

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

総合製品情報概要

抗けいれん剤

薬価基準収載

スピジア[®]点鼻液 5mg 7.5mg 10mg

Spydia[®] Nasal Spray ジアゼパム点鼻液

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)



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]

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]

アキュリスファーマ株式会社

目次

開発の経緯	2
スピジアの特徴	3
製品情報（ドラッグインフォメーション）	4
1. 警告	4
2. 禁忌	4
3. 組成・性状	4
4. 効能又は効果	4
5. 効能又は効果に関連する注意	4
6. 用法及び用量	4
7. 用法及び用量に関連する注意	5
8. 重要な基本的注意	5
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	6
10. 相互作用	6
11. 副作用	8
13. 過量投与	8
14. 適用上の注意	8
15. その他の注意	8
臨床成績	10
1. 国内第Ⅲ相臨床試験：NRL-1J02試験	10
2. 海外第Ⅲ相臨床試験：DIAZ.001.05試験（海外データ）	19
3. 海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験：DIAZ.001.08試験（海外データ）	24
薬物動態	26
1. 血中濃度	26
2. 吸収	31
3. 分布	31
4. 代謝	31
5. 排泄	31
薬効薬理	32
1. 作用機序	32
2. 鼻腔から脳内への移行経路	32
3. 非臨床試験	34
安全性薬理試験及び毒性試験	36
1. 安全性薬理試験	36
2. 毒性試験	36

有効成分に関する理化学的知見	38
製剤学的事項	38
取扱い上の注意	39
包装	39
関連情報	39
主要文献	40
製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	41

開発の経緯

スピジア[®]点鼻液は、「てんかん重積状態」の治療を目的として開発されたジアゼパム点鼻液です。本剤は、米国 Neurelis社により簡便かつ迅速に投与できる噴霧器製剤として開発され、2020年に米国で承認されました（米国での販売名：VALTOCO[®]）。

てんかん重積状態は、脳機能障害や精神機能障害などの後遺症を発症するおそれがあるため、早期の治療介入が重要ですが、院外では静脈ルートの確保が難しいため治療選択肢が限られています¹⁾。本剤は、噴霧器による鼻腔内投与であることから、院外でのてんかん重積状態の患者に対して医療従事者や介護者による「てんかん重積状態のレスキュー薬^{*}」としての投与が期待できます。また、本剤の有効成分であるジアゼパムの可溶化剤としてトコフェロールを、機能賦形剤としてドデシルマルトシドを使用することで、鼻腔内投与によるバイオアベイラビリティを高めることが可能となりました（Intravail[®]技術^{2,3)}。

このように本剤は、院外投与の利便性を有することから、日本におけるアンメットメディカルニーズに対応できると考え、アキュリスファーマ社はNeurelis社とのライセンス契約を締結し、国内開発を実施しました。6歳以上18歳未満のてんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（NRL-1J02試験）及び海外で実施された複数の臨床試験において本剤の有効性と安全性が確認されたことから、「てんかん重積状態」を効能又は効果として、2025年6月に製造販売承認を取得しました。なお、本剤は2023年11月22日付で「てんかん重積状態」に対する希少疾病用医薬品に指定されました。

※てんかん発作時に、発作停止のために介護者又はそれに代わるものが緊急的に投与する治療薬

スピジアの特徴



国内初のジアゼパム鼻腔内投与製剤で、医療従事者又は介護者による投与が可能です^{※1,2}。

※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指導や確認を行う必要があります。

※2 2歳以上6歳未満の小児への投与は医師のもとで行ってください。（電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意 7.3」参照）



2歳から成人まで使用でき、年齢と体重に基づき、1回1噴霧（片方の鼻腔）もしくは2噴霧（両方の鼻腔に1回ずつ）します。（p.4, 5）



6歳以上18歳未満のてんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する小児患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（非盲検非対照試験）において、発作^{※3}がスピジア単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった患者の割合は62.5%（10/16例）[95%信頼区間：35.4, 84.8] でした（主要評価項目：検証的な解析結果）。（p.14）

※3 臨床的にけいれん発作と判断される状態



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（いずれも頻度不明）^注があらわれることがあります。主な副作用は、傾眠、意識レベルの低下、貧血、口腔咽頭不快感などでした。

電子添文の副作用及び臨床成績における安全性の結果をご参照ください。

注）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

4. 効能又は効果 てんかん重積状態

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、5～20mg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15mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.3 2歳以上6歳未満の小児に投与する場合は、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。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

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、患者向けの説明文書を用い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]

製品情報（ドラッグインフォメーション）

2025年6月（第1版）電子添文に基づき作成

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	スピジア点鼻液5mg	スピジア点鼻液7.5mg	スピジア点鼻液10mg
有効成分	1容器（0.1mL）中 ジアゼパム5mg	1容器（0.1mL）中 ジアゼパム7.5mg	1容器（0.1mL）中 ジアゼパム10mg
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		

3.2 製剤の性状

販売名	スピジア点鼻液5mg	スピジア点鼻液7.5mg	スピジア点鼻液10mg
剤形	噴霧用スプレー（点鼻液）		
性状	微黄褐色～褐色の澄明の液で、異物を認めない。		

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、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、5～20mg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15mgを超えないこと。

7. 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、下表を参考にすること。

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	
6kg以上 12kg未満	10kg以上 19kg未満	14kg以上 28kg未満	5mg
12kg以上 23kg未満	19kg以上 38kg未満	28kg以上 51kg未満	10mg
23kg以上	38kg以上 56kg未満	51kg以上 76kg未満	15mg
	56kg以上	76kg以上	20mg

7.2 1回あたりの投与に用いる製剤と投与方法は、下表を参考にすること。

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

7.3 2歳以上6歳未満の小児に投与する場合は、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。

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、患者向けの説明文書を用い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 原則として本剤投与後は救急搬送の手配を行い、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。

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 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。

8.4 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]

製品情報（ドラッグインフォメーション）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

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。

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（99～234mg/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。

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。

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]

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 パキロビッド [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。

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、ランソプラ 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 コビススタットを含有する製剤、 ボリコナゾール等	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。
エトラピリン	本剤の血中濃度が上昇する可能 性がある。	エトラピリンの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	本剤の作用が増強されることがある。	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	筋弛緩作用を増強されることがある。	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。
シナカルセット、エボカルセット	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

製品情報（ドラッグインフォメーション）

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。

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。[8.4参照]

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)}

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	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	—	—	黄疸
血液	—	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	—	—	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。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 冷蔵又は凍結しないよう指導すること。

14.1.3 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。

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。

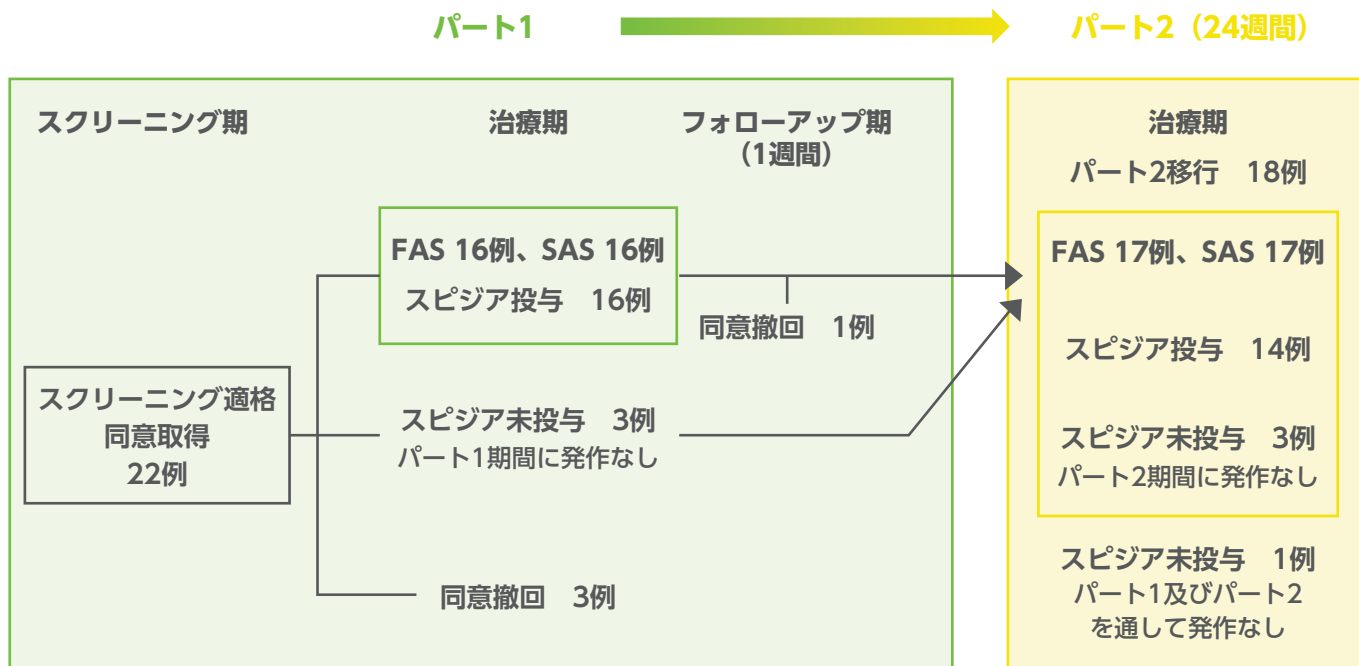


臨床成績

1. 国内第Ⅲ相臨床試験：NRL-1J02試験⁴⁾

4) 社内資料：ジアゼパムの国内第Ⅲ相臨床試験（NRL-1J02試験）（承認時評価資料）

◆試験概要



全体（パート1とパート2）でのSASは18例
FAS：Full analysis set、SAS：Safety analysis set

試験デザイン	多施設共同、介入、非無作為化、非盲検、非対照試験
目的	てんかん重積状態及びてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する日本人小児患者に対するスピジアの有効性及び安全性を評価する。
対象	<p>6歳以上18歳未満のてんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する日本人小児患者22例 〈主な選択基準〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 以下のいずれかに合致する患者 <ol style="list-style-type: none"> 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 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 てんかん重積状態を起こしたことがある患者 てんかんの診断を受けており、抗てんかん薬の安定したレジメンを使用している間も発作を経験している患者で、平均して6ヵ月に1回以上の発作抑制のためにベンゾジアゼピンによる治療が必要と考えられる患者 <p>〈主な除外基準〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 鼻ポリープも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 重度の季節性又は非季節性アレルギーを有する患者 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のある患者
投与方法	<p>スピジア5mg、10mg、15mg又は20mgを年齢・体重に基づき次ページの表のとおり鼻腔内投与した。投与は以下のいずれかの運動症状が持続していることを目視により確認した後、速やかに行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 単発のけいれん発作が5分以上持続している けいれん発作が1時間に3回以上発現し、現在もけいれん発作が持続している 意識が回復することなく連続して2回以上のけいれんが発現し、現在もけいれん発作が持続している <p>パート2で2回目の投与が必要な場合（発作がコントロールできない場合、再発が認められた場合）は、初回投与から4時間以上の間隔をあけて投与する。</p> <p>※パート1では未投与で、パート2で初めてスピジアを投与した患者に対しては、2回目の投与をしてはならない。</p>

投与方法	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)	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
* 体重は小数点以下の値を切り捨てる。					
パート1、パート2ともに、外来患者に対しては、トレーニングを受けた介助者が医療機関外で試験薬を投与することを可能とした。					
評価項目	【主要評価項目（検証的な解析項目）】 パート1で発作*がスピア単回投与後10分以内に消失し、投与後30分間再発が認められなかった患者の割合				
	【副次評価項目】 パート1 ●治療満足度 パート2 ●スピア投与後10分以内に消失し、投与後30分間再発が認められなかった発作*の割合 ●スピア投与後10分以内に消失した発作*の割合 ●スピア投与後からけいれん発作消失までの時間 ●スピア投与後10分以内に消失し、投与後10、30分間、1、4、6、12又は24時間再発が認められなかった発作*の割合 ●治療満足度 パート1+パート2 ●副作用 など *臨床的にけいれん発作と判断される状態 治療満足度：患者に4項目の選択肢（十分に満足、ある程度満足、不満足、治療が行えているとはいえない）から1つを選択させ、「十分に満足」と「ある程度満足」を合計した割合（％）を治療満足度とした。				
解析計画	有効性の解析は、FAS集団（試験薬を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：試験薬を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パート1の発作*がスピア単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった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、スピアの有効性が示されたと判断することとした。 パート2の治療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、両側95％信頼区間とともに示す。けいれん発作消失までの時間は、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する。主要評価項目及び副次評価項目について、年齢、体重及びてんかん発作の種類別のサブグループ解析を実施した。 *臨床的にけいれん発作と判断される状態				

臨床成績

◆患者背景

		パート1 (N=16)	パート2 (N=17)	パート1+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 (歳)、平均値±標準偏差		11.0±3.9	11.2±3.8	10.9±3.9
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)、平均値±標準偏差		34.73±14.13	36.46±14.86	36.00±14.55
罹病期間 (月)、平均値±標準偏差		127.1±49.1	129.4±48.9	126.7±48.7
てんかんの 主な原因	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)
	不明	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (11.1)
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)
	不明	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (11.1)
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]
てんかん発作の種類 (複数回答あり)				
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	15 (93.8)	16 (94.1)	17 (94.4)
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	13 (81.3)	14 (82.4)	15 (83.3)
c.	てんかん重積状態を起こしたことの ある患者	12 (75.0)	12 (70.6)	13 (72.2)
投与前の発作の種類				
i.	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)
ii.	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)
iii.	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

n (%)

◆スピジアの曝露状況

		試験全体 (パート1+パート2) (N=18)
用量	5mg	2 (11.1)
	10mg	10 (55.6)
	15mg	6 (33.3)
	20mg	0
試験期間中の投与回数	中央値 [最小値, 最大値]	4.0 [1, 19]
	1～4回	10 (55.6)
	5～9回	3 (16.7)
	10～14回	4 (22.2)
	15～19回	1 (5.6)
	20回以上	0

n (%)

臨床成績

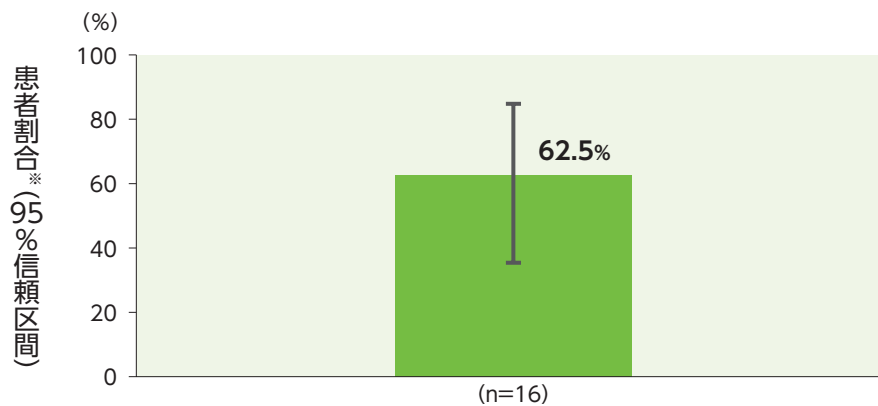
有効性

発作*がスピジア単回投与後10分以内に消失し、投与後30分間再発が認められなかった患者の割合（パート1、主要評価項目：検証的な解析結果）

スピジア単回投与後10分以内に発作*が消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった患者の割合は、62.5%（10/16例）[95%信頼区間：35.4, 84.8]であった。両側95%信頼区間の下限値が閾値有効率として設定した30%を上回っていたことから、スピジアの有効性が検証された。

*臨床的にけいれん発作と判断される状態

◆発作*がスピジア単回投与後10分以内に消失し、投与後30分間再発が認められなかった患者の割合（パート1）



※発作*がスピジア単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった患者の割合

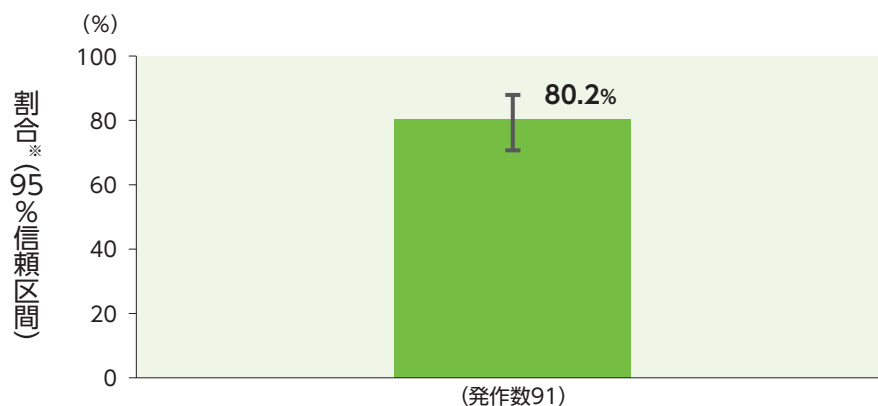
*臨床的にけいれん発作と判断される状態

スピジア投与後10分以内に消失し、投与後30分間再発が認められなかった発作*の割合（パート2、副次評価項目）

パート2においてスピジアの初回投与が91回及び2回目投与が2回行われた。単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった初回発作*の割合は、80.2%（73/91回）[95%信頼区間：70.6, 87.8]であった。2回目投与を必要としたのは1例で、10分以内に消失し、投与後30分間再発がみられなかった発作*は2回中1回であった。

*臨床的にけいれん発作と判断される状態

◆スピジア単回投与後10分以内に消失し、投与後30分間再発が認められなかった発作*の割合（パート2）



※スピジア単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった発作*の割合

*臨床的にけいれん発作と判断される状態

年齢、体重、発作タイプ別のスピジア投与後10分以内に消失し、投与後30分間再発が認められなかった発作*の割合（パート2、副次評価項目のサブグループ解析）

パート2におけるスピジア単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった発作*の割合の年齢、体重及び発作タイプ別のサブグループ解析の結果は以下のとおりであった。

* 臨床的にけいれん発作と判断される状態

◆年齢別

年齢	N (n=14)	発作数 (n=91)	レスポnder n (%)	95%信頼区間
6歳以上12歳未満	7	51	41 (80.4)	66.9, 90.2
12歳以上18歳未満	7	40	32 (80.0)	64.4, 90.9

◆体重別

年齢	体重 (kg)	N (n=14)	発作数 (n=91)	レスポnder n (%)	95%信頼区間
6歳以上12歳未満	10kg以上19kg未満	0	0	—	—
	19kg以上38kg未満	6	33	24 (72.7)	54.5, 86.7
	38kg以上56kg未満	1	18	17 (94.4)	72.7, 99.9
	56kg以上74kg未満	0	0	—	—
12歳以上18歳未満	14kg以上28kg未満	2	7	4	—
	28kg以上51kg未満	2	7	5	—
	51kg以上76kg未満	3	26	23 (88.5)	69.8, 97.6
	76kg以上	0	0	—	—

◆発作タイプ別

発作タイプ	N (n=14)	発作数 (n=91)	レスポnder n (%)	95%信頼区間
単発のけいれん発作が5分以上持続している	6	9	9	—
けいれん発作が1時間に3回以上発現し、現在も持続している	10	81	64 (79.0)	68.5, 87.3
意識が回復することなく連続して2回以上のけいれん発作が発現し、現在も持続している	1	1	0	—

※レスポnder：スピジア単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後30分間再発が認められなかった発作

臨床成績

スピジア投与後10分以内に消失した発作*の割合（パート2、副次評価項目）

パート2においてスピジア初回投与後10分以内に消失した発作*の割合は98.9%（90/91回）[95%信頼区間：94.0, 100.0]であった。2回目の投与が必要であった2回の発作*では、投与から10分以内の発作消失は2回中2回であった。

◆スピジア投与後10分以内に消失した発作*の割合（パート2）

	発作数	レスポンス n (%)	95%信頼区間
初回投与	91	90 (98.9%)	94.0, 100.0
2回目投与	2	2	—

※レスポンス：スピジア単回投与後10分以内に消失した発作

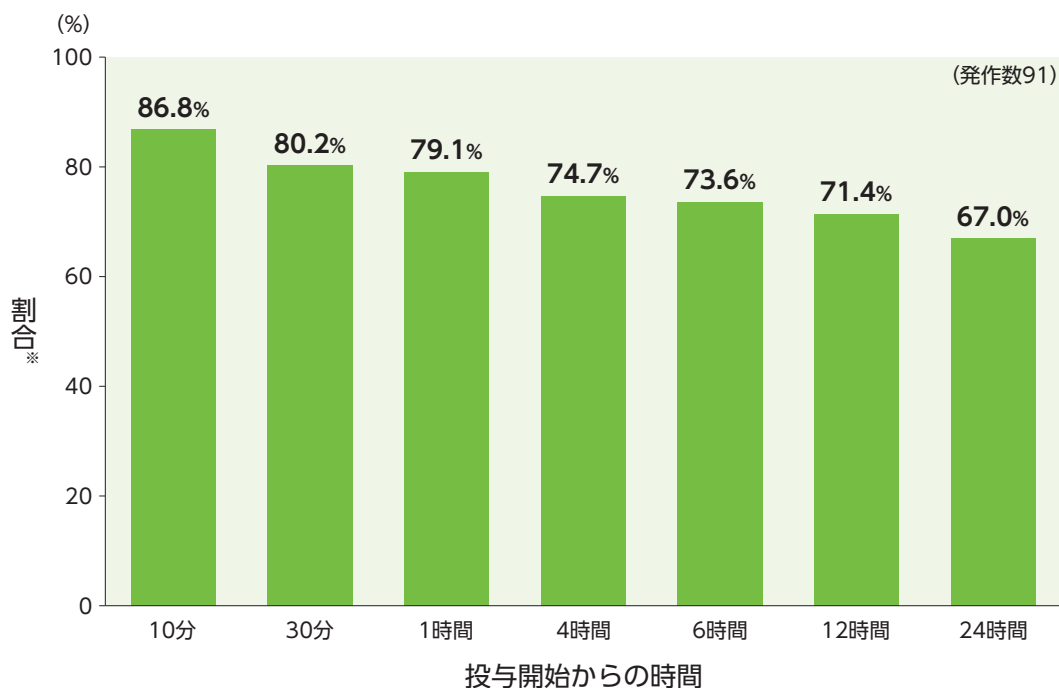
*臨床的にけいれん発作と判断される状態

スピジア投与後10分以内に消失し、投与後10、30分間、1、4、6、12又は24時間再発が認められなかった発作*の割合（パート2、副次評価項目）

パート2において、スピジア単回投与後10分以内に消失し、かつ投与後10、30分間、1、4、6、12又は24時間に再発が認められなかった発作*の割合は、それぞれ86.8%（79/91回）、80.2%（73/91回）、79.1%（72/91回）、74.7%（68/91回）、73.6%（67/91回）、71.4%（65/91回）及び67.0%（61/91回）であった。また、2回目投与では、投与後10分以内に消失し、投与後10分間及び30分間再発がみられなかった発作*の割合は、それぞれ2回中2回及び2回中1回であった。

*臨床的にけいれん発作と判断される状態

◆スピジア単回投与後10分以内に消失し、投与後10、30分間、1、4、6、12又は24時間再発が認められなかった発作*の割合（パート2）



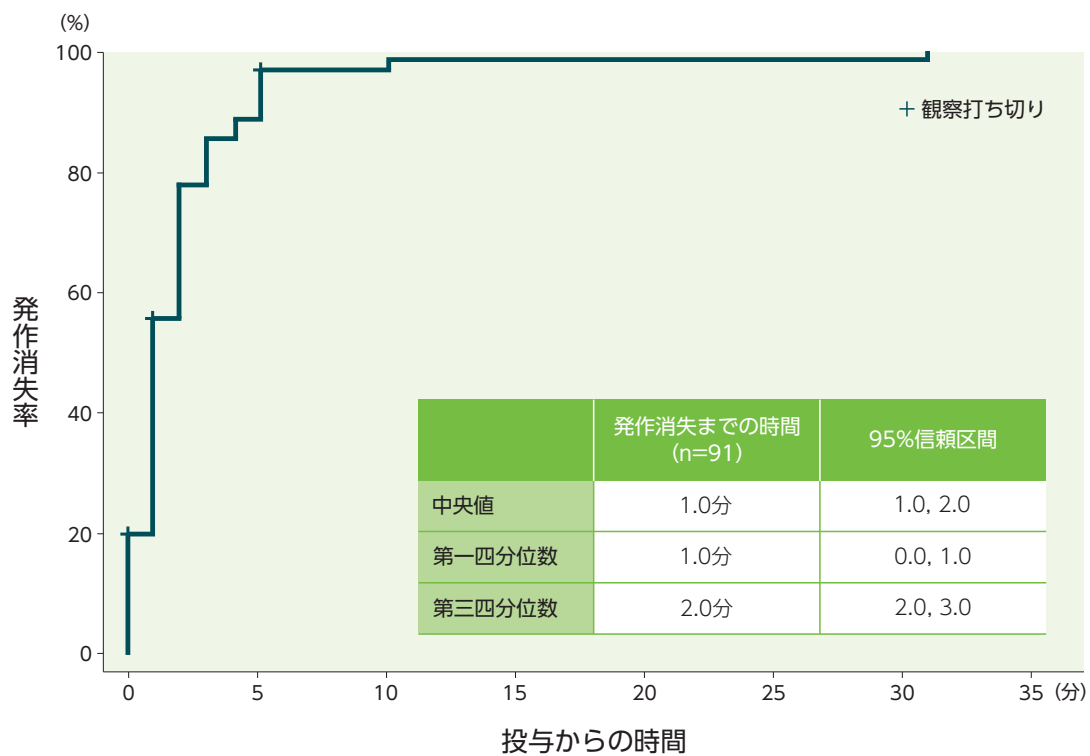
※スピジア単回投与後10分以内に消失し、投与後10、30分間、1、4、6、12又は24時間再発が認められなかった発作*の割合

*臨床的にけいれん発作と判断される状態

スピジア投与後からけいれん発作消失までの時間（パート2、副次評価項目）

パート2においてスピジア初回投与後、発作消失までの時間の中央値は1.0分〔95%信頼区間：1.0, 2.0〕であった。また、2回目の投与では、発作消失までの時間の中央値は1.5分であった。

◆スピジア投与後からけいれん発作消失までの時間（パート2）

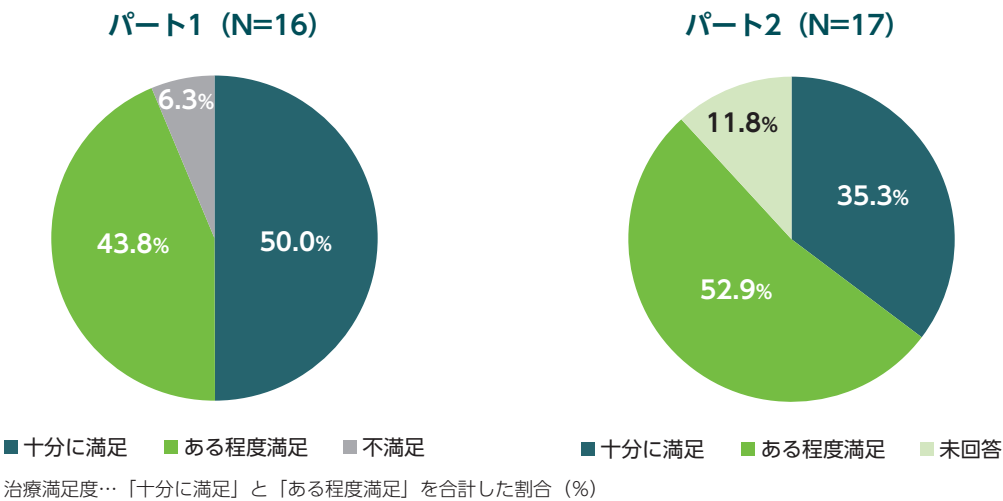


観察打ち切り…発作停止前のレスキュー薬の使用もしくは試験中止、その他同様の事象

臨床成績

治療満足度 (パート1及びパート2、副次評価項目) 参考情報

パート1及びパート2において、それぞれ16例中16例及び17例中15例から治療満足度に関する回答を得た。パート1では「十分に満足」が50.0% (8例)、「ある程度満足」が43.8% (7例) 及び「不満足」が6.3% (1例) であり、パート2では「十分に満足」が35.3% (6例)、「ある程度満足」が52.9% (9例) であった。治療満足度は、それぞれ93.8% (15/16例) 及び88.2% (15/17例) であった。



安全性

副作用 [安全性解析対象集団 (パート1及びパート2の併合解析)]

副作用の発現割合は27.8% (5例/18例) で、その内訳は、傾眠3例 (16.7%)、貧血、意識レベルの低下及び口腔咽頭不快感が各1例 (5.6%) であった。

本試験において、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。

◆副作用の発現割合

器官別大分類 基本語	パート1+パート2 (N=18)
全副作用	5 (27.8)
血液及びリンパ系障害	1 (5.6)
貧血	1 (5.6)
神経系障害	3 (16.7)
意識レベルの低下	1 (5.6)
傾眠	3 (16.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (5.6)
口腔咽頭不快感	1 (5.6)

n (%)
MedDRA (version 26.0)

2. 海外第Ⅲ相臨床試験：DIAZ.001.05試験（海外データ）^{5,6)}

5) 社内資料：ジアゼパムの海外第Ⅲ相臨床試験（DIAZ.001.05試験）（承認時評価資料）

6) Wheless JW, et al.: Epilepsia. 2021; 62: 2485-2495

[本試験はNeurelis社の支援により行われた。著者にNeurelis社の社員及び株主、個人的な報酬を受けている者などが含まれる。]

一部承認外の効能又は効果の成績が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。

◆試験概要

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、反復投与、長期安全性試験				
目的	発作頻発又は急性群発発作を有する外国人患者に対するジアゼパム点鼻液の長期安全性を評価する。				
対象	6～65歳の外国人男性及び女性にてんかん患者163例（6～11歳：45例、12歳以上：118例） 〈主な選択基準〉 1. 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平均2ヵ月に1回（すなわち、年に平均6回）必要と判断される患者 2. 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				
投与方法	12ヵ月の期間内の発作発現時に、必要に応じて以下の表のとおりジアゼパム点鼻液を鼻腔内投与した。				
	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)	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
＊ 体重は小数点以下の値を四捨五入。必要に応じて最初の投与から4～12時間後に2回目の投与を可能とした。					
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。 データは投与群ごとにまとめる。 年齢に基づいたサブグループ（6～11歳群、12歳以上群）解析を実施した。				

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（抜粋）

5.1 国内第Ⅲ相試験で本剤が投与された患者、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]

臨床成績

◆ 患者背景

		5mg (N=9)	10mg (N=54)	15mg (N=46)	20mg (N=54)	合計 (N=163)
性別	男性	2	28 (51.9)	15 (32.6)	29 (53.7)	74 (45.4)
	女性	7	26 (48.1)	31 (67.4)	25 (46.3)	89 (54.6)
年齢 (歳)、平均値±標準偏差		9.3±6.54	12±9.02	27.1±13.94	33.1±13.09	23.1±15.11
人種	白人	7	42 (77.8)	40 (87.0)	45 (83.3)	134 (82.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	7 (13.0)	4 (8.7)	4 (7.4)	16 (9.8)
	アジア人	1	3 (5.6)	0	0	4 (2.5)
	ハワイ先住民又は他の太平洋諸島人	0	0	1 (2.2)	4 (7.4)	5 (3.1)
	その他	0	2 (3.7)	1 (2.2)	1 (1.9)	4 (2.5)

n (%)

◆ ジアゼパム点鼻液の曝露状況

N : 患者数

		5mg (N=9)	10mg (N=54)	15mg (N=46)	20mg (N=54)	合計 (N=163)
曝露期間	6ヵ月未満	1	3 (5.6)	2 (4.3)	3 (5.6)	9 (5.5)
	6ヵ月以上12ヵ月未満	3	4 (7.4)	7 (15.2)	7 (13.0)	21 (12.9)
	12ヵ月以上	5	47 (87.0)	37 (80.4)	44 (81.5)	133 (81.6)
投与回数	1～2回	4	8 (14.8)	3 (6.5)	8 (14.8)	23 (14.1)
	3～10回	1	14 (25.9)	15 (32.6)	12 (22.2)	42 (25.8)
	11～20回	0	12 (22.2)	11 (23.9)	9 (16.7)	32 (19.6)
	21～40回	2	11 (20.4)	10 (21.7)	12 (22.2)	35 (21.5)
	40回超	2	9 (16.7)	7 (15.2)	13 (24.1)	31 (19.0)
月平均で2回以上の投与		4	25 (46.3)	24 (52.2)	33 (61.1)	86 (52.8)

n (%)

◆ ジアゼパム点鼻液の投与状況

N : 投薬回数

	5mg (N=221)	10mg (N=1238)	15mg (N=1026)	20mg (N=1905)	合計 (N=4390)
問題なく投与できた	220 (99.5)	1233 (99.6)	1010 (98.4)	1885 (99.0)	4348 (99.0)
投与エラー	1 (0.5)	5 (0.4)	16 (1.6)	20 (1.0)	42 (1.0)
投与エラーの理由					
部分的投与	1 (0.5)	2 (0.2)	10 (1.0)	9 (0.5)	22 (0.5)
投与タイミングが不適切	0	0	5 (0.5)	10 (0.5)	15 (0.3)
噴霧器の不具合	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.05)
投与ミス	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.02)
不明	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.05)

n (%)

安全性

12ヵ月長期投与安全性（安全性解析対象集団）

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。

本試験において、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。

◆副作用の発現割合

器官別大分類 基本語	5mg (N=9)	10mg (N=54)	15mg (N=46)	20mg (N=54)	合計 (N=163)
全副作用	0	7 (13.0)	11 (23.9)	12 (22.2)	30 (18.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	4 (7.4)	6 (13.0)	9 (16.7)	19 (11.7)
鼻部不快感	—	—	4 (8.7)	6 (11.1)	10 (6.1)
鼻出血	—	2 (3.7)	1 (2.2)	—	3 (1.8)
咳嗽	—	—	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (1.2)
鼻痛	—	—	—	2 (3.7)	2 (1.2)
鼻漏	—	—	—	2 (3.7)	2 (1.2)
鼻粘膜障害	—	1 (1.9)	—	—	1 (0.6)
鼻そう痒症	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.6)
咽喉刺激感	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.6)
扁桃肥大	—	1 (1.9)	—	—	1 (0.6)
神経系障害	—	1 (1.9)	7 (15.2)	6 (11.1)	14 (8.6)
頭痛	—	—	1 (2.2)	3 (5.6)	4 (2.5)
味覚異常	—	—	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (1.8)
傾眠	—	—	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (1.8)
片頭痛	—	—	2 (4.3)	—	2 (1.2)
嗜眠	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.6)
意識消失	—	—	1 (2.2)	—	1 (0.6)
感覚統合機能障害	—	1 (1.9)	—	—	1 (0.6)
眼障害	—	1 (1.9)	2 (4.3)	2 (3.7)	5 (3.1)
眼刺激	—	1 (1.9)	—	1 (1.9)	2 (1.2)
流涙増加	—	—	2 (4.3)	—	2 (1.2)
眼充血	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	—	1 (2.2)	2 (3.7)	3 (1.8)
疲労	—	—	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (1.2)
投与部位疼痛	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.6)

臨床成績

器官別大分類 基本語	5mg (N=9)	10mg (N=54)	15mg (N=46)	20mg (N=54)	合計 (N=163)
胃腸障害	—	—	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (1.2)
悪心	—	—	1 (2.2)	—	1 (0.6)
レッチング	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.6)
精神障害	—	—	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (1.2)
不眠症	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.6)
睡眠障害	—	—	1 (2.2)	—	1 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害	—	1 (1.9)	—	—	1 (0.6)
発疹	—	1 (1.9)	—	—	1 (0.6)

n (%)
MedDRA (version 20.1)

6～11歳及び12歳以上の集団における安全性 (サブグループ解析)

6～11歳では、6.7% (3例/45例) に副作用が認められた (鼻出血、扁桃肥大、眼刺激：各1例、2.2%)。12歳以上では22.9% (27例/118例) に副作用が認められ、1%以上にみられた副作用は、鼻部不快感 (10例、8.5%)、頭痛 (4例、3.4%)、味覚異常及び傾眠 (各3例、2.5%)、咳嗽、鼻出血、鼻痛、鼻漏、片頭痛、流涙増加及び疲労 (各2例、1.7%) であった。

◆副作用の発現割合 (6～11歳)

器官別大分類 基本語	5mg (N=7)	10mg (N=33)	15mg (N=4)	20mg (N=1)	合計 (N=45)
全副作用	0	3 (9.1)	0	0	3 (6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	2 (6.1)	—	—	2 (4.4)
鼻出血	—	1 (3.0)	—	—	1 (2.2)
扁桃肥大	—	1 (3.0)	—	—	1 (2.2)
眼障害	—	1 (3.0)	—	—	1 (2.2)
眼刺激	—	1 (3.0)	—	—	1 (2.2)

n (%)
MedDRA (version 20.1)

◆副作用の発現割合（12歳以上）

器官別大分類 基本語	5mg (N=2)	10mg (N=21)	15mg (N=42)	20mg (N=53)	合計 (N=118)
全副作用	0	4 (19.0)	11 (26.2)	12 (22.6)	27 (22.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	2 (9.5)	6 (14.3)	9 (17.0)	17 (14.4)
鼻部不快感	—	—	4 (9.5)	6 (11.3)	10 (8.5)
咳嗽	—	—	1 (2.4)	1 (1.9)	2 (1.7)
鼻出血	—	1 (4.8)	1 (2.4)	—	2 (1.7)
鼻痛	—	—	—	2 (3.8)	2 (1.7)
鼻漏	—	—	—	2 (3.8)	2 (1.7)
鼻粘膜障害	—	1 (4.8)	—	—	1 (0.8)
鼻そう痒症	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
咽喉刺激感	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
神経系障害	—	1 (4.8)	7 (16.7)	6 (11.3)	14 (11.9)
頭痛	—	—	1 (2.4)	3 (5.7)	4 (3.4)
味覚異常	—	—	2 (4.8)	1 (1.9)	3 (2.5)
傾眠	—	—	2 (4.8)	1 (1.9)	3 (2.5)
片頭痛	—	—	2 (4.8)	—	2 (1.7)
嗜眠	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
意識消失	—	—	1 (2.4)	—	1 (0.8)
感覚統合機能障害	—	1 (4.8)	—	—	1 (0.8)
眼障害	—	—	2 (4.8)	2 (3.8)	4 (3.4)
流涙増加	—	—	2 (4.8)	—	2 (1.7)
眼刺激	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
眼充血	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	—	1 (2.4)	2 (3.8)	3 (2.5)
疲労	—	—	1 (2.4)	1 (1.9)	2 (1.7)
投与部位疼痛	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
胃腸障害	—	—	1 (2.4)	1 (1.9)	2 (1.7)
悪心	—	—	1 (2.4)	—	1 (0.8)
レッチング	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
精神障害	—	—	1 (2.4)	1 (1.9)	2 (1.7)
不眠症	—	—	—	1 (1.9)	1 (0.8)
睡眠障害	—	—	1 (2.4)	—	1 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害	—	1 (4.8)	—	—	1 (0.8)
発疹	—	1 (4.8)	—	—	1 (0.8)

3. 海外第 I / II a相臨床試験：DIAZ.001.08試験（海外データ）⁷⁾

7) 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（DIAZ.001.08試験）（承認時評価資料）

一部承認外の効能又は効果の成績が含まれますが、承認時評価資料のためご紹介します。

◆試験概要

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、単回投与、薬物動態、安全性試験			
目的	2歳以上6歳未満の外国人小児てんかん患者に対するジアゼパム点鼻液の薬物動態及び180日間の安全性を評価する。			
対象	2歳以上6歳未満の外国人小児てんかん患者（男性及び女性）35例 〈主な選択基準〉 1. 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 2. 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			
投与方法	180日間の期間内の発作発現時に必要な応じてジアゼパム点鼻液5mg、10mg又は15mgを年齢・体重に基づき以下の表のとおり鼻腔内投与した。			
	年齢／体重別の投与量		投与	
	2歳以上6歳未満（0.5mg/kg）	用量（mg）	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
* 体重は小数点以下の値を四捨五入。				
評価項目	薬物動態：薬物動態パラメータ（C _{max} 及びAUC _{0-6h} など） 安全性：副作用 など			
解析計画	薬物動態の解析は、PK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）、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。			

◆患者背景

		5mg (N=3)	10mg (N=28)	15mg (N=4)	合計 (N=35)
性別	男性	1	18 (64.3)	2	21 (60.0)
	女性	2	10 (35.7)	2	14 (40.0)
年齢（歳）、平均値±標準偏差		2.73±0.945	3.91±0.907	5.03±0.263	3.93±0.990
年齢区分	2, 3歳	3	15 (53.6)	0	18 (51.4)
	4, 5歳	0	13 (46.4)	4	17 (48.6)
体重（kg）、平均値±標準偏差		11.07±0.115	16.62±2.087	29.10±4.022	17.57±5.001
人種	白人	3	20 (71.4)	2	25 (71.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	4 (14.3)	0	4 (11.4)
	その他	0	4 (14.3)	2	6 (17.2)

n (%)

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（抜粋）
5.1 国内第Ⅲ相試験で本剤が投与された患者、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]

薬物動態

「薬物動態 血中濃度 (4)」(p.30) 参照。

安全性

副作用 (安全性解析対象集団)

副作用は20.0% (7/35例) に認められ、その内訳は表のとおりであった。

本試験において、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。

◆副作用の発現割合

器官別大分類 基本語	5mg (N=3)	10mg (N=28)	15mg (N=4)	合計 (N=35)
全副作用	1	5 (17.9)	1	7 (20.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	2 (7.1)	—	3 (8.6)
鼻粘膜障害	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)
鼻浮腫	1	—	—	1 (2.9)
鼻漏	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)
眼障害	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)
眼瞼炎	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)
胃腸障害	1	—	—	1 (2.9)
嘔吐	1	—	—	1 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	—	1	1 (2.9)
投与部位疼痛	—	—	1	1 (2.9)
感染症及び寄生虫症	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)
誤嚥性肺炎	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)
神経系障害	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)
傾眠	—	1 (3.6)	—	1 (2.9)

n (%)
MedDRA (version 25.1)

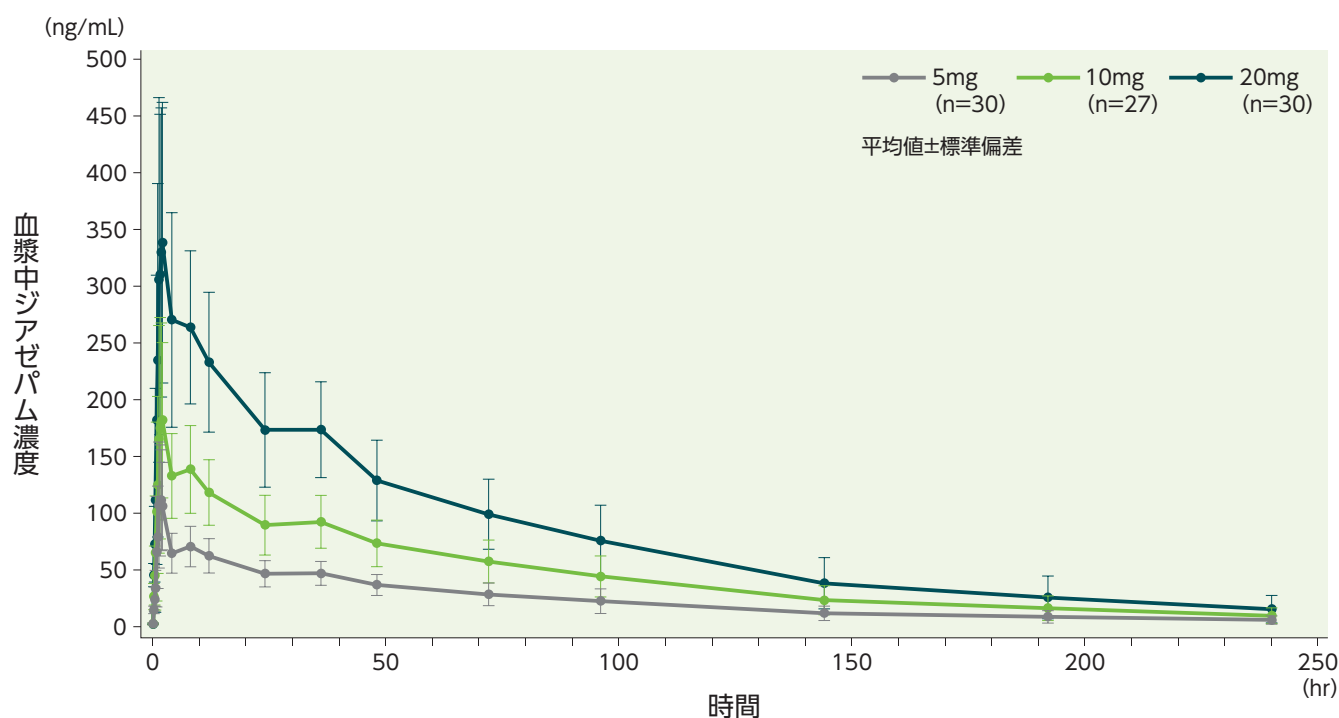
薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回鼻腔内投与（健康成人男性）⁸⁾

日本人健康成人30例に本剤（5、10、20mg）を単回鼻腔内投与したときの、ジアゼパムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）の平均値は54.82～56.23時間であった。最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び0時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_t ）の平均値は、用量に依存した増加が認められた。

◆ジアゼパム単回鼻腔内投与後の血漿中濃度推移



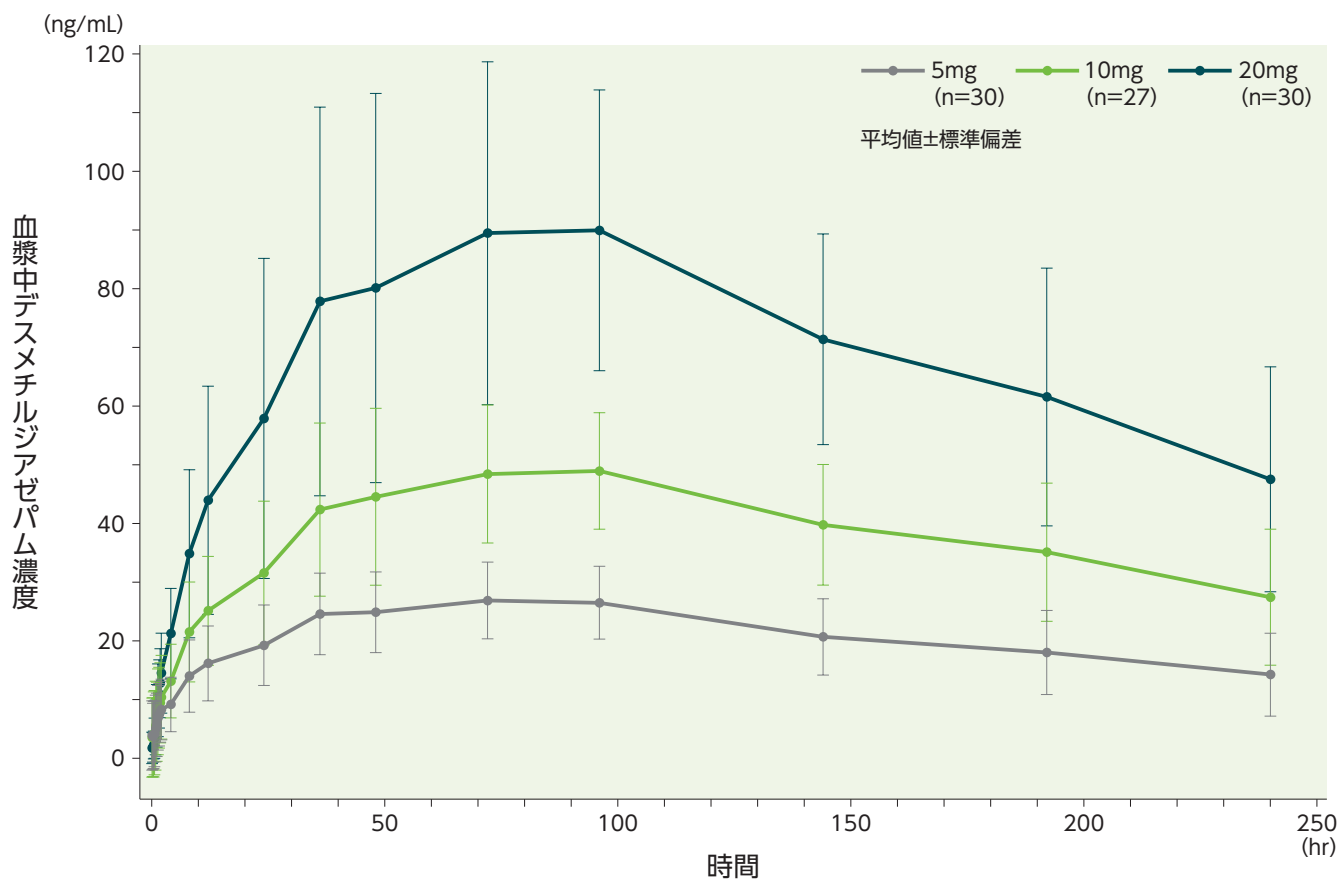
◆ジアゼパム単回鼻腔内投与後の薬物動態パラメータ

用量 (例数)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_t (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
5mg (N=30)	135±52.8	1.50 (0.75-4.00)	5097±1610	56.2±21.1
10mg (N=27)	226±88.1	2.00 (0.75-8.00)	10389±3110	54.8±20.9
20mg (N=30)	418±140	2.00 (0.50-8.00)	18982±5421	55.9±22.4

平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値（範囲）
 C_{max} ：最高血漿中濃度、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 AUC_t ：0時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、 $T_{1/2}$ ：血漿中濃度消失半減期

また、主代謝物であるデスメチルジアゼパムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

◆ジアゼパム単回鼻腔内投与後のデスメチルジアゼパムの血漿中濃度推移



◆ジアゼパム単回鼻腔内投与後のデスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータ

用量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
5mg (N=30)	28.5±6.34	96.0 (36.0-144)	9933±5579 ^{a)}	205±140 ^{a)}
10mg (N=27)	53.2±12.6	96.0 (36.0-192)	15648±7024 ^{b)}	159±99.6 ^{b)}
20mg (N=30)	98.3±28.6	96.0 (36.0-240)	29157±11199 ^{c)}	168±107 ^{c)}

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値 (範囲)
 C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、AUC_{inf} : 0時間から無限大時間に外挿した血漿中濃度一時間曲線下面積、T_{1/2} : 血漿中濃度消失半減期
 a) N=27、b) N=19、c) N=23

薬物動態

(2) 単回鼻腔内投与（健康成人男女：外国人データ）⁹⁾

外国人健康成人36例にジアゼパム点鼻液（5、10、20mg）を単回鼻腔内投与したとき又は4時間間隔で2回鼻腔内投与したとき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は以下のとおりであった。

◆血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ

	用量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
単回鼻腔内投与	5mg (N=32)	85.6±57.5	1.50 (0.33-8)	2411±1164 ^{a)}	70±30 ^{a)}
	10mg (N=31)	134±85.7	1.50 (0.75-36)	4505±2528 ^{b)}	71±32 ^{b)}
	20mg (N=32)	235±138	1.38 (0.50-8)	9168±5055 ^{c)}	74±36 ^{c)}
4時間間隔で 2回鼻腔内投与	10mg/回 (N=29)	180±122	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）

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{inf}：0時間から無限大時間に外挿した血漿中濃度—時間曲線下面積、T_{1/2}：血漿中濃度消失半減期

a) N=25、b) N=27、c) N=26

◆血漿中デスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータ

	用量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
単回鼻腔内投与	5mg (N=32)	11.7±5.59	96 (8-240)	3229±1626 ^{a)}	91±46 ^{a)}
	10mg (N=31)	19.3±11.8	96 (12-240)	4503±1651 ^{a)}	68±20 ^{a)}
	20mg (N=32)	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	10mg/回 (N=29)	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）

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{inf}：0時間から無限大時間に外挿した血漿中濃度—時間曲線下面積、T_{1/2}：血漿中濃度消失半減期

a) N=5、b) N=7、c) N=4

(3) 単回鼻腔内投与（小児及び成人てんかん患者：外国人データ）¹⁰⁾

6～65歳のてんかん患者47例に、ジアゼパム点鼻液（10、15、20mg^{注)}）を非発作時及び発作時に単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 6歳以上12歳未満は0.3mg/kg、12歳以上は0.2mg/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

	用量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)
非発作時	全体 (N=47)	189±110	2.00 (0.47-12.0)	615±368
	10mg (N=11)	213±145	2.05 (0.78-6.00)	719±519
	15mg (N=14)	176±106	1.88 (0.47-5.23)	570±340
	20mg (N=22)	185±95.2	2.00 (0.75-12.0)	592±297
発作時	全体 (N=47)	164±87.7	2.17 (0.50-12.3)	532±313
	10mg (N=11)	163±84.0	1.77 (1.00-3.18)	534±352
	15mg (N=15)	165±100	3.18 (0.50-12.3)	550±358
	20mg (N=21)	163±84.6	2.83 (0.75-8.08)	518±270

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（範囲）

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-6h}：0時間から6時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

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（抜粋）

5.1 国内第Ⅲ相試験で本剤が投与された患者、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]

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、5～20mg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回の投与ができる。ただし、6歳未満の小児の1回量は15mgを超えないこと。

薬物動態

(4) 単回鼻腔内投与（小児てんかん患者：外国人データ）⁷⁾

2歳以上6歳未満の小児てんかん患者35例（2, 3歳：18例、4, 5歳：17例）に、ジアゼパム点鼻液（5、10、15mg^{注)}）を単回鼻腔内投与したときのジアゼパムの薬物動態の結果は以下のとおりであった。

注) 0.5mg/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

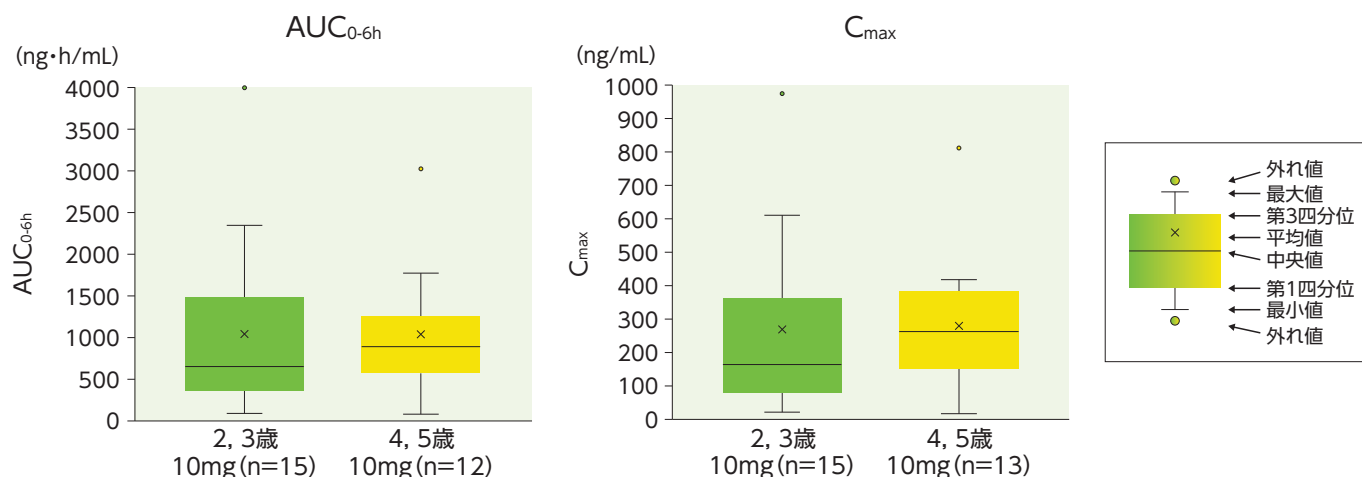
	用量 (例数)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
2, 3歳	5mg (N=3)	391±212	94.3±60.3	5.35 (2.10-6.13)
	10mg (N=15)	1042±1027	269±259	3.08 (1.37-6.07)
4, 5歳	10mg (N=13)	1038±764 ^{a)}	280±199	3.15 (1.20-6.07)
	15mg (N=4)	847±776	243±249	4.43 (1.37-6.05)

a) N=12

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（範囲）

AUC_{0-6h}：0時間から6時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

◆ジアゼパム10mg単回鼻腔内投与後のAUC_{0-6h}及びC_{max}のBox plot【小児てんかん患者（2, 3歳及び4, 5歳）】



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（抜粋）

5.1 国内第Ⅲ相試験で本剤が投与された患者、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]

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、5～20mg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15mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

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	
6kg以上 12kg未満	10kg以上 19kg未満	14kg以上 28kg未満	5mg
12kg以上 23kg未満	19kg以上 38kg未満	28kg以上 51kg未満	10mg
23kg以上	38kg以上 56kg未満	51kg以上 76kg未満	15mg
	56kg以上	76kg以上	20mg

2. 吸収（健康成人男女：外国人データ）^{2,3)}

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、ジアゼパム静脈内投与に対するジアゼパム点鼻液投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（ $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比）は97%であった。

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。

3. 分布

血漿蛋白結合率（外国人データ）¹¹⁾

ジアゼパム及びその代謝物デスメチルジアゼパムの血漿蛋白結合率はいずれも98%であった。

分布容積⁸⁾

日本人健康成人に本剤（5、10、20mg）を単回鼻腔内投与した時のジアゼパムの見かけの分布容積（ V_z/F ）は74.20～81.40Lであった。

4. 代謝（*in vitro*、外国人データ）

ジアゼパムは主として肝薬物代謝酵素CYP2C19及びCYP3A4により代謝される¹²⁾。

5. 排泄（外国人データ）

ジアゼパムは主に硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体として尿中排泄された¹³⁾。

薬効薬理

1. 作用機序

GABAは中枢神経系において主要な抑制性の神経伝達物質であり、その受容体のひとつであるGABA_A受容体は神経伝達の制御において重要な働きを担っている。ジアゼパムはベンゾジアゼピン系薬剤であり、GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合してアロステリック調節因子として作用し、その結果、GABA作動性神経伝達が増強されることが関与していると考えられている¹⁴⁾。

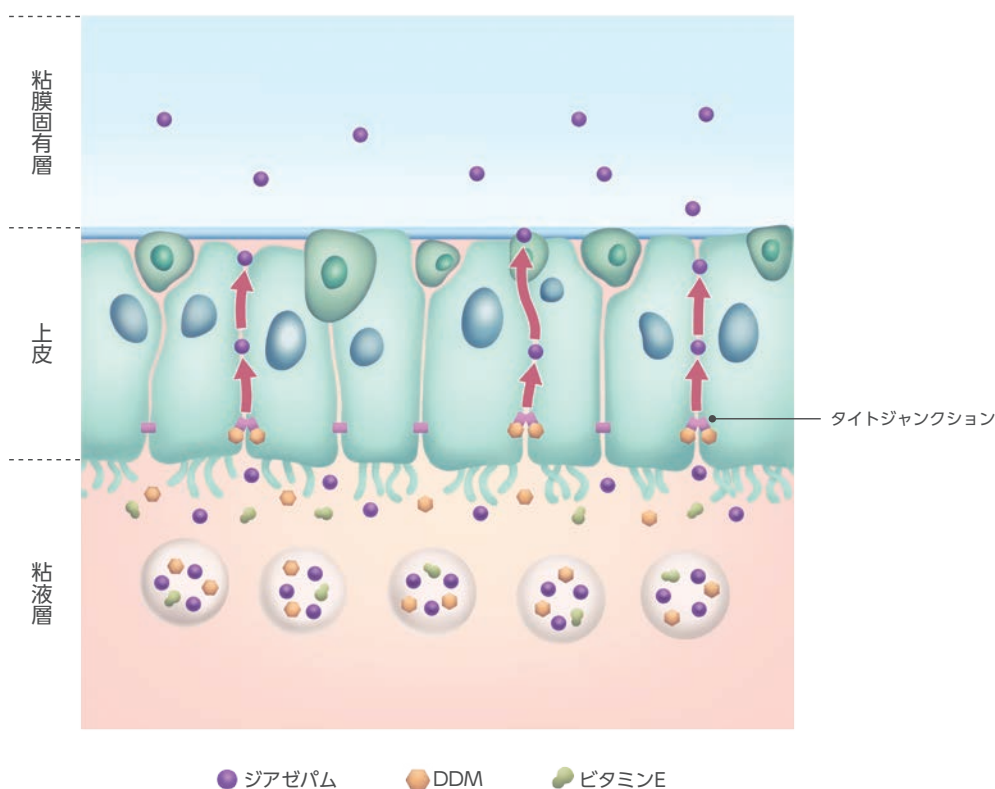
14) Gidal B, et al.: Epilepsia. 2022; 63: S34-S44

[本研究はNeurelis社の支援により行われた。著者にNeurelis社よりコンサルタント料を受領している者が含まれる。]

2. 鼻腔から脳内への移行経路

スピジアには、ジアゼパムの可溶化剤として主にトコフェロール（ビタミンE）が、吸収促進剤としてドデシルマルトシド（DDM、Intravail[®] A3）が含まれている（ドデシルマルトシドは、アルキルグリコシドとして知られる非イオン性系界面活性剤に分類される）。トコフェロールはジアゼパムの溶解度を高め、ドデシルマルトシドは粘膜の電気抵抗や粘度、膜流動性を変化させ、一時的に細胞間結合（タイトジャンクション）をゆるめて粘膜の透過性を増加させることでジアゼパムの吸収を高め、傍細胞経路及び細胞内経路による経粘膜輸送を促進させると考えられる¹⁵⁾。

◆Intravail[®] A3技術によるジアゼパムの経粘膜輸送¹⁵⁾



15) Chung S, et al.: Epilepsy Behav Rep. 2023; 21: 100581

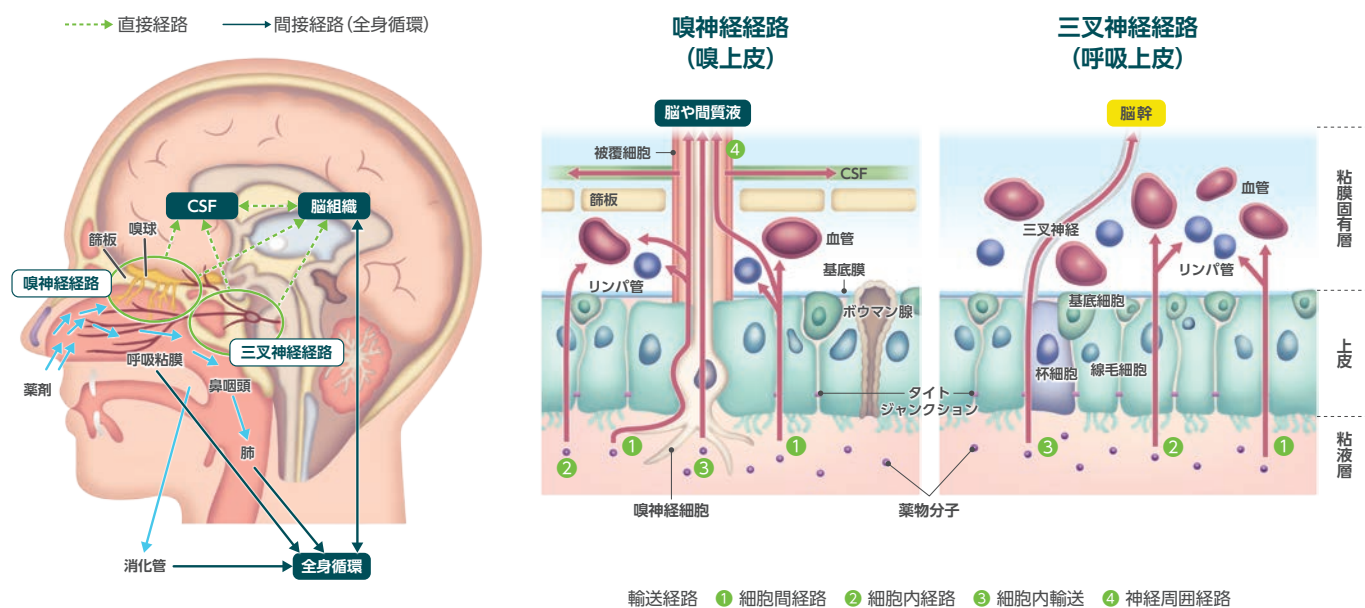
[本研究はNeurelis社の支援により行われた。著者にNeurelis社の社員及び株主、コンサルタント料を受領している者などが含まれる。]

鼻腔内投与されたジアゼパムは、鼻粘膜から受動輸送で吸収され鼻粘膜下の毛細血管やリンパ管から全身循環に入り、血液脳関門を通過して脳内に移行する¹⁵⁻¹⁸⁾。

また、鼻腔には嗅粘膜上皮組織に嗅神経が、呼吸粘膜上皮組織に三叉神経が局在しており、嗅神経や三叉神経あるいは鼻粘膜近傍に存在する脳脊髄液（CSF）などを介して、薬物が鼻腔から脳へ直接送達される可能性が示唆されている。その経路として、鼻粘膜上皮細胞から受動的にCSFや嗅球へ拡散する経路、エンドサイトーシスにより嗅神経細胞に取り込まれ軸索輸送を介して嗅球へ到達する経路、さらには三叉神経を介して脳幹に達する経路などが考えられている¹⁵⁻¹⁸⁾。

ラットを対象とした試験¹⁵⁾において、ジアゼパム鼻腔内投与後の前脳、後脳、嗅球、三叉神経、脳脊髄液のジアゼパム濃度の t_{max} は3分で、血漿中濃度の t_{max} の4.5分より短かった。また、鼻腔内投与では、他の投与経路（静脈内、筋肉内、直腸投与）の回帰直線よりも低濃度で発作抑制効果が発現する傾向がみられた。血漿中ジアゼパム濃度から予測される時間よりも早く効果が発現していることから、鼻腔内から脳へ直接送達された薬剤が作用している可能性がある〔「薬効薬理 非臨床試験」(p.34、35) 参照〕。

◆ 鼻腔内投与による薬物送達経路^{15,16)}



15) Chung S, et al.: Epilepsy Behav Rep. 2023; 21: 100581

[本研究はNeurelis社の支援により行われた。著者にNeurelis社の社員及び株主、コンサルタント料を受領している者などが含まれる。]

16) Cloyd J, et al.: Epilepsia. 2021; 62: 846-856

[本研究はNeurelis社の支援により行われた。著者にNeurelis社の社員及び株主、コンサルタント料を受領している者などが含まれる。] より作図

3. 非臨床試験

ジアゼパム鼻腔内投与による血漿中及び脳の各組織のジアゼパム濃度及び発作抑制（ラット）¹⁹⁾

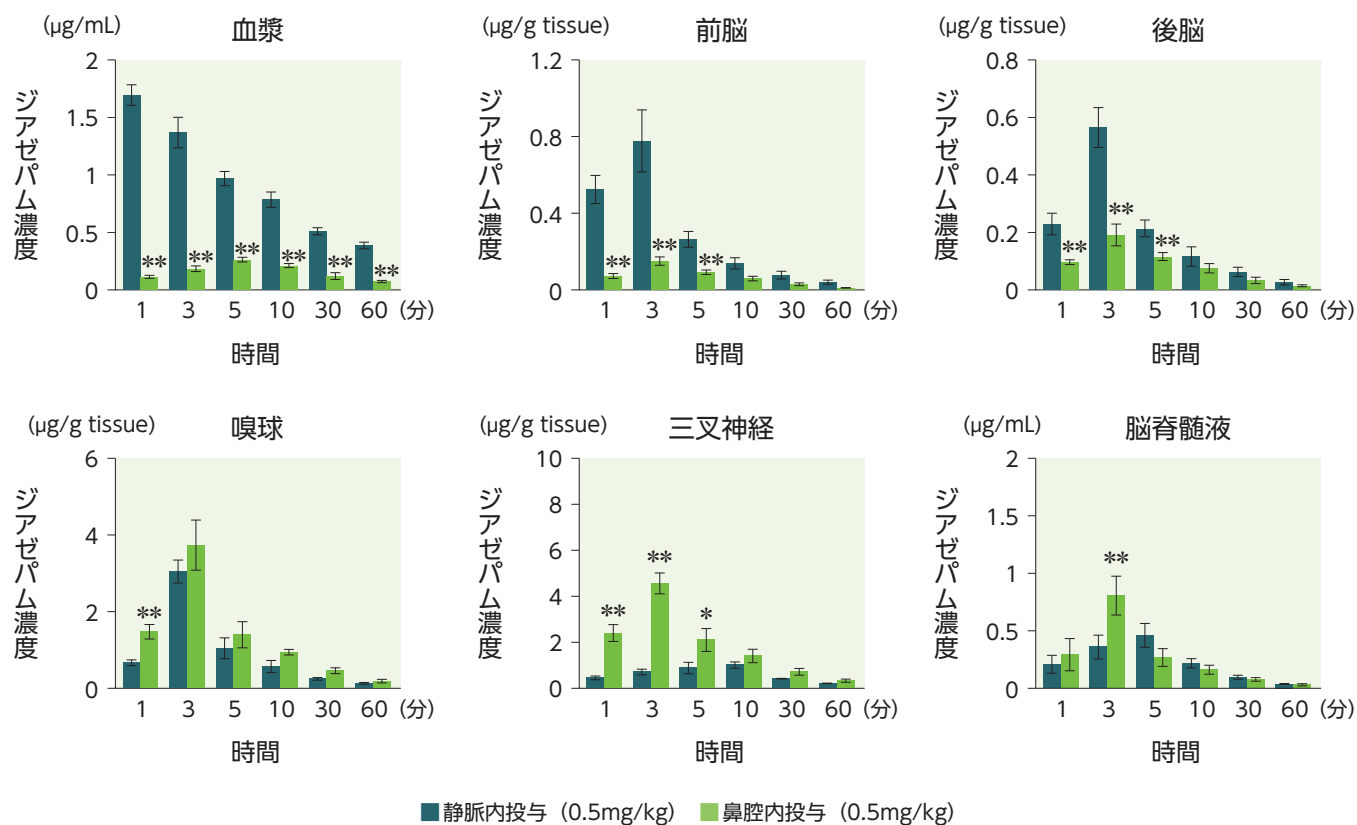
ラットに、ジアゼパム（0.5mg/kg）を静脈内投与もしくは鼻腔内投与したときの血漿中及び前脳、後脳、嗅球、三叉神経、脳脊髄液中の濃度推移は以下のとおりであった。鼻腔内投与後の前脳、後脳、嗅球、三叉神経、脳脊髄液のジアゼパム濃度の t_{max} は3分で、血漿中濃度の t_{max} の4.5分より短かった。鼻腔内投与3分後の嗅球、三叉神経、脳脊髄液中のジアゼパム濃度は、静脈内投与3分後よりも、それぞれ1.2倍、4.6倍及び1.8倍高かった。

◆ 静脈投与及び鼻腔内投与後における血漿、前脳、後脳、嗅球、三叉神経、脳脊髄液中のジアゼパム濃度

平均値±標準誤差（n=3）

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

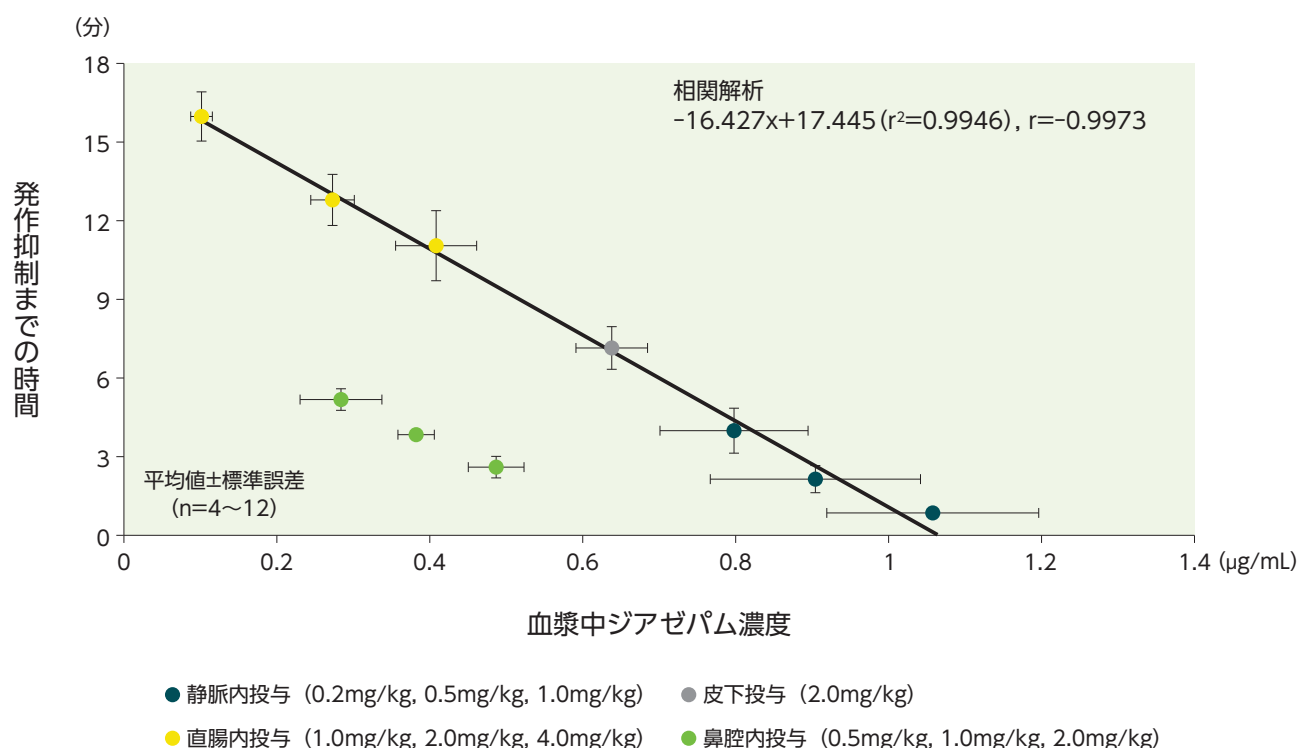
（vs. 静脈内投与, t検定）



ペンテトラゾール誘発てんかん重積状態モデルラット※にジアゼパムを静脈内（0.2、0.5又は1.0mg/kg）、皮下（2.0mg/kg）、直腸内（1.0、2.0又は4.0mg/kg）、鼻腔内（0.5、1.0又は2.0mg/kg）に投与したときの発作抑制までの時間と血漿中ジアゼパム濃度の関係は以下のとおりであり、鼻腔内以外の3つの投与経路の相関解析で血漿中ジアゼパム濃度と発作抑制までの時間の間に相関が得られた（ $r=-0.997$ 、 $p=0.00001$ ）。一方、鼻腔内投与では、ほかの3つの投与経路の回帰直線よりも低濃度で発作抑制効果が発現する傾向がみられた。発作抑制までの時間でみると、血漿中ジアゼパム濃度から予測されるよりも早く効果が発現した。

※Wistarラットにペンテトラゾール（120mg/kg）を腹腔内投与後、強直間代性けいれんが5分間持続した個体を用いた。

◆ 静脈内投与、皮下投与、直腸内投与、鼻腔内投与後の発作抑制時間と血漿中ジアゼパム濃度



安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

スピジアの有効成分であるジアゼパムは、神経症における不安・緊張・抑うつ、てんかん重積状態におけるけいれん抑制などの効能又は効果で注射液が承認されていることから、安全性薬理試験は実施しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性（ラット、イヌ）²⁰⁾

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80mg/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（ラット、イヌ）²⁰⁾

ラット（4週間反復投与後、4週間休薬観察）

Sprague Dawleyラット（雌雄、各1群15例）にジアゼパム点鼻液を週1、3又は6回の頻度（それぞれの投与量は8、24又は48mg/週）で28日間にわたって鼻腔内滴下投与した。29日目に1群あたり10例を剖検し、30日間の休薬期間後に残りの1群あたり5例を剖検した。試験期間中に死亡はなく、臨床所見、剖検、病理学的検査において、ジアゼパム投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。無毒性量は8mg/日（48mg/週）と推定された。

イヌ（4週間反復投与後、4週間休薬観察）

ビーグル犬（雌雄）にジアゼパム点鼻液を週1（各1群4例）、3（各1群6例）又は6（各1群6例）回の頻度で28日間にわたって鼻腔内投与した。ジアゼパム投与量はそれぞれ78、234及び468mg/週とした。29日目に1群あたり4例を剖検し、33日間の休薬期間後に残りを剖検した。試験期間中に死亡はなく、臨床所見、剖検、病理学的検査において、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。無毒性量は78mg/日（468mg/週）と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

スピジアは、有効成分であるジアゼパムの投与経路変更となる新投与経路医薬品に該当するため、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

ジアゼパムの鼻腔内投与によるがん原性試験は実施しなかった。ラット及びマウスにジアゼパム75mg/kg/日 [mg/mm²ベースで最大推奨臨床用量（0.6mg/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²¹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

ジアゼパムの鼻腔内投与による生殖発生毒性試験は実施しなかった。

マウス及びハムスターにジアゼパムを100mg/kg以上 (mg/m^2 ベースで最大推奨臨床用量の約8倍) の用量で単回経口投与したときに催奇形性が報告されている²²⁾。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交配前及び交配期間中並びに妊娠及び授乳期を通じて100mg/kg/日 (mg/m^2 ベースで最大推奨臨床用量の約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。80mg/kg/日 (mg/m^2 ベースで最大推奨臨床用量の約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²³⁾。

(6) 局所刺激性試験 (ウサギ)²⁴⁾

ニュージーランド白色種ウサギ (オス、1群5例) にIntravail® A3を0.5%以下の濃度で含有するジアゼパム点鼻液製剤 [液剤 (100mg/mL) 及び懸濁剤 (200mg/mL)] を50 μL の用量で鼻腔内に単回投与した。投与から24時間後に鼻腔部の肉眼的剖検及び病理組織学的検査を実施したところ、刺激性又はその他の重大な影響を示唆する所見はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性試験

ジアゼパムの鼻腔内投与による依存性試験は実施していないが、ジアゼパムは他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に連用により乱用される可能性がある。ジアゼパム点鼻液を継続投与する場合は、治療上の必要性を十分に検討し、投与頻度は5日に1回以下かつ月5回以下とすることが推奨されている²⁵⁾。

有効成分に関する理化学的知見

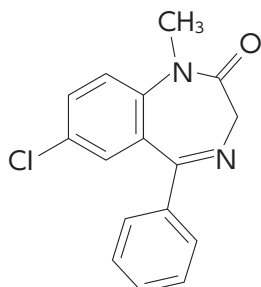
一般名：ジアゼパム（Diazepam）（JAN）

化学名：7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O

分子量：284.74

構造式：



性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。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。

製剤学的事項

◆製剤の各種条件下における安定性^{注, 26)}

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	スプレーポンプで着装した ゴム栓付ガラスバイアル	32ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	スプレーポンプで着装した ゴム栓付ガラスバイアル	6ヵ月	規格内 ^{注)}
苛酷試験 (光安定性試験)	白色蛍光ランプ (10800lx) 紫外線 (8.5W/m ²) 保存温度：25℃	スプレーポンプで着装した ゴム栓付ガラスバイアル	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 200W・h/m ² 以上	光の影響は認められなかった

注) 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ヵ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。

測定項目：性状、ドデシルマルトシド（Intravail® A3）、純度試験、含量等

取扱い上の注意

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

規制区分：向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：室温保存

有効期間：32ヵ月

包装

スピジア点鼻液5mg 0.1mL [1容器]

スピジア点鼻液7.5mg 0.1mL [1容器]

スピジア点鼻液10mg 0.1mL [1容器]



関連情報

承認番号	スピジア点鼻液5mg	30700AMX00101
	スピジア点鼻液7.5mg	30700AMX00102
	スピジア点鼻液10mg	30700AMX00103
承認年月	2025年6月	
薬価基準収載年月	2025年10月	
販売開始年月	—	
再審査期間満了年月	2035年6月（10年）	
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。	
保険給付上の注意	—	

主要文献

- 1) 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2023. 診断と治療社
- 2) 社内資料：外国人健康成人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（DIAZ.001.01試験）
- 3) Rabinowicz AL, et al.: Drugs R D. 2021; 21: 361-369
- 4) 社内資料：ジアゼパムの国内第Ⅲ相臨床試験（NRL-1J02試験）（承認時評価資料）
- 5) 社内資料：ジアゼパムの海外第Ⅲ相臨床試験（DIAZ.001.05試験）（承認時評価資料）
- 6) Wheless JW, et al.: Epilepsia. 2021; 62: 2485-2495
- 7) 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（DIAZ.001.08試験）（承認時評価資料）
- 8) 社内資料：日本人健康成人を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（NRL-1J01試験）
- 9) 社内資料：外国人健康成人を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（DIAZ.001.02試験）
- 10) 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（DIAZ.001.04試験）
- 11) 社内資料：ジアゼパムの分布
- 12) 社内資料：ジアゼパムの代謝
- 13) Mandelli M, et al.: Clin Pharmacokinet. 1978; 3: 72-91
- 14) Gidal B, et al.: Epilepsia. 2022; 63: S34-S44
- 15) Chung S, et al.: Epilepsy Behav Rep. 2023; 21: 100581
- 16) Cloyd J, et al.: Epilepsia. 2021; 62: 846-856
- 17) Crowe TP, et al.: Life Sci. 2018; 195: 44-52
- 18) 武田真莉子：日薬理誌. 2017; 150: 148-152
- 19) Watanabe K, et al.: Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2023; 13: 44-56
- 20) 社内資料：ジアゼパムの毒性試験
- 21) 社内資料：ジアゼパムのがん原性試験
- 22) Diastat® Prescribing Information. Food and Drug Administration
- 23) 社内資料：ジアゼパムの生殖発生毒性試験
- 24) 社内資料：ジアゼパムの局所刺激性試験
- 25) VALTOCO® (diazepam nasal spray) Prescribing Information (2025年4月)
- 26) 社内資料：スピジアの安定性試験

製造販売業者の氏名又は 名称及び住所 （文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売元

アキュリスファーマ株式会社

東京都港区北青山2-14-4 the ARGYLE aoyama 6F

文献請求先及び問い合わせ先

アキュリスコールセンター

〒107-0061 東京都港区北青山2-14-4

フリーダイヤル：0120-46-4193

受付時間：9：00～17：00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）

