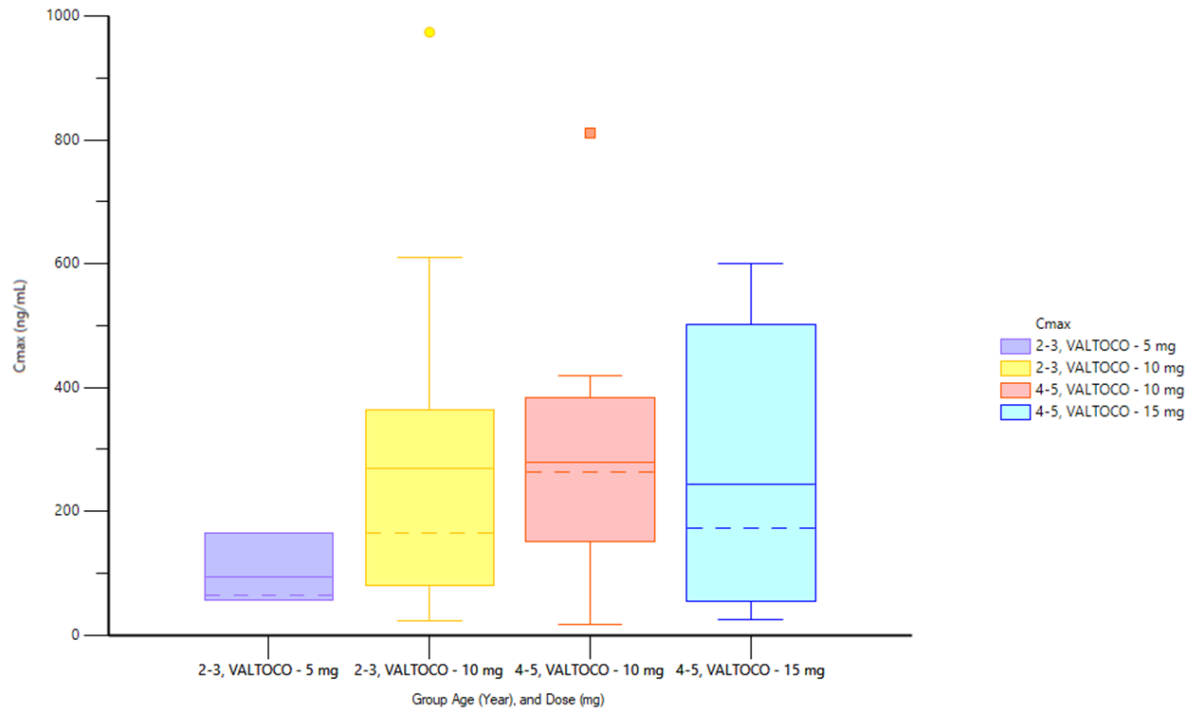
Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 8

図 2.7.6.6-4　ジアゼパムの AUC_{0-6} の Box Plot（PK パラメータ解析対象集団、年齢別用量別）



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

図 2.7.6.6-5　ジアゼパムの C_{max} の Box Plot（PK パラメータ解析対象集団、年齢別用量別）



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

2.7.6.6.10　安全性の結果

安全性の概要

安全性評価期間及び継続投与期間に認められた有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示す。

安全性評価期間では、35 例中 24 例（68.6%）に 116 件の有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は 7 例（20.0%）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 10 例（28.6%）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

継続投与期間では、28 例中 9 例（32.1%）に 27 件の有害事象が認められた。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 3 例（10.7%）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-4　有害事象の要約（安全性評価期間、登録されたすべての被験者）

Category[1]	NRL-1 Dose			
	5 mg (n = 3) n (%)	10 mg (n = 28) n (%)	15 mg (n = 4) n (%)	Total (n = 35) n (%)
Number of AEs reported	15	83	18	116
Number and percentage of subjects reported AE[2]	3 (100.0)	18 (64.3)	3 (75.0)	24 (68.6)
Related to study treatment	1 (33.3)	5 (17.9)	1 (25.0)	7 (20.0)
Number and percentage of subjects reported TEAE[2]	3 (100.0)	18 (64.3)	3 (75.0)	24 (68.6)
Related to study treatment	1 (33.3)	5 (17.9)	1 (25.0)	7 (20.0)
Number and percentage of subjects reported SAE[2]	2 (66.7)	6 (21.4)	2 (50.0)	10 (28.6)
Related to study treatment	0	0	0	0
Number and percentage of subjects with AE leading to treatment discontinuation[2]	0	0	0	0
Related to study treatment	0	0	0	0
Number and percentage of subjects with AE leading to death[2]	0	0	0	0
Related to study treatment	0	0	0	0

1 Subjects may be counted in more than one category.

2 The subject is only counted once on the most severe grade and the closest relationship to treatment in summary tables.

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

表 2.7.6.6-5　有害事象の要約（継続投与期間、登録されたすべての被験者）

Category[1]	NRL-1 Dose			
	5 mg (n = 3) n (%)	10 mg (n = 21) n (%)	15 mg (n = 4) n (%)	Total (n = 28) n (%)
Number of AEs reported	0	10	17	27
Number and percentage of subjects reported AE[2]	0	6 (28.6)	3 (75.0)	9 (32.1)
Related to study treatment	0	0	0	0
Number and percentage of subjects reported TEAE[2]	0	6 (28.6)	3 (75.0)	9 (32.1)
Related to study treatment	0	0	0	0
Number and percentage of subjects reported SAE[2]	0	1 (4.8)	2 (50.0)	3 (10.7)
Related to study treatment	0	0	0	0
Number and percentage of subjects with AE leading to treatment discontinuation[2]	0	0	0	0
Related to study treatment	0	0	0	0
Number and percentage of subjects with AE leading to death[2]	0	0	0	0
Related to study treatment	0	0	0	0

1 Subjects may be counted in more than one category.
2 The subject is only counted once on the most severe grade and the closest relationship to treatment in summary tables.
Source：DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Table 14.3.2.1.2

有害事象

安全性評価期間で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.6.6-6 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%）、並びに鼻粘膜障害及び上咽頭炎（各 4 例、11.4%）であった。

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 2.7.6.6-6　2 例以上に認められた有害事象（安全性評価期間、登録されたすべての被験者）

System Organ Class Preferred Term	NRL-1 Dose			
	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)

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 2.7.6.6-7 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（5.3.3.2-2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.2.5.2）。

表 2.7.6.6-7　治験薬と関連のある有害事象（安全性評価期間、登録されたすべての被験者）

System Organ Class Preferred Term	NRL-1 Dose			
	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)

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

安全性評価期間で認められた有害事象の重症度の内訳は、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。

継続投与期間で認められた有害事象の重症度の内訳は、Grade 1 が 4 例（14.3%）、Grade 2 が 3 例（10.7%）及び Grade 3 が 2 例（7.1%）であった。

いずれの期間でも Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象

本試験で死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象

安全性評価期間で認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.6-8 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。

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（5.3.3.2 DIAZ.001.08 試験 CSR Table 14.3.2.6.2）。いずれも治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.6.6-8　重篤な有害事象（安全性評価期間、登録されたすべての被験者）

System Organ Class Preferred Term	NRL-1 Dose			
	5 mg (n = 3) n (%)	10 mg (n = 28) n (%)	15 mg (n = 4) n (%)	Total (n = 35) n (%)
Number of Subjects with at 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)

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

治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれの期間でも、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン

数例の被験者で有害事象と判定されたバイタルサインの異常が認められた。バイタルサインの有害事象はいずれも Grade 1 又は Grade 2 の発熱であり、治験薬との関連はないと判定された。

臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値異常が 3 例（8.6%）に 7 件認められた。このうち 6 件はスクリーニング時に認められた異常であった。残りの 1 件は 10 mg を投与した被験者で Day 180 に認められた白血球数増加であった。

鼻刺激性

治験薬投与後のいずれの時点でも、大部分の被験者で鼻刺激性は認められず、1（軽度）又は 1A（限局性鼻粘膜刺激又は炎症）を上回るスコア又はグレードは認められなかった。

2.7.6.6.11　結論

NRL-1 投与後の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-6}）より、2～5 歳の小児患者に対する約 0.5 mg/kg 投与の適切性が示された。

NRL-1 は良好な安全性プロファイルを示し、2～5 歳の被験者で予期せぬ有害事象は認められなかった。てんかん治療にジアゼパムが長年使用されてきたことを考慮すると、本試験結果から、2～5 歳の患者にてんかん治療薬として NRL-1 を使用することは安全であることが示唆された。

2.7.6.6.12　付録：死亡例及び重篤な有害事象の被験者ごとの詳細

DIAZ.001.08 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。個別事象の経過では、治験薬初回処方日を Day 1 として表記した。本試験では死亡例は報告されなかった。被験者ごとの叙述を DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）12.3 に示し、被験者ごとの併用薬一覧、治験薬の投与状況及び全ての有害事象の一覧を DIAZ.001.08 試験 CSR（5.3.3.2-2）Appendix 16.2.4.4、Appendix 16.2.5.2 及び Appendix 16.2.7.1 に示す。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性
病歴：てんかん
治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Seizure、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 134 に被験者は倒れて地面で痙攣発作を起こしている状態で発見され、母親は被験者の左の眼球偏位と全身の痙攣を確認した。この症状は担当の神経科医が指摘する被験者の典型的な痙攣症状であった。約 5 分後、母親が被験者に治験薬を投与し、効果が認められた。その後、被験者に強い眠気が認められた。約 30 分後、被験者が正常な状態ではなかったので、母親は神経科クリニックに連絡して被験者に 2 回目のジアゼパム鼻腔内投与を行い、EMS を要請した。EMS の到着時には、被験者は全身性強直間代性発作を引き起こしていた。その後、Day 134 に被験者は入院し、Day 136 に退院した。
痙攣発作は Day 136 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は治験薬との関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性
病歴：てんかん、TBCK 遺伝子変異
治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①、②（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Worsening seizure、重篤、Grade 2）、呼吸抑制（Respiratory depression、重篤、Grade 2）
経過・処置：被験者は Day 107 に痙攣発作を発現した。治験薬 10 mg が投与され、さらに同日に発現した別の痙攣発作に対して発現から 5 分後に治験薬 5 mg が投与された。予定された投与量は 10 mg であった。母親が撮影したビデオによると、1 回目の痙攣発作では口元の痙攣と左目の内側への偏位が認められた。2 回目の痙攣発作では舌突出が認められ、新たな発作型であった。EMS が 15 分後に自宅に到着し、Diastat が投与された。被験者は発作後の状態で実施医療機関ではない病院に搬送された。気道が確保できなかっ

たため、30 分後に挿管し、ケタミンとフェンタニルが投与された。被験者には直近で URI や発熱性疾患は認められず、通常の健康状態であった。最近になって被験者は睡眠のために夜にマグネシウムを服用しており、約 1 週間前からプロバイオティクスの服用を始めていた。これらが、母親が思い出せる唯一の変化であった。なお、被験者は Day 92 に G チューブを挿入し、現在は薬物投与のために使用されていた。被験者は、気道管理の懸念があったため、病院で挿管された。その後、被験者は人工呼吸器をつけたまま実施医療機関に移送された。被験者は、Day 107 に人工呼吸器を離脱した。治験担当医師は、酸素飽和度の低下は重度ではなく、発作に関連する一般的な症状と判断した。被験者は自宅で服薬を続けたが、クロナゼパムの使用は中止した。本事象発現以降、自宅で痙攣発作は認められず、元の神経状態に戻ったと判断された。被験者は Day 108 に退院した。痙攣発作及び呼吸抑制は Day 108 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、痙攣発作は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。
治験担当医師は、呼吸抑制は NRL-1 15 mg 及び Diastat 10 mg 投与後の発作後状態に起因すると考え、治験薬との関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Prolonged seizure、重篤、Grade 2）

経過・処置：被験者は TBC1 ドメイン含有キナーゼ（TBCK）変異、全般的発達遅滞、弛緩性四肢麻痺及びてんかんと診断された。Day 127 に約 15 分間持続する痙攣発作を発現後、病院に搬送された。咳嗽、うっ血及び鼻水が Day 116 から認められていた。症状は回復していたが、Day 127 に最高 102°F の発熱を発現し、主治医に向かう途中で被験者は痙攣発作を起こし始めた。痙攣発作は顔の痙攣と唇を鳴らす動きから、全身の強直間代運動に進行した。NRL-1 10 mg が投与されたが、痙攣発作は続いた。約 5 分後、直腸から Diastat を投与し、約 3 分後に治まった。痙攣発作中、被験者は呼吸を止めたかのように見え、顔は青くなっていた。家族は車を停めて EMS に電話した。EMS が到着した時点で、被験者の痙攣発作は消失しており、呼吸は正常だった。病院の検査により、被験者はコロナウイルス OC43 陽性であった。血液学的検査及び血液生化学的検査は正常であったが、ナトリウムは 130 mEq/L と低かった。被験者は 2L の O_2 を鼻カニューレで投与され、さらなる評価のために実施医療機関に転送された。
実施医療機関では、被験者は発作後状態であった。鼻カニューレは取り外され、室内気で酸素飽和度は正常であった。しかし、発熱中に呼吸が速くなり、軽度の引きつりが認められた。胸部 X 線の結果、巣状肺炎を伴わない気管壁の肥厚が認められた。BMP により、ナトリウムが 131 mEq/L、重炭酸が 19 mEq/L と低かった。アセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与され、夜間にクロナゼパム、ラモトリギン及びレベチラセタムが投与された。D5NS の維持静脈内輸液を開始した。被験者は遺伝的 TBCK 変異てんかん中の発熱により Day 127 に入院した。

被験者の最後の神経科クリニック受診は 3 カ月前であった。その受診の前、クロナゼパムを減量しようとしたときに新しいタイプの強直発作が発現していた。この原因が薬物の減量によるものか、TBCK 変異による疾患過程によるものかは不明であった。被験者はレベチラセタム及びラモトリギンの使用、並びに NRL-1 及び Diastat の頓用を継続し、クロナゼパムの減量は継続した。ウイルス性の病気が痙攣発作の寄与因子である可能性が高いと評価された。

被験者は一晩中モニタリングされ、元の状態に回復した。入院中に他に痙攣発作は認められなかった。母親との話し合いに基づき、午後 3 時から 6 時の間の群発発作のために薬剤を変更した。被験者は Day 128 に安定した状態で退院した。

痙攣発作は Day 128 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：局所性てんかん、水頭症、全般的発達遅滞、便秘、小後頭蓋窩、大脳構造異常、デュアン-橈側列症候群、四肢の先天異常、頭蓋顔面症候群、異所性灰白質、裂孔頭蓋

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①、②、③（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Seizure、重篤、Grade 3）、呼吸不全（Respiratory failure、重篤、Grade 3）、気胸（Collapsed left lung、重篤、Grade 3）

経過・処置：被験者は Day 237 の午後 3 時頃まで健康状態は正常であったが、その後突然強直性間代性痙攣発作を発現した。Diastat を直腸投与されたが、発作は治まらなかった。

EMS を呼び、被験者は実施医療機関ではない病院に搬送された。ロラゼパム、レベチラセタムが投与され、痙攣発作は治まった。到着時、102.6°F の発熱があり、動脈血ガスは 7.19/74/0 であった。被験者及びその家族は過去数週間に軽度の咳嗽と鼻詰まりを伴う体調不良であったと説明した。気道管理の懸念から、被験者は 6.0 ETT で挿管された。なお、抜管後のガス検査では pH 7.2、CO_2 74 であった。また、胸部 X 線で左肺に気腔疾患が認められた。被験者はプロポフォールの単回静脈内（ボーラス）投与を受け、プロポフォール点滴を開始し、PICU に転送された。Day 238 に鼻カニューレ抜管し、病棟に戻った。被験者の状態は安定しており、食事は通常のものに戻った。PICU 入院中に痙攣発作は起こらなかった。被験者は Day 240 に改善した状態で退院した。

痙攣発作、呼吸不全及び気胸は Day 240 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、痙攣発作と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

治験担当医師は、呼吸不全と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

治験担当医師は、気胸と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象④（医師報告用語、重篤性、重症度）： 痙攣発作（Seizure、重篤、Grade 3）
経過・処置：被験者は通常の健康状態であったが、Day 107 に強直間代痙攣発作を発現した。自宅及び EMS でのミダゾラムの IN 投与並びに EMS でのミダゾラムの IM 投与、フェニトインの IO 負荷投与及びレベチラセタムの IO 負荷投与にも関わらず回復しなかった。ED では発熱が認められた。プロポフォール点滴を開始し、ロクロニウムを投与して挿管した。感染検査及び頭部 CT では特記すべき所見は認められなかった。その後、Day 107～109 まで治療目的で PICU に入院した。一連の X 線シャント造影及び頭部 CT が脳神経外科医によって再検討され、急性の懸念は認められなかった。神経科医の診察を受け、レベチラセタムの自宅用量の増量が推奨された。転院当日に強直間代痙攣発作があったが、予防薬なしで自然に回復した。
痙攣発作は Day 109 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、痙攣発作と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑤、⑥（医師報告用語、重篤性、重症度）：呼吸不全（Respiratory failure、重篤、Grade 3）、てんかん重積状態（Status epilepticus、重篤、Grade 3）
経過・処置：被験者は、両親が木曜日から日曜日の夕方まで家を離れている間、主介助者である叔母と生活していた。叔母は被験者に発作治療薬（ラコサミドとレベチラセタム）の PM 投与をしたが、金曜日、土曜日及び日曜日（Day 506～508）に AM 投与を忘れた。Day 508 の 8 時あたりまでは健康状態は正常であったが、1 分間ほど痙攣発作を起こした。痙攣発作は自己回復した。同日 12 時頃に 20 分ほど続く別の痙攣発作が認められた。被験者はジアゼパムの直腸内投与を 2 回投与されたが、痙攣発作は治まらなかった。そのため、EMS に連絡し、被験者は地元の救急科に搬送された。病院に向かう途中で、EMS はミダゾラムを鼻腔内投与した。通常、被験者は強直間代発作を起こしていたが、20 分間のエピソード中にはより緊張が認められた。
ED 到着時、被験者は無反応であったが、痙攣発作は治まっていた。被験者の母親は発熱及び直近の疾患を否定したが、被験者の体温は 104.4°F（鼓膜）であった。また、被験者には頻呼吸及び頻脈が認められた。13 時 40 分ごろ、再び痙攣発作が認められ、レベチラセタム、バルプロ酸及びロラゼパムが投与され、痙攣発作は治まった。また、14 時 54 分にセフトリアキソン、バンコマイシン及び輸液のボーラス投与を実施された。低酸素及び高炭酸状態で気道管理に懸念があったため、プロポフォール及びロクロニウム投与後に 5.0 ETT を挿管した。胸部 X 線により、新たな横向き無気肺／右中下肺野への浸潤が認められた。CBC で目立った所見は認められなかった。CMP の結果、顕著なものとして CO_2 分圧が 11、グルコースが 314 であった。乳酸は 14.6 と上昇していた。脳神経外科にコンタクトをとり、頭部 CT 画像を再検討したところ、VP シャントの機能不全の懸念はなかった。到着時の最初のガス検査の結果は pH 7.25、CO_2 分圧

32、O_2 分圧 133、BE -13 であった。呼吸器病原体パネル検査 RP2 の結果、ライノ／エンテロウイルス陽性であった。被験者はミダゾラムの点滴投与を開始し、PICU に移送された。

てんかん重積状態及び呼吸不全は Day 516 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、呼吸不全と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

治験担当医師は、てんかん重積状態と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑦（医師報告用語、重篤性、重症度）：腎尿細管壊死（Acute tubular necrosis、重篤、Grade 3）

経過・処置：被験者は健康状態に異常はなかったが、叔母の介助を受けていた Day 508 に初めて痙攣発作を発現した。被験者の母親は妹とキャンプ旅行に行っていた。痙攣発作は自然に回復したが、その後、さらに痙攣発作が発現した。叔母は以前から介助をしていたが、そのときは Day 506～508 にかけて、抗けいれん薬（ラコサミドとレベチラセタム）の AM 投与を失念していた。PM 投与は実施していた。同日、被験者は地元の救急科に運ばれ、そこで治療を受けた。痙攣発作又は抗けいれん薬による呼吸機能の低下により、挿管され、PICU に入院した。頭部 CT の結果、急性病理像は認められないと判断された。ED に入院している間、高血糖が認められ、乳酸値が 14 であった。診察した医師は ED 初診時の主要記録を見つけることができず、被験者の血清クレアチニン値は不明であった。被験者の最新の血清クレアチニンは 0.2～0.3 mg/dL であった。

ウイルスパネル検査によりライノ／エンテロウイルス感染が同定された。ミダゾラムの点滴投与を開始し、痙攣発作は消失した。以前自宅で投与していたレベチラセタム及びラコサミドによる治療に戻したが、元の神経状態に戻るのは非常に遅かった。この入院中の初回クレアチニンは 0.8 mg/dL であり、それ以来徐々に上昇していた。

当初、患者の尿量は十分であると考えられた。Day 508 の総 I/O は 1112/699、Day 509 の I/O は 1944/1282 であった。しかし、Day 511 に尿量が著しく減少した。尿道カテーテルを留置し、ラシックスを投与したが、尿量は改善しなかった。Day 512 に腎臓内科を受診した。同日の I/O は 796/28 であった。腎臓病専門医の診察の約 1 時間前にラシックスが静脈内投与されたが、尿量の測定可能な改善は認められなかった。以前におむつにピンク、オレンジ、又は赤の結晶は認められなかった。

検査の結果、両手の背面に軽度の圧痕を伴わない浮腫が認められた。尿道カテーテルは留置されていたが、チューブ内に尿は認められず、採取バッグは暗黄色尿を保持していた。臨床検査の結果では、直近の血清クレアチニンが 3.2 mg/dL、カリウムが 3.1、BUN が 54、総 CO_2 が 21 であった。尿酸は 14.9、CPK は 7491 であった。腎血管超音波検査の結果、皮質エコー輝度の増加を伴う大きな腎臓（右 11 cm、左 11.1 cm）が認められた。水腎症はなく、抵抗指数は 0.5～0.6 であった。放射線科医はこの結果から血栓を否定した。

診察した腎臓専門医は、被験者の AKI の最も可能性の高い病因は急性尿細管壊死と報告した。腎尿細管壊死は未回復と判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑧（医師報告用語、重篤性、重症度）：肝損傷（Hepatic injury、重篤、Grade 2）

経過・処置：被験者の健康状態に異常はなかったが、叔母の介助を受けていた Day 508 に初めて痙攣発作を発現した。被験者の母親は妹とキャンプ旅行に行っていた。痙攣発作は自然に回復したが、その後、さらに痙攣発作が発現した。叔母は以前から介助をしていたが、そのときは Day 506～508 にかけて、抗けいれん薬（ラコサミドとレベチラセタム）の AM 投与を失念していた。PM 投与は実施していた。同日、被験者は地元の救急科に運ばれ、そこで治療を受けた。痙攣発作又は抗けいれん薬による呼吸機能の低下により、挿管され、PICU に入院した。頭部 CT の結果、急性病理像は認められないと判断された。ED に入院中、高血糖が認められ、乳酸値が 14 であった。同日の臨床検査の結果、AST：148（高値）、ALT：37、ALP：297 であった。

Day 511 に、被験者の主治医は進行中の神経学的不全並びに急性尿細管壊死及び肝損傷を伴う急性腎損傷の悪化に気づき、多臓器不全が示唆された。しかし、被験者は血行動態的に安定していた。Day 510 の臨床検査の結果、AST：> 15000（高値）、ALT：7414（高値）、ALP：348 であった。腎臓科医との議論及び文献のレビューから、主治医は、被験者の痙攣発作が急性高尿酸血症をもたらし、尿酸塩沈殿から ATN を誘発し、無酸素性傷害を伴う末端器官潅流をもたらした可能性があると考えた。Day 511 の臨床検査の結果は、AST：6861（高値）、ALT：6132（高値）、ALP：307 であった。Day 513 の臨床検査の結果は、AST：1202（高値）、ALT：3017（高値）、ALP：240 であった。肝損傷は軽快したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：先天性横隔膜ヘルニア、肺高血圧症、肺形成不全、てんかん、小頭症、厚脳回症、Cask 遺伝子変異、脳性麻痺、逆流性食道炎、失禁及び感音性難聴

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①、②、③、④（医師報告用語、重篤性、重症度）：膵炎（Pancreatitis、重篤、Grade 3）、シュードモナス性肺炎（Community acquired pneumonia、重篤、Grade 3）、貧血（Anemia、重篤、Grade 1）、鎖骨下静脈血栓症（Non-occlusive left subclavian vein thrombosis、重篤、Grade 2）

経過・処置：被験者は Day 55 に乾性咳嗽、鼻づまり、咳き込み嘔吐でかかりつけ医を受診した。被験者は夜間に SO_2 が 91～92%に低下したため、酸素を使用していた。被験者の家族は咽頭痛、咳嗽、くしゃみ、体の痛み（自宅での COVID 検査陰性）を伴う体調不良であった。呼吸器パネル検査の結果が RS ウイルス（RSV）陽性であったため、RSV 感染症と診断された。アモキシシリンの投与を開始した。

Day 58 に被験者は急性発症の倦怠感、癇癪の増強、過去の膵炎の症状と類似した非血性の非胆汁性嘔吐を発現し、救急外来を受診した。リパーゼ上昇を伴う易刺激性と嘔吐の急性発症で、膵炎が示唆された。ビリルビンとトランスアミナーゼの上昇も認められた。被験者は膵炎のため入院した。PICC ラインを留置し、TPN を開始した。上行性胆管炎を懸念して、タゾバクタム／ピペラシリンの投与を開始した（退院時の要約によれば、タゾバクタム／ピペラシリンは肺炎に対して使用された）。Day 59 に腹部 CT で膵壊死を認めた。胸部 X 線では、左側に中等度から大きな胸水が認められた。夜間に SO_2 が 80 台まで低下したため鼻カニューレを留置した（0.5L）。胸水は、急性膵炎による反応性胸水と判断された（後に、大量の輸液に起因する状態と評価された）。退院記録では、肺炎及び低酸素状態と記載された。

Day 60 に、胸腔カテーテルを留置し、左胸部から液体を排出させ、呼吸状態を改善させた。肺炎及び膵炎に対し、セフトリアキソン、クリンダマイシン及びメトロニダゾールの投与を開始し、Day 65 に投与を終了した。

Day 62 の胸部超音波検査では顕著な胸水は認められなかった。リパーゼは改善していた。ヘモグロビンとヘマトクリット値の低下が認められ、消化管出血疑いのため赤血球輸血を行った。被験者は NRL-1 を必要とする痙攣発作を発現したが、発作後状態なく回復した。胸腔チューブの排出量は最小限であった。

Day 63 に被験者のリパーゼはほぼ正常化したが、軽度の上昇が認められた。胸腹部超音波検査では、胸水は改善し、未回復の膵炎が認められ、胸腔チューブは問題なく抜去された。

Day 64 に、膵炎のため腸管を安静にしていた際に、TPN を行うため留置した PICC ライン周囲に非閉塞性血栓が認められた。エノキサパリン投与を開始した。Day 65 に室内気に戻った。

Day 68 に被験者は TPN を中止し、在宅方式を開始した。Day 71 にエノキサパリンを漸減した。PICC ラインを抜去し、被験者は退院した。

鎖骨下静脈血栓症は Day 71 に軽快したと判定された。また、膵炎、シュードモナス性肺炎及び貧血は Day 71 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、膵炎、シュードモナス性肺炎、貧血及び鎖骨下静脈血栓症と治験薬の関連をいずれも unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：VACTERL 症候群、喉頭裂、気管食道瘻修復術、多指症（修復済み）、脊髄空洞症、てんかん、陰嚢水瘤修復術、包皮環状切除、季節性アレルギー、うっ血、片側腎無形成、微熱、脊髄空洞症修復術

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：誤嚥性肺炎（Aspiration pneumonia、重篤、Grade 3）

経過・処置：被験者は再発性の耳感染症を有しており、Day 68（入院日）に両側管置換を伴うアデノイド切除術および鼓膜切開術を受ける予定であった。麻酔導入中、被験者は大量に嘔吐し、誤嚥した。低酸素症と呼吸困難のため挿管され、人工呼吸器を装着し、PICU に入院した。被験者は人工呼吸器から離脱し、抜管することができた。被験者の胸部 X 線から肺臓炎又は誤嚥と一致する両側肺浸潤が認められた。肺臓炎は気管内チューブ吸引からも確認された。喀痰のグラム染色では炎症が認められたが、感染は認められなかった。被験者はクリンダマイシンの予防的投与を継続した。被験者の慢性肺疾患の病歴に基づき、デカドロンを追加投与した。Day 69 に病棟に移動し、そこで中心静脈ラインを抜去し、末梢静脈投与が開始された。被験者は輸液及び酸素から離脱し、元気になった。Day 70 に、10 日間のサルブタモール噴霧器とクラブラン酸／アモキシシリンを処方されて退院した。

誤嚥性肺炎は Day 70 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：脳症、ドラベ症候群、難治性てんかん、全身性強直性間代性痙攣発作、慢性 UTI、自閉症、不眠症、てんかん重積状態、腎逆流症、便秘

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Increased seizures、重篤、Grade 3）

経過・処置：被験者は Day 32 に痙攣発作活動の増加を発現後に地元の病院に搬送された。フェノバルビタールとロラゼパムが投与された。被験者は感冒検査で陽性であった。被験者の唯一の症状は発熱であり、アセトアミノフェンが投与された。本事象は Day 33 に消失した。被験者は Day 34 に退院した。

痙攣発作は Day 34 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Increased seizures、重篤、Grade 3）

経過・処置：被験者は Day 125 の夕方に 2 回の痙攣発作を発現し、それぞれの発作に対して NRL-1 が投与された。Day 126 の午前中に痙攣発作（2 回の発作）を発現した。午前 7 時頃に救急車が呼ばれ、被験者は救急車で地元の病院に搬送された。搬送中に 2 回の痙攣発作が発現し、ミダゾラムの投与を受けた。被験者は 12 回以上の全身痙攣発作を発現し、救急処置室でロラゼパムとフェノバルビタールの投与を受けた。フェノバルビタール投与後に痙攣発作は治まったが、フェノバルビタール投与中に発疹が発現し、ジフェンヒドラミンとアドレナリンが投与された。発疹は軽快し、Day 127 に退院予定とされた。

痙攣発作は Day 127 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：気管切開、胃瘻チューブ挿入、ケトン食、二次性全身性強直性間代性発作を伴う右半球由来右後頭葉の局在関連てんかん、全身性強直性間代性発作、慢性呼吸不全、肺炎、肝性脳症、低血圧、サンドホフ病

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：尿閉（Urinary retention、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 81 に尿閉のために ED を受診した。尿閉は、当初尿滴下として始まり、2 日間続いていた。自宅で尿道カテーテルを適宜使用することをホームドクターが勧めており、尿道カテーテル挿入の都度、多量の尿が排出されていたが、自発的な排尿も認められた。入院の前日、被験者が目覚めたとき、オムツに夜間の排尿が認められなかったため、ホームヘルスナースが尿道カテーテルを挿入し、多量の尿が排泄された。同日に再度父親が尿道カテーテルを挿入し、多量の尿の排泄が認められたため、カテーテルを抜去した。自発排尿も認められた。入院当日の朝、父親がカテーテル挿入を試みたが何らかの抵抗が認められたため、ED を受診した。発熱、URI 症状、悪臭尿、痛み、GT 不耐性は認められなかった。このエピソードの発現前に、被験者は 1 日に約 6～7 枚の湿ったおむつで正常に排尿していた。約 5 カ月前、UTI に続発する尿閉のエピソードがあった。被験者の行動は正常であった。

ED で泌尿器科医の診察を受け、尿道カテーテルを使用して排尿させることを推奨された。被験者は経過観察のために入院した。夜間に急性の症状はなかった。熱はなく、バイタルは正常で、尿道カテーテルからの十分な尿量が排出されていた。

尿閉は Day 84 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：尿路感染（Urinary Tract Infection、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 245 に被験者は 2 日間の発熱のために ED を受診した。ED 受診時の体温は 99.9°F（腋窩）であった。被験者の通常体温は約 97°F 以下であった。心拍数が 140 台（通常 70 台）に上昇、外見は蒼白で、反応性が低く、介助者を見ることや交流がなかった。さらに、気管からの黄色及びピンク色の分泌物が多かった。通常の換気状態で呼吸機能は概ね正常であった。被験者の母親は呼吸器科医に連絡を取り、気管から 1 日 2 回、トブラマイシンの噴霧を開始した。喀痰の簡易検査では、グラム陰性桿菌 4+及びグラム陽性桿菌 4+が認められた。胸部 X 線の結果、反応性気道疾患に対する軽度の気管支炎が認められた。被験者には間欠性尿閉の病歴があった。被験者は一定期間、自発的に排尿するが、尿が溜まった場合には、自宅で 6 時間毎に尿道カテーテルを挿入していた。被験者は Day 240 から自発的に排尿していた。Day244 に尿滞留のため尿道カテーテルの間欠的な挿入を再開しなければならなかった。カテーテル時、尿は濃く、多少混濁していたが、尿に悪臭はなかった。被験者は通常の G チューブからの補給を問題なく行っていた。普段の痙攣発作頻度は約 1～5 回／日であり、右頭部及び眼球偏位、約 2～3 分持続する両側上肢振戦が認められた。ED 受診日前日、被験者は 1 日を通して計 4 回の痙攣発作を発現した。被験者は UTI 疑いのため ED でタゾバクタム／ピペラシリンを投与され、さらなる評価及び管理のために入院した。尿路感染症の治療には、セフトリアキソン静脈投与が含まれた。臨床検査では、ナトリウムが 130 であった。Day 247 に、セファレキシン 5 日間、トブラマイシンネブライザー5 日間を処方されて退院した。

尿路感染は Day 247 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：てんかん、脳／小脳萎縮、脳無酸素症、脳内鉄沈着 5 型を伴う神経変性、脳室周囲結節状異所性灰白質、ピラロウスキ・ビョルンソン症候群

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：尿路感染（Urinary tract infection、重篤、Grade 2）

経過・処置：被験者は Day 289 に尿路感染のため入院した。また、同日に痙攣発作を発現し、治験薬が使用された。被験者は Day 290 に抗生物質が投与され退院した。痙攣発作のため抗てんかん薬を増量した。

尿路感染は Day 290 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：慢性鼻汁、SCN1A 変異を有する Dravet 症候群、16p11.2 変異

治験薬投与量：5 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：肺炎（Pneumonia、重篤、Grade 2）

経過・処置：被験者は 3 日間の発熱及び URI 症状（咳嗽及び鼻漏）下で、痙攣発作が増強したため ER を受診した。3 日前に被験者はデイケアで目が後ろに向いた状態で前を向いていた。このエピソードは約 7 分間続いた。レスキュー薬が投与され、その後帰宅したところ、最高体温 101.5°F の発熱を発現した。母親はイブプロフェンを投与した。翌日、被験者は疲労しているようにみえ、最高体温 102.7°F の別の発熱を発現した。また、約 2 分間続く別の痙攣発作エピソードを発現した。同日、被験者はかかりつけ医を受診し、ウイルスに感染している可能性が高く、支持療法の継続を助言された。Day 11 に被験者は自分ではないように行動しており、最高体温 103°F の発熱を発現し、痙攣発作が約 5 分間持続した。再度、レスキュー薬を投与した。ER では、被験者は別の痙攣発作を起こし、ロラゼパムが投与された。頻脈も認められた。肺炎のためセフトリアキソンを投与され、同日にさらなる管理のために入院した。その晩から Day 12 にかけて、被験者は解熱し、活動レベル及び経口摂取量は改善したが、痙攣発作頻度が増加し続けていたことを両親は懸念していた。母親は被験者の発作が急性疾患時に頻発することに言及した。呼吸器病原体パネル検査の結果、ライノ／エンテロウイルス及びアデノウイルス陽性であった。胸部 X 線で多巣性肺炎が認められた。臨床検査では、有意な白血球増加又は左方偏位は認められなかった。細菌性の病因とは考えにくいため、抗生物質投与を中止した。被験者は Day 13 に退院した。

肺炎は Day 20 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：左半身麻痺性脳性麻痺、血小板減少症、トランスアミナーゼ上昇、てんかん、運動発達遅滞

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん重積状態（Status Epilepticus、重篤、Grade 3）

経過・処置：被験者は痙攣発作が長時間持続したため入院した。両親は NRL-1 を 1 回使用していたが、痙攣発作には効果がなかったため、ER に搬送した。被験者を評価し、それに応じて薬剤を変更した。

てんかん重積状態は Day 146 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん（Admission for Epilepsy Surgery Evaluation、重篤、Grade 1）

経過・処置：被験者は Day 166 に MRI のための鎮静を含む、てんかんの外科的評価のために入院した。投薬は漸減されており、てんかん重積状態のリスクとなっていた。

てんかんは Day 170 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：難治性てんかん、全般的発達遅滞、脳性麻痺、先天性高インスリン血症、喉頭軟化症、胃食道逆流性疾患

治験薬投与量：5 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：低酸素症（Acute Hypoxia、重篤、Grade 1）

経過・処置：被験者の日中の酸素飽和度は 90 台の中間で酸素供給に困難が認められ、夜間には 80 台まで低下した。Day 44 に ER に搬送され、臨床検査及び精密検査のために入院した。被験者のケトン値に目立った異常はなく、胸部 X 線は正常であった。Day 47 に、モニタリングが計画され、退院した。低酸素症が断続的に認められたため、Day 55 に ER に再搬送されたが、精密検査は正常であり、被験者は入院しなかった。

低酸素症は Day 46 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連を unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

2.7.6.7 NRL-1J02 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1

2.7.6.7.1 試験の標題

てんかん重積状態もしくはそのリスクを有する日本人小児患者に対する NRL-1 鼻腔内投与の有効性及び安全性を検討する第 III 相、多施設共同、非盲検試験

2.7.6.7.2 治験実施施設

国内 12 施設

2.7.6.7.3 試験期間

試験開始日：2022 年 11 月 1 日
試験完了日：2024 年 1 月 5 日

2.7.6.7.4 開発相

第 3 相試験

2.7.6.7.5 目的

主要目的

- 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被験者に対し、NRL-1 を鼻腔内に単回投与した時の発作が消失し、かつ再発しない被験者の割合を評価する。

副次目的

- 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被験者に対し、NRL-1 を鼻腔内に単回投与した時の発作が再発しない被験者の割合、発作が消失するまでの時間及び発作が再発するまでの時間を評価する。
- 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被験者に対し、NRL-1 を鼻腔内に単回投与した時の安全性を評価する。
- NRL-1 初回投与 1 週後の Part 2 開始から 24 週後にわたって、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被験者に対し、NRL-1 を鼻腔内投与した時の有効性及び安全性を評価する。

2.7.6.7.6 試験方法

2.7.6.7.6.1 試験デザイン

本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有効性及び安全性を評価する Part 1 と、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。

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。また、治験薬単回投与 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。なお、試験終了時検査の直前に治験薬が投与され、終了時に治験薬最終投与から 21 日が経過していない場合、治験薬最終投与の 21（±3）日後に電話連絡による有害事象の評価を行った。

2.7.6.7.6.2 被験者数

試験の実現可能性及び下記の統計学的な観点より目標症例数は 15 例と設定した。ただし、本試験の実施期間中に 15 例以上の組入れが可能となった場合には、より多くの症例を組入れることとした。

臨床的に意義のある最小効果を 30%とし、主要評価項目の有効割合の両側 95%信頼区間（CI）の下限値が閾値有効率（30%）を上回ったときに、NRL-1 の有効性が示されたと判断することとした。NRL-1 の有効割合を 70%と仮定したとき、評価例数 15 例で有効割合の 95% CI の下限値が閾値有効率を上回る確率は 87%であった。

2.7.6.7.6.3 対象被験者及び組入れ基準

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の組入れ対象とした。

1. 本試験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に、患者本人（又はその代諾者）による署名及び日付が記入されていること。

2. 同意取得時に 6 歳以上 18 歳未満の日本人男女。入院、外来は問わない。
3. 以下のいずれかに合致する患者。
   a. 5 分以上持続するけいれん発作を起こしたことのある患者
   b. てんかん重積状態に移行するおそれのある発作を起こしたことがある患者
   c. てんかん重積状態を起こしたことのある患者

   上記患者のうち、治験担当医師又は介助者の目視により、発作の発現・消失が判定可能な以下のいずれかの運動症状が治験薬投与開始時点で持続している患者。
   (1) 単発のけいれん発作が 5 分以上持続している
   (2) 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
   (3) 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
4. 診察時に鼻刺激症状、粘膜びらんの徴候がない患者。
5. 発作時に治験薬を投与できるトレーニングを受けた介助者又は医療専門家がいる患者。
   a. 他剤での院外投与の経験を有し、適切な投与と適切な患者の観察と判断ができる介助者
   b. トレーニング後に理解度チェックを行い適切な投与と適切な患者の観察と判断ができると判断された介助者
6. てんかんの診断を受けており、同意取得前に抗てんかん薬の安定したレジメンを使用している間も発作を経験している者、かつ、治験担当医師より、平均して 6 カ月に 1 回以上の発作抑制のために、ベンゾジアゼピンの治療が必要であると考えられている患者。
7. 月経周期があると定義され、手術による妊孕力の喪失がない、妊娠の可能性のある女性患者は、妊娠スクリーニング検査を完了し、試験期間中及び治験薬の最終投与より 90 日間、禁欲又は次の国内で承認又は認証されたいずれかの避妊法を利用すること（最低 6 カ月）に同意する必要がある。患者は、試験を開始する前に少なくとも 1 カ月間同じ方法を使用している必要がある。
   a. 排卵抑制作用を有する経口のホルモン避妊薬（エストロゲン・プロゲステロン配合）
   b. 正しく留置された子宮内避妊器具
   c. 男性用コンドーム
   d. 女性被験者の男性パートナーの精管切除
   e. 両側卵管結紮術／両側卵管摘出術又は両側卵管閉塞術（閉塞術は、適切な手法により有効性が確認されていること）
8. 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。また、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患者。
9. 病歴、身体検査又は心電図で臨床的に問題となる異常所見がない患者（男性の場合は QTcF < 450 msec、女性の場合は QTcF < 470 msec）。
10. NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失した場合、24 時間以内に来院できる患者。また、その他予定されているすべての来院をすることに同意し、試験手順に従うことを遵守する意思を有している患者及び介助者。

除外基準

以下のいずれかの基準に該当する場合は、本試験の組入れ対象から除外した。

1. 同意取得 6 カ月以内に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、精神又は心血管疾患の既往もしくは罹患している患者、重度の季節性又は非季節性アレルギーを有する患者。
2. 鼻ポリープ若しくは鼻噴霧投与を妨げる可能性のある何らかの鼻腔通過異常、又は治験責任医師の意見により、患者の安全性に影響を及ぼすリスクがあると考えられる又は慢性鼻炎を含めて試験結果の妥当性に影響を及ぼす可能性があると判断される患者。
3. スクリーニング前の 30 日以内に、重大な外傷、大手術又は直視下生検を受けた患者。
4. 重度の外傷（頭部に限らない）が発作の原因である患者。
5. 心因性の発作の既往もしくは罹患している患者。
6. 活動的な大うつ病又は過去の自殺未遂、C-SSRS を使用した生涯における 3、4、5 の自殺念慮又は自殺行為のある患者。小児の C-SSRS は、6 歳から 11 歳の患者に、成人の C-SSRS は、12 歳以上の患者に使用する。
7. ベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症、非反応性又は禁忌の患者（すなわち、臨床的に重大な呼吸抑制、重度の急性肝不全、重症筋無力症、睡眠時無呼吸症候群、閉塞隅角緑内障の病歴がある患者又はベンゾジアゼピン系薬剤と併用禁忌であると治験担当医師が判断した薬剤を使用中の患者)。
8. 過去にジアゼパムを発作後 5 分以内に注射したが治験担当医師が無効であると判断した患者。
9. ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用歴がある患者。
10. 現在 B 型肝炎、C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染が示唆される患者。
11. 同意取得 3 カ月以内に本試験に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断する治験薬を使用していた、又は臨床試験（ワクチン試験を含む）に組み入れられたことのある患者。
12. 妊娠中、妊娠が疑われる又は授乳中の女性患者。
13. その他、治験担当医師が本試験への参加を不適切と判断した患者。
14. Day 0 前 7 日以内に鼻充血除去薬又は鼻用ステロイドを使用した患者。
15. Day 0 前 14 日以内にレスキュー薬としてジアゼパムを含む薬剤及びミダゾラムの口腔用液を使用した患者。
16. Day 0 前 30 日以内に、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルを含有する製剤)、エファビレンツ及びコビシスタットを使用した患者。
17. Day 0 前 3 カ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）を使用した患者。

2.7.6.7.6.4　治験薬、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、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、投与期間

Part 1 では、発作発現時に NRL-1 を単回鼻腔内投与した。

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。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することができた。

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）

2.7.6.7.6.5 評価項目

2.7.6.7.6.5.1 主要評価項目

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、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

2.7.6.7.6.5.2 副次評価項目

Part 1：有効性評価項目

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

Part 2：有効性評価項目

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 の単回投与後 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
- 治療満足度調査

Part 1 及び Part 2：安全性評価項目

NRL-1 投与後に発現した有害事象（TEAE）、身体検査、神経学的検査、バイタルサイン（仰臥位血圧及び脈拍数）、ECG、臨床検査、鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）、鎮静、疼痛、嗅覚検査（においステックによる）を評価した。

有害事象の重症度は、治験担当医師が CTCAE version 4.03 を用いて評価した。有害事象の治験薬との関連性は、治験担当医師が、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。

2.7.6.7.6.6　統計解析

2.7.6.7.6.6.1　解析対象集団

- FAS（Full Analysis Set）：NRL-1 を 1 回以上投与された又は投与しようとした被験者のうち、有効性評価項目が 1 つ以上評価された被験者の集団を FAS とした。
- PPS（Per Protocol Set）：FAS のうち治験実施計画書に適合した被験者の集団を PPS とした。治験実施計画書からの重大な逸脱（用量違反等）が認められた被験者は PPS から除外した。
- 安全性解析対象集団：NRL-1 を 1 回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.7.6.6.2　解析方法

有効性主要評価項目の解析

Part 1 の FAS 及び PPS を対象に、主要評価項目である治療が有効である被験者（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、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった被験者）の割合及びその両側 95% CI を算出した。治療が有効である被験者の割合の両側 95% CI の下限値が閾値有効率（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。なお、主要な解析対象集団は FAS とした。

有効性副次評価項目の解析

Part 2 の FAS 及び PPS を対象に、治療が有効である発作（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、かつ NRL-1 投与後 30 分間認められなかった発作）の割合及びその 95% CI を算出した。

その他の有効性副次評価項目は、Part 1 又は Part 2 の FAS を対象に基準を満たす被験者又は発作の割合を算出した。また、イベント発生までの時間に関する評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの時間の中央値及び四分位値を推定した。

鼻腔（刺激性及び鼻粘膜）、鎮静、疼痛及び嗅覚の解析

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表で示した。

安全性解析

有害事象は MedDRA version 26.0 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。

2.7.6.7.7　試験対象

2.7.6.7.7.1　被験者の内訳及び解析対象集団

対象被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 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 2.7.6.7-1　対象被験者の内訳

	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 Reasons for the withdrawal from Part 2 Withdrawal by subject	- -	2 (9.1) 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

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-2 に示す。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。

なお、有効性の解析は Part 1 のデータと Part 2 のデータを対象にそれぞれ実施し、安全性の解析は Part 1 のデータ、及び Part 1 と Part 2 を併合したデータを対象に実施した。

表 2.7.6.7-2　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

2.7.6.7.7.2　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 2.7.6.7-3 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。スクリーニング時までに経験した発作は、5 分以上持続する単発のけいれん発作が 15 例（93.8%）、てんかん重積状態に移行するおそれのある発作が 13 例（81.3%）及びてんかん重積状態が 12 例（75.0%）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 の被験者とほぼ同じであった。

表 2.7.6.7-3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（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]
Symptom history at the screening[a]		
Subject who has convulsive seizure continued more than 5 minutes.	15 (93.8)	17 (94.4)
Subject's seizure has a possibility shifted status epilepticus.	13 (81.3)	15 (83.3)
Subject who has status epilepticus.	12 (75.0)	13 (72.2)

	Part 1 (N=16)	Part 1 + Part 2 (N=18)
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	--

a　Multiple answers are allowed.

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

2.7.6.7.8　治験薬の曝露

Part 1 の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-4 に、Part 1＋Part 2 の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-5 に示す。安全性解析対象集団の被験者全例が外来患者であり、治験薬投与はいずれも医療機関外で介助者によって実施された。

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 2.7.6.7-4　治験薬の曝露（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 2.7.6.7-5　治験薬の曝露（Part 1＋Part 2、安全性解析対象集団）

	Part 1+Part 2 (N=18)
Number of the study drug administration	
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]

	Part 1+Part 2 (N=18)
Number of the study drug administration 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
Duration of treatment (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]
Treatment duration 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

2.7.6.7.9　有効性の結果

2.7.6.7.9.1　主要評価項目

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 の FAS での、臨床的にけいれん発作と判断される状態が NRL-1 投与後 10 分以内に消失し、かつ NRL-1 投与後 30 分間再発が認められなかった被験者の割合は 62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95% CI の下限値が閾値有効率（30%）を上回ったことより、NRL-1 の有効性が示されたと判断された（表 2.7.6.7-6）。なお、Part 1 の PPS は FAS と同一の集団であった。

表 2.7.6.7-6　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、FAS）

Number of Treated subjects	Number of Responses [1]	95% CI
16	10 (62.5%)	[35.4, 84.8]

[1] 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

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 分間再発が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 2.7.6.7-7）。

表 2.7.6.7-7　NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失し、かつ投与後 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）

Number of Treated subjects	Number of Responses [1]	95% CI
18	12 (66.7%)	[41.0, 86.7]

[1] 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

2.7.6.7.9.2　副次評価項目（Part 1）

NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合

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 分以内に消失した被験者の割合は 93.8%（15/16 例）であった（表 2.7.6.7-8）。

表 2.7.6.7-8　NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失した被験者の割合（Part 1、FAS）

Number of Treated subjects	Number of Events [1]
16	15 (93.8%)

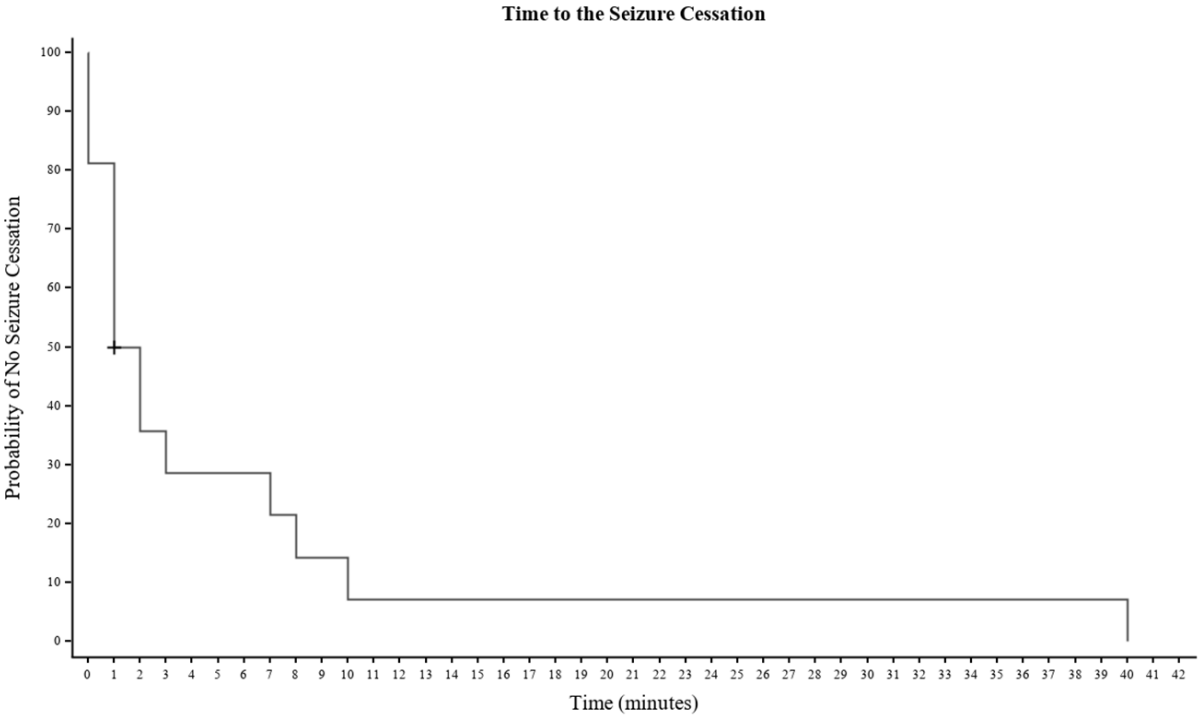
[1] Event is defined as follows: clinically determined convulsive seizures stop within 10 minutes after a single dose of NRL-1.

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

NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間

Part 1 での NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間の Kaplan-Meier plot を図 2.7.6.7-1 に示す。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。

図 2.7.6.7-1　けいれん発作消失までの時間（Part 1、FAS）



Number of Subjects	16	
Events [1], 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, -]

[1] 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

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、発作の再発が投与後 10、30 分間、1、4、6、12 又は 24 時間に認められなかった被験者の割合

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、発作の再発が投与後 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 2.7.6.7-9）。

表 2.7.6.7-9　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）

Time Point	Number of Treated subjects	The number of subjects that seizures once stopped within 10 minutes after the dose of NRL-1 and have not recurred
10 min	16	13 (81.3%)
30 min	16	10 (62.5%)
1 h	16	8 (50.0%)
4 h	16	8 (50.0%)
6 h	16	8 (50.0%)
12 h	16	8 (50.0%)
24 h	16	7 (43.8%)

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

12 時間以内の発作頻度

Part 1 での 12 時間以内の発作の頻度は、再発なし 9 例（56.3%）、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 2.7.6.7-10）。

表 2.7.6.7-10　12 時間以内の発作の頻度（Part 1、FAS）

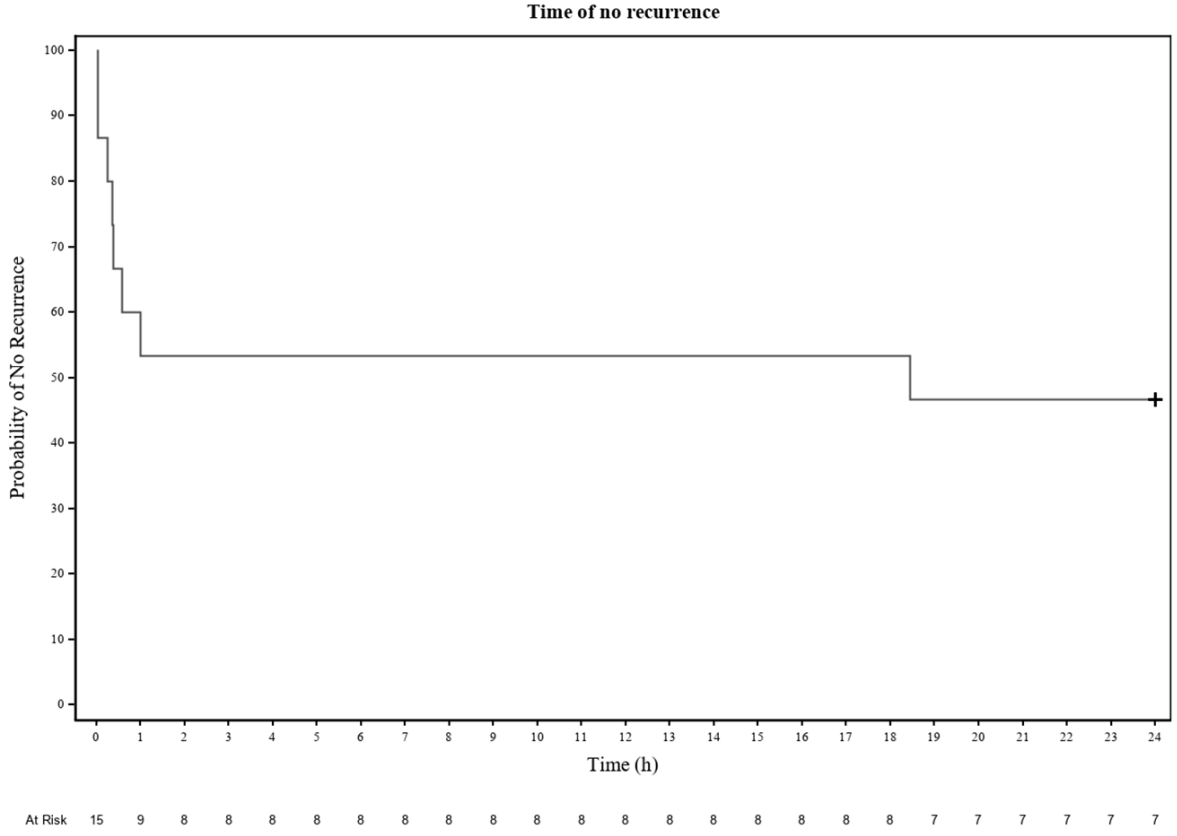
	Part 1 (N=16) n (%)
Non-Recurrence	9 (56.3)
Once	3 (18.8)
Twice	1 (6.3)
Three Times	1 (6.3)
Four Times	0
Five Times or more	2 (12.5)

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

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

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、かつ 24 時間以内に発作が再発した被験者での発作再発までの時間の Kaplan-Meier plot を図 2.7.6.7-2 に示す。NRL-1 投与後 10 分以内に発作が消失した被験者 15 例のうち 24 時間以内に発作が再発した被験者は 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 2.7.6.7-2　けいれん発作再発までの時間（Part 1、FAS）



Number of Subjects		15
Events [1], 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, -]

[1] 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

治療満足度調査

Part 1 での治療満足度調査の結果を表 2.7.6.7-11 に示す。「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 2.7.6.7-11　治療満足度調査の結果（Part 1、FAS）

	Part 1 (N=16)
Number of subjects who answered the treatment satisfaction survey, n (%)	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

2.7.6.7.9.3　副次評価項目（Part 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、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 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 2.7.6.7-12）。

表 2.7.6.7-12　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、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、FAS）

	Number of Doses	Number of Responses [1]	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]

[1] 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

NRL-1 投与後 10 分以内に消失した発作の割合

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（表 2.7.6.7-13）。

表 2.7.6.7-13　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 [1]	Event 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]

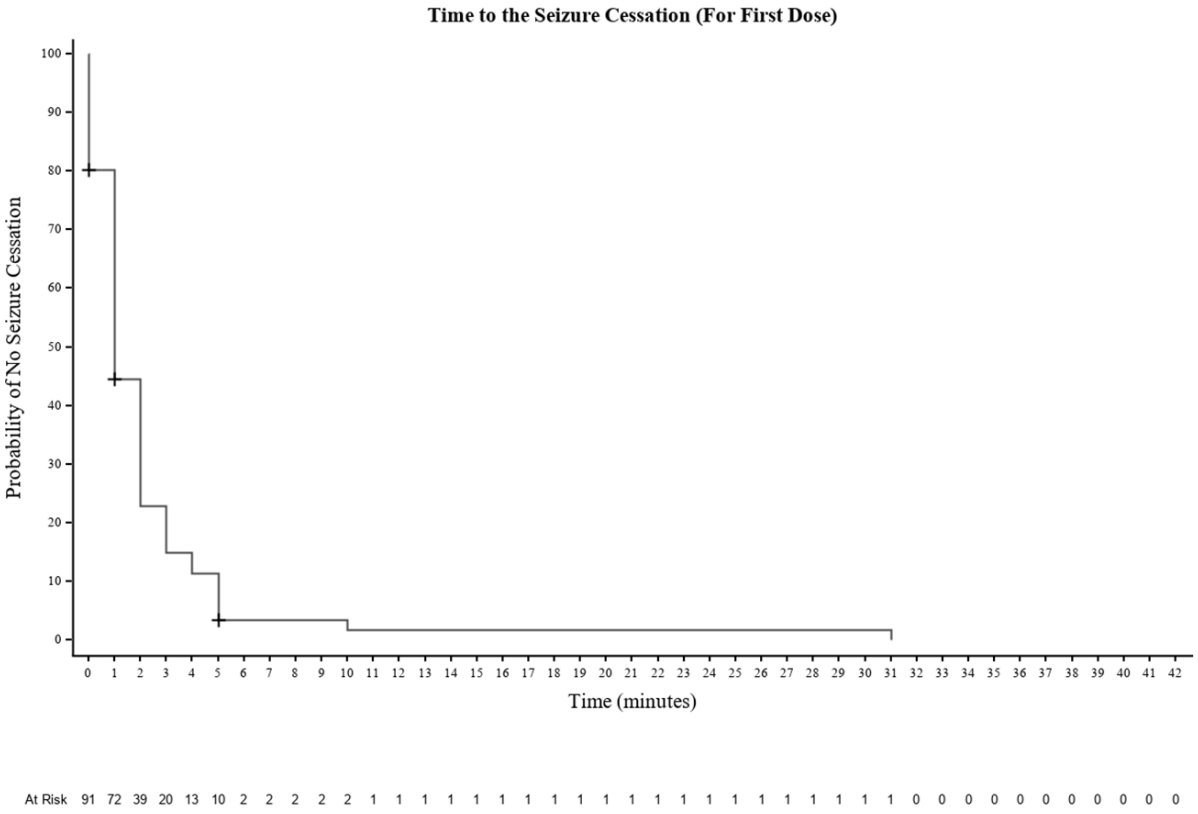
[1] Event is defined as follows: clinically determined convulsive seizures stop within 10 minutes after a dose of NRL-1.

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

NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間

Part 2 の 1 回目投与での NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間の Kaplan-Meier plot を図 2.7.6.7-3 に示す。1 回目投与から発作消失までの時間の中央値は 1.0 分［95% CI：1.0, 2.0］であった。また、2 回目投与から発作消失までの時間の中央値は 1.5 分［95% CI：1.0, 推定不能］であった。

図 2.7.6.7-3　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 [1], 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]

[1] 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

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 又は 24 時間に再発が認められなかった発作の割合

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 時間に再発が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（表 2.7.6.7-14）。

表 2.7.6.7-14　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）

Time Point	Number of Doses	Number of Events [1]
First Dose for First Seizure		
10 min	91	79 (86.8%)
30 min	91	73 (80.2%)
1 h	91	72 (79.1%)
4 h	91	68 (74.7%)
6 h	91	67 (73.6%)
12 h	91	65 (71.4%)
24 h	91	61 (67.0%)
Second Dose for Recurrence		
10 min	2	2 (100.0%)
30 min	2	1 (50.0%)
1 h	2	0
4 h	2	0
6 h	2	0
12 h	2	0
24 h	2	0

[1] 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

治療満足度調査

Part 2 での治療満足度調査の結果を表 2.7.6.7-15 に示す。回答した被験者はいずれも「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した。

表 2.7.6.7-15　治療満足度調査の結果（Part 2、FAS）

	Part 2 (N=17)
Number of subjects who answered the treatment satisfaction survey, n (%)	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

2.7.6.7.10　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 2.7.6.7-16 に示す。

Part 1 では、有害事象が認められた被験者は 6 例（37.5%）、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 2 例（12.5%）であった。重篤な有害事象が 1 例（6.3%）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。

Part 1＋Part 2 では、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 2.7.6.7-16　有害事象発現状況の概略（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 at least one		
TEAE	6 (37.5)	14 (77.8)
Serious TEAE	1 (6.3)	3 (16.7)
TEAE leading to study discontinuation	0	0
TEAE leading to death	0	0
TEAE related to the study drug	2 (12.5)	5 (27.8)
Serious TEAE related to the study drug	0	0
TEAE leading to study discontinuation related to the study drug	0	0
TEAE leading to death related to the study drug	0	0

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

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 2.7.6.7-17 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 2.7.6.7-17　有害事象（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)
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
If more than one same SOC or PT occurred in a same subject, the number of occurrence is counted as one.
Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.3.1-3、Table 14.3.1-4

治験薬と関連のある有害事象

治験薬投与後に認められた SOC/PT 別の治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.7-18 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 2.7.6.7-18　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 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
If more than one same SOC or PT occurred in a same subject, the number of occurrence is counted as one.
Subjects with multiple relationship for the same SOC or PT are counted once as "Related".
Adverse events are classified into "Related" if the relationship are "Related" or "Possibly related".
Otherwise, adverse events are classified into "Not related".
Source：NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Table 14.3.1-13、Table 14.3.1-14

程度別の有害事象

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。

死亡

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

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治験薬との関連はないと判定された。

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、治験担当医師によって治験薬との関連はないと判定された。

重篤な有害事象が認められた患者の詳細を 2.7.6.7.12 に示す。

試験中止に至った有害事象

治験期間中に試験中止に至った有害事象は認められなかった。

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。薬物性肝障害の可能性がある被験者はいなかった。

その他の安全性評価項目（バイタルサイン、心電図、身体的所見他）

バイタルサイン及び心電図検査で臨床的に重要な変動は認められなかった。

身体的所見では、NRL-1 10 mg を投与した 1 例の被験者で発作発現後 24 時間以内の検査で感染症症状の異常所見が報告されたが、他に臨床的に異常な所見は認められなかった。

神経学的検査では、NRL-1 10 mg を投与した 1 例の被験者で発作発現後 24 時間以内の検査で意識状態の異常所見が報告されたが、他に臨床的に異常な所見は認められなかった。

2.7.6.7.11　結論

- 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 分間再発が認められなかった被験者の割合は 62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95% CI の下限値が閾値有効率（30%）を上回ったことより、NRL-1 の有効性が示されたと判断された。
- 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 分間再発が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、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。けいれん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 NRL-1 投与からけいれん発作消失までの時間の中央値は 1.0 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 時間に再発が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。
- 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。
- 2 例以上に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%］）、並びにてんかん（2 例［11.1%］）であった。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。Grade 3 以上の有害事象はてんかん及びてんかん重積状態（各 1 件）の 2 件であり、いずれも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。
- 重篤な有害事象は、3 例に 4 件（てんかん 2 件、てんかん重積状態及びインフルエンザ、各 1 件）が認められたが、いずれも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。
- NRL-1 の鼻腔内投与は、速やかな発作消失効果と良好な安全性プロファイルを有しており、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小児患者の治療に有用であった。

2.7.6.7.12　付録：死亡例及び重篤な有害事象の被験者ごとの詳細

NRL-1J02 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。個別事象の経過では、Part 1 での治験薬投与日を Day 1 として表記した。

被験者ごとの叙述を NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）12.3.2 に示し、被験者ごとの全ての有害事象の一覧を NRL-1J02 試験 CSR（5.3.5.2-1）Listing 16.2.7-1 に示す。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳・女性

NRL-1 の投与量：10 mg（Part 1）

病歴：なし

併用薬：Topina、Sodium valproate、Mystan

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤／非重篤、重症度）：てんかん（epileptic seizure、重篤、Grade 4）

経過・処置：Day 1、4:30 頃に 20～30 分間隔で複数回のけいれん発作が発現し、5:30 に治験薬を投与した。発作が消失しなかったため、救急を受診した。診察待ちの間に強直けいれんが発現した（舌下垂あり、SpO_2 50%）。肩枕で呼吸が回復し約 1 分以内にけいれんは自然消失した。フェノバルビタールを投与されて入眠した。患者は経過観察のために入院した。23:10 頃、SpO_2 低下を伴う発作が群発し、酸素投与が行われた。Day 2 にフェノバルビタール及びレベチラセタムが投与され、発作は回復した。患者は Day 3 に退院し、同日に有害事象は回復と判定された。

因果関係：関連なし

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳・男性

NRL-1 の投与量：10 mg（Part 2）

病歴：不眠症、肺炎

併用薬：E keppra、Fycompa、L cartin FF、TSUMURA Yokukansan、Mystan、Sodium valproate、Wakobital

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤／非重篤、重症度）：インフルエンザ（influenza A virus infection、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 12、学校にて 40°C の発熱と痙攣発作を発現し、エスクレ坐剤を使用した。帰宅後に再度痙攣発作が発現し、治験薬を使用したが回復しなかった。患者は同日に近医を受診、インフルエンザ検査が陽性であり、経過観察のために入院した。Day 13 に状態が安定したために退院した。本事象は Day 22 に回復と判定された。

因果関係：関連なし

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤／非重篤、重症度）：てんかん（Epileptic Seizure、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 47、21 時ごろからてんかん発作があり、治験薬を投与したが繰り返す発作を認めた。

Day 48、エスクレを投与したが発作を繰り返し、38℃ 台の発熱も認められたため近医に緊急搬送された。搬送後は、発作は停止していたが、経過観察のため入院した。

Day 49、溶連菌検査が陽性であったため抗生物質が処方された。発作の再発が 24 時間なかったため患者は退院した。本事象は Day 49 に回復と判定された。

因果関係：関連なし

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted] 歳・女性

NRL-1 の投与量：10 mg（Part 2）

病歴：焦点てんかん、知的障害

併用薬：Clobazam、Lamotrigine、Sodium valproate、Perampanel hydrate、Lacosamide、Zonisamide、Chloral hydrate、Acetaminophen

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤／非重篤、重症度）：てんかん重積状態（status epilepticus、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 28 の 15:45、16:15、16:22、16:55 に群発発作が認められ、16:55 に治験薬を投与した。患者には発熱（39℃）が認められた。その後も 17:25、17:35、18:45、19:22 にけいれんが認められ、救急外来に搬送された。救急外来にて眼球上転を伴う両側上肢の強直けいれんが 2 回見られたが、1～3 分程度で自然消失した。抱水クロラール坐剤が投与され、けいれん群発のため入院となった。発熱（40℃）が認められ、同日 21:55 と翌日 4:10 にアセトアミノフェンが静脈内投与された。

Day 29、普段のけいれんが見られるが全身状態は安定した。

Day 30～31、体温 38℃ 台。血液検査及び X 線画像検査で炎症反応は示されなかった。鼻汁症状があったため、上気道炎に伴う発熱と判断した。その後、けいれん及び発熱は回復した。

Day 37 に患者は退院し、同日にてんかん重積状態は回復したと判断された。

因果関係：関連なし

2.7.6.8 DIAZ.001.05 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2

2.7.6.8.1 試験の標題

A 12-Month Open-Label, Repeat-Dose Safety Study of NRL-1 in Epilepsy Subjects

2.7.6.8.2 治験実施施設

米国 25 施設

2.7.6.8.3 試験期間

試験開始日：2016 年 6 月 29 日
試験完了日：2020 年 4 月 11 日

2.7.6.8.4 開発相

第 3 相試験

2.7.6.8.5 目的

主要目的

- 発作頻発又は急性群発発作を有するてんかん患者を対象に NRL-1 を 12 カ月間、反復鼻腔内投与したときのジアゼパムの安全性を評価する。

副次目的

- NRL-1 を反復鼻腔内投与したときのジアゼパムの忍容性を評価する。
- 介助者の使用説明書に従った NRL-1 の投与能力を評価する。
- ベースライン値を対照に NRL-1 による生活の質の改善を評価する。

2.7.6.8.6 試験方法

2.7.6.8.6.1 試験デザイン

本試験は第 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てんかん患者を対象に、12 カ月間、発作発現時に必要に応じて 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 の投与量は、被験者の年齢と体重に基づいて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg とした。投与量は、治験責任医師の判断で変更が可能であり、投与量の変更が必要であり、かつ投与量の変更が被験者の安全性に対して懸念がないと判断した場合に増量又は減量することとした。

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。被験者は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 日後に治験実施施設を来院した。来院日の許容範囲は、それぞれ± 7 日とした。被験者は 365 日間の試験期間終了後、治験担当医師の判断で DIAZ.001.05 試験全体が終了するまで NRL-1 の使用を継続することが認められた。365 日以降の継続期間中は、3 カ月ごとに治験実施期間を来院し、有害事象の調査を行うこととした。

被験者及び介助者は NRL-1 鼻噴霧器の適切な使用法についてスクリーニング期及び治療期中の必要なときにトレーニングを受けた。DIAZ.001.05 試験では介助者の NRL-1 投与能力を評価した。トレーニングは治験実施施設スタッフが担当し、使用説明書以外のトレーニング資材は提供しなかった。被験者又は介助者に被験者日誌が渡され、NRL-1 を使用したときはその使用時刻及び発作の転帰、並びに投与時の不備（鼻噴霧器の故障、使用説明書に従った投与の失敗の両方を含む）を記録した。主たる介助者は、使用説明書の規定に従い補助的な介助者を選定し、自らトレーニングを行うことが認められた。

本試験は、DIAZ.001.04 試験に参加して試験を完了した被験者と、DIAZ.001.04 試験に参加していない新たな患者の両方と対象として、DIAZ.001.05 試験参加の適切性を評価した。

2.7.6.8.6.2　被験者数

DIAZ.001.05 試験では、6～11 歳の 30 例以上及び 12 歳以上の 70 例までの被験者を確保する目的で、約 100 例を目標被験者数に設定した。

2.7.6.8.6.3　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. てんかんの診断を受け、通常量の抗てんかん剤治療下でけいれん発作（発作頻発又は急性群発発作）が認められ、治験担当医師によってコントロールのために平均して 2 か月に 1 回（年 6 回）の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
4. 発作発現時に治験薬が投与できる認定された介助者又は医療専門家がいる患者
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）。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。

7. 病歴評価、身体所見又は心電図（QTcF が男性は 450 msec 未満、女性は 470 msec 未満）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. 臨床的に問題となる消化器、腎臓、肝臓、血液、内分泌、腫瘍、肺、免疫、精神若しくは心血管疾患の既往、又は治験担当医師が被験者の安全性に危険を及ぼすと判断する状態の患者
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患者
3. 大うつ病の合併、過去の自殺企図、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（6～11 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用 C-SSRS を使用する）
4. 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
5. 治験薬の初回投与前 30 日以内に DIAZ.001.04 試験以外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。
6. 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）が陽性の 12 歳以上の患者
7. 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。

2.7.6.8.6.4 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、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、投与期間

発作頻発又は急性群発発作を発現している被験者を対象に、12 カ月間、発作発現時に必要に応じて NRL-1 を鼻腔内投与した。NRL-1 の初回投与量は、被験者の年齢及び体重（小数点以下を四捨五入）に応じて下記の用量として、必要に応じ最初の投与から 4～12 時間後に 2 回目の投与を可能とした。

投与量は、治験責任医師の判断で変更が可能であり、投与量の変更が必要であり、かつ投与量の変更が被験者の安全性に対して懸念がないと判断した場合に増量又は減量することとした。

治験薬の投与期間は 12 カ月（365 日）とした。365 日間の試験期間を終了した被験者には、治験担当医師の判断で DIAZ.001.05 試験全体が終了するまで NRL-1 の投与を継続することが認められた。

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、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、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）

2.7.6.8.6.5　評価項目

本試験では、有効性、薬物動態及び薬力学の評価項目は設定しなかった。

安全性評価項目

有害事象を調査し、NRL-1 の安全性及び忍容性を評価した。有害事象の評価期間は、ベースライン時の評価終了時（Day 0）から治験薬の最終投与又は試験終了の 28 日後までとした。治験実施施設外で発現した有害事象は、被験者日記に記録され、次回の来院時に報告された。試験終了後に新たに発生した有害事象及び最終評価時に消失が確認されていない有害事象の追跡調査は、治験薬の最終投与又は試験終了 28 日後に電話連絡によって調査した。

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（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、身体及び神経学的検査、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）、バイタルサイン、嗅覚検査、鼻腔刺激性、鼻粘膜所見及び QOL 評価を実施した。

2.7.6.8.6.6 統計解析

2.7.6.8.6.6.1 解析対象集団

- Enrolled Population：試験に組み入れられた被験者を Enrolled Population 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。
- Self-Administrators Population：NRL-1 を自己投与した被験者を Self-Administrators Population とした。

2.7.6.8.6.6.2 解析方法

安全性の解析

有害事象は MedDRA version 20.1 を用いてコード化し、初期投与量群別に要約した。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、嗅覚検査及び QOL 評価は記述統計解析を実施した。

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、身体及び神経学的検査、鼻腔刺激性及び鼻粘膜所見について評価時点ごとにシフトテーブルを作成した。

2.7.6.8.7 試験対象

2.7.6.8.7.1 被験者の内訳及び解析対象集団

対象被験者の内訳を表 2.7.6.8-1 に示す。本試験には 175 例の被験者が組み入れられた。治験薬が投与された被験者は 163 例（93.1%）であり、12 例（6.9%）は治験薬投与前に試験が中止された。また、治験を完了した被験者は 117 例（66.9%）であり、治験薬投与後に試験が中止された被験者は 46 例（26.3%）であった。試験中止の主な理由は、同意撤回 19 例（10.9%）及び追跡不能 11 例（6.3%）であった。

表 2.7.6.8-1 対象被験者の内訳（全体集団）

	5 mg (N = 11) n (%)	10 mg (N = 61 n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 57) n (%)	Total (N = 175) n (%)
Enrolled Subjects	11 (100)	61 (100)	46 (100)	57 (100)	175 (100)
Subjects Who Completed Study	4 (36.4)	39 (63.9)	35 (76.1)	39 (68.4)	117 (66.9)
Subjects Discontinued Before Dosing	2 (18.2)	7 (11.5)	0 (0.0)	3 (5.3)	12 (6.9)
Premature Discontinuation	5 (45.5)	15 (24.6)	11 (23.9)	15 (26.3)	46 (26.3)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.6)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.6)
Lost to follow-up	1 (9.1)	5 (8.2)	1 (2.2)	4 (7.0)	11 (6.3)
Withdrawal by subject	1 (9.1)	3 (4.9)	7 (15.2)	8 (14.0)	19 (10.9)
Other	3 (27.3)	7 (11.5)	3 (6.5)	1 (1.8)	14 (8.0)

Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.1.1.3

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.8-2 に示す。本試験には 175 例（6～11 歳 53 例、12 歳以上 122 例）が組み入れられ、安全性解析対象集団は 163 例（6～11 歳 45 例、12 歳以上 118 例）であった。

表 2.7.6.8-2 解析対象集団（全体集団）

	5 mg (N = 11) n (%)	10 mg (N = 61) n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 57) n (%)	Total (N = 175) n (%)
All Subjects Screened	11 (100)	61 (100)	46 (100)	57 (100)	175 (100)
Enrolled Population	11 (100)	61 (100)	46 (100)	57 (100)	175 (100)
Subjects Discontinued Study Before Dosing	2 (18.2)	7 (11.5)	0 (0)	3 (5.3)	12 (6.9)
Safety Population - All	9 (81.8)	54 (88.5)	46 (100)	54 (94.7)	163 (93.1)
Age 6-11	7 (63.6)	33 (54.1)	4 (8.7)	1 (1.8)	45 (25.7)
Age 12 and older	2 (18.2)	21 (34.4)	42 (91.3)	53 (92.9)	118 (67.4)

Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.1.2.1、Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2

2.7.6.8.7.2 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 2.7.6.8-3 に示す。安全性解析対象集団の人口統計学的特性は、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）であり、年齢層別の被験者数は、6～11 歳 45 例、12 歳以上 118 例であった。

表 2.7.6.8-3 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographics	5 mg (N = 9) n (%)	10 mg (N = 54) n (%)	15 mg (N = 46) n (%)	20 mg (N = 54) n (%)	Total (N = 163) n (%)
Sex					
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					
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
Minimum, Maximum	6, 26	6, 65	6, 59	11, 59	6, 65
Race					
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 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (7.4)	5 (3.1)
Other	0 (0.0)	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.5)
Ethnicity					
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

2.7.6.8.8　治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.8-4 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。

治験薬投与時のエラーは、4390 回の治験薬投与のうち 42 回（1.0%）で発生した。主なエラーの内訳は、治験薬の部分的投与 22 回（0.5%）及び不適切な投与時期 15 回（0.3%）であった。

表 2.7.6.8-4　治験薬の曝露（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 (0.0)	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

2.7.6.8.9　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 2.7.6.8-5 に示す。安全性解析対象集団 163 例のうち 1 件以上の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 2.7.6.8-5　有害事象発現状況の概略（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 AEs	8 (88.9)	48 (88.9)	36 (78.3)	42 (77.8)	134 (82.2)
Number of Subjects with SAEs	2 (22.2)	20 (37.0)	15 (32.6)	13 (24.1)	50 (30.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
Important Medical Events	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (8.7)	5 (9.3)	10 (6.1)
Requires/Prolongs Hospitalization	2 (22.2)	19 (35.2)	12 (26.1)	11 (20.4)	44 (27.0)
Number of Subjects who discontinued from Study due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
Number of Subjects with Treatment Related	0 (0.0)	7 (13.0)	11 (23.9)	12 (22.2)	30 (18.4)

Definition: SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source：DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.1.3

有害事象

被験者合計の 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.8-6 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。2%以上の被験者に認められた有害事象は、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。1%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 2.7.6.8-6 被験者合計の 2%以上に認められた有害事象（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 (0.0)	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 (0.0)	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 (0.0)	6 (11.1)	0 (0.0)	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 (0.0)	6 (3.7)
ウイルス感染	0 (0.0)	3 (5.6)	1 (2.2)	1 (1.9)	5 (3.1)
中耳炎	0 (0.0)	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 (0.0)	5 (9.3)	4 (8.7)	2 (3.7)	11 (6.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.7)	4 (7.4)	8 (4.9)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	4 (7.4)	7 (4.3)
てんかん重積状態	0 (0.0)	5 (9.3)	1 (2.2)	1 (1.9)	7 (4.3)
てんかん	0 (0.0)	3 (5.6)	1 (2.2)	2 (3.7)	6 (3.7)
嗜眠	1 (11.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.7)	4 (2.5)
片頭痛	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	0 (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 (0.0)	3 (5.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.5)
鼻閉	0 (0.0)	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 (0.0)	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)
疲労	0 (0.0)	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 (0.0)**	**11 (20.4)**	**8 (17.4)**	**6 (11.1)**	**25 (15.3)**
挫傷	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (8.7)	1 (1.9)	6 (3.7)
転倒	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (8.7)	1 (1.9)	6 (3.7)
精神障害	**0 (0.0)**	**6 (11.1)**	**6 (13.0)**	**6 (11.1)**	**18 (11.0)**
不安	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.2)	3 (5.6)	5 (3.1)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	1 (1.9)	4 (2.5)
臨床検査	**0 (0.0)**	**4 (7.4)**	**4 (8.7)**	**2 (3.7)**	**10 (6.1)**
体重増加	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	3 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**3 (5.6)**	**3 (6.5)**	**2 (3.7)**	**8 (4.9)**
発疹	0 (0.0)	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.5)

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

死亡

死亡に至った有害事象が 1 例に認められた。被験者は 24 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。

死亡した被験者の詳細を 2.7.6.8.11 に示す。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 163 例中 50 例（30.7%）に認められた。2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、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%）、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認められなかった（表 2.7.6.8-7）。

重篤な有害事象が認められた被験者の詳細を 2.7.6.8.11 に示す。

表 2.7.6.8-7　重篤な有害事象（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 (0.0)	5 (9.3)	1 (2.2)	1 (1.9)	7 (4.3)
てんかん	0 (0.0)	2 (3.7)	1 (2.2)	2 (3.7)	5 (3.1)
群発発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (1.2)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
全身性強直性間代性発作	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
レノックス・ガストー症候群	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
嗜眠	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋痙直	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
部分発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
小発作てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
発作後状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**6 (11.1)**	**2 (4.3)**	**2 (3.7)**	**10 (6.1)**
肺炎	0 (0.0)	4 (7.4)	1 (2.2)	2 (3.7)	7 (4.3)
膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
結腸膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**3 (5.6)**	**1 (2.2)**	**2 (3.7)**	**6 (3.7)**
膵炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.2)
嘔吐	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
便秘	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
大腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**2 (3.7)**	**1 (2.2)**	**2 (3.7)**	**5 (3.1)**
股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
関節脱臼	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
熱傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (%)
創離開	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	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 (0.0)**	**1 (1.9)**	**0 (0.0)**	**3 (5.6)**	**4 (2.5)**
発熱	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.2)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**2 (3.7)**	**1 (2.2)**	**1 (1.9)**	**4 (2.5)**
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.2)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
喘息	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
拘束性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	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 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (4.3)**	**1 (1.9)**	**3 (1.8)**
慢性骨髄性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
結腸直腸腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
精神障害	**0 (0.0)**	**1 (1.9)**	**1 (2.2)**	**1 (1.9)**	**3 (1.8)**
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (1.2)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
幻視	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
大うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (4.3)**	**0 (0.0)**	**2 (1.2)**
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
栄養補給障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**2 (3.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.2)**
側弯症	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.2)**	**1 (1.9)**	**2 (1.2)**
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.6)
心臓障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**
僧帽弁逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
外科および内科処置	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**
脳葉切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA version 20.1 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.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Table 14.3.1.7.3

試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象が 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。

臨床検査値

臨床検査値の評価では、用量と関係のある臨床的に重要な傾向は認められなかった。

その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目に重要な異常所見は認められなかった。

2.7.6.8.10　結論

本試験には 175 例の被験者が組み入れられ、163 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された発作はのべ 4015 回であり、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。

有害事象が認められた被験者は 134 例（82.2%）であり、多く認められた有害事象は、上咽頭炎及び上気道感染（各 20 例、12.3%）、発熱（17 例、10.4%）、インフルエンザ（13 例、8.0%）、肺炎（12 例、7.4%）、尿路感染及び傾眠（各 11 例、6.7%）、鼻部不快感（10 例、6.1%）、下痢及び嘔吐（各 9 例、5.5%）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%）であり、最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、鼻部不快感（10 例、6.1%）であった。

死亡に至った有害事象が 1 例（0.6%）、重篤な有害事象が 50 例（30.7%）、試験中止に至った有害事象が 1 例（0.6%）に認められた。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のうち、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はなかった。

NRL-1 の安全性プロファイルは全般的に良好であった。

2.7.6.8.11　付録：死亡例及び重篤な有害事象の被験者ごとの詳細

DIAZ.001.05 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。個別事象の経過では、治験薬初回処方日を Day 1 として表記した。本試験では因果関係が否定できない死亡例は報告されなかった。被験者ごとの叙述を DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）12.3.に示し、被験者ごとの併用薬一覧、治験薬の投与状況及び全ての有害事象の一覧を DIAZ.001.05 試験 CSR（5.3.5.2-2）Appendix 16.2.9.4、Appendix 16.2.9.5.2 及び Appendix 16.2.7.1 に示す。

被験者番号： [redacted]

年齢・性別：2[redacted] 歳、男性
病歴：外傷性脳損傷、喘息、てんかん
前治療薬：ラモトリギン、レベチラセタム
治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 19 に患者はバスルームで痙攣発作を発現し、鼻梁に裂傷を負った。介助者が治験薬（予定投与量の半量、7.5 mg）を投与し、痙攣発作は停止した。患者は救急医療サービスによって、救急治療室（ER）に運ばれた。ER で再度痙攣発作を発現し、Keppra（レベチラセタム）及び Ativan（ロラゼパム）で治療された。さらに ER で痙攣発作を再発し、Versed（ミダゾラム）で治療された。患者は ICU に入院した。Day 20 に痙攣発作は認められなかった。患者は Day 23 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 85、患者は午後 10 時にバスルームで痙攣発作を発現しているところを介助者に発見された。治験薬が投与され、状態は改善した。同日、痙攣発作の影響と思われる精神状態異常と発熱のために入院した。発作による入院が繰り返されたため、痙攣発作発現の 2 日後から Lamictal（ラモトリギン）の投与量が増量された。患者は Day 87 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 410、患者は自宅で発現した痙攣発作のため救急車で病院に運ばれた。来院前に治験薬 15 mg［7.5 mg×2］が投与されていた。この痙攣発作の前の発作は 1 カ月前であり、患者は治療薬を処方通りに服薬していなかった。Haldol（ハロペリドール）、

Keppra（レベチラセタム）及びホスフェニトインの静脈内投与が行われた。患者は Day 413 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted]歳、女性

病歴：誤嚥、フォン・ヴィレブランド病、18 番染色体欠失、焦点性てんかん、発育遅延

前治療薬：Banzel（ルフィナミド）、Onfi（クロバザム）、Keppra（レベチラセタム）、Lamictal（ラモトリギン）、クロラゼプ酸、ジアゼパム直腸ゲル

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：誤嚥性肺炎（aspiration pneumonia、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 272、患者は誤嚥性肺炎を発現し、低エネルギー、発熱及び分泌物増加のために入院した。鼻カニューレが装着され、後に持続陽圧換気（CPAP）、続いて二相性陽圧換気（BiPAP）に変更された。生理食塩水、セフトリアキソン及びアルブテロールが投与された。ミオクロニー発作が発現し、Ativan（ロラゼパム）が投与された。患者は Day 273 に退院した。退院時にクリンダマイシン 7 日分を処方された。誤嚥性肺炎は、患者が抗生物質の使用を完了した Day 280 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：肺炎（pneumonia、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 332、患者は、咳、高熱（最高温度 103°F）及び粘液分泌物が認められ、胸部 X 線で肺炎が疑われた。市中肺炎としてセフトリアキソン、アジスロマイシン及びクリンダマイシンが投与され、Day 335 まで治験実施施設に入院した。治験担当医師は、肺炎は Day 341 に回復したと報告した。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：早産、てんかん、水頭症、右前頭実質内出血、脳室内出血、尿道下裂、痙性両麻痺脳性麻痺、代謝性アシドーシス、神経発達遅延

前治療薬：登録時にはなし

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：筋痙直（Worsened spasticity、重篤、Grade 2）

経過・処置：患者は、内転筋、ハムストリング及びアキレス腱の進行性拘縮を有しており、Day 480 に、両側内転筋腱切断術、両側医療ハムストリング延長及び両側アキレス腱延長手術を受けた。術後には、静的脳症並びに両側内転筋ハムストリング及びアキレス腱の拘縮を伴う四肢麻痺が認められたが、股関節の外転は改善され、追加の内転筋延長手術は不要と判断された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：穿孔性虫垂炎（Perforated appendicitis、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 569、患者は易刺激性、活動レベルの低下、「自分らしく振る舞わない」、発熱及びいつもと異なる痙攣発作のために救急外来を受診した。Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）、生理食塩水、Ativan（ロラゼパム）及びセフトリアキソンが投与された。患者は精密検査のために入院し、バンコマイシン及びセフトリアキソンの静脈内投与が開始された。翌朝に腹部超音波検査が行われ、急性虫垂炎と一致する所見が示された。脳室腹腔シャント外部化を伴う腹腔鏡下虫垂切除術が実施され、穿孔性虫垂炎と診断された。抗生物質の静脈内投与が 3 週間継続され、穿孔性虫垂炎は Day 598 に回復と判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は治験薬投与以外の原因に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：小頭症、痙性四肢麻痺、大動脈二尖弁（有酸素運動で安定）、便秘、胃酸逆流、恥骨上カテーテル、トパマックスによる腎結石、G チューブ留置

前治療薬：フェノバルビタール、Onfi（クロバザム）、Keppra（レベチラセタム）、Tegretol（カルバマゼピン）、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん重積状態（status epilepticus、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 1、患者は 16 時間に 50 回のけいれん発作が発現し、救急を受診した。ホスフェニトイン、フェノバルビタール及び Ativan（ロラゼパム）が静脈内投与された。患者は 7 日間入院した。患者は Day 8 に退院し、てんかん重積状態は Day 8 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：肺炎（pneumonia、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 47、患者は肺炎で入院した。Rocephin（セフトリアキソン）及び Levaquin（レボフロキサシン）で治療され、Day 55 に退院した。電子メールによる調査で、肺炎は Day 86 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：喘息（asthma、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 119 に呼吸困難が認められ、必要に応じて 24 時間呼吸治療を開始した。患者はその後喘鳴を発症し、Day 123 に入院した。サルブタモール及び Atrovent（イプラトロピウム）が投与された。本事象は喘息と診断された。患者は Day 128 に退院し、喘息は回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象④（医師報告用語、重篤性、重症度）：側弯症（Scoliosis of thoracic spine、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 538、予定されていた脊椎後方固定手術のために入院した。患者は Day 542 に退院し、側弯症は回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は手術に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：4[redacted] 歳、女性
病歴：近視、慢性副鼻腔炎、間欠性片頭痛、左側頭葉切除、間欠性不安、慢性腰痛、足底筋膜炎、間欠性消化不良、胆嚢摘出術、子宮頸部異形成、子宮摘出術、Lamictal（ラモトリギン）による発疹
前治療薬：Aptiom（eslicarbazepine acetate）、Ativan（ロラゼパム）
治験薬投与量：15 mg
報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizures、重篤、Grade 2）
経過・処置：継続する痙攣発作のため、Day 360 に患者は左側頭葉切除の再手術を受けた。手術の前に、患者は治験を終了した。痙攣発作は Day 360 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、女性

病歴：遠視、断続的な頭痛、断続的な軽度の行動上の問題、精神能力の限界、細かい運動能力の障害、神経血管性失神、不眠症、月経困難症、発作に続発する傷害、低血圧

前治療薬：Depakote（バルプロ酸）、Vimpat（ラコサミド）、Dilantin（フェニトイン）、Onfi（クロバザム）

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 5 に受けた血液検査で白血球数が 19700/μL であった。過去にも数回、白血球数の増加が認められたと報告されていた。Day 65 に患者は慢性骨髄性白血病と診断され、Day 66 より Tasigna（ニロチニブ）による治療が開始された。治験は継続され、慢性骨髄性白血病は未回復と報告された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は治験薬投与以外の不明な原因に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、女性

病歴：片頭痛、月経過多、手足の特発性両側痛、カルシウム欠乏症、ビタミン D 欠乏症

前治療薬：Banzel（ルフィナミド）、Zarontin（エトスクシミド）、Felbatol（フェルバメート）、Onfi（クロバザム）、Diazepam Intensol（ジアゼパム経口液）、低グリセミックインデックス食

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：小発作てんかん（intractable atypical absence epilepsy、重篤、Grade 1）

経過・処置：毎朝、起床直後に欠神発作が見られていたことから、発作分類のために Day 65 にてんかん監視ユニット（EMU）に入院した。EEG の結果、最終的な一次診断は「再発性欠神状態てんかんを伴う難治性非定型欠神てんかん」であった。入院中の薬剤の変更はなく、入院前、入院中、入院後にてんかんの状態に変化はなかった。患者は Day 66 に退院し、小発作てんかんは回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure［spell classification］、重篤、Grade 1）

経過・処置：発作の重症度が悪化していたことから、患者は Day 633 に発作分類のために EMU に入院した。EEG の結果、発作は非てんかん性イベントであることが示された。症状悪化にクロバザムの増量が関与していると評価され、クロバザム及びエトスクシミドが減量された。患者は Day 636 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象はその他の原因（抗てんかん剤 2 剤の過量投与）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：6[redacted] 歳、女性、

病歴：下痢

前治療薬：Fycompa（ペランパネル）、ラモトリギン、ゾニサミド、クロナゼパム

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：結腸直腸腺癌（Adenocarcinoma of the rectum、重篤、Grade 3）

経過・処置：試験開始 5 ヵ月後の SAE 報告書では、患者は肺と肝臓に転移した Stage 4 の直腸の低位腺癌と診断されたことを報告した。結腸直腸腺癌に対する検査は試験開始の翌月に実施されたと報告されており、発現日は Day 17 とされた。試験は継続され、結腸直腸腺癌は試験終了時点で未回復と報告された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連は unlikely related と判定した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：大腸潰瘍（ulcer in colon、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 198 に大腸潰瘍が発現した。患者は肺と肝臓に転移した Stage 4 の結腸直腸腺癌を有しており、大腸潰瘍は結腸直腸腺癌に関連していると評価された。大腸潰瘍に対して、他院にて抗生物質が投与された。大腸潰瘍のための入院はなく、手術も行われなかった。大腸潰瘍は事象発現の翌月（日付不明）に回復したと報告された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象はその他の原因（結腸直腸腺癌）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：膿瘍（abscess、重篤、Grade 3）

経過・処置：患者は、試験開始 8 ヵ月後（日付不明）に膿瘍が発現したことを、Day 313 の来院時に報告した。患者は結腸直腸腺癌の治療として放射線治療を受けており、試験開始 3 ヵ月後又は 4 ヵ月後に受けた放射線治療の結果、膿瘍発現に至る瘻孔及び膿形成の原因となった。患者は試験開始 8 ヵ月後（日付不明）に膿瘍を除去するために手術を受け

ており、報告時には人工肛門のバッグを装着していた。膿瘍は試験開始 9 ヵ月後（日付不明）に回復したと報告された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象はその他の原因（放射線治療及び瘻孔）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象④（医師報告用語、重篤性、重症度）：結腸膿瘍（recurrent abscess、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 961 に結腸膿瘍が発現した。患者は Day 961 に直腸痛のために入院した。痛みの原因となった直腸膿瘍治療のため Day 962 に CT ガイド下でドレーン留置が行われた。Day 969 にドレーンを抜去し、翌日に良好な状態で退院したが、本事象は試験終了時点で未回復と報告された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑤（医師報告用語、重篤性、重症度）：創離開（perineal wound dehiscence、重篤、Grade 3）

経過・処置：患者は Day 1005 に直腸癌に対する緩和的腹会陰切除術を受けており、Day 1017 に創離開が発現した。痛みのために Day 1020 に入院し、同日に真空補助創傷閉鎖装置（wound VAC）を装着した。痛みは経口鎮痛剤によってコントロールされた。患者は医学的に安定し、Day 1023 に退院した。wound VAC によって良好な結果が得られたが、長い治療プロセスが必要であった。Day 1152 に線維性及び壊死組織を掻爬し、wound VAC を継続した。試験終了時点で創離開は未回復と報告された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted] 歳、男性

病歴：小児期発症焦点てんかん、皮質異形成（左右前頭葉）、注意欠陥障害、喘息、徐脈、左心室肥大

前治療薬：クロニジン、ゾニサミド、クロラゼプ酸、ジアゼパム、クロナゼパム、オクスカルバゼピン

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increase seizures、重篤、Grade 3）

経過・処置：試験組み入れ時の平均発作回数は 2 回／月であった。Day 6 に 10 分間続く発作が発現し、治験薬投与 5 分後に終了した。Day 8 に 2 回の発作（7 分間及び 8 分間）が発

現し、治験薬投与後に終了した。Day 9 に 5 分間続く発作が発現し、治験薬投与後に終了した。発作頻度が増加していることから、Day 9 に患者は救急外来を受診した。患者はビデオ脳波モニタリングを実施するため Day 19 まで入院した。検査中、抗てんかん薬は中止された。EEG は正常であった。Day 19 に抗てんかん薬の投与を再開し、患者は Day 20 に退院した。痙攣発作の増加は Day 9 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increase seizures frequency、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 228 に患者は発作頻発が続いていたことから、Ativan（ロラゼパム）及び Keppra（レベチラセタム）が投与され、ビデオ脳波モニタリングが開始された。検知された発作イベントは、心因性非てんかん発作（偽発作）と判定された。Day 230 にビデオ脳波モニタリングを終了し、Day 231 に患者は退院し、発作頻度増加は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：4[redacted]歳、女性

病歴：高血圧、高コレステロール血症、季節性アレルギー、慢性腰痛、低ビタミン D、慢性うつ病、慢性不安症、記憶力低下、不眠症、肝酵素異常、子宮摘出術

前治療薬：Dilantin（フェニトイン）、Keppra（レベチラセタム）、Valium（ジアゼパム）、Vimpat（ラコサミド）

治験薬投与量：20 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：大うつ病（major depressive episode、重篤、Grade 3）

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：不安（severe anxiety、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 287 に、大うつ病エピソード及び高度の不安が発現した。自殺念慮が認められたため、Day 289 に入院した。精神科医によって治験薬、Valium（ジアゼパム）及び Lexapro（エスシタロプラム）の投与が中止され、経過観察が行われた。患者は Day 295 に退院し、大うつ病及び不安は Day 295 に回復したと判定された。治験担当医師は Day 324 に治験を中止した。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、大うつ病は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。
治験担当医師は、不安は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、女性

病歴：頭痛

前治療薬：トピラマート、レベチラセタム、ラモトリギン、ラコサミド、Celontin（メスキシミド）、バルプロ酸

治験薬投与量：20 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure [non-epileptic]、重篤、Grade 2）

経過・処置：通常と異なる痙攣発作が頻発したため、発作の評価のために Day 172 に入院した。ビデオ脳波モニタリングが実施され、光刺激、過換気、睡眠不足、エアロバイクによる身体的疲労などの負荷テストも実施された。患者の典型的な発作イベントは観察されたが、非てんかん性発作と一致する EEG は得られなかった。患者は Day 176 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は治験薬投与以外の原因に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん（Epilepsy [monitoring]、重篤、Grade 1）

経過・処置：通常と異なるてんかん発作が発現し、発作の評価のために Day 1050 に入院した。ビデオ脳波モニタリングが実施され、光刺激、過換気、睡眠不足、エアロバイクによる身体的疲労などの負荷テストも実施された。患者の典型的な発作イベントは観察されたが、他の発作イベントは観察されなかった。患者は Day 1056 に退院し、てんかんは回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、女性

病歴：うつ病

前治療薬：Keppra（レベチラセタム）、Dilantin（フェニトイン）、フェノバルビタール、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）、Vimpat（ラコサミド）、ラモトリギン、トピラマート、クロナゼパム

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん重積状態（status epilepticus、重篤、Grade 3）

経過・処置：患者は発作を頻発し、Day 258 に救急を受診した。Ativan（ロラゼパム）及び Keppra（レベチラセタム）が投与された。入院時に血糖値が低値であり、低血糖が痙攣発作の閾値を低下させた可能性があった。患者は Day 259 に退院し、てんかん重積状態は Day 259 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は治験薬投与以外の原因に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん（epilepsy、重篤、Grade 2）

経過・処置：患者は入院して Day 537 に皮質発作の焦点を切除するための右前頭側頭開頭術及び顕微解剖を受けた。術前及び術後の診断は、右後上側頭回起始の難治性のてんかんであった。患者は Day 540 に退院し、てんかんは Day 540 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は手術及び治験薬投与以外の原因（てんかん）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん（epilepsy、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 831 に患者はてんかん発作のために救急を受診し、Tegretol（カルバマゼピン）が投与された。入院後は自宅で使用していた Topamax（トピラマート）、Vimpat（ラコサミド）及び Tegretol（カルバマゼピン） XR の使用を継続した。連続的脳波モニタリングが実施されたが、発作イベントは補足できなかった。患者は Day 834 に退院し、てんかんは Day 834 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象④（医師報告用語、重篤性、重症度）：発作後状態（post ictal confusion、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 941 の午後 11 時半ごろ、映画を見ているときに発作が発現した。治験薬を投与したが消失せず、発作は 1 時間以上消失しなかった。Klonopin（クロナゼパム）が投与され、発作は数分間活動が停止したように見えたが再発したため、再度治験薬が投与された。発作は 90～100 分程度持続した。発作エピソードの後、患者は混乱している様子であり、「手が体の他の部分と一致していない」、「脳に何か問題がある」、「頭が感じられない」などの奇妙なことを言っていた。Day 943 に救急を受診した。入院後、患者の精神状態は一晩でベースラインに戻った。患者は Day 944 に退院し、てんかんは Day 944 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑤（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure exacerbation、重篤、Grade 1）

経過・処置：患者は事前に予定されたビデオ脳波モニタリングを受けるため Day 960 に入院した。患者は Day 963 に退院し、事象は Day 963 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑥（医師報告用語、重篤性、重症度）：自殺念慮（suicidal ideation、重篤、Grade 1）

報告対象有害事象⑦（医師報告用語、重篤性、重症度）：うつ病（depression、重篤、Grade 1）

報告対象有害事象⑧（医師報告用語、重篤性、重症度）：不安（anxiety、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 990 にうつ病及び不安が発現し、Day 991 に自殺念慮が認められた。Day 990 に断続的な混乱とめまいが発現し、Day 991 に救急医療サービスを利用して病院を受診した。患者は自傷行為と自殺について考えていると話したが、具体的な計画は有していなかった。患者の最後の発作は数週間前であり、患者は抗てんかん薬の不服用を否定した。痛み、摂食不良、食欲不振又は他の症状はなかった。不眠があり、患者より幻聴を経験したと報告された。患者は大うつ病と不安神経症の病歴があり、Zoloft（セルトラリン）及び Klonopin（クロナゼパム）を使用していた。患者は Day 991 に精神科に入院した。カルバマゼピン及びトピラマートの使用は継続された。患者は Day 1004 に退院した。退院時の診断は、自殺念慮を伴う大うつ病、不安神経症及び発作性障害であった。自殺念慮は Day 991 に、うつ病と不安は Day 1004 に回復したと判定された。Day 1258 の SAE 報告書では自殺念慮の再発は認められていない。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、うつ病、不安及び自殺念慮は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑨（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（exacerbation seizure、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 1169 の午前 0 時 30 分に発作が発現し、0 時 40 分に治験薬を投与、1 時 20 分に発作は消失した。Day 1169 に更に 40 分間の間欠的な発作が認められ、病院を受診した。自宅での発作に対して、治験薬の他、Klonopin（クロナゼパム）及び Valium（ジアゼパム）が使用されており、ある程度の改善が認められていた。患者は Day 1171 に退院し、痙攣発作は Day 1171 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、女性

病歴：遠視、季節性アレルギー、結節性硬化症、精神遅滞、断続的な頭痛、左側の衰弱、断続的な便秘、断続的な吐き気、子宮摘出、月経困難症

前治療薬：Tegretol（カルバマゼピン）、Oxtellar（オクスカルバゼピン）、Dilantin（フェニトイン）、フェノバルビタール、Depakote（バルプロ酸）、Felbatol（フェルバメート）、Lamictal（ラモトリギン）、Keppra（レベチラセタム）、Vimpat（ラコサミド）、Klonopin（クロナゼパム）、Ativan（ロラゼパム）、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）、Fycompa（ペランパネル）、Topamax（トピラマート）

治験薬投与量：20 mg

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：股関節部骨折（hip fracture [right]、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 355 に患者は妹と遊んでいるときに転倒して右股関節部を骨折した。Day 356 に大腿骨開放整復及び内固定術を受けた。患者は Day 357 に退院し、股関節部骨折は Day 356 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は転倒の結果に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：てんかん、便秘、慢性副鼻腔感染症、G チューブ留置、不安、睡眠障害、緊張低下、発達遅延、自己免疫性脳症

前治療薬：ラコサミド、クロバザム、Divalproex（バルプロ酸）、ケトン食療法

治験薬投与量：5 mg

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：嗜眠（lethargy、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 4（治験薬初回使用の前）、患者は眠気、脱水及びウイルス性疾患が認められ、潜在性発作に対する多剤併用の懸念のために入院した。血中アンモニア濃度高値が認められたためカルニチンが投与され、脳波モニタリングが開始された。Day 19、実施中であったケトン食療法の終了を開始した。Day 19 に脳波モニタリングを終了した。EEG の結果は潜在性発作の基準を満たさなかった。Day 22 にケトン食療法を完了し、Day 23 に患者は退院し、嗜眠は Day 23 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象はウイルス性疾患と高アンモニア血症が原因である可能性が高いと判断し、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、男性

病歴：近視、乱視、喘息、高血圧、馬アレルギー、Keppra（レベチラセタム）によるうつ病、Onfi（クロバザム）によるうつ病

前治療薬：Keppra（レベチラセタム）、Trileptal（オクスカルバゼピン）、ラコサミド、クロバザム

治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increase in seizures、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 175、患者は治験薬使用後も継続する発作頻発のために救急を受診し、入院した。Day 176～179 にビデオ脳波モニタリングを実施した。EEG は局在性（焦点）てんかんの診断と一致した。入院時点に使用していた抗てんかん薬は、Onfi（クロバザム）、Vimpat（ラコサミド）、メマンチン及びゾニサミドであった。抗てんかん薬の用法及び用量を調整し、Day 178 に痙攣発作は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：6[redacted]歳、男性

病歴：近視、周辺視野制限、弱視（左）、高血圧、腎臓結石（慢性）、片頭痛、皮質異形成、うつ病、不安、不眠症、中等度の振戦

前治療薬：ラモトリギン、バルプロ酸、トピラマート、ミダゾラム点鼻薬

治験薬投与量：20 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：肛門周囲痛（rectal pain、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 63、患者は肛門周囲痛を訴え、救急を受診し、骨盤内 CT 及び結腸内視鏡検査のために入院した。Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）は使用していなかった。いずれの検査でも異常は認められず、Day 65 に退院した。Day 111 時点では肛門周囲痛がないことを確認し、治験担当医師は、肛門周囲痛は同日で回復したと判定した。肛門周囲痛の原因は不明であった。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象と治験薬の関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：胸痛（chest pain、重篤、Grade 3）

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：呼吸困難（difficulty breathing、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 109、胸痛及び呼吸困難のために救急を受診した。各症状は 90 分後に回復したが、経過観察のために入院した。臨床検査で異常は認められなかった。Day 110 に退院した。胸痛及び呼吸困難の原因は不明であった。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、胸痛及び呼吸困難と治験薬の関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、男性
病歴：右痙性片麻痺、認知障害、高脂血症、うつ病、子宮内脳卒中・脳性麻痺、強迫性障害
前治療薬：ラコサミド、フェノバルビタール
治験薬投与量：20 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：群発発作（seizure clusters、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 10、患者は群発発作を発現し入院した。入院の 1 週間前にも群発発作があり、治験薬を使用したが改善が見られなかった。フェノバルビタール、Lyrica（プレガバリン）を増量し、Vimpat（ラコサミド）を継続投与した。脳波モニタリングが実施され、入院 1 日目の夜には 20 回以上の発作が確認された。Topamax（トピラマート）の投与を開始した。入院 2 日目の夜の発作は減少したが、3 日目の夜は約 30 回の発作があり、Topamax（トピラマート）及び Ativan（ロラゼパム）が投与された。フェノバルビタール及び Topamax（トピラマート）の維持用量を増量し、入院 5 日目の夜は発作回数の減少が認められた。Day 15 に患者は退院し、群発発作は Day 15 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：群発発作（seizure clusters、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 124、外出中に群発発作が発現し、救急医療サービスで救急に移送された。患者は無治療で回復し、同日に帰宅した。群発発作は Day 124 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、群発発作は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：群発発作（seizure clusters、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 378（治験終了後 14 日目）、患者は群発発作を発現し、ミダゾラム鼻腔内投与及びジアゼパム直腸ゲルを使用したが回復しないため、救急を受診した。Ativan（ロラゼパム）が投与されたが発作が続くため、ラコサミド及びフェノバルビタールの静脈内投与が行われ、発作は回復した。救急医療室に入院し、ビデオ脳波モニタリングを装着して経過が観察された。発作の再発は認められず、Day 379 に退院した。群発発作は Day 379 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性
病歴：胃管留置、反応性気道疾患、睡眠障害、発達遅延、自閉症
前治療薬：Banzel（ルフィナミド）、Cannabis-green
治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん（intractable epilepsy、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 225、患者は難治性てんかんの外科的評価のため小児てんかんモニタリングユニットに入院した。典型的な全身性強直性発作の群発が確認された。患者は Day 226 に退院し、てんかんは Day 226 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患及び処置（将来的な外科的処置の可能性評価）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：てんかん（intractable epilepsy、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 7、患者は難治性てんかんに対してケトン食療法を開始するために近医に入院した。計画的な入院であり、Day 10 に退院した。事象は Day 10 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患及びその他の原因（ケトン食療法開始のため）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：レノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut Syndrome with intractable epilepsy、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 267、患者はレノックス・ガストー症候群による難治性てんかんを治療するための脳梁切開術のために計画的に入院した。手術は Day 267 に実施され、Day 271 に退院した。事象は Day 271 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患及び手術に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象④（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 611、患者は Day 267 に実施した脳梁切開術の前後の EEG を比較するため、てんかんモニタリングユニット（EMU）に入院した。患者は Day 612 に退院し、事象は同日に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象はその他原因（EMU への計画的な入院）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted]歳、男性
病歴：季節性アレルギー、逆流、便秘、カンジダ症、発育遅延
前治療薬：Keppra（レベチラセタム）、Lamictal（ラモトリギン）、Onfi（クロバザム）
治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increased seizure frequency、重篤、Grade3）
経過・処置：Day 342、群発発作が発現し、治験薬及びクロナゼパムの投与を行ったが回復しないため、救急を受診した。Ativan（ロラゼパム）及び Keppra（レベチラセタム）の投与によって発作は停止した。入院して経過観察が行われた。患者は Day 344 に退院し、痙攣発作は Day 344 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（hospitalization due to increased seizures、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 515、患者は 24 時間に 15 回の発作を発現し、救急を受診した。Keppra（レベチラセタム）が投与され、そのまま入院した。その後も発作が発現し、ロラゼパムが投与され、経過観察が行われた。発作が抑制され、状態が回復したため、Day 516 に退院し、痙攣発作は Day 516 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted]歳、男性
病歴：感覚処理障害、広汎性発達障害、知的障害
前治療薬：Topamax（トピラマート）、ルフィナミド、フェルバメート、クロナゼパム
治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increased seizures、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 326、発作頻度の増加を認め、治験薬及び 2 回のミダゾラム投与の後に救急を受診した。Keppra（レベチラセタム）の静脈内投与、Brivaracetam の増量を行い、帰宅した。Day 327、発作が繰り返され、治験薬を 2 回使用した。Day 328、発作が頻発し、治験薬を 2 回、クロナゼパムを 2 回使用した後に救急を受診した。Day 329、Brivaracetam を増量し、Ativan（ロラゼパム）及びフェルバメートの投与を開始した。Day 330、群発発作が持続し、Ativan（ロラゼパム）が 2 回投与された。Day 331、群発発作に対し Ativan（ロラゼパム）を投与。Day 332、クロラゼプ酸の投与を開始。群発発作に対し、ミダゾラム及び Ativan（ロラゼパム）を投与。Day 333 に患者は退院し、痙攣発作は Day 334 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は治験薬投与以外の不明な原因に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：膵炎（pancreatitis、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 732、患者は鼻漏、うっ血、腹痛及びコーヒー残渣様吐物を認め、救急を受診した。頻脈が認められたが、他の検査で異常は認められず、Zofran（オンダンセトロン）を処方されて帰宅した。その後も嘔吐が続き、Day 735 に救急を受診した。吐しゃ物の色は 2 日前より濃くなっていた。頻脈、疲労感、嘔吐があり、臨床検査ではリパーゼの増加が認められた。膵炎が疑われ、小児科に入院した。Day 740 に患者は退院し、膵炎は Day 740 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併用薬及び併発症に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：部分てんかん、発達遅延、先天性心臓異常、洞不全症候群、強迫性障害、胃瘻チューブ留置

前治療薬：Trileptal（オクスカルバゼピン）

治験薬投与量：5 mg

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 65、深夜に長時間の発作イベントが発生した。治験薬を投与し発作は停止したが、4 分後に心拍数上昇及び酸素飽和度の低下が認められ、続いて全身性強直性間代性発作が発現した。介助者は救急医療サービスを要請するとともに、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）を投与した。救急医療サービスが到着した時も発作が継続していた。病院に向かう途中で Ativan（ロラゼパム）が投与された。患者は評価のために小児科に入院し

た。発作の再発は認められず、患者は Day 66 に退院した。痙攣発作は Day 66 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted]歳、女性

病歴：知的障害、てんかん

前治療薬：Depakote（バルプロ酸）、Onfi（クロバザム）、クロナゼパム

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increased seizures、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 109、群発発作が発現した（1 晩に約 50 回）。Day 109 に治験薬は 2 回投与された。救急を受診し、Ativan（ロラゼパム）が 2 回投与された。経過観察のために 12 時間、病院に滞在して帰宅した。痙攣発作は Day 110 に回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：レット症候群、レノックス・ガストー症候群、全般てんかん、運動及び認知遅延

前治療薬：クロバザム、Keppra（レベチラセタム）、Banzel（ルフィナミド）、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）、Robinul（グリコピロニウム）

治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Seizures、重篤、Grade 3）

経過・処置：患者は排尿障害、咳嗽及び発熱が発現した。Day 349、発熱は持続していた。痙攣発作の増加が認められ Keppra（レベチラセタム）を使用したが、改善しなかったため救急医療サービスを要請した。救急車内で発作が発現し、Versed（ミダゾラム）が投与された。病院到着後も全身性強直性間代性発作が発現し Ativan（ロラゼパム）が投与された。その後、Ativan（ロラゼパム）、Versed（ミダゾラム）、フェンタニル、セフトリアキソン、ロクロニウムが投与され、挿管された。持続する全身性強直性間代性発作に対し、フェノバルビタールが投与された。さらに Versed（ミダゾラム）の持続点滴が開始され、状態が安定した。てんかん重積状態は上気道感染に起因する可能性が高いと判断された。Day 356 に患者は退院し、痙攣発作は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は他の原因（上気道感染）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：熱傷（Thermal burn、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 333、入浴時間中に誤って湯が出たために左の内腿と左の陰唇に熱傷を負った。同日に入院し、Day 336 に退院した。熱傷は Day 336 に回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は他の原因（偶発的な熱傷）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性
病歴：薬物アレルギー（オーグメンチン、イブプロフェン、ペニシリン）、非言語性、痙性、SCN2A 変異
前治療薬：Vimpat（ラコサミド）、Onfi（クロバザム）、ケトン食療法
治験薬投与量：10 mg
報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（breakthrough seizure、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 140、約 10 回の群発発作が発現した。治験薬が投与され、3 分後に発作が停止した。発作が頻発したため救急を受診し、入院した。介助者は、Onfi（クロバザム）の投与を中止していたと話した。患者は Day 144 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は他の原因（抗てんかん薬中止）に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性
病歴：自閉症、急性胃腸炎、発達遅延、ドラベ症候群
前治療薬：ゾニサミド、クロナゼパム
治験薬投与量：10 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：発熱（fever、重篤、Grade 2）
報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：嘔吐（vomiting、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 47、患者は発熱のために医療機関を受診した。発熱以外の症状に、嘔吐、下痢及び経口摂取量の減少が認められた。発熱は 3 日前から始まっており、最高体温は鼓膜温で 101°F であった。イブプロフェン、Ativan（ロラゼパム）及び生理食塩水が投与され、経過観察のために入院した。患者は Day 53 に退院し、発熱及び嘔吐は回復したと判定された。発熱及び嘔吐の原因は不明であった。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、発熱及び嘔吐は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：インフルエンザ（influenza A、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 152、咳嗽、発熱（102.3°F）のために救急を受診した。傾眠があり、A 型インフルエンザが陽性であった。患者は PICU に入院し、セフトリアキソン、Xopenex（levalbuterol）、Tamiflu（オセルタミビル）、Decadron（デキサメタゾン）及びエピネフリンが投与された。Day 155 に患者は退院し、インフルエンザは回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象④（医師報告用語、重篤性、重症度）：レンサ球菌性咽頭炎（Strep throat、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 173、発熱（101～103°F）及び発作頻度増加のために救急を受診した。レンサ球菌テストが陽性であり、イブプロフェン及びアンピシリンが投与され、発熱は改善した。患者は、さらなる評価のために入院した。患者は Day 175 に退院し、レンサ球菌性咽頭炎は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象⑤（医師報告用語、重篤性、重症度）：嘔吐（acute vomiting、重篤、Grade 2）

報告対象有害事象⑥（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increased seizure frequency、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 508 に発作頻度増加及び急性嘔吐が発現し、Day 509 に救急を受診した。救急で 3 回の短い（30 秒未満）全身性強直性間代性発作が認められ、Ativan（ロラゼパム）及びフェノバルビタールが投与された。患者は PICU に入院した。Epidiolex（カンナビジオール）が増量された。PICU 入院以降に発作は認められなかった。患者は Day 511 に退院し、嘔吐及び痙攣発作は回復したと判定された。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、嘔吐及び痙攣発作は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、男性

病歴：自閉症、反抗的行動、多小脳回症、失語症

前治療薬：リスペリドン、オクスカルバゼピン、クロナゼパム
治験薬投与量：15 mg

報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：嘔吐（vomiting、重篤、Grade 1）
報告対象有害事象②（医師報告用語、重篤性、重症度）：便秘（constipation、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 67、嘔吐のために入院した。担当の医師は便秘が原因と判断した。治療は行われなかった。嘔吐及び便秘は Day 72 に回復と判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、嘔吐及び便秘は併発疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象③（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（increased seizure duration、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 107、痙攣発作が発現し、治験薬を投与したが停止しなかったため、救急医療サービスを要請した。直腸投与の薬が投与され、発作は停止した。持続時間は 20～25 分であった。痙攣発作は Day 107 に回復と判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

報告対象有害事象④（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（breakthrough seizure、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 146、学校で痙攣発作を発現し、治験薬 20 mg を投与したが、十分な効果は認められなかった。救急医療サービスが到着し、Ativan（ロラゼパム）が投与され、発作は停止した。発作の持続時間は 16～17 分であった。病院に運ばれホスフェニトインが投与された。患者は更なる評価のために入院した。Trileptal（オクスカルバゼピン）が増量された。患者は Day 147 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は基礎疾患に起因すると考え、治験薬との関連は unlikely related と判定した。治験実施者は治験担当医師の判定に同意した。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted] 歳、男性
病歴：皮質異形成、Lamictal（ラモトリギン）による発疹、Ativan（ロラゼパム）の副作用、左側同名半盲、開頭術及び脳切除（2 回）
前治療薬：Depakote（バルプロ酸）、Versed（ミダゾラム）
治験薬投与量：10 mg