

2025年〇月（第1版）

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

日本標準商品分類番：871139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗けいれん剤

スピジア®点鼻液 5 mg
スピジア®点鼻液 7.5 mg
スピジア®点鼻液 10 mg
Spydia® Nasal Spray

剤形	噴霧用スプレー（点鼻液）
製剤の記載区分	向精神薬（第三種向精神薬） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1容器（0.1 mL）中ジアゼパム 5 mg 1容器（0.1 mL）中ジアゼパム 7.5 mg 1容器（0.1 mL）中ジアゼパム 10 mg
一般名	和名：ジアゼパム（JAN） 洋名：Diazepam（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年●月●日 薬価基準収載年月日：2025年●月●日 販売開始年月日：2025年●月●日
製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：アキュリスファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アキュリスファーマ株式会社 TEL：0120-464-193 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://spydia.jp

本IFは2025年5月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

バーコードを掲載

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I.	概要に関する項目	1
1.	開発の経緯	1
2.	製品の治療学的特性	2
3.	製品の製剤学的特性	3
4.	適正使用に関して周知すべき特性	3
5.	承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
(1)	承認条件	3
(2)	流通・使用上の制限事項	3
6.	RMPの概要	4
II.	名称に関する項目	5
1.	販売名	5
(1)	和名	5
(2)	洋名	5
(3)	名称の由来	5
2.	一般名	5
(4)	和名(命名法)	5
(5)	洋名(命名法)	5
(6)	ステム	5
3.	構造式又は示性式	5
4.	分子式及び分子量	5
5.	化学名(命名法)又は本質	6
6.	慣用名, 別名, 略号, 記号番号	6
III.	有効成分に関する項目	7
1.	物理化学的性質	7
(1)	外観・性状	7
(2)	溶解性	7
(3)	吸湿性	7
(4)	融点(分解点), 沸点, 凝固点	7
(5)	酸塩基解離定数	7
(6)	分配係数	7
(7)	その他の主な示性値	7
2.	有効成分の各種条件下における安定性	7
3.	有効成分の確認試験法, 定量法	7
IV.	製剤に関する項目	9
1.	剤形	9
(1)	剤形の区別	9
(2)	製剤の外観及び性状	9
(3)	識別コード	9
(4)	製剤の物性	9
(5)	その他	9
2.	製剤の組成	9
(1)	有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	9
(2)	電解質等の濃度	10
(3)	熱量	10
3.	添付溶解液の組成及び容量	10
4.	力価	10
5.	混入する可能性のある夾雑物	10
6.	製剤の各種条件下における安定性	10
7.	調製法及び溶解後の安定性	11
8.	他剤との配合変化(物理化学的变化)	11
9.	溶出性	11
10.	容器・包装	11
(1)	注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報	11
(2)	包装	11
(3)	予備容量	11
(4)	容器の材質	11
11.	別途提供される資材類	11
12.	その他	11
V.	治療に関する項目	12
1.	治療又は効果	12
2.	効能又は効果に関連する注意	12
3.	用法及び用量	12
(1)	用法及び用量の解説	12
(2)	用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4.	用法及び用量に関連する注意	14
5.	臨床成績	15
(1)	臨床データパッケージ	15
(2)	臨床薬理試験	17
(3)	用量反応探索試験	17

(4) 検証的試験.....	17	(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	37
(5) 患者・病態別試験.....	28	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率.....	37
(6) 治療的使用.....	28	7. 排泄.....	37
(7) その他.....	28	8. トランスポーターに関する情報.....	37
VI. 薬効薬理に関する項目.....	29	9. 透析等による除去率.....	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群...	29	10. 特定の背景を有する患者.....	37
2. 薬理作用.....	29	11. その他.....	37
(1) 作用部位・作用機序.....	29	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目...38	
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	29	1. 警告内容とその理由.....	38
(3) 作用発現時間・持続時間.....	29	2. 禁忌内容とその理由.....	38
VII. 薬物動態に関する項目.....	31	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...38	
1. 血中濃度の推移.....	31	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...39	
(1) 治療上有効な血中濃度.....	31	5. 重要な基本的注意とその理由.....	39
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	31	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	40
(3) 中毒域.....	34	(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	40
(4) 食事・併用薬の影響.....	34	(2) 腎機能障害患者.....	41
2. 薬物速度論的パラメータ.....	34	(3) 肝機能障害患者.....	41
(1) 解析方法.....	34	(4) 生殖能を有する者.....	41
(2) 吸収速度定数.....	34	(5) 妊婦.....	41
(3) 消失速度定数.....	34	(6) 授乳婦.....	42
(4) クリアランス.....	35	(7) 小児等.....	42
(5) 分布容積.....	35	(8) 高齢者.....	43
(6) その他.....	35	7. 相互作用.....	43
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35	(1) 併用禁忌とその理由.....	43
(1) 解析方法.....	35	(2) 併用注意とその理由.....	44
(2) パラメータ変動要因.....	35	8. 副作用.....	47
4. 吸収.....	35	(1) 重大な副作用と初期症状.....	47
5. 分布.....	35	(2) その他の副作用.....	48
(1) 血液－脳関門通過性.....	36	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	48
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	36	10. 過量投与.....	48
(3) 乳汁への移行性.....	36	11. 適用上の注意.....	49
(4) 髄液への移行性.....	36	12. その他の注意.....	49
(5) その他の組織への移行性.....	36	(1) 臨床使用に基づく情報.....	49
(6) 血漿蛋白結合率.....	36	(2) 非臨床試験に基づく情報.....	49
6. 代謝.....	36	IX. 非臨床試験に関する項目.....	50
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	36	1. 薬理試験.....	50
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種, 寄与率.....	37	(1) 薬効薬理試験.....	50

(2) 安全性薬理試験.....	50	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	62
(3) その他の薬理試験.....	50	(1) 粉碎.....	62
2. 毒性試験.....	50	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	62
(1) 単回投与毒性試験 ³⁵⁾	50	2. その他の関連資料.....	62
(2) 反復投与毒性 ³⁶⁾	50		
(3) 遺伝毒性試験.....	50		
(4) がん原性試験.....	51		
(5) 生殖発生毒性試験.....	51		
(6) 局所刺激性試験 ³⁸⁾	51		
(7) その他の特殊毒性.....	51		
X. 管理的事項に関する項目.....	52		
1. 規制区分.....	52		
2. 有効期間.....	52		
3. 包装状態での貯法.....	52		
4. 取扱い上の注意.....	52		
5. 患者向け資材.....	52		
6. 同一成分・同効薬.....	52		
7. 国際誕生年月日.....	52		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日.....	53		
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	53		
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	53		
11. 再審査期間.....	53		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	53		
13. 各種コード.....	53		
14. 保険給付上の注意.....	53		
XI. 文献.....	54		
1. 引用文献.....	54		
2. その他の参考文献.....	55		
XII. 参考資料.....	56		
1. 主な外国での発売状況.....	56		
2. 海外における臨床支援情報.....	57		
(1) 妊婦に関する海外情報.....	57		
(2) 小児等に関する記載.....	60		
XIII. 備考.....	62		

略語表

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	信頼区間
C _{max}	最高血漿中濃度
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	変動係数
CYP	シトクロムP450
FAS	最大の解析対象集団
GABA	γ -アミノ酪酸
MRHD	ヒト最大推奨用量
PK	薬物動態
SD	標準偏差
T _{1/2}	半減期
T _{max}	最高濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スピジア点鼻液5 mg、7.5 mg、10 mg（以下、スピジア）は、従来の製剤より簡単かつ迅速に一定用量のジアゼパムを投与し、てんかん発作をコントロールすることを目的として米国Neurelis社により開発されたジアゼパム点鼻液である。米国では、6歳以上のてんかん患者における間欠性の典型的な発作頻発（すなわち、群発発作、急性群発発作）のエピソードに対する急性治療薬（Valtoco®）として2020年1月に最初に承認された。

スピジアの有効成分であるジアゼパムは、1960年にスイスのF.Hoffmann-La Roche社で合成されたベンゾジアゼピン系化合物であり、1963年に米国で不安症の治療のために経口製剤が承認され、現在では不安、緊張、抑うつ等の適応で静脈内、筋肉内及び経口製剤がほとんどの主要国で市販されている。ジアゼパム直腸ゲルは、米国等で急性群発発作の治療薬として承認されている。日本では、1964年に錠剤が、1969年に注射剤が承認されており、1992年には坐剤が小児での熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善を効能又は効果として承認されている。

てんかん重積状態の薬物治療について、国内では日本神経学会が発行した「てんかん治療ガイドライン2018」で、ジアゼパム静注は第1選択薬のひとつとされている。病院内ではてんかん重積状態に至る急性発作に対して比較的多くの治療選択肢があるが、院外では静脈注射又は筋肉注射ができないため選択肢が限られている。けいれん発作が30分以上持続すると長期的な後遺症を残す可能性があることから、てんかん重積状態に対しては早期に治療介入することが重要であり、家庭や学校、職場等における病院前治療が必要と考えられる。

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

国内におけるスピジアの開発は、アキュリスファーマ株式会社が行い、2025年〇月に「てんかん重積状態」の効能又は効果として製造販売承認を取得した。なお、スピジアは2023年11月に、希少疾病用医薬品に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) スピジアはジアゼパム点鼻スプレーであり、対象は、2歳以上の小児及び成人の「てんかん重積状態」の患者である。鼻腔内投与には、吸収表面積が大きい、初回通過代謝を回避できる、針を使わず痛みもないため患者に受け入れられやすいなど、多くの利点がある²⁾。

(2) スピジアの有効成分であるジアゼパムは、 γ -アミノ酪酸 (GABA) A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体に対する親和性を増大させ、神経細胞の興奮を抑制することにより、抗けいれん作用を示す。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(3) てんかん重積状態の治療薬として、ジアゼパム注射液は、日本神経学会発行の「てんかん診療ガイドライン2018」で第1選択薬のひとつとして位置づけられている。鼻腔内投与は、鼻粘膜から全身循環に吸収される間接的な経路の他に、寄与の程度は明確ではないが、鼻腔から嗅神経及び三叉神経を介して直接脳に到達する直接的な経路の2つの経路が存在すると推察されており²⁾、他の投与経路（静脈内投与、皮下投与、直腸内投与）と比較して血漿中濃度が低い時点から発作抑制効果を発現することが確認されている³⁾。

(4) てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する6歳以上18歳未満の日本人小児患者を対象とした国内第III相試験において、主要評価項目である臨床的にけいれん発作と判断される状態が、スピジアを単回鼻腔内に投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間認められなかった患者の割合は62.5% (10/16例) [95% CI : 35.4%, 84.8%] であった⁴⁾。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(5) 国内第III相試験において、副次評価項目であるスピジア投与後10分以内にけいれん発作が消失した患者の割合は93.8% (15/16例) であり、スピジア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⁴⁾。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(6) 国内第III相試験において安全性を評価した18例中、5例 (27.8%) に副作用が発現し、その内訳は、傾眠3例 (16.7%)、貧血1例 (5.6%)、意識レベルの低下1例 (5.6%)、口腔咽頭不快感1例 (5.6%) であった（承認時）⁴⁾。なお、重大な副作用として依存性、離脱症状、刺激興奮、錯乱等、呼吸抑制が設定されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) スピジアは、国内初のジアゼパムの鼻腔内投与製剤であり、保護者（家族）又はそれに代わる適切な者による自己投与が可能である。

(2) スピジアは、ジアゼパムの可溶化剤として主にトコフェロールを使用し、吸収促進剤としてドデシルマルトシド（Intravail® A3）と呼ばれる独自の機能賦形剤を使用することで、鼻腔内投与において高いバイオアベイラビリティを示し（臨床試験におけるバイオアベイラビリティは97%であり⁵⁾（「VII. 4. 吸収」の項参照））鼻への刺激や痛みが少なく、嗅覚及び味覚に影響を与えない。

(3) スピジアは、貯法は室温保存で携帯に優れ、簡単かつ迅速に投与できる点鼻スプレーであり、自宅外での使用にも適している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：スピジア IC 用下敷き ・患者向け資料：スピジア点鼻液使用ガイド
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2025年●月時点）

スピジアは「てんかん重積状態」を予定効能・効果として2023年11月22日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：第588号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・呼吸抑制	・刺激興奮、錯乱等 ・依存性、離脱症状 ・治療不成功につながる不適正使用	・非けいれん性てんかん重積状態患者の安全性 ・2歳以上6歳未満の小児患者の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資材（スビジア IC 用下敷き）の作成及び提供 ・患者向け資材（スビジア点鼻液使用ガイド）の作成及び提供 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スピジア点鼻液5 mg

スピジア点鼻液7.5 mg

スピジア点鼻液10 mg

(2) 洋名

Spydia Nasal Spray

(3) 名称の由来

点鼻スプレー「Nasal Spray」にて有効成分であるジアゼパム「Diazepam」を投与できる製品であることから、スピジア (SPYDIA) と命名した。

2. 一般名

(4) 和名 (命名法)

ジアゼパム (JAN)

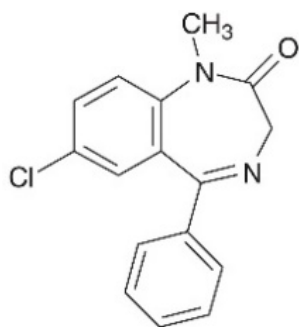
(5) 洋名 (命名法)

Diazepam (JAN)

(6) ステム

ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬：-azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O

分子量：284.74

5. 化学名（命名法）又は本質

7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

NRL-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

アセトンに溶けやすく、無水酢酸又はエタノール（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：130℃～134℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当しない。

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験⁶⁾

- (1) 本品10 mgを硫酸3 mLに溶かし、この液に紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、黄緑色の蛍光を発する。
- (2) 本品2 mgを硫酸のエタノール(99.5)溶液(3→1000)200 mLに溶かした液につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行

い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(4) 本品につき、炎色反応試験(2)〈1.04〉を行うとき、青色～青緑色を呈する。

定量法⁶⁾

本品を乾燥し、その約0.6 gを精密に量り、無水酢酸60 mLに溶かし、0.1 mol/L過塩素酸で滴定〈2.50〉する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1 mol/L過塩素酸1 mL=28.47 mg $C_{16}H_{13}ClN_2O$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

噴霧用スプレー（点鼻液）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	スピジア 点鼻液 5 m g	スピジア 点鼻液 7. 5 m g	スピジア 点鼻液 1 0 m g
外観			
性状	微黄褐色～褐色の澄明の液で、異物を認めない。		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	スピジア 点鼻液 5 mg	スピジア 点鼻液 7.5 mg	スピジア 点鼻液 10 mg
有効成分	1 容器（0.1 mL）中 ジアゼパム 5 mg	1 容器（0.1 mL）中 ジアゼパム 7.5 mg	1 容器（0.1 mL）中 ジアゼパム 10 mg
添加剤	ベンジルアルコール、無水エタノール、ドデシルマルトシド、 トコフェロール		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-benzodiazepin-2-one、[5-Chloro-2-(methylamino)phenyl](phenyl)methanone、3-Amino-6-chloro-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1*H*)-one、その他の類縁物質。変異原性不純物のリスクはないと評価された。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	32箇月	スプレーポンプで装着したゴム栓付ガラスバイアル	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6箇月	スプレーポンプで装着したゴム栓付ガラスバイアル	規格内 ^a
苛酷試験 (光安定性試験)	白色蛍光ランプ (10800 Lx) 紫外線 (8.5 W/m ²) 保存温度：25°C	白色蛍光ランプ：約 5 日 120 万 lux・hr 以上 紫外線：白色蛍光ランプ曝光後 約 1 日 200 W・h/m ² 以上	スプレーポンプで装着したゴム栓付ガラスバイアル	光の影響は認められなかった

a: 有効期間推定のために実施した加速試験では、倒置保存6箇月に分解生成物の規格に不適合となったロットがあったが、その後に実施した加速試験ではすべてのロットが規格内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈スピジア点鼻液5 mg〉

0.1 mL [1容器]

〈スピジア点鼻液7.5 mg〉

0.1 mL [1容器]

〈スピジア点鼻液10 mg〉

0.1 mL [1容器]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

経鼻投与用スプレーポンプ：ポリプロピレン、ステンレス鋼

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 治療又は効果

4. 効能又は効果
てんかん重積状態

(解説)

国内第III相試験⁴⁾にて、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6～17歳の日本人小児患者を対象に発作発現時に本剤を鼻腔内投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検試験を実施したところ、てんかん重積状態に対して高い有効性が示されたことから設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 国内第III相試験で本剤が投与された患者、国内外の試験結果等を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1参照]

5.2 非けいれん性てんかん重積状態に対して、保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、本剤の投与が必要な症状を判断可能であると医師が適切に判断した患者にのみ投与すること。

(解説)

本剤の適応患者の選択を明確にし、適切な投与が行われるよう注意喚起するため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人及び2歳以上の小児にはジアゼパムとして、患者の年齢及び体重を考慮し、5～20 mgを1回鼻腔内に投与する。効果不十分な場合には4時間以上あけて2回目の投与ができる。ただし、6歳未満の小児の1回量は15 mgを超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の12歳以上の患者に対する米国での承認用量は0.2 mg/kgである。国内でのジアゼパム注射液の用法及び用量は「成人には初回10 mgを筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射」であり、日本人の平均体重を60 kgと仮定したときの体重当たりの投与量は0.17 mg/kgに相当する。本剤の絶対的バイオアベイラビリティは約97%とほぼ完全であったことから、本剤は静脈内投与時と変わらない曝露量を示すと予測される。また、ジアゼパムはCYP3A、CYP2C9、CYP2C19などで代謝され、その血中濃度は個体間のばらつきが大きく、試験によっては C_{max} やAUCのCV%は50%を超える。

ジアゼパムの血中濃度と薬理作用の関係について検討した研究がいくつか報告されているものの、一貫性のある明確な相関関係は確認されていない。本剤の作用標的部位が脳という

こともあり、精度高く有効血中濃度を特定することは難しく、報告によって30～500 ng/mLと幅広い濃度範囲が推定されている。ジアゼパムは脳内に移行してその薬理作用を発揮するため、血中濃度が有効性に関する唯一の要因ではなく、脳内への移行性も含めて総合的に考える必要がある。本剤を鼻腔内投与したとき、鼻粘膜から全身循環に吸収される間接的な経路以外に、薬物が嗅覚及び三叉神経細胞を介して直接脳に到達する経路があり、他の投与経路に比べて作用発現が速い（5分未満）と報告されている²⁾。

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

ジアゼパムの小児の投与量について日本小児神経学会発行の「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン2023」⁷⁾では、病院前治療ではジアゼパム坐剤0.4～0.5 mg/kg、静脈ルート確保できる場合の第一選択薬としてジアゼパム静脈内投与0.3～0.5 mg/kg（最大10 mg）、静脈ルート確保できない場合はジアゼパム注射液直腸内投与0.3～0.5 mg/kgが推奨されている。したがって、本剤の投与量は2～5歳では0.5 mg/kg、6～11歳では0.3 mg/kg、12歳以上では0.2 mg/kgと体重当たりの投与量は他の投与経路の製剤とほぼ同じである。絶対的バイオアベイラビリティは約97%であることから、投与経路にかかわらず同じ曝露量が得られると考えられる。

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

しかし、本剤では民族的要因の影響は受けにくいと考えられ、2～5歳の日本人と非日本人の体重はほぼ同じであること、DIAZ.001.08試験⁸⁾で得られたPKパラメータは、DIAZ.001.04試験⁹⁾の低年齢層の6～11歳の被験者と大きな差はないことから、体重に基づき投与量を決める本剤投与において、幼児でも非日本人のPKを日本人に外挿することは可能であり、日本人小児で認められた有効性の成績を日本人幼児に外挿可能であると考えられる。6歳未満の小児に対しては、安全性の観点から、DIAZ.001.08試験⁸⁾で安全性が確認された15 mgを上限とした。

国内第III相試験⁴⁾のPart 2では、発作が消失したものの、その後に発作がコントロールされていない場合や再発がある場合は、一連の発作に対して4時間以上の間隔をあけて2回まで投与することを可能とした。一連の発作に対して2回までの投与とする。本剤の2回目投与後に発作が再発した場合は、本剤を追加投与せず、救急搬送すること [8.1.4参照]。

以上のことから設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にする事。

患者の年齢及び体重			投与量
2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上	
6 kg 以上 12 kg 未満	10 kg 以上 19 kg 未満	14 kg 以上 28 kg 未満	5 mg
12 kg 以上 23 kg 未満	19 kg 以上 38 kg 未満	28 kg 以上 51 kg 未満	10 mg
23 kg 以上	38 kg 以上 56 kg 未満	51 kg 以上 76 kg 未満	15 mg
	56 kg 以上	76 kg 以上	20 mg

7.2 1回あたりの投与に用いる製剤と投与方法は、下表を参考にする事。

投与量	用いる製剤	投与方法
5 mg	スピジア点鼻液 5 mg	片方の鼻腔 1 回
10 mg	スピジア点鼻液 10 mg	片方の鼻腔 1 回
15 mg	スピジア点鼻液 7.5 mg	両方の鼻腔 1 回ずつ
20 mg	スピジア点鼻液 10 mg	両方の鼻腔 1 回ずつ

(解説)

7.2. 本剤はいずれの規格においても、1容器の内容量は0.1 mL (100 μ L) である。鼻腔内への100 μ Lの投与容量は、薬剤を鼻腔内に送達するための最適な容量であり、鼻粘膜に適切に分布し、滴りが最小限に抑えられ、経口での送達経路を介さないと考えられている。鼻腔内への投与容量を100 μ Lに維持するため、用量5及び10 mgではそれぞれスピジア点鼻液 5 mg及びスピジア点鼻液10 mg製剤を左右いずれかの鼻腔に1回投与し、用量15及び20 mgではそれぞれスピジア点鼻液7.5 mg及びスピジア点鼻液10 mg製剤を各鼻腔に1回ずつ2回投与する。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験の Phase 試験番号	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者	有効性	安全性	薬物 動態
第1相 NRL- 1J01 (日本) 10)	非盲検、ランダム化、単回投与、3用量、3期、クロスオーバー試験	5 mg、10 mg 又は 20 mg、単回鼻腔内投与	日本人健康成人 (30 例)		○	○
第3相 NRL- 1J02 (日本) 4)	非盲検、非対照試験	Part 1 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg (6～11 歳：0.3 mg/kg、12～17 歳：0.2 mg/kg) を発作時に単回鼻腔内投与 Part 2 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg (6～11 歳：0.3 mg/kg、12～17 歳：0.2 mg/kg) を発作時に鼻腔内投与	てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する6～17歳の日本人小児患者 (22 例)	○	○	
第1相 DIAZ.00 1.02 (米国) 11)	非盲検、ランダム化、単回投与、3用量、3期、及び2回投与、クロスオーバー試験	単回投与期 5 mg、10 mg 又は 20 mg、単回鼻腔内投与 2回投与期 10 mg × 2回、鼻腔内投与	健康成人 (36 例)		○	○
第1/2a相 DIAZ.00 1.08 (米国) 8)	非盲検、非対照試験	5 mg、10 mg 又は 15 mg (0.5 mg/kg)、鼻腔内投与（非発作時及び発作時）	2～5歳の小児てんかん患者 (35 例)		○※2	○※1
第3相 DIAZ.00 1.05 (米国) 12)	非盲検、非対照試験	5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg (6～11 歳：0.3 mg/kg、12 歳以上：0.2 mg/kg) を発作時に鼻腔内投与	6歳以上の小児及び成人のてんかん患者 (175 例)		○※2	

※1：バイオアベイラビリティを含む

※2：長期安全性

<参考資料>

試験の Phase 試験番号	試験デザイン	用量・投与経路	対象被験者	安全性	薬物 動態
第1相 DIAZ.00 1.01 (米国) 5)	非盲検、ランダム 化、単回投与、3 治 療、3 期、クロスオ ーバー試験	ジアゼパム懸濁液 10 mg、単回鼻 腔内投与 ジアゼパム溶液 10 mg、単回鼻腔 内投与 ジアゼパム 5 mg、単回静脈内投与	健康成人 (24 例)	○	○※1
第1相 DIAZ.00 1.03 (米国) 13)	非盲検、ランダム 化、単回投与、3 製 剤、3 期、クロスオ ーバー試験	15 mg 又は 20 mg、鼻腔内投与 ジアゼパム直腸ゲル：被験者の体 重に基づいて 15 mg 又は 20 mg、 直腸投与 ジアゼパム錠：10 mg、経口投与	健康成人 (48 例)	○	○※1
第1相 DIAZ.00 1.04 (米国) 9)	非盲検、非対照試験	被験者の年齢・体重に基づいて 5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg (6～11 歳：0.3 mg/kg、12 歳以 上：0.2 mg/kg)、単回鼻腔内投 与（非発作時及び発作時に各 1 回）	6 歳以上の小児及び成人の てんかん患者 (57 例)	○	○
Tarquini o et al., 2022 (米国) 14)	DIAZ.001.05 試験と 同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	学童期及び青春期の てんかん患者 (89 例)	学童期及び青年期の 被験者での安全性の 比較	
Vazquez et al., 2021 (米国) 15)	DIAZ.001.05 試験と 同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	成人及び小児の てんかん患者 (175 例)	季節性アレルギー又 は鼻炎を有するてん かん患者での安全性 及び忍容性の評価	
Sperling et al., 2022 (米国) 16)	DIAZ.001.05 試験と 同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	成人及び小児の てんかん患者 (175 例)	2 回目投与による 有効性の探索的解析	
Penovich et al., 2021 (米国) 1)	DIAZ.001.05 試験と 同じ	DIAZ.001.05 試験と同じ	成人及び小児の てんかん患者 (175 例)	患者及び介助者の 使用経験調査	

※1：バイオアベイラビリティを含む

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相臨床試験（NRL-1J01試験）¹⁰⁾

日本人健康被験者を対象に、本剤を3用量（5 mg、10 mg、20 mg）で単回鼻腔内投与したときの、安全性及び忍容性を検討した。臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。また、臨床的に意味のあるバイタルサインの変動は認められなかった。試験期間中の異常な身体所見は有害事象として評価した。試験期間中に心電図の異常所見は認められなかった。新たな安全性上の懸念は認められなかった。

有害事象が認められた被験者は、5 mg、10 mg及び20 mg投与時でそれぞれ24/30例（80.0%）、24/28例（85.7%）及び29/30例（96.7%）であり、主な有害事象は、傾眠及び鼻痛であった。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は20 mg投与時に認められたうつ病の1例であり、当該被験者は本剤投与が中止された。本剤との関連は、治験担当医師によっておそらく関連なしと判定された。本剤の投与中止に至った有害事象が20 mg投与時に2例（うつ病及びCOVID-19、各1例）に認められた。うつ病は、重篤な有害事象であり、前述のごとく本剤との関連はおそらく関連なしと判定された。COVID-19は非重篤な有害事象であり、本剤との関連は治験担当医師によって関連なしと判定された。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02試験）⁴⁾

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6歳以上18歳未満の日本人小児患者を対象とし、本剤を鼻腔内に単回投与した時の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検試験 Part 1：本剤単回鼻腔内投与時の有効性及び安全性を評価。 Part 2：本剤反復鼻腔内投与時の有効性及び安全性を評価（Part 1の1週後のフォローアップ検査実施時に、治験担当医師が引き続き本剤を使用することが適切であると判断した被験者がPart 2に移行）。
主な選択基準	1. 6歳以上18歳未満の日本人男女。入院、外来は問わない。 2. 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がある患者 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がある患者 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本剤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																																
主な除外基準	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. 鼻ポリープ若しくは鼻腔内噴霧投与を妨げる可能性のある鼻腔通過異常を有する患者。 2. 重度の季節性又は非季節性アレルギーを有する患者。 3. ベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症、使用禁忌又は乱用歴がある患者。																																
試験方法	Part 1：発作発現時に本剤を単回鼻腔内投与。 Part 2：発作発現時に本剤を鼻腔内投与。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。 年齢及び体重（小数点以下切り捨て）に応じて下記の用量とした（試験期間中は変更なし）。 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本剤を投与することを可能とした。 <table><tr><th colspan="3">年齢／体重別の投与量</th><th colspan="2">投与</th></tr><tr><td>6～11歳 (0.3mg/kg)</td><td>12歳以上 (0.2mg/kg)</td><td rowspan="2">用量 (mg)</td><td rowspan="2">鼻腔内噴霧器の 必要数</td><td rowspan="2">噴霧回数</td></tr><tr><td>体重 (kg)</td><td>体重 (kg)</td></tr><tr><td>10～18</td><td>14～27</td><td>5</td><td>5mg 1個</td><td>片方の鼻腔1回</td></tr><tr><td>19～37</td><td>28～50</td><td>10</td><td>10mg 1個</td><td>片方の鼻腔1回</td></tr><tr><td>38～55</td><td>51～75</td><td>15</td><td>7.5mg 2個</td><td>両方の鼻腔1回ずつ</td></tr><tr><td>56～74</td><td>76以上</td><td>20</td><td>10mg 2個</td><td>両方の鼻腔1回ずつ</td></tr></table>	年齢／体重別の投与量			投与		6～11歳 (0.3mg/kg)	12歳以上 (0.2mg/kg)	用量 (mg)	鼻腔内噴霧器の 必要数	噴霧回数	体重 (kg)	体重 (kg)	10～18	14～27	5	5mg 1個	片方の鼻腔1回	19～37	28～50	10	10mg 1個	片方の鼻腔1回	38～55	51～75	15	7.5mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ	56～74	76以上	20	10mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ
年齢／体重別の投与量			投与																														
6～11歳 (0.3mg/kg)	12歳以上 (0.2mg/kg)	用量 (mg)	鼻腔内噴霧器の 必要数	噴霧回数																													
体重 (kg)	体重 (kg)																																
10～18	14～27	5	5mg 1個	片方の鼻腔1回																													
19～37	28～50	10	10mg 1個	片方の鼻腔1回																													
38～55	51～75	15	7.5mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ																													
56～74	76以上	20	10mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ																													
主要評価項目 （検証的な解析項目）	Part 1 で発作*が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤単回投与後 30 分間認められなかった患者の割合 * 発作…臨床的にけいれん発作と判断される状態																																

副次評価項目	Part 1 ・治療満足度 Part 2 ・本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤投与後 30 分間認められなかった発作*の割合 ・本剤の単回投与後 10 分以内に消失した発作*の割合 ・本剤の単回投与後からけいれん発作消失までの時間 ・本剤の単回投与後 10 分以内に消失し、投与後 30 分間、1、4、6、12 又は 24 時間認められなかった発作*の割合 ・治療満足度 Part 1+ Part 2 ・副作用 等 *発作…臨床的にけいれん発作と判断される状態
解析計画	有効性の解析は、FAS 集団（治験薬を 1 回以上投与された又は投与しようとした患者のうち、有効性評価項目が 1 つ以上評価された患者）、安全性の解析は安全性解析対象集団（SAS：治験薬を 1 回以上投与された患者）を対象に行った。 主要評価項目である Part1 の治療が有効である患者の割合について、両側 95%信頼区間とともに示す。両側 95%信頼区間の下限値が閾値有効率（30%）を上回った場合、スピジアの有効性が示されたと判断することとした。 Part2 の治験期間に発現した発作は、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。 副次評価項目に関して、各評価項目に対する基準を満たす発作数又は割合について、95%信頼区間とともに示す。 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。

a) 患者背景

		Part 1 (N=16)	Part 2 (N=17)	Part 1 + Part 2 (N=18)
性別	男性	8 (50.0)	10 (58.8)	10 (55.6)
	女性	8 (50.0)	7 (41.2)	8 (44.4)
年齢区分	6 歳以上 11 歳以下	9 (56.3)	9 (52.9)	10 (55.6)
	12 歳以上 18 歳未満	7 (43.8)	8 (47.1)	8 (44.4)
体重(kg)、平均±標準偏差		34.73 ± 14.13	36.46 ± 14.86	36.00 ± 14.55
体重区分	10kg 以上 20kg 未満	0	0	0
	20 kg 以上 30 kg 未満	9 (56.3)	8 (47.1)	9 (50.0)
	30 kg 以上 40 kg 未満	3 (18.8)	4 (23.5)	4 (22.2)
	40 kg 以上 50 kg 未満	1 (6.3)	1 (5.9)	1 (5.6)
	50 kg 以上 60 kg 未満	1 (6.3)	2 (11.8)	2 (11.1)
	60 kg 以上	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (11.1)
罹病期間 (月)、平均±標準偏差		127.1 ± 49.1	129.4 ± 48.9	126.7 ± 48.7
主原因	構造的	4 (25.0)	5 (29.4)	5 (27.8)
	素因性	9 (56.3)	8 (47.1)	9 (50.0)
	感染性	1 (6.3)	2 (11.8)	2 (11.1)
	代謝性	0	0	0
	免疫性	0	0	0
	不明	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (11.1)
	他	0	0	0
てんかんの診断名	焦点性てんかん	7 (43.8)	7 (41.2)	8 (44.4)
	全般性てんかん	1 (6.3)	1 (5.9)	1 (5.6)
	全般焦点合併てんかん	6 (37.5)	7 (41.2)	7 (38.9)
	病型不明てんかん	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (11.1)
てんかん発作の頻度 (/週)	平均 (SD)	6.1 (8.5)	5.1(7.1)	6.1 (8.2)
発作頻度/週 中央値 [最小値, 最大値]		1.0 [1, 24]	1.0 [1, 24]	1.0 [1, 24]
スクリーニング時まで に経験した発作 ^a	5 分以上持続する単発のけいれん発作	15 (93.8)	16 (94.1)	17 (94.4)
	てんかん重積状態に移行 するおそれのある発作	13 (81.3)	14 (82.4)	15 (83.3)
	てんかん重積状態	12 (75.0)	12 (70.6)	13 (72.2)
本剤投与対象となっ た発作	1. 現在、単発のけいれん 発作が 5 分以上持続して いる。	4 (25.0)	—	6(33.3)
	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。	12 (75.0)	—	12(66.7)
	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。	0	—	0

a : 複数回答可能

有効性

主要評価項目 (検証的な解析項目)

Part 1：発作が本剤単回投与後10分以内に消失し、かつ本剤単回投与後30分間認められなかった患者の割合は、62.5%（10/16例）であった。

本剤投与後 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）

治療を受けた被験者の数	本剤投与後 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数	95%信頼区間
16	10 (62.5%)	[35.4, 84.8]

副次評価項目

Part 1

- ・治療満足度は、「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した患者の割合が93.8%（15/16例）であった。

治療満足度調査の結果（Part 1、FAS）

	Part 1 (N=16)
治療満足度調査に回答した被験者数、n (%)	16 (100.0)
完全に満足	8 (50.0)
ある程度満足	7 (43.8)
完全に満足 + ある程度満足	15 (93.8)
不満足	1 (6.3)
治療が行われているとは言えない	0

Part 2

- ・本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤投与後 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）、2 回目投与が 50.0%（1/2 回）であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 79.6%（74/93 回）であった。

臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤投与後 10 分以内に消失し、

かつ本剤投与後 30 分間再発が認められなかった発作の割合（Part 2、FAS）

	投与回数	臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤投与後 30 分以上再発が認められなかった状態	割合 (%)	95%信頼区間
最初の発作に対する初回投与	91	73	80.2	[70.6, 87.8]
再発に対する 2 回目の投与	2	1	50.0	[1.3, 98.7]

- ・本剤単回投与後10分以内に消失し、投与後10、30分間、1、4、6、12又は24時間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10、30分間でそれぞれ100.0%及び50.0%であり、投与後1時間以降はいずれも0%であった。

本剤投与後 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)

時間ポイント	投与回数	本剤投与後 10 分以内に発作が一旦止まり、投与後 X 分/時間経過しても再発していない事象の数
最初の発作に対する初回投与		
10 分	91	79 (86.8%)
30 分	91	73 (80.2%)
1 時間	91	72 (79.1%)
4 時間	91	68 (74.7%)
6 時間	91	67 (73.6%)
12 時間	91	65 (71.4%)
24 時間	91	61 (67.0%)
再発に対する 2 回目の投与		
10 分	2	2 (100.0%)
30 分	2	1 (50.0%)
1 時間	2	0
4 時間	2	0
6 時間	2	0
12 時間	2	0
24 時間	2	0

- ・治療満足度について、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。

治療満足度調査の結果 (Part 2、FAS)

	Part 2 (N=17)
治療満足度調査に回答した被験者数、n (%)	15 (88.2)
完全に満足	6 (35.3)
ある程度満足	9 (52.9)

安全性

副作用発現率は27.8% (5/18例) であった。主な副作用は、傾眠16.7% (3/18例)、貧血5.6% (1/18例)、意識レベルの低下5.6% (1/18例)、口腔咽頭不快感5.6% (1/18例) で、いずれも非重

篤で軽度であった。

本剤と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	Part 1 (N=16) n (%)	Part 1 + Part 2 (N=18) n (%)
少なくとも1つのイベントが発生した患者 総数	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

同じ被験者に同じ SOC または PT が複数発生した場合、発生回数は1回としてカウント。同じ SOC または PT に対して複数の関係を持つ事象は、「関連」として1回カウントされる。関係が「関連している」または「おそらく関連している」場合、有害事象は「関連している」に分類。それ以外の場合、有害事象は「関連なし」に分類。

2) 安全性試験

海外第III相試験（DIAZ.001.05試験）¹²⁾

目的：発作頻発又は急性群発発作を有する6歳以上65歳未満のてんかん患者を対象にジアゼパム点鼻液を12カ月間、反復鼻腔内投与時の安全性を評価する。

試験デザイン	長期投与試験、第III相、非盲検、反復投与、安全性試験
主な選択基準	6～65歳の外国人男性及び女性のてんかん患者163例（6～11歳：45例、12歳以上：118例） - てんかん診断を受けており、抗てんかん薬を使用しているにもかかわらず、頻繁な発作又は急性群発発作を経験しており、ベンゾジアゼピン系薬剤の治療が必要と判断される患者。 - 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。
主な除外基準	- 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。 - 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。 - 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。

試験方法	対象：発作頻発又は急性群発発作を発現している患者。 投与期間：12 ヶ月間（365 日）。365 日間の試験期間を終了後、治験担当医師の判断により当該試験全体終了時までジアゼパム点鼻液の投与を継続することが認められた。 発作発現時に必要な応じてジアゼパム点鼻液を鼻腔内投与。初回投与量は、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、必要な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。 投与量変更を必要とし、かつ投与量変更が患者の安全性に対して懸念がないと治験責任医師が判断した場合に、増量又は減量を行う。 <table><tr><th colspan="3">年齢／体重別の投与量</th><th colspan="2">投与</th></tr><tr><th>6～11歳 (0.3mg/kg)</th><th>12歳以上 (0.2mg/kg)</th><th rowspan="2">用量 (mg)</th><th rowspan="2">鼻腔内噴霧器の 必要数</th><th rowspan="2">噴霧回数</th></tr><tr><th>体重 (kg)</th><th>体重 (kg)</th></tr><tr><td>10～18</td><td>14～27</td><td>5</td><td>5mg 1個</td><td>片方の鼻腔1回</td></tr><tr><td>19～37</td><td>28～50</td><td>10</td><td>10mg 1個</td><td>片方の鼻腔1回</td></tr><tr><td>38～55</td><td>51～75</td><td>15</td><td>7.5mg 2個</td><td>両方の鼻腔1回ずつ</td></tr><tr><td>56～74</td><td>76以上</td><td>20</td><td>10mg 2個</td><td>両方の鼻腔1回ずつ</td></tr></table>	年齢／体重別の投与量			投与		6～11歳 (0.3mg/kg)	12歳以上 (0.2mg/kg)	用量 (mg)	鼻腔内噴霧器の 必要数	噴霧回数	体重 (kg)	体重 (kg)	10～18	14～27	5	5mg 1個	片方の鼻腔1回	19～37	28～50	10	10mg 1個	片方の鼻腔1回	38～55	51～75	15	7.5mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ	56～74	76以上	20	10mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ
年齢／体重別の投与量			投与																														
6～11歳 (0.3mg/kg)	12歳以上 (0.2mg/kg)	用量 (mg)	鼻腔内噴霧器の 必要数	噴霧回数																													
体重 (kg)	体重 (kg)																																
10～18	14～27	5	5mg 1個	片方の鼻腔1回																													
19～37	28～50	10	10mg 1個	片方の鼻腔1回																													
38～55	51～75	15	7.5mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ																													
56～74	76以上	20	10mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ																													
評価項目	【安全性評価項目】 ジアゼパム点鼻液を12ヵ月間、てんかん発作時に反復鼻腔内投与したときの安全性（副作用など）																																
解析計画	安全性の解析は安全性解析対象集団（SAS：治験薬を 1 回以上投与された患者）を対象に行った。有害事象は MedDRA version 20.1 を用いてコード化し、初期投与量群別にまとめた。																																

a) 患者背景

人口統計		5mg (N = 9) n (%)	10mg (N = 54) n (%)	15mg (N = 46) n (%)	20mg (N = 54) n (%)	合計 (N = 163) n (%)
性別	男性	2 (22.2)	28 (51.9)	15 (32.6)	29 (53.7)	74 (45.4)
	女性	7 (77.8)	26 (48.1)	31 (67.4)	25 (46.3)	89 (54.6)
年齢	平均 (SD)	9.3 (6.54)	12 (9.02)	27.1 (13.94)	33.1 (13.09)	23.1 (15.11)
人種	白人	7 (77.8)	42 (77.8)	40 (87.0)	45 (83.3)	134 (82.2)
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	1 (11.1)	7 (13.0)	4 (8.7)	4 (7.4)	16 (9.8)
	アジア人	1 (11.1)	3 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)
	ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島人	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (7.4)	5 (3.1)
	その他	0 (0.0)	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.5)

治療薬の曝露		5mg (N = 9) n (%)	10mg (N = 54) n (%)	15mg (N = 46) n (%)	20mg (N = 54) n (%)	合計 (N = 163) n (%)
曝露期間	6 カ月未満	1 (11.1)	3 (5.6)	2 (4.3)	3 (5.6)	9 (5.5)
	6 カ月以上 12 カ月未満	3 (33.3)	4 (7.4)	7 (15.2)	7 (13.0)	21 (12.9)
	12 カ月以上	5 (55.6)	47 (87.0)	37 (80.4)	44 (81.5)	133 (81.6)
投与回数	1～2 回	4 (44.4)	8 (14.8)	3 (6.5)	8 (14.8)	23 (14.1)
	3～10 回	1 (11.1)	14 (25.9)	15 (32.6)	12 (22.2)	42 (25.8)
	11～20 回	0 (0.0)	12 (22.2)	11 (23.9)	9 (16.7)	32 (19.6)
	21～40 回	2 (22.2)	11 (20.4)	10 (21.7)	12 (22.2)	35 (21.5)
	40 回以上	2 (22.2)	9 (16.7)	7 (15.2)	13 (24.1)	31 (19.0)
スーパーユー ザー	平均して月に 2 回以上	4 (44.4)	25 (46.3)	24 (52.2)	33 (61.1)	86 (52.8)

b) 安全性評価項目

副作用の発現割合は、18.4%（30例/163例）であった。1%以上にみられた副作用は、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。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

海外第I/IIa相試験（DIAZ.001.08試験）⁸⁾

目的：2～5 歳の外国人小児てんかん患者を対象にジアゼパム点鼻液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。

ジアゼパム点鼻液を単回鼻腔内投与したとき及び長期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）

試験デザイン	第I/IIa相、非盲検、単回投与、薬物動態、長期安全性試験
主な選択基準	2～5 歳の外国人小児てんかん患者（男性及び女性）35 例） - てんかん診断を受けており、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 - 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
主な除外基準	- 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 - 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 - 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
試験方法	単回投与期間：単回鼻腔内投与後6時間まで血漿中ジアゼパム濃度を測定 安全性評価期間（180 日間）：頻回の発作又は急性反復発作時に必要に応じてレスキュー薬として使用。ジアゼパム点鼻液 2 回目の投与は、初回投与から 4～12 時間後が必要に応じて可能とした。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、治験薬の用量の増減を可能とした。治験担当医師の判断及び治験依頼者の承認により、被験者が 6 歳になるまで又は試験終了まで継続投与期間として継続可能とした。

	投与量は年齢・体重に基づき下記の表のとおり鼻腔内投与する。 <table><tr><th colspan="2">年齢／体重別の投与量</th><th colspan="2">投与</th></tr><tr><td>2～5歳 (0.5mg/kg)</td><td rowspan="2">用量 (mg)</td><td rowspan="2">鼻腔内噴霧器の 必要数</td><td rowspan="2">噴霧回数</td></tr><tr><td>体重 (kg)</td></tr><tr><td>6～11</td><td>5</td><td>5mg 1個</td><td>片方の鼻腔1回</td></tr><tr><td>12～22</td><td>10</td><td>10mg 1個</td><td>片方の鼻腔1回</td></tr><tr><td>23～33</td><td>15</td><td>7.5mg 2個</td><td>両方の鼻腔1回ずつ</td></tr></table> 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。	年齢／体重別の投与量		投与		2～5歳 (0.5mg/kg)	用量 (mg)	鼻腔内噴霧器の 必要数	噴霧回数	体重 (kg)	6～11	5	5mg 1個	片方の鼻腔1回	12～22	10	10mg 1個	片方の鼻腔1回	23～33	15	7.5mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ
年齢／体重別の投与量		投与																				
2～5歳 (0.5mg/kg)	用量 (mg)	鼻腔内噴霧器の 必要数	噴霧回数																			
体重 (kg)																						
6～11	5	5mg 1個	片方の鼻腔1回																			
12～22	10	10mg 1個	片方の鼻腔1回																			
23～33	15	7.5mg 2個	両方の鼻腔1回ずつ																			
評価項目	【薬物動態】薬物動態パラメータ（Cmax及びAUC0-6など） 【安全性評価項目】安全性評価期間及び継続投与期間の安全性（副作用など）																					
解析計画	薬物動態の解析は、薬物動態パラメータ解析対象集団（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患者）を対象に行った。安全性の解析は安全性解析対象集団（SAS：治験薬を1回以上投与された患者）を対象に、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。																					

a) 患者背景

人口統計		5mg (N = 3) n (%)	10mg (N = 28) n (%)	15mg (N = 4) n (%)	合計 (N = 35) n (%)
性別	男性	1 (33.3)	18 (64.3)	2 (50.0)	21 (60.0)
	女性	2 (66.7)	10 (35.7)	2 (50.0)	14 (40.0)
年齢	平均 (SD)	2.73 (0.945)	3.91 (0.907)	5.03 (0.263)	3.93 (0.990)
年齢区分	2～3 歳	3(100.0)	15(53.6)	0	18(51.4)
	4～5 歳	0	13(46.4)	4(100.0)	17(48.6)
体重(kg)	平均 (SD)	11.07(0.115)	16.62(2.087)	29.10(4.022)	17.57(5.001)
BMI(kg/m ²)	平均 (SD)	16.3(3.21)	17.1(5.77)	23.8(5.32)	17.8(5.86)
人種	白人	3 (100.0)	20 (71.4)	2 (50.0)	25 (71.4)
	黒人またはアフリカ系 アメリカ人	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	4 (11.4)
	複数	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (25.0)	3 (8.6)
	その他	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (25.0)	3 (8.6)

b) 安全性評価項目

副作用の発現率は、20.0%（7例/35例）であった。副作用の内訳は、鼻粘膜障害、鼻浮腫、鼻

漏、眼瞼炎、嘔吐、投与部位疼痛、誤嚥性肺炎、傾眠（各1例、2.9%）であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

c) 薬物動態

「VII. 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物：ニトラゼパム、クロナゼパム、クロバザム、ミダゾラム、ロラゼパム等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

動物及びin vitro試験から、ジアゼパムが γ -アミノ酪酸（GABA）_A受容体との相互作用を介して発作を抑制するように働くことが示唆されている。中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質であるGABAはこの受容体に結合し¹⁷⁾、膜チャネルを開口することにより塩素イオンを神経細胞内に流入させる。塩素イオンの流入は抑制性電位を引き起こし¹⁸⁾、それにより活動電位を生じるために必要な閾値電位まで神経細胞が脱分極化する能力を低下させる。神経細胞の過剰な脱分極化は発作の発現及び広がりに関与している。ジアゼパムはGABAをGABA_A受容体とより強く結合させることにより、GABAの作用を増強すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗痙攣作用

・GABA_A受容体

ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤は、CNSの神経細胞膜に局在するイオンチャネル型の膜貫通型タンパク質であるGABA_A受容体と結合する¹⁷⁾。

・塩素イオンチャネル

CNSにおける主要な抑制性神経伝達物質であるGABAはGABA_A受容体に作用し、膜チャネルを開口することにより塩素イオンを神経細胞内に流入させる。抑制性神経伝達物質であるGABAは受容体と結合することにより、塩素イオンチャネルのゲートを開口し、抑制性電流を生じる¹⁸⁾。

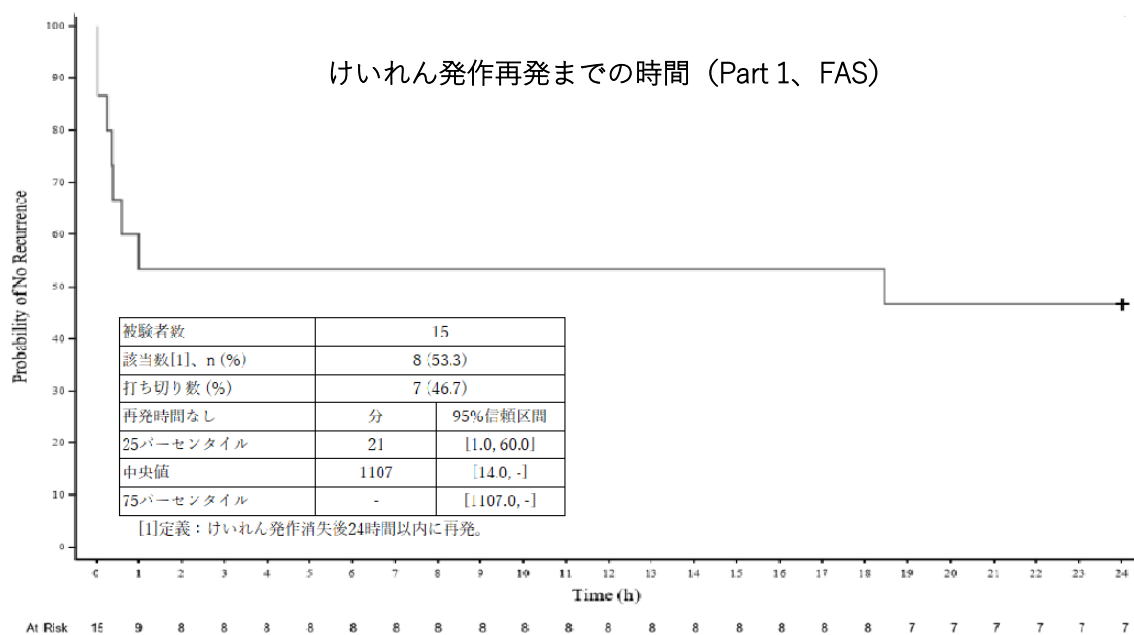
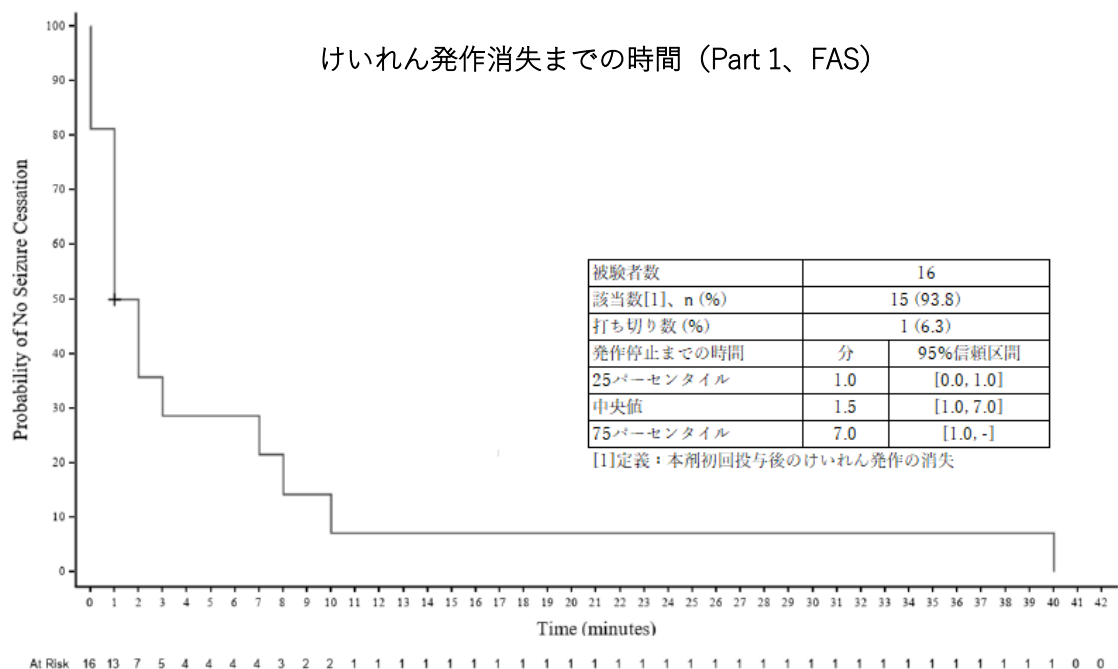
・抑制電流

ベンゾジアゼピン系薬剤はGABA結合部位とは異なる部位で受容体とアロステリックに結合し、チャネルのゲートの開口頻度を増やすことにより塩素イオンチャネルのコンダクタンスを高める^{19),20),21)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

国内臨床試験（NRL-1J02 試験：日本人小児患者を対象）⁴⁾で本剤が投与された16例において、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。本剤を投与後10分以内に発作が消失した15例のうち24時間以内に再発した被験者は8例（53.3%）であり、

発作再発までの時間の中央値は1107.0分 [95% CI：14.0， 推定不能] であった。



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

これまでに報告されている論文等に基づく、ジアゼパムの有効血中濃度は約150～500 ng/mLと推定される^{22),23),24)}。一方、モデル動物やてんかん患者での血中濃度と薬力学の相関関係の結果から、動物²⁵⁾とヒト²⁶⁾の双方において、実際はジアゼパムがこれまでに報告されている有効血中濃度よりもはるかに低い濃度で抗てんかん特性を有し得ると推測され、これらを考慮すると約30～500 ng/mLという幅広い有効血中濃度が推定される。

しかしながら、モデル動物や患者での血中濃度と薬理作用の検討から、明らかな相関関係は確認されず、作用標的部位が脳であることも考えると、確定的な有効血中濃度の特定は難しいと考える。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<単回投与>

1) 健康被験者

・健康成人（日本人）

日本人健康成人を対象に本剤（5、10、20 mg）を単回鼻腔内投与した時のジアゼパム及び代謝物デスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータを以下に示す¹⁰⁾。

単回鼻腔内投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
5 mg (30例)	135.08 ± 52.818	1.500 [0.75, 4.00]	5096.6 ± 1610.49	56.23 ± 21.142
10 mg (27例)	225.85 ± 88.078	2.000 [0.75, 8.00]	10389.0 ± 3109.79	54.82 ± 20.916
20 mg (30例)	418.13 ± 139.559	2.000 [0.50, 8.00]	18982.1 ± 5420.69	55.92 ± 22.413

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 [範囲]

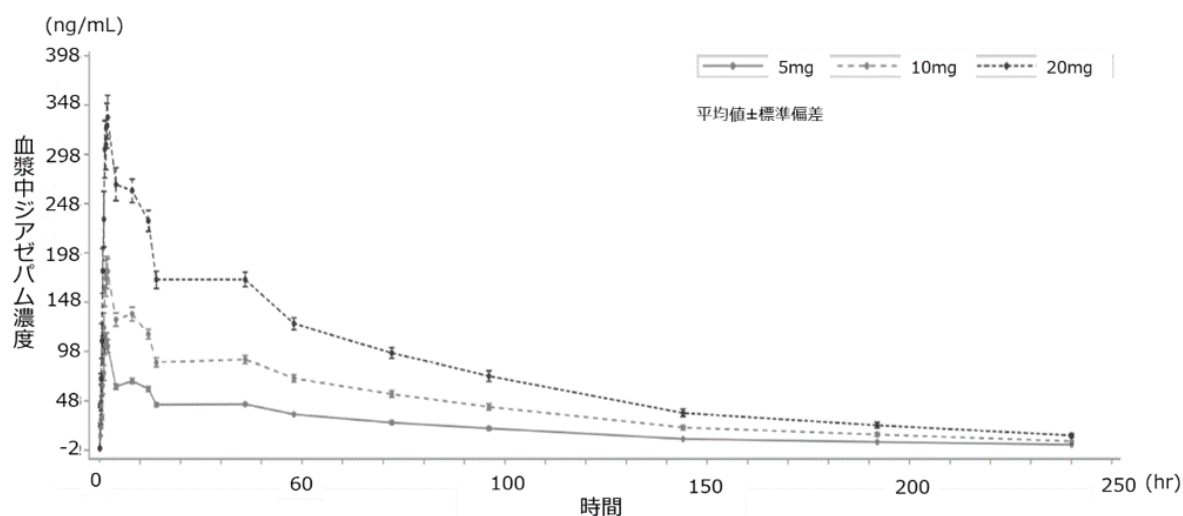
単回鼻腔内投与時のデスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
5 mg (30例)	28.52 ± 6.342	96.000 [36.00, 144.00]	9932.7 ± 5579.31 ^{a)}	205.38 ± 140.003 ^{a)}
10 mg (27例)	53.19 ± 12.588	96.000 [36.00, 192.00]	15648.0 ± 7023.83 ^{b)}	159.39 ± 99.629 ^{b)}
20 mg (30例)	98.26 ± 28.594	96.000 [36.00, 240.00]	29156.6 ± 11199.01 ^{c)}	168.12 ± 107.339 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 [範囲]

a) 27 例、b) 19 例、c) 23 例

ジアゼパム単回鼻腔内投与後の血漿中濃度推移



・健康成人（外国人）

健康成人にジアゼパム点鼻液（5、10、20 mg）を単回鼻腔内投与した時又は4時間間隔で2回鼻腔内投与した時のジアゼパム及び代謝物デスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータを以下に示す¹¹⁾。

単回鼻腔内投与時のジアゼパムの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
単回鼻腔内投与				
5 mg (32 例)	85.6±57.5	1.50 [0.33, 8]	2411±1164 ^{a)}	70±30 ^{a)}
10 mg (31 例)	133.6±85.7	1.50 [0.75, 36]	4505±2528 ^{b)}	71±32 ^{b)}
20 mg (32 例)	235.3±138.0	1.38 [0.50, 8]	9168±5055 ^{c)}	74±36 ^{c)}
4 時間間隔で 2 回鼻腔内投与				
10 mg/回 (29 例)	180.2±122.1	5.25 [0.50, 12]	7936±4535 ^{a)}	74±33 ^{a)}

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値 [範囲]

a) 25 例、b) 27 例、c) 26 例

単回鼻腔内投与時のデスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
単回鼻腔内投与				
5 mg (32 例)	11.7±5.6	96 [8, 240]	3229±1626 ^{a)}	91±46 ^{a)}
10 mg (31 例)	19.3±11.8	96 [12, 240]	4503±1651 ^{a)}	68±20 ^{a)}

20 mg (32 例)	36.6 ± 20.8	96 [36, 240]	8838 ± 5219 ^{b)}	85 ± 27 ^{b)}
4 時間間隔で 2 回鼻腔内投与				
10 mg/回 (29 例)	32.1 ± 17.8	144 [24, 240]	10840 ± 2446 ^{c)}	69 ± 15 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 [範囲]

a) 5 例、b) 7 例、c) 4 例

2) てんかん患者

・ 6歳以上の小児及び成人のてんかん患者（外国人）

6歳以上の小児及び65歳未満の成人てんかん患者を対象にジアゼパム点鼻液を年齢及び体重に応じた用量（5～20 mg^注）を単回鼻腔内投与した時のジアゼパムの薬物動態パラメータは発作時と非発作時で類似していた（外国人データ）⁹⁾。

注）6歳以上11歳未満は0.3 mg/kg、12歳以上は0.2 mg/kgを目安として設定された。

血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)
非発作時	全体 (47 例)	189 ± 110	2.00 [0.47, 12.00]	615 ± 368
	10 mg (11 例)	213 ± 145	2.05 [0.78, 6.00]	719 ± 519
	15 mg (14 例)	176 ± 106	1.88 [0.47, 5.23]	570 ± 340
	20 mg (22 例)	185 ± 95	2.00 [0.75, 12.00]	592 ± 297
発作時	全体 (47 例)	164 ± 88	2.17 [0.50, 12.3]	532 ± 313
	10 mg (11 例)	163 ± 84	1.77 [1.00, 3.18]	534 ± 352
	15 mg (15 例)	165 ± 100	3.18 [0.50, 12.3]	550 ± 358
	20 mg (21 例)	163 ± 85	2.83 [0.75, 8.08]	518 ± 270

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値 [範囲]

・ 2歳以上6歳未満の小児てんかん患者（外国人）

2歳以上6歳未満の小児てんかん患者を対象にジアゼパム点鼻液を年齢に応じた用量（5～15 mg^注）を単回鼻腔内投与した時のジアゼパムの薬物動態パラメータを以下に示す（外国人データ）⁸⁾。

血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ

		$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-6h} (ng·h/mL)
2, 3 歳	5 mg (3 例)	94.3 ± 60.3	5.35 [2.10, 6.13]	391 ± 212
	10 mg (15 例)	269.3 ± 258.8	3.08 [1.37, 6.07]	1042 ± 1027
4, 5 歳	10 mg (13 例)	279.9 ± 198.6	3.15 [1.20, 6.07]	1038 ± 764 ^{a)}
	15 mg (4 例)	243.1 ± 249.4	4.43 [1.37, 6.05]	847 ± 776

平均値 ± 標準偏差、 $T_{\max}$ は中央値 [範囲]

a) 12 例

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人健康被験者30例に本剤5、10、及び20mgの用量で単回鼻腔内投与したときの血漿中ジアゼパム濃度から、ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人単回鼻腔内投与¹⁰⁾

パラメータ (単位)	5 mg (n=30)	10 mg (n=27)	20 mg (n=30)
終末相の消失速度定数 (λ_z) (/h)	0.0142 ± 0.00587	0.0147 ± 0.00636	0.0145 ± 0.00617
見かけのクリアランス (CL/F) (L/h)	1.036 ± 0.3808	1.013 ± 0.3842	1.091 ± 0.3804
終末相での見かけの分布容積 (V_z/F) (L)	77.25 ± 24.826	74.20 ± 28.056	81.40 ± 27.566

平均値 ± 標準偏差

(4) クリアランス

(3)消失速度定数の項参照。

(5) 分布容積

(3)消失速度定数の項参照²⁷⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ジアゼパムは難水溶性の性質を有しているため、スピジアは、可溶化剤であるトコフェロールを用いて非水性溶液にし、さらに吸収を促進させる目的でドデシルマルトシド^{注)}を添加物とした製剤である（Intravail[®]技術）。外国人健康成人を対象とした試験においてジアゼパム点鼻液10 mgを単回鼻腔内投与した時の、ジアゼパム静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは97%であった（外国人データ）⁵⁾。

注）ドデシルマルトシドはFDAのGenerally Recognized As Safe免除請求の対象であり、ヒトを対象とした多数の臨床試験で評価され、臨床的に問題となる有害事象は認められていない。

5. 分布

該当資料なし。

<参考>

ジアゼパム及びその主要な活性代謝物であるデスメチルジアゼパムの血漿タンパク結合率はいずれも98%であった²⁷⁾ジアゼパム及びその代謝物は脳血液関門及び胎盤関門を通過し、母動物の血漿中濃度の約1/10の濃度で乳汁中에서도検出される（出生後3～9日）²⁸⁾。

鼻腔内投与では、全身循環に吸収され、その後脳に到達する間接的な経路に加えて、寄与の程度は明確ではないが、鼻腔から嗅神経及び三叉神経を介して直接脳に到達する直接的な経路の2つの経路が存在すると推察されている²⁾。

(1) 血液—脳関門通過性

上記＜参考＞のとおり。

(2) 血液—胎盤関門通過性

上記＜参考＞のとおり。

(3) 乳汁への移行性

上記＜参考＞のとおり。また、母乳を介してベンゾジアゼピン系薬剤に曝露された乳児に、鎮静、栄養摂取不良、体重増加不良の報告がある。（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」の項参照。）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし。

(6) 血漿蛋白結合率

上記＜参考＞のとおり。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし。

＜参考＞

ジアゼパムは広範に代謝され、血漿中で1種類の主要な活性代謝物（デスメチルジアゼパム）と2種類のマイナーな活性代謝物である3-ヒドロキシジアゼパム（テマゼパム）及び3-ヒドロキシ-N-ジアゼパム（オキサゼパム）となることが文献で報告されている。

臨床用量を投与したとき、デスメチルジアゼパムは血漿中にジアゼパムと同濃度で存在する一方、オキサゼパム及びテマゼパムは通常検出されない。

ジアゼパムは主に肝臓で代謝され、脱メチル化（主にCYP2C19及びCYP3A4が関与）及び3-水酸化（主にCYP3A4が関与）され、その後グルクロン酸抱合を受ける。ジアゼパムのクリアランスには大きな個体差があると文献で報告されているが、これはおそらくCYP2C19（遺伝的多型を示すことが知られており、白人の約3%～5%は活性がほとんど又はまったくみられないプアーメタボライザーである）及びCYP3A4の多様性に起因すると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝臓調製物を用いたin vitro試験から、CYP2C19及びCYP3A4がジアゼパムの初回の酸化代謝に関与する主な酵素であることが示唆された²⁹⁾。

ジアゼパムは、CYP3A4、CYP2C19、CYP 3A5、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C8など代謝に複数の代謝酵素が関与している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. 代謝 (1)代謝部位及び代謝経路」の項参照。

7. 排泄

該当資料なし。

<参考>

ヒトにおいて単回静脈内投与後の血漿中クリアランスは20～35 mL/minと報告されている^{30),31)}。ジアゼパムの尿中排泄は主に硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の形をとり、投与後吸収した量の大部分を占める³²⁾。ジアゼパムのヒトにおける薬物動態は長期投与及び血漿中デスメチルジアゼパム濃度により遅くなることが示されている³³⁾。

胆汁排泄には種差があることが示されている。しかし、Klotzらの行った試験^{30),33),34)}では、ヒトでのジアゼパムの胆汁排泄はおそらく臨床的には重要ではないことが示唆されている。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし。

11. その他

該当資料なし。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤を交付する際には、本剤交付前に保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が投与できるよう、本剤の投与が必要な症状の判断方法、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が理解したことを確認した上で交付すること。[8.1参照]

（解説）

本剤は保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が医療機関外で投与することがあること、本剤では呼吸抑制や徐脈等があらわれるおそれがあり緊急事態の対応に備える必要があることから、保護者等が本剤について理解することが重要であることを注意喚起することが必要であるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.3 重症筋無力症の患者 [本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 リトナビル（HIVプロテアーゼ阻害剤）、ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者 [10.1参照]

（解説）

2.1 安全性に関する一般的な注意として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することにより過敏症を発現するおそれがあることから設定した。

2.2 本剤は抗コリン作用を有するため、急性閉塞隅角緑内障の患者では眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

2.3 ベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩作用を有することから、重症筋無力症を悪化させるおそれがあることから設定した。

2.4 本剤は主にCYP2C19及びCYP3A4で代謝されるため、これらの薬剤によるCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、その適用開始にあたり、医師は保護者（家族）又はそれに代わる適切な者に対して、以下の点について指導すること。また、保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が、以下の投与方法及び使用方法並びに副作用及びその対処方法等について理解し、事前に医師と十分に連携し、救急搬送の必要性を保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が判断できることを確認した上で本剤を交付すること。[1.参照]
- 8.1.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。
- 8.1.2 医師と保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与が必要となるてんかん重積状態の症状について認識を共有した上で、本剤投与前に本剤投与の必要性について確認すること。
- 8.1.3 医師と保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与後に救急搬送が必要となる状況について認識を共有した上で、本剤投与前に救急搬送の必要性について確認すること。本剤投与後10分以内に発作が停止しない場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送すること。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みの製剤を医療従事者に提示すること。
- 8.1.4 本剤の2回目投与後に発作が再発した場合は、本剤を追加投与せず、救急搬送すること。[7.2参照]
- 8.1.5 呼吸抑制及び徐脈等があらわれるおそれがあるため、患者の呼吸数及び脈拍数を確認し、無呼吸、呼吸抑制、脈拍数低下がないか等、患者の状態を注意深く観察するとともに、救急搬送の手配等の緊急事態の対応に備えること。
- 8.2 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下等があらわれるおそれがあるため、医療機関で投与する場合は、本剤投与前に救急蘇生のための医療機器、薬剤等を準備しておくとともに、本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。
- 8.3 2歳以上6歳未満の小児に投与する場合は、初回は患者の状態を観察することができ、必要時に救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な医師の監視下においてのみ行うこと。投与された用量での安全性等に大きな懸念がないことが確認できたのちに、医療機関外での投与を検討すること。
- 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.5 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした長期使用を避けること。本剤を長期使用する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[11.1.1 参照]

(解説)

8.1 保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合には自己投与できるように事前に医師による指導が必要であることから設定した。

8.1.1 保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が本剤の適切な使用方法について理解した上で本剤を使用するよう設定した。

8.1.2 本剤の治療対象であることを確認した上で投与する必要があることから設定した。

8.1.3 医師と保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が、本剤投与前に救急搬送の必要性について確認し、本剤投与後10分以内に発作が停止しない場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送する必要があることから設定した。

8.1.4 過量投与を防止することから設定した。8.1.5 呼吸抑制及び徐脈等があらわれるおそれがあるため、救急搬送の手配等の緊急事態の対応に備える必要があることから設定した。

8.2 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下等があらわれるおそれがあるため、備えとして患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察することを設定した。

8.3 2 歳以上6 歳未満の患者に対して本邦での投与経験がないことから、初回は投与後の観察を慎重に行う必要があると考え医師の監視下でのみ投与することと設定した。

8.4 ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起るおそれがあり、重大な事故を防止する必要があることから設定した。

8.5 ベンゾジアゼピン系薬剤の連用により、薬物依存を生じるおそれがあることから平成29年3月21日付薬生安発0321第2号及び第3号「催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）」を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれる。

9.1.4 衰弱患者

作用が強くあらわれる。

(解説)

9.1.1 ベンゾジアゼピン系薬剤は気管支炎患者に対して呼吸抑制的に作用するので呼吸不全のある患者には慎重に投与することが必要であることから設定した。

9.1.2 既承認の他のジアゼパム製剤の投与により、頻脈、血圧低下等の報告があり症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

9.1.3 作用が強くあらわれることがあることから設定した。

9.1.4 高齢者と同様に代謝、排泄機能が低下しているおそれがあり副作用が発現しやすいことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

(解説)

ジアゼパムは主に肝で代謝され、ほとんどが腎より尿中に排泄される。腎機能障害患者では、腎より排泄される活性代謝物が蓄積されることがあり注意が必要であることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

(解説)

ジアゼパムの代謝が阻害され消失半減期が遅延することが知られており、体内に蓄積するおそれがあることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠中にジアゼパム製剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.2 ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対してはベネフィット・リスクを考慮して投与する必要があるため、国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。ジアゼパム投与において、母乳中へ移行し新生児への影響が報告されていることから国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234 mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が新生児、低出生体重児に発現したとの報告がある(外国人データ)。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有する。平成27年10月13日付薬生安発第1013第1号「添加剤としてベンジルアルコールを含有する注射剤に係る添付文書の改訂について」を参考に設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

他の疾患や他の治療等を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。運動失調等の副作用が発現しやすい。

(解説)

一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ノービア ニルマトレルビル・リトナビル パキロビット [2.4 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制等を起こすおそれがある。	これらの薬剤の CYP に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」を参照すること。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等	作用が増強されることがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
オピオイド鎮痛剤		
アルコール（飲酒）		
モノアミン酸化酵素阻害剤		
シメチジン、オメプラゾール、エソメプラゾール、ラソプラゾール		シメチジン・オメプラゾールにより肝臓の CYP による代謝が阻害され、本剤のクリアランスが減少し、血中濃度が上昇することによる。 本剤の代謝、排泄を遷延させるおそれがある。
シプロフロキサシン		本剤のクリアランスがシプロフロキサシンとの併用により低下することが報告されている。

フルボキサミンマレイン酸塩		本剤の代謝が阻害されることにより本剤のクリアランスが低下することが報告されている。
強い CYP3A を阻害する薬剤 コビシスタットを含有する製剤、ポリコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されるため。
CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン、ホスアンプレナビル等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。	本剤とこれらの薬剤が CYP3A4 を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	エトラビリンの CYP2C9、CYP2C19 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
マプロチリン塩酸塩	中枢神経抑制作用を増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
ミルタザピン	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ミルタザピンとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強することがある。	本剤の非結合型の血中濃度を上昇させる。
ダントロレンナトリウム水和物、ボツリヌス毒素製剤	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
アパルタミド		アパルタミドの CYP2C19 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。

シナカルセト、エボカルセト	これら薬剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。
無水カフェイン	本剤の血中濃度が減少することがある。	不明

(解説)

- 1) 中枢神経抑制剤、オピオイド鎮痛剤、アルコール（飲酒）、モノアミン酸化酵素阻害剤
併用により、相互に中枢神経抑制作用が増強するおそれがあることから設定した。
- 2) シメチジン、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール
本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強するおそれがあることから設定した。
- 3) シプロフロキサシン
本剤のクリアランスがシプロフロキサシンとの併用により低下することが報告されており、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強するおそれがあることから設定した。
- 4) フルボキサミンマレイン酸塩
本剤の代謝がフルボキサミンマレイン酸塩との併用により阻害されクリアランスが低下することが報告されており、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強するおそれがあることから設定した。
- 5) 強い CYP3A を阻害する薬剤
本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強するおそれがあることから設定した。
- 6) CYP3A4 で代謝される薬剤
CYP3A4 で代謝される薬剤と併用した場合、CYP3A4 による代謝が競合的に阻害されることにより本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇し、本剤及びこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがあることから設定した。
- 7) エトラビリン
本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP2C19 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強するおそれがあることから設定した。
- 8) マプロチリン塩酸塩
マプロチリン塩酸塩との併用により、相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがあることから設定した。
- 9) ミルタザピン
ミルタザピンとの併用により相加的な鎮静作用を示すおそれがある。また、精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告があることから設定した。
- 10) バルプロ酸ナトリウム

バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の非結合型の血中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強するおそれがあることから設定した。

11) ダントロレンナトリウム水和物、ボツリヌス毒素製剤

ダントロレンナトリウム水和物、ボツリヌス毒素製剤との併用により相互に筋弛緩作用を増強するおそれがあることから設定した。

12) リファンピシン

本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少し、中枢神経抑制作用が減弱するおそれがあることから設定した。

13) アパルタミド

本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP2C19 誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少し、中枢神経抑制作用が減弱するおそれがあることから設定した。

14) シナカルセット、エボカルセット

シナカルセット、エボカルセット及び本剤は血漿蛋白結合率が高いことから、併用により薬剤の血中濃度に影響を与えるおそれがあることから設定した。

15) 無水カフェイン

無水カフェインとの併用により本剤の血中濃度が減少し中枢神経抑制作用が減弱するおそれがあることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性、離脱症状（いずれも頻度不明^{注1)}）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。[8.3 参照]

11.1.2 刺激興奮、錯乱等（いずれも頻度不明^{注1)}）

11.1.3 呼吸抑制（頻度不明^{注1)}）

（解説）

本剤の国内外の臨床試験では報告はないが、ジアゼパム又は類薬投与で報告されており、国内でも発生が予想されることから、平成29年3月21日付薬生安発0321第2号及び第3号「催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）」並びに国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上 ^{注4)}	5%以上 10%未満 ^{注4)}	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	傾眠	意識レベルの低下	眠気、ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害、振戦、複視、霧視、眼振、失神、失禁、歩行失調、多幸症
肝臓 ^{注2)}	—	—	黄疸
血液 ^{注2)}	—	貧血	顆粒球減少、白血球減少
循環器	—	—	血圧低下、頻脈、徐脈
呼吸器	—	口腔咽頭不快感	—
消化器	—	—	悪心、嘔吐、便秘、口渇、食欲不振
過敏症 ^{注3)}	—	—	発疹
その他	—	—	倦怠感、脱力感、浮腫

注1) 同一有効成分又は類薬で報告されており、国内でも発生が予想される副作用。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) このような場合には投与を中止すること。

注4) 国内第III相試験の結果に基づく。

(解説)

本剤の国内第III相試験でみられた副作用の発現頻度に基づき設定した⁴⁾。国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書に記載のある副作用は頻度不明として示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。

(解説)

ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与により、中枢神経抑制作用が増強するおそれが考えられることから設定した。

1 1. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 本剤は鼻腔内投与のみで使用するよう患者及び保護者（家族）又はそれに代わる適切な者に指導すること。
- 14.3.2 冷蔵又は凍結しないよう指導すること。
- 14.3.3 本剤は1回使用の製剤である。本剤は空打ちや再使用しないよう指導すること。

（解説）

本剤が適切に投与されるように一般的な実臨床上の注意事項として設定した。

1 2. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある。

（解説）

投与した薬剤が特定されないままベンゾジアゼピン受容体拮抗剤を投与された患者に対し、新たに本剤を投与する場合、本剤の作用に影響を与える可能性が考えられることから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁵⁾

ジアゼパムの鼻腔内単回投与毒性試験は実施していないが、ラット及びイヌを用いたジアゼパム点鼻液の用量設定試験のなかで急性毒性を評価した。

Sprague Dawley (SD) ラット（雌）を用いた用量設定試験において、ジアゼパム点鼻液を1、2、8 又は12mg/日の用量で鼻腔内単回又は少数回投与した結果、死亡はみられなかった。一般状態所見として鎮静及び運動失調のみが観察されたが、いずれも投与直後の一過性所見であった。体重、体重変動及び摂餌量に変化は認められなかった。

ビーグル犬（雌）を用いた用量設定試験において、ジアゼパム点鼻液を最大80 mg/日で鼻腔内単回又は用量漸増投与した結果、死亡はみられず、一過性の鎮静及び運動失調が観察された。体重、体重変動及び摂餌量に変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性³⁶⁾

ラット（8 mg/日（8, 24, 48 mg/週） 鼻腔内）における4週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験を行った。投与期及び回復期において、ジアゼパム点鼻液に関連する臨床的所見は認められなかった。

ラット（4～8 mg/日）に26週間連日鼻腔内投与したときの忍容性は良好であった。評価したどのパラメーターにおいても被験物質に関連した所見は認められなかった。無毒性量（NOAEL）は8 mg/日と考えられた。

イヌ（78 mg/日（78, 234, 468 mg/週） 鼻腔内）に4週間反復投与試験を行った。溶媒に関連した影響と推測される投与に対する嫌悪（投与中の過度の流涎及び身悶え）を示したが、毒性とは考えられなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

ジアゼパムの鼻腔内投与のがん原性は検討されていない。ラット及びマウスにジアゼパム75 mg/kg/日の用量〔mg/m²ベースでMRHD（0.6 mg/kg/日）のそれぞれ約20倍及び10倍〕をそれぞれ104及び80週間混餌投与したときの腫瘍発生率の上昇は認められないことが示された³⁷⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

ジアゼパムの鼻腔内投与の生殖発生毒性は検討されていない。マウス及びハムスターにジアゼパムを100 mg/kg 以上（mg/m² ベースで最大推奨臨床用量〔MRHD=1 mg/kg/日〕の約8倍）の用量で単回経口投与したときに催奇形性が示されている。最も多い所見は口蓋裂及び外脳であり、これらの動物種の器官形成期に母動物毒性が生じる高用量のジアゼパムを投与したときに一貫して報告される奇形である。ラットにジアゼパムを経口投与する生殖試験において、交配前及び交配期間中並びに妊娠及び授乳期を通じて100 mg/kg/日（mg/m²ベースでMRHDの約16倍）の用量で経口投与した結果、妊娠動物数及び生存出生児数が減少した。80 mg/kg/日（mg/m²ベースでMRHDの約13倍）の用量では受胎能及び出生児の生存への毒性はみられなかった²⁹⁾。

(6) 局所刺激性試験³⁸⁾

ウサギを用いた2つの薬物動態試験では、ジアゼパムの12種類の鼻腔内投与製剤の毒性を評価した。異なる量のIntravail A3を含むジアゼパム点鼻液の2製剤（懸濁剤及び液剤）を評価した。New Zealand white雄ウサギ（1群あたり5例）に、ジアゼパム点鼻液を50 µLの容量で投与した。被験製剤中濃度は、2種類の被験液剤では70 mg/mL及び100 mg/mL、2種類の被験懸濁剤では200 mg/mLとした。開発した製剤は全て溶媒を0.5%以下の様々な濃度で含有した。

動物を用いた薬物動態試験で検討したジアゼパム点鼻液のどの検討製剤においても毒性を示す一般状態所見は認められず、予測される主な副作用は鎮静であった。一部の製剤を投与したウサギの鼻上皮の肉眼的剖検及び病理組織学的検査において、刺激性又はその他の重大な影響を示唆するエビデンスは認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スピジア点鼻液5 mg・7.5 mg・10 mg

向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品^{注）}

注）注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジアセパム 向精神薬（第三種向精神薬）

2. 有効期間

有効期間：32ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

本剤は光安定性試験により曝光後も安定との結果が得られているが、外箱開封後に直射日光を浴びた場合には熱を帯びる可能性がある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：スピジア点鼻液使用ガイド

6. 同一成分・同効薬

同一成分：セルシン注射液5 mg・10 mg、2 mg・5 mg・10 mgセルシン錠、セルシン散 1%、セルシンシロップ0.1%、ホリゾン注射液10 mg、ホリゾン錠2 mg・5 mg、ホリゾン散1%、ダイアップ坐剤4・6・10

同 効 薬：ブコラム口腔用液 2.5 mg・5 mg・7.5 mg・10 mg、ミダフレッサ静注 0.1%、ロラピタ静注 2 mg

7. 国際誕生年月日

2020年1月10日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
スピジア点鼻液 5 mg				
スピジア点鼻液 7.5 mg				
スピジア点鼻液 10 mg				

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2025年〇月〇日～2035年〇月〇日（希少疾病用医薬品））

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処 理 システム用コ ード
スピジア点鼻液 5 mg				
スピジア点鼻液 7.5 mg				
スピジア点鼻液 10 mg				

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Patricia Penovich, et al. : Epilepsy & Behavior. 2021;121:108013 (PMID : 34022621)
- 2) Boddu SHS, et al. : Pharmaceutics 2020;12(12):1167. (PMID : 33265963)
- 3) Watanabe K et al. : Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2023;13:44-56.
- 4) 社内資料：ジアゼパムの国内第III相臨床試験（△年△月△日承認、CTD2.7.6.7）
- 5) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたジアゼパムのバイオアベイラビリティ試験（△年△月△日承認、CTD2.7.1.2.1）
- 6) 第十八改正日本薬局方
- 7) 日本小児神経学会監修：『小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ編. 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023』診断と治療社；2023
- 8) 社内資料：外国人小児てんかん患者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.5）
- 9) 社内資料：外国人てんかん患者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.3）
- 10) 社内資料：日本人健康被験者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.4）
- 11) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 12) 社内資料：ジアゼパムの海外第III相臨床試験（△年△月△日承認、CTD2.7.6.8）
- 13) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.2）
- 14) Daniel Tarquinio, et al. : Pediatric Neurology. 2022;132:50-55 (PMID : 35636283)
- 15) Blanca Vazquez, et al. : Epilepsy & Behavior. 2021;118:107898 (PMID : 33752044)
- 16) Michael R. Sperling, et al. : Epilepsia. 2022;63:836-843 (PMID : 35112342)
- 17) Chebib M, et al. : Clin Exp Pharmacol Physiol.1999;26:937-40 (PMID : 10561820)
- 18) Barker JL, et al. : J Physiol. 1978;280:331-54 (PMID : 690884)
- 19) McKernan RM, et al. : Trends Neurosci.1996;19:139-43. (PMID : 8658597)
- 20) Campo-Soria, et al. : Br J Pharmacol. 2006;148:984-90. (PMID : 16783415)
- 21) Riss J, et al. : Acta Neurol Scand. 2008;118:69-86. (PMID : 18384456)
- 22) K.Minagawa, et al. : Brain & Development, 1986;8(1):53-9. (PMID : 3706661)
- 23) 皆川公夫, 他：脳と発達. 1985;17:162-167.
- 24) 須貝研司：小児内科2010;42
- 25) Dhir A, et al. : Epilepsia. 2018;59(5):935-944. (PMID : 29682729)
- 26) Milligan N, et al. : Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1981;44:914-917.

- (PMID : 7310409)
- 27) Kangas L, et al. Clin Nephrol. 1976;5(3):114-8. (PMID : 1261102)
 - 28) VALIUM®. Prescribing Information. Genentech, Inc.; 2016
 - 29) Diastat® Prescribing Information. Valeant Pharmaceuticals North America LLC; 2016.
 - 30) Klotz U, et al. : J Clin Invest. 1975;55(2):347-59. (PMID : 1127104)
 - 31) Andreasen PB, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1976;10(2):115-20. (PMID : 964287)
 - 32) Mandelli M, et al. : Clin Pharmacokinet. 1978;3(1):72-91. (PMID : 346285)
 - 33) Klotz U, et al. : E J Clin Pharmacol. 1976a;10(2):121-6. (PMID : 964288)
 - 34) Klotz U, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1976b;199(1):67-73. (PMID : 789856)
 - 35) 社内資料：ジアゼパムの単回投与毒性試験（△年△月△日承認、CTD2.6.6.2）
 - 36) 社内資料：ジアゼパムの反復投与毒性試験（△年△月△日承認、CTD2.6.6.3）
 - 37) de la Iglesia FA, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1981;57:39-54 (PMID : 7209986)
 - 38) 社内資料：ジアゼパムの局所刺激性試験（△年△月△日承認、CTD2.6.6.7）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2024年7月時点において、米国、アルゼンチン及び中国で承認されている。

国名	米国
販売名	VALTOCO® (diazepam nasal spray)
販売企業名	Neurelis, Inc.
承認日	2020年1月10日
効能又は効果	VALTOCOは、6歳以上のてんかん患者における通常の発作のパターンとは異なる間欠性の典型的な発作頻発（すなわち、群発発作、急性群発発作）のエピソードの急性治療を適応とするベンゾジアゼピン系薬剤である。
用法及び用量	VALTOCOは鼻腔内投与のみで使用する。 投与量は患者の年齢及び体重に基づいて決定すること。 <i>初回投与</i>：VALTOCO 5 mg、10 mgを投与する場合は片側の鼻腔内に1回噴霧投与する。15 mg、20 mgを投与する場合は、点鼻液2個を各鼻腔内に1回ずつ噴霧投与する。 <i>2回目の投与</i>：初回投与から4時間以上の間隔をあけて、必要に応じて2回目の投与を行うことができる。投与する場合は、新しいブリスターパックを使用すること。 <i>最大投与量・投与頻度</i>：1回の発作エピソードの治療に投与は2回までとすること。VALTOCOは、5日間で1回まで、1ヵ月で5回までの発作エピソードの治療に投与することが推奨される。
規格・容量	VALTOCOは5 mg、7.5 mg及び10 mgの含量がある。VALTOCOは、5 mg、10 mg、15 mg又は20 mgの用量で供給・包装される。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。外国での承認状況とは異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 国内第III相試験で本剤が投与された患者、国内外の試験結果等を十分に理解した上

で、適応患者の選択を行うこと。[17.1参照]

5.2 非けいれん性てんかん重積状態に対して、保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、本剤の投与が必要な症状を判断可能であると医師が適切に判断した患者にのみ投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人及び2歳以上の小児にはジアゼパムとして、患者の年齢及び体重を考慮し、5～20 mgを1回鼻腔内に投与する。効果不十分な場合には4時間以上あけて2回目の投与ができる。ただし、6歳未満の小児の1回量は15 mgを超えないこと。

7. 用法用法及び用量に関連する注意

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にする事。

患者の年齢及び体重			投与量
2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 11 歳未満	12 歳以上	
6 kg 以上 12 kg 未満	10 kg 以上 19 kg 未満	14 kg 以上 28 kg 未満	5 mg
12 kg 以上 23 kg 未満	19 kg 以上 38 kg 未満	28 kg 以上 51 kg 未満	10 mg
23 kg 以上	38 kg 以上 56 kg 未満	51 kg 以上 76 kg 未満	15 mg
	56 kg 以上	76 kg 以上	20 mg

7.2 1回あたりの投与に用いる製剤と投与方法は、下表を参考にする事。

投与量	用いる製剤	投与方法
5 mg	スピジア点鼻液5 mg	片方の鼻腔1回
10 mg	スピジア点鼻液10 mg	片方の鼻腔1回
15 mg	スピジア点鼻液7.5 mg	両方の鼻腔1回ずつ
20 mg	スピジア点鼻液10 mg	両方の鼻腔1回ずつ

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠中にジアゼパム製剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.2 ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。

FDA（米国添付文書の記載）（2023年1月改訂）

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as VALTOCO, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to recommend that pregnant women who are taking VALTOCO during pregnancy enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry by calling 1-888-233-2334 or visiting <http://www.aedpregnancyregistry.org>.

Risk Summary

Neonates born to mothers using benzodiazepines late in pregnancy have been reported to experience symptoms of sedation and/or neonatal withdrawal [*see Warnings and Precautions (5.7) and Clinical Considerations*]. Available data from published observational studies of pregnant women exposed to benzodiazepines do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects (*see Human Data*).

In animal studies, administration of diazepam during the organogenesis period of pregnancy resulted in increased incidences of fetal malformations at doses greater than those used clinically. Data for diazepam and other benzodiazepines suggest the possibility of increased neuronal cell

death and long-term effects on neurobehavioral and immunological function based on findings in animals following prenatal or early postnatal exposure at clinically relevant doses (*see Animal Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Benzodiazepines cross the placenta and may produce respiratory depression, hypotonia, and sedation in neonates. Monitor neonates exposed to VALTOCO during pregnancy or labor for signs of sedation, respiratory depression, hypotonia, and feeding problems. Monitor neonates exposed to VALTOCO during pregnancy for signs of withdrawal. Manage these neonates accordingly [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Data

Human Data

Published data from observational studies on the use of benzodiazepines during pregnancy do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects.

Although early studies reported an increased risk of congenital malformations with diazepam and chlordiazepoxide, there was no consistent pattern noted. In addition, the majority of more recent case-control and cohort studies of benzodiazepine use during pregnancy, which were adjusted for confounding exposures to alcohol, tobacco, and other medications, have not confirmed these findings.

Animal Data

Diazepam has been shown to produce increased incidences of fetal malformations in mice and hamsters when given orally at single doses of 100 mg/kg or greater (approximately 13 times the maximum recommended human dose [MRHD = 0.6mg/kg/day] or greater on a mg/m² basis). Cleft palate and exencephaly are the most common and consistently reported malformations produced in these species by administration of high, maternally-toxic doses of diazepam during organogenesis.

In published animal studies, administration of benzodiazepines or other drugs that enhance GABAergic inhibition to neonatal rats has been reported to result in widespread apoptotic neurodegeneration in the developing brain at plasma concentrations relevant for seizure control in humans. The window of vulnerability to these changes in rats (postnatal days 0-14) includes a period of brain development that takes place during the third trimester of pregnancy in humans.

8.2 Lactation

Risk Summary

Diazepam is excreted in human milk.

There are reports of sedation, poor feeding, and poor weight gain in infants exposed to benzodiazepines through breast milk. There are no data to assess the effects of diazepam and/or its active metabolite(s) on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VALTOCO nasal spray and any potential adverse effects on the breastfed infant from VALTOCO or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Infants exposed to VALTOCO through breast milk should be monitored for sedation, poor feeding and poor weight gain.

出典	分類
オーストラリアの分類	C (2024年10月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦における小児等の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書と異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が新生児、低出生体重児に発現したとの報告がある（外国人データ）。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

FDA（米国添付文書の記載）（2023年1月改訂）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of VALTOCO have been established in pediatric patients 6 years to 16 years of age. Use of VALTOCO in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of diazepam rectal gel in adult and pediatric patients, adult bioavailability studies comparing VALTOCO with diazepam rectal gel, patient pharmacokinetic data, and an open-label safety study of VALTOCO including patients 6 years to 16 years of age [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)*].

Safety and effectiveness of VALTOCO in pediatric patients below the age of 6 have not been established. VALTOCO is not approved for use in neonates or infants.

- Prolonged CNS depression has been observed in neonates treated with diazepam.
- Serious adverse reactions including fatal reactions and the “gasping syndrome” occurred in premature neonates and low-birth-weight infants in the neonatal intensive care unit who received drugs containing benzyl alcohol as a preservative. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 to 234 mg/kg/day produced high levels of benzyl alcohol and its metabolites in the blood and urine (blood levels of benzyl alcohol were 0.61 to 1.378 mmol/L). Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Preterm, lowbirth-weight infants may be more likely to develop these reactions because they may be less able to metabolize benzyl alcohol. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known (VALTOCO contains 10.5 mg of benzyl alcohol per 0.1 mL) [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・スピジアIC用下敷き（RMPのリスク最小化のために作成された資料）

患者向け資料

- ・スピジア点鼻液使用ガイド（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照