報告対象有害事象①（医師報告用語、重篤性、重症度）：全身性強直性間代性発作（complex partial epilepsy with generalization and with intractable epilepsy、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 607 以降、患者は疲労感が悪化し、自分らしく振る舞っていなかった。患者は、黒い斑点が見える、サイレンが聞こえる、頭痛があると訴えていた。Day 609、難治性部分てんかんのために救急を受診し、評価と治療のために入院した。ホスフェニトイン及び Versed（ミダゾラム）点鼻薬が投与された。治験薬は投与されなかった。患者は Day 611 に退院し、事象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）：幻視（unformed visual hallucinations、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 635 頃から聴覚及び視覚の幻覚を経験して救急を受診し、Tegretol（カルバマゼピン）で治療されたが、回復しなかった。Day 642、頭痛、幻聴及び幻覚が発現し Versed（ミダゾラム）の鼻腔内投与を受けたが幻覚は回復しなかった。Day 645、幻聴に対して治験薬を使用した。Day 646、救急を受診。Tegretol（カルバマゼピン）を増量した。Day 649、幻覚のために救急を受診。Valium（ジアゼパム）及びホスフェニトインを投与し、Depakote（バルプロ酸）を増量した。Day 650、Tegretol（カルバマゼピン）を更に増量して、患者は退院した。Day 650 に事象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：[redacted]歳、女性

病歴：レット症候群、頭皮皮膚炎、誤嚥性肺炎、便秘、G チューブ留置、側弯症、脊柱側（装具装着）、大腿骨骨切り術、薬物アレルギー（ペニシリン、Augmentin［アモキシシリン／クラブラン酸］）

前治療薬：Trileptal（オクスカルバゼピン）

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）：関節脱臼（hip subluxation、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 176、患者は股関節亜脱臼のための両側股関節インプラントを除去するために入院した。Day 184、患者は退院し、事象は回復と判定された。

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 354、患者は肺炎のために入院した。Augmentin（アモキシシリン／クラブラン酸）が投与され、患者は Day 356 に退院した。肺炎は 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③（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（seizure-like activity、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 561、いつもと異なる痙攣発作様事象が発現し、診断のために入院した。Day 562 に患者は退院し、痙攣発作は回復したと判定された。本事象に対して治験薬は使用されなかった。
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：斜視手術、耳管、脳性麻痺、痙攣発作、二次ミトコンドリア機能不全、湿疹、脊柱後弯症、SPML 手術、アモキシシリン及びクリンダマイシンに対する薬物アレルギー、筋肉生検
前治療薬：抗てんかん剤
治験薬投与量：10 mg、15 mg
報告対象有害事象（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：Day 285、午前 6 時 45 分に発作を発現し、6 時 58 分及び 7 時 10 分に治験薬を投与するとともに、救急医療サービスを要請した。病院に向かう途中で発作が再発し、7 時 40 分に Versed（ミダゾラム）が鼻腔内投与された。また、病院で発作が再発し、8 時 25 分に Ativan（ロラゼパム）が投与されて発作は停止した。てんかん重積状態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：心雑音、G チューブ留置、膀胱失禁、腸失禁、発達遅延、脳性麻痺、関節拘縮、発育不全、自閉症、股関節形成不全、CNS 奇形、大腿骨プレート除去
前治療薬：Tegretol（カルバマゼピン）、Keppra（レベチラセタム）
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（seizure exacerbation、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 268 に学校で発作が発現し、治療薬がなかったため救急医療サービスを通じて病院を受診した。経過観察が行われ、同日に退院した。痙攣発作は Day 268 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、本事象はその他の原因（学校で発作を発現し、治療薬がなかったため）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。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted]歳、男性

病歴：難治性発作、ドラベ症候群、失禁、筋緊張低下（脳性麻痺）、自閉症、発達遅延、ジストニア、成長障害、WPW 症候群

前治療薬：Onfi（クロバザム）、Depakote（バルプロ酸）

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）：肺炎（pneumonia、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 119、食事量減少、傾眠、発熱（103°F）及び活動性低下が認められ病院に入院した。セフトリアキソンナトリウム、アジスロマイシンの静脈内投与が行われた。患者は Day 120 に退院し、肺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。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：[redacted]歳、女性

病歴：痙性両麻痺性脳性麻痺、発達遅延、神経因性膀胱、胃不全麻痺、鉄欠乏性貧血、不眠症、低ガンマグロブリン血症、関節炎、片頭痛、膀胱尿管逆流

前治療薬：Epidiolex（カンナビジオール）、Banzel（ルフィナミド）、Fycompa（ペランパネル）

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 3）

経過・処置：Day 424、発作が発現し、救急を受診した。ホスフェニトインが投与され、調査と管理のために入院した。Fycompa（ペランパネル）は継続、Epidiolex（カンナビジオール）は増量され、ステロイドの投与が開始された。Day 428 に患者は退院し、てんかん重積状態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（難治性てんかん）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②（医師報告用語、重篤性、重症度）：痙攣発作（Seizure exacerbation、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 413、朝に全身性強直性間代性発作が発現した。発作は数分間で停止した。午後に別の発作が発現し、1 分未満で停止した。発作後に嘔吐が認められ、救急を受診した。嗜眠が認められた。EEG モニタリングが開始され、ステロイドが投与された。2 週間前に Onfi（クロバザム）の投与を中止したことと関連する可能性が考えられた。発作の再発はなく、患者は Day 414 に退院した。痙攣発作は Day 414 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③（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：Day 439、2 回の発作が認められ治験薬が投与された。Day 440、30 分～2 時間の間隔で発作が発現し、病院を受診した。3 週間前に Onfi（クロバザム）を中止し、2 日前にプレドニゾンを減量、Epidiolex（カンナビジオール）も以前より減量されていたことが原因と考えられた。Valium（ジアゼパム）が投与され、別の病院に移送された。次の病院で Ativan（ロラゼパム）、Valium（ジアゼパム）及び Keppra（レベチラセタム）が投与され、小児科病棟に入院した。Epidiolex（カンナビジオール）及び Fycompa（ペランパネル）が増量され、発作頻度は低下した。38℃ の発熱があり、尿中白血球及び大腸菌が陽性であったことから尿路感染症と診断され、Rocephin（セフトリアキソン）が投与された。Rocephin（セフトリアキソン）の投与開始以降、発作は認められなかった。てんかん重積状態は大腸菌性尿路感染症が原因である可能性が高いと考えられた。患者は Day 443 に退院し、てんかん重積状態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）：痙攣発作（Recurrent Seizure、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 460、2～3 分間持続する全身性強直性間代性発作が 30～45 分間隔で繰り返し発現したために入院した。発作の回数は 24 時間に 9 回であった。Keppra（レベチラセタム）及びクロナゼパムが投与され、VNS スワイプの後に改善が認められた。患者は Day 461 に退院し、痙攣発作は回復したと判定された。本事象に対して治験薬は投与されなかった。

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（Recurrent Seizure、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 472 から強直間代発作の頻度が増加し始め、Prednisone、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）及び Keppra（レベチラセタム）が投与された。Day 482、痙攣発作が約 20 回発現し、救急を受診し、入院した。入院後に容体は安定し、Day 483 に退院した。痙攣発作は Day 483 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：ドラベ症候群、難治性てんかん、急性頭痛、運動失調、表出言語遅延

前治療薬：Depakene（バルプロ酸）、カンナビジオール

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（intractable epilepsy、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 302、患者は迷走神経刺激装置（VNS）設置術を受け、同日に退院した。事象は Day 302 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：ドラベ症候群、てんかん、貧血、発達遅延

前治療薬：Depakote（バルプロ酸）、Epidiolex（カンナビジオール）、Onfi（クロバザム）、Klonopin（クロナゼパム）

治験薬投与量：10 mg（事象発現前の使用はなし）

報告対象有害事象（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：Day 13、患者はてんかん重積状態のために救急を受診し、入院した。Day 14、意識を取り戻すことなく 5 回の連続した発作を発現した。バルプロ酸を開始、Onfi（クロバザム）を中止、Depakote（バルプロ酸）及び Epidiolex（カンナビジオール）は継続された。その後も発作は発現したが、容体は改善し、Day 37 に退院した。てんかん重積状態は Day 37 に回復したと判定された。今回の事象に対して治験薬は使用されなかった。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は難治性てんかんと治療薬の変更に起因すると考え、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：脳性麻痺（痙性四肢麻痺）、重度の知的障害、脊柱側弯症、慢性便秘、外斜視、睡眠障害

前治療薬：Keppra（レベチラセタム）、ラコサミド、クロバザム、ラモトリギン、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 58、午前 11 時ごろに群発発作が発現した。長い発作は 7 分間持続し、他の発作は数秒間であった。治験薬が 2 回投与されたが、回復しなかった。患者はてんかん重積状態のために救急を受診した。Ativan（ロラゼパム）及び Keppra（レベチラセタム）が投与され、19 時 45 分に発作は停止した。治験実施施設に移送されて入院した。発作頻度増加の原因は不明であった。患者は Day 59 に退院し、てんかん重積状態は回復したと判定された。患者は、治験参加前にもてんかん重積状態で複数回の入院又は救急受診の経験を有することが確認された。

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）：てんかん重積状態（status epilepticus、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 242、午前 3 時 30 分に 10 分間以上の強直発作の群発が発現し、治験薬投与によって回復した。同日夕方に新たな群発発作が発現し、2 度目の治験薬投与が行われた。Day 243、新たな群発発作が発現し、救急を受診した。Ativan（ロラゼパム）が投与されたが十分な効果が得られず、ホスフェニトイン及びレベチラセタムの静脈内投与が行われた。患者は、その後の 1 時間に 7 回の痙攣発作を発現し、Ativan（ロラゼパム）、レベチラセタム及びホスフェニトインが追加投与され、ミダゾラムの持続点滴が開始された。その後も 1～2 時間も痙攣発作が発現したため、ミダゾラムが増量され、改善が認められた。Day 244、ラモトリギンを増量。Day 245、ミダゾラムを減量。Day 247、ミダゾラムを中止した。患者は Day 247 に退院した。発作頻発の原因は不明であった。Day 247 でてんかん重積状態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（重篤なてんかん）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）：側弯症（scoliosis、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 369、側弯症の治療として後方脊柱固定術を行うために入院した。Day 374、患者は退院した。事象は Day 374 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、本事象は手術のためであり、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：5[redacted]歳、女性
病歴：ステージ 4 の転移性黒色腫、卵管結紮、帝王切開
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（医師報告用語、重篤性、重症度）：月経過多（Heavy period、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 241、月経過多が発現した。Day 245 に患者は月経過多のために子宮摘出術を受けた。月経過多は Day 245 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：4[redacted]歳、女性
病歴：浮動性めまい、片頭痛、回転性めまい、食欲減退、右側片麻痺、骨減少症、フェノバルビタールアレルギー、眠気、高血圧、関節痛
前治療薬：Qudexy（トピラマート）、Keppra（レベチラセタム）、Aptiom（eslicarbazepine acetate）
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）：僧帽弁逸脱（mitral valve prolapse、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 192、全身の振戦のために救急を受診し、入院した。心臓専門医による 2 次元心エコー検査で僧帽弁逸脱症と診断された。血圧管理のために Norvasc（アムロジピン）を追加し、アテノロールを半分に減量した。患者は Day 194 に退院した。僧帽弁逸脱は Day 220 に後遺症を残して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）：部分発作（focal epilepsy、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 611、患者は発作の予兆を感じて午後 12 時 45 分に治験薬の半量を使用した。その後発作が発現し、午後 2 時に治験薬の全量を使用したが、改善が認められなかった。救急医療サービスを要請し、病院を受診した。症状は徐々に改善し、同日に帰宅した。Day 612、午後 8 時頃から発作の予兆を感じ始めた。Day 613、発作の予感が続くために午前 3 時 15 分に治験薬の半量を使用したが、同日は一日中断続的に振戦、右上肢及び右下肢の痙攣が発現したために、脳波モニタリングを行うために入院した。Ativan（ロラゼパム）が静脈内投与された。ビデオ脳波モニタリングにて、症候性及び無症候性の発作が確認された。Day 615、Onfi（クロバザム）の投与開始。Day 617、ビデオ脳波モニタリングを停止し、患者は退院した。部分発作は Day 617 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：季節性アレルギー

前治療薬：Keppra（レベチラセタム）、Trileptal（オクスカルバゼピン）

治験薬投与量：15mg

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 seizure activity、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 239、患者は発作活動の増加のために緊急を受診した。患者の典型的な発作は夢遊病と示された。応答性低下及び転倒が認められ、強直間代発作は見られなかった。Keppra（レベチラセタム）は前週に中止されていた。ビデオ脳波モニタリングのために入院した。発作は捕捉されなかった。患者は Day 242 に退院した。本事象に対して治験薬は使用されなかった。痙攣発作は Day 242 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、本事象はその他の原因（抗てんかん薬の用量調整）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：MECP2 重複症候群、湿疹、気管支炎、誤嚥性肺炎、酸逆流、左脛骨骨折、季節性鼻炎、扁桃摘出／アデノイド切除、ほこりや魚に対するアレルギー、呼吸困難、唾液腺除去

前治療薬：Banzel（ルフィナミド）、Onfi（クロバザム）、バルプロ酸、Zonegran（ゾニサミド）、Klonopin（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）：肺炎（RLL pneumonia、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 122、発熱（最高 102°F）、咳嗽、鼻づまり、鼻水及び呼吸困難が発現し、救急医療サービスを要請した。連鎖球菌が陽性であり、X 線所見より RLL 肺炎と診断された。ロセフィン及びアジスロマイシンが投与された。患者は、慢性呼吸不全の急性症状及び肺炎による低酸素症のさらなる治療のために PICU に入院した。Day 124、アジスロマイシン及び Augmentin（アモキシシリン／クラブラン酸）の投与を開始。患者は Day 126 に退院し、肺炎は Day 126 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）：誤嚥性肺炎（aspiration pneumonia、重篤、Grade 3）

経過・処置：患者は自らの分泌物にむせて喉を鳴らせた後、発熱が発現して Day 360 に入院した。患者には誤嚥性肺炎を繰り返した病歴があった。クリンダマイシン及びロセフィンの静脈内投与が行われ、後にロセフィンは Augmentin（アモキシシリン／クラブラン酸）の経口投与に変更された。患者は Day 366 に退院し、誤嚥性肺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、本事象は併存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）：栄養補給障害（feeding difficult in child、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 335、患者は胃瘻チューブのボタンの交換及びインピーダンスプローブ配置のために病院を訪問し、病院は観察のために入院させた。患者は Day 336 に退院し、事象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、本事象は治療手技に起因すると考え、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）：拘束性肺疾患（restrictive lung disease、重篤、Grade 3）

報告対象有害事象⑤（医師報告用語、重篤性、重症度）：低ナトリウム血症（hyponatremia、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 275、咳嗽と酸素飽和度低下が認められた。酸素飽和度は 80%台に低下し、二相性陽圧呼吸（BiPAP）を開始したが改善しなかった。Day 277、誤嚥性肺炎による慢性呼吸不全の急性増悪のために PICU に入院した。ロセフィン及びクリンダマイシンが投与された。Day 282、低ナトリウム血症発現。Day 285、血中ナトリウム濃度は 128 mEq/L であった。患者は断続的な低ナトリウム血症の病歴があり、外来患者として

NaCl 補給が行われていた。尿中ナトリウム濃度及び尿浸透圧は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）と一致した。バルプロ酸が低ナトリウム血症及び SIADH を起こす可能性があり、バルプロ酸を減量し、Zonegran（ゾニサミド）を増量した。Day 288 朝の血中ナトリウム濃度は 135 mEq/L であった。患者は Day 288 に退院した。退院時の診断は拘束性肺疾患であった。拘束性肺疾患及び低ナトリウム血症は Day 288 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、拘束性肺疾患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。また、治験担当医師は、低ナトリウム血症は併存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）：肺炎（RLL pneumonia、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 372、発熱（101.1°F）及び濃緑色で粘稠性が高い分泌物が認められ、Tylenol（アセトアミノフェン）及びイブプロフェンが投与された。Day 373、血中酸素濃度飽和度が 88%に低下し、救急を受診した。頻脈、呼吸数増加が認められ、X 線所見より RLL 肺炎と判断され、シプロフロキサシンが投与された。患者は PICU に入院した。クリンダマイシンの静脈内投与が開始され、後に Augmentin（アモキシシリン／クラブラン酸）に変更された。患者は Day 385 に退院し、肺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、本事象は併存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⑦（医師報告用語、重篤性、重症度）：肺炎（pneumonia、重篤、Grade 3）

報告対象有害事象⑧（医師報告用語、重篤性、重症度）：急性呼吸不全（acute respiratory failure、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 506、肺炎と RSV 陽性のために PICU に入院した。Levaquin（レボフロキサシン）、バンコマイシン、Augmentin（アモキシシリン／クラブラン酸）、アルブテロール及びソルメドロールが投与された。Day 523、Pulmozyme（dornase alfa）及びアジスロマイシンが投与された。患者は Day 525 に退院し、肺炎及び急性呼吸不全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、肺炎及び急性呼吸不全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：複雑部分てんかん、片頭痛、不安、注意欠陥多動性障害

前治療薬：Onfi（クロバザム）、Banzel（ルフィナミド）、Topamax（トピラマート）、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）
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 exacerbation、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 141、頭痛発現。Day 142、夜に 2 回の発作発現、治療薬は必要なかった。Day 143、朝までに 2 時間間隔で 4 回の発作があり、1 回目を除く 3 回の発作に対して治療薬を使用した。頭痛のために救急を受診、病院で 45 秒続く全身性強直性間代性発作が発現し、Ativan（ロラゼパム）及びホスフェニトインが投与された。モニタリングと管理のために入院した。入院後に発作は認められなかった。本事象に対して治験薬の使用はなかった。Day 144 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（intractable seizure [frontotemporoparietal craniotomy]、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 327、患者は硬膜下電極の埋め込みを伴う右前頭側頭頭頂開頭術を受けるために入院した。患者は Day 344 に退院し、事象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：4[redacted] 歳、男性
病歴：てんかん、純型高コレステロール血症、右脚ブロック
前治療薬：カルバマゼピン、Onfi（クロバザム）、Vimpat（ラコサミド）、ガバペンチン
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）：健忘（amnesia、重篤、Grade 3）
経過・処置：Day 202、患者は待機的右側頭葉切除術を受けた。手術直後の期間、患者は錯乱していた。せん妄が解消すると手術後の重大な前向性健忘症を発症した。記憶障害は、難治性の限局性てんかんのための選択的側頭葉切除術に起因して発現したと考えられた。試験期間中にてんかんの悪化は認められなかった。健忘は Day 533 に後遺症を残して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、本事象は側頭葉切除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②（医師報告用語、重篤性、重症度）：脳葉切除（phase 2 EEG monitoring and elective temporal lobectomy for medically intractable focal epilepsy、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 196、患者は手術の評価を目的として頭蓋内電極の移植術を受けた。患者は Day 216 に退院し、事象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、本事象は側頭葉切除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：2[redacted] 歳、女性

病歴：発達遅延、精神遅滞、運動の不器用さ、自閉症、脳性麻痺、運動失調、膣炎、内反足、眠気、脳症、環境アレルギー、脂肪腫（右臀部）、肝酵素上昇、鼓膜切開、慢性便秘、クレアチン増加

前治療薬：Peganone（ethotoin）、トピラマート、プリミドン、Briviact（brivaracetam）、クロナゼパム

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）：脱水（dehydration、重篤、Grade 1）

経過・処置：Day 41、患者は 2 回の下痢を発現した。Imodium（ロペラミド）を服用し、下痢は消失した。患者は経口摂取量が極端に少なく、飲食することができなかった。Day 45、患者は脱水症状で入院した。ブドウ糖輸液が投与された。精神状態が通常に戻り、患者は Day 46 に退院した。脱水は 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：2[redacted] 歳、女性

病歴：認知障害、関節炎（右肩）

前治療薬：フェルバメート、クロナゼパム

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）：手首関節骨折（broken wrist、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 574、フットボール競技中に手首関節骨折を起こした。救急を受診し同日に帰宅した。Day 579 に橈骨遠位端整復内固定術を受けた。本事象は Day 596 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、本事象はフォットボール競技に起因すると考え、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：3[redacted]歳、女性
病歴：傍シルビウス裂症候群、過敏性腸症候群
前治療薬：カルバマゼピン、クロナゼパム、Colace（docusate sodium）、レベチラセタム、Linzess（リナクロチド）、MiraLAX（ポリエチレングリコール 3350）
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）：平滑筋腫（myoma、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）：子宮出血（abnormal uterine bleeding、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 793、異常な子宮出血が認められ筋腫があると診断された。Day 822 に入院し、同日に子宮筋腫と月経間出血を伴う異常な子宮出血のために腹腔鏡下膣式子宮摘出術と両側卵管摘出術を受けた。異形成又は悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。いずれの事象も Day 823 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、両事象は併存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：発達遅延、歩行異常、発語失行、代謝障害、脊柱側弯症、頭部振戦、ドラベ症候群、発作性障害、脳梁切開術、G チューブ留置、metabolic biopsy
前治療薬：クロバザム、ジアゼパム、Vimpat（ラコサミド）、Keppra（レベチラセタム）、Topamax（トピラマート）、Fycompa（ペランパネル）、Bicitra
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）：群発発作（cluster seizures、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 246、発作群発を発現した。Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）が投与され、発作は停止した。救急を受診し、同日に退院した。群発発作は Day 246 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。

被験者番号：[redacted]

年齢・性別：1[redacted]歳、女性
病歴：レット症候群、痙攣発作、Bactrim（ST 合剤）に対する薬物アレルギー
前治療薬：Lamictal（ラモトリギン）
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）：注意力障害（spells of decreased attentiveness、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 280、発作の群発化が過去 3 週間で進行してきたことから、48 時間のビデオ脳波モニタリングを実施するために入院した。モニタリング中に複数の症候性及び非症候性発作が確認された。患者は Day 282 に退院し、事象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（increased in seizures、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 465、発作頻度の増加が認められたために入院した。脳波モニタリングの結果はてんかん性脳症を示唆しており、レノックス・ガストー症候群の診断と一致した。Vimpat（ラコサミド）及び Trileptal（オクスカルバゼピン）の投与が中止され、Keppra（レベチラセタム）、Depakote（バルプロ酸）の投与が開始された。Onfi（クロバザム）が投与され、後に中止された。Banzel（ルフィナミド）は漸増された。Klonopin（クロナゼパム）の就寝前投与が開始された。患者は Day 492 に退院し、事象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：てんかん、遺伝性疾患、自閉症、不安、攻撃的行動、注意欠陥多動性障害、蛋白尿、結晶尿

前治療薬：Topamax（トピラマート）、Trileptal（オクスカルバゼピン）、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）

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）：痙攣発作（recurrent seizures、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 162、通常より発作が多く発現した。治験薬が投与されたが、発作が続いたため救急を受診した。Day 163 に発作の管理とモニタリングのために入院した。Ativan（ロラゼパム）、Keppra（レベチラセタム）、Trileptal（オクスカルバゼピン）、Topamax（トピラマート）、ゾニサミド、オクスカルバゼピン、Sympazan（クロバザム）、ミダゾラム、Onfi（クロバザム）、Versed（ミダゾラム）、Fycompa（ペランパネル）、バルプロ酸及びホスフェニトインによる治療が行われた。ベースラインの状態として 2 分未満の発作を起こし続けたが、群発してはいなかった。患者は、Day 212 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、本事象は併存疾患（レノックス・ガストー症候群）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（recurrent seizures、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 218、再発性の発作が発現し入院した。脳波モニタリングが実施され、Keppra（レベチラセタム）、Ativan（ロラゼパム）、Vimpat（ラコサミド）及び methylprednisone による治療が行われた。患者は Day 221 に退院し、事象は回復したと判定された。本事象に対して治験薬は使用されなかった。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併存疾患（レノックス・ガストー症候群）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）：てんかん重積状態（status epilepticus、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 221 に誤解から Fycompa（ペランパネル）の投与を中止したところ、21 時 30 分頃から発作を起こし始めた。Day 222、発作を繰り返したため入院した。Ativan（ロラゼパム）、Keppra（レベチラセタム）、Fycompa（ペランパネル）及び prednisone が投与された。Day 223、脳波モニタリングを開始した。Day 224、夜間に 4 回の発作があったが、短時間であり治療は行われなかった。患者は Day 228 に退院し、事象は回復したと判定された。本事象に対して治験薬は使用されなかった。

因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は併存疾患（レノックス・ガストー症候群）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）：てんかん（intractable epilepsy [preplanned surgery]、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 230、患者は迷走神経刺激装置（VNS）を埋め込む手術を受けるために入院した。Day 231 に退院し、事象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⑤（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：Day 237、午前 9 時頃から発作の頻度が増加したために救急を受診した。患者は 10 分以内の発作を約 17 回繰り返し、発作の間も完全に回復することがなかった。発作は前兆を伴う強直性間代性発作であった。Ativan（ロラゼパム）及び Keppra（レベチラセ

タム）が投与された。患者は Day 240 に退院し、事象は回復したと判定された。本事象に対して治験薬は使用されなかった。

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）：てんかん（intractable epilepsy [increase seizure frequency]、重篤、Grade 3）

経過・処置：Day 357、発作頻度の増加が認められた。合計 9 回の発作が発現し、VNS のスワイプに反応しなかったため救急を受診し、入院した。Ativan（ロラゼパム）、Solumedrol（メチルプレドニゾロン）、Vimpat（ラコサミド）及び Fycompa（ペランパネル）による治療が行われた。患者は Day 376 に退院し、事象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、本事象は併存疾患（レノックス・ガストー症候群）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：アレルギー性鼻炎、無呼吸による一時睡眠覚醒、再発性皮膚感染症、失禁（尿及び便）、KCNT1 遺伝子変異、発育遅延、前頭側頭葉切除術、筋緊張低下、歩行障害（wide gait）、歯肉炎、自閉症、顕著な行動困難を伴う低機能、不眠症

前治療薬：Klonopin（クロナゼパム）、Diastat（ジアゼパム直腸ゲル）

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）：肺炎（pneumonia、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）：痙攣発作（breakthrough seizure、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 184、患者は痙攣発作のために入院した。治験薬の使用はなかった。フェノバルビタール及び Dilantin（フェニトイン）が投与された。Day 185 の診察で肺炎が確認され、抗生物質が投与された。Day 186 の診察で難治性てんかんと診断され、フェノバルビタールを brivaracetam に変更することとした。患者は Day 211 に退院し、痙攣発作及び肺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、肺炎は併存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。また、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）：発熱（fever、重篤、Grade 2）
経過・処置：Day 28、6 週間前から発作後に原因不明の発熱（最高 103°F）が発現したためにPICU に入院した。入院時検査では、WBC 15500/μL、CRP 19.6 mg/L、ESR 19 mm/hr であった。Day 35、入院後初めて発熱が発現したが、無処置で回復した。Day 36～37、何度か発作が発現したが容体は安定していた。発熱の原因は特定できなかった。クリンダマイシンが処方され、患者は Day 37 に退院した。発熱は Day 37 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、男性
病歴：発作性疾患、クローン病、アデノイド切除
前治療薬：Keppra（レベチラセタム）、クロナゼパム、ラモトリギン
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）：膵炎（pancreatitis、重篤、Grade 1）
経過・処置：Day 28、腹痛が発現し、救急を受診した。膵炎と診断され、膵炎による疼痛コントロールのために Day 29 に入院した。Dilaudid（ヒドロモルフォン）、アセトアミノフェン及びフェンタニルが投与された。容体は安定し、Day 37 に退院した。膵炎は Day 37 に回復したと判定された。原因として特定された食事以外に、他の原因は認められなかった。
因果関係及びその判定根拠：治験担当医師は、本事象は食事に起因すると考え、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）：てんかんにおける原因不明の突然死（sudden unexplained death in epilepsy、重篤［死亡］、Grade 5）
経過・処置：Day 486 に患者の母親より、Day 484 に患者がてんかんによる原因不明の突然死に至ったことが報告された。詳細な経過は入手不能であった。
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、男性
病歴：食道炎、胆汁性胃炎、自閉症、知的障害、衝動制御障害、喘息、季節性アレルギー、吐き気、便秘、頻繁な棘波、腎結石、注意欠陥多動性障害
前治療薬：Topamax（トピラマート）、Lyrica（プレガバリン）、Aptiom（eslicarbazepine acetate）、オクスカルバゼピン、アセタゾラミド、クロラゼプ酸二カリウム

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）：肺炎（right lower lobe pneumonia、重篤、Grade 2）

経過・処置：Day 528、咳嗽、うっ血及び発熱のために救急を受診した。臨床検査値、胸部 X 線で異常は認められなかった。Day 530、嗜眠及び急激な発熱が発現し、救急を受診した。胸部 X 線で右下葉浸潤が認められ、管理のために入院した。セフトリアキソン及び Zithromax（アジスロマイシン）が投与された。容体は安定し、患者は Day 533 に退院した。肺炎は Day 182 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。

被験者番号： [redacted]

年齢・性別：2[redacted]歳、男性

病歴：気管切開、G チューブ留置、皮膚移植、発作後の攻撃性、精神遅滞

前治療薬：Vimpat（ラコサミド）、Depakote（バルプロ酸）、Lamictal（ラモトリギン）

治験薬投与量：20 mg（使用日不明）

報告対象有害事象（医師報告用語、重篤性、重症度）：自殺企図（suicide attempt、重篤［死亡の恐れ］、Grade 4）

経過・処置：Day 54、患者は 6 階の窓から飛び出そうとして、家族に制止された。怪我はなかった。家族の介入がなければ 6 階の窓から転落した可能性があり、死亡の恐れのある自殺企図と判断された。患者は入院し、後に退院した。自殺企図は回復したと判定された。患者の母親は、治験薬の最後の使用とイベントの間の間隔は少なくとも 2 週間であると報告した。

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。

なお、当該患者は study diary を提出しなかったため、治験薬投与後のデータが不明であり、安全性解析対象集団に含まれていない。

2.7.6.9　Tarquinio et al., 2022（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3

2.7.6.9.1　参照文献

標題：　Safety of Diazepam Nasal Spray in Children and Adolescents With Epilepsy: Results From a Long-Term Phase 3 Safety Study

著者：　Daniel Tarquinio, DO, Dennis Dlugos, MD, James W. Wheless, MD, Jay Desai, MD, Enrique Carrazana, MD, Adrian L. Rabinowicz, MD

出典：　Pediatric Neurology. 2022;132:50-55.

2.7.6.9.2　目的

学童期及び青年期の被験者でのジアゼパム点鼻液の安全性の比較

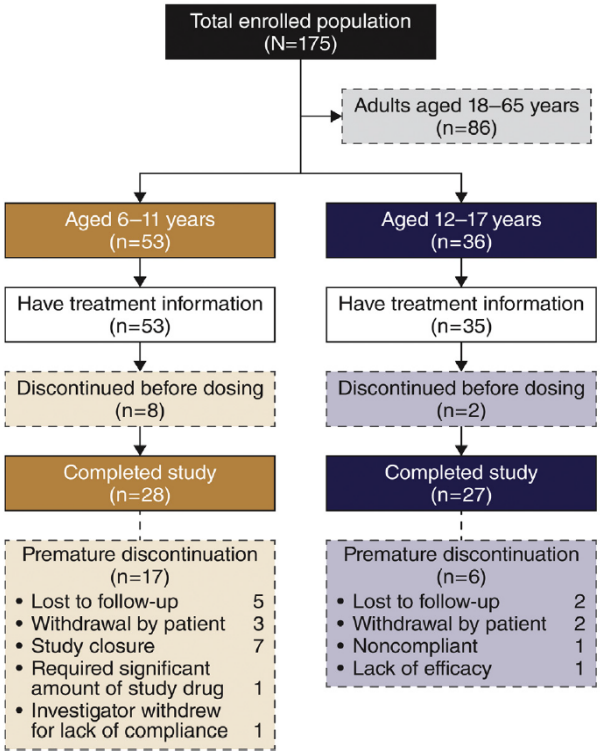
2.7.6.9.3　試験方法

DIAZ.001.05 試験に参加した被験者のうち、6～17 歳のてんかん患者を対象に学童期及び青年期のてんかん患者に対するジアゼパム点鼻液の安全性を評価した。DIAZ.001.05 試験の試験方法は 2.7.6.8 に示す。

2.7.6.9.4　試験対象及び治験薬の曝露

被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示す。DIAZ.001.05 試験に参加した被験者 175 例のうち 6～17 歳の被験者は 89 例（6～11 歳 53 例、12～17 歳 36 例）であった。このうち 1 回以上の治験薬を受けた 78 例（6～11 歳 45 例、12～17 歳 33 例）を対象に小児被験者での安全性を評価した。23 例（6～11 歳 17 例、12～17 歳 6 例）が途中で試験を中止し、試験を完了した被験者は 55 例（6～11 歳 28 例、12～17 歳 27 例）であった。

図 2.7.6.9-1　被験者の内訳



Source：Tarquinio 2022（5.3.5.2-3）Figure 1

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-1 に示す。女性の割合は 6～11 歳及び 12～17 歳でそれぞれ 57.8%及び 39.4%であった。年齢の中央値はそれぞれ 7.0 歳及び 13.0 歳、体重の平均値は 25.6 kg 及び 50.6 kg であった。

表 2.7.6.9-1　人口統計学的特性

Characteristic	Age, y	
	6-11 (n = 45)	12-17 (n = 33)
Sex, female, n (%)	26 (57.8)	13 (39.4)
Race		
White	39 (86.7)	23 (69.7)
Black or African American	3 (6.7)	8 (24.2)
Asian	3 (6.7)	1 (3.0)
Other	0	1 (3.0)
Not Hispanic or Latino	34 (75.6)	29 (87.9)
Age, y		
Mean (S.D.)	8.0 (1.76)	13.8 (1.58)
Median (range)	7.0 (6-11)	13.0 (12-17)
Weight, kg		
Mean (S.D.)	25.6 (9.87)	50.6 (16.61)
Median (range)	23.8 (12-64)	49.9 (24-78)
Height, cm		
Mean (S.D.)	120.7 (22.05)	154.2 (14.73)
Median (range)	120.0 (46-161)	153.5 (127-183)

Source：Tarquinio 2022（5.3.5.2-3）Table 1

ほとんどの被験者は、試験期間中に 11 回以上の NRL-1 投与を受けた。6～11 歳の被験者での 1 カ月あたりの投与回数の中央値（範囲）は 1.7（1～8）回であり、投与期間は 35/45 例（77.8%）が 12 カ月以上であった。12～17 歳の被験者での 1 カ月あたりの投与回数の中央値（範囲）は 2.1（1～6）回であり、投与期間は 30/33 例（90.9%）が 12 カ月以上であった。

2.7.6.9.5　結果

有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-2 に示す。有害事象の発現割合は、6～11 歳及び 12～17 歳の被験者でそれぞれ 91.1%及び 81.8%であった。年齢層合計で痙攣発作以外に多く認められた有害事象は、上咽頭炎（19.2%）、上気道感染（17.9%）及び発熱（17.9%）であった。治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 11 例（14.1%）であり、そのほとんどが投与経路に関連していた（例えば、鼻粘膜症状）。2 例以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、鼻出血（2.6%）及び傾眠（2.6%）であった。重篤な有害事象の発現割合は 35.9%であった。本試験では、呼吸抑制は認められなかった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連がないと判断された。有害事象のために試験中止に至った被験者はいなかった。

試験期間中の各評価時点でそれぞれ 0～2 例にグレード 1A の鼻腔刺激性（すなわち局所的な鼻粘膜の刺激性又は炎症）が認められた。15 mg を投与された 6～11 歳の 1 例では、Day 270 にグレード 1B の鼻腔刺激性（すなわち表層粘膜びらん）が認められたが、12～17 歳の被験者ではグレード 1B の鼻腔刺激性は認められなかった。6～11 歳の被験者でベースライン時に NIH ツールボックス臭気識別テストが実施された被験者は 4 例（8.9%）のみであり、この年齢層での嗅覚に及ぼす影響の評価は困難であった。ベースライン時に臭気識別テストが実施された 12～17 歳の被験者は 9 例（27.3%）であり、ベースライン時のスコアの中央値（最小値、最大値）は 4.0（2.0、7.0）であった。臭気識別スコアのベースラインから Day 30 及び Day 90 の変化量の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ 1.0（−6.0、4.0）及び 2.0（−2.0、3.0）であり、数値的に増加（改善）し、Day 150 までにベースライン値に戻った。

小児被験者では 1634 件の発作に対して NRL-1 が投与され、そのうち 1 回目投与から 24 時間以内に 2 回目の投与が行われたのは 186 件（11.4%）であった。6～11 歳の被験者では、23/45 例（51.1%）で発現した 90/784 件（11.5%）の発作に対して 2 回目投与が行われ、2 回目の投与時期は 22 件（24.4%）が 1 回目投与から 4 時間以内、68 件（75.6%）が 1 回目投与の 4～24 時間後であった。12～17 歳の被験者では、18/33 例（54.5%）で発現した 96/850 件（11.3%）の発作に対して 2 回目投与が行われ、2 回目の投与時期は 48 件（50.0%）が 1 回目投与から 4 時間以内、48 件（50.0%）が 1 回目投与の 4～24 時間後であった。治験薬と関連のある有害事象は、6～11 歳の被験者では、1 回目投与から 4 時間以内に 2 回目投与を受けた 13 例のうち 2 例に 2 件（鼻出血及び扁桃肥大、各 1 件）、4～24 時間後に 2 回目投与を受けた 10 例のうち 1 例に 1 件（眼刺激）が認められた。12～17 歳の被験者では、4 時間以内に 2 回目の投与を受けた 9 例のうち 4 例に 6 件（鼻出血、鼻部不快感、鼻粘膜障害、鼻漏、傾眠及び睡眠障害、各 1 件）、4～24 時間後に 2 回目投与を受けた 9 例のうち 1 例に 1 件（発疹）が認められた。

6～17 歳の小児被験者全体では、30/78 例（38.5%）がクロバザムの併用治療を受けていた。年齢の平均値は 10.7 歳であり、月平均 2.5 回の NRL-1 投与を受けた。クロバザムを併用した 30 例

中 27 例（90.0%）に有害事象が認められ、このうち 5 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。33/78 例（42.3%）がジアゼパム直腸ゲルによる治療歴を有していた。年齢の平均値は 10.4 歳であり、月平均 2.3 回の NRL-1 投与を受けた。ジアゼパム直腸ゲルによる治療歴のある 33 例中 30 例（90.9%）に有害事象が認められ、このうち傾眠の 1 件を含む 5 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

NRL-1 の投与頻度が 1 カ月平均 2 回以上の被験者と 2 回未満の被験者の数はいずれも 39 例であり、投与頻度別の有害事象発現割合はいずれも 87.2%（34/39 例）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、1 カ月平均 2 回以上の被験者及び 2 回未満の被験者でそれぞれ 20.5%及び 7.7%であり、2 回以上の被験者で高かった。NRL-1 投与頻度が 1 カ月平均 2 回以上の被験者では治験薬と関連のある傾眠が 2 例に認められた。

表 2.7.6.9-2　有害事象

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

Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse event
Source：Tarquinio 2022（5.3.5.2-3）Table 2

2.7.6.9.6　結論

てんかん患者を対象とした長期安全性試験（DIAZ.001.05 試験）での小児被験者を対象とした本解析では、NRL-1 反復投与時の小児被験者での安全性プロファイルは、全体集団（6～65 歳）での安全性プロファイルと同様であった。また、クロバザムの併用、ジアゼパム直腸ゲルの使用歴の有無又は NRL-1 の使用パターン（1 カ月に 2 回を超える投与、同一エピソードに対する 1 回目投与から 4 時間以内の 2 回目投与）は、小児被験者での安全性プロファイルを変化させなかった。小児被験者では治験薬と関連のある有害事象のために試験中止に至った被験者はいなかった。

本解析の結果は、6 歳以上の小児患者に対する年齢と体重に応じた NRL-1 の推奨用量が適切であることを示唆した。

2.7.6.10　Vazquez et al., 2021（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-4

2.7.6.10.1　参照文献

標題：　Lack of observed impact of history or concomitant treatment of seasonal allergies or rhinitis on repeated doses of diazepam nasal spray administered per seizure episode in a day, safety, and tolerability: Interim results from a phase 3, open-label, 12-month repeat-dose safety study

著者：　Blanca Vazquez, James Wheless, Jay Desai, Adrian L. Rabinowicz, Enrique Carrazana

出典：　Epilepsy & Behavior. 2021;118:107898.

2.7.6.10.2　目的

季節性アレルギー又は鼻炎を有するてんかん患者でのジアゼパム点鼻液の安全性及び忍容性の評価

2.7.6.10.3　試験方法

DIAZ.001.05 試験の中間集計データ（データカットオフ：2019 年 10 月 31 日）を用い、6～65 歳の季節性アレルギー又は鼻炎を有するてんかん患者にジアゼパム点鼻液を反復投与した時の安全性及び忍容性を評価した。DIAZ.001.05 試験の試験方法は 2.7.6.8 に示す。

2.7.6.10.4　試験対象及び治験薬の曝露

データカットオフまでに組み入れられた被験者 175 例のうち、安全性解析対象集団は 158 例であり、内訳は季節性アレルギー又は鼻炎の病歴を有する被験者が 62 例（39.2%）、病歴のない被験者が 96 例であった。被験者の人口統計学的特性は、季節性アレルギー又は鼻炎の病歴を有する被験者集団及び病歴がない被験者集団でそれぞれ女性 56.5%及び 52.1%、平均年齢 22.3 歳（範囲：6～59 歳）及び 24.3 歳（範囲：6～65 歳）であった（表 2.7.6.10-1）。ジアゼパム点鼻液の投与期間は両集団ともに大半の被験者（それぞれ 82.3%及び 67.7%）が 12 カ月以上であり、投与回数は 21 回以上の被験者がそれぞれ 38.7%及び 39.6%であった。

表 2.7.6.10-1　人口統計学的特性及び他の基準値

Variable	Allergic History (n = 62)	No Allergic History (n = 96)
Age, years, mean ± SD (range)	22.3 ± 14.8 (6–59)	24.3 ± 15.4 (6–65)
Weight, kg, mean ± SD (range)	62.1 ± 33.7 (17–147)	60.2 ± 33.8 (12–221)
Sex, n (%)		
Male	27 (43.5)	46 (47.9)
Female	35 (56.5)	50 (52.1)
Race, n (%)		
White	49 (79.0)	81 (84.4)
Black/African-American	8 (12.9)	7 (7.3)
Asian	2 (3.2)	2 (2.1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	3 (4.8)	2 (2.1)
Other	0	4 (4.2)
Dose of diazepam nasal spray, n (%)		
5 mg	3 (4.8)	5 (5.2)
10 mg	21 (33.9)	31 (32.3)
15 mg	16 (25.8)	29 (30.2)
20 mg	22 (35.5)	31 (32.3)

Source：Vazquez 2021（5.3.5.2-4）Table 1

2.7.6.10.5　結果

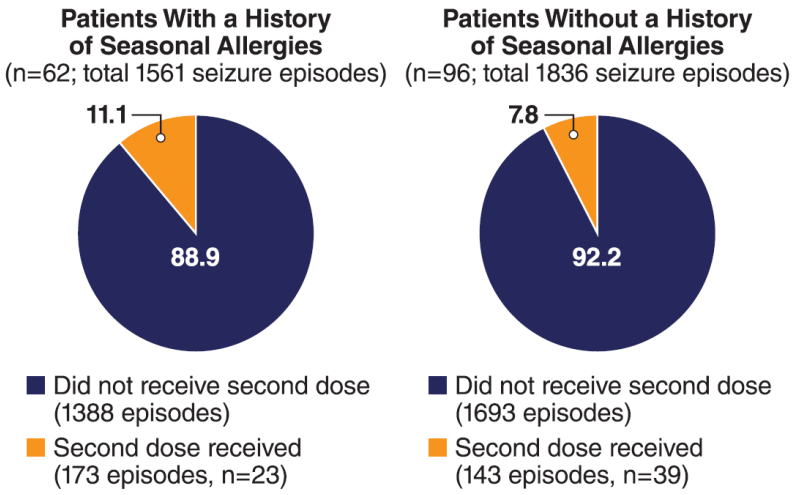
有効性の結果

DIAZ.001.05 試験では有効性評価項目を事前に設定していなかったため、本報告では発作エピソードに対する救済治療としての 2 回目投与の有無によってジアゼパム点鼻液の有効性を評価した。

季節性アレルギー又は鼻炎の病歴を有する部分集団 62 例でジアゼパム点鼻液が投与された発作エピソードは 1561 件であった。そのうち 23 例で認められた 173 件（11.1%）の発作エピソードに対して同日中に 2 回目のジアゼパム点鼻液投与が行われた（図 2.7.6.10-1）。2 回目投与を行った発作エピソードの季節別の割合は、冬が 37/319 件（11.6%）、春が 36/400 件（9.0%）、夏が 52/475 件（10.9%）、秋が 47/364 件（12.9%）であった。ジアゼパム点鼻液の単回投与のみが行われた発作エピソードの季節別の集計は行わなかった。

季節性アレルギー又は鼻炎の病歴がない部分集団 96 例では 1836 件の発作エピソードに対してジアゼパム点鼻液が投与され、そのうち 39 例で認められた 143 件（7.8%）の発作エピソードに対して同日中に 2 回目のジアゼパム点鼻液投与が行われた（図 2.7.6.10-1）。

図 2.7.6.10-1　同日中にジアゼパム点鼻液の 2 回目投与が行われた発作エピソードの割合



Source：Vazquez 2021（5.3.5.2-4）Fig. 1

安全性の結果

部分集団別の主な有害事象を表 2.7.6.10-2 に示す。

季節性アレルギー又は鼻炎の病歴を有する部分集団では、50 例（80.6%）に有害事象が認められ、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 12 例（19.4%）であった。2%以上の被験者に認められた主な治験薬と関連のある有害事象（発現割合）は、鼻部不快感（4.8%）及び鼻漏（3.2%）であった。重篤な有害事象が 23 例（37.1%）に認められたが、いずれも治験薬と関連はないと判定された。

季節性アレルギー又は鼻炎の病歴のない部分集団では、69 例（71.9%）に有害事象が認められ、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者は 14 例（14.6%）であった。重篤な有害事象が 22 例（22.9%）に認められたが、いずれも治験薬と関連はないと判定された。

季節別の有害事象発現割合は部分集団間でほぼ一致していた（表 2.7.6.10-3）。

バイタルサイン又は臨床検査値では臨床的に重要な傾向はなく、心電図の異常も観察されなかった。

表 2.7.6.10-2　有害事象

AE, n (%)	Allergic History (n = 62)	No Allergic History (n = 96)
肺炎	10 (16.1)	1 (1.0)
痙攣発作	10 (16.1)	13 (13.5)
上気道感染	10 (16.1)	2 (2.1)
発熱	8 (12.9)	2 (2.1)
上咽頭炎	5 (8.1)	7 (7.3)
傾眠	5 (8.1)	2 (2.1)
インフルエンザ	4 (6.5)	4 (4.2)
鼻漏	4 (6.5)	0
副鼻腔炎	4 (6.5)	2 (2.1)
尿路感染	4 (6.5)	3 (3.1)
浮動性めまい	1 (1.6)	6 (6.3)
鼻部不快感	3 (4.8)	6 (6.3)

Source：Vazquez 2021（5.3.5.2-4）Table 2

表 2.7.6.10-3　季節別の有害事象

Season, n (%)	Allergic History (n = 62)	No Allergic History (n = 96)
Overall TEAEs		
December–February (winter)	30 (48.4)	31 (32.3)
March–May (spring)	30 (48.4)	24 (25.0)
June–August (summer)	32 (51.6)	30 (31.3)
September–November (fall)	24 (38.7)	30 (31.3)
Treatment-related TEAEs		
December–February (winter)	5 (8.1)	8 (8.3)
March–May (spring)	6 (9.7)	2 (2.1)
June–August (summer)	6 (9.7)	3 (3.1)
September–November (fall)	6 (9.7)	4 (4.2)

TEAE, treatment-emergent adverse event.

Source：Vazquez 2021（5.3.5.2-4）Table 3

2.7.6.10.6　結論

同一の発作エピソードに対する同日中のジアゼパム点鼻液の 2 回目投与は、季節性アレルギー又は鼻炎の病歴の有無による影響が認められず、ジアゼパム点鼻液の有効性は季節性アレルギーの病歴を有する被験者でも維持されることが示唆された。季節性アレルギー又は鼻炎の病歴の有無による部分集団間で安全性に差異は認められなかった。

2.7.6.11　Sperling et al., 2022（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-5

2.7.6.11.1　参照文献

標題：　Use of second doses of Valtoco® (diazepam nasal spray) across 24 hours after the initial dose for out-of-hospital seizure clusters: Results from a phase 3, open-label, repeat-dose safety study

著者：　Michael R. Sperling, James W. Wheless, R. Edward Hogan, Dennis Dlugos, Gregory D. Cascino, Kore Liow, Adrian L. Rabinowicz, Enrique Carrazana, DIAZ 001.05 Study Group

出典：　Epilepsia. 2022;63:836-843.

2.7.6.11.2　目的

DIAZ.001.05 試験に参加した被験者を対象に群発発作治療におけるジアゼパム点鼻液の 1 回目投与から 24 時間以内の 2 回目投与の発作回数低減に対する有効性を評価する探索的解析

2.7.6.11.3　試験方法

DIAZ.001.05 試験で群発発作に対して NRL-1 の 1 回目投与から 24 時間以内に 2 回目の投与を行った被験者を対象とした追加解析を実施した。DIAZ.001.05 試験の試験方法は 2.7.6.8 に示す。

2.7.6.11.4　試験対象及び治験薬の曝露

DIAZ.001.05 試験には 175 例が組み入れられ、このうち 163 例（全体集団）で発現した 3853 件の群発発作に対して NRL-1 が合計 4390 回投与された。1 回目投与から 24 時間以内の 2 回目投与は、79 例（48.5%）に合計 485 回実施された。52 回の投与については、1 回目投与か 2 回目投与か患者日記の記録から判断できなかった。

2 回目投与を行った被験者の割合は、試験開始後の期間によってばらつきが認められた。2 回目投与を実施した群発発作は 3853 件中 485 件（12.6%）であり、大半の群発発作は 1 回の投与でコントロールされた。

対象被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-1 に示す。2 回目投与集団での人口統計学的特性及び曝露期間は全体集団と同様であり、2 回目投与集団の曝露期間は大半の被験者（82.3%）で 12 カ月以上であった。

表 2.7.6.11-1　人口統計学的特性及び曝露期間

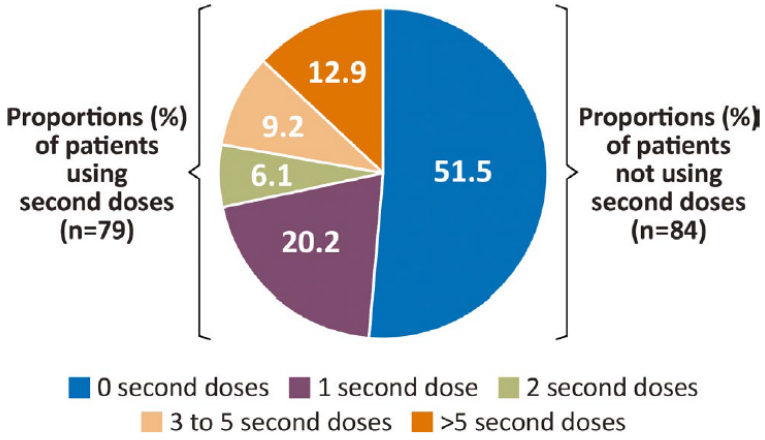
Variable	Second-dose subgroup (*n* = 79)	Overall population (*N* = 163)
Sex, *n* (%)		
Male	39 (49.4)	74 (45.4)
Female	40 (50.6)	89 (54.6)
Age, years		
Mean (SD)	22.7 (15.1)	23.1 (15.1)
Range	6 to 59	6 to 65
Weight, kg, mean (SD)	60.0 (36.0)	60.2 (33.6)
Duration of exposure, *n* (%)		
<6 mo	2 (2.5)	9 (5.5)
6 to <12 mo	12 (15.2)	21 (12.9)
≥12 mo	65 (82.3)	133 (81.6)

Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Table 1

2.7.6.11.5　結果

2 回目投与を行った回数が 1 回の被験者は 163 例中 33 例（20.2%）であった（図 2.7.6.11-1）。2 回目投与を 1 回以上行った被験者での 2 回目投与の回数の中央値は 2.0 回（範囲：1～82 回）、平均値は 6.1 回であった。

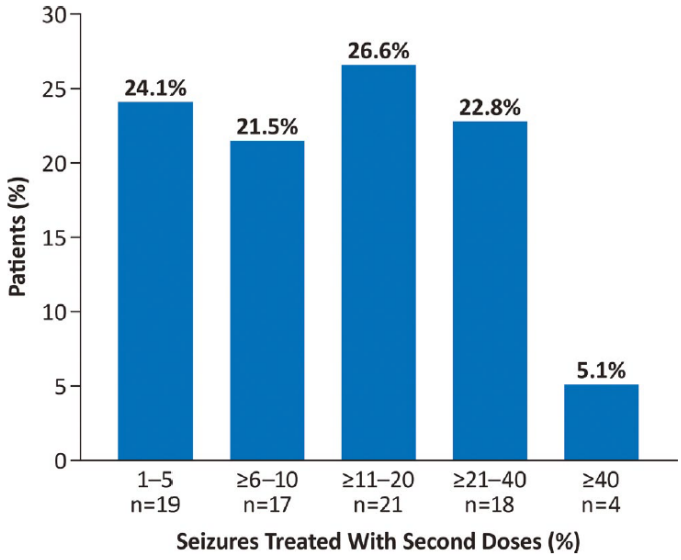
図 2.7.6.11-1　2 回目投与を行った回数別の被験者の割合



Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Figure 1

被験者ごとの 2 回目投与が行われた発作の割合を図 2.7.6.11-2 に示す。2 回目投与が行われた被験者 79 例のうち 36 例（45.6%）は、2 回目投与が行われた発作の割合が 11%未満であり、2 回目投与が行われた発作の割合が 40%を超えた被験者は 4 例（5.1%）であった。2 回目投与が行われた被験者 79 例での 2 回目投与が行われた発作の割合の中央値は 11.5%であった。

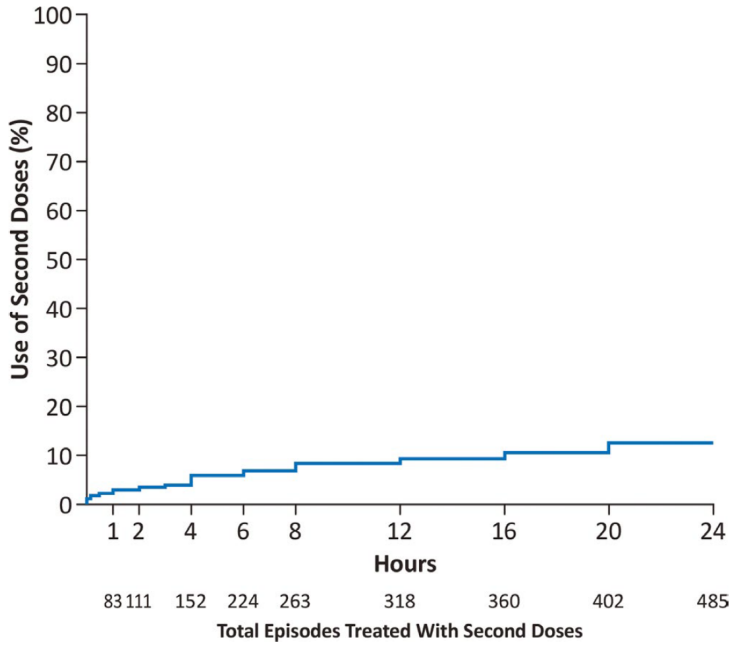
図 2.7.6.11-2　被験者ごとの 2 回目投与が行われた発作の割合



Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Figure 2

2 回目投与が行われた発作の 1 回目投与からの時間分布を図 2.7.6.11-3 に示す。ジアゼパム点鼻液の 1 回目投与から 24 時間以内の 2 回目投与は、79 例の被験者で合計 485 回の発作に対して行われた。2 回目投与は 24 時間までの期間にわたって比較的均等に分布しており、その内訳は 0～4 時間が 152 回（3.9%）、4～6 時間が 72 回（1.9%）、6～8 時間が 39 回（1.0%）、8～12 時間が 55 回（1.4%）、12～16 時間が 42 回（1.1%）、16～20 時間が 42 回（1.1%）、20～24 時間が 83 回（2.2%）であった。

図 2.7.6.11-3　2 回目投与が行われた発作の 1 回目投与からの時間分布



Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Figure 3

有害事象が認められた被験者は、全体集団（163 例）及び 2 回目投与が行われた集団（79 例）でそれぞれ 134 例（82.2%）及び 67 例（84.8%）であり、治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者はそれぞれ 30 例（18.4%）及び 19 例（24.1%）であった。重篤な有害事象が認められた被験者は、それぞれ 50 例（30.7%）及び 28 例（35.4%）であった（表 2.7.6.11-2）。治験薬と関連のある重篤な有害事象はなかった。試験期間中の死亡（てんかんにおける原因不明の突然死）が 1 例、試験中止に至った有害事象（大うつ病）が 1 例に認められた。これらはいずれも 2 回目投与が行われた被験者であった。いずれも治験薬との関連はないと判断された。

表 2.7.6.11-2　有害事象発現状況

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

Abbreviation: SAE, serious adverse event.
a　Not deemed possibly or probably treatment related.
Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Table 2

2 回目投与から 1 日以内に発現した有害事象は 12 例（15.2%）に認められた（表 2.7.6.11-3）。2%以上の被験者に認められた有害事象は、痙攣発作、鼻出血及び嘔吐（それぞれ 2.5%）であった。治験薬と関連のある有害事象は 4 例（5.1%）に認められた。2%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は鼻出血（2.5%）のみであった。

表 2.7.6.11-3　2 回目投与から 1 日以内に発現した有害事象

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

Source：Sperling 2022（5.3.5.2-5）Table 3

2.7.6.11.6　結論

救急治療薬の初回投与後に発作が持続する場合、群発発作をコントロールするために救急治療薬の 2 回目投与が必要になる場合があるが、本試験でジアゼパム点鼻液の 2 回目投与を行った発作は比較的少なく（群発発作の 12.6%）、2 回目投与を行った被験者は少なかった。2 回目投与を行った被験者の大半は、試験期間中に発現した群発発作の一部に対して 1～2 度使用したのみであった。試験期間中にジアゼパムの用量を増量した被験者は少数であるが、これは 2 回目投与の必要性にわずかな影響を与えた。初回用量を安全に増量できることは薬剤の利点を表しており、医師にとって患者のニーズに対応することを可能にする。

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

1 回目投与から 2 回目投与の経時的な使用割合は 24 時間を通じて一貫して低く、1 回目投与後の初期と後期の時点で差が認められなかったことから、1 回目投与後に持続的な効果が得られることが示唆された。

2.7.6.12　Penovich et al., 2021（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-6

2.7.6.12.1　参照文献

標題：　Examining the patient and caregiver experience with diazepam nasal spray for seizure clusters: Results from an exit survey of a phase 3, open-label, repeat-dose safety study

著者：　Patricia Penovich, James W. Wheless, R. Edward Hogan, Cynthia Guerra, David F. Cook, Enrique Carrazana, Adrian L. Rabinowicz

出典：　Epilepsy & Behavior. 2021;121:108013.

2.7.6.12.2　目的

DIAZ.001.05 試験でジアゼパム点鼻液を使用した患者及び介助者を対象に、ジアゼパム点鼻液投与のタイミング、投与の容易さ及び自宅外での使用の快適さに関する反応を評価する。

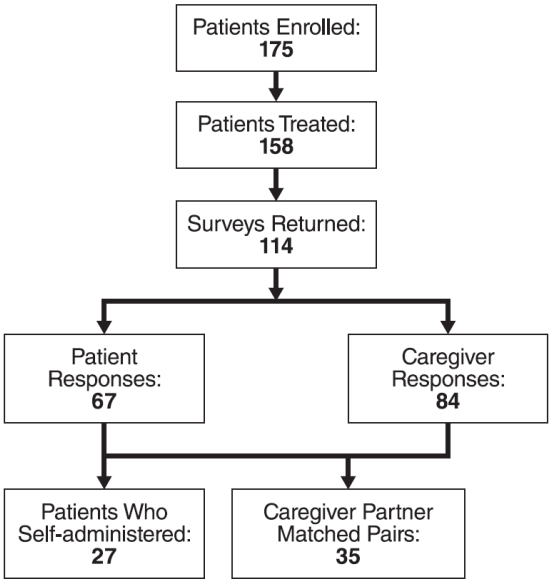
2.7.6.12.3　方法

DIAZ.001.05 試験の中間集計（データカットオフ：2019 年 10 月 31 日）までにジアゼパム点鼻液を使用した患者本人及び介助者を対象として、アンケート形式で使用経験に関する調査を行った。DIAZ.001.05 試験の試験方法は 2.7.6.8 に示す。

2.7.6.12.4　調査対象

データカットオフ（2019 年 10 月 31 日）までに DIAZ.001.05 試験に組み入れられた被験者 175 例のうち、158 例で発現した 3370 件の群発発作に対して 3724 回のジアゼパム点鼻液投与が行われた。本調査では 67 名の患者と 84 名の介助者（35 組の患者と介助者のペアを含む）から回答が得られた。回答した患者のうち、自らジアゼパム点鼻液を使用した患者は 27 名であった（図 2.7.6.12-1）。なお、調査に回答した患者のうち安全性データを有していた患者は 66 名であり、結果は 66 名を対象に集計した。

図 2.7.6.12-1　調査回答者の内訳



Source：Penovich 2021（5.3.5.2-6）Fig. 1

調査に回答した患者 66 名の特性を表 2.7.6.12-1 に示す。回答した患者の内訳は、男性 35 名（53.0%）及び女性 31 名（47.0%）、年齢の中央値は 24.5 歳（範囲：7～65 歳）、ジアゼパム点鼻液の使用期間は 1 年以上が 78.8%であった。

群発発作に対する Rescue 治療を受けたことがある患者は 53 名であり、このうちジアゼパム直腸ゲルを使用した患者は 31 名であった。ジアゼパム直腸ゲルによる治療歴を有する患者の年齢の中央値は 14 歳（範囲：7～51 歳）であった。

表 2.7.6.12-1　調査に回答した患者の特性

Demographics n (%)	5 mg (*n* = 1)	10 mg (*n* = 18)	15 mg (*n* = 20)	20 mg (*n* = 27)	Total (*n* = 66)
Sex					
Male	0	11 (61.1)	9 (45.0)	15 (55.6)	35 (53.0)
Female	1 (100)	7 (38.9)	11 (55.0)	12 (44.4)	31 (47.0)
Race					
White	1 (100)	12 (66.7)	16 (80.0)	22 (81.5)	51 (77.3)
Black or African American	0	2 (11.1)	2 (10.0)	2 (7.4)	6 (9.1)
Asian	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1 (5.0)	2 (7.4)	3 (4.5)
Other	0	2 (11.1)	1 (5.0)	1 (3.7)	4 (6.1)
Age, y					
Median	26.0	11.5	24.0	35.0	24.5
Range	26–26	7–65	12–54	11–59	7–65
Duration of exposure					
<6 mo	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.5)
6–<12 mo	1 (100.0)	7 (38.9)	2 (10.0)	3 (11.1)	13 (19.7)
≥12 mo	0	10 (55.6)	18 (90.0)	24 (88.9)	52 (78.8)

Source：Penovich 2021（5.3.5.2-6）Table 1

調査に回答した介助者 84 名の特性を表 2.7.6.12-2 に示す。介助者は未回答の 1 名を除き、いずれも患者の家族であった。介助者の年齢の中央値は 47 歳（29～73 歳）であり、介助対象者の年齢は 6～11 歳が 36 名（42.9%）、12～17 歳が 26 名（30.9%）であった。

群発発作に対する Rescue 治療を行ったことがある介助者は 67 名であり、このうちジアゼパム直腸ゲルを使用した介助者は 57 名であった。

表 2.7.6.12-2　調査に回答した介助者の特性

Characteristic	n (%)
Caregiver type	
Family caregiver	83 (98.8)
Professional caregiver	0 (0)
No answer	1 (1.2)
Gender	
Male	12 (14.3)
Female	69 (82.1)
Nonbinary/third gender	0 (0)
No answer	3 (3.6)
Age, median, y (range)	47 (29–73)
18–30	2 (2.4)
31–40	24 (28.6)
41–50	30 (35.7)
51–60	14 (16.7)
61–70	10 (11.9)
71–80	2 (2.4)
No answer	2 (2.4)
Highest education level	
Elementary school	1 (1.2)
Less than high school (middle school)	3 (3.6)
High school	16 (19.0)
College	47 (56.0)
Graduate school	14 (16.7)
Trade program	3 (3.6)
Prior use of seizure rescue medications, yes	67 (79.8)
Diazepam rectal gel	57 (85.1)*
Patient age	
Child (6–11 y)	36 (42.9)
Adolescent (12–17 y)	26 (30.9)
Adult (≥18 y)	22 (26.2)
Number of doses administered to patients	2641

*Of the 67 caregivers who reported prior use of rescue medications.
Source：Penovich 2021（5.3.5.2-6）Table 3

2.7.6.12.5　結果

患者の回答

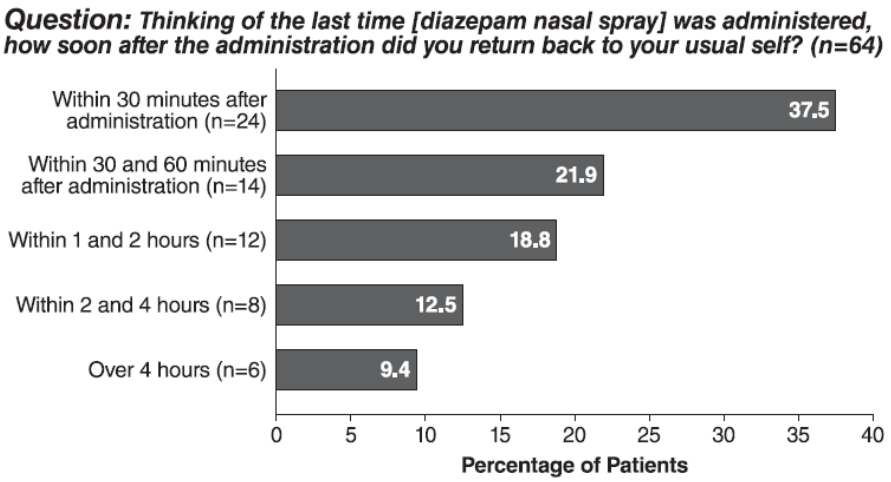
ジアゼパム直腸ゲルとの比較では、公共の場でのジアゼパム直腸ゲルの使用について、ジアゼパム点鼻液に比べ“not at all comfortable”と回答した患者の割合が 86.7%、自宅での介助者によるジアゼパム直腸ゲルの使用について、ジアゼパム点鼻液に比べ“not at all comfortable”と回答した患者の割合が 64.5%であった。83.9%（26/31 名）の患者が、治療の利便性を考慮すると今後はジアゼパム点鼻薬のみを使用することを希望すると回答した。

患者のうち 87.9%は、外出時に自ら又は介助者がジアゼパム点鼻液を携行したと回答した。患者の 84.5%はジアゼパム点鼻液を携行することについて“extremely comfortable”又は“very comfortable”と回答し、78.8%はジアゼパム点鼻液があれば自宅外での活動が“very comfortable”と回答した。

ジアゼパム点鼻液使用から通常の状態に回復するまでに要した時間は、1 時間以内が 59.4%であった（図 2.7.6.12-2）。

ジアゼパム点鼻液による治療の満足度は、患者の 80.3%（53/66 名）が“very satisfied”又は“satisfied”と回答した。

図 2.7.6.12-2　ジアゼパム点鼻液使用から通常の状態に回復するまでの時間（患者回答）



Source：Penovich 2021（5.3.5.2-6）Fig. 2

介助者の回答

ジアゼパム点鼻液の投与について、介助者の 54.3%（44/81 名）、39.5%（32/81 名）及び 4.9%（4/81 名）がそれぞれ“extremely easy”、“very easy”及び“somewhat easy”と回答し、“not at all easy”と回答した介助者は 1 名であった。

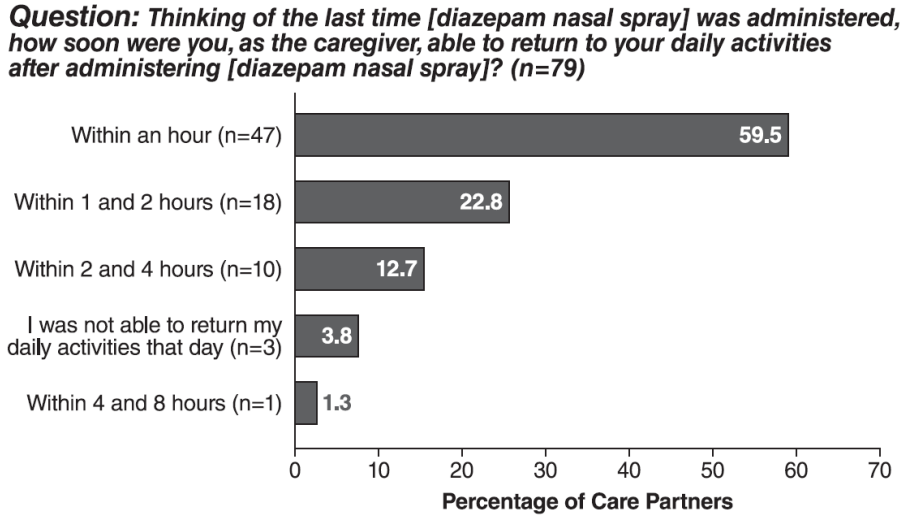
ジアゼパム直腸ゲルとの比較では、64.3%（36/56 名）の介助者がジアゼパム直腸ゲルの使用はジアゼパム点鼻液と比較して“not at all easy”と回答し、ジアゼパム直腸ゲルの使用が“extremely easy”又は“very easy”と回答した介助者は 4 名（7.1%）であった。

外出時にジアゼパム点鼻液を携行した介助者の割合は 97.6%（80/82 名）であり、携行することが“extremely comfortable”又は“very comfortable”と回答した介助者の割合は 93.8%（76/81 名）であった。公共の場でジアゼパム点鼻液を使用することについて、“extremely comfortable”又は“very comfortable”と回答した介助者の割合は 89.6%（69/77 名）であり、公共の場でジアゼパム直腸ゲルを使用することについて 87.0%（47/54 名）は“not at all comfortable”と回答した。

ジアゼパム点鼻液使用から介助者が日常生活に復帰するまでの時間は、1 時間以内が 59.5%（47/79 名）であった（図 2.7.6.12-3）。

ジアゼパム点鼻液による治療の満足度は、介助者の 92.8%（77/83 名）が“very satisfied”又は“satisfied”と回答し、ジアゼパム点鼻液の継続使用の希望については“extremely likely”が 76.2%（64/84 名）、“very likely”が 15.5%（13/84 名）であった。

図 2.7.6.12-3　ジアゼパム点鼻液使用から日常生活に復帰するまでの時間（介助者回答）



Source：Penovich 2021（5.3.5.2-6）Fig. 4B

2.7.6.12.6　結論

全体として患者及び介助者の両方がジアゼパム点鼻液に対して肯定的な印象を持っていた。患者及び介助者は、ジアゼパム点鼻液が携帯に優れ、自宅外での使用に適していると回答した。ほとんどの患者又は介助者は、投与から 1 時間以内で通常の状態又は日常生活に戻ることが可能であった（患者の 59.4%及び介助者の 59.5%）。ジアゼパム点鼻液の試験に参加する前に群発発作に対する他の Rescue 治療を受けたことがある患者の中では、ジアゼパム直腸ゲルを使用した患者が多かった。介助者の多くがジアゼパム直腸ゲルよりジアゼパム点鼻液の方が、投与が容易であると評価し、患者及び介助者の多くが公共の場での使用についてジアゼパム直腸ゲルと比較してジアゼパム点鼻液の方が適していると評価した。これらの結果より、患者及び介助者はいずれもジアゼパム点鼻液が有益な治療選択肢であると評価したことが示された。